# Corrigé et barème – Antibiorésistance : variation génétique bactérienne

Mutations spontanées ou induites dans des populations bactériennes immenses ; antibiogramme et CMI ; protocole d'apparition de mutants résistants et taux d'apparition des résistances ; sélection des résistants par les antibiotiques, compétition et multirésistance ; usages en santé humaine, vétérinaire et agricole et bases de données ; santé publique et usage responsable des antibiotiques.

Durée : 120 min – Calculatrice interdite – Sur 20 points · Spe-svt 1re

## Exercice 1 – Mobiliser ses connaissances ★★ *(8 pts)*

a) **Origine de la variation** : les bactéries ont un chromosome unique et se divisent très vite (toutes les 20 min environ pour *E. coli*) : une infection compte des milliards de cellules. À chaque réplication, des **mutations** spontanées, rares et **aléatoires**, apparaissent ; certaines rendent la bactérie résistante. Avec une fréquence de $10^{-8}$ et $10^{9}$ bactéries, une dizaine de mutants résistants sont présents **avant** tout traitement, invisibles à l'antibiogramme, qui teste la population dans son ensemble. Avec un seul exemplaire du gène, la mutation s'exprime aussitôt et passe à tout le clone. **Sélection** : l'antibiotique tue ou bloque les sensibles ; les mutants résistants survivent et, débarrassés de leurs **compétitrices**, se multiplient : leur fréquence passe d'environ $10^{-8}$ à presque 100 %. L'antibiotique n'a pas créé la mutation, il l'a triée : c'est une **sélection naturelle** (variation héréditaire préexistante, survie et reproduction différentielles, transmission). Chaque nouveau traitement renforce le tri ; un traitement trop court ou sous-dosé laisse en plus survivre des bactéries moins sensibles, point de départ de mutations suivantes. **Schéma** attendu : population avant (beaucoup de sensibles, quelques résistantes), pendant (sensibles éliminées), après (population reconstituée de résistantes). Conclusion : la résistance naît par mutation au hasard et se répand par sélection. (4)

b) **Problème de santé publique** : l'usage systématique (prescriptions inutiles contre des virus, traitements préventifs de groupes d'animaux, autrefois facteurs de croissance) exerce une pression de sélection permanente sur toutes les bactéries exposées, pathogènes ou non (microbiote, élevages, environnement). La fréquence des résistantes augmente dans les populations naturelles et des bactéries multirésistantes apparaissent ; celles des animaux peuvent atteindre l'humain (« Une seule santé »). Les infections deviennent plus difficiles à soigner, parfois sans traitement efficace, et elles tuent : plus d'un million de décès directement attribuables dans le monde en 2021 (étude GRAM). Or le nombre de familles d'antibiotiques est **limité** et très peu de familles nouvelles apparaissent. **Trois pratiques** (parmi d'autres) : ne prescrire que contre une infection bactérienne, après un test si besoin (angine), car chaque prise inutile sélectionne des résistantes sans rien soigner ; choisir d'après l'antibiogramme un antibiotique actif à **spectre étroit**, qui expose moins d'espèces à la sélection ; respecter dose et durée, car les survivantes d'un traitement écourté sont les moins sensibles ; associer deux antibiotiques quand la population est immense (tuberculose), car un mutant résistant à l'un est tué par l'autre ; hygiène et isolement à l'hôpital, qui limitent la diffusion des résistantes ; réduction de l'usage en élevage (plans Écoantibio). Conclusion : il faut tenir compte de l'avantage compétitif que l'antibiotique donne aux résistantes. (4)

**Piège** — Écrire que l'antibiotique « provoque » ou « fait apparaître » la résistance : il sélectionne des mutants préexistants.

## Exercice 2 – Un antibiotique ou deux ? ★★ *(6 pts)*

a) $5 \times 10^{10} \times 4 \times 10^{-9} = 20 \times 10^{1} = \mathbf{200}$ bactéries résistantes à P, déjà présentes avant le traitement. L'antibiogramme teste la population entière : 200 bactéries sur $5 \times 10^{10}$, soit $4 \times 10^{-9}$, n'empêchent pas une zone d'inhibition nette ; la souche est classée sensible. (1,5)

b) P tue ou bloque les bactéries sensibles ; les 200 mutants résistants survivent et, débarrassés de leurs compétitrices, se multiplient : l'infection se reconstitue, résistante à P. C'est l'échec du traitement par sélection de mutants préexistants. (1,5)

c) $5 \times 10^{10} \times 4 \times 10^{-9} \times 10^{-7} = 20 \times 10^{-6} = \mathbf{2 \times 10^{-5}}$ : pratiquement aucune bactérie n'est résistante aux deux. Avec l'association, chaque antibiotique élimine les mutants résistants à l'autre : seule une bactérie doublement résistante survivrait, et il n'y en a pas. C'est le principe du traitement de la tuberculose par plusieurs antibiotiques à la fois. (1,5)

d) Q seul sélectionne les mutants qui lui résistent ($5 \times 10^{10} \times 10^{-7} = 5\,000$ au départ) : la population se reconstitue, résistante à Q. Parmi ces dizaines de milliards de bactéries résistantes à Q, des mutations de résistance à P apparaissent au hasard avec la fréquence de $4 \times 10^{-9}$ : $5 \times 10^{10} \times 4 \times 10^{-9} = 200$ bactéries environ, résistantes aux deux. P seul élimine les autres et sélectionne ces 200 bactéries : l'infection devient **multirésistante**. Les traitements successifs par un seul antibiotique ont sélectionné les résistances l'une après l'autre. (1,5)

**Méthode** — Pour des résistances indépendantes, la fréquence d'une double résistance est le produit des deux fréquences.

## Exercice 3 – Une souche qui change pendant le traitement ★★★ *(6 pts)*

a) J1 : $0{,}25 \leq 1$, **sensible**. J20 : $8 > 1$, **résistante**. La CMI a été multipliée par $8 \div 0{,}25 = \mathbf{32}$. Même génome à une mutation près : J20 descend de la souche J1 ; ce n'est pas une nouvelle infection par une autre souche. (2)

b) 0,1 mL de culture J1 contient $10^{10} \times 0{,}1 = 10^{9}$ bactéries ; 10 sont résistantes : fréquence $10 \div 10^{9} = \mathbf{10^{-8}}$. Dans le foyer de $10^{9}$ bactéries : $10^{9} \times 10^{-8} \approx$ **10 mutants** résistants au départ. Le traitement tue les sensibles ; ces mutants préexistants survivent, se multiplient sans compétitrices et reconstituent l'infection : à J20, la population est résistante. L'antibiogramme de J1 ne les montrait pas, car il teste la population entière, très majoritairement sensible. (2)

c) **Expérience** (réplique sur velours, comme les Lederberg) : étaler la culture J1, diluée, sur une gélose sans antibiotique (boîte mère) pour obtenir des colonies séparées ; en imprimer une copie avec un velours stérile sur une gélose à lévofloxacine (4 mg/L). Repérer les places des colonies qui y poussent, puis prélever sur la boîte mère les colonies situées aux mêmes places et les cultiver sur lévofloxacine : elles poussent alors qu'elles n'ont jamais été au contact de l'antibiotique, donc les mutants préexistaient. **Témoins** : colonies de la boîte mère prises à d'autres places, qui ne poussent pas sur lévofloxacine ; boîte à lévofloxacine sans bactéries (milieu non contaminé). Étaler seulement la culture sur l'antibiotique ne suffirait pas : les bactéries y sont au contact de la lévofloxacine.
**Suite du traitement** : nouvel antibiogramme de la souche J20, choix d'un antibiotique actif, de préférence associé à un second dans une infection osseuse à forte population, à dose et durée suffisantes ; ne pas poursuivre la lévofloxacine. (2)

**Piège** — Croire que la souche J1 « sensible » ne contenait aucun mutant : l'antibiogramme juge la population, pas chacune des milliards de bactéries.

*Ce document est la propriété intellectuelle de Ben, professeur particulier (benprofparticulier.fr), protégée par le Code de la propriété intellectuelle (art. L. 111-1 et L. 122-4). Il est mis à disposition pour un usage personnel de révision. Toute reproduction, diffusion, mise en ligne ou revente, totale ou partielle, sans autorisation écrite est interdite et constitue une contrefaçon (art. L. 335-2).*