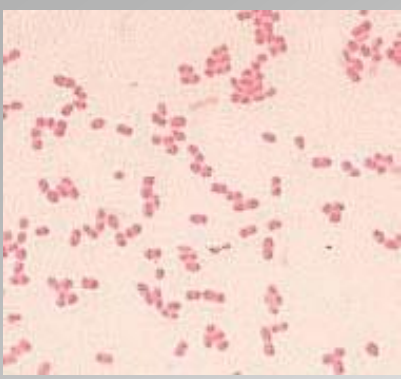
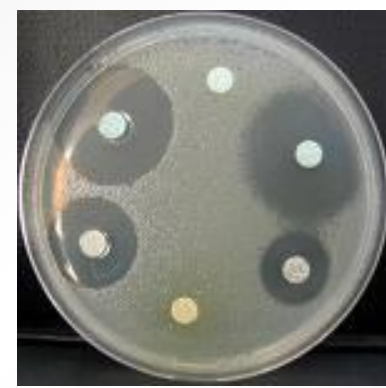




UE Recherche
Microbiologie Générale 2 -
Bactériologie
2023-2024



**Mécanismes de résistance aux
antibiotiques : Généralités**



Pr V. Dubois

Laboratoire de bactériologie

UMR CNRS 5234

Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité

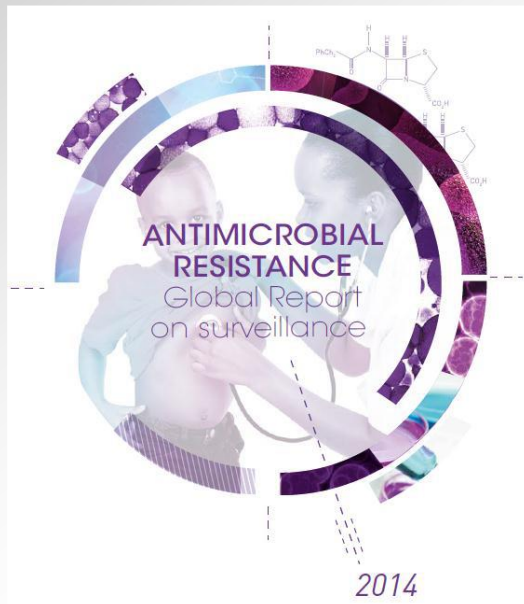


Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

Karen Bush

Le Monde.fr ÉDITION ABONNÉS

Bactéries résistantes : "Les rapatriés sanitaires seront bientôt testés"



- Très forts taux de résistance → infections courantes acquises dans les établissements de soins, dans la **communauté**, dans toutes les parties du **monde**.

Résistance à des traitements de 1ère ligne

Résistances à des antibiotiques utilisés en dernière ligne

- **Strategic objectives**
- Awareness and education
- Surveillance of antimicrobial resistance
- Infection prevention and control
- Optimal use of antimicrobial medicines in human and animal health
- R&D and investment



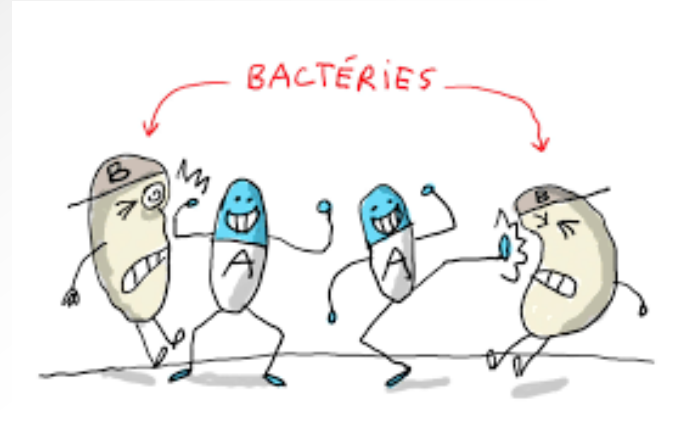
PLAN

1 – LES ANTIBIOTIQUES : RAPPEL

Définition

Classification

Mode d'action



2 – LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistances naturelles

Résistances acquises

- Mécanismes génétiques

- * Mutations chromosomiques

- * Acquisition de gènes

- Mécanismes biochimiques

- * Mécanismes

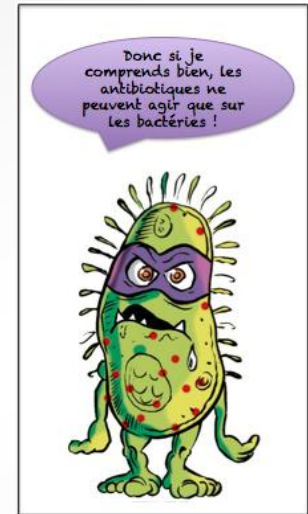
- Défaut d'accumulation

- Détoxification enzymatique

- Altération de la cible

1 – LES ANTIBIOTIQUES : RAPPEL

Définition



Antibiotiques = agents strictement anti-bactériens

- Toxicité sélective $\Leftrightarrow$ mode d'action spécifique
- Effet $\approx$ lent (heures), à concentrations $\approx$ faibles (mg/l)
- Administration par voie générale $\Rightarrow$ traitement des infections systémiques

$\neq$ { Antiseptiques : usage local
Désinfectants : surfaces et matériel inertes

Classification

Critère = structure chimique

⇒ 13 familles + 4 antibiotiques isolés + Anti-tuberculeux à part

Critère = Spectre

Pharmacologie

Indications

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fusidique	+	-

Bactériostatiques (inhibent la croissance, CMI)
ou **bactéricides** (tuent la bactérie, CMB)

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

I - β -LACTAMINES

PENICILLINES

CEPHALOSPORINES : 1ère (C1G), 2ème (C2G), 3ème (C3G), 4ème Génération (C4G) Autres (Cefsulodine)

CARBAPENEMES

MONOBACTAMES

INHIBITEURS DE β -LACTAMASES + β -LACTAMINES:

II - AMINOSIDES

DESOXYSTREPTAMINES 4, 5 BISUBSTITUEES :

DESOXYSTREPTAMINES 4, 6 BISUBSTITUEES :

STREPTIDINE

III - MACROLIDES, LINCOSAMIDES, STREPTOGRAMINES = SYNERGISTINES (MLS)

MACROLIDES à 14, 15 ou 16 atomes

LINCOSAMIDES

STREPTOGRAMINES = SYNERGISTINES

IV - TETRACYCLINES

V - SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME : SULFAMIDES et SULFAMIDES + TMP

VI – POLYPEPTIDES : POLYMYXINE, COLISTINE, BACITRACINE

VII – QUINOLONES : 1ère, 2ème Génération, urinaires ou systémiques

VIII - PHENICOLES

IX - RIFAMYCINES

X - GLYCOPEPTIDES

XI - 5-NITRO-IMIDAZOLES

XII – NITROFURANES

XIII- OXAZOLIDINONES

ANTIBIOTIQUES ISOLES : Fosfomycine, Acide fusidique, Mupirocine, Daptomycine

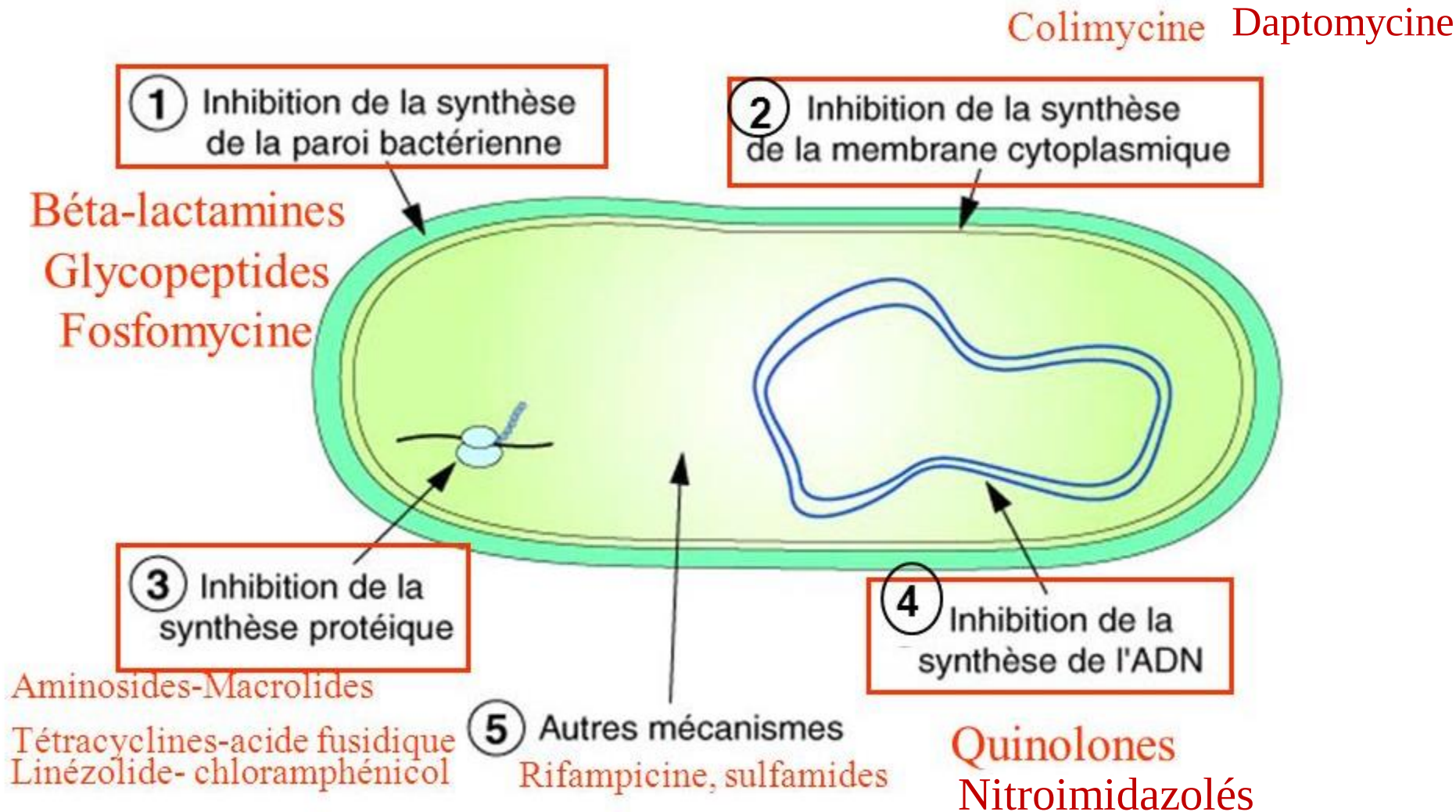
ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES APPARTENANT A DES FAMILLES DIFFERENTES

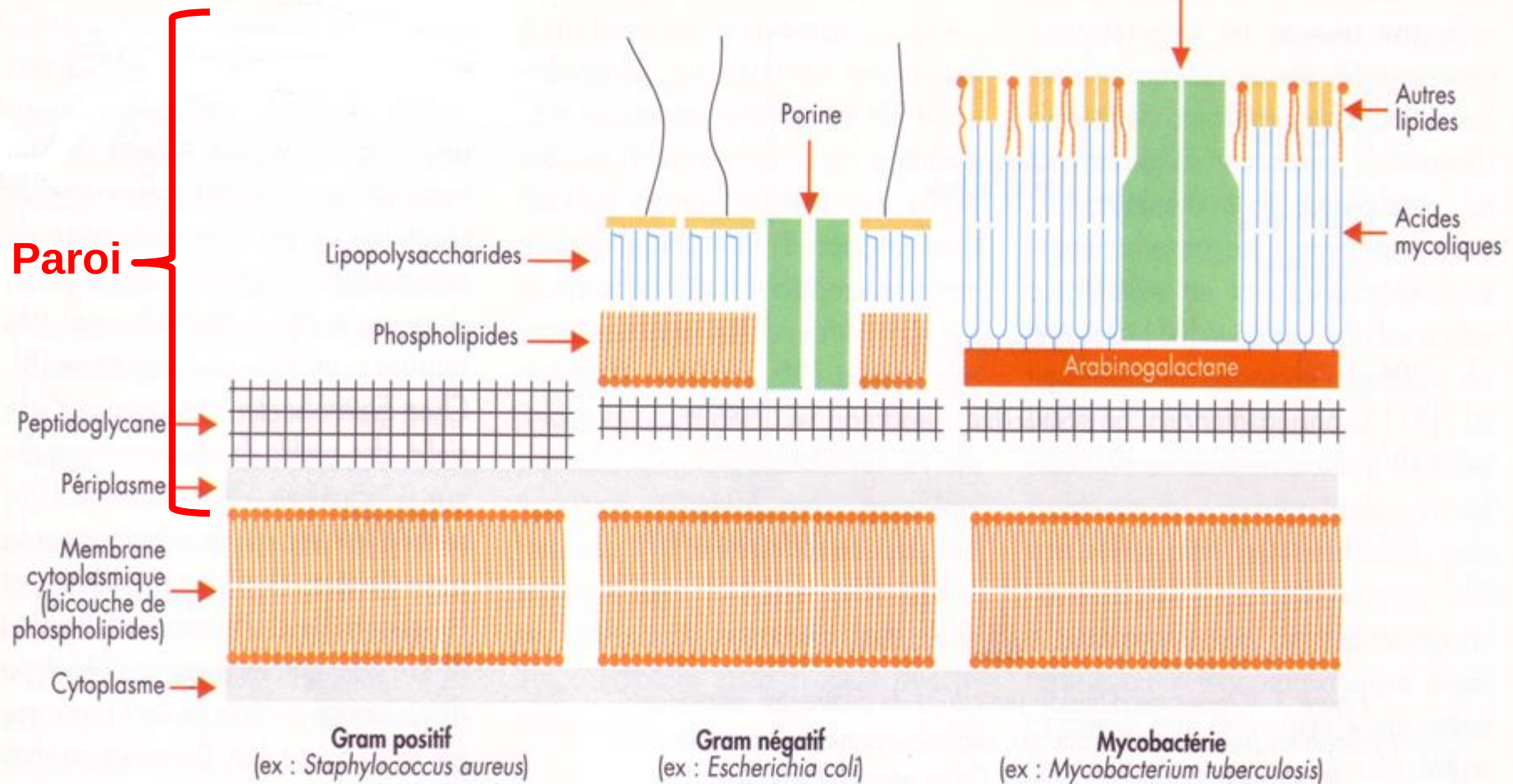
ANTITUBERCULEUX

ANTILEPREUX

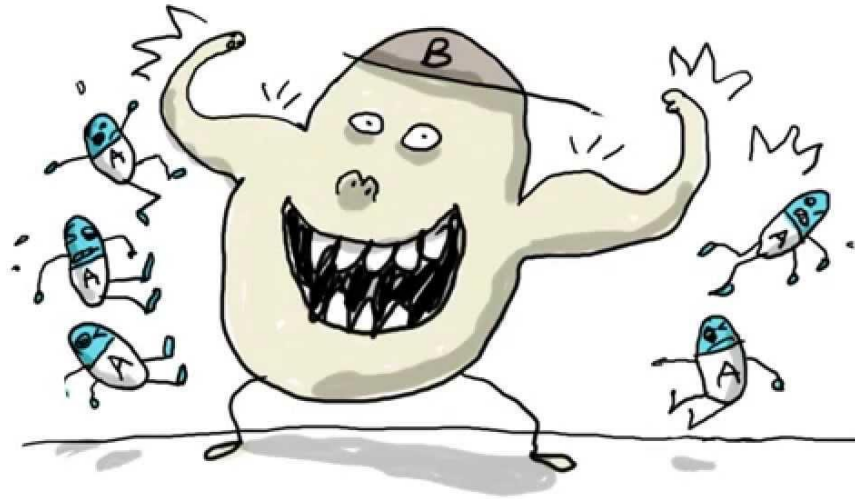


Mode d'action





2- RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

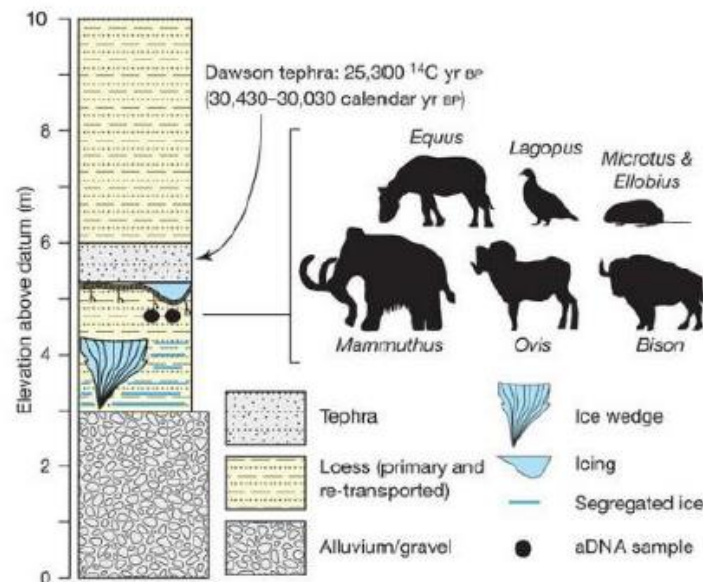


2- RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES



- Résistance connue
 - pour toutes les familles d'ATB
 - pour toutes les espèces bactériennes

Certaines résistances aux antibiotiques sont anciennes



- Echantillons de permafrost daté de 30000 ans
- Antibiotic resistance genes :
 - bla
 - tetM
 - vanX

Résistances naturelles

- ✓ Résistance naturelle : intrinsèque, innée
= affecte d'emblée toutes les souches d'une même espèce

Support chromosomique
Constante

Phénotype sauvage, sensible

- ✓ Définit le spectre d'un ATB



2. 1. Bacilles à Gram négatif non exigeants

Pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipopeptides.

2.1.1. Entérobactéries

(cf. site du CASFM : <http://www.sfm.asso.fr/>)

Tableau IV – Résistance naturelle chez les entérobactéries.

Espèces	AM	AMC	TIC/ PIP	C1G	FOX	MA	CXM	GM	TOB	TET	COL	FT
<i>Klebsiella spp.</i>	R		R									
<i>E. hermanii</i>	R		R									
<i>C. koseri</i>	R		R									
<i>C. freundii</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i>	R	R		R	R							
<i>E. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>H. alvei</i>	R	R		R								
<i>S. marcescens</i>	R	R		R		R	R		R		R	
<i>P. mirabilis</i>										R	R	R
<i>P. vulgaris, P. penneri</i>	R			R		R	R			R	R	R
<i>M. morganii</i>	R	R		R			R			R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R				R		R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R						R	R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	R					

R : résistance naturelle

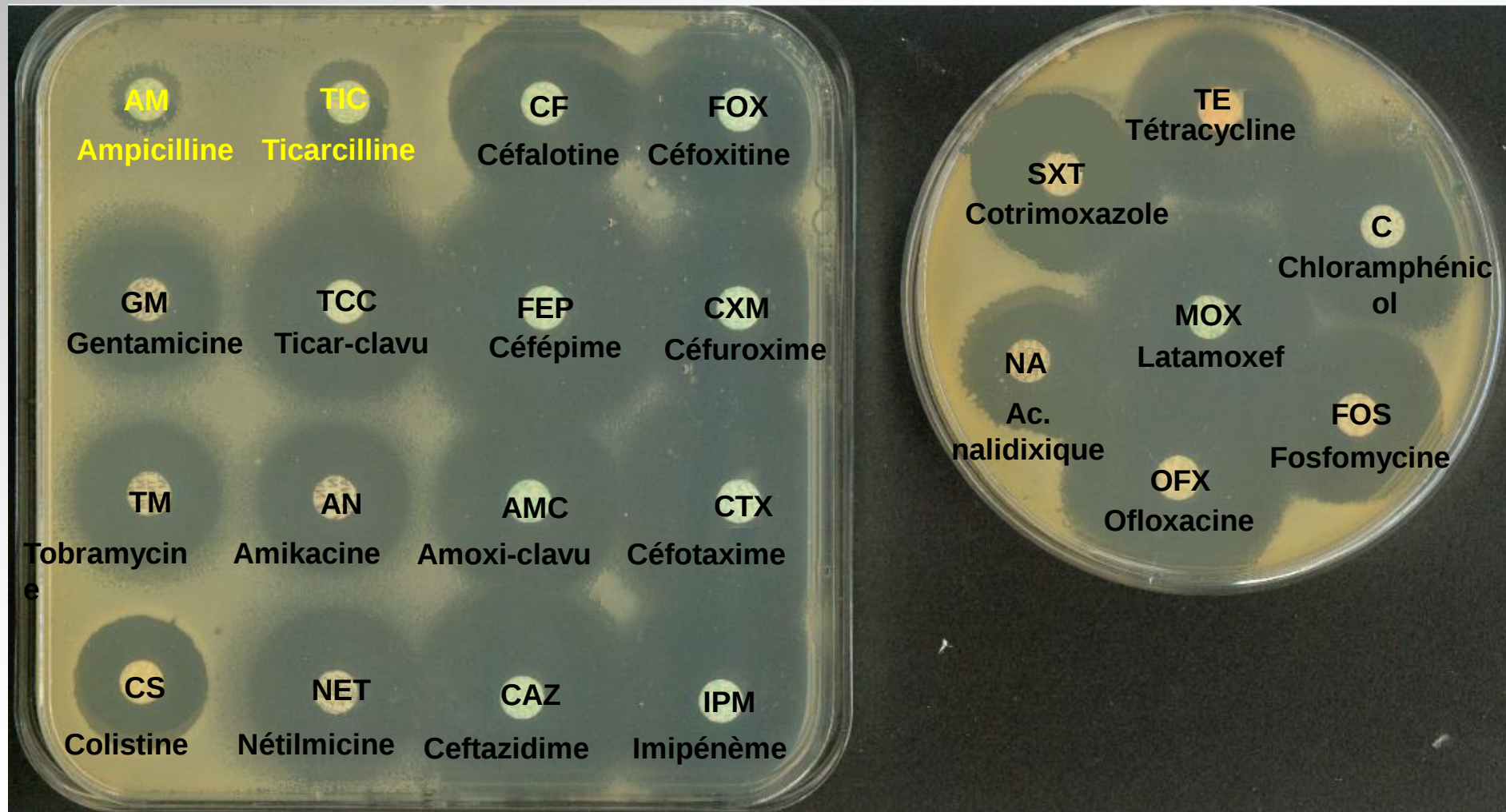
AM : aminopénicillines ; AMC : amoxicilline + acide clavulanique ; TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline

C1G : céphalosporines de 1^{ère} génération ; FOX : céfoxitine ; MA : céfamandole ; CXM : céfuroxime ;

GM : gentamicine ; TOB : tobramycine ; TET : tétracyclines y compris la tigécycline ; COL : colistine, polymyxine B ;

FT : nitrofuranes.

Exemple : *Klebsiella pneumoniae*
Kp226C
Souche sauvage (résistances naturelles)



2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

Tableau V – Résistance naturelle chez les bacilles à Gram négatif non fermentaires.

Espèces	TIC	TCC	PIP	CTX	CAZ	IPM	QUI	C	TMP	FOS	COL
<i>S. maltophilia</i>	R		R	R		R			R	R	
<i>B. cepacia</i>	R					R	R	R	R	R	R
<i>A. denitrificans</i>				R							
<i>C. meningosepticum</i>	R	R	R	R	R	R	R				R
<i>O. anthropi</i>	R	R	R	R	R						

R : résistance naturelle

TIC : ticarcilline ; TCC : ticarcilline + ac. clavulanique ; PIP: pipéracilline ; CTX: céfotaxime ; CAZ : ceftazidime ; IPM : imipénème ; QUI : quinolones ; C : chloramphénicol ; TMP: triméthoprim ; FOS : fosfomycine ; COL : colistine, polymyxine B.

2. 3. Coques à Gram positif

Mécillina, aztréonam, quinolones, colistine.

Staphylococcus saprophyticus : fosfomycine, novobiocine.

Staphylococcus cohnii et *Staphylococcus xylosus* : novobiocine, lincomycine.

Micrococcus : furanes.

Streptococcus (dont *Streptococcus pneumoniae*) : aminoglycosides (bas niveau), péfloxacin.

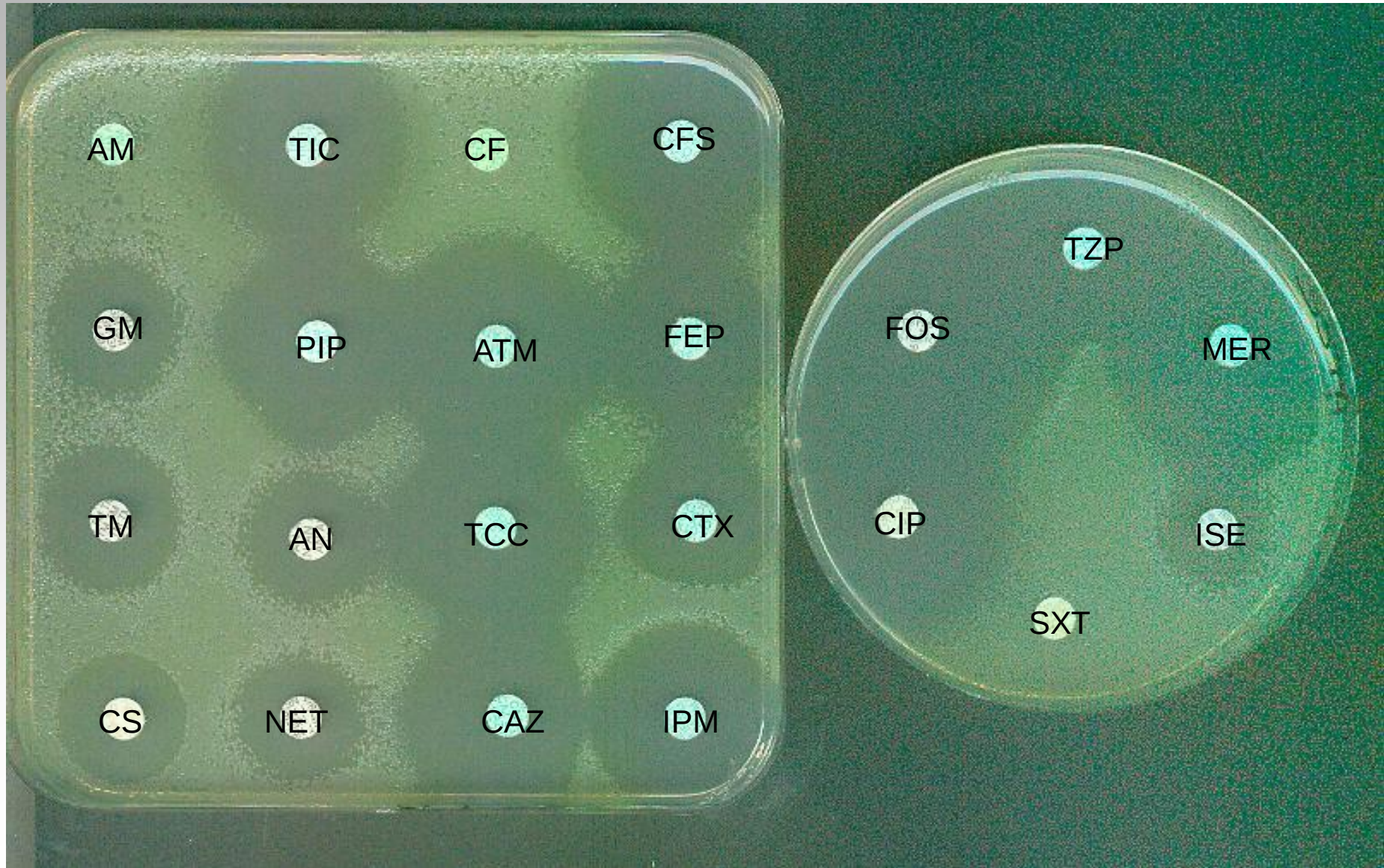
Enterococcus : oxacilline, céphalosporines, ertapénème, aminosides (bas niveau), péfloxacin, sulfamides.

Enterococcus faecalis, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium* : lincosamides, streptogramins A.

Enterococcus gallinarum - *Enterococcus casseliflavus* / *flavescens* : vancomycine.

Pediococcus – *Leuconostoc* : glycopeptides.

P. aeruginosa : phénotype sauvage (ATCC 27853)



Staphylococcus saprophyticus



Résistance
naturelle à la
fosfomycine

Spectre des antibiotiques

Famille	Groupe	Spectre	
		Gram + et Cocci à Gram -	Bacilles à Gram -
β-Lactamines	Pénicillines G	+	-
	Pénicillines M	+	-
	Pénicillines A	+	+
	Céphalosporines	+	+
	Carbapénèmes	+	+
	Monobactames	-	+
Aminosides	Q1G Q2G	+	+
MLS		+	-
Quinolones		-	+
Tétracyclines		+	+
Phénicolés		+	+
Sulfamides ± TMP		+	+
Glycopeptides		+	-
Rifamycines*		+	+
Polypeptides		-	+
Nitro-imidazoles		Anaérobies	Anaérobies
Nitrofuranes		+	+
Ac. fusidique		+	-
Fosfomycine		+	+
Linézolide		+	-
Mupirocine		+	-
Daptomycine		+	-

Nombreuses exceptions...

Résistances acquises

✓ Résistance acquise :

= affecte une fraction des souches d'espèces naturellement sensibles suite à des événements génétiques :

mutations

acquisition de gènes

Support chromosomique ou extrachromosomique

Phénotype de résistance

Surveillance nécessaire :

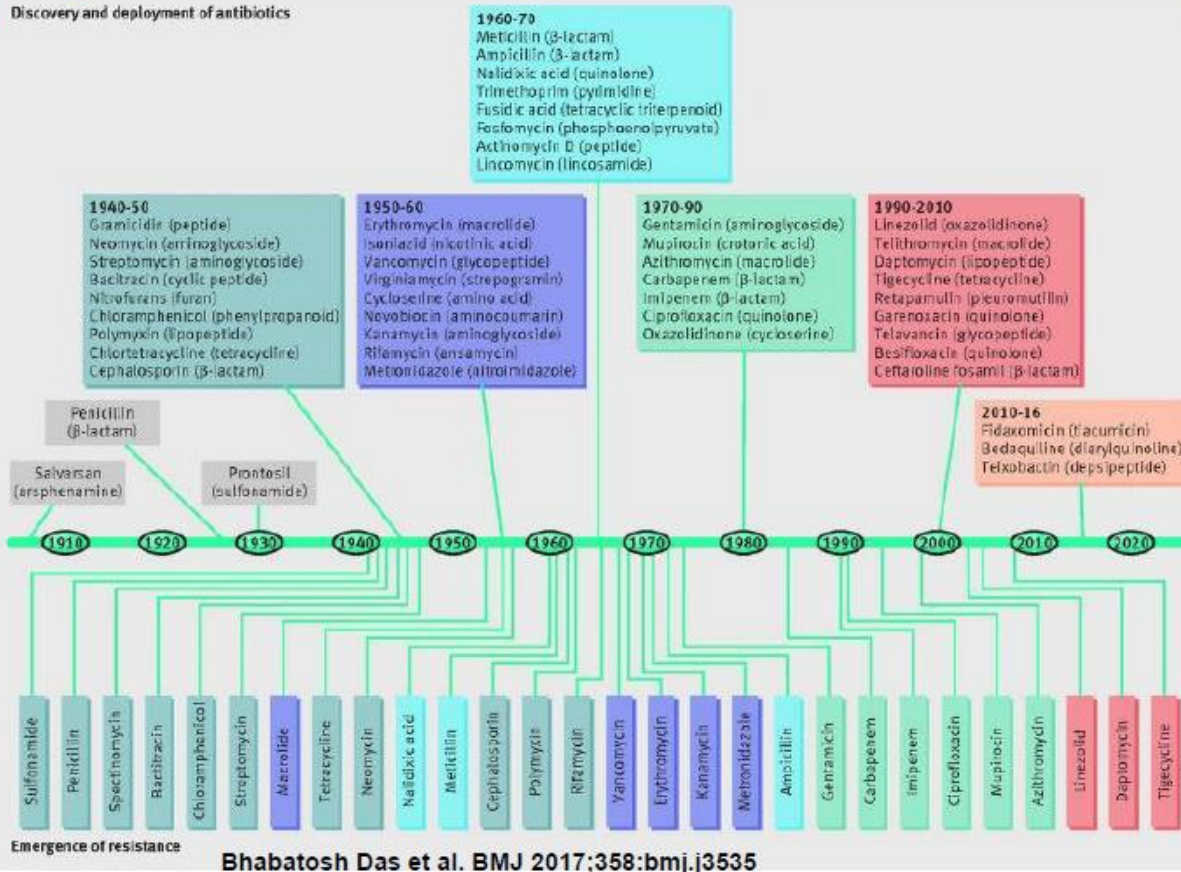
adaptation de l'antibiothérapie probabiliste

détection d'épidémie

RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

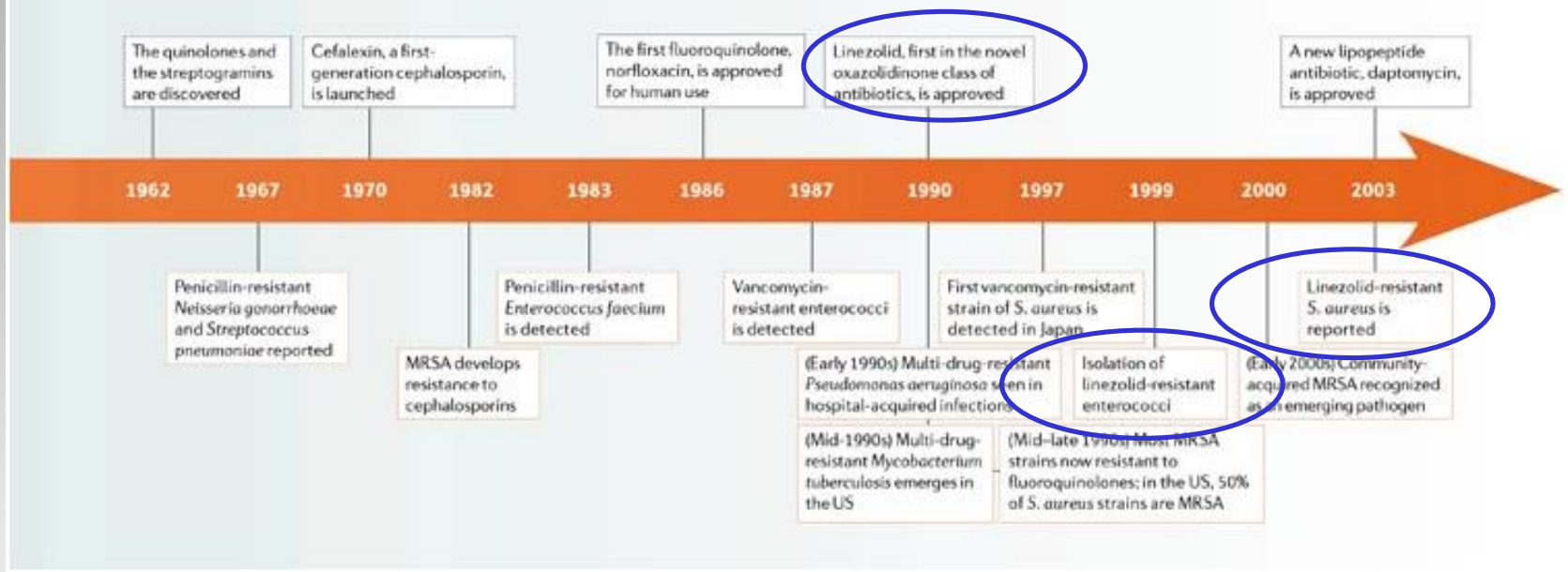
- Emergence rapide après introduction des ATB

Discovery and deployment of antibiotics



Antibiotic class; example	Year of discovery	Year of introduction	Year resistance observed
Sulfadruugs; prontosil	1932	1936	1942
β -lactams; penicillin	1928	1938	1945
Aminoglycosides; streptomycin	1943	1946	1946
Chloramphenicols; chloramphenicol	1946	1948	1950
Macrolides; erythromycin	1948	1951	1955
Tetracyclines; chlortetracycline	1944	1952	1950
Rifamycins; rifampicin	1957	1958	1962
Glycopeptides; vancomycin	1953	1958	1960
Quinolones; ciprofloxacin	1961	1968	1968

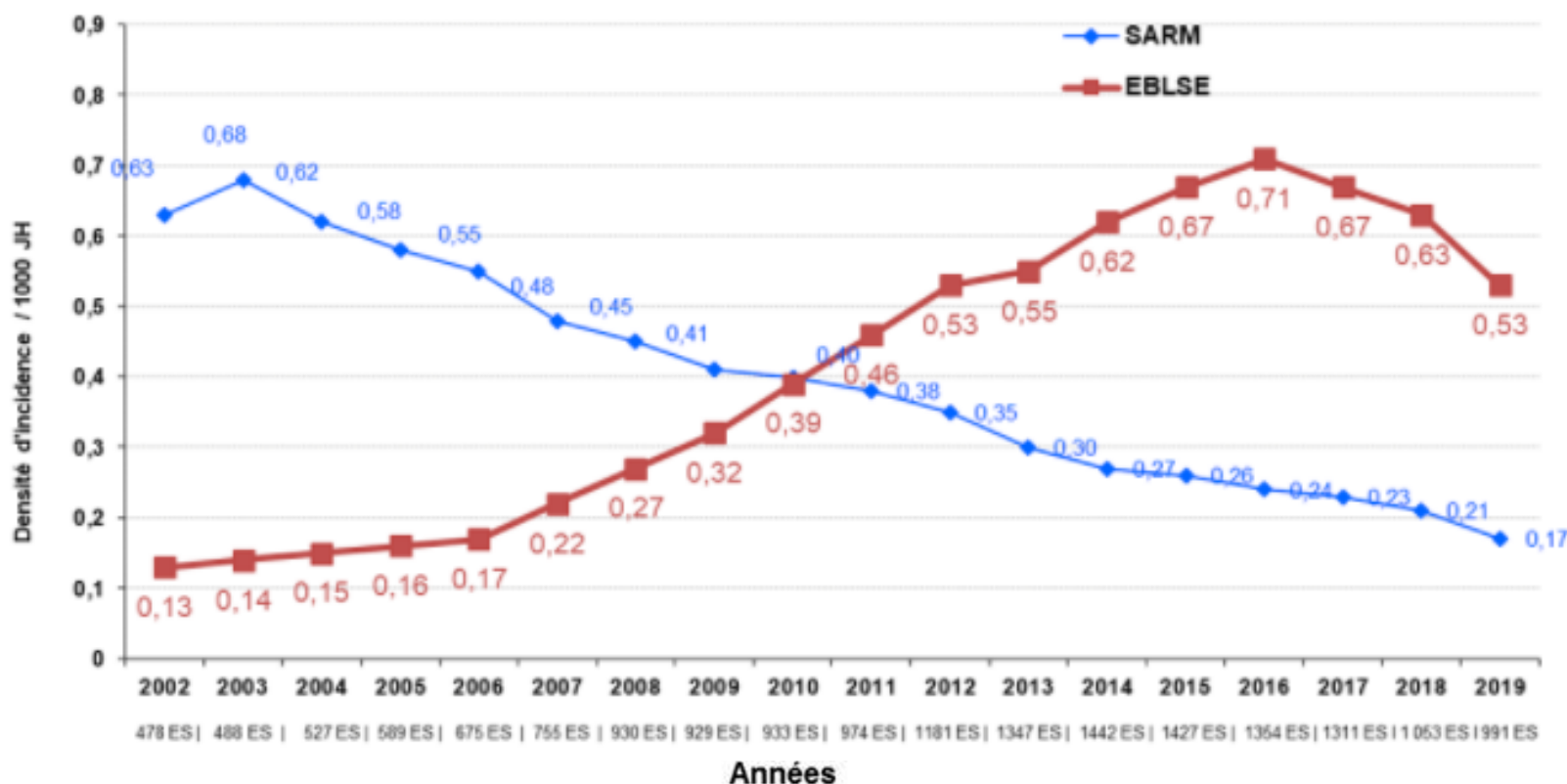
Lewis. Platforms for drug discovery.
Nat Rev Drug Disc. 2013



- Fréquence variable selon l'ATB
- Résistance transférable (gènes mobiles sur plasmides, transposons, intégrons, transformation)
- Diffusion épidémique
- Bactéries multi-résistantes « BMR » « BHRe »

Evolution de l'incidence SARM et EBLSE dans les établissements de santé français, Réseau BMR-Raisin

Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2019



Source : Rapport BMR-Raisin : Surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : réseau BMR-Raisin.

Disponible sous : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence>

S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI $\geq 0,064$ mg/L) en France : tous âges et prélèvements confondus

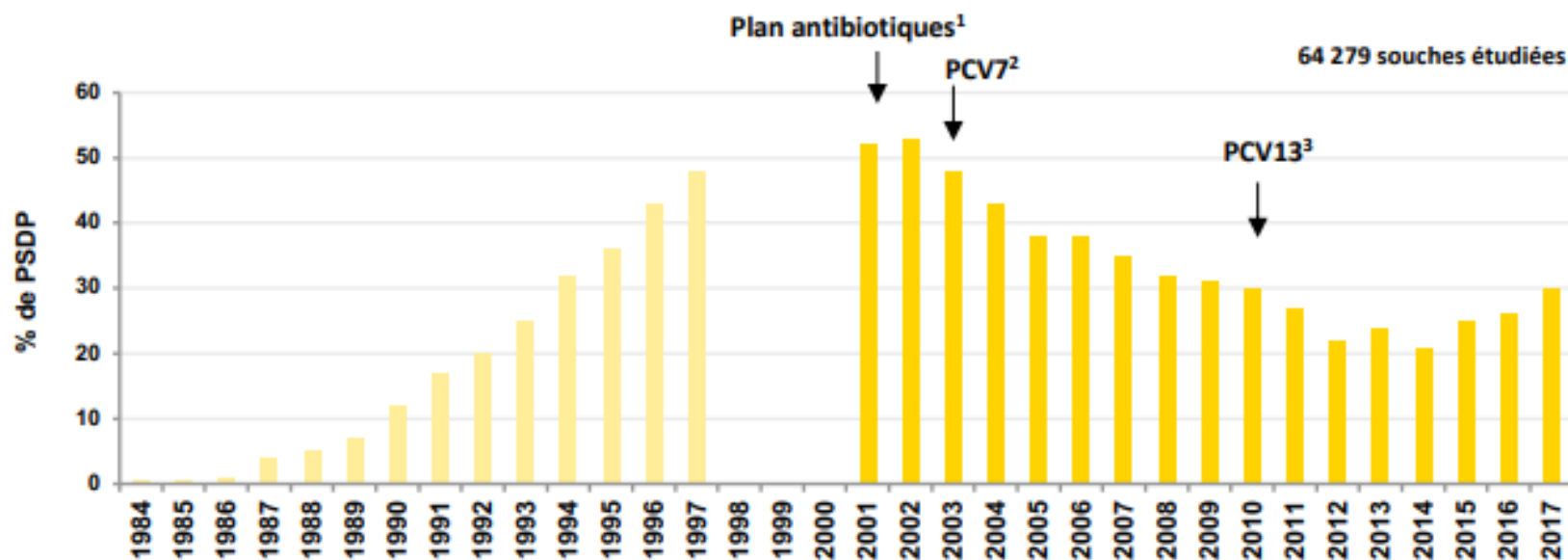


Figure 67 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2017 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ;

³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

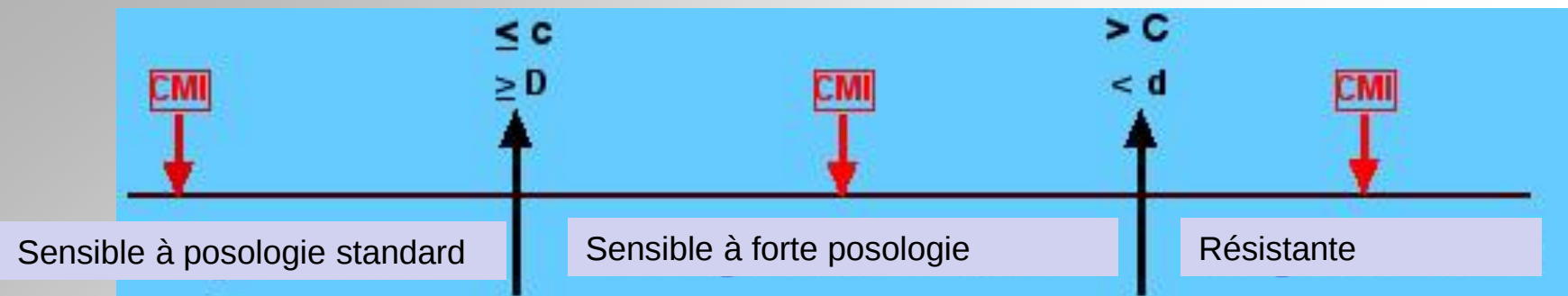
Antibiogramme

- Définition : mesure de la sensibilité bactérienne à un ou plusieurs antibiotiques
- Objectif : dépistage des résistances acquises + intérêt épidémiologique (suivi de l'évolution des résistances)
- Techniques multiples :



Automatisée : VITEK2, Phoenix, Microscan...

Manuelle : diffusion en milieu gélosé ; microdilution



Catégories définies par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM)

délimitées par deux concentrations critiques (c , C) et à deux diamètres critiques (D , d) et choisies par un compromis : données bactériologiques, cinétique, résultats clinique

Spectre clinique des antibiotiques : SCA

3. DÉFINITION DES CATÉGORIES CLINIQUES

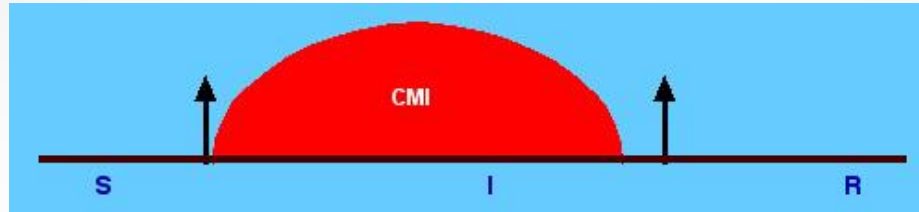
Les concentrations et les diamètres critiques cliniques utilisés pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* permettent de classer les antibiotiques testés en 3 catégories cliniques distinctes : « sensible à posologie standard » (S), « sensible à forte posologie » (SFP ou F), et « résistant » (R) [voir aussi Annexe 3 et Annexe 7].

1. « **Sensible à posologie standard** » : la probabilité de succès thérapeutique est élevée dans le cas d'un traitement basé sur la posologie standard de l'antibiotique.
2. « **Sensible à forte posologie** » * : la probabilité de succès thérapeutique est élevée dès lors que l'antibiotique est utilisé à forte posologie ou si l'antibiotique est fortement concentré au site de l'infection.
3. **Souches « résistantes »** : la probabilité d'échec thérapeutique est élevée, même lorsque l'antibiotique est utilisé à forte posologie et quel que soit le mode d'administration utilisé.

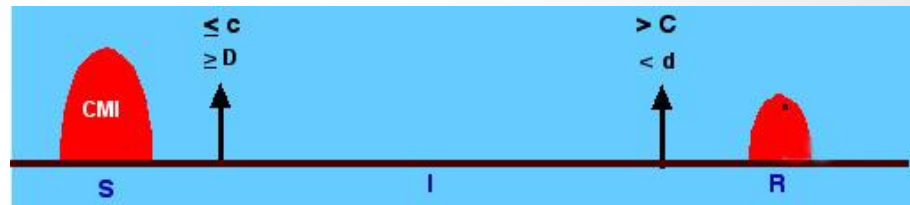
Les espèces habituellement sensibles appartiennent au spectre naturel de l'antibiotique et le pourcentage de souches résistantes ne dépasse pas 10%.



Les espèces modérément sensibles sont naturellement peu sensibles à l'antibiotique mais ne possèdent pas de résistance acquise (CMI 50% comprises entre c et C).



Les espèces inconstamment sensibles sont dans le spectre naturel de l'antibiotique mais la fréquence de résistance acquise dépasse 10%.



Les espèces résistantes : fréquence de résistance $> 90\%$,



Résistances acquises

RESISTANCES CROISEES

- Un seul mécanisme biochimique
- Au sein ou non d'une même famille d'antibiotiques
- Même mécanisme de résistance
 - notion d'équivalence des antibiotiques
 - notion de phénotypes impossibles

Exemple des fluoroquinolones chez le *Staphylococcus* spp.

Ofloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacin et moxifloxacin ont une activité similaire sur les staphylocoques. La résistance est croisée entre ces molécules. Le dépistage se fait avec la norfloxacin (Si Nor S → toutes S, si Levo ou Moxiflo R → toutes R)

Résistances acquises

RESISTANCES ASSOCIEES

- Co-existence d'au moins 2 mécanismes de résistance qui, le plus souvent, touchent deux classes d'antibiotiques.
- Ce sont deux mécanismes biochimiques de résistance différents qui sont en cause
- Phénotypes possibles mais rares

Exemple des *Staphylococcus* spp. résistants à la méticilline

Les staphylocoques résistants à la méticilline sont souvent résistants à de multiples familles d'antibiotiques (KT, FQ); cependant, certaines souches ont une résistance isolée à l'oxacilline.

MECANISMES GENETIQUES

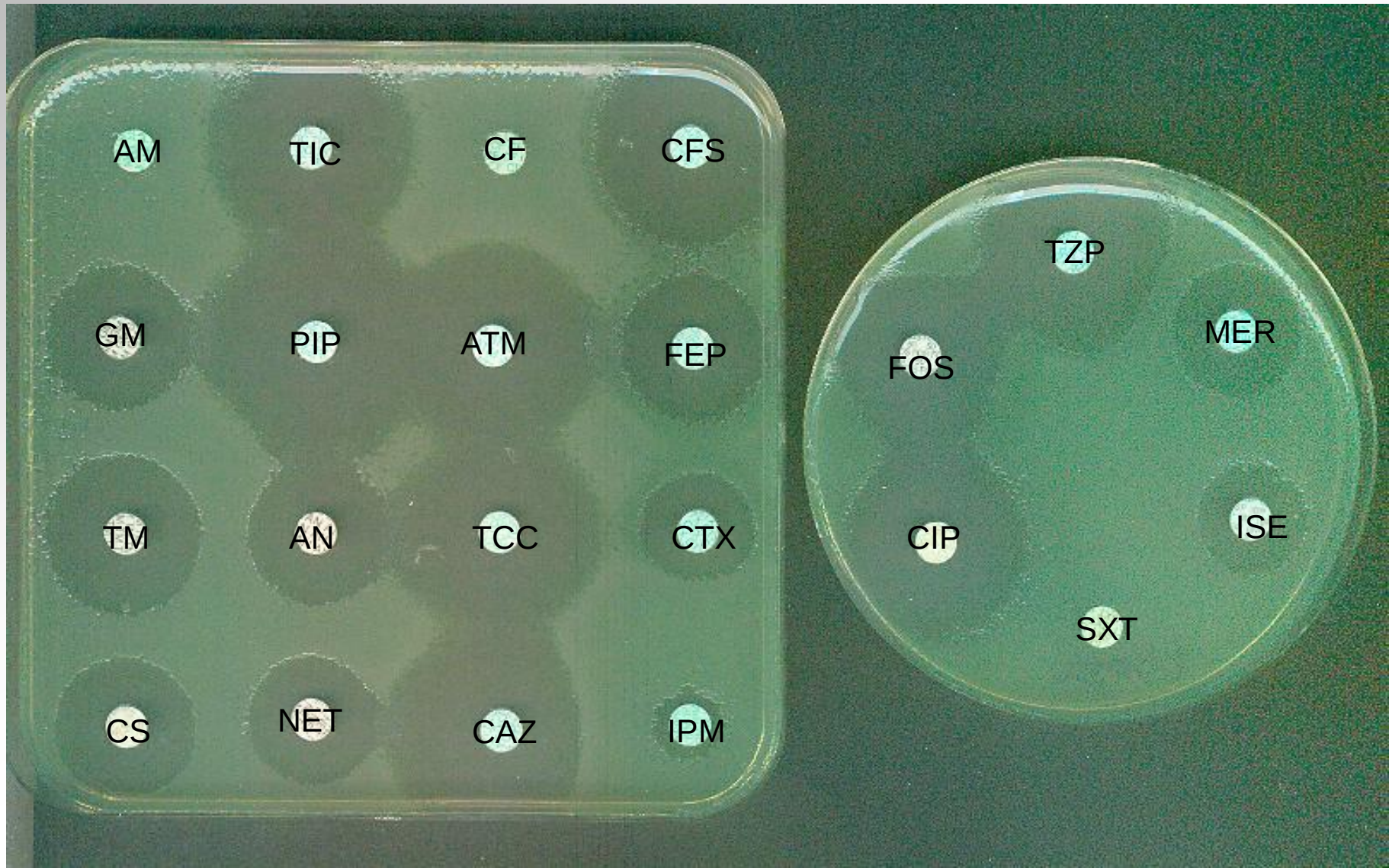
✓ Mutations chromosomiques

Modification ou perte de la fonction

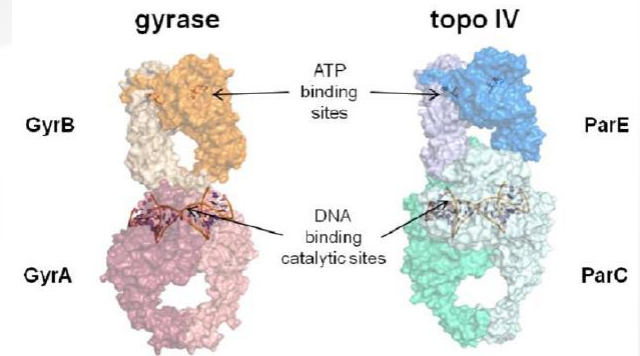
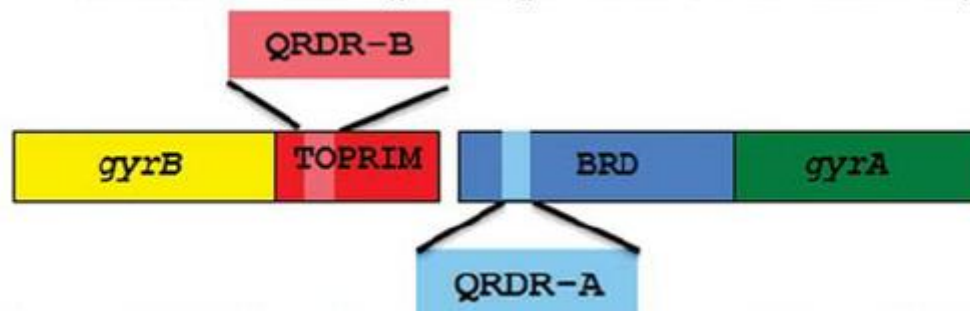
- ❖ Spontanées mais sélectionnées par l'antibiotique
- ❖ Rares 10^{-6} à 10^{-10} (sauf FOS, FA, RA, Quinolones, S)
- ❖ HN en une étape (association obligatoire)
- ❖ Un antibiotique ou une famille d'antibiotiques
- ❖ Stables héréditairement
- ❖ Non transférables en dehors de la descendance
- ❖ 20% des résistances acquises en clinique

Mutation d'une porine (imperperméabilité)

Porine D2 chez *P. aeruginosa*

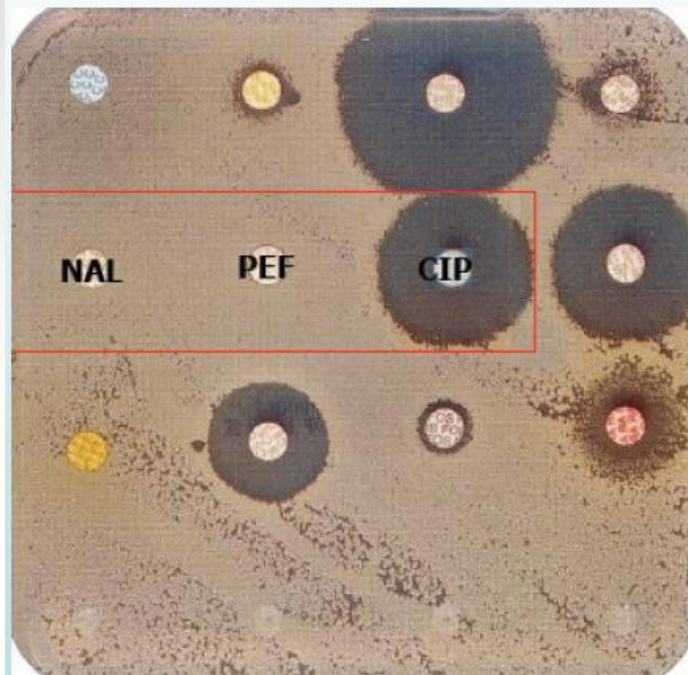


Mutations des topoisomérases : quinolones

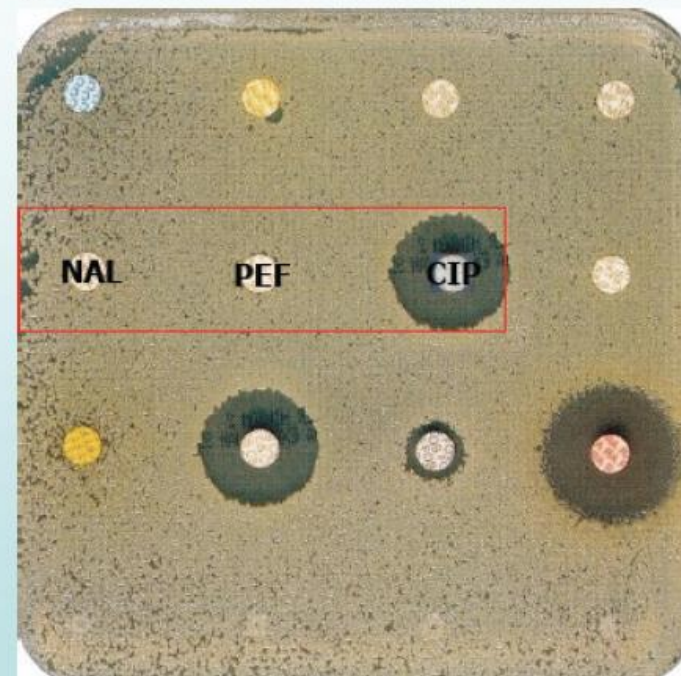


Bisacchi et al. Current Medicinal Chemistry. 2015

1 mutation dans GyrA + 1 dans ParC

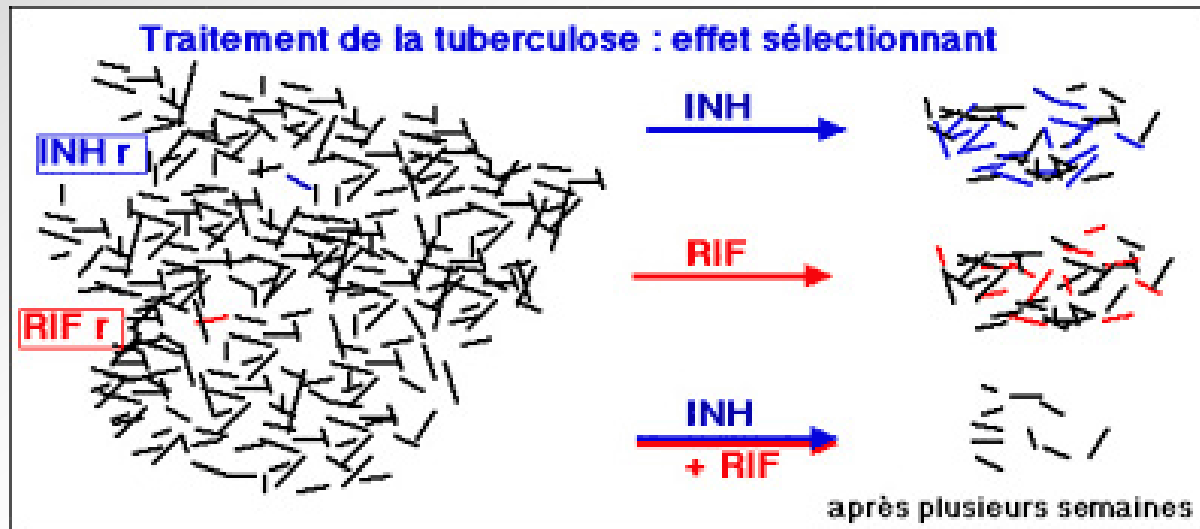


2 mutations dans GyrA + 1 dans ParC



(d'après Soussy, l'Antibiogramme)

Exemples



MECANISMES GENETIQUES

- ✓ Acquisition de gènes (plasmides, transposons, intégrons)
 - ❖ *Shigella* multi-R au Japon dans les années 55-60
 - ❖ Facteur de transfert de résistance R
 - Transfert à partir d'une autre espèce (*E. coli*)
 - ❖ Plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques
 - ❖ Relativement instables héréditairement
 - ❖ Transférables en dehors de la descendance
 - ❖ 80% des résistances acquises en clinique
- ✓ Mécanisme retrouvé pour $\approx$ tous les antibiotiques
et $\approx$ toutes les bactéries

MECANISMES GENETIQUES

Acquisition de gènes

➔ Transferts de gènes

❖ Entre bactéries :

- Transformation
- Transduction
- Conjugaison

Unidirectionnels : donatrice → réceptrice

Conséquences : Substitution de gènes

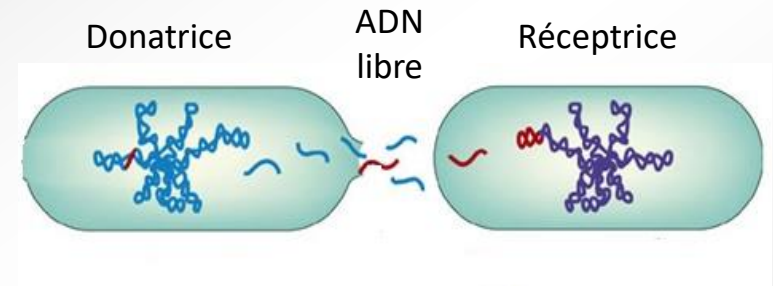
Addition de gènes partielle

❖ Entre réplicons (chromosome, plasmides) :

- Transposition

Transformation naturelle

→ Mécanisme général



ADN transformant

= fragments d'ADN chromosomique, db, intact, libéré par lyse bactérienne et/ou sécrétion

Réceptrice en « état de compétence »

(modifications de surface et de l'ADN)

Fixation de l'ADN → pénétration + dégradation d'1 brin (MC) →
Si homologie avec le chromosome de la réceptrice → intégration
par **recombinaison homologue** ⇨ substitution de gènes

Phénomène relativement limité :

❖ Rares espèces naturellement transformables

(décrit chez ≈ 20 espèces) :

Gram+ : ***Streptococcus* (pneumocoque)**

Bacillus (*B. subtilis*)...

Gram- : ***Neisseria* (méningocoque, gonocoque)**

Haemophilus (*H. influenzae*)

Campylobacter jejuni...

❖ Concerne $\leq 1\%$ du chromosome

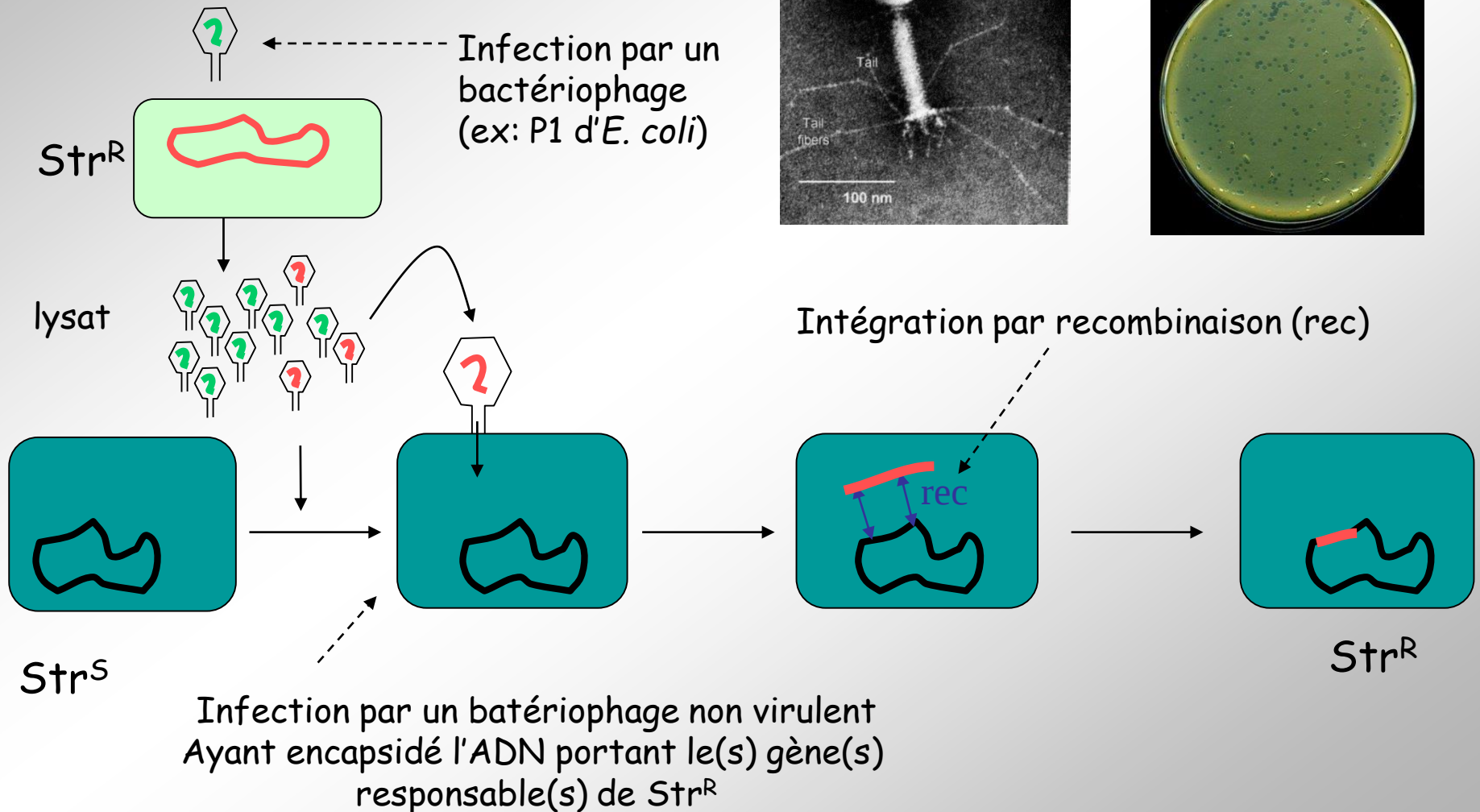
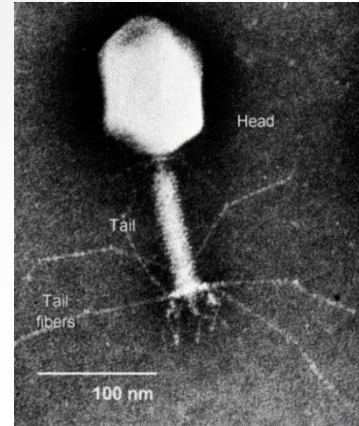
❖ Faible efficacité de la recombinaison (10^{-4} - 10^{-6})

↓ avec la distance génétique entre les espèces

⇒ Transfert entre bactéries du même genre, voire de la même espèce

Transduction : transfert d'ADN via un bactériophage

Plages de lyse
dus à un
bactériophage

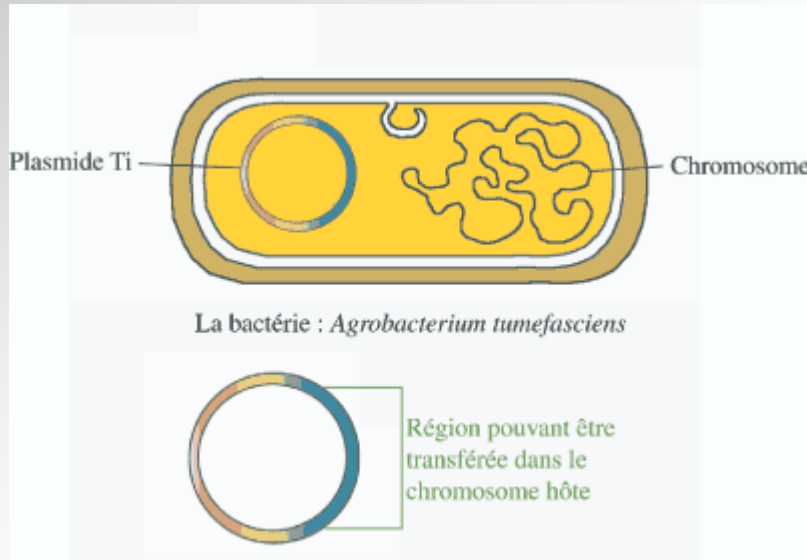


Conjugaison = transfert d'ADN dû à un plasmide

Molécules d'ADN db douées d'auto-réplication (= réplicons),

Circulaires et généralement libres extra-chromosomiques

Taille variable ≈ 100 fois $<$ chromosome (0,5 à 500 kb)



Gènes codant pour la répllication autonome (*oriV*) et éventuellement le transfert (*oriT*).

± Fonctions inconstantes : résistance aux antibiotiques, facteurs de pathogénicité, etc.

→ Auto-transfert

Plasmides extra-chromosomiques, conjugatifs

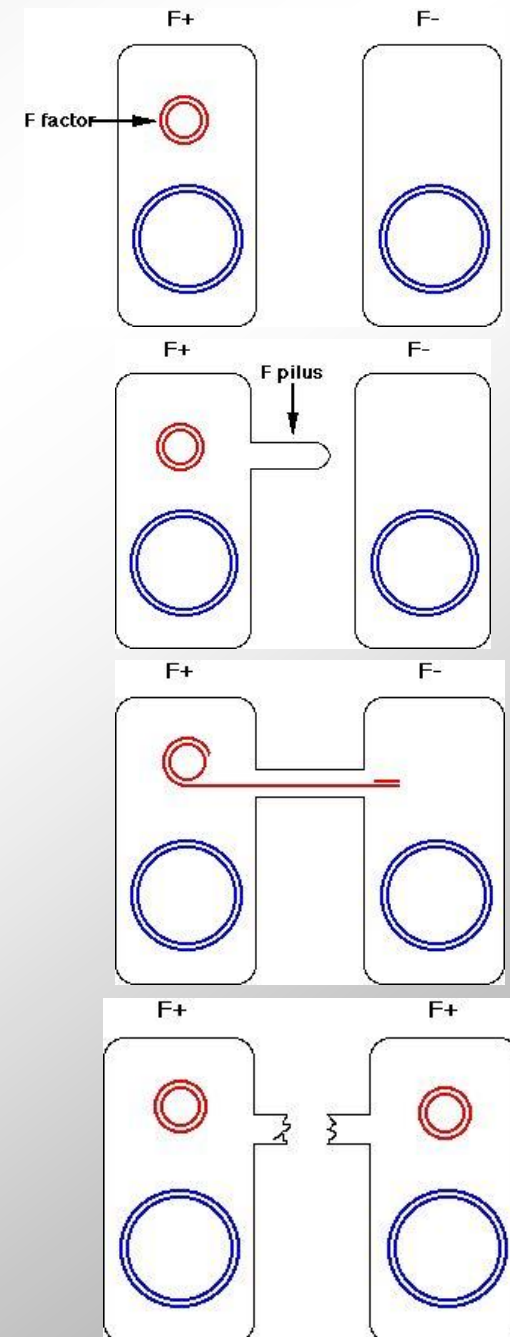
Production d'un pilus sexuel (Gram -)

→ contact avec F- → paire cellulaire,
rétraction du pilus → pont cytoplasmique

Signal de réplication pour le plasmide
(selon le modèle du « cercle roulant »)

Transfert d'1 brin du plasmide à la réceptrice

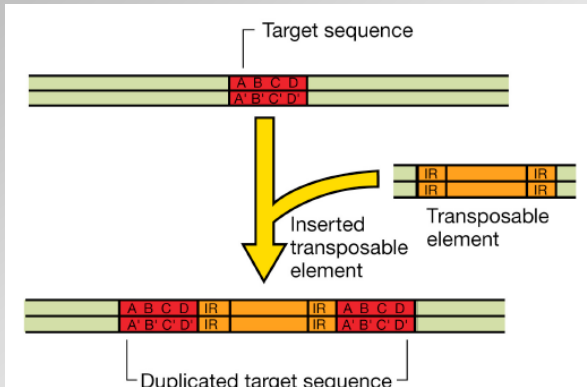
Chez la réceptrice, synthèse du brin
complémentaire → circularisation →
plasmide ⇨ **Addition de gènes**, F- → F+



Transposition = transfert d'ADN dû à des éléments transposables

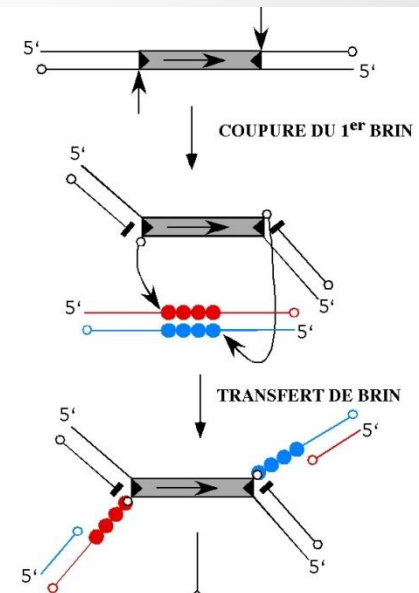
Séquences d'ADN capables de promouvoir leur propre translocation (site donneur → site récepteur):

- ✓ transposition **intermoléculaire**
- ✓ transposition **intramoléculaire**
- ✓ par recombinaison illégitime

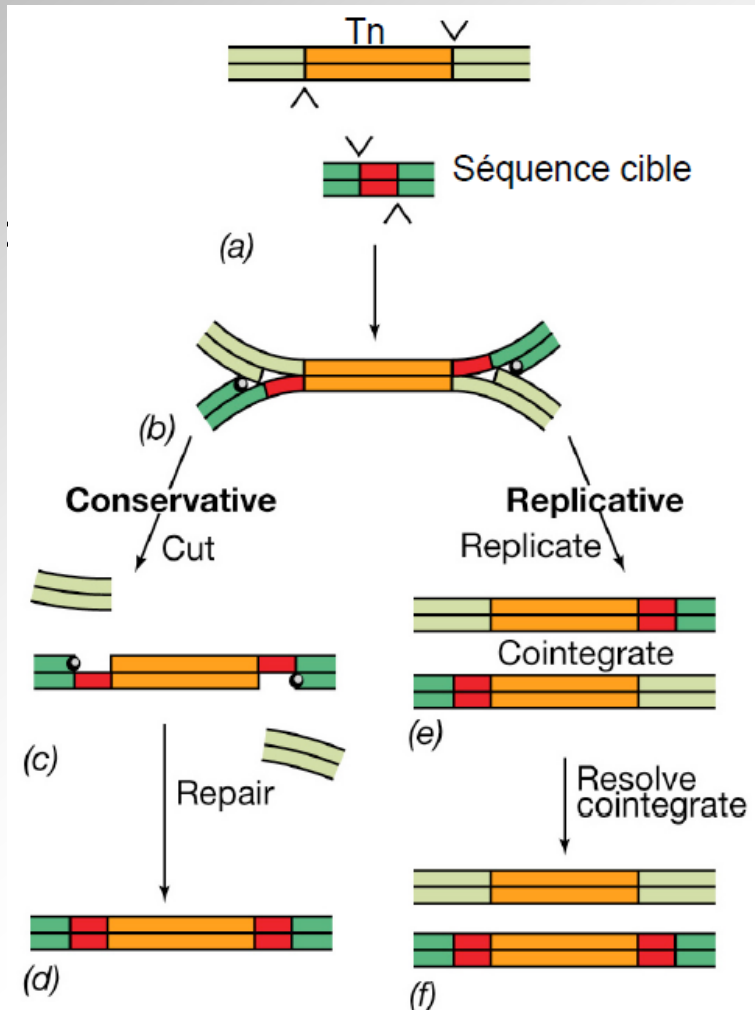


✓ coupures endonucléolytiques des extrémités de l'ET

✓ transfert dans une molécule d'ADN cible.



Mécanismes de la transposition



Transposition conservative

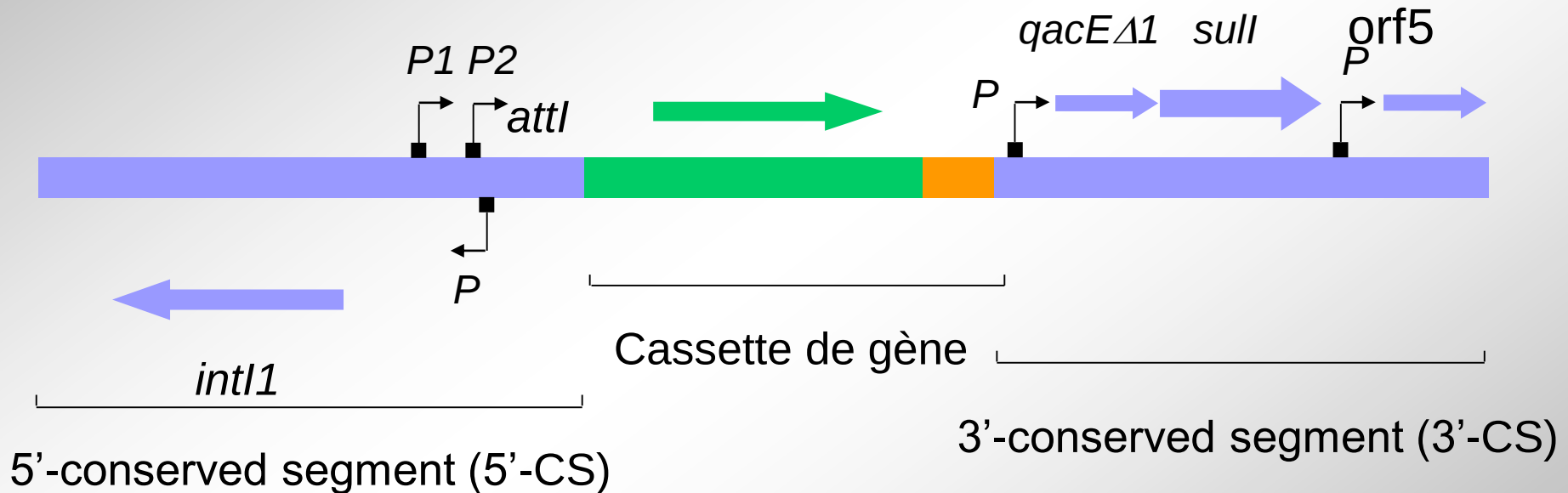
Absence de duplication de l'élément transposable (« coupé-collé ») $\pm$ perte du réplicon donneur

Transposition répllicative

Duplication de l'élément transposable (« copié-collé »), formation d'un co-intégrat, résolution du co-intégrat

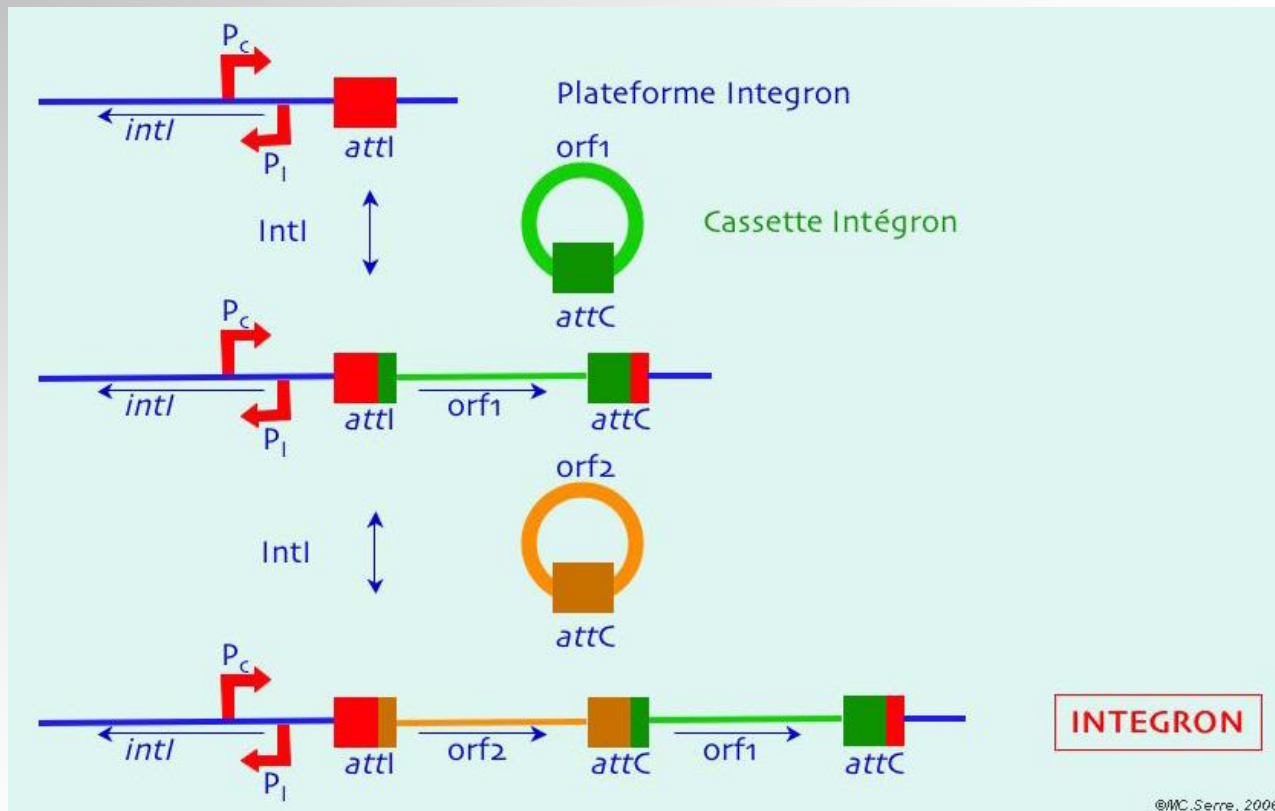
Intégrons

Système naturel de capture et d'expression des gènes sous forme de cassettes.

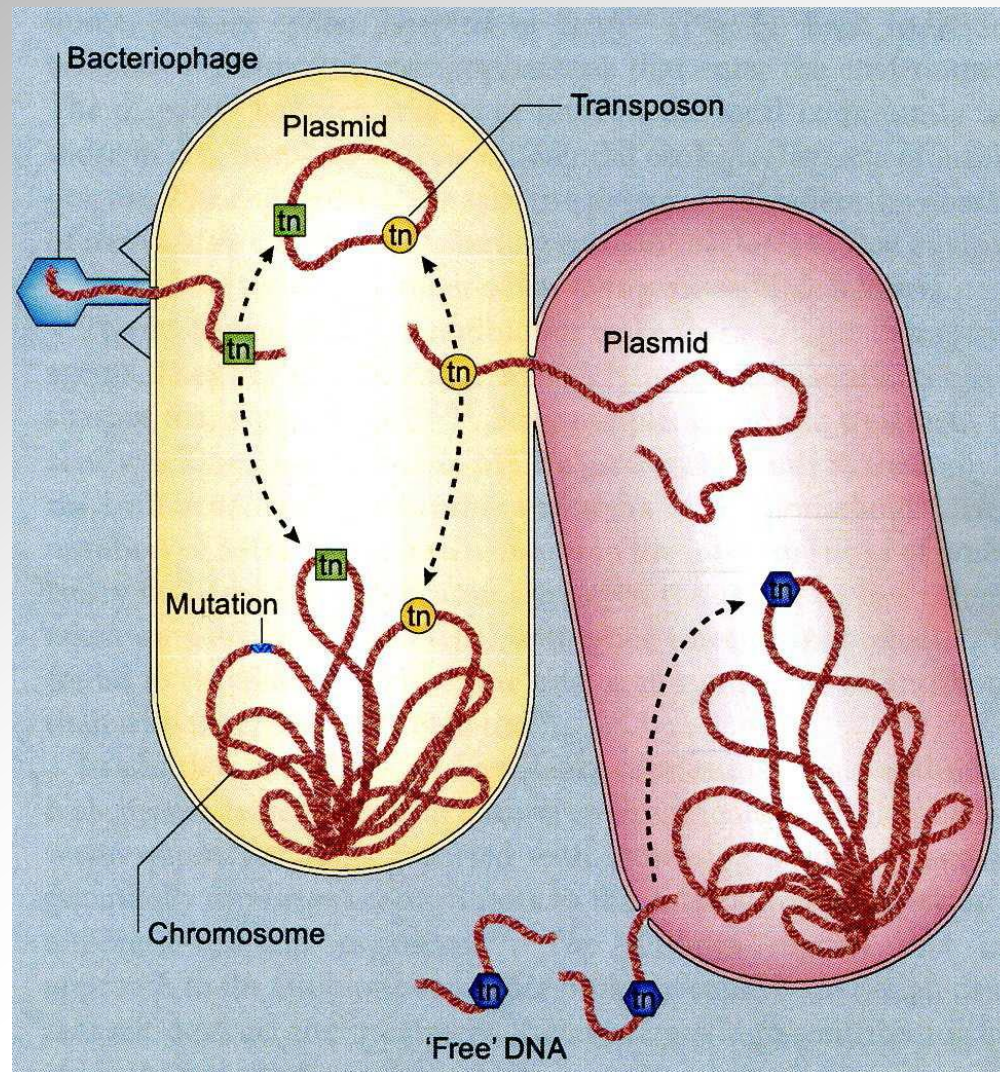


Plusieurs classes d'In selon la nature des gènes codant pour l'intégrase

Mouvement des cassettes

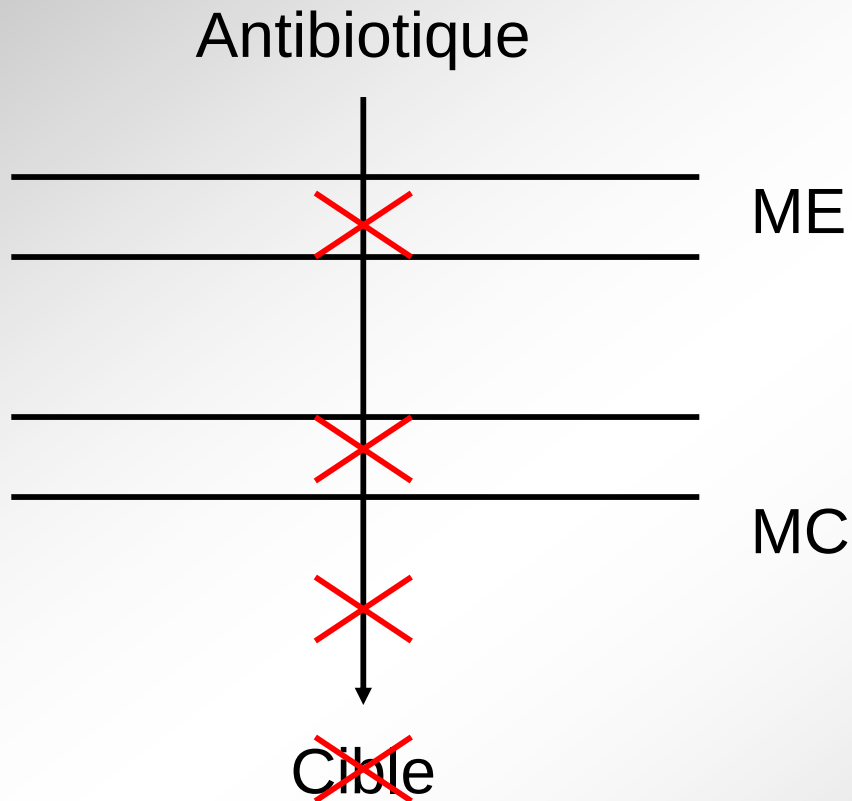


Incapables d'auto réplication, immobiles, mais localisé sur des éléments mobiles, Tn et plasmides.



**Dissémination des gènes de résistance
(plasmides, phages, ADN nu, Tn)**

MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RESISTANCE



1) Défaut d'accumulation

Mb externe :

- * Imperméabilité

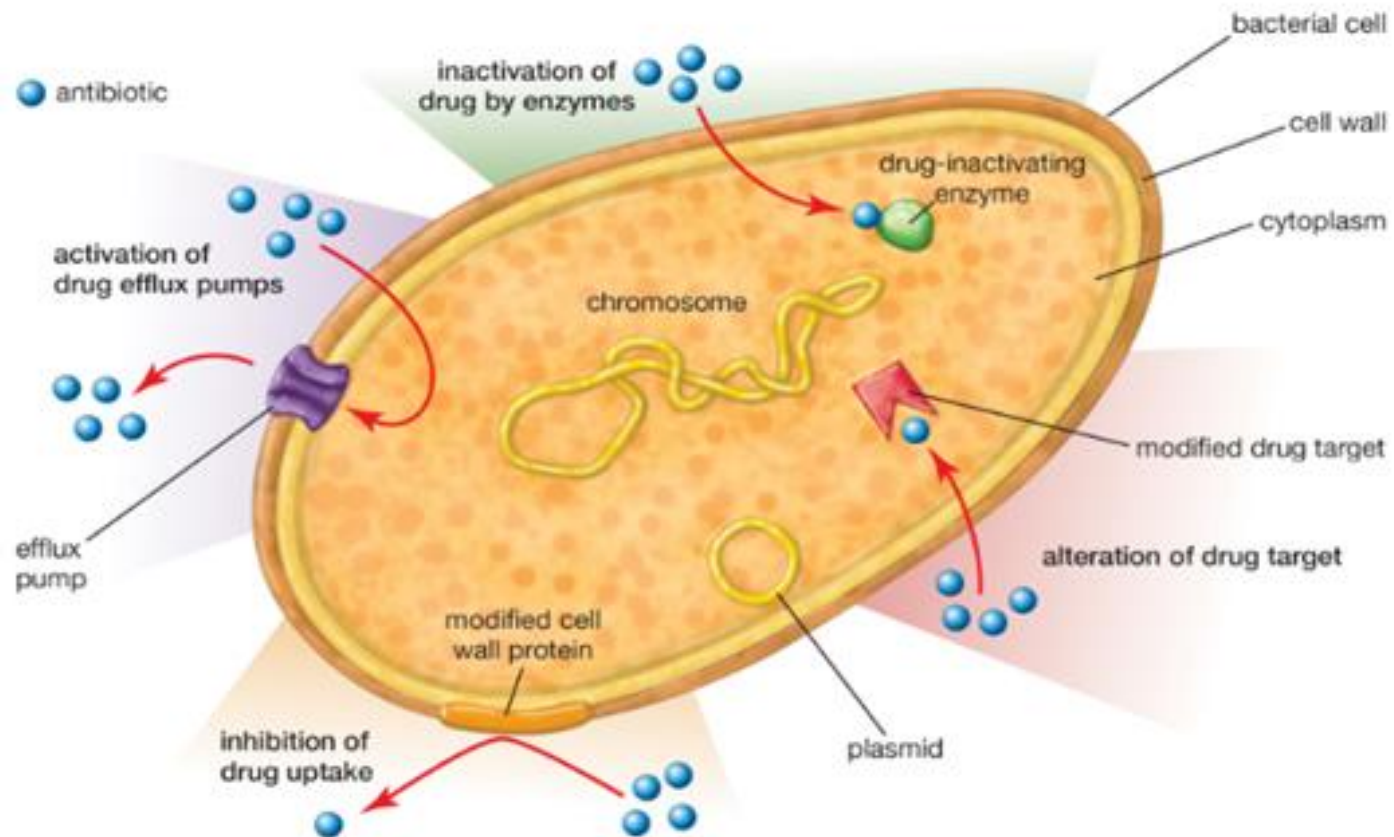
Mb cytoplasmique :

- * ↓ entrée : transport actif

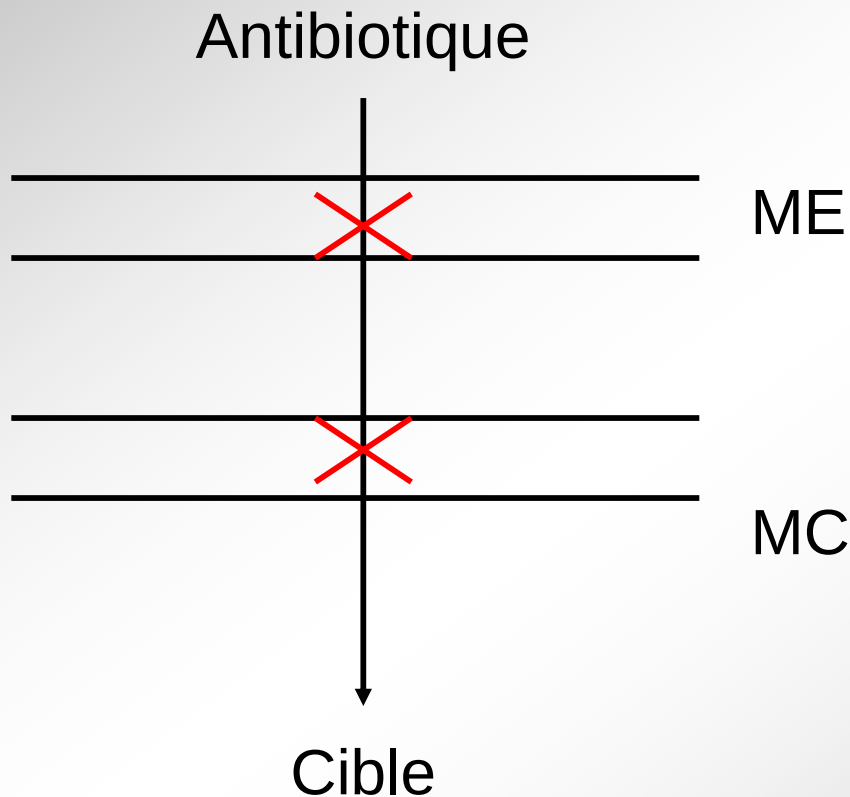
- * ↑ sortie : efflux actif

2) Détoxification enzymatique

3) Défaut de (affinité) cible



MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RESISTANCE



1) Défaut d'accumulation

Mb externe :

- * Imperméabilité

Mb cytoplasmique :

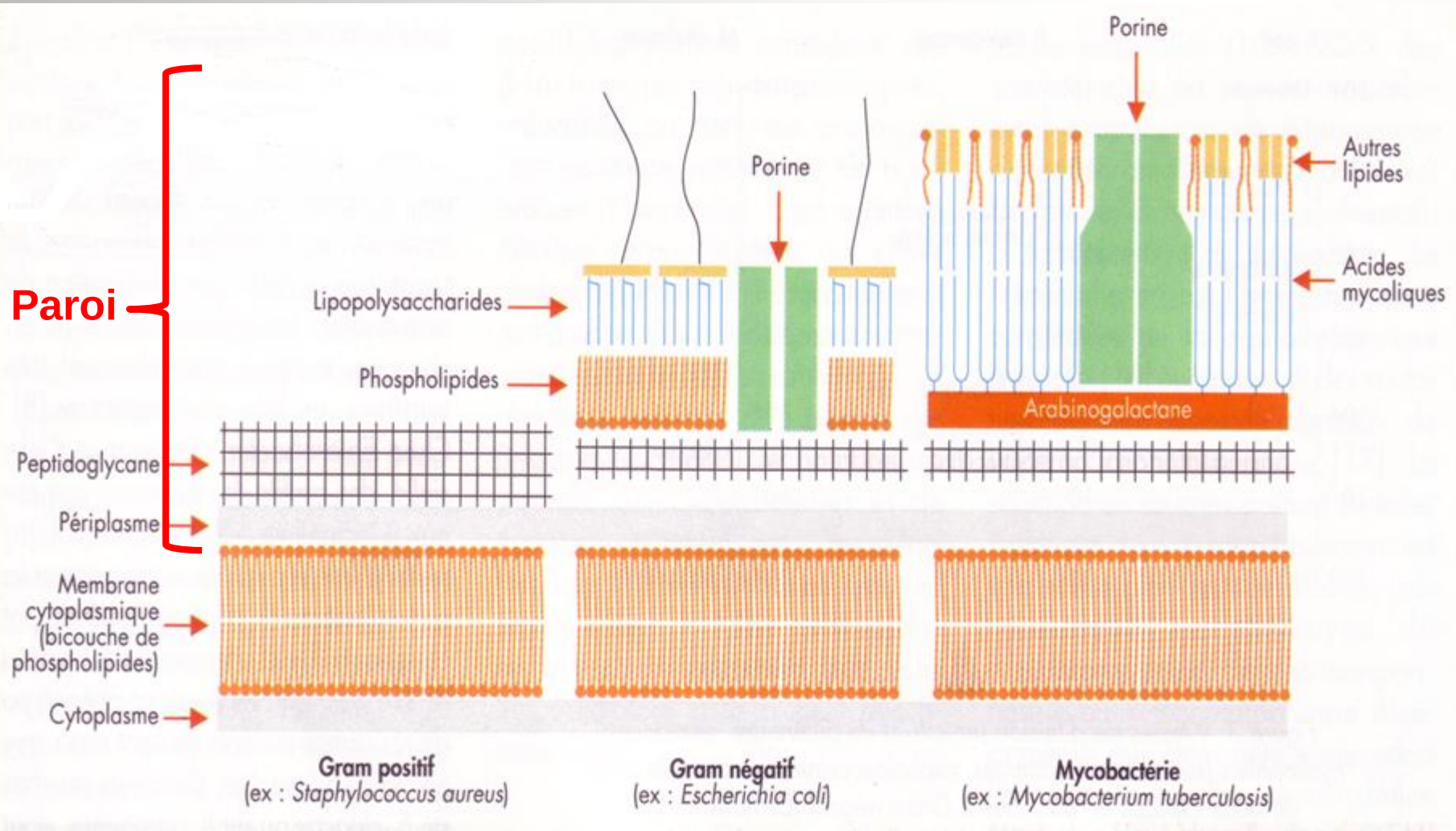
- * ↓ entrée : transport actif

- * ↑ sortie : efflux actif

2) Détoxification enzymatique

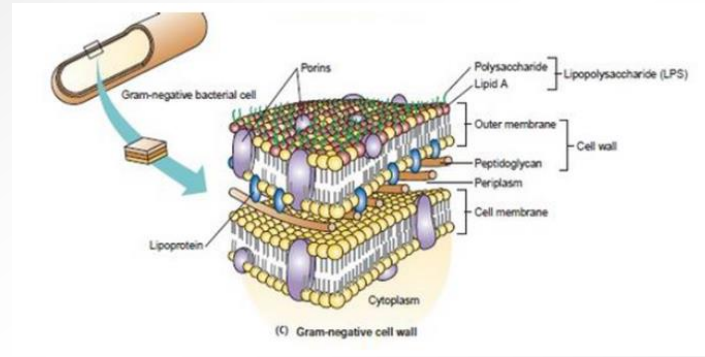
3) Défaut de (affinité) cible

1) Résistance par défaut d'accumulation



→ ME = double barrière de perméabilité

✓ LPS fortement chargé (-) :
Obstacle aux substances lipophiles



✓ Double couche phospho-lipidique : Obstacle aux substances hydrophiles et de masse moléculaire élevée (pénicilline G, M, macrolides, rifampicine, vancomycine) auxquels sont S les BGP.

➔ Antibiotiques actifs sur les Gram négatif = hydrophiles, capables de passer par les pores par diffusion passive (f. taille, hydrophilie, charge)

✓ Altération des porines ⇒ imperméabilité
Résistance acquise à des ATB de petite taille et hydrophiles (β -lactamines, fluoroquinolones).

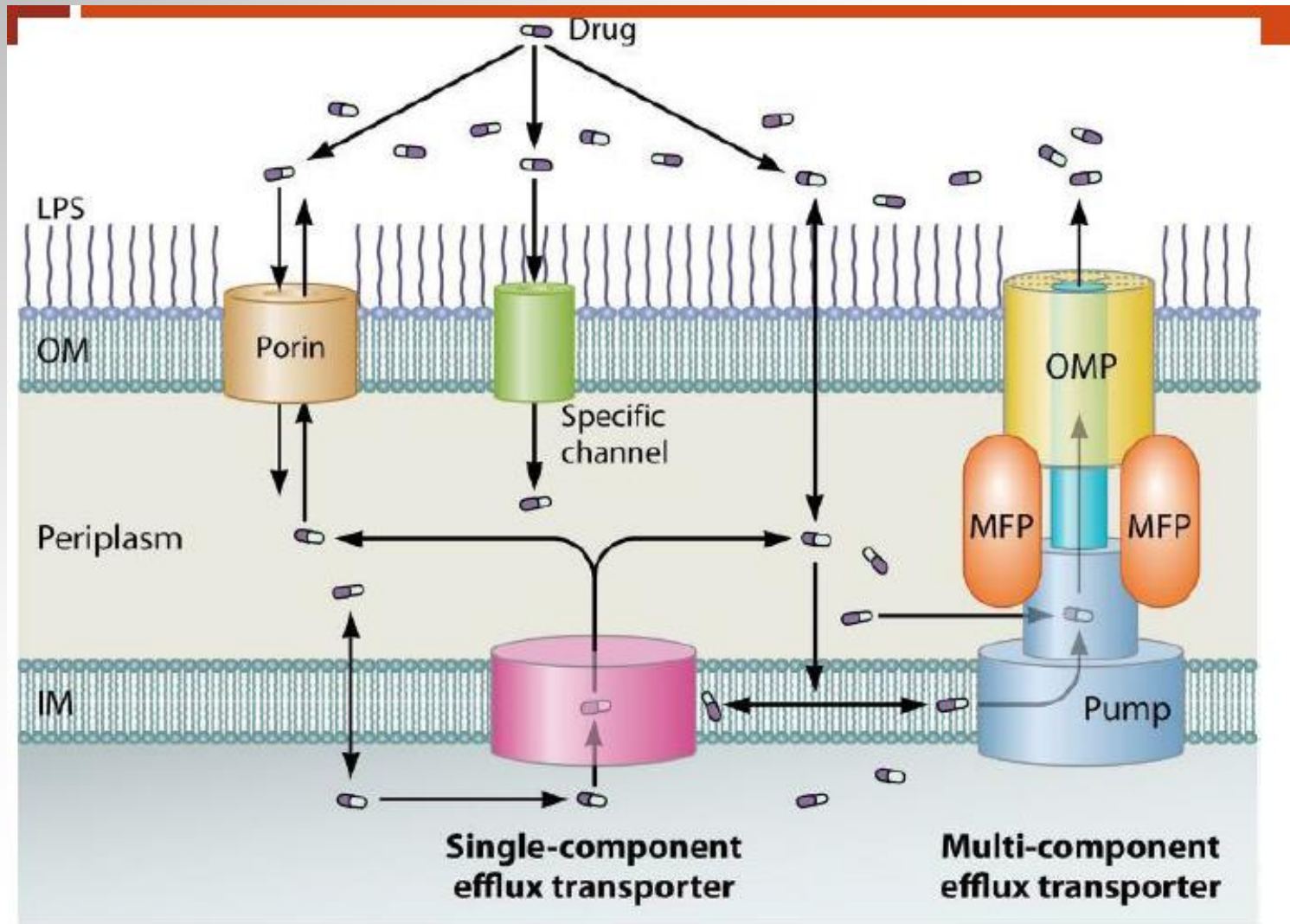
➔ MC = double couche phospho-lipidique

barrière de perméabilité vis-à-vis des substances hydrophiles

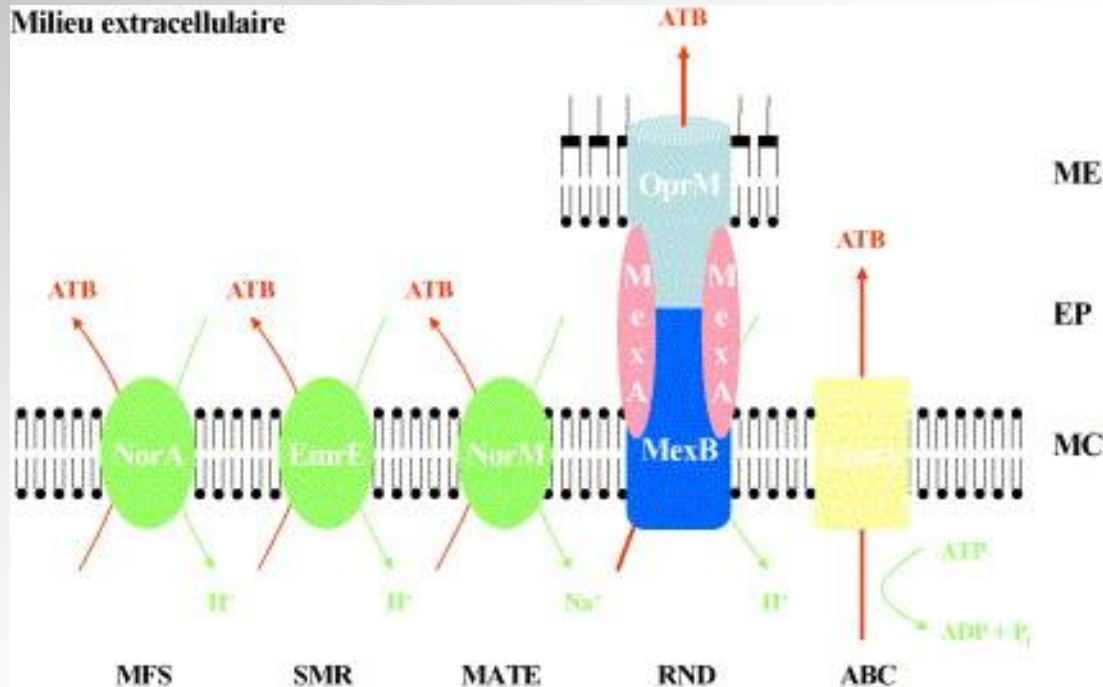
➔ Nécessité d'un transport actif impliquant des perméases spécifiques (protéines transmembranaires) + systèmes producteurs d'énergie

✓ Résistance acquise par altération des systèmes de transport actif ⇒ imperméabilité (aminosides, fosfomycine).

→ Système d'efflux actif



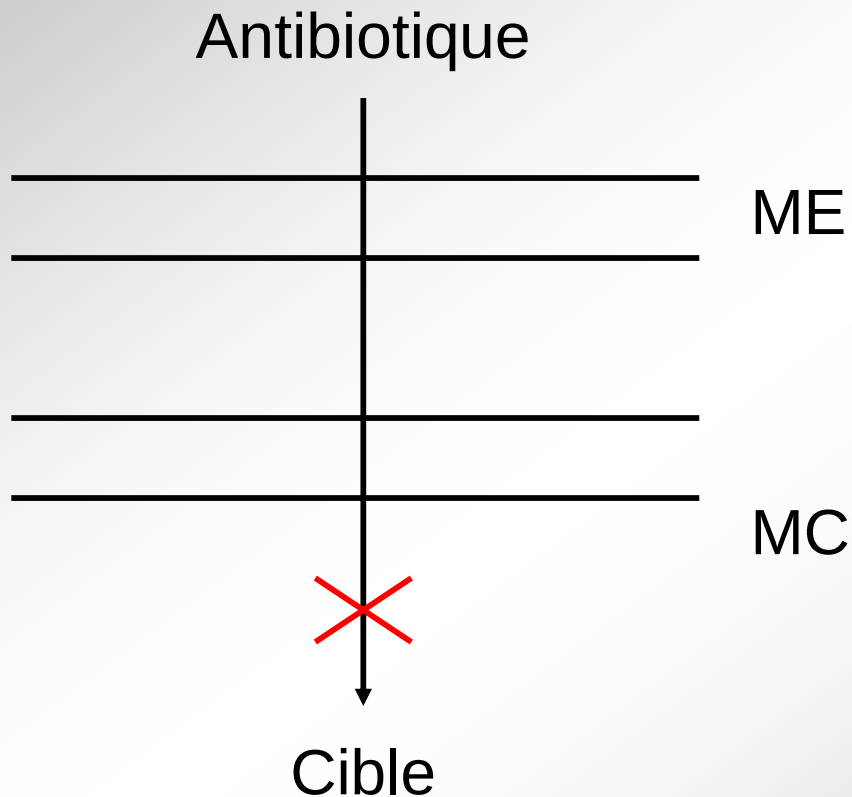
→ Système d'efflux actif



Cattoir, Pathologie Biologie 2004

Peut concerner **plusieurs ATB** (« Multi Drug Resistance » ou MDR) :
fluoroquinolones, tétracyclines, β -lactamines, aminosides etc ...
ou **système spécifique** d'une famille d'antibiotiques (macrolides,
tétracyclines).

MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RESISTANCE



1) Défaut d'accumulation

Mb externe :

- * Imperméabilité

Mb cytoplasmique :

- * ↓ entrée : transport actif

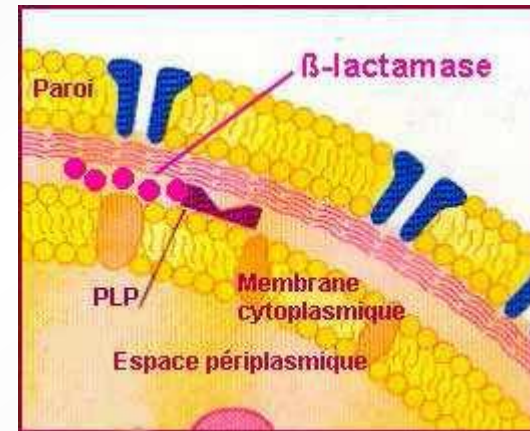
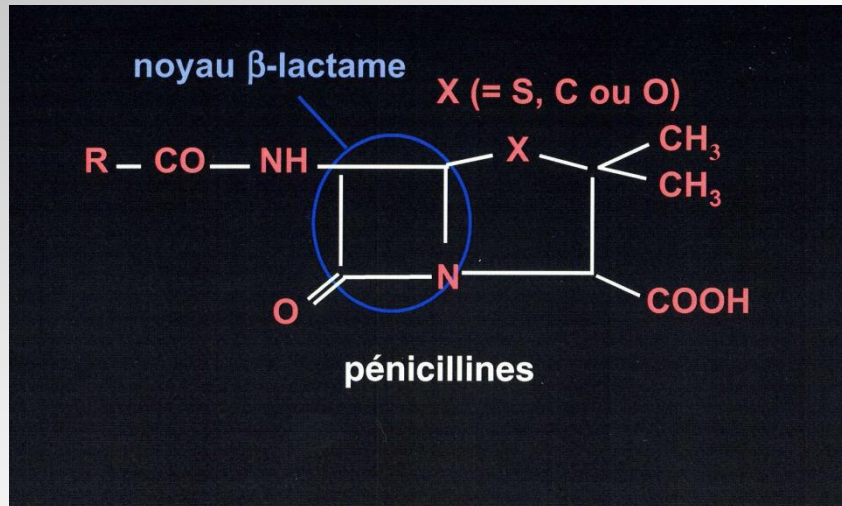
- * ↑ sortie : efflux actif

2) Détoxification enzymatique

3) Défaut de (affinité) cible

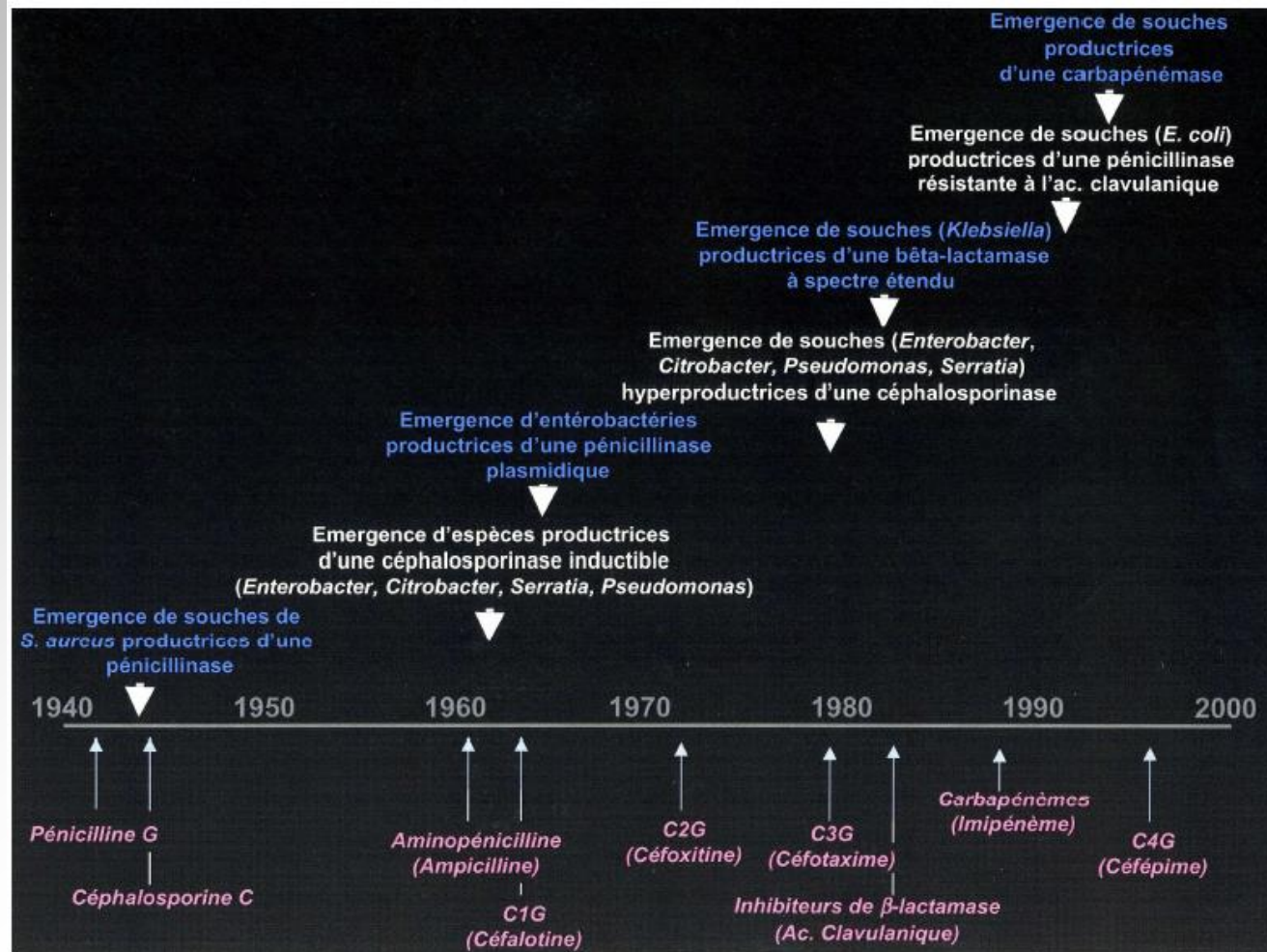
2) Résistance par détoxification (inactivation) enzymatique

Hydrolyse des β -lactamines par les β -lactamases



Enzymes bactériennes $\Rightarrow$ hydrolyse du pont β -lactame

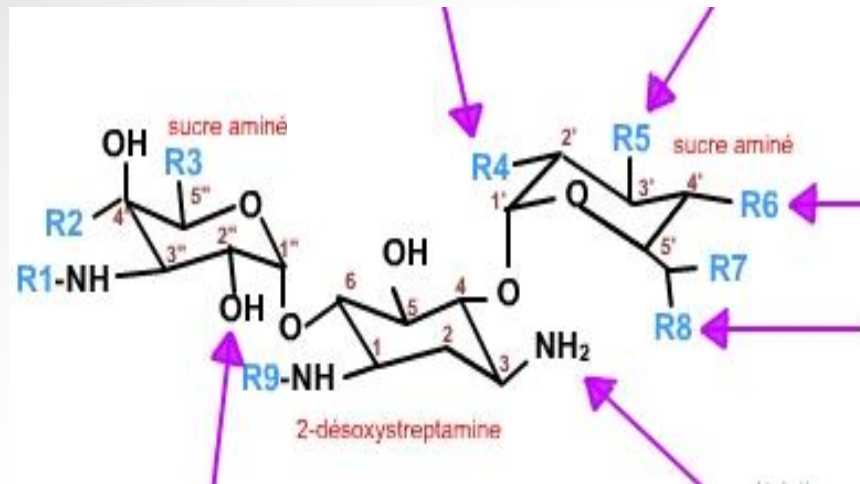
➡ Inactivation totale et définitive des β -lactamines



Emergence des différentes β -lactamases

Enzymes modifiant les aminosides

- substituent certaines fonctions OH ou NH₂
=> ↓ affinité des aminosides pour leur cible
=> 3 groupes en fonction de la réaction qu'elles catalysent

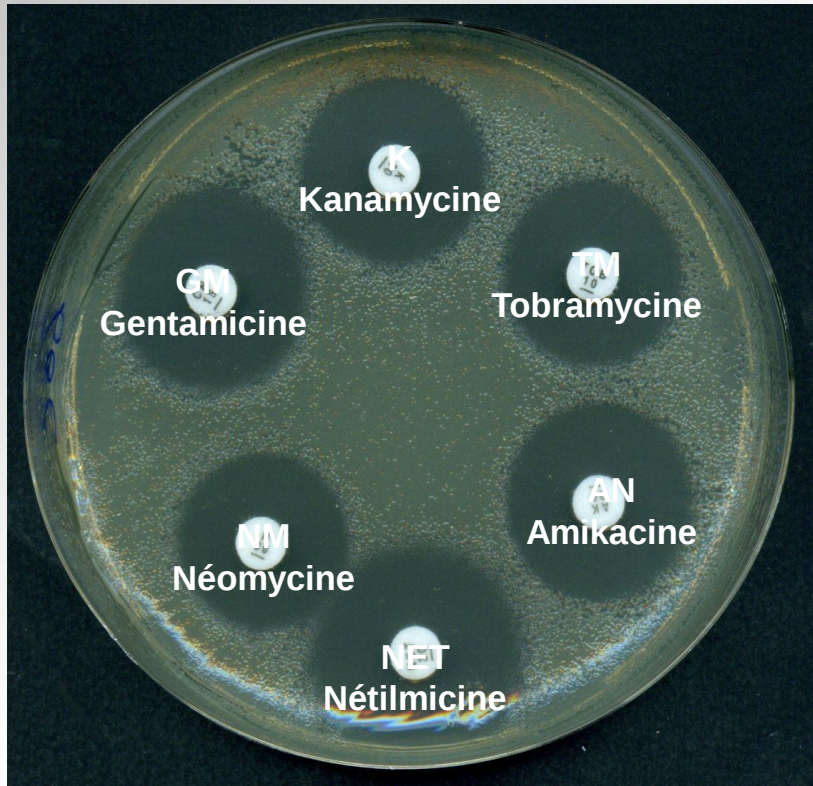


- Aminosides phosphotransférases APH
- Aminosides adénylyltransférases AAD =
Aminosides nucléotidyltransférase ANT
- Aminosides acétyltransférases AAC

Escherichia coli

Ec60C

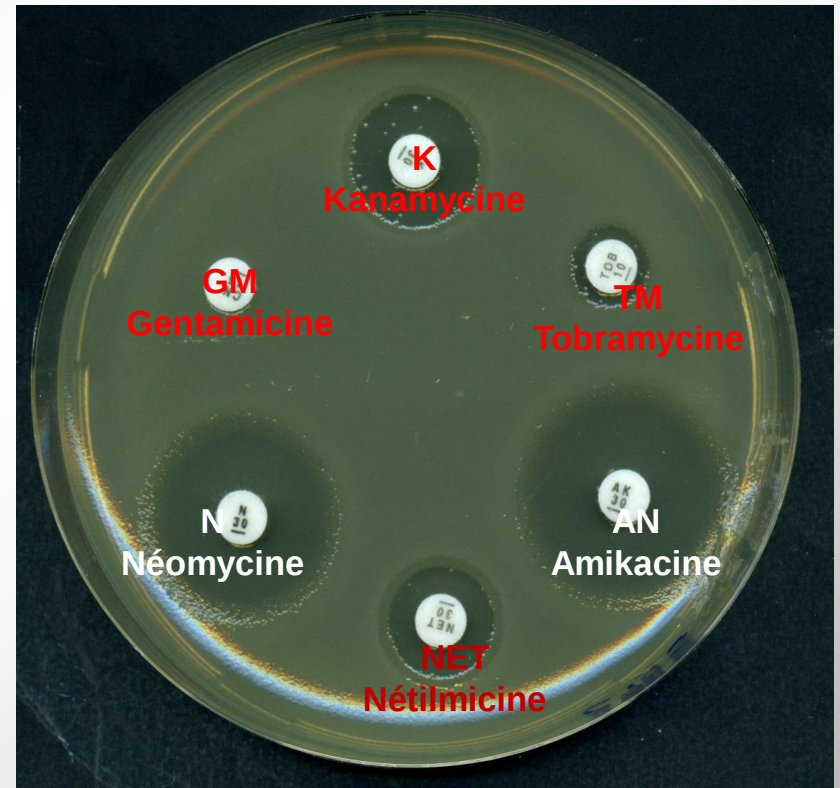
Sauvage



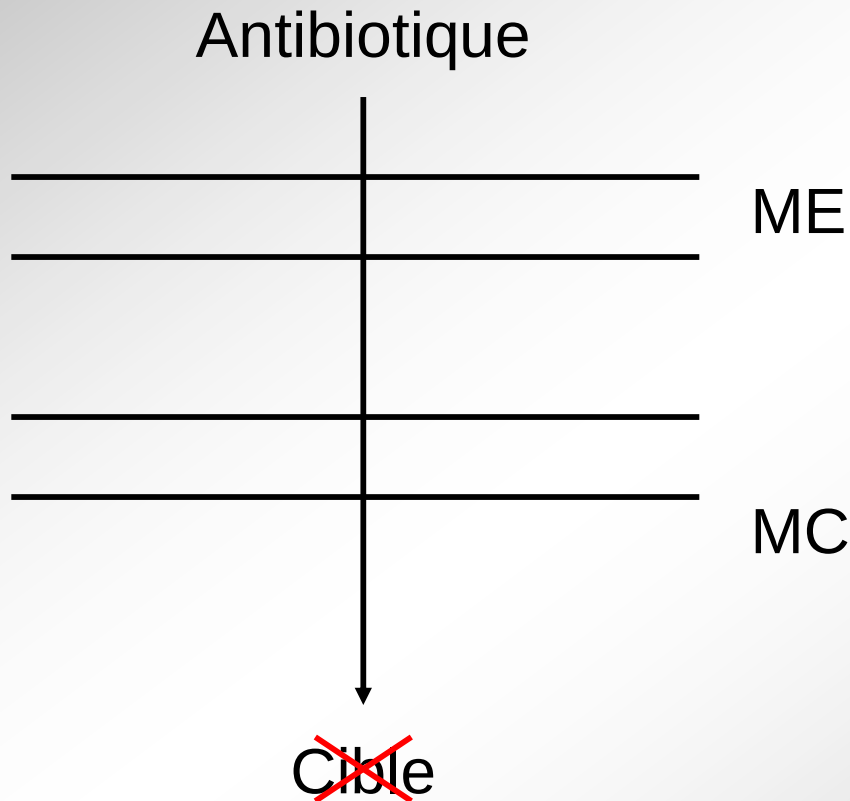
Escherichia coli

Ec2945

KGTNt ⇔ AAC(3)-II



MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RESISTANCE



1) Défaut d'accumulation

Mb externe :

- * Imperméabilité

Mb cytoplasmique :

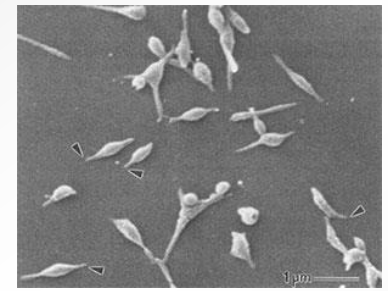
- * ↓ entrée : transport actif

- * ↑ sortie : efflux actif

2) Détoxification enzymatique

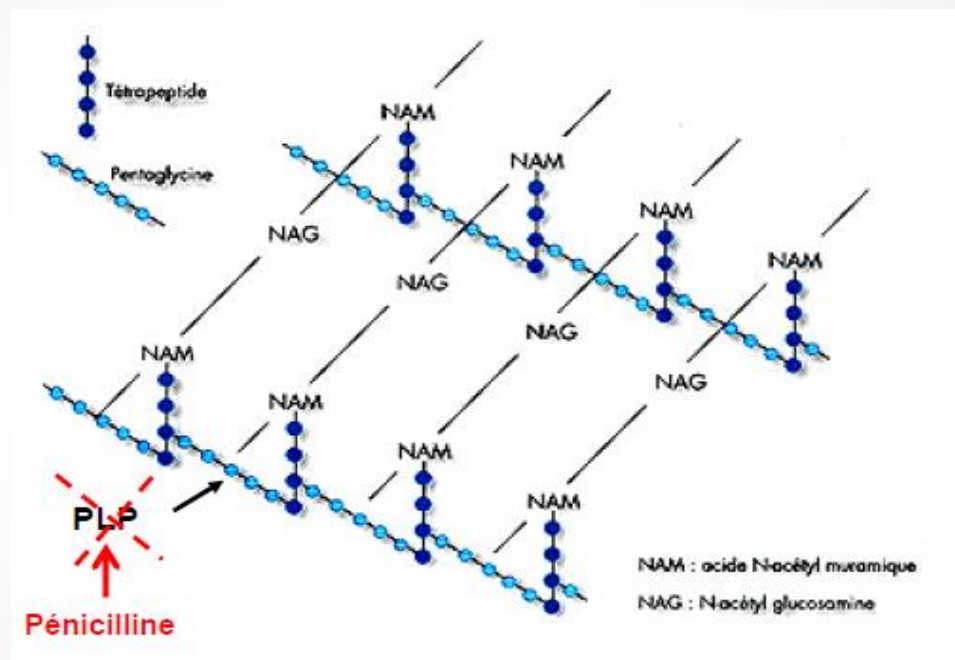
3) Défaut de (affinité) cible

3) Défaut de (affinité) cible



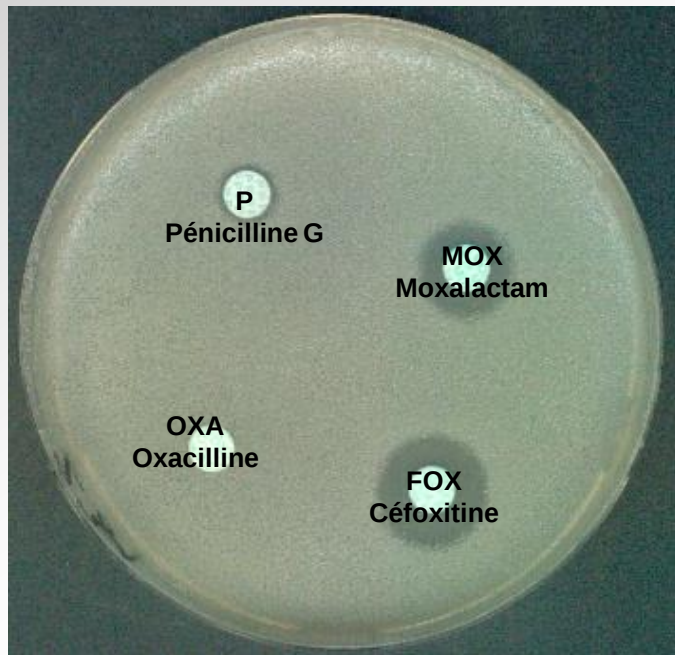
Absence de cible : mycoplasmes, bactérie dépourvues de paroi
⇒ absence de PLP, cible des β -lactamines

Modification de la cible de l'ATB : exemple β -lactamines
Altération des PLP rendant la bactérie insensible à l'ATB

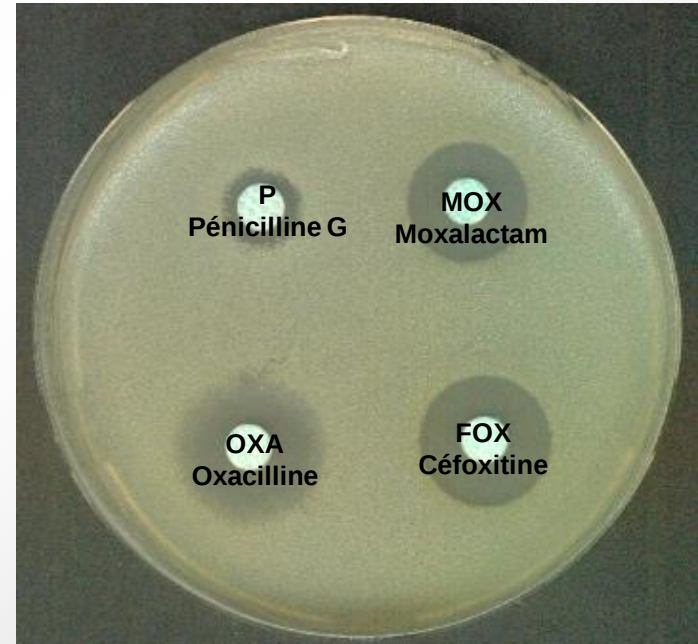


***S. aureus* résistants à la méticilline (SARM)**

Acquisition d'une PLP additionnelle : PLP2a ou PLP 2', de très faible affinité pour la méticilline et toutes les autres β -lactamines.



***S. aureus* Sa231 Méti-R homogène**

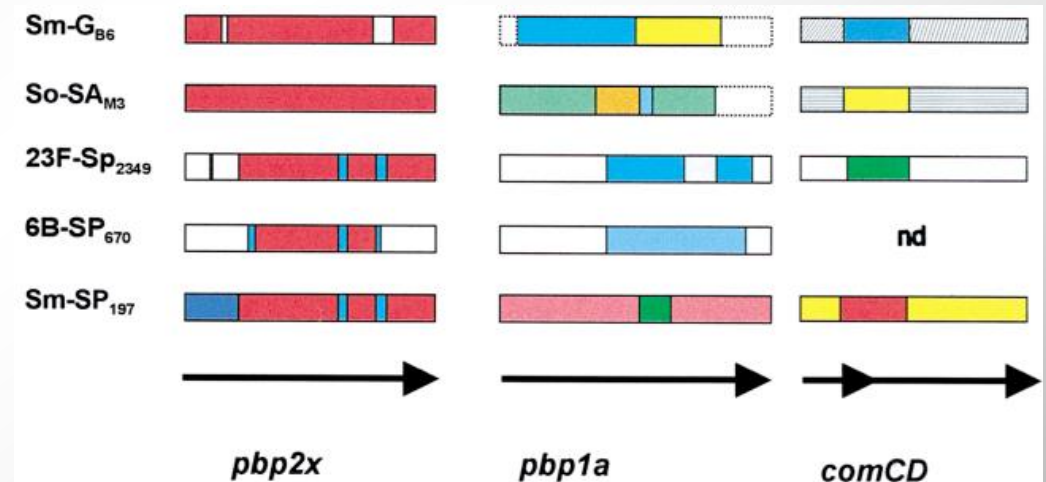
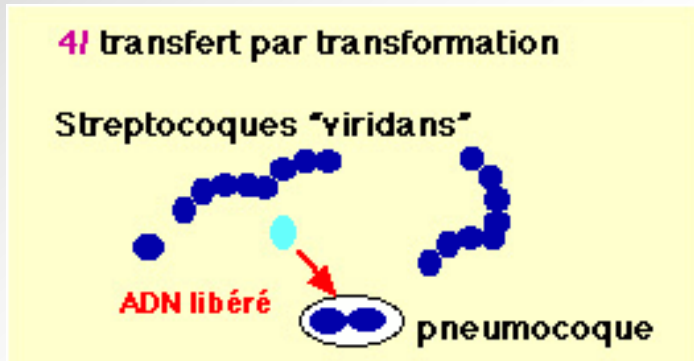


***S. aureus* Sa242 Méti-R hétérogène**

Pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP)

Modification des PLP (PLP 1a, 2x, 2a, 2b) ↓ d'affinité des β -lactamines pour les PLP.

PLP modifiées codées par des gènes « mosaïques » provenant de streptocoques non groupables, commensaux.



So, *S. oralis*; Sm, *S. mitis*.

Mutation des cibles : exemple quinolones

diminution de l'affinité des quinolones pour les topo II (ADN gyrase et topoisomérase IV)

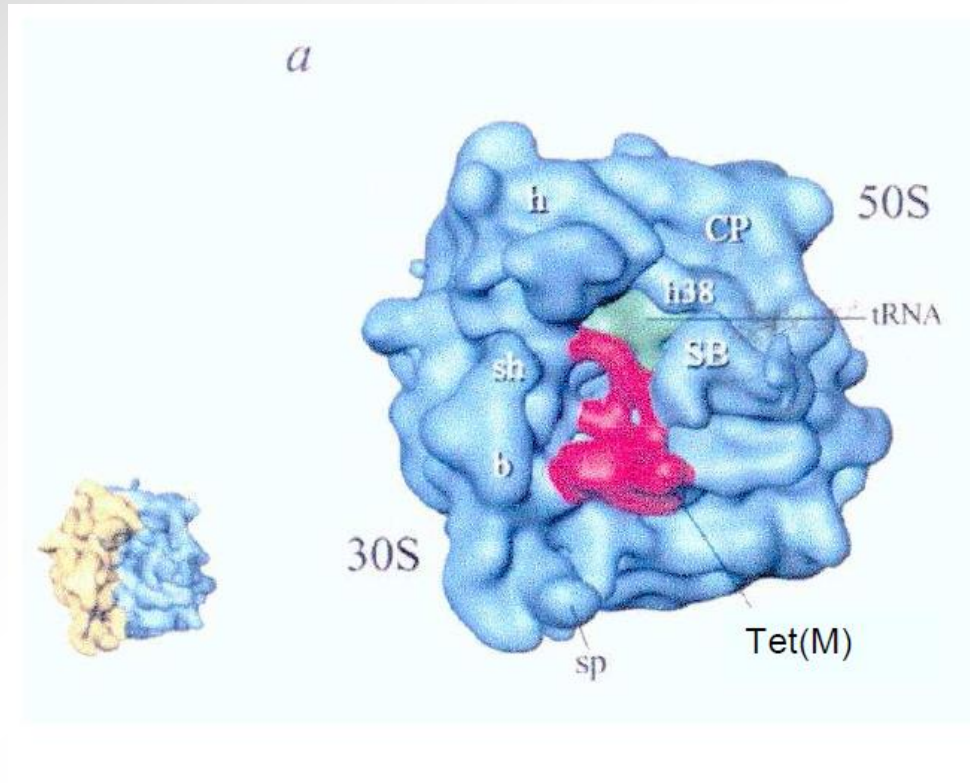
	GyrA		GyrB	ParC		CMI Nal (µg/ml)	CMI Cip (µg/ml)
	83	87	447	80	84		
WT	Ser	Asp	Lys	Ser	Glu	2-4	0,007-0,25
	Leu	-	-	-	-	128-256	0,25
	Leu	-	-	Arg	-	>2000	1
	Leu	-	-	Ile	Val	512	2
	Leu	-	-	Arg	-	>2000	4
	Leu	-	Glu	-	Lys	>2000	4
	Leu	Tyr	-	-	Lys	>2000	8
	Leu	Asn	-	-	Lys	>2000	8
	Leu	Asn	-	Ile	-	>2000	8
	Leu	Asn	-	Arg	-	>2000	16
	Leu	Asn	-	Ile	-	>2000	16
	Leu	Tyr	-	-	Lys	>2000	32
	Leu	Asn	-	Ile	-	>2000	32
	Leu	Asn	-	Ile	-	>2000	64
	Leu	Asn	-	Ile	Val	>2000	64
	Leu	Tyr	-	Ile	Lys	>2000	128

D'après Vila *et al.*, AAC 1994 et 1996

Résistances croisées entre toutes les quinolones, à des niveaux variables suivant la molécule (Q1G > FQ) et la mutation

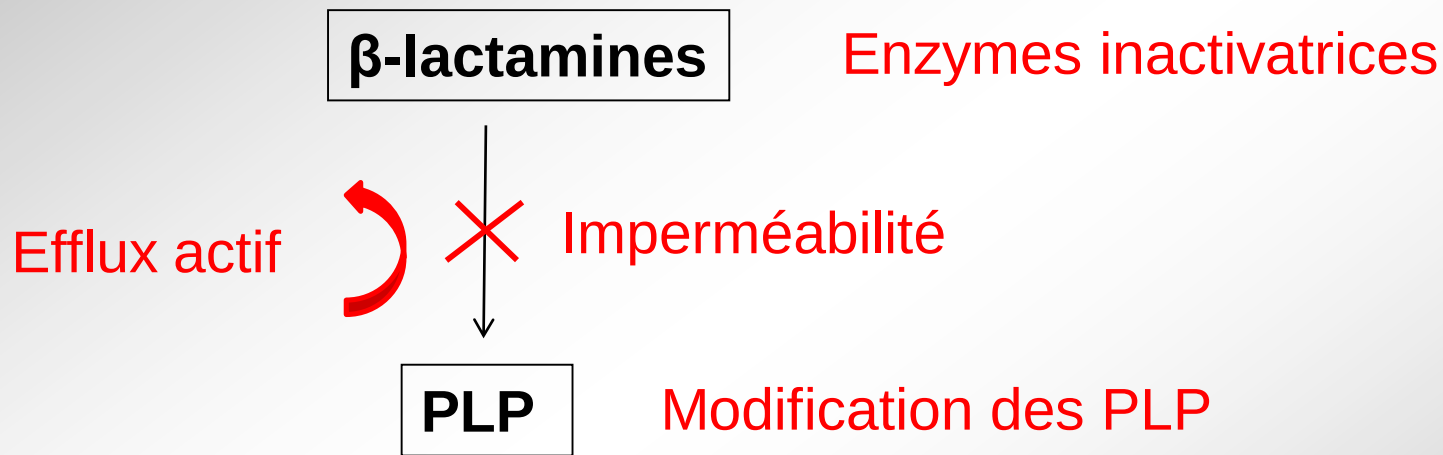
Protection de la cible : exemples les tétracyclines

Protection du ribosome par la protéine Tet(M) dont le gène est porté par un transposon (*Tn916*).



Protection du ribosome => relargage de l'ATB

Souvent, cumul de mécanismes génétiques
± biochimiques → Bactéries MultiRésistantes (**BMR**)



- niveau de résistance variable
- plusieurs mécanismes de résistances possibles pour un même ATB
- résistance croisée ou non entre ATB de même famille ou de familles différentes.

Nécessité :

- d'explorer la sensibilité des bactéries aux ATB (antibiogramme)
- d'avoir une utilisation rationnelle des ATB
- surveiller l'émergence des souches résistantes
- recherche de nouveaux agents antibactériens
 - cribler des substances naturelles
 - bloquer les mécanismes de résistance connus
 - identifier de nouvelles cibles bactériennes

