Antibiotiques
Mécanismes d'action
Mécanismes de résistance

LBG

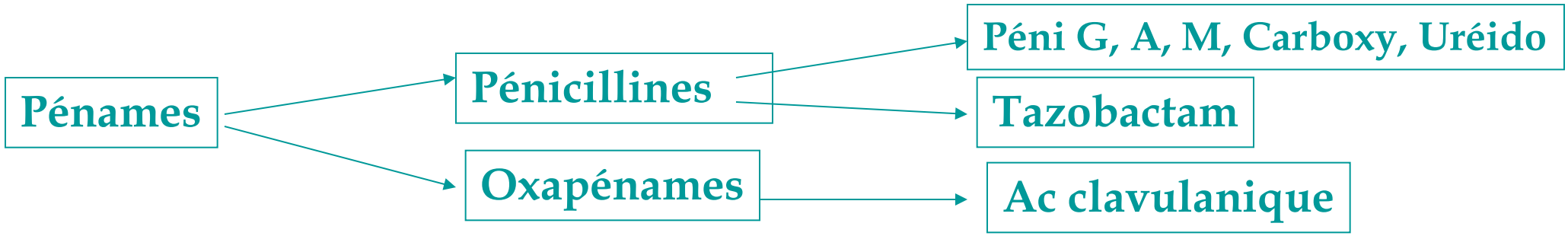
Classification des ANTIBIOTIQUES selon leur mécanisme d'action

- Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne
- Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique
- Antibiotiques actifs sur les acides nucléiques
- Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique
- Inhibiteurs des bêta-lactamases

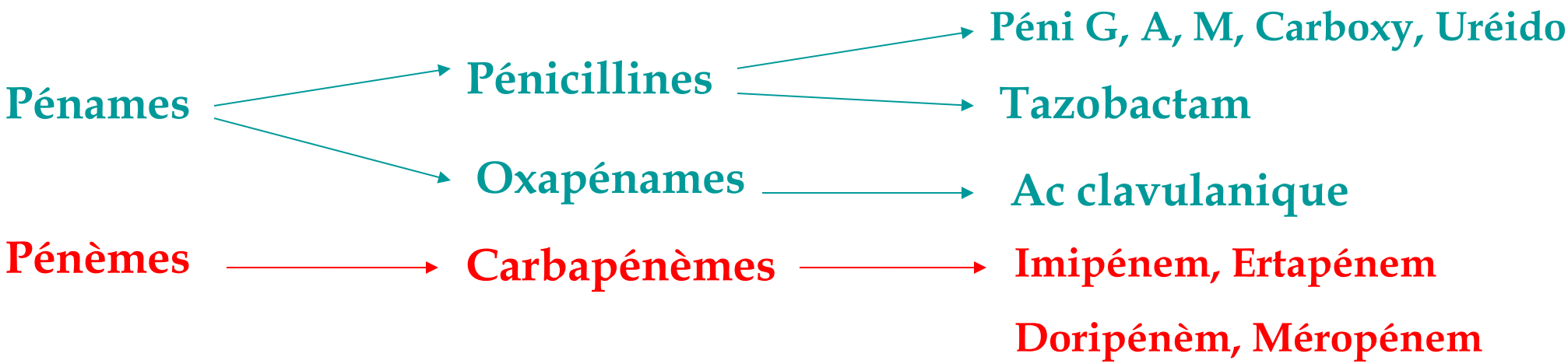
ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

- Bétalactamines
- Glycopeptides
- Fosfomycine

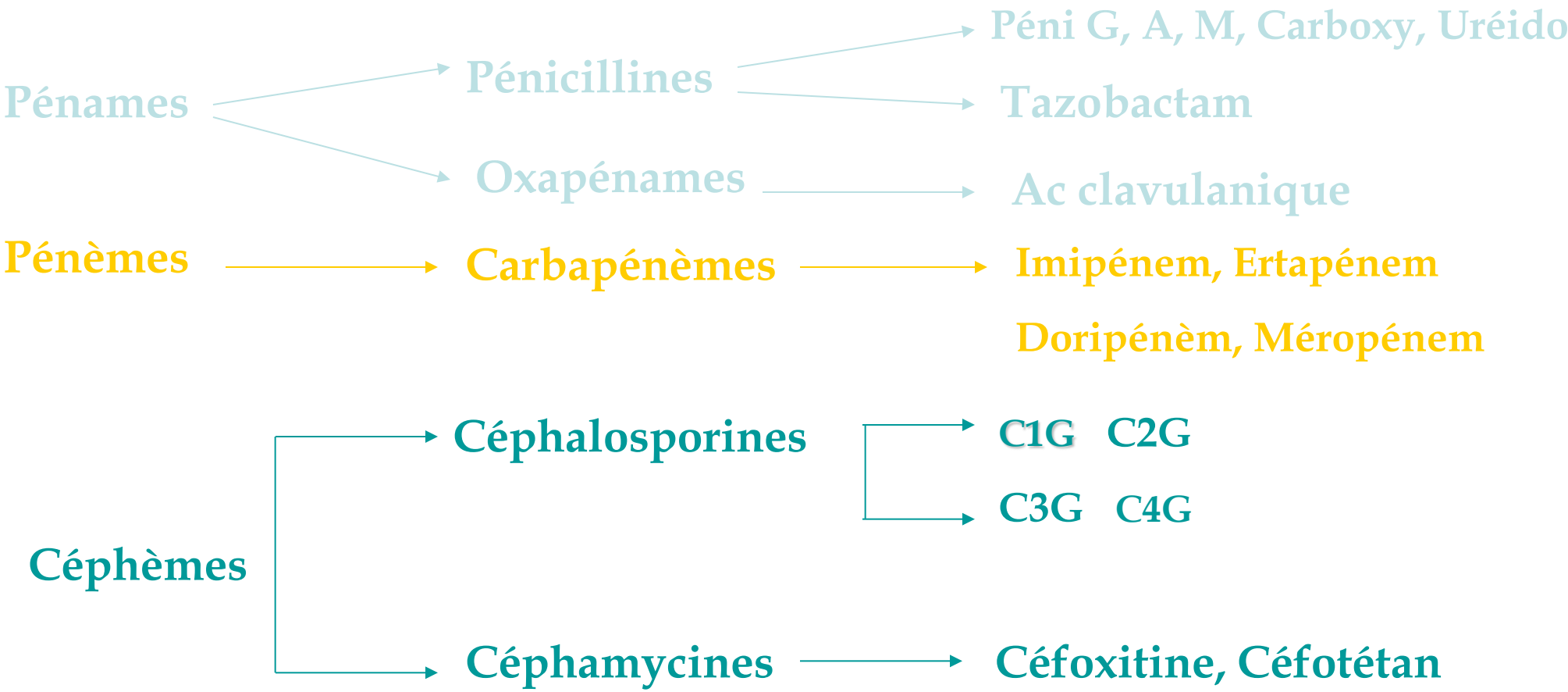
CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES



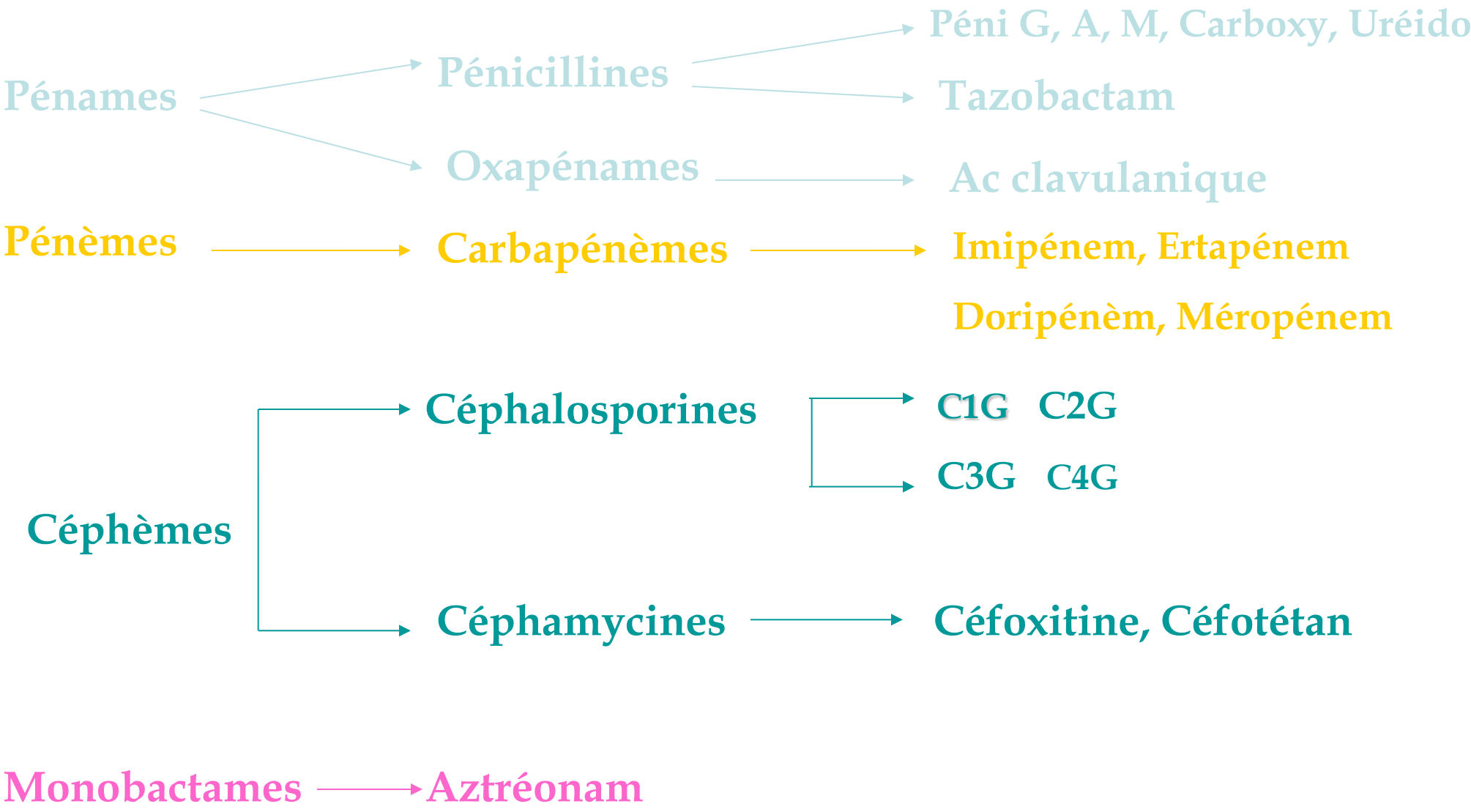
CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES



CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES



CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES



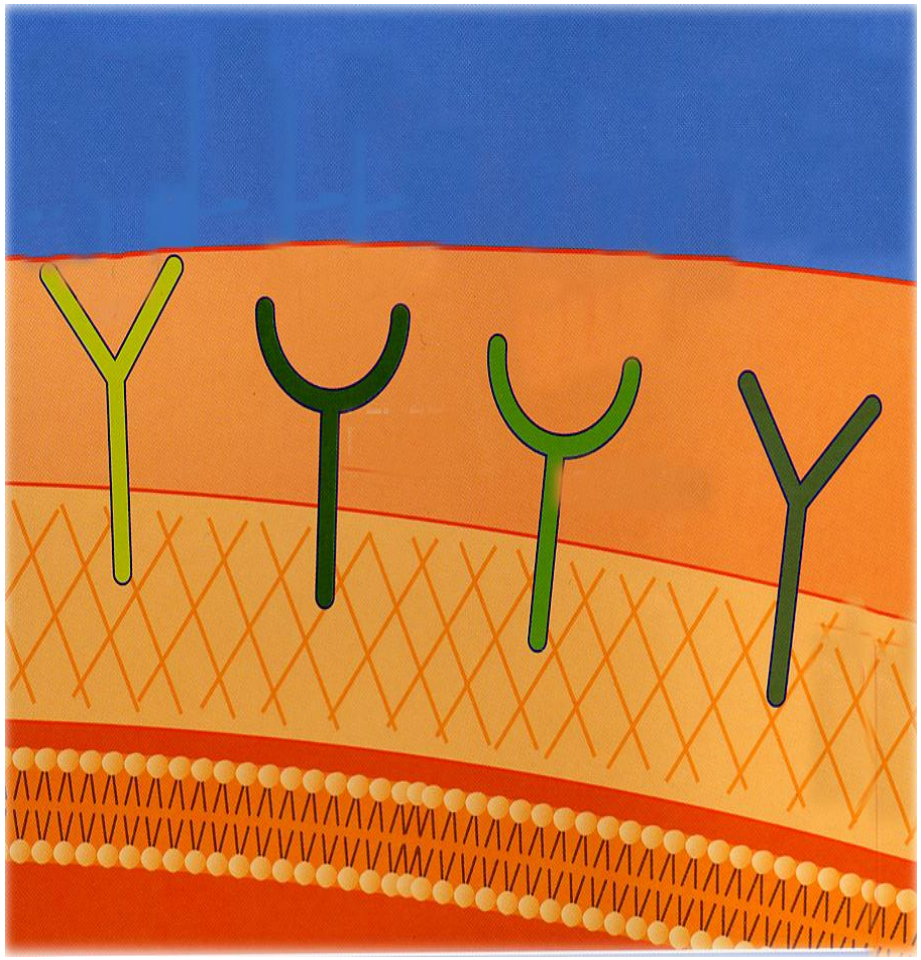
ANTIBIOGRAMME

PéniG	R	S (40% I)	I
Amoxy	R	S	S
Augmentin	S	S	S
Méthycilline	S	I	R
Céfotaxime	S	S	R
Genta	S	I ou R	I ou R
Erythro	S	S (40% I)	R
Linco	S	S (40% I)	R
Vanco/Téico	S	S	S

ANTIBIOGRAMME DES BG (+)

	SDMS	Pneumocoque	Entérocoque
PéniG	R	S (40% I)	I
Amoxy	R	S	S
Augmentin	S	S	S
Méthycilline	S	I	R
Céfotaxime	S	S	R
Genta	S	I ou R	I ou R
Erythro	S	S (40% I)	R
Linco	S	S (40% I)	R
Vanco/Téico	S	S	S

BACTERIES A GRAM POSITIF



Paroi épaisse : 20 à 80 nm

Peptidoglycane (PG) : réseau polymérique entourant la bactérie

Espace périplasmique :

→PLP : ancrées dans la Mb,

émergent dans le PG

Portent enz permettant la synthèse du PG

→ nombreuses enzymes

Membrane cytoplasmique :

couche phospholipidique bimoléculaire
Protéines hydrophobes +++, quelques protéines hydrophiles

ANTIBIOGRAMME DES BGN

Amoxicilline	S			
Augmentin	S			
Ticarcilline	S			
Claventin	S			
Pipéracilline	S			
C1 ,C2G	S			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

ANTIBIOGRAMME DES BGN

	EB Gr 1:	E.Coli	Proteus	Salmonelle shigelle
Amoxicilline	S			
Augmentin	S			
Ticarcilline	S			
Claventin	S			
Pipéracilline	S			
C1 ,C2G	S			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

ANTIBIOGRAMME DES BGN

Amoxicilline	R			
Augmentin	S			
Ticarcilline	R			
Claventin	S			
Pipéracilline	R			
C1 ,C2G	I/R			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

ANTIBIOGRAMME DES BGN

	EB Gr 2:	Klebsielle	Citrobacter	(sauf Cf)
Amoxicilline	R			
Augmentin	S			
Ticarcilline	R			
Claventin	S			
Pipéracilline	R			
C1 ,C2G	I/R			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

ANTIBIOGRAMME DES BGN

Amoxicilline	R			
Augmentin	R			
Ticarcilline	S			
Claventin	S			
Pipéracilline	S			
C1 ,C2G	R			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

ANTIBIOGRAMME DES BGN

	EB Gr 3:	Enterobacter	Serratia	C .f
Amoxicilline	R			
Augmentin	R			
Ticarcilline	S			
Claventin	S			
Pipéracilline	S			
C1 ,C2G	R			
Cefotaxime	S			
Imipénème	S			
Aztréonam	S			

CLASSIFICATION DES ENTEROBACTERIES SELON LEUR SENSIBILITE NATURELLE AUX BL

Groupe 1 : E.coli, P.mirabilis, Salmonella, Shigella

Groupe 2 : Klebsiella, Citrobacter (sauf freundii)

Groupe 3 : Enterobacter, Citrobacter freundii,
Morganella, Providencia, Serratia

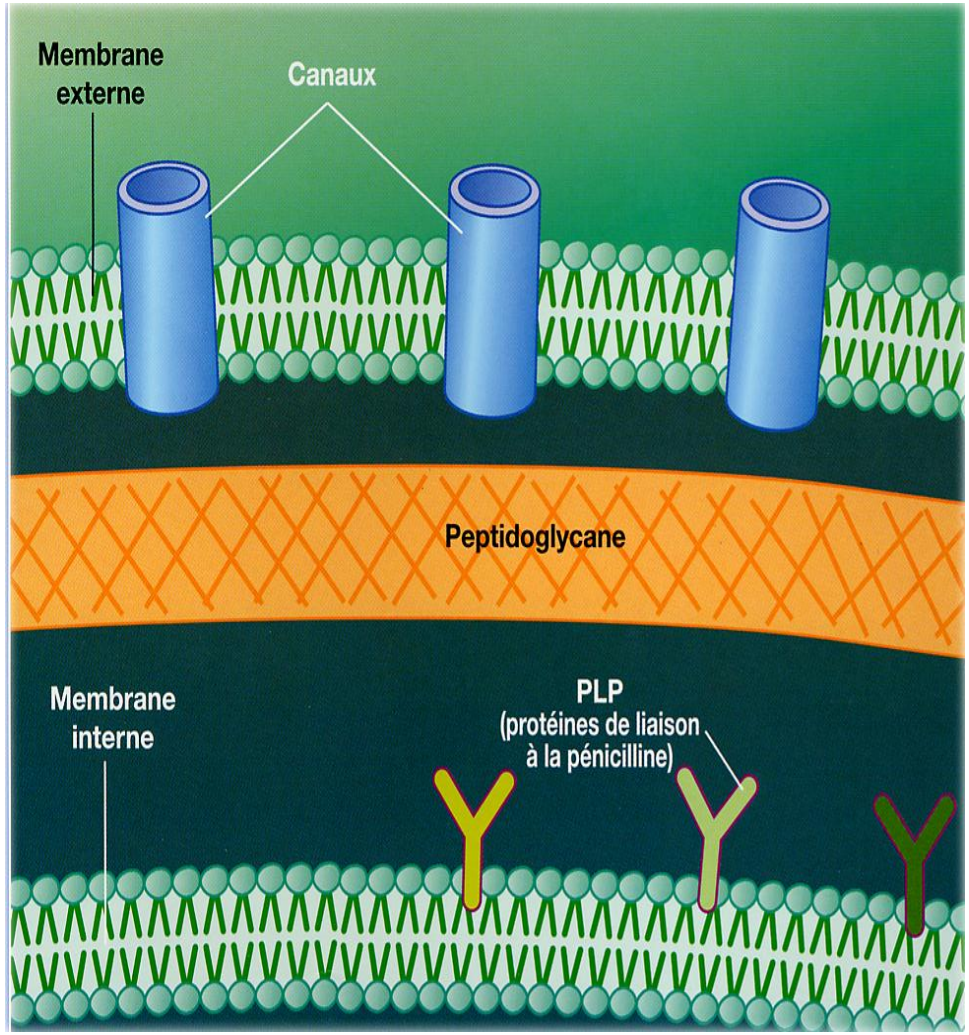
ANTIBIOGRAMME DES BGN

Amoxicilline	R		
Augmentin	R		
Ticarcilline	S		
Claventin	S		
Pipéracilline	S		
C1 ,C2G	R		
Cefotaxime	I		
Imipénème	S		
Aztréonam	S		

ANTIBIOGRAMME DES BGN

	P. aeruginosa		
Amoxicilline	R		
Augmentin	R		
Ticarcilline	S		
Claventin	S		
Pipéracilline	S		
C1 ,C2G	R		
Cefotaxime	I	Cefta S	
Imipénème	S		
Aztréonam	S		

BACTERIES A GRAM NEGATIF



Membrane externe : rôle protecteur

LPS (endotoxine)

Fixés sur la membrane externe

2 à 3 millions par bactérie

Reliés entre eux par des ions Mg++

Porines : transport, structure, activité enz

Canaux ouverts de l'extérieur au PG

PG : couche très fine (2,5 nm)

Espace périplasmique :

PLP

Nombreuses enzymes (βlactamases)

Membrane cytoplasmique

MECANISMES D'ACTION DES BETALACTAMINES (βL)

PENETRATION DANS LA BACTERIE

βL : Acides organiques de faible PM

Solubles dans l ′eau

Mauvaise diffusion à travers les membranes

Cible :

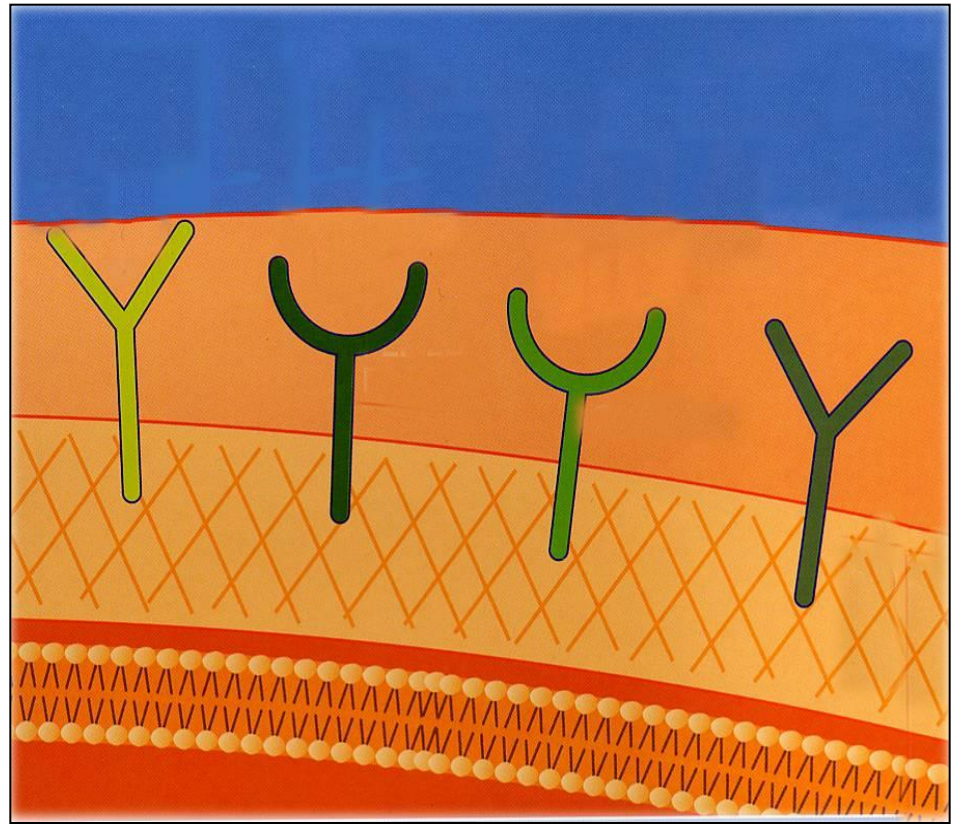
PLP à la surface de la membrane cytoplasmique

PENETRATION DANS LA BACTERIE

BGP

Pénétration facile à

travers le peptidoglycane

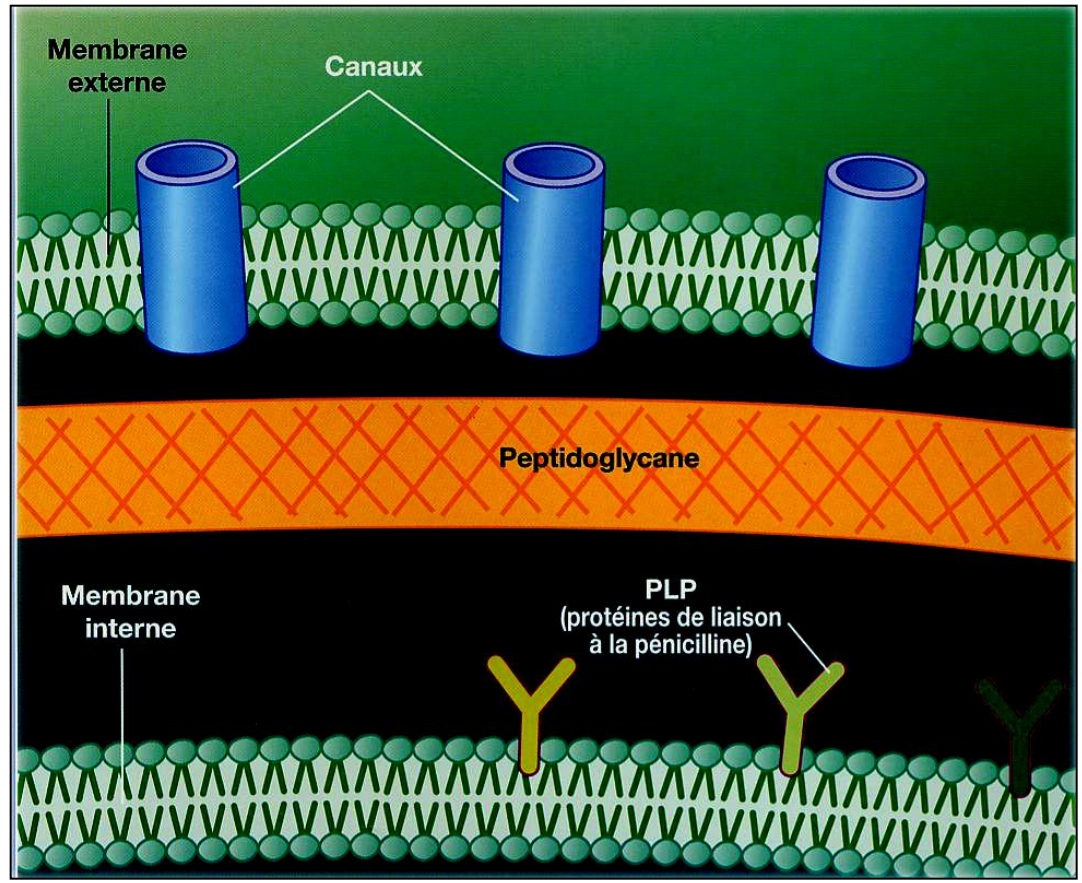


PENETRATION DANS LA BACTERIE

BGN

Passage par les porines (voie dominante)

Canaux remplis d ’eau, très nombreux (10* 5 chez E. coli)



LA DIFFUSION DES βL EST PASSIVE

Gradient de concentration nécessaire

Extérieur de la bactérie - Espace périplasmique

Concentration décroissante dans l'espace périplasmique

Présence de βlactamases

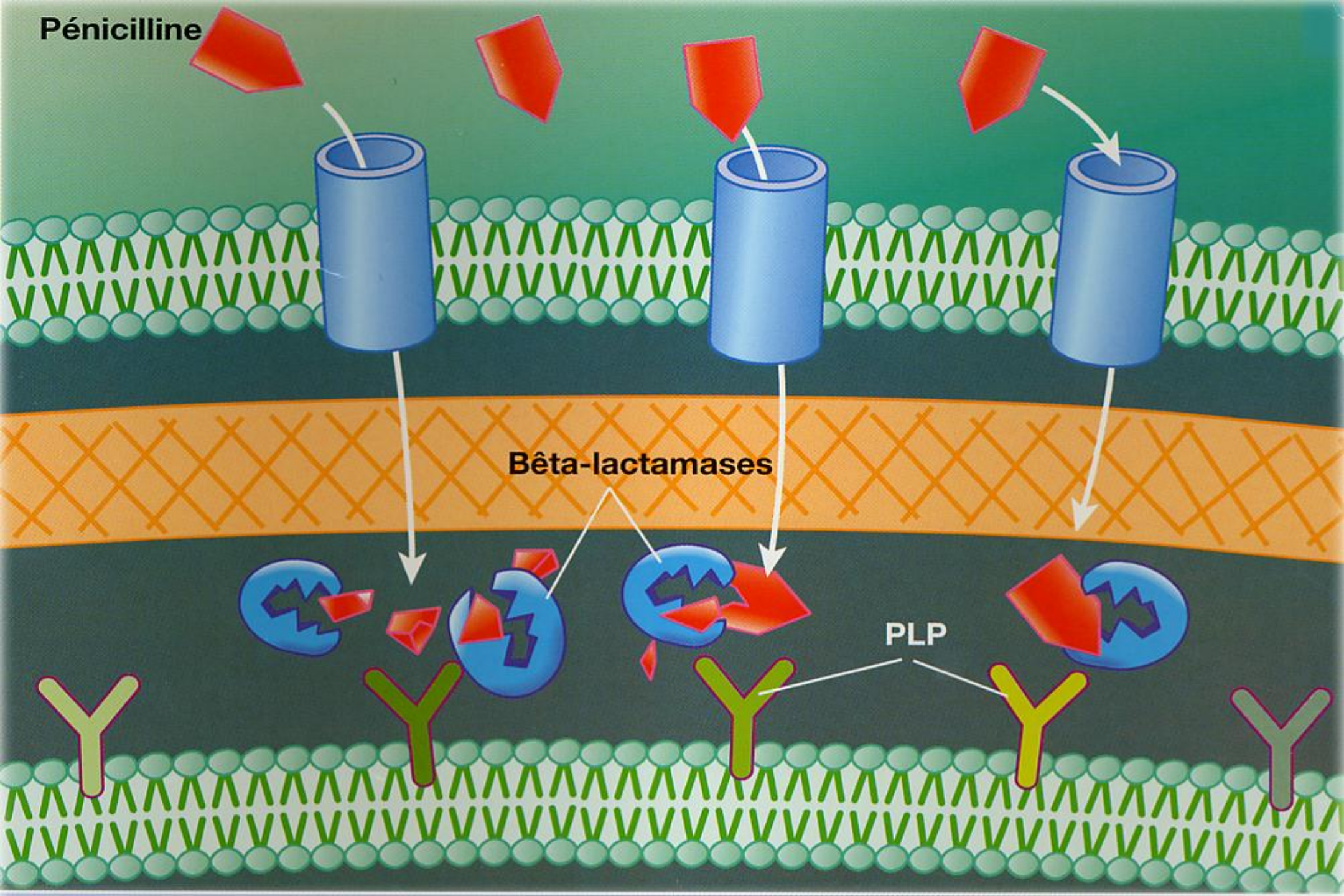
Liaison aux PLP

Diffusion intracytoplasmique

Equilibre

Vitesse d'entrée de l'AB

Processus de diminution de l'AB (nombre et type de βlactamases)


Pénicilline
Bêta-lactamases
PLP

INTERACTION βL - PLP

MULTIPLICITE DES PLP

Nombre variable selon les espèces

Fixation préférentielle d'une βL sur certaines PLP

CONSEQUENCE DE LA FIXATION SUR LES PLP

Inhibition de la synthèse du PG par inhibition enzymatique

Bactéries dégénérées qui ne peuvent plus se multiplier

EFFET BACTERIOSTATIQUE

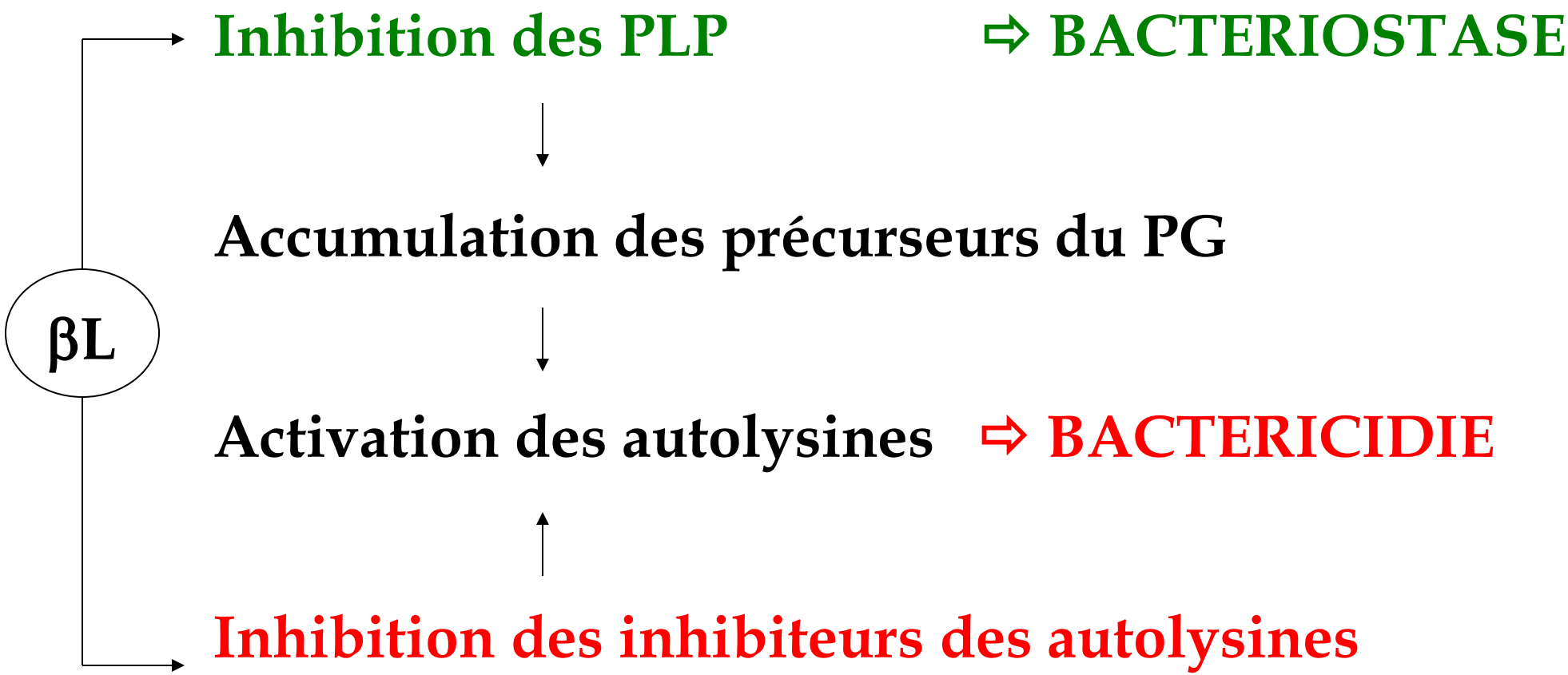
LYSE BACTERIENNE

Le PG est en remaniement permanent

Synthèse (PLP) et hydrolyse (autolysines à bas niveau)

L'action de ces autolysines est régulée par un inhibiteur

Or, les βL inhibent l'inhibiteur des autolysines


Inhibition des PLP
⇨ BACTERIOSTASE
Accumulation des précurseurs du PG
βL
Activation des autolysines
⇨ BACTERICIDIE
Inhibition des inhibiteurs des autolysines

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

RESISTANCE NATURELLE OU INTRINSEQUE :

Présente chez tous les membres d 'un genre ou d 'une espèce

RESISTANCE ACQUISE :

Endogène : Mutation chromosomique

Transmise aux filles, concerne une espèce pour un AB

Exogène : Acquisition d'un ADN étranger dans le matériel génétique

Plasmide ou transposon TRANSFERABLE

- **aux cellules filles**
- **aux autres bactéries ► d'une même espèce : KBLSE → K sauvage**

  ► d'une même famille : KBLSE → E. coli

MECANISMES DE RESISTANCE

- **Imperméabilité**
- **Modification de la cible**
- **Efflux**
- **Inactivation enzymatique**

Plusieurs mécanismes peuvent être associés

IMPERMEABILITE

Mutation chromosomique

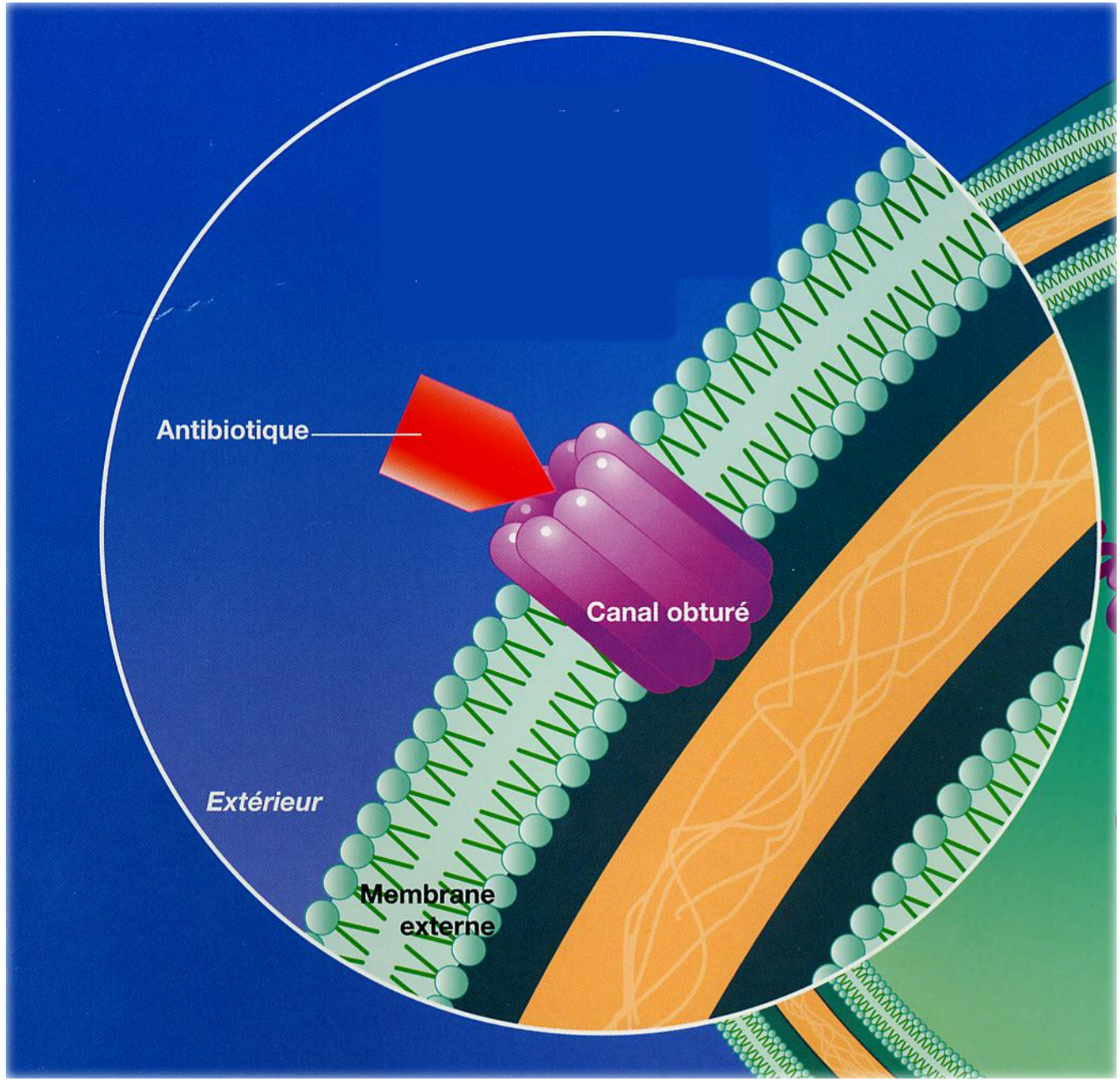
Seulement chez BGN

- **Fermeture des porines**

  Pyocyanique et Imipenem (porine D2)

- **Réduction du nombre de porines**

  Enterobacter


Antibiotique
Canal obturé
Extérieur
Membrane externe

Amoxicilline	R	Tobramycine	S
Augmentin	R	Amikacine	S
Ticarcilline	S	Gentamicine	I
Claventin	S		
Pipéracilline	S	Colistine	S
C1 ,C2G	R	Cotrimoxazole	R
Cefoxitine	R		
Cefotaxime	I	A.nalidixique	R
Ceftazidime	S	Péfloxacine	I
		Ciprofloxacine	S
Imipénème	R		
Aztréonam	S	Fosfomycine	S

Pseudomonas aéruginosa : résistance par fermeture de porine D2 (imperméabilité)

Amoxicilline	R	Tobramycine	S
Augmentin	R	Amikacine	S
Ticarcilline	S	Gentamicine	I
Claventin	S		
Pipéracilline	S	Colistine	S
C1 ,C2G	R	Cotrimoxazole	R
Cefoxitine	R		
Cefotaxime	I	A.nalidixique	R
Ceftazidime	S	Péfloxacine	I
		Ciprofloxacine	S
Imipénème	R		
Aztréonam	S	Fosfomycine	S

MODIFICATION DE LA CIBLE

Surtout chez BGP, possible chez BGN

- **Résistance naturelle aux βL**

Mycoplasme (absence de peptidoglycane)			
Entérocoque et Céphalosporines			
βL	Cible = PLP	Mutation	Plasmide

- **Résistance acquise aux βL : modification des PLP**

Staphylocoque	+	+
Pneumocoque		+

EFFLUX

Pompes membranaires : extrusion de l ’AB

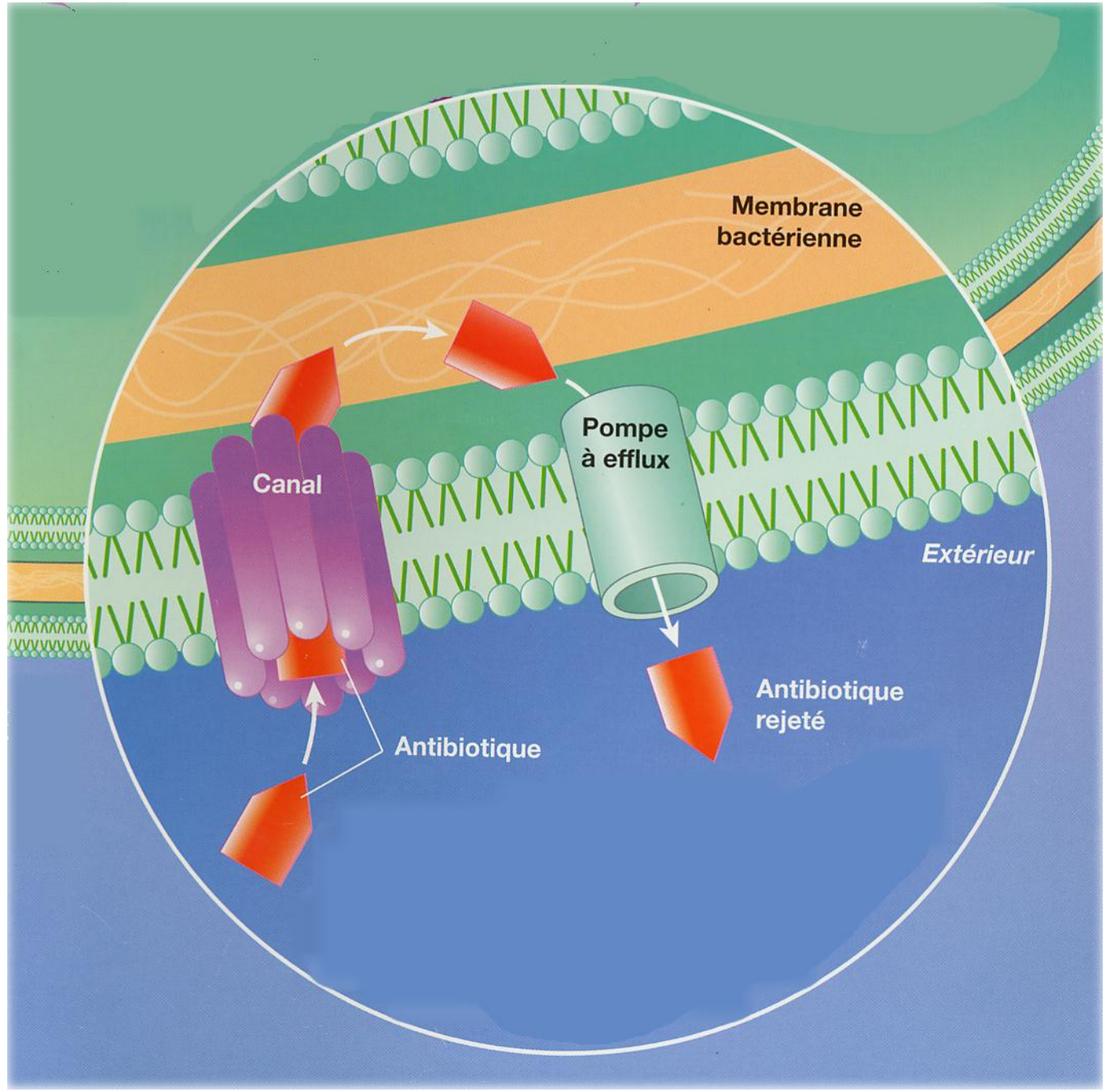
Phénomène non inductible

Sélection de MUTANTS d’EFFLUX : inoculum dépendant

Bactéries concernées : E. coli, S. aureus, Pyocyanique ++

AB concernés : Toutes les βLactamines ++ (ticar>>pipera)

Sauf Imipénem


Membrane bactérienne
Pompe à efflux
Canal
Extérieur
Antibiotique rejeté
Antibiotique

Amoxicilline	R	Tobramycine	S
Augmentin	R	Amikacine	S
Ticarcilline	R	Gentamicine	I
Claventin	R		
Pipéracilline	S	Colistine	S
C1 ,C2G	R	Cotrimoxazole	R
Cefoxitine	R		
Cefotaxime	I	A.nalidixique	R
Ceftazidime	S	Péfloxacine	I
		Ciprofloxacine	S
Imipénème	S		
Aztréonam	S	Fosfomycine	S

Pseudomonas aéruginosa :
sélection d'un mutant d'efflux

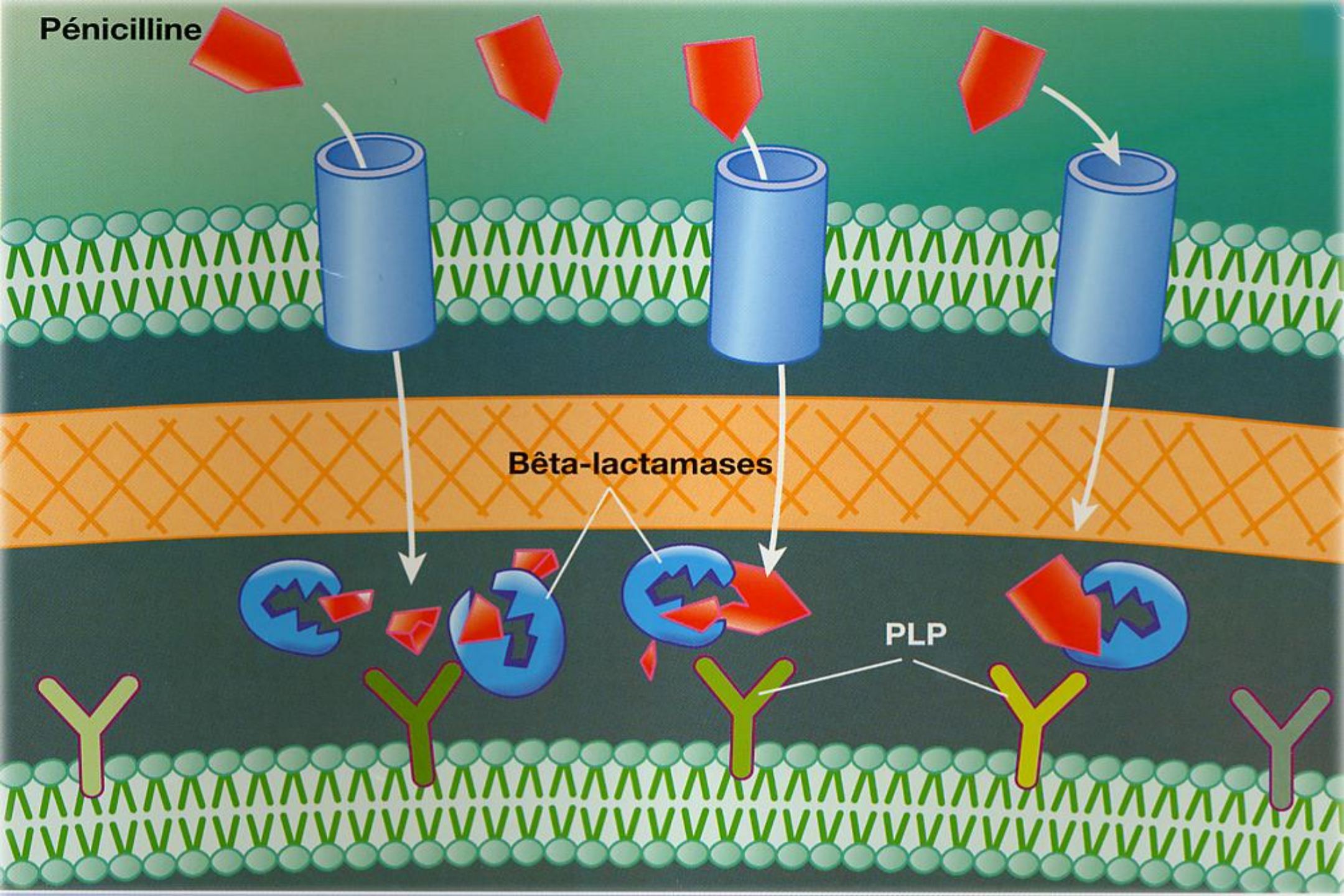
Amoxicilline	R	Tobramycine	S
Augmentin	R	Amikacine	S
Ticarcilline	R	Gentamicine	I
Claventin	R		
Pipéracilline	S	Colistine	S
C1 ,C2G	R	Cotrimoxazole	R
Cefoxitine	R		
Cefotaxime	I	A.nalidixique	R
Ceftazidime	S	Péfloxacine	I
		Ciprofloxacine	S
Imipénème	S		
Aztréonam	S	Fosfomycine	S

INACTIVATION ENZYMATIQUE

BETALACTAMASES

Très fréquent chez BGN, possible chez BGP

- PENICICILLINASE
  - ♦ Bas niveau : chromosomique intrinsèque
  - ♦ Haut niveau : mutation ou plasmide
- CEPHALOSPORINASE
  - ♦ Chromosomique déréprimée :
  - ♦ Mutation → production permanente
- BLSE
- IMIPENEMASE


Pénicilline
Bêta-lactamases
PLP

INACTIVATION ENZYMATIQUE

BETALACTAMASES

Très fréquent chez BGN, possible chez BGP

- **PENICICILLINASE**
  - ♦ **Bas niveau : chromosomique intrinsèque**
  - ♦ **Haut niveau : mutation ou plasmide**
- **CEPHALOSPORINASE**
  - ♦ **Chromosomique déréprimée :**
  - ♦ **Mutation → production permanente**
- **BLSE**
- **IMIPENEMASE**

PENICILLINASES

Type	Germes	BL inactivées	BL non inactivées
Bas niveau Naturel	Staph.aureus Klebsiella	Ampicilline Ticar, Pipéra	IBL Céplalo
Haut niveau Acquis	BGN	Idem+ IBL Céfoxitine C1G,C2G	Imipenem C3G


Pénicilline
Inhibiteur
des bêta-lactamases

INACTIVATION ENZYMATIQUE

BETALACTAMASES

Très fréquent chez BGN, possible chez BGP

- PENICICILLINASE
  - ♦ Bas niveau : chromosomique intrinsèque
  - ♦ Haut niveau : mutation ou plasmide
- CEPHALOSPORINASE
  - ♦ Constitutive
  - ♦ Chromosomique « déréprimée »
    Mutation → production permanente
- BLSE
- IMIPENEMASE

CEPHALOSPORINASES EXCLUSIVEMENT CHEZ BGN

- **Céphalosporinase constitutive**

- **Céphalosporinase déréprimée**

CEPHALOSPORINASE CONSTITUTIVE

Naturelle : gène de structure

Production à bas niveau chez E. Coli , Shigella

⇒ Sensibilité conservée aux Céphalosporines

Production naturelle plus élevée chez B. fragilis

⇒ Résistance naturelle aux Céphalosporines

CEPHALOSPORINASE DEREPRIMEE

Mutants hyperproducteurs

Mutants présents au sein d'une population sauvage

Fréquence de mutation variable selon l'espèce:

E.cloacae > Citrobacter > Serratia > E.coli

La BL joue le rôle de sélecteur, non d'inducteur

Risque de sélection minoré par bithérapie +++

Production stable: 100 à 1000 fois plus élevée

Résistance à toutes les BL sauf Carbapénem

SYNTHESE DE CEPHALOSPORINASE

Souche « normale »

Gène codant réprimé

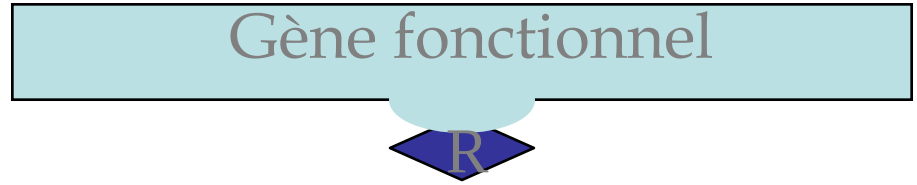
Synthèse à bas niveau



Mutant déréprimé stable

Represseur non reconnu

Synthèse à haut niveau



INACTIVATION ENZYMATIQUE

BETALACTAMASES

Très fréquent chez BGN, possible chez BGP

- PENICICILLINASE
  - ♦ Bas niveau : chromosomique intrinsèque
  - ♦ Haut niveau : mutation ou plasmide
- CEPHALOSPORINASE
  - ♦ Chromosomique déréprimée :
  - ♦ Mutation → production permanente
- **BLSE**
- IMIPENEMASE

BETALACTAMASES A SPECTRE ETENDU

BLSE BGN Plasmide

Type	Germes	BL inactivées	BL non inactivées
BLSE	K.pneumoniae	Peni	Ertapenem
	E.Coli	C3G	Imipenem
	Enterobacter	Azactam	Méropenem
	P.aeruginosa		Doripenem

ENTEROBACTERIES DU GROUPE 1

	Sauvage	PBN	PHN	BLSE	CHN
Amoxicilline	S	R	R	R	R
Augmentin	S	S	I/R	R	R
Ticarcilline	S	R	R	R	R
Claventin	S	S	I/R	R	R
Pipéracilline	S	I/R	I/R	R	R
C1 ,C2G	S	I/S	I/R	R	R
Cefoxitine	S	S	S	S	R
Cefotaxime	S	S	S	R	R
Imipénème	S	S	S	S	S
Aztréonam	S	S	S	R	R

ENTEROBACTERIES DU GROUPE 2

	Sauvage	PHN	BLSE
Amoxicilline	R	R	R
Augmentin	S	I/R	R
Ticarcilline	R	R	R
Claventin	S	I/R	R
Pipéracilline	R	R	R
C1 ,C2G	I/S	I/R	R
Cefoxitine	S	S	S
Cefotaxime	S	S	R
Imipénème	S	S	S
Aztréonam	S	S	R

ENTEROBACTERIES DU GROUPE 3

	Sauvage	PHN	BLSE	CHN
Amoxicilline	R	R	R	R
Augmentin	R	R	R	R
Ticarcilline	S	R	R	R
Claventin	S	R	R	R
Pipéracilline	S	R	R	R
C1 ,C2G	R	R	R	R
Cefoxitine	I/R	I/R	I/R	R
Cefotaxime	S	S	R	R
			Moxa S	R
Imipénème	S	S	S	S
Aztréonam	S	S	R	R

INACTIVATION ENZYMATIQUE

BETALACTAMASES

Très fréquent chez BGN, possible chez BGP

- PENICICILLINASE
  - ♦ Bas niveau : chromosomique intrinsèque
  - ♦ Haut niveau : mutation ou plasmide
- CEPHALOSPORINASE
  - ♦ Chromosomique déréprimée :
  - ♦ Mutation → production permanente
- BLSE
- CARBAPENEMASE

CARBAPENEMASE

- **Chromosomique**
  - ♦ **Haut niveau chez S. maltophilia++**
  - ♦ **Bas niveau chez B. fragilis**
    S. marcescens
    E. cloacae
- **Plasmidique chez K. Pneumoniae, E.Coli, Enterobacter…**
  A. Baumanii

- **Plusieurs types: KPC, métalloenzymes et oxacillinases**

Carbapénémase (plasmidique)

4 classes décrites A, B, C et D

Carbapénémases de classe A

KPC les plus fréquentes et les plus menaçantes

- 1er cas USA 1996
- Hydrolyse toutes les BL
- Partiellement inhibées par les IBL
- Association +++ à BLSE et/ou imperméabilité

  ⇒ R à toutes les BL et CP (ertapenem+++)
- **Plasmides très mobiles**

  ⇒ diffusion inter-espèces+++

SME,NMC, GES plus rares

Carbapénémase de classe B

Métallobétalactamases plasmidiques (MBL)

D'abord chez serratia, c.freundii,enterobacter

- Type **IMP** : 1er cas au Japon 1993
- Type **VIM** : 1er cas en Turquie 2001

Comportent du zinc

⇒ hydrolysent toutes les BL sauf aztréonam

Non inhibées par IBL

Souvent associées à BLSE

- Type **NDM** :1er cas en Inde 2009

Diffusion internationale (Pakistan, GB…

Concerne KP, EColi, AcinetoB..;

Carbapénémase de classe D

Oxa 48 Transposon

- Décrite chez KP (AAC 2004)
- Hydrolyse forte des CP mais pas des C3G
- Non inhibée par IBL
- Souvent associée à BLSE=> R à toutes les BL
- Réservoir: shewanella (BGN de la flore marine)

Carbapénémases non observées chez les entérobactéries

- Acinetobacter baumanii: Oxacillinase oxa 23

  Spécifique d' Acinetobacter baumanii

  Potentiel de transférabilité du gène de résistance faible=> BMRe à part

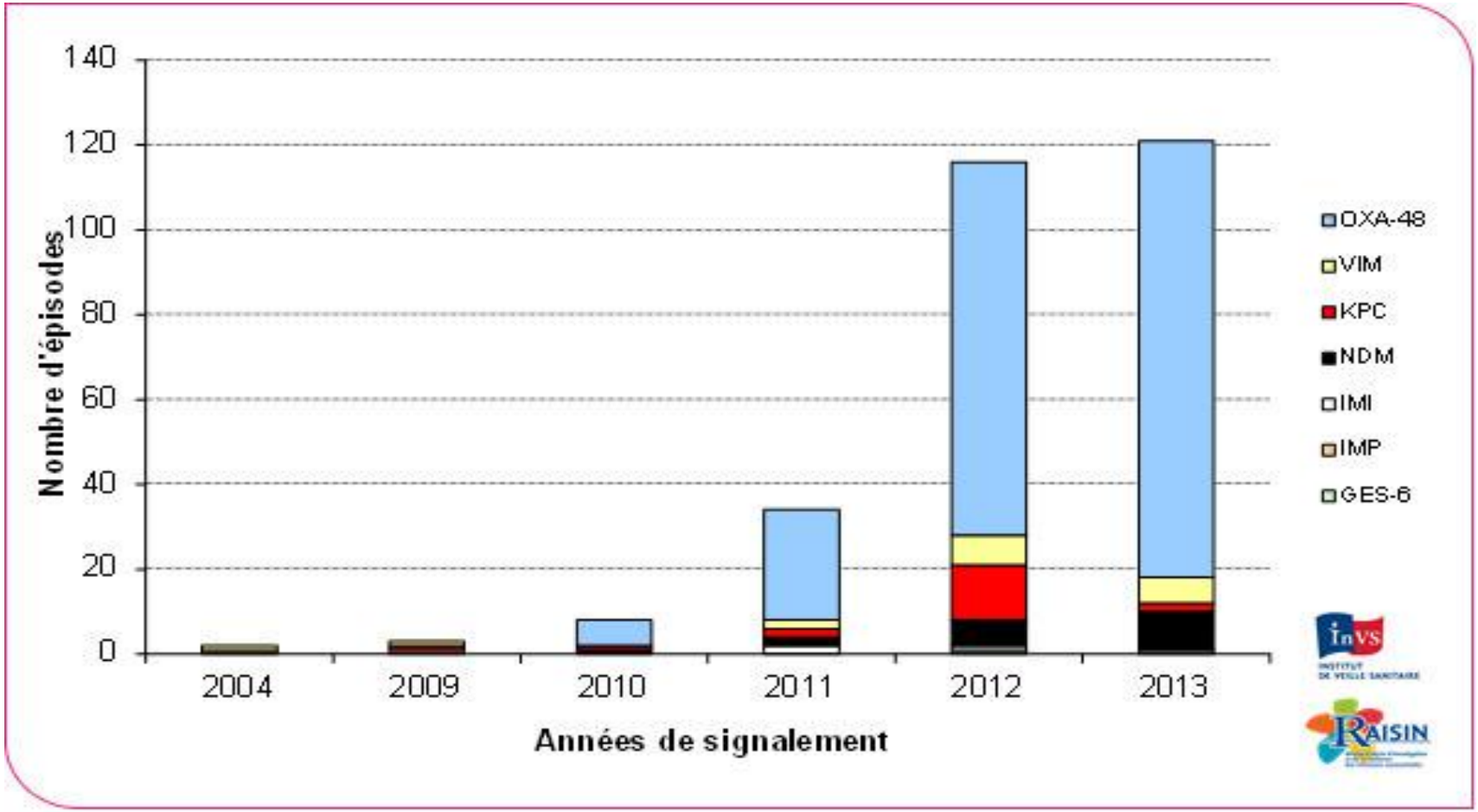
  Réservoir: Acinetobacter radioresistans (faune fluviale)

- Pseudomonas aeruginosa

  KPC, VIM…encore rarement observé

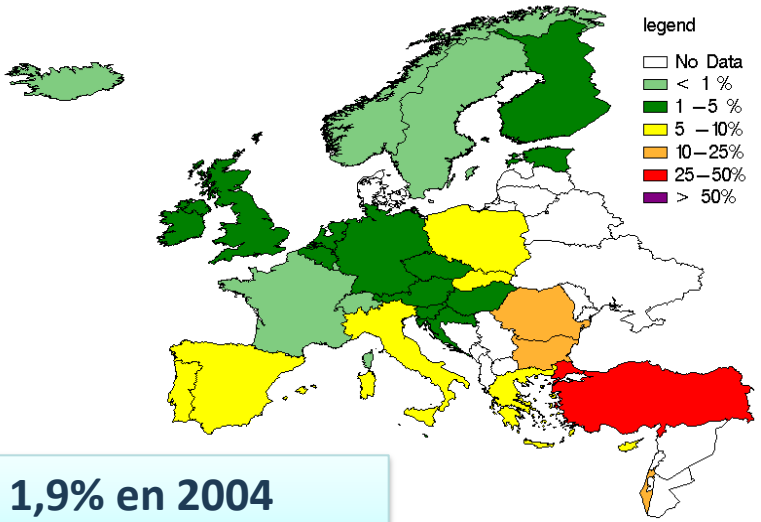
  La cause de résistance la plus fréquente reste actuellement la modification de la porine D2

Carbapénémase la plus fréquente en France (chez E.Coli le plus souvent)

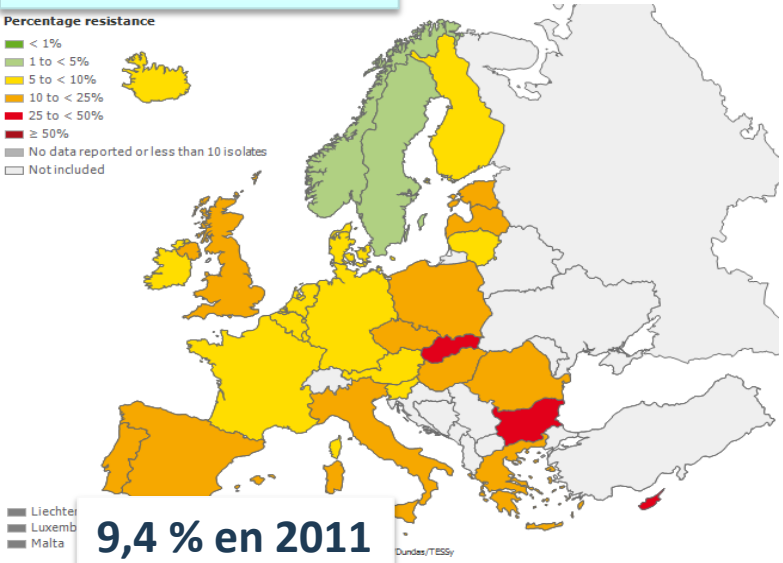


De plus en plus de résistances

E. coli I/R aux C3G

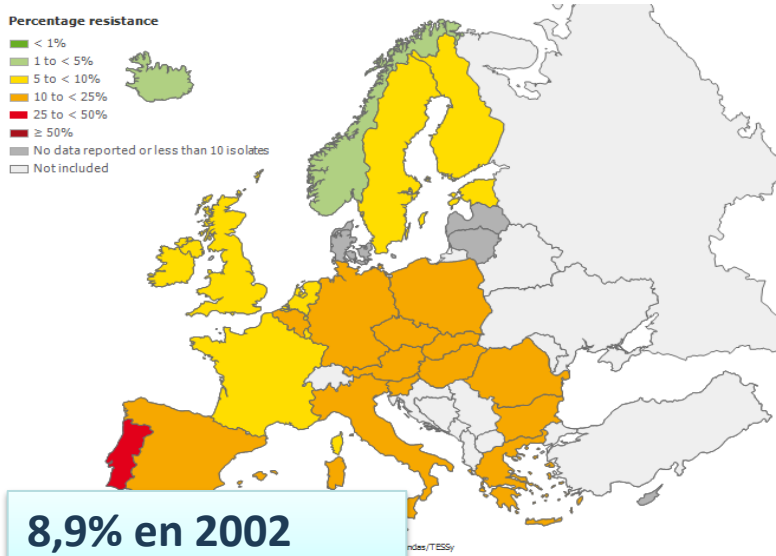


1,9% en 2004

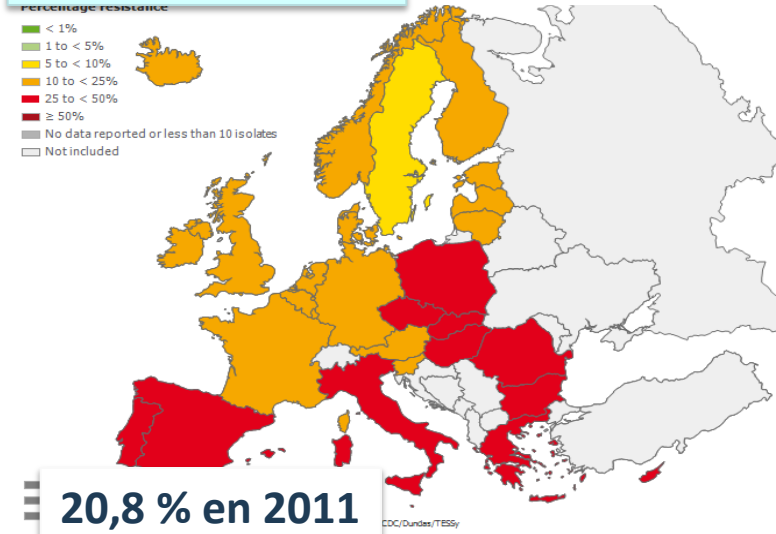


9,4 % en 2011

E. coli I/R aux FQ



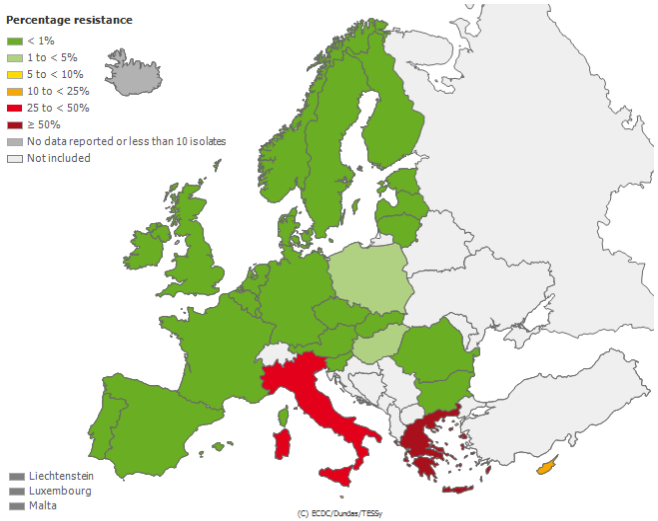
8,9% en 2002



20,8 % en 2011

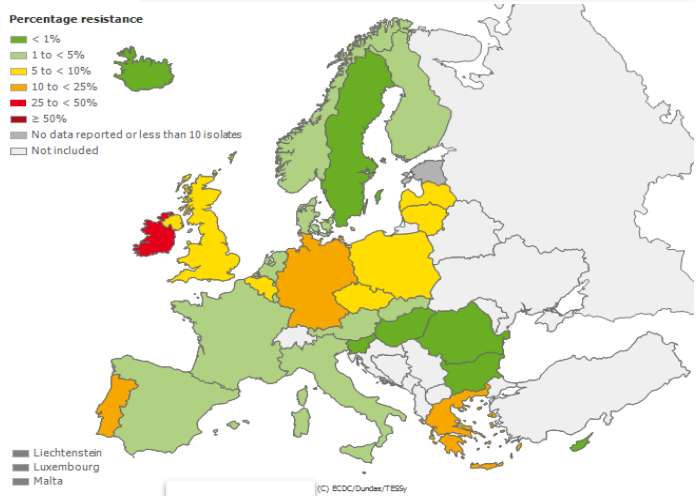
Résistances en Europe 2011

KP carbapénèmes R



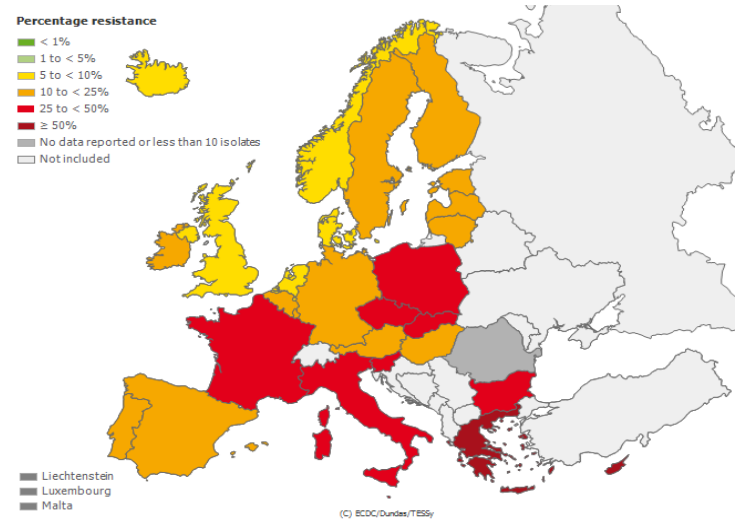
70,8% en Grèce

E. faecium vanco-R



1,6 %

PA carba-I/R



25,1%

Résistance aux AB et pronostic

- Infections à E.Coli BLSE versus E.Coli non BLSE

  Mortalité **25%** versus **11%**

  N=200 *Peña C, et al ; J Hosp Infect. 2008; 2: 116-22*

Pronostic sombre des infections à BHRe

- Bactériémies à BGN Imipenem R versus Imipenem S

  Mortalité **77%** versus **16%**

  N=70 *Esterly JS ICAAC 2010*

- Infections à Klebsielle Imipenem R versus Imipenem S

  Mortalité(tous sites) **42%** versus **28%**

  Mortalité(bactériémie) **63%** versus **25%**

  N=120 *Scipione M, IDSA 2010*

En Europe, environ 25 000 décès par an seraient dus à des infections liées à des bactéries multi-résistantes n'ayant pu être correctement traitées faute d'antibiotique efficace

Technical report ECDCEMA,
« The bacterial challenge: time to react », September 2009

Mécanisme de résistance aux carbapénèmes chez Pseudomonas aeruginosa et AcinetoB

Chez pyocyanique

- Perte ou modification des porines
- Activation de la pompe à efflux
- Carbapénémase

Chez acinetobacter

- Céphalosporinase + perte ou modification des porines
- Carbapénémase

Sensibilité aux carbapénèmes
Recommandations européennes

Mg/l	S ≤	R ≥
Imipenem	2	8
Meropenem	2	8
Ertapenem	0,5	1
Doripenem	1	4

Penser CPase chez EB

- ∅ inhibition < 22 mm pour Imipenem ou Meropenem et R aux C3G
- Avec CMI Erta ≥ 1mg/l
- CMI C3G ≥ 64 mg/l surtout si K pneumoniae

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

Bétalactamines

- Glycopeptides

Fosfomycine

MECANISME D'ACTION DES GLYCOPEPTIDES

Vancomycine (PM 1500) Teicoplanine (PM 2000)

Spectre étroit : Bactéries gram (+)

Non actifs sur BGN : pas de pénétration car PM trop élevé

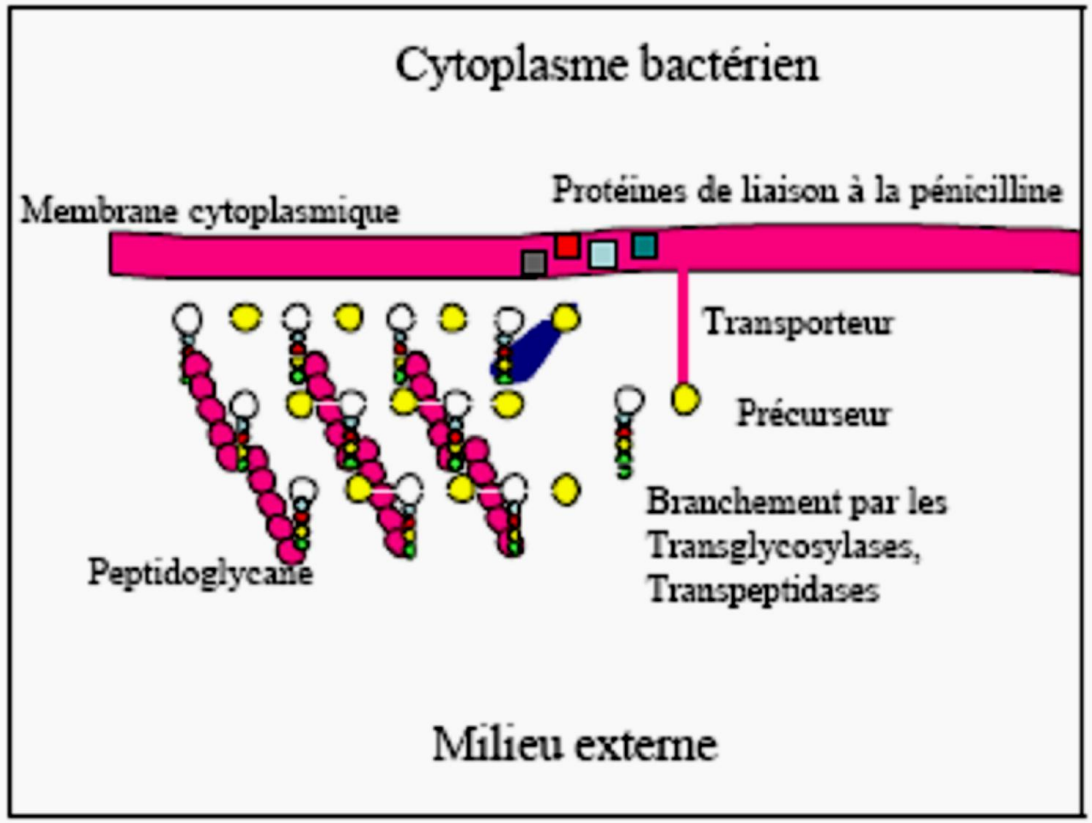
CIBLE des Glycopeptides

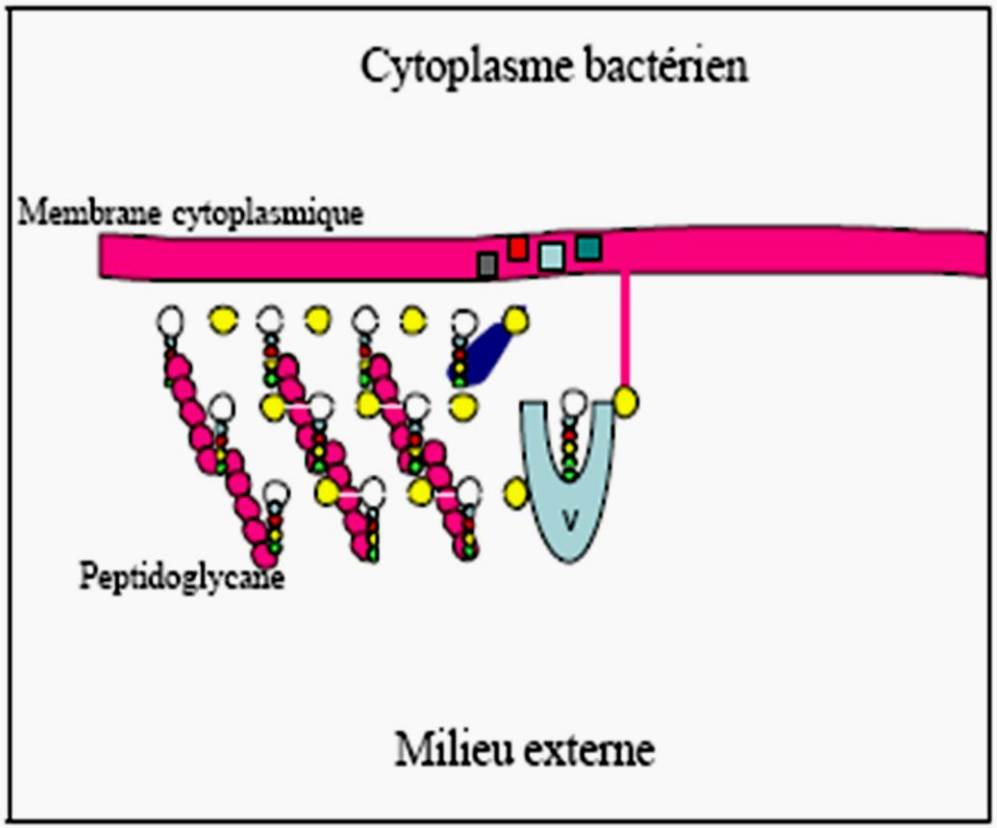
Enzymes situées à la surface de la bactérie

Phase finale de la synthèse du PG (élongation)

→ Inhibition de ces enzymes

Cible des glycopeptides: Dipeptide C terminal D-Ala/ D-Ala du peptidoglycane pariétal et de ses précurseurs





Plusieurs sites de fixation du GP au PG

- La fixation du GP au PG néoformé est létale

  pour la bactérie car inhibe la synthèse finale du PG

- La liaison du GP au PG déjà existant n'est pas létale et séquestre une partie du GP dont la concentration accessible aux cibles létales est de ce fait réduite (vanco-tolérance)

$\Rightarrow$ L'efficacité du GP dépend de l'inoculum et de la Concentration en GP

RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES

Modification de la cible (modification enzymatique)

- **Chez Staphylocoque**

Souches de sensibilité diminuée (gène mec A)

CMI des glygopeptides et staphylocoque

Vanco	**S**	I	R
CA-SFM	**≤ 4**	8 – 16	≥ 32
Teico	**S**	I	R
CA-SFM	**≤ 4**	**8 – 16**	**≥ 32**

Catégories cliniques de résistance

- **VISA GISA** (gène mecA):

  CMI Vanco - Téico 8-16mg/l

  En France: Souches Téico I ou R et Vanco S

  Vanco I toujours Téico I ou R

- **VRSA** (gène Van A = gène entérocoque Vanco R)

  Rares cas Japon, Corée, USA

RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES

Modification de la cible (modification enzymatique)

- Chez Staphylocoque: Gène mec A

Souches de sensibilité diminuée

- **Chez Entérocoque: Gène Van A**

Résistance NATURELLE chez E.gallinarum

Résistance ACQUISE chez E.faecium, voire faecalis

Entérocoques: caractéristiques

- Commensal du tube digestif

  Faible Concentration (10*6 cfu / mg), faible virulence

  Pathogène en réanimation

- E.faecalis: nombre et sensibilité aux βL> E.faecium

  Inversion de fréquence depuis 10 /15 ans

  car consommation accrue des βL

Entérocoques
Résistance aux Glycopeptides

- Support génétique: gènes de la série « Van »
  - ♦ Découvert chez E.faecium puis chez E.faecalis
  - ♦ Origine: autres bactéries intestinales chez d'autres espèces animales (E.gallinarum par ex)
  - ♦ Acquisition et conservation du gène Van A facile pour E.faecium (faible coût énergétique)

- Conséquences
  - ♦ Modification de la cible: D-ala,D-ala -> D-ala,D-lac
  - ♦ Fabrication d'un peptidoglycane alternatif -> survie

VRE: risque écologique > risque infectieux

- Risque infectieux faible

Patients colonisés >> patients infectés

Pronostic des infections lié au terrain sous jacent

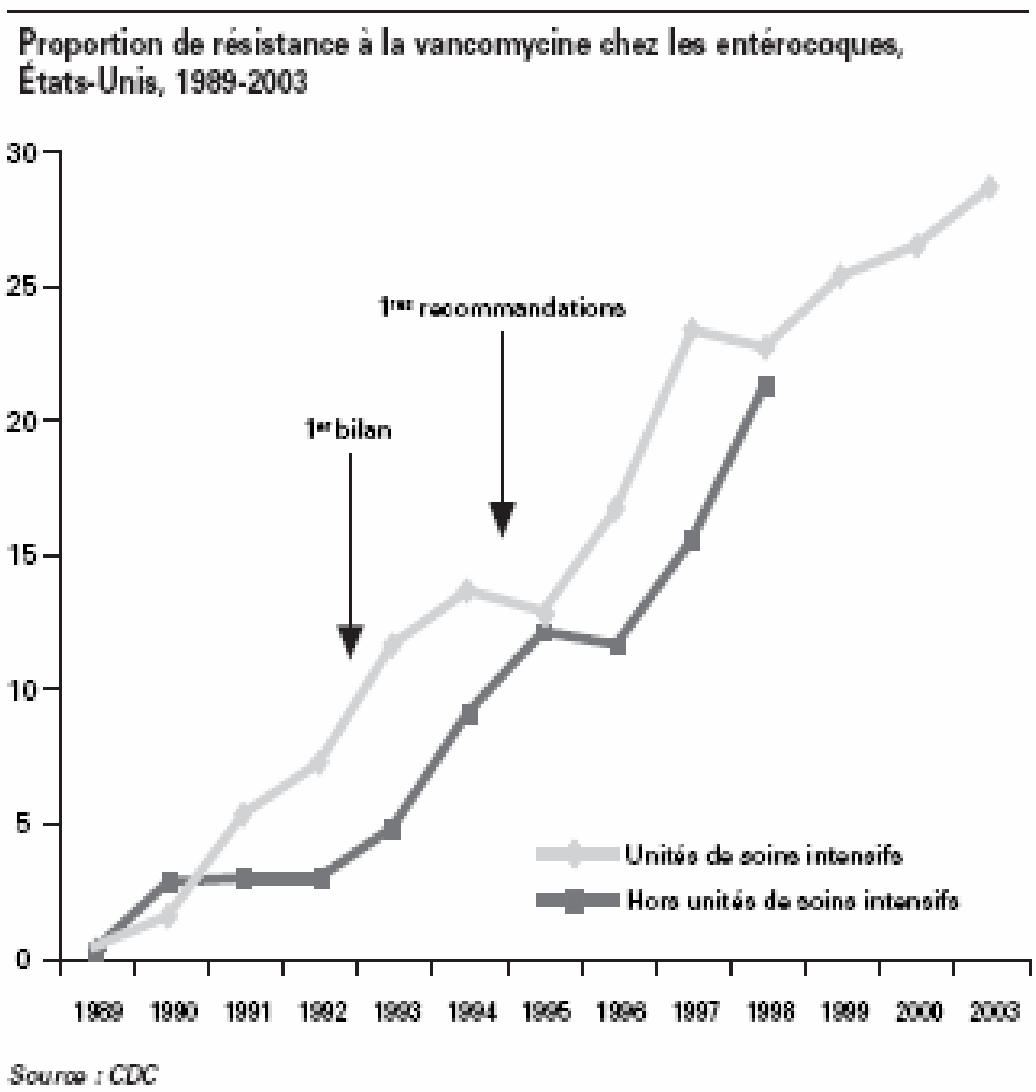
- **Risque écologique majeur**

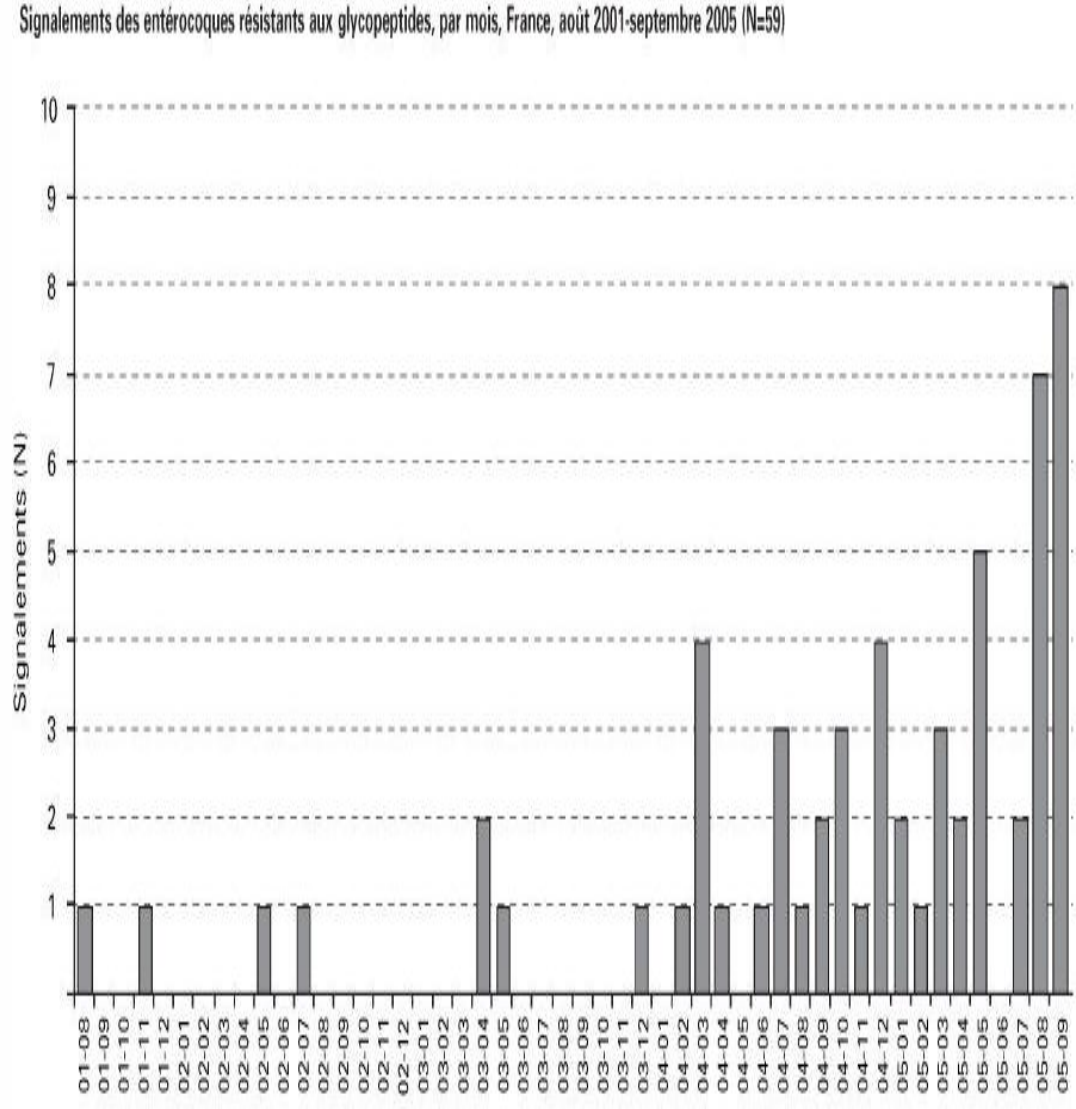
Acquisition du gène Van A (transposon)

Transfert de gène à S.aureus déjà observé

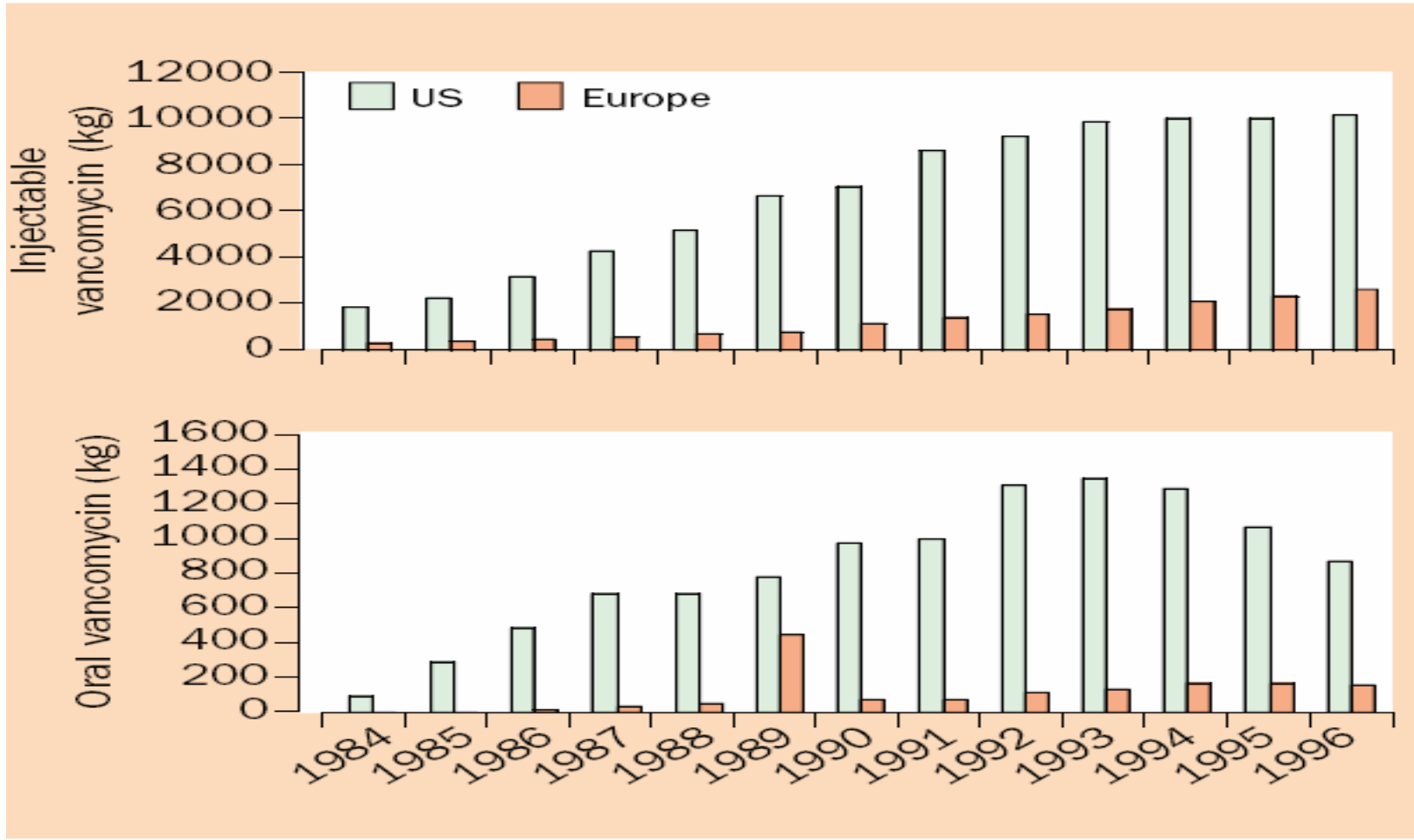
Transfert de gène à Listeria possible in vitro

VRE: état des lieux
USA vs France





Moins de VRE en Europe car moindre consommation de glycopeptides



Aminopénicillines

↓

E.faecalis E.faecalis

⇒

E.faecium **E.faecium**

↓

Vanco (orale++) ⇒ Emergence VRE

↓

C3G ⇒ Persistance du portage VRE

↓

Transfert ⇒ **SARM**

Quelques souches à ce jour

Mais….

RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES

Modification de la cible (modification enzymatique)

- Chez Staphylocoque

Souches de sensibilité diminuée

- Chez Entérocoque

Résistance NATURELLE chez E.gallinarum

Résistance ACQUISE chez E. faecium

- **Chez Pneumocoque**

Résistance aux Glycopeptides inexistante

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

Bétalactamines

Glycopeptides

- Fosfomycine

MECANISME D'ACTION DE LA FOSFOMYCINE

Molécule de petit PM

Passage par les porines chez BGN

Intérêt thérapeutique : SARM, Pseudomonas

Cible

Inhibe la synthèse du précurseur du PG

Analogie de structure avec le substrat naturel de l'enzyme

RESISTANCE A LA FOSFOMYCINE

Mutation chromosomique

Imperméabilité

Inactivation enzymatique

Fréquence de mutation+++

⇒ **Jamais seul si infection sévère**

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA SYNTHESE PROTEIQUE

- Aminosides
- Macrolides
- Linézolide
- Phénicolés
- Tétracyclines

PENETRATION DANS LA BACTERIE

BGP

Traversée facile du peptidoglycane

BGN

Action sur les Mg++ qui lient les LPS

Passage transmembranaire (mb externe)

Faible passage par les porines (PM limite)

Transport ACTIF intracytoplasmique **O_2 dépendant**

Par les enzymes de la respiration (inexistantes chez anaérobies stricts)

Fixation sur le ribosome

EFFETS DES AMINOSIDES

Fixation sur ARN ribosomal → erreurs de lecture

Altération de toutes les étapes de la synthèse protéique

EFFETS DES AMINOSIDES

Fixation sur ARN ribosomal → erreurs de lecture

Altération de toutes les étapes de la synthèse protéique

Protéines anormales qui altèrent l ’intégrité de la mb cytoplasmique

Pénétration des aminosides facilitée

BACTERICIDIE RAPIDE ET INTENSE

RESISTANCE AUX AMINOSIDES

IMPERMEABILITE :

Naturelle : anaérobies stricts /défaut d ’O_2

Acquise : Modification du LPS / Pyo, E. coli

MODIFICATION DE LA CIBLE : gentamycine ++

Ribosome : MUTATION sur le gène

Pneumocoque, Entérocoque, Hémophilus, E. coli

INACTIVATION ENZYMATIQUE :

Le plus fréquent : plasmide le plus souvent

Aminoside-transférases de 3 types (AAC, ANT, APH)

Une enzyme donnée confère un phénotype de résistance

Une bactérie peut produire 1 ou 2 ou les 3 types

Enzymes et résistance aux aminosides

enz	genta	tobra	amika	Enterobactéries
AAC(3) I	R	S	S	Ecoli, Pm, Kp, ECloacae
APH(3)VI	S	S	R	ECloacae
ANT(4)Ilou AAC(6)I	S	R	R	Toutes
AAC(2)I	R	R	S	P. Stuartii(naturel)
ANT(2)I ou AAC(3)II	R	R	S	toutes
AAC(3) IV ou VI	R	R	S	Ecoli

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA SYNTHESE PROTEIQUE

- Aminosides
- Macrolides
- **Linézolide**
- Phénicolés
- Tétracyclines

Linezolide: mode d'action

- Cible différente des autres AB ⇒ pas de R croisée
- Sous unité 50s au niveau de l'ARN ribosomal ⇒ inhibe l'initiation de la synthèse protéique
- Activité mauvaise sur BGN car rejet actif par les pompes à efflux
- **Action sur BGP**: staph y compris Vanco I ou R
  pneumocoque péni R
  entérocoque y compris Vanco R
- **Action bactériostatique**

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES ACIDES NUCLEIQUES

- Quinolones
- Imidazolés
- Sulfamides
- Rifamycine

MECANISMES D'ACTION DES QUINOLONES

2 groupes de quinolones

Quinolones de 1ère génération (Ac. nalidixique) : BGN

Fluoroquinolones : spectre plus large

PENETRATION DANS LA BACTERIE

Mécanisme passif non saturable, rapide (quelques minutes)

Petites molécules hydrophiles (norflo, cipro) : voie des porines

Molécules moins hydrophiles (oflo) : voie du LPS (Mg++)

Diffusion passive à travers la membrane cytoplasmique

EFFETS DES QUINOLONES

Inhibition rapide de la synthèse de l ’ADN → lyse

CIBLES

ADN gyrase et ADN topoisomérase

Régulation de l ’enroulement de l ’hélice d ’ADN sur elle-même

Le chromosome bactérien est 1000 fois plus long que la bactérie

RESISTANCE AUX QUINOLONES

DEFAUT D'AFFINITE DE LA CIBLE : R à haut niveau

Modification de l 'ADN gyrase et/ou topoisomérase

Mutation : Stapylocoque doré, E. coli

IMPERMEABILITE :

Modification du nombre des porines

Résistance à bas niveau (CMI x 4 à 8)

EFFLUX :

Extrusion de l 'AB par pompes membranaires

Quinolones hydrophiles (norflo, cipro)

E. coli, Pyocyanique, Staphylocoque

INACTIVATION ENZYMATIQUE :

Jamais décrite

CMI des FQ déduite de l'Antibiogramme

	EB	EB	PYO	PYO
Ac.Nalidixique	S	R	R	R
Ofloxacine	S	S	I	R
Ciprofloxacine	S	S	S	S
CMI	Très basses	+élevées	Basses	+élevées
Posologie	200mgx2	↑	400mgx2	↑

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES MEMBRANES

Colistine

Polypeptide de la famille des polymyxines

Se fixe sur les membranes externe et interne (BGN)

Modifie la perméabilité membranaire

Résistance naturelle : Proteus, Serratia, BGN anaérobies

Résistance acquise : exceptionnelle mais les CMI ↑

Résistance acquise à la colistine

- Deux types de Résistance
  - Mutation: indépendant de la présence de l'AB
    Fréquence élévée de mutation (10*7)
  - Adaptation: dépendant de la présence de l'AB

- Mécanismess de Résistance
  - Imperméabilité: réduction LPS, Mg, Ca
  - Efflux?

Données pharmacodynamiques

- Bactéricidie très rapide dès la 5ème mn d'exposition
- Repousse bactérienne dès la 4ème heure

Li, AAC 2006

- Les bactéries survivantes ont une CMI ↑ et stable dans le temps

Pondyal, JAC 2008

- Hypothèses: R induite ou sélection de mutants?
- Conséquences: 1) Mesure de CMI +++
  2) Pas de monoT si possible

Merci pour votre attention soutenue