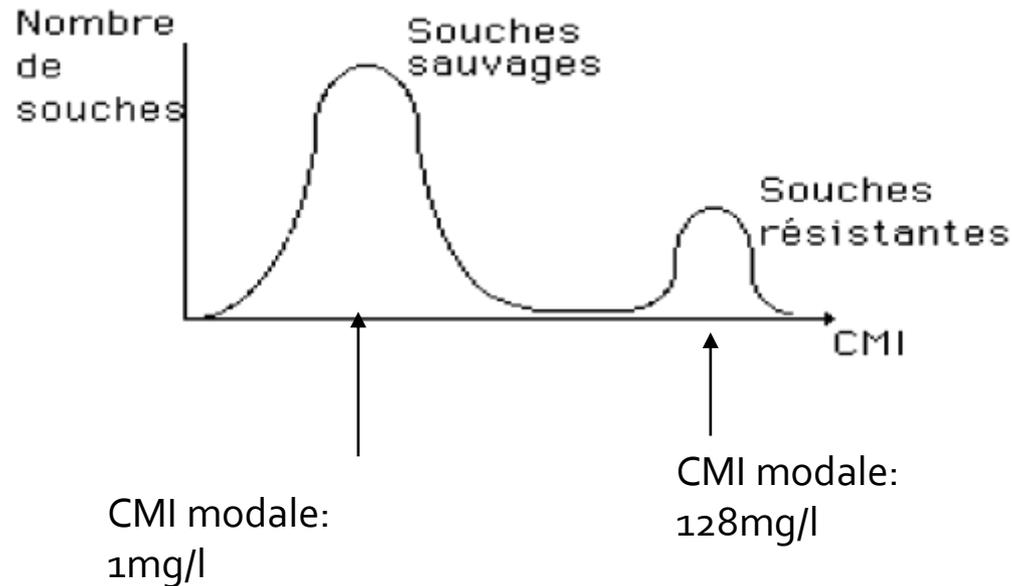


# MÉCANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

---

**Dr. MAIRI A.**

# Définition de la résistance



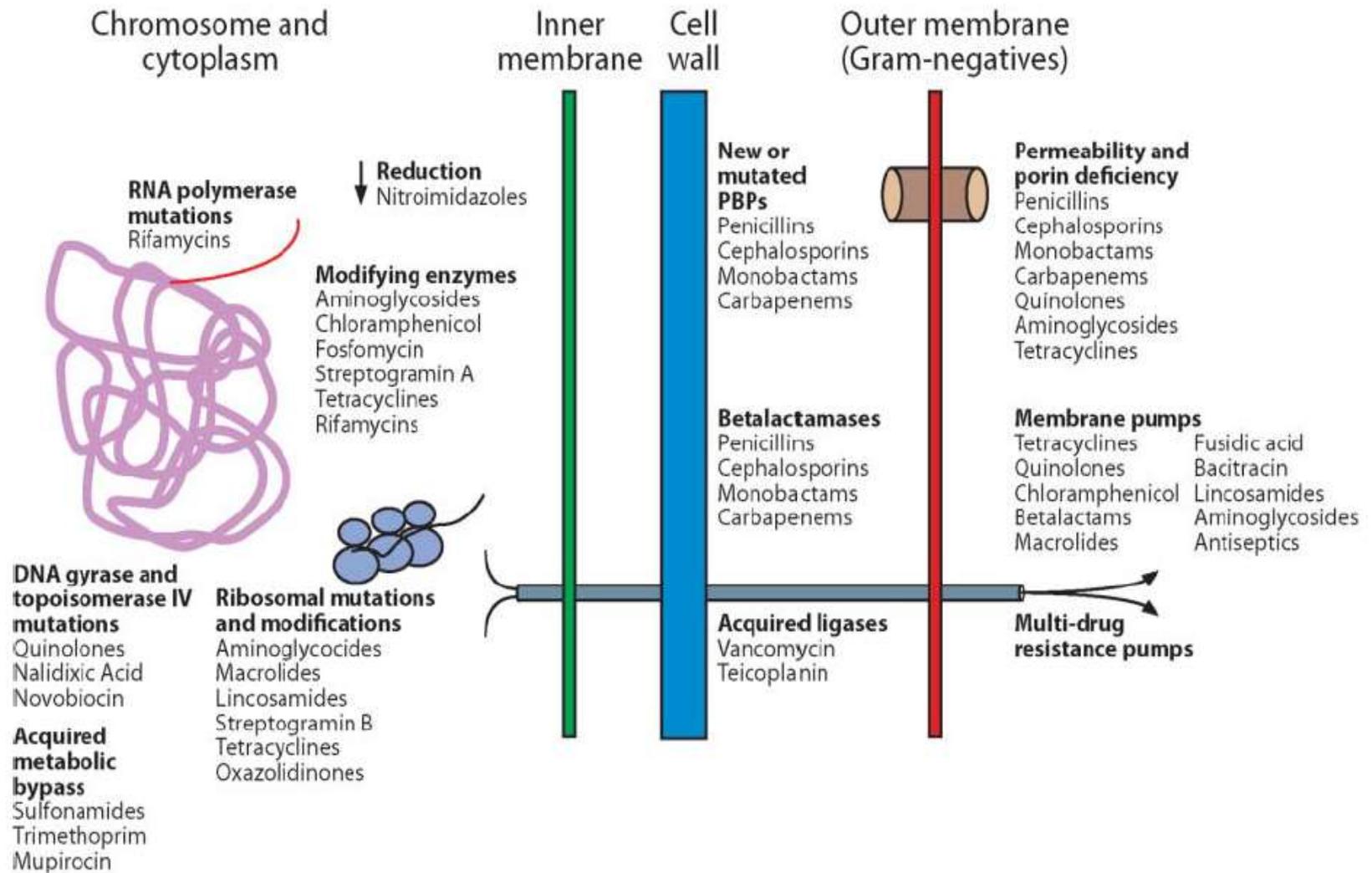
- Les infections causées par des souches bactériennes classées comme **sensibles** peuvent être traitées avec ce médicament avec une forte probabilité de succès clinique.
- Les infections causées par des souches bactériennes classées comme **résistantes** à un antibiotique sont susceptibles de ne pas répondre au traitement avec cet antibiotique.

# Résistance naturelle versus résistance acquise

- **Résistance naturelle** : présente chez toutes les souches de la même espèce, chromosomique, spectre de l'antibiotique
- **Résistance acquise** : présente chez certaines souches, mutations chromosomiques ou acquisition de gènes extra-chromosomiques

# Mécanismes biochimiques de la résistance

- Présence d'une enzyme qui modifie ou qui hydrolyse l'antibiotique
- Modification de la cible d'antibiotiques par mutations ou par des mécanismes post-traductionnels qui réduisent la liaison de l'antibiotique à sa cible
- Protection de la cible
- Acquisition de voies métaboliques alternatives à celles inhibées par le médicament (bypass)
- Réduction de l'accès de l'antibiotique à l'intérieur de la cellule bactérienne, en raison de la perméabilité réduite des enveloppes cellulaires ou par efflux actif
- Résistance due aux adaptations globales des cellules



*Fig. 1. Biochemical mechanisms of resistance, their structural localization and the antimicrobial agents affected. Adapted from reference 136.*

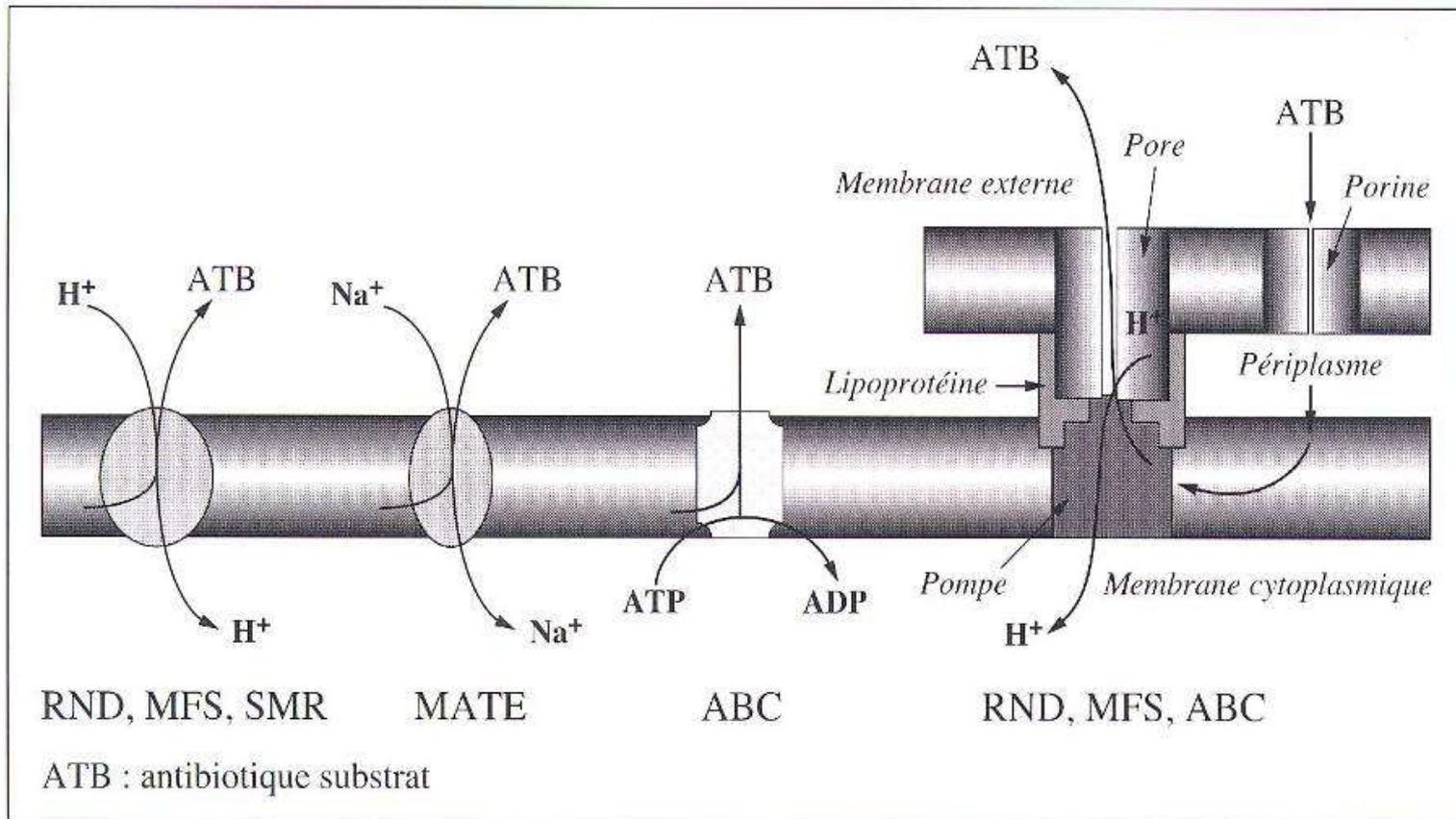
# Imperméabilité chez les Gram négatif

- Mécanisme particulièrement important chez les bactéries Gram-négatives
- Les molécules hydrophiles ( $\beta$ -lactamines, tétracyclines et certaines fluoroquinolones) sont particulièrement affectées.
- Ce mécanisme rend compte de la **Résistance naturelle** : (Résistance à la vancomycine).
- Faible sensibilité naturelle chez *Pseudomonas* et *A. baumannii* aux  $\beta$ -lactamines par un nombre réduit et / ou une expression différente des porines.
- Mécanismes adaptatifs: l'expression de la porine peut être modifiée lors de l'exposition aux antibiotiques par des éléments de régulation en réponse à un stress
- Mécanismes mutationnels: des mutations dans le gène codant pour la porine peuvent entraîner soit **une perte** ou une **modification** de la porine, mais aussi des mutations dans la région du promoteur ou des éléments régulateurs peuvent également diminuer **les niveaux** de porine.
- Mécanismes entraînant fréquemment une faible résistance

# Efflux actif

- Début des années 1980: système d'efflux capable de pomper de la tétracycline chez des souches d'*E. coli*
- Selon la source d'énergie utilisée : Transporteurs primaires (hydrolyse de l'ATP) ou secondaires (gradient de force motrice à H<sup>+</sup> ou à Na<sup>+</sup>). La plupart des pompes mises en évidence utilisent la PMF (Proton Motive Force)
- Transporteurs drogues spécifiques: résistance vis-à-vis d'un seul antibiotique (*tet* pour la tétracycline et les gènes *mef* pour les macrolides). Gènes retrouvés sur des éléments génétiques mobiles.
- La plupart de ces transporteurs peuvent prendre en charge des composés de structure très différente [multi-résistance naturelle (intrinsèque) et acquise (MDR pour multidrug resistance)]. Gènes sont pour la plupart chromosomiques.
- Chez les bactéries à Gram positif, le système d'efflux n'est constitué que du transporteur alors que chez les bactéries à Gram négatif, celui-ci est généralement un complexe protéique tripartite

- Cinq familles de pompes d'efflux ont été individualisées sur la base de leurs structures, source d'énergie et de leurs spécificités du substrat.
- **MFS** (*major facilitator superfamily*), **SMR** (*small multidrug resistance*), **RND** (*resistance-nodulation-cell division*), **ABC** (*ATP-binding cassette*), et **MATE** (*multidrug and toxic compound extrusion*).



**Figure 1.** Structure des systèmes d'efflux actif.

## Principaux systèmes d'intérêt médical: *Staphylocoques*

Espèce	Système	Famille	Substrats	Gènes	Fréquence <sup>r</sup>
<i>S. coagulase</i> -	<i>msrA</i>	ABC	14,15-M, strept.B	P	15-33% Ery <sup>r</sup>
<i>S. aureus</i>	<i>msrA</i> -like	ABC	14,15-M, strept.B	P	2% Ery <sup>r</sup>
<i>S. epidermidis</i>	<i>erpA</i>	ABC ?	14,15-M	P	?
<i>S. aureus</i>	<i>norA</i>	MFS	Fq, Cmp, cations org.	Ch	0-47% Cip <sup>r</sup>
<i>S. aureus</i>	<i>qacA qacB</i>	MFS	Antisept. org.	P	+
<i>S. aureus</i>	<i>tetK</i>	MFS	Tc	P	+++

14,15-M: 14 et 15-macrolides ; Strept.B: streptogramine B ; Fq: fluoroquinolones ; Cmp: chloramphénicol ; Cations org.: acriflavine, cétyltriméthylammonium, bromure d'éthidium, triphénylphosphonium, rhodamine ; Antisept. org.: chlorhexidine, benzalkonium, cetyltriméthylammonium, pentamidine... ; Tc: tétracycline.

## Systemes d'efflux peu spécifiques des Gram négatifs (RND)

Bactérie	Systeme	Antibiotiques substrats
<i>E. coli</i>	<i>acrAB/tolC</i> <sup>1</sup>	Tc, Cmp, Fq, $\beta$ -lactam <sup>2</sup> , Nov, Ery, Fus, Rif...
<i>P. aeruginosa</i>	<i>mexAB, oprM</i>	Tc, Cmp, Fq, $\beta$ -lactam <sup>2</sup> , Nov, Ery, Fus, Rif, Tmp, Sulf..
<i>P. aeruginosa</i>	<i>mexCD, oprJ</i>	Tc, Cmp, Fq, C3G <sup>2</sup> , Tmp
<i>P. aeruginosa</i>	<i>mexEF, oprN</i>	Cmp, Fq, Tmp
<i>P. aeruginosa</i>	<i>mexXY</i>	Ery, Tc, Fq, Aminosides, C3G <sup>2</sup>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>mtrCDE</i>	Tc, Cmp, $\beta$ -lactam <sup>2</sup> , Ery, Fus, Rif...

Tc: tétracycline, Cmp: chloramphénicol, Fq: (fluoro)quinolones,  $\beta$ -lactam:  $\beta$ -lactamines, Nov: novobiocine, Ery: érythromycine, Fus: acide fusidique, Rif: rifampicine, Tmp: triméthoprime, Sulf: sulfaméthoxazole, C3G<sup>2</sup>: céfépime, cefpirome, ...: acriflavine, crystal violet, sels biliaires, bromure d'éthidium, triton X100, SDS.

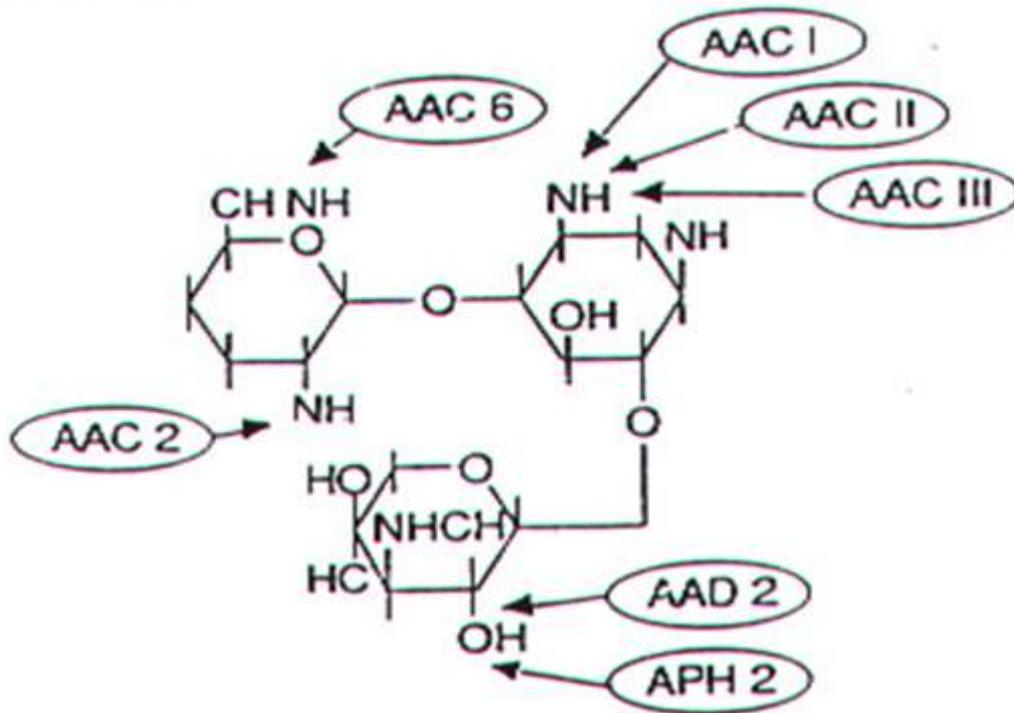
<sup>1</sup>aussi *acrEF/tolC*, *acrD* et *yhiUV*; <sup>2</sup> $\beta$ -lactamines sauf imipénème.

# Modification de la cible

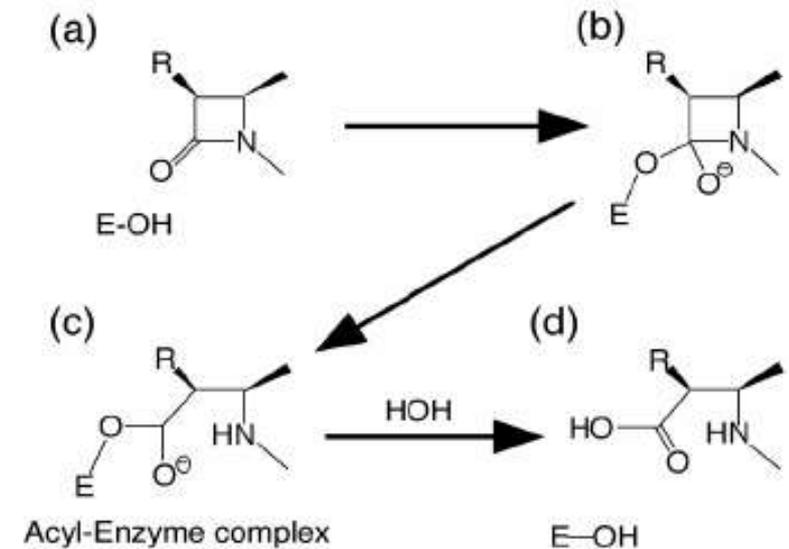
- **Protection de la cible** pour éviter que l'antibiotique puisse atteindre son site de liaison. La plupart des gènes sont portés par des EGM. Ex: tétracycline (Tet[M] et Tet[O]), les fluoroquinolones (Qnr) et l'acide fusidique (FusB et FusC)
- **Modifications du site cible** qui entraînent une diminution de l'affinité pour l'antibiotique.
  - Mutations ponctuelles dans les gènes codant pour le site cible (Ex. Résistance aux quinolones due à des mutations dans le gène *gyrA*)
  - Modifications enzymatiques du site de liaison (Ex: Addition de groupes méthyle par les méthylases, *armA* et *rmtC* qui provoque une résistance aux aminosides)
  - Le remplacement ou la dérivation (bypass) de la cible initiale (Ex. SARM par acquisition d'une PLP2a)

# Inactivation ou modification de l'antibiotique

Gentamicine



Enzymes modificateuses des aminosides



B-lactamases