

β -lactamines : Mécanismes d'action et de résistance

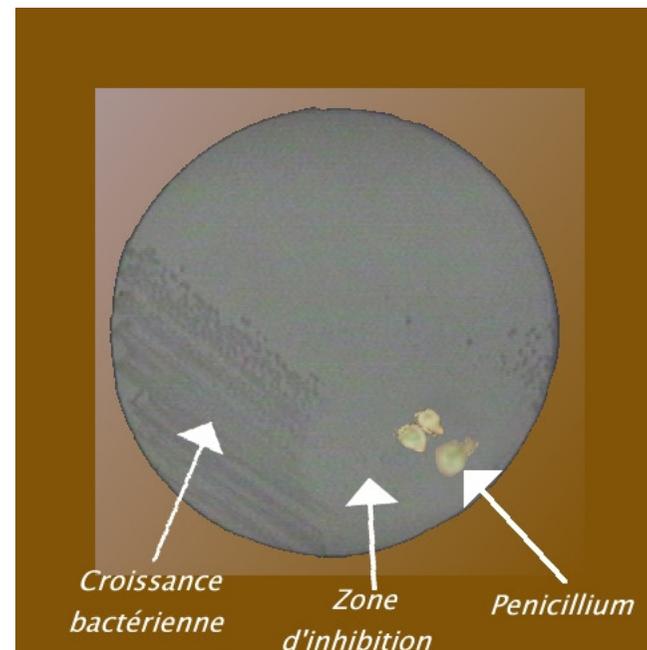
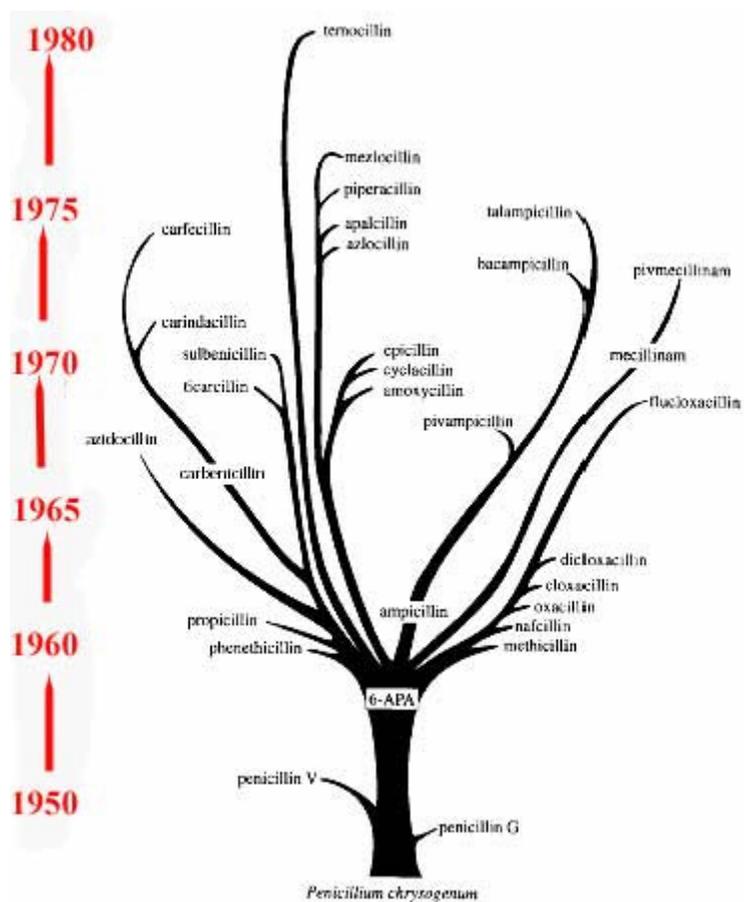
Dr Boutiba-Ben Boubaker Ilhem

EPS Charles Nicolle

Février 2009

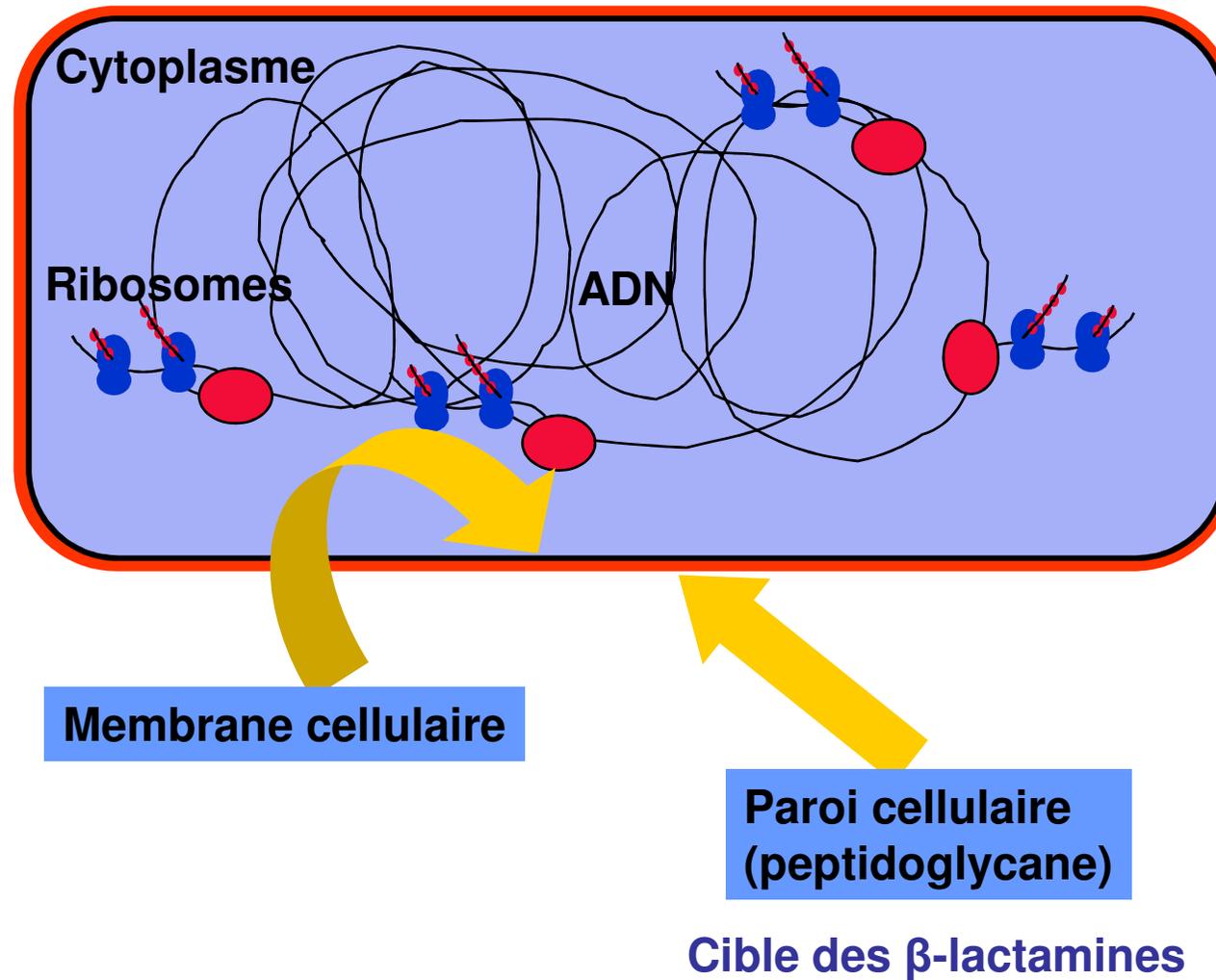
INTRODUCTION

Découverte en 1928 par Fleming: Pénicilline G
Produite à large échelle: 1942

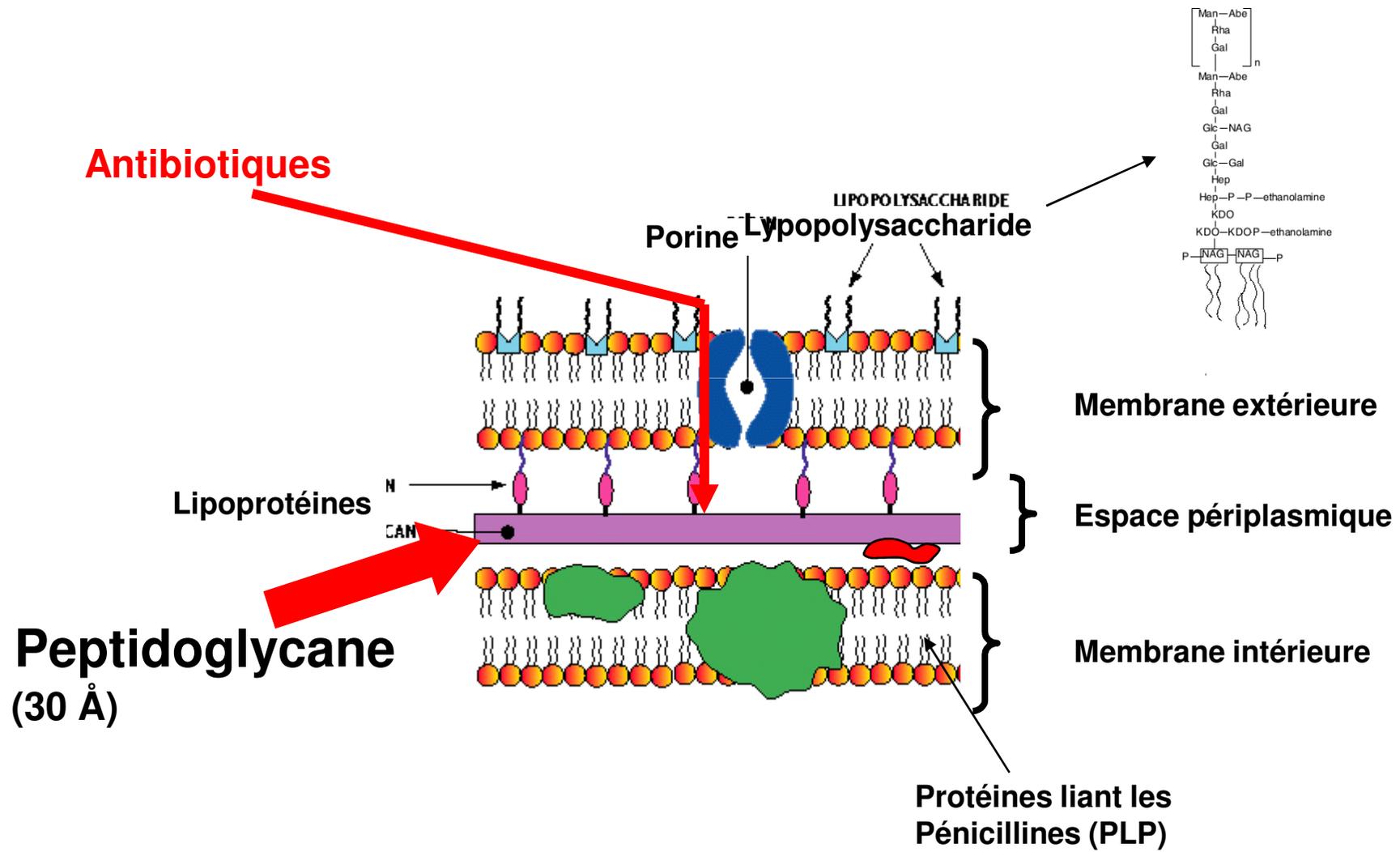


Progression recherches // R bactériennes

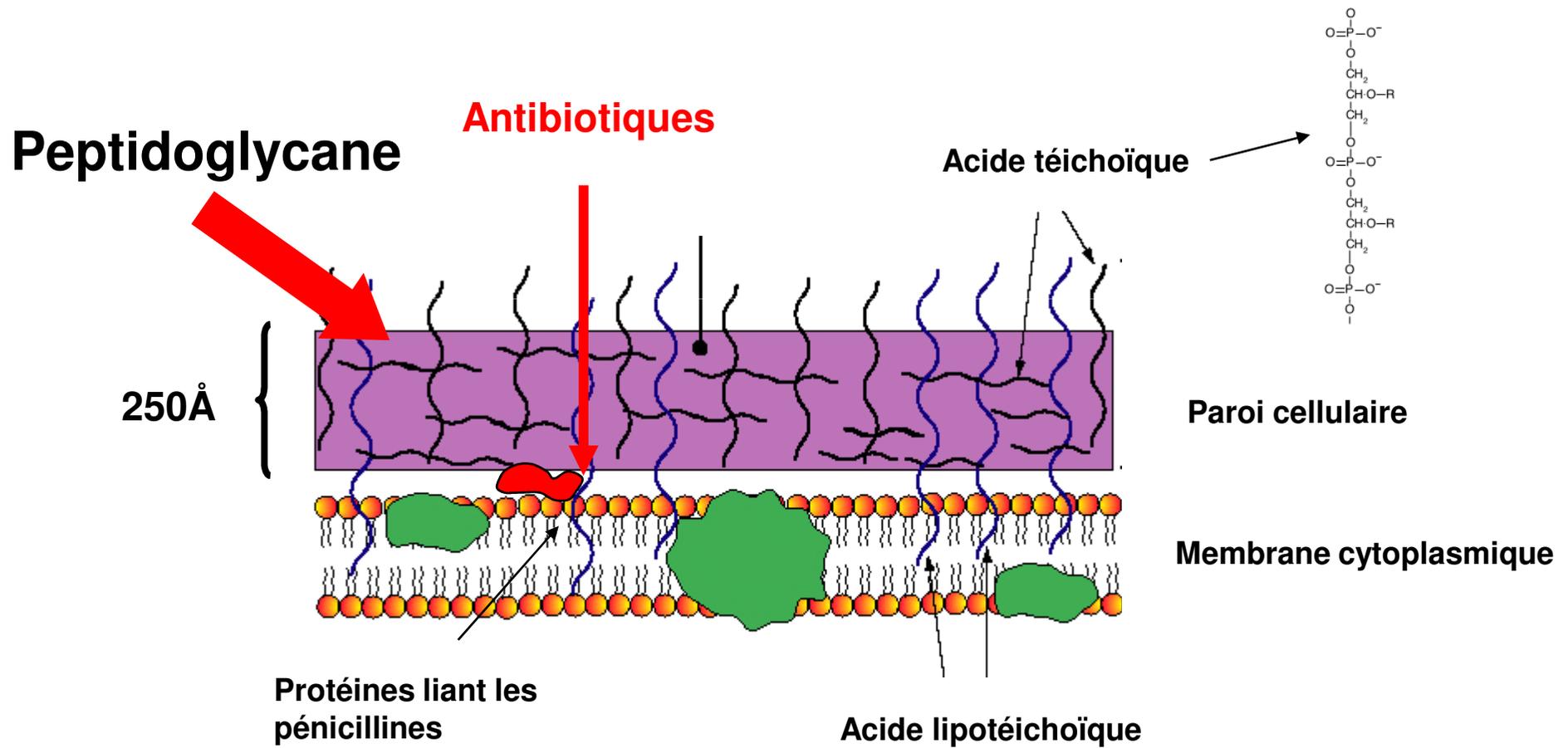
Rappel: Structure schématique d'une bactérie



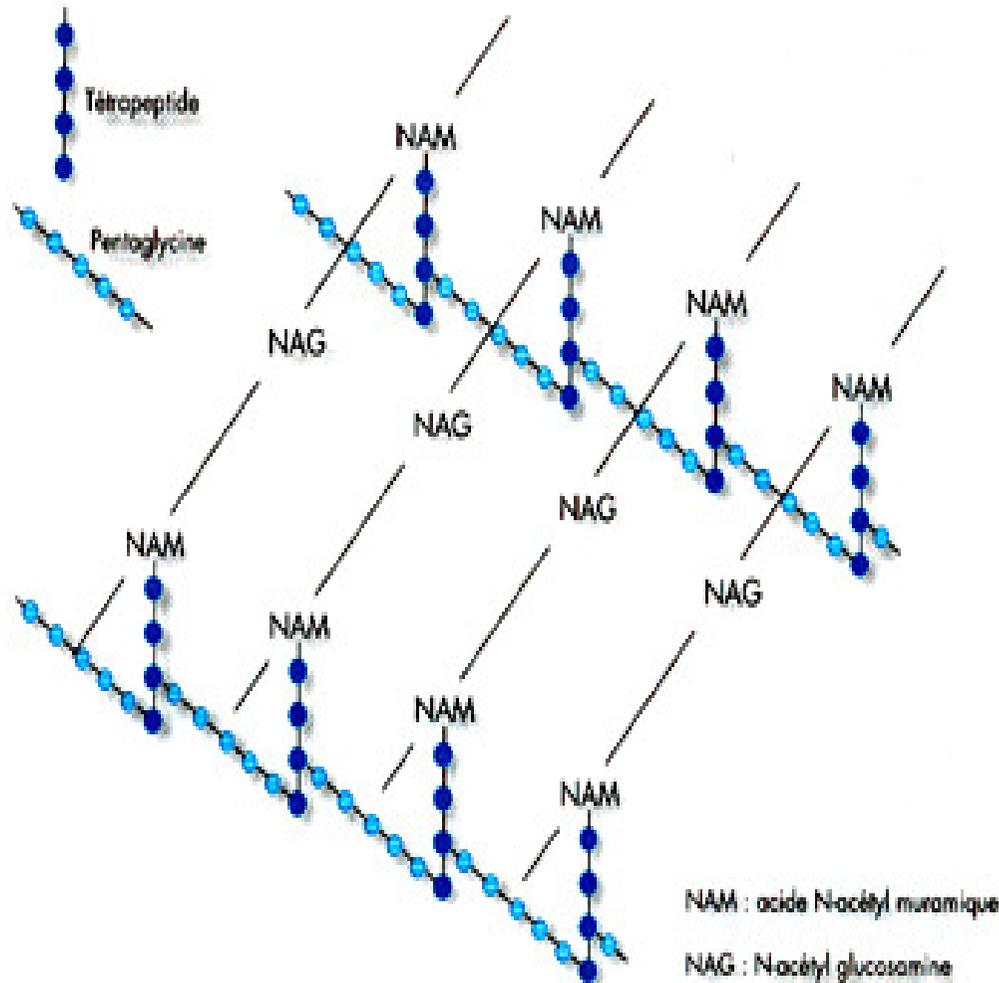
La paroi cellulaire des bactéries Gram-



La paroi cellulaire des bactéries Gram+



Structure du peptidoglycane



2 sucres aminés

Acide N-acéthylmuramique
(NAM)

N-acéthylglucosamine
(NAG)

Réticulation par liaison
peptidique (variable selon
la bactérie, *S. aureus*:
5 glycines)

cytoplasme

UTP

N-Acétyl-glucosamine-P

NAcGlc

Pyruvyl-transférase

Phosphoenol-pyruvate

NacMur

Fixation des acides aminés

NacMur

L-Ala

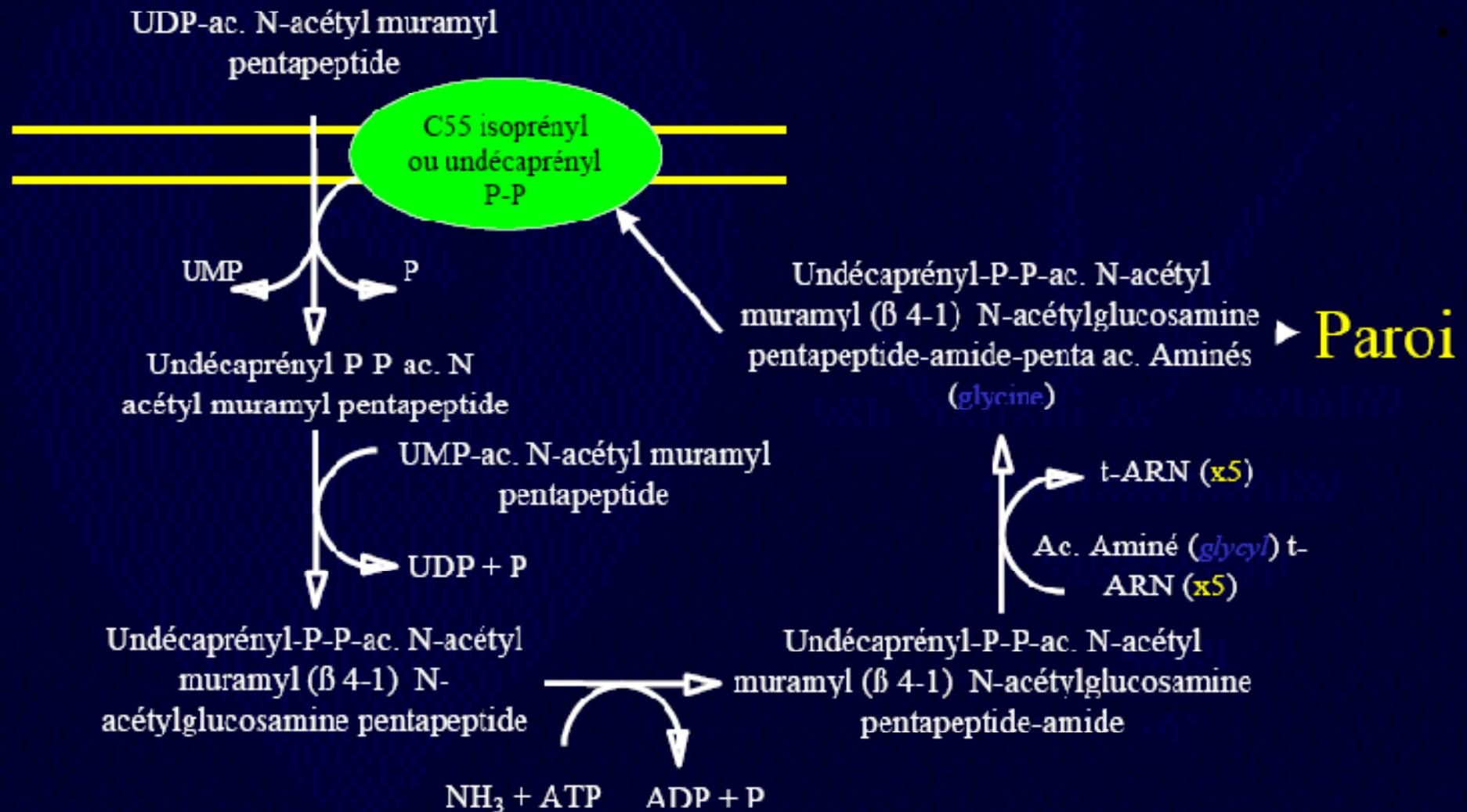
D-Glu

L-Lys

D-Ala

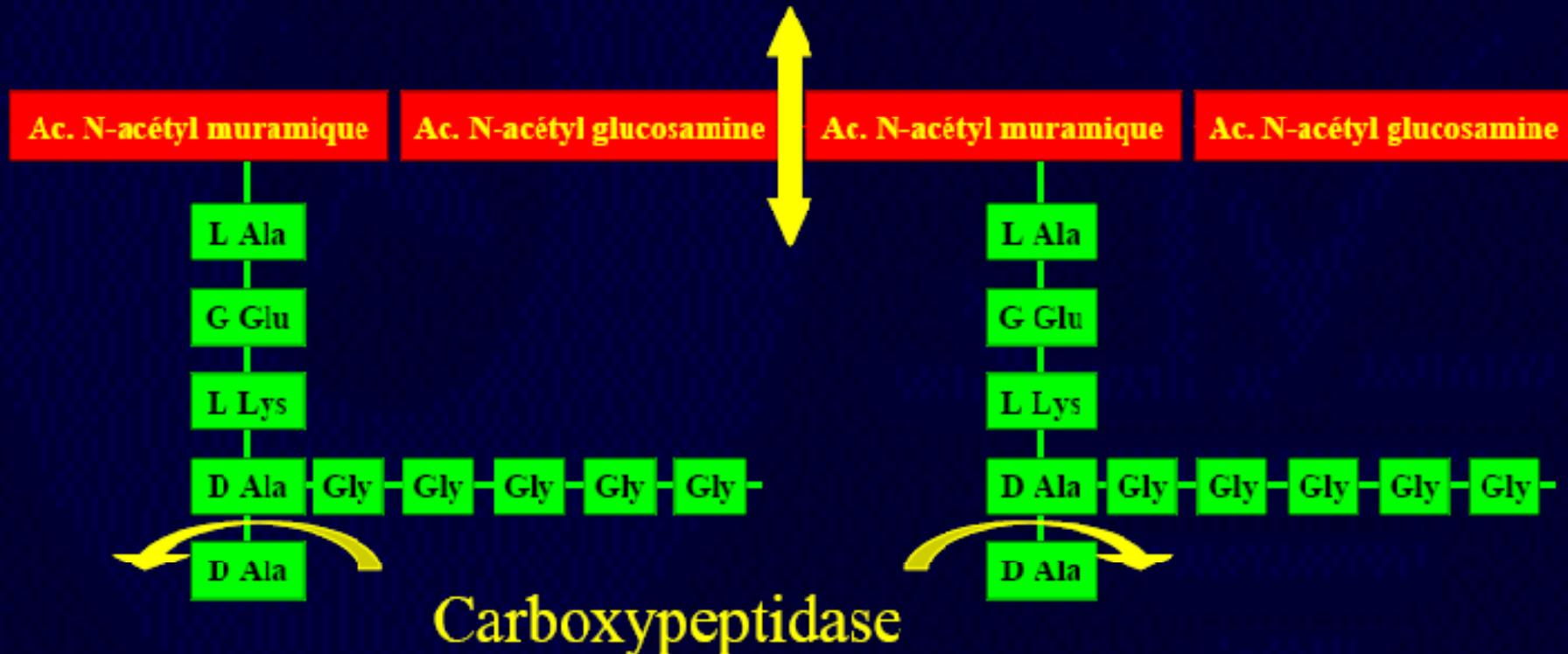
D-Ala

BIOSYNTHESE DE LA PAROI BACTERIENNE (étape membranaire)



BIOSYNTHESE DE LA PAROI BACTERIENNE (étape pariétale : réticulation)

Tranglycosylase



- Au cours de la vie bactérienne:
Paroi → Remaniements continus
- Phénomènes d'élongation et d'étirement (croissance puis division bactérienne)
→ Synthèse en permanence de nouvelles chaînes
- Arsenal enzymatique:
 - Transglycosylases: attachement des disaccharides entre eux
 - Transpeptidases: formation des ponts interpeptidiques
 - Carboxypeptidases: élimination de la D-Ala terminale avant transpeptidation
 - Autolysines: lyse pariétale; rôle dans division cellulaire
- Equilibre entre ≠ enzymes

MECANISME D'ACTION

Cible d'action

PLP ou PBP → face externe de la membrane cytoplasmique)

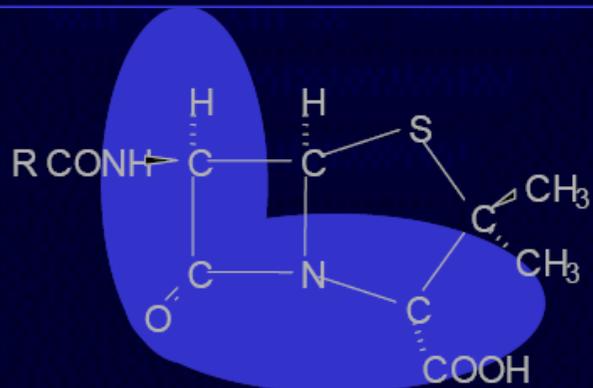
D-D carboxypeptidases

Bas poids moléculaire

P.L.P.

Transpeptidases / Transglycosylases

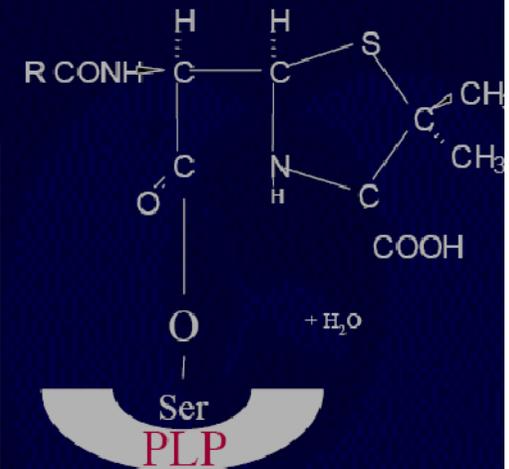
Haut poids moléculaire



- Chaque espèce bactérienne possède plusieurs PLP: 3 à 8 (seules 2 à 4 sont essentielles)

- Numérotées

- Caractérisées par électrophorèse



Complex « stable »

Pour atteindre cible: passage paroi

Gram+: diffusion passive

Gram-: mb ext hydrophobe
molécules hydrophiles → porines

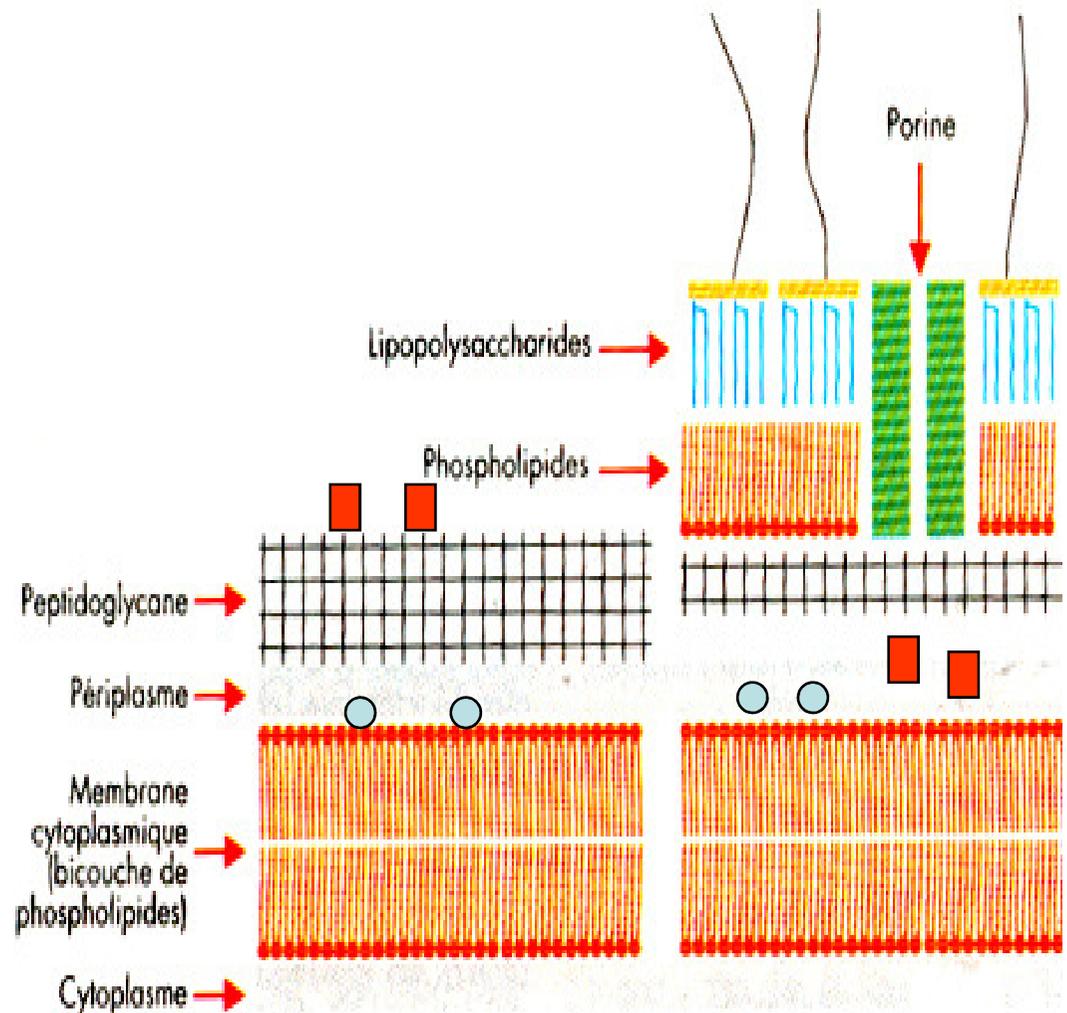
Vitesse de diffusion dépend de:

- Charge électrique (charge - → ralentissement)
- Taille de molécule

β-lactamine active
Vitesse de pénétration

>>

Taux d'hydrolyse
(β-lactamases)



- **Effet direct** :

- 1° Σ peptidoglycane

- arrêt croissance bactérienne

- bactériostase

- **Effet indirect** :

- activité dérégulée autolysines

- dégradation peptidoglycane

- bactéricidie

Mécanisme d'activation des autolysines par action des β -lactamines??

Chez *S pneumoniae* → 2 hypothèses

-Rupture de l'équilibre entre activité d'hydrolyse et de synthèse de la paroi

-Inhibition de transpeptidation → accumulation des précurseurs de la paroi sous forme non liée → libération de muréine hydrolase (normalement réprimée; active uniquement au cours de la division cellulaire)

MECANISMES DE RESISTANCE

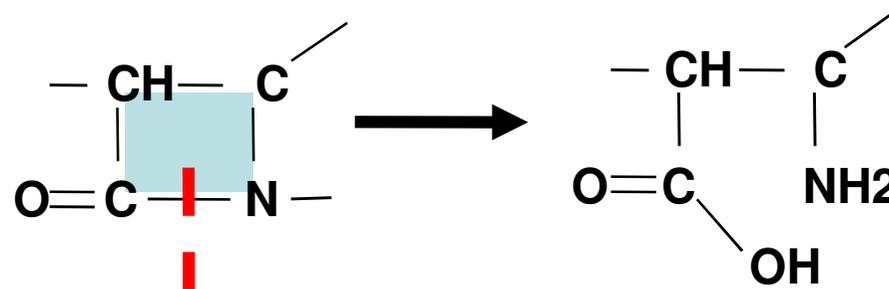
- **Production de β -lactamases +++**
- **Modification de la cible (BGP)**
- Imperméabilité (BGN)
- Efflux actif
- Tolérance (BGP)

β -lactamases +++

Enzymes d'inactivation

Type sérine (classes A, C et D)
ou métalloenzymes (classe B)

Substrats → β -lactamines



→ **Clivent le lien amine du cycle β -lactame** → perte variable de activité antibiotique (exprimée par \nearrow ° CMI)

β -lactamases

Première description : 1940

Nouvelle β -lactamine \rightarrow sélectionne nouvelles β -lactamases

Diversité & potentiel d'évolution moléculaire: étonnants !!

Actuellement près de 500 enzymes différentes

Localisation:

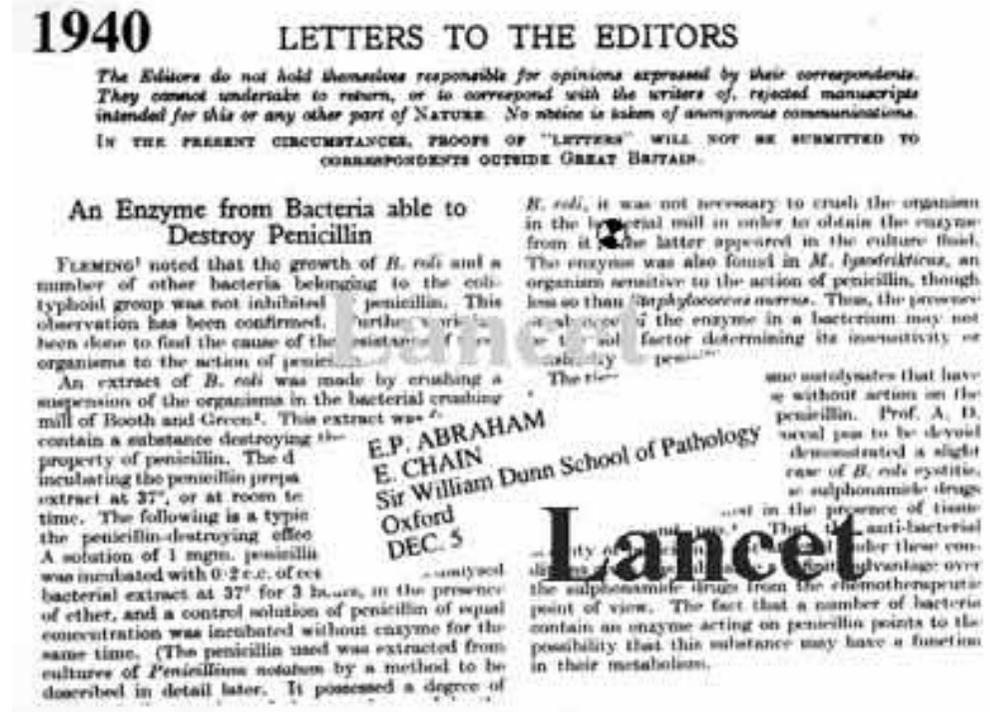
BGN \rightarrow Espace périplasmique

BGP \rightarrow Excrétées dans le milieu

Expression: constitutive ou inductible

Origine: Naturelle ou acquise

Support génétique: Variable (grande mobilité de gène)



Classification

- **C. fonctionnelle (Richmond et Sykes 1973)** → 5 groupes (I-V)

(Spectre d'hydrolyse, S aux inhibiteurs, support génétique, poids moléculaire)

→ Pb: mutations ponctuelles → altération ++ de spécificité du substrat et S aux inhibiteurs

- **C. structure moléculaire de enzyme (Ambler 1980)**

(structure primaire de enzyme → 4 classes)

A: pénicillinases plasmidiques et chromosomiques, S à ac clav

B: Métalloenzymes /carbapénémases, inhibées par EDTA (ions Zn)

C: Céphalosporinases chromosomiques, R à Ac clav

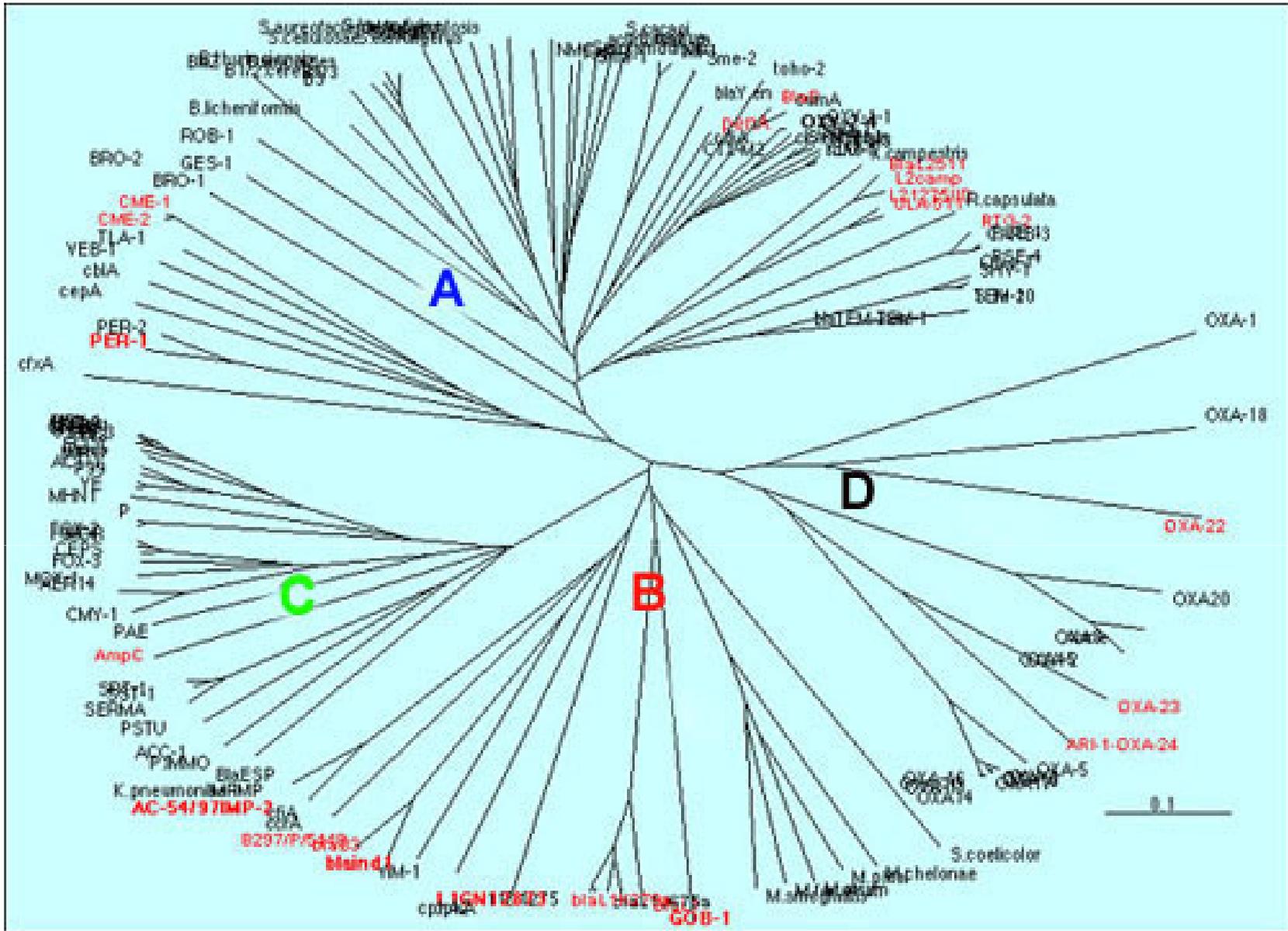
D: Oxacillinases plasmidiques

- **C. de Bush** 1989 et actualisation en 1995 → 4 groupes (1-4)

Corrélation entre les 2 précédentes (propriétés fonctionnelles & structurales) → analyse phylogénétique

Classification des β -lactamases

Ambler	Types	Bush	Richmond-sykes	S inhibiteurs	Résistance		Exemples	
					C3G	IMP	chromosomique	plasmidiques
A	Pénicillinases G+	2a	Non incluse	+	-	-	<i>B cereus</i>	<i>S aureus</i>
	Large spectre G-	2b	III	+	+	-		TEM-1-2, SHV-1
	BLSE	2be	Non incluse Sauf K1 : IV	+	+	-	<i>K oxytoca K1</i>	Dérivés TEM & SHV
		2br	Non incluse	-	-	-		TRI
	Carbapénémases G-	2c	II, V	+	-	-		PSE-1, PSE-3
	Céfuroximases	2e	Ie	+	-	-	<i>P vulgaris, P penneri</i>	
Carbapénémases	2f	Non incluse	+	+/-	+	NmcA : <i>E cloacae</i>		
						Sme-1 : <i>S marcescens</i>		
B	Carbapénémases Métalloenzymes	3	Non incluse	-	+/-	+/-	<i>B fragilis</i> (CfiA) <i>S maltophilia</i> (L1)	IMP-19 VIM 1-2-3
C	Céphalosporinases	1	Ia, Ib, Ic, Id	-	-(+/-)	-	AmpC	AmpC, ACC-1
D	Oxacillinases	2d	V	+/-	+/-	-		OXA-1, PSE-2
Autres	Pénicillinase	4	Non incluse	-			<i>B cepacia</i>	



Complexité !!!

En pratique: Mémoriser β -lactamases d'intérêt médical

- **β -lactamases naturelles:** fonction de espèce
 - Pénicillinases (SHV-1 *Klebsiella* sp et *C diversus*)
 - Céphalosporinases (*Enterobacter* sp, *Serratia* sp, *Pseudomonas* sp ...)
 - Carbapénémases (*S maltophilia*)
- **β -lactamases acquises: Evolution +++**
<http://www.lahey.org/studies/webt.stm> (mise à jour régulière)
 - **β -lactamases à large spectre** (TEM 1-2)
 - **β -lactamases à spectre élargi ou étendu** (BLSE)
 - **TRI** (TEM résistants aux inhibiteurs)
 - **Céphalosporinases**
 - **Carbapénémases**

Evolution moléculaire → Nouvelles enzymes

Les événements génétiques identifiés sont de deux ordres:

- **Evolution d'enzymes anciennes** / TEM, SHV, OXA par mutation
- **Apparition de nouveaux gènes transférables** au sein d'éléments génétiques particuliers / intégrons
 - Certains dérivent de **gènes chromosomiques** faisant partie intégrante du patrimoine génétique de certaines espèces
 - D'autres → **Parenté non connue**

Cette profusion témoigne:

Incroyable capacité d'adaptation des bactéries

&

Importance du réservoir de gènes de résistance dans l'environnement

Ambler	Types	Bush	Richmond-sykes	S inhibiteurs	Résistance		Exemples	
					C3G	IMP	chromosomique	plasmidiques
A	Pénicillinases G+	2a	Non incluse	+	-	-	<i>B cereus</i>	<i>S aureus</i>
	Large spectre G-	2b	III	+	+	-		TEM-1-2, SHV-1
	BLSE	2be	Non incluse Sauf K1 : IV	+	+	-	<i>K oxytoca K1</i>	Dérivés TEM & SHV
		2br	Non incluse	-	-	-		TRI
	Carbapénémases G-	2c	II, V	+	-	-		PSE-1, PSE-3
	Céfuroximases	2e	Ie	+	-	-	<i>P vulgaris, P penneri</i>	
	Carbapénémases	2f	Non incluse	+	+/-	+	NmcA : <i>E cloacae</i> Sme-1 : <i>S marcescens</i>	
B	Carbapénémases Métalloenzymes	3	Non incluse	-	+/-	+/-	<i>B fragilis</i> (CfiA) <i>S maltophilia</i> (L1)	IMP-19 VIM 1-2-3
C	Céphalosporinases	1	Ia, Ib, Ic, Id	-	-(+/-)	-	AmpC	AmpC, ACC-1
D	Oxacillinases	2d	V	+/-	+/-	-		OXA-1, PSE-2
Autres	Pénicillinase	4	Non incluse	-			<i>B cepacia</i>	

Pénicillinases acquises: BGP(*S aureus*)

Quatre types d'enzymes (A, B, C et D)

- hydrolysent: pénicilline G, carboxypénicillines (ticarcilline), aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline) et ureidopénicillines (pipéracilline)
- Pénicillines M (mécicilline, oxacilline), les céphalosporines et les carbapénèmes (imipénème) → pas hydrolysées
- Inhibiteurs de pénicillinases → restaurent l'activité des pénicillines et essentiellement celle des aminopénicillines
- Synthèse enzyme → inductible (mécicilline et céfotaxime = inducteurs les plus puissants)
- Support génétique : plasmidique ou transposable
- Une hyperproduction de pénicillinase → hydrolyse pénicillines M, céphalosporines et carbapénèmes → un bas niveau de résistance à l'oxacilline & inhibiteurs des pénicillinases restaurent *in vitro* l'activité des β -lactamines → souches appelées « borderline » ou BORSA

Pénicillinases: BGN

Pénicillinase chromosomique: SHV1 → R naturelle de bas niveau (constitutive)
→ *Klebsiella* sp et *C diversus*

Inhibées par IBL

Acquisition de plasmides
Grande diversité de gènes (TEM, SHV, PSE, OXA)

Leur expression dépend du nombre de copies

hydrolysent bien : péni A, Carboxy et Acyl uréido P, un peu les CIG
hydrolysent pas : CIIG, CIIIG, CIVG, Carbapénèmes, Monobactames

Les pénicillinases subissent des mutations

- Elargissement du spectre vers des β -lactamines normalement préservées :
 β -lactamases à spectre étendu (BLSE)
- Diminution de l'affinité globale des β -lactamines en particulier les IBL : TRI

Evolution de la classe A de Ambler

- Dérivés de TEM et SHV (mutations ponctuelles → Diversité accrue)
- Non dérivés de TEM et SHV: phénotypiquement → 3 groupes

Groupe CTX-M (céfotaximases) → HNR CTX, FEP, AZT >> CAZ

Certaines enzymes → mutation → plus HNR CAZ (CTX-M-15, CTX-M-16 et CTX-M-19)

- **BES-1** (*brazil extended-spectrum*, isolée au Brésil) et l'enzyme **SFO-1** (*Serratia fonticola*; inducible)

Groupe BLSE → HNR CAZ et parfois AZT

- **VEB-1** (*vietnamese extended spectrum β -lactamase*), **TLA-1**, **PER-1** (*P. aeruginosa*) et **PER-2**, qui constituent une nouvelle structure sur le plan moléculaire
- **IBC-1 et GES-I** (*Guyana extended spectrum*), cette dernière pouvant par mutation (GES-2) → R aux carbapénèmes

Carbapénémases

- Détection: synergie entre les disques d'AMC et IMP
- Phénotypiquement → deux groupes :
 - le premier HNR AZT & sensibilité presque normale aux C3G comme **NMC-A** (*non metallo-carbapenemase*), **Sme-1**, **Sme-2** (*Serratia marcescens*) et **IMI-I**, (IMIpenemase)
 - Le deuxième groupe **KPC-1**, **KPC-2** (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) et **GES-2** → également HNR aux C3G

Ambler	Types	Bush	Richmond-sykes	S inhibiteurs	Résistance		Exemples	
					C3G	IMP	chromosomique	plasmidiques
A	Pénicillinases G+	2a	Non incluse	+	-	-	<i>B cereus</i>	<i>S aureus</i>
	Large spectre G-	2b	III	+	+	-		TEM-1-2, SHV-1
	BLSE	2be	Non incluse Sauf K1 : IV	+	+	-	<i>K oxytoca K1</i>	Dérivés TEM & SHV
		2br	Non incluse	-	-	-		TRI
	Carbapénémases G-	2c	II, V	+	-	-		PSE-1, PSE-3
	Céfuroximasés	2e	Ie	+	-	-	<i>P vulgaris, P penneri</i>	
	Carbapénémases	2f	Non incluse	+	+/-	+	NmcA : <i>E cloacae</i> Sme-1 : <i>S marcescens</i>	
B	Carbapénémases Métalloenzymes	3	Non incluse	-	+/-	+/-	<i>B fragilis</i> (CfiA) <i>S maltophilia</i> (L1)	IMP-19 VIM 1-2-3
C	Céphalosporinases	1	Ia, Ib, Ic, Id	-	- (+/-)	-	AmpC	AmpC, ACC-1
D	Oxacillinases	2d	V	+/-	+/-	-		OXA-1, PSE-2
Autres	Pénicillinase	4	Non incluse	-			<i>B cepacia</i>	

Evolution de la classe B de Ambler

- **Groupe IMP:** IMP-1 (1991; au Japon où cette enzyme s'est répandue très rapidement, puis Nb variants → IMP-10)
- **Groupe VIM:** (VIM-1-4)
- **Groupe SPM:** récemment individualisé et composé d'un seul représentant, SPM-1 Brésil (1997)

Tous gènes codant pour ces enzymes

→ cassette au sein d'intégrons

→ gènes mobilisés mais progéniture potentiel ??

Ambler	Types	Bush	Richmond-sykes	S inhibiteurs	Résistance		Exemples	
					C3G	IMP	chromosomique	plasmidiques
A	Pénicillinases G+	2a	Non incluse	+	-	-	<i>B cereus</i>	<i>S aureus</i>
	Large spectre G-	2b	III	+	+	-		TEM-1-2, SHV-1
	BLSE	2be	Non incluse Sauf K1 : IV	+	+	-	<i>K oxytoca K1</i>	Dérivés TEM & SHV
		2br	Non incluse	-	-	-		TRI
	Carbapénémases G-	2c	II, V	+	-	-		PSE-1, PSE-3
	Céfuroximases	2e	Ie	+	-	-	<i>P vulgaris, P penneri</i>	
	Carbapénémases	2f	Non incluse	+	+/-	+	NmcA : <i>E cloacae</i> Sme-1 : <i>S marcescens</i>	
B	Carbapénémases Métalloenzymes	3	Non incluse	-	+/-	+/-	<i>B fragilis</i> (CfiA) <i>S maltophilia</i> (L1)	IMP-19 VIM 1-2-3
C	Céphalosporinases	1	Ia, Ib, Ic, Id	-	- (+/-)	-	AmpC	AmpC, ACC-1
D	Oxacillinases	2d	V	+/-	+/-	-		OXA-1, PSE-2
Autres	Pénicillinase	4	Non incluse	-			<i>B cepacia</i>	

Jusqu'au milieu des années 1980, les β -lactamases de classe C ou céphalosporinases
→ Enzymes naturelles, faisant partie intégrante du patrimoine génétique de certaines entérobactéries (*E. coli*, entérobactéries du groupe 3, *P aeruginosa*)

Céphalosporinases

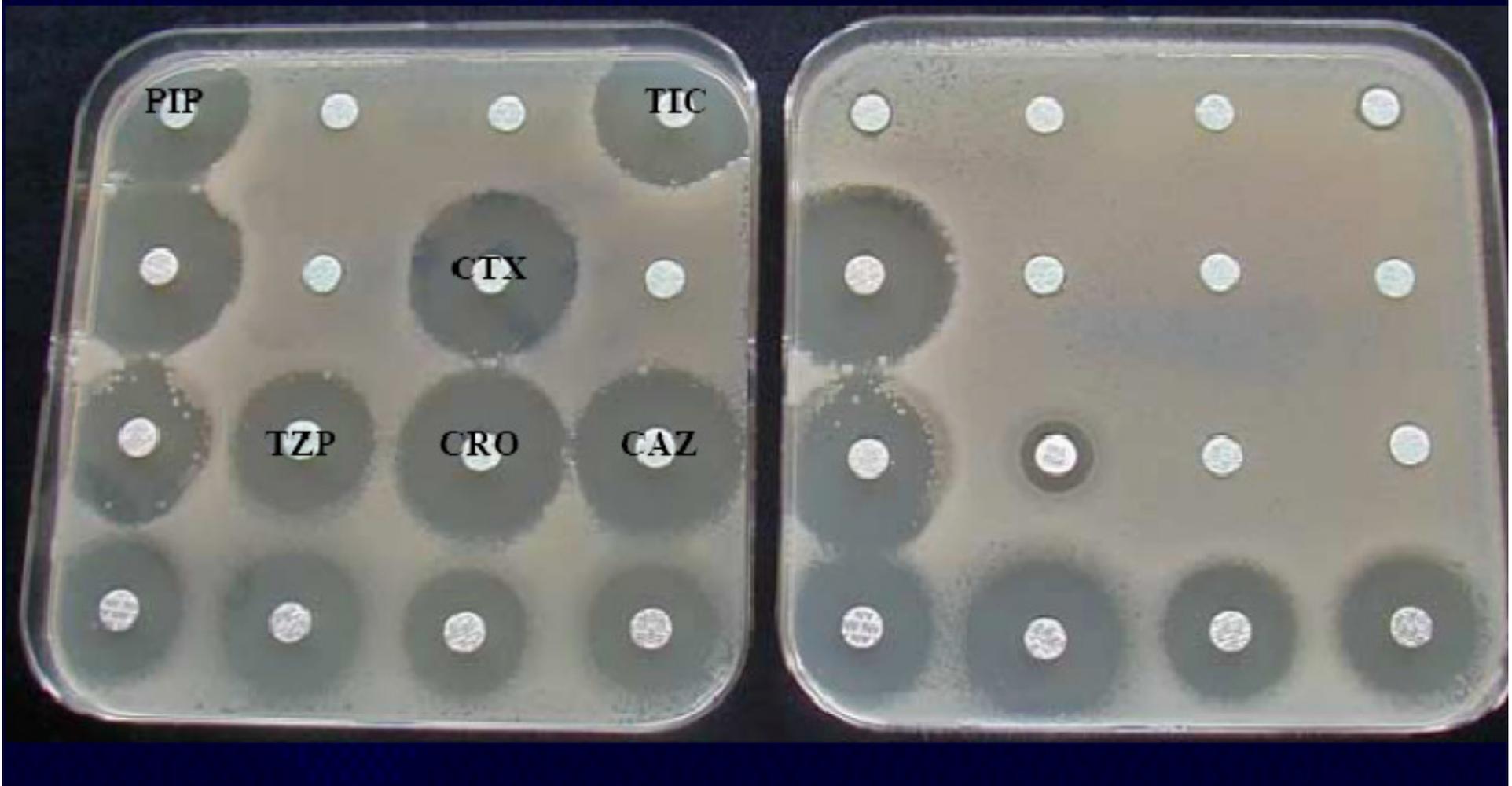
Produites «normalement »

- hydrolysent bien aminoP, CIG et plus ou moins CIIG
- hydrolysent pas Carboxy et Acyl uréido P, CIIG, CIVG, Carbapénèmes, Monobactames
- ne sont pas ou très peu inhibées par IBL

Hyper produites (RESISTANCE ACQUISE):

- hydrolysent bien : péni A, Carboxy et Acyl uréido P, CIG, CIIG, CIIG, Monobactames
- hydrolysent pas: CIVG, Carbapénèmes

E. cloacae : mutant Case déréprimés



Evolution de la classe C de Ambler

- Dès 1988, des céphalosporinases plasmidiques (Etats-Unis et en Europe),
- Le phénotype de résistance → **céphalosporinase hyperproduite avec une résistance aux C3G, l'absence de synergie avec l'acide clavulanique et une sensibilité conservée au céfépime et au cefpirome qui sont naturellement stables vis à vis de ces enzymes**
- La très grande majorité de ces souches est également résistante à haut niveau à la cefoxitine, à l'exception de l'enzyme ACC-1
- L'enzyme ACT-I et le groupe DHA-1 sont particuliers → expression inductible
- Un certain nombre de ces enzymes transférables ou plasmidiques proviennent de progéniteurs connus comme le groupe CMY-2 (*Citrobacter freundii*), le groupe DHA-1 (*Morganella morganii*), le groupe FOX-I (*Aeromonas caviae*), ACT-I (*Enterobacter asburiae*) et ACC-1 (*Hafnia alvei*)

Ambler	Types	Bush	Richmond-sykes	S inhibiteurs	Résistance		Exemples	
					C3G	IMP	chromosomique	plasmidiques
A	Pénicillinases G+	2a	Non incluse	+	-	-	<i>B cereus</i>	<i>S aureus</i>
	Large spectre G-	2b	III	+	+	-		TEM-1-2, SHV-1
	BLSE	2be	Non incluse Sauf K1 : IV	+	+	-	<i>K oxytoca K1</i>	Dérivés TEM & SHV
		2br	Non incluse	-	-	-		TRI
	Carbapénémases G-	2c	II, V	+	-	-		PSE-1, PSE-3
	Céfuroximasés	2e	Ie	+	-	-	<i>P vulgaris, P penneri</i>	
	Carbapénémases	2f	Non incluse	+	+/-	+	NmcA : <i>E cloacae</i> Sme-1 : <i>S marcescens</i>	
B	Carbapénémases Métalloenzymes	3	Non incluse	-	+/-	+/-	<i>B fragilis</i> (CfiA) <i>S maltophilia</i> (L1)	IMP-19 VIM 1-2-3
C	Céphalosporinases	1	Ia, Ib, Ic, Id	-	- (+/-)	-	AmpC	AmpC, ACC-1
D	Oxacillinases	2d	V	+/-	+/-	-		OXA-1, PSE-2
Autres	Pénicillinase	4	Non incluse	-			<i>B cepacia</i>	

Evolution de la classe D de Ambler

Oxacillinases : plasmidiques (classiquement décrites chez *P. aeruginosa* et les entérobactéries)

→ **Phénotype habituel:**

- Pénicillinase peu sensible aux inhibiteurs et ayant une légère activité vis-à-vis des céphalosporines à spectre étroit
- Elles hydrolysent fortement la cloxacilline, l'oxacilline et la meticilline
- Inhibées de manière variable par le NaCl

→ Depuis le début des années 1990 → Enzymes de ce vaste groupe

- R à la céftazidime ou à toutes les C3G → chez *P. aeruginosa*
- R à l'imipénème → chez *A. baumannii*

Principales caractéristiques des β -lactamases

	Pénicillines de <i>S aureus</i>	Pénicillines des BGN	Céphalosporines	BLSE
Extracellulaire	+	-	-	-
Périplasmique	-	+	+	+
Chromosomique	-	-	+ OU -	-
Plasmidique	+	+	- OU +	+
Inductible	+	-	+	-
Constitutive	-	+	+	+
Inhibée par ac. clavulanique	+	+	-	+

Moyens d'identification des β -lactamases

Antibiogramme +++

- **Méthode, peu onéreuse** et riche de découvertes
- **Choix** judicieux des β -lactamines à tester
- **Lecture** attentive et **interprétative +++**

Méthodes spécialisées

- **Méthode iodométrique** (Méthode de Perret, 1955)
- **Test chromogénique** (Nitrocéfine)
- **Paramètres cinétiques:** K_m (constante de Michaelis-Menten, μM), V_{max} (vitesse d'hydrolyse) ...
- **Spectre d'inactivation** ou **profil de substrats:** pénicillinases, céphalosporinases, céfuroximase, céftazidimase, céfotaximase, carbapénémase...
- **Profil d'inhibition:**
Chimiques tels EDTA, pCMB, Cl^- ..., **immunologiques** (anticorps) ou encore de type **β -lactamine** (inhibiteur compétitif)
- **Détermination de masse moléculaire et du point isoélectrique:**
- **Purification et étude enzymatique** → réel fonctionnement de ces enzymes
- **Identification génomique :** détermination de la séquence nucléotidique, puis peptidique → **étape indispensable de l'identification d'une nouvelle β -lactamase**

Modification des PLP

- *Staphylococcus* sp
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Enterococcus* sp
- *Neisseria* sp
- *Haemophilus* sp

Streptococcus pneumoniae

- Présence de 6 PBP : 1a, 1b, 2a, 2x, 2b, 3
- Sensibilité naturelle aux β -lactamines
- Acquisition de résistance (sensibilité diminuée) : PSDP
 - Modification des gènes synthétisant les PLP par transformation Recombinaison de l'ADN avec espèces proches (« gènes mosaïques »)
 - Possibilité aussi de mutations ponctuelles

Selon la ou les PLP touchées

R touche à des niveaux variables les différentes molécules
→ Nécessité de déterminer le niveau de résistance des
différentes molécules (CMI)

R de haut niveau (R) → β -lactamine ne peut être utilisée

R de bas niveau (I) → β -lactamine peut être utilisée

Détection des PSDP

1. Test oxacilline:

- Disque d'oxacilline (à 1 μ g: CCLI ou 5 μ g: CA-SFM):

* diamètre OXA-1 < 20 mm ou 26 mm: souche de sensibilité diminuée à la pénicilline G

* diamètre OXA-1 \geq 20 mm 26 mm: souche sensible à pénicilline G et autres β -lactamines



Ce test \rightarrow seulement dépistage des PSDP

Il ne peut apprécier le niveau de résistance

2- Etude des CMI (E-test):

- Pénicilline G
- Ampicilline
- Céfotaxime

Antibiotiques

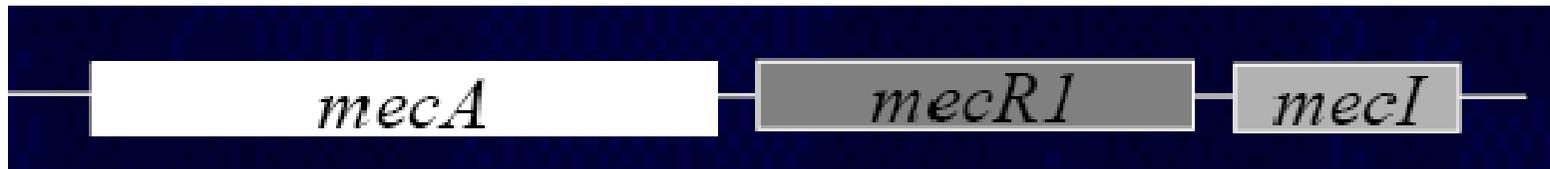
CMI critiques

	S	I	R
Pénicilline G	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Amoxiciline	≤ 0.5	1	≥ 2
Céfotaxime	≤ 0.5	1	≥ 2



Staphylococcus sp: Résistance à la pénicilline

- Appelée aussi résistance intrinsèque à la pénicilline
- Liée à l'acquisition → PLP additionnelle (PLP2a ou PLP2') de très faible affinité pour la pénicilline et toutes les autres β -lactamines
- La synthèse de PLP2a est sous la dépendance du gène *mecA* qui fait partie d'un fragment d'ADN additionnel d'environ 30Kb qui s'est intégré dans le chromosome des staphylocoques



- La régulation de l'expression du gène *mecA* est extrêmement complexe
→ Expression phénotypique variable
 - Homogène → l'ensemble de la population exprime la résistance
 - Hétérogène → seule une partie de la population l'exprime

Détection de la résistance à la pénicilline

Méthodes	R intrinsèque	BORSA	MODSA
Disque d'oxacilline	R	BNR	BNR
Disque de céfoxitine	R	S ou I	S ou I
Association acide clavulanique	R	S	R
Screen test	+	-	-
CMI	$\geq 16 \text{ mg/l}$	4-16 mg/l	4-16 mg/l
Agglutination des PLP2a sur latex	+	-	-
Gène <i>mec A</i>	+	-	-

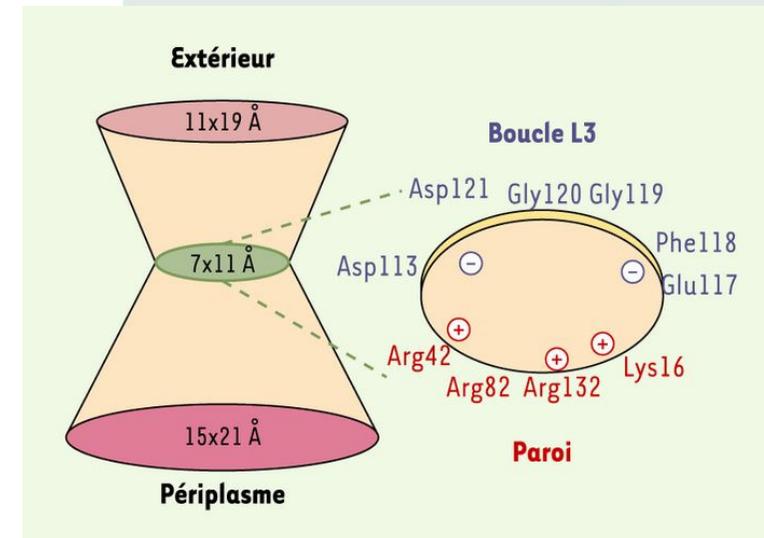
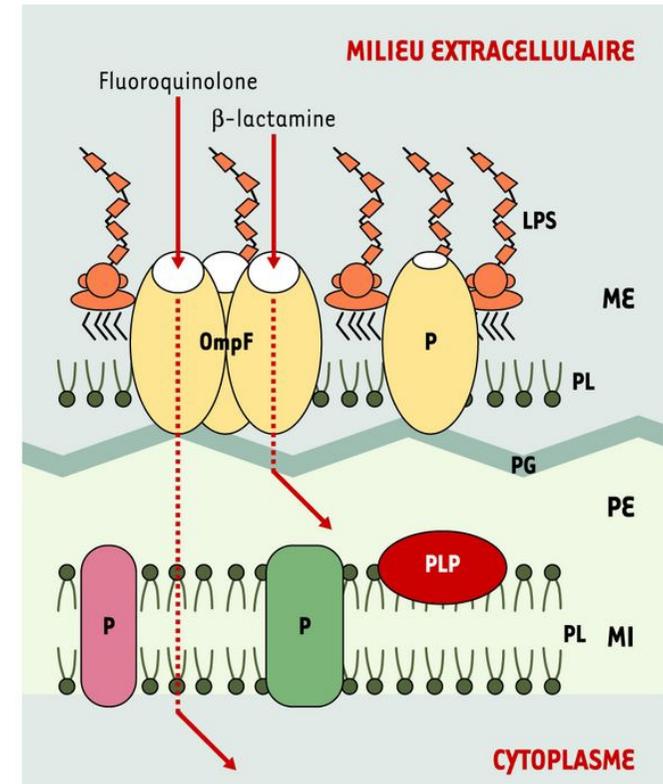
Enterococcus

- Présence d'une PBP5 : faible affinité naturelle des β -lactamines
 - amoxicilline, pipéracilline (la plus grande affinité)
- Résistance acquise :
 - hyper production de PBP5 +++
 - Modification de la cible

Imperméabilité

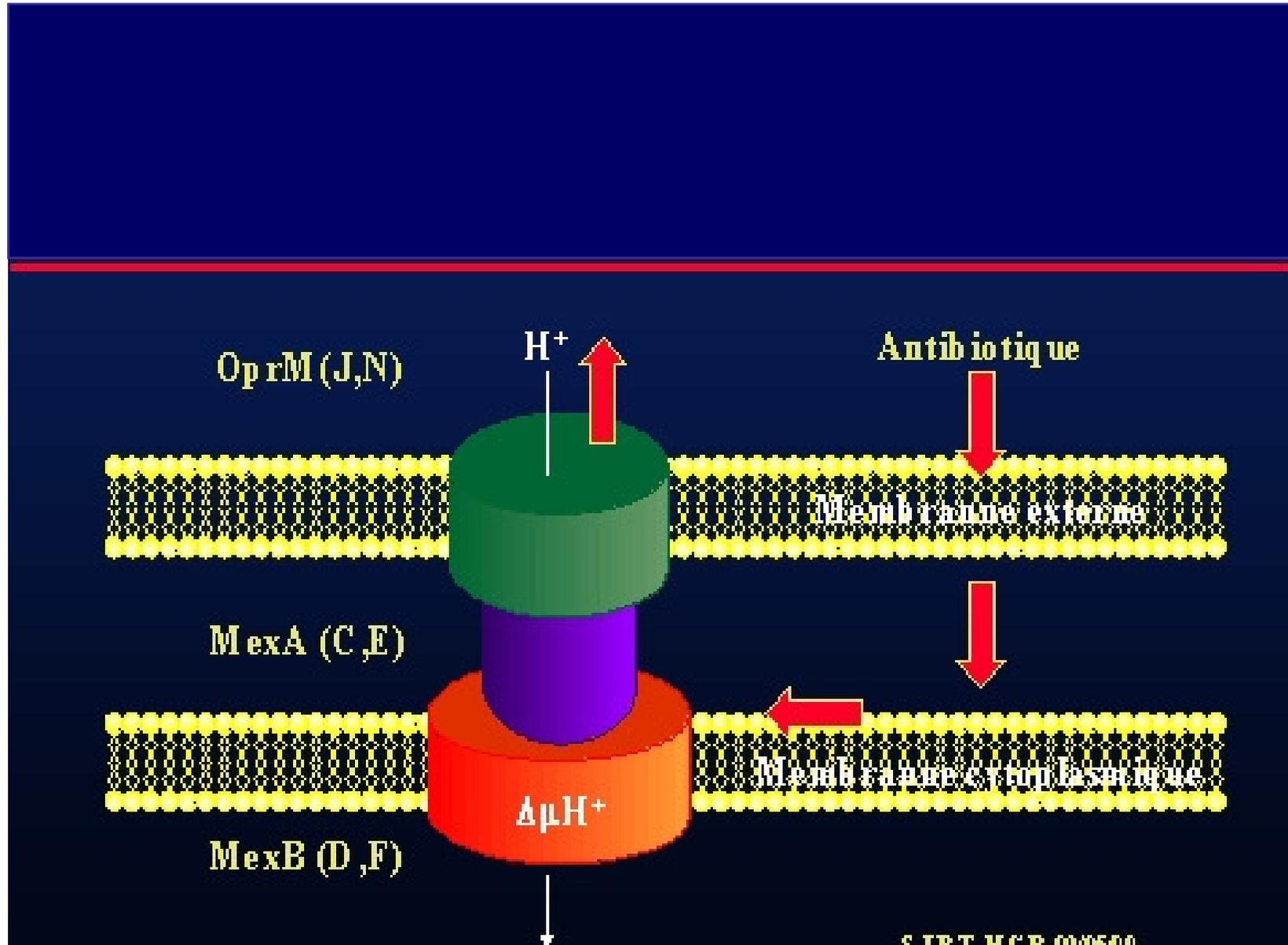
BGN

- **R naturelle**
 - Caractéristiques propres des porines / *P aeruginosa*
- **R acquise: Mutation chromosomique**
 - **Entérobactéries:** mutation touche des porines non spécifiques OmpF → diminution activité de tous les antibiotiques empreintent ces porines pour leur passage → multirésistance
 - ***P aeruginosa:*** mutation → porine spécifique (D2) OmpD → R isolée à IMP



Porine OmpF et de la région de constriction

Efflux actif: *P aeruginosa* +++



Systemes d'efflux actif chez *P. aeruginosa* Multidrug resistance (MDR)

Systemes d'efflux

Résistance

MexA-MexB-OprM
(*nal* B, *cfx* C)

β -lactamines, quinolones, chloramphénicol,
tétracycline, triméthoprime

MexC-MexD-OprJ
(*nfx* B)

céfépime, cefpirome, quinolones,
chloramphénicol, tétracyclines,
triméthoprime, érythromycine

MexE-MexF-OprN
(*nfx* C)

imipénème, quinolones, chloramphénicol,
tétracyclines, triméthoprime

Tolérance aux β -lactamines

- *S aureus* et *S pneumoniae*
- Altération de activité bactéricide
- Activité bactériostatique conservée
- Défaut d'activation du système des autolysines →
Echecs thérapeutiques
- CMB/CMI ≥ 32
- Non détectée sur antibiogramme

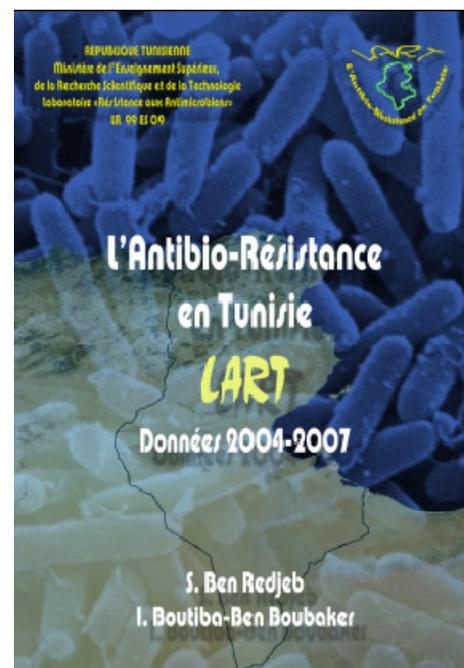
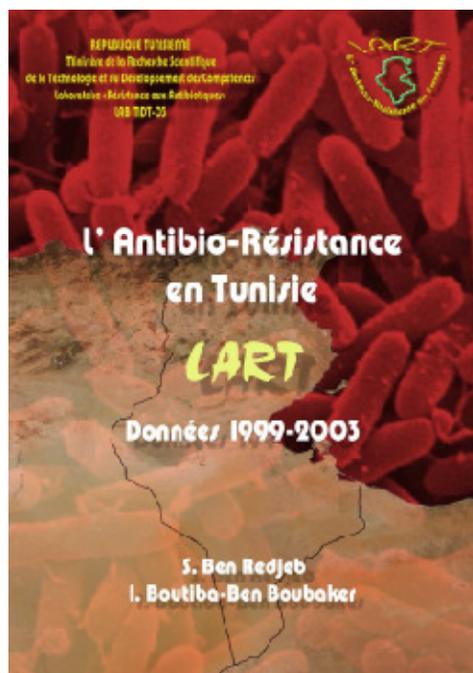
CONCLUSION

β -lactamines:

- Grande famille d'antibiotiques
 - R essentiellement \rightarrow β -lactamases+++
 - Evolution continue: nombre & spectre
 - Mondialisation de R
 - Association de plusieurs mécanismes
 - Détection de plus en plus complexe
- \rightarrow Suivi de R et bon usage de ces molécules

ETAT ACTUEL DE LA R EN TUNISIE

- Relevés annuels de sensibilité aux antibiotiques / hôpital et par service
- Etudes multicentriques



MERCI