

Dr Bousselham.A ép. aissani

Maitre assistante en microbiologie médicale

Faculté de médecine de Tlemcen

Module : Bactériologie médicale

3eme année médecine

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

I/ DEFINITION DE LA RESISTANCE :

- Une souche bactérienne est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique nettement > à celle qui inhibe la majorité des autres bactéries de la même espèce.
- La résistance bactérienne est un problème de santé public, dans la communauté et en milieu hospitalier :
 - Cout élevé
 - Liées aux prescriptions d'antibiotiques
 - Adaptation des bactéries :

Mise sur le marché	Résistance découverte
Pénicilline G(1942)	staphylocoque doré (1943)
Ampicilline (1962)	Entérobactéries (1964)
Céphalosporines (1980)	Entérobactéries (1981)

II/ LES TYPES DE RESISTANCE :

- **Résistance naturelle** : programmée sur le génome bactérien, donc fixe et constante. A ce titre, elle constitue un critère d'identification.
Exemples de résistances naturelles :
 - mycoplasmes et β -lactamines: cible absente
 - *P. aeruginosa* et amoxicilline: inactivation
 - bactéries à Gram négatif et vancomycine: cible inaccessible
 - *Klebsiella* résistante à l'ampicilline
- **Résistance acquise** : consécutive à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre.

Ex : *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline

III/ LE SUPPORT GENETIQUE DE LA RESISTANCE :

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistance acquise sont :

- **Chromosomiques** : secondaires à une **mutation** portant sur le chromosome

○ Modification de la structure des porines :

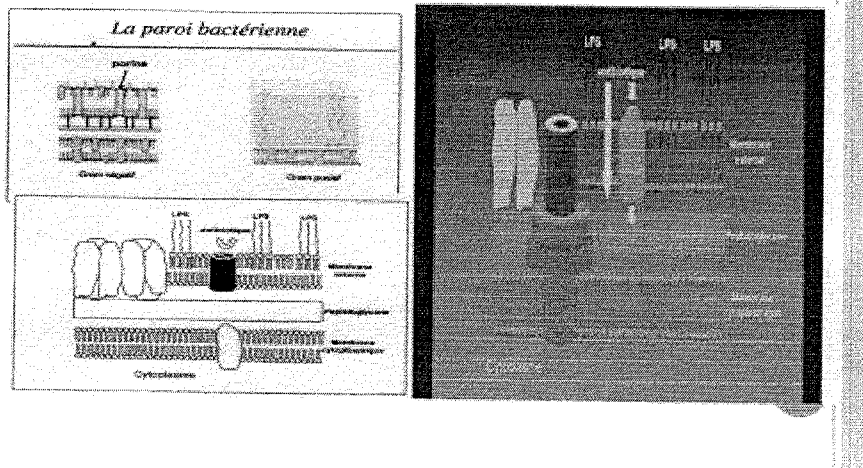
Elle ne concerne que les bactéries Gram négatif car les ATB traversent librement le peptidoglycane chez les bactéries Gram positif

Ex : Résistance acquise de *Pseudomonas aeruginosa* à la ticarcilline, aux carbapénèmes, aux fluoroquinolones.

○ L'efflux actif: synthèse d'une « pompe » :

Ex : Résistance du *pneumocoque* aux fluoroquinolones

Résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones



B/Production d'enzymes d'inactivation:

Ces enzymes peuvent détruire l'ATB ou l'inactiver.

Ça concerne les *B-lactamines*, les aminosides, les phénicolés, les MLS, fosfomycine, tétracycline.

Ces enzymes : sont soit intracytoplasmiques (aminosides), soit périplasmiques (b-lactamines).

1/ résistance aux B-lactamines:

Par sécrétion de bêta-lactamases: qui sont des enzymes capables de cliver le cycle B-lactame

Ces enzymes produites par des Bactéries Gram positif et Gram négatif sont nombreuses:

- les pénillinasés : sont actives sur les pénicillines (G, A, carboxy pénicilline, uréidopénicilline), inactives sur l'oxacilline, une faible activité sur C1G selon la nature de l'enzyme et l'importance de sa sécrétion.

Ex: *s. aureus*, BGN

Ces pénicillinases sont inactivées par les inhibiteurs de B- lactamases IBL totalement si le niveau de production est bas ou plus ou moins si niveau de production est élevé.

- Les céphalosporinases:
 - céphalosporinase à bas niveau : sont actives sur les aminoP, uréidoP, C1G.
Elles ne sont pas inactivées par les IBL
 - céphalosporinase à haut niveau de résistance : CHN : résistance à toute les B- lactamines sauf imipénème.
- bêtalactamases à spectre étendu ou élargi : BLSE : par mutation, certaines pénicillinases donnent naissance aux B lactamases à spectre élargi : résistance à toutes les bêta lactamines sauf céfoxitine et imipénème.

Retrouvé chez de nombreuses entérobactéries : *Escherichia coli*, *klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*.

- carbapénémase: qui hydrolyse les carbapénèmes.

2 / résistance aux aminosides: l'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus souvent observé.

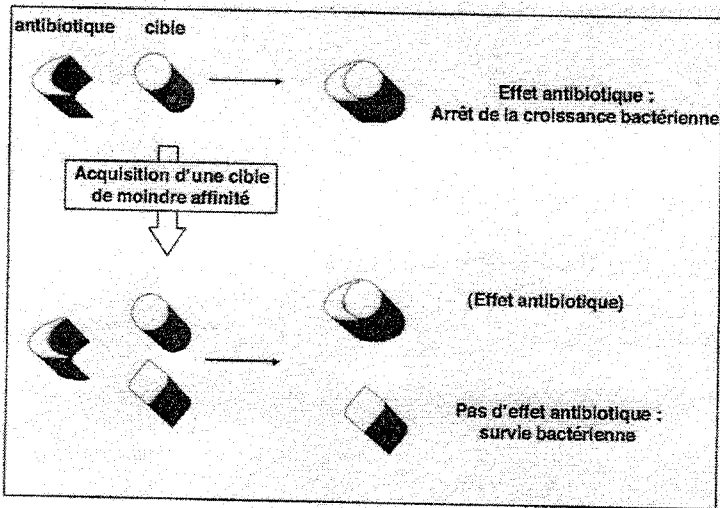
On distingue 3 classes de ces enzymes selon la cible:

- amino acétyl transférase AAC
 - amino nucléotidyl transférase ANT
 - amino phosphotransférase APH
- Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes
 - Une seul enzyme peut inactiver plusieurs ATB
 - Une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

3/ résistance au phénicolés : par synthèse d'enzyme chloramphénicol acétyl transférase décelable chez certaines *entérobactéries*, *staphylocoques*...

4/ résistance à d'autres antibiotiques: des mécanismes d'inactivation enzymatique ont été observés pour les tétracyclines, MLS, fosfomycine mais ne constituent pas le mécanisme principale de résistance.

C/ Modification de la cible de l'antibiotique :



1/ modification des PLP: protéines liant les pénicillines: ce sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la synthèse du peptidoglycane et qui sont la cible des B-lactamines.

La résistance est due à la diminution d'affinité de ces PLP soit:

- Par augmentation de leur production ex: *Entérocoques*
- Ou par synthèse de nouvelles PLP de très faible affinité et liée à l'acquisition de nouveaux gènes
 Ex : chez *S.aureus*: acquisition d'un gène *mec A* qui code pour une PLP 2a capable à elle seule d'assembler le peptidoglycane : résistance à toute les B- lactamines MRSA: *méticillino résistant staphylococcus aureus*.
 Ex: *pneumocoque* de sensibilité diminué à la pénicilline PSDP: au moins 4 de ses 5 PLP sont modifiés : transformation génétique provenant d'autres streptocoques oraux.

2/ modification de la cible des glycopeptides: qui est le dipeptide D alanyl- D alanine Ex: les *entérocoques*

3/ modification de la cible des quinolones:

Cible des quinolones: ADN gyrase et topoisomérase IV: résistance par mutation des gènes codants ces molécules

4/ modification de la cible des sulfamides- triméthoprime: par substitution de la cible, acquisition d'un plasmide codant pour des enzymes identiques à ceux codés par le chromosome mais insensible à l'action des sulfamides- triméthoprime.

5/ modification des ribosomes:

- pour les aminosides: un changement d'un seul acide aminé d'une protéine ribosomale conduit à une diminution de l'affinité pour le ribosome.
- Pour les MLS: acquisition d'un plasmide portant des gènes codant une méthylase qui méthyle l'ARN 23S et empêche la fixation des MLS.

6/ modification de L'ARN polymérase : résistance à la rifampicine

V/La "multi résistance" : BMR : bactéries multirésistantes

Une bactérie qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique"

Au total, ce terme s'emploie habituellement pour une bactérie qui résiste à au moins 03 familles d'antibiotiques habituellement sensibles.

Contexte aujourd'hui:

- **taux élevés** de multirésistance
- **progression** de la multirésistance
- peu de nouveaux antibiotiques

Concerne:

- espèces impliquées dans les infections acquises à l'hôpital comme *Staphylococcus aureus* mais aussi
- espèces bactériennes responsables d'infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae*.
- **Menace réelle pour l'avenir**
- **Enjeu majeur de santé publique**