

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Dr Hedi Mammeri,
MCU-PH, Service de Bactériologie,
CHU Amiens

Sommaire

I) Antibiotique inhibant la synthèse de la paroi

<i>Fosfomycine</i>	p. 2
<i>Glycopeptides</i>	p. 3
<i>β-Lactamines</i>	p. 4
<i>Polymyxines</i>	p. 8
<i>Lipopeptides</i>	p. 9

II) Antibiotiques inhibant la synthèse de l'ADN ou de l'ARNm

<i>Quinolones</i>	p. 9
<i>Imidazolés</i>	p. 11
<i>Ansamycine</i>	p. 12
<i>Cotrimoxazole</i>	p. 12

III) Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines

<i>Aminosides</i>	p. 13
<i>Tétracyclines</i>	p. 14
<i>Glycylcycline</i>	p. 15
<i>Macrolides et apparentés</i>	p. 16
<i>Oxazolidinone</i>	p. 19
<i>Phénicolés</i>	p. 20
<i>Acide fusidique</i>	p. 20

IV) Tableau récapitulatif

p. 22

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Dr Hedi Mammeri,
MCU-PH, Service de Bactériologie,
CHU Amiens

Définition des antibiotiques

Définition : les antibiotiques sont des molécules produites par des micro-organismes ou par synthèse chimique dont l'activité bactériostatique ou bactéricide se manifeste à dose faible.

Mécanismes d'action

Trois grands modes d'action peuvent être individualisés en fonction de la cible de l'antibiotique :

- Action sur la paroi : - action sur le peptidoglycane
- action sur la membrane externe
- Action sur l'ADN
- Action sur la synthèse des protéines

I - ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA PAROI

A) INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE

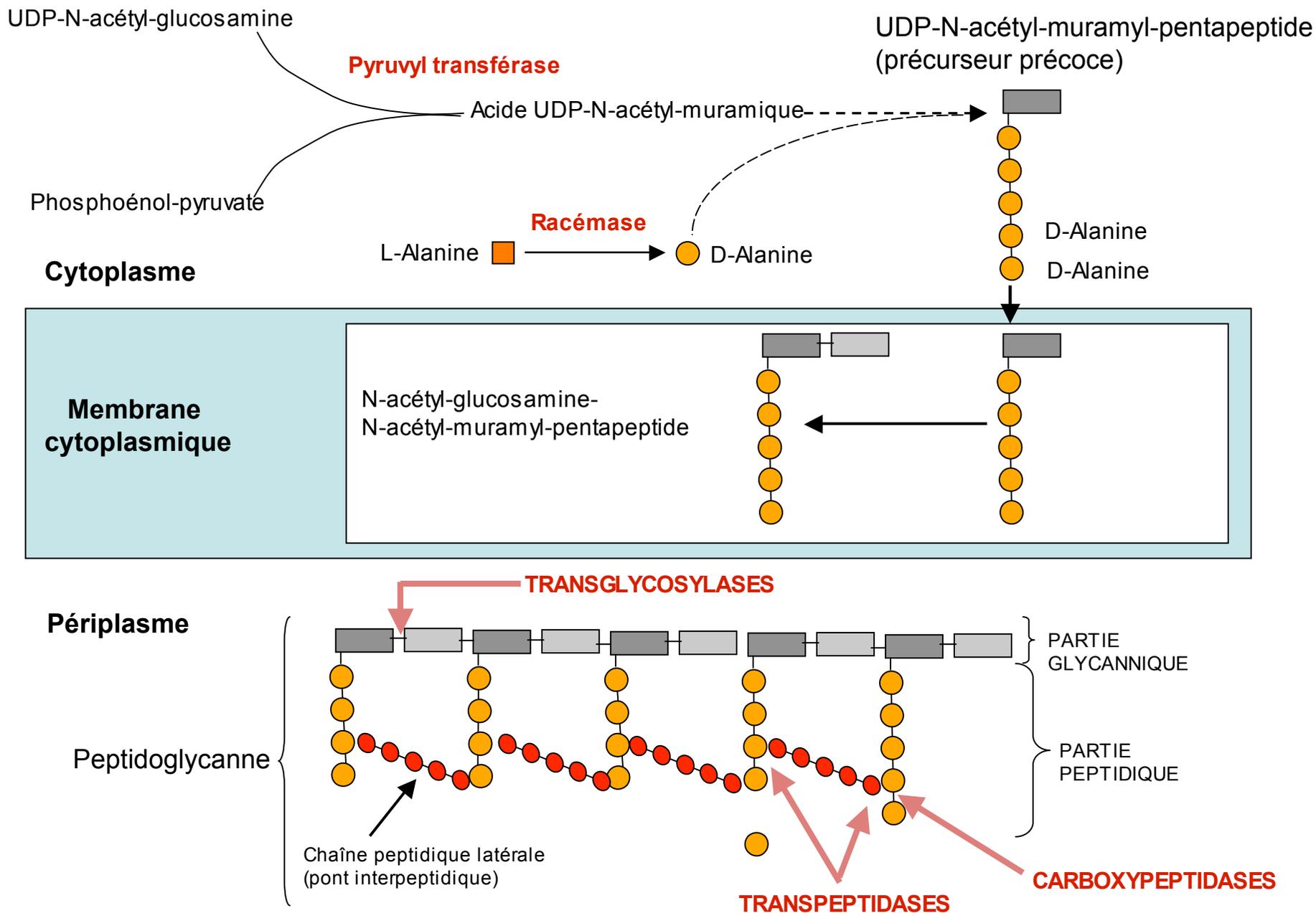
1) Fosfomycine

Mode d'action

Après pénétration dans le cytoplasme de la bactérie, la fosfomycine inhibe la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la pyruvyltransférase (Figure 1).

Son action est bactéricide

Figure 1. Schéma simplifié de la synthèse du peptidoglycane



Spectre d'action

La fosfomycine est active sur les staphylocoques (à l'exception de *Staphylococcus saprophyticus*), sur certains bacilles à Gram positif comme *Propionibacterium spp.*, et sur les bacilles à Gram négatif aérobies comme les entérobactéries (à l'exception des *Klebsiella spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Espèces résistantes (ou présentant une sensibilité réduite à cet antibiotique) : les bactéries anaérobies, les entérocoques, les corynébactéries, les légionelles, les germes intracellulaires (*Chlamydiae*, Rickettsies), les mycoplasmes, les mycobactéries.

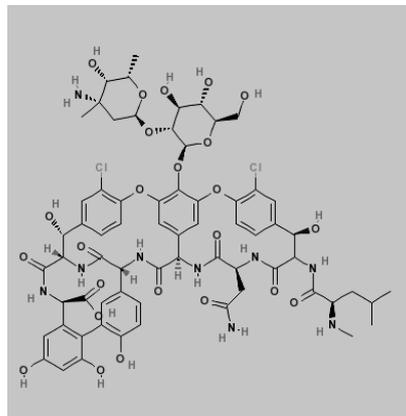
Indications

Les indications de la fosfomycine sont restreintes : infections urinaires non compliquées en traitement monodose (par voie orale), infections sévères à germes résistants (par voie parentérale). La fosfomycine doit être associée à un autre antibiotique pour éviter l'émergence de mutant résistant.

2) Glycopeptides

Les glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) sont des molécules de grande taille qui ne peuvent pas traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

Structure chimique de la vancomycine



Mode d'action

Ils agissent sur les bactéries à Gram positif en se fixant sur les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine. Les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation. Du fait de l'encombrement stérique, les décarboxylases, transglycosylases et des transpeptidases impliquées dans la synthèse de la paroi sont inhibées.

Les glycopeptides ont un effet bactéricide.

Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien de ces molécules est limité aux bactéries à Gram

positif (aérobies ou anaérobies).

Indications

L'utilisation des glycopeptides est limitée aux traitements des infections sévères (bonne diffusion tissulaire à l'exception des méninges) dues à des bactéries à Gram positif résistantes ou chez des patients qui sont allergiques aux autres classes d'antibiotiques. Ils ne sont pas absorbés par le tube digestif. Leur action systémique nécessite une administration par voie parentérale. La vancomycine possède une indication par voie orale : le traitement des diarrhées et colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*.

Ces médicaments sont néphrotoxiques et veinotoxiques.

3) β -Lactamines

Structure chimique

Possèdent un cycle β -lactame dans leur structure chimique (Figure 2). En fonction de l'hétérocycle associé au cycle β -lactame, on distingue les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénems, et les monobactames.

De plus, en fonction des chaînes latérales R1 et/ou R2 (Figure 2), il existe plusieurs types de pénicillines : la pénicilline G, la pénicilline V, les pénicillines M, les carboxypénicillines, les acyluréidopénicillines (Tableau 1), et plusieurs types de céphalosporines : les céphalosporines de première, de seconde et de troisième générations, et les céphalosporines zwitterioniques, appelées abusivement céphalosporines de quatrième génération (Tableau 2).

Mode d'action

Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Par analogie structurale avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine, elles inhibent les PLP (protéines liant la pénicilline) qui se trouvent sur la face externe de la membrane cytoplasmique. Les PLP sont des enzymes (transglycosylase, transpeptidase, ou carboxypeptidase) qui synthétisent la paroi.

Les β -lactamines ont un effet bactéricide

Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien des β -lactamines est variable. Il dépend de l'affinité pour les PLP, de la capacité à traverser la membrane externe pour atteindre les PLP localisées dans l'espace périplasmique (espace délimité par la membrane externe et la membrane cytoplasmique), et des β -lactamases (enzymes hydrolysant les β -lactamines) naturellement produites par certaines espèces bactériennes (Tableau 1 et 2) (voir cours sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques).

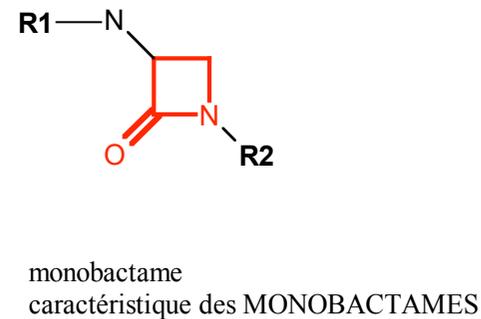
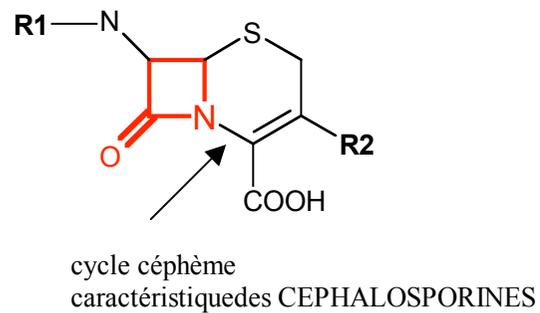
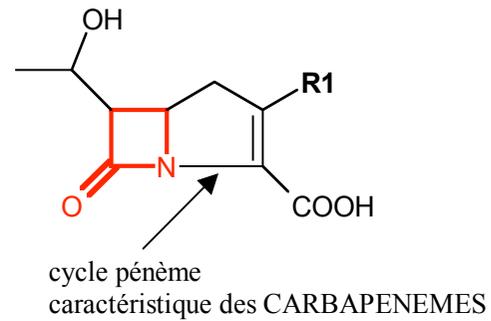
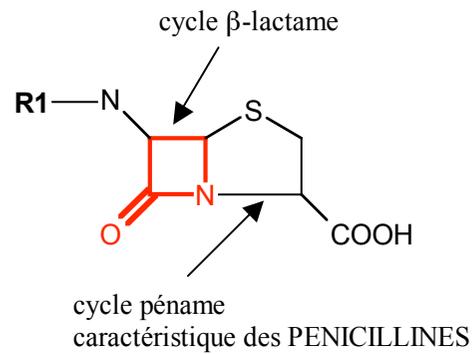


Figure 2. Structures simplifiées des diverses β -lactamines

Le cycle β -lactame qui caractérise les β -lactamines, est en rouge. En fonction de la nature de l'hétérocycle associé au cycle β -lactame, on distingue les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, et les carbapénèmes.

Tableau 1. Spectre des principales pénicillines (à l'exception des associations comportant un inhibiteur de β -lactamases) vis-à-vis des principales bactéries (de phénotype sauvage) rencontrées en pathologie humaine.

Groupes de pénicillines	Molécules	Pénétration au travers de la membrane des bacilles Gram négatif aérobies non exigeants (entérobactéries, <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , etc...)	Résistance aux β -lactamases ^d	Spectre antibactérien (parmi les bactéries de phénotype sauvage les plus fréquemment isolées en bactériologie clinique humaine)
Pénicilline G	Benzyl benzathyl pénicilline	- (Pas de pénétration) Résistance naturelle à ces pénicillines chez ces espèces	aucune	Streptocoques, <i>Neisseria spp.</i> , BGP ^a , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies).
Pénicilline V	Phényl méthoxy pénicilline		aucune	Streptocoques, <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , BGP ^a , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies) ^c .
Pénicillines M	Isoxazolyl pénicillines : -mécicilline -cloxacilline		Résistance à l'hydrolyse par les pénicillinases des staphylocoques	Staphylocoques méti-S ^c
Pénicillines A	Aminopénicillines : amoxicilline ampicilline	+	aucune	Streptocoques, <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , BGP ^a , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies), entérobactérie du groupe 1. ^d
carboxy-pénicillines	Ticarcilline	+	Résistance à l'hydrolyse par les céphalosporinases produites à bas niveau	Streptocoques, <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , BGP ^a , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies), entérobactérie du groupe 1 +3. ^d
acyluréido-pénicilline	Pipéracilline	+	Résistance à l'hydrolyse par les céphalosporinases produites à bas niveau	Strepto, <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , BGP ^a , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies), entérobactérie du groupe 1 +3. ^d

^a, BGP : bacilles à Gram positif aérobies = *Corynebacterium*, *Listeria*

^b, spirochètes : tréponème de la syphilis (*Treponema pallidum*), *Borrelia burgdorferi*, leptospire (*Leptospira interrogans*).

^c, Staphylocoque Meti-S = staphylocoque sensible à la méticilline (absence de PLP-2a) ^d

^d, voir cours sur les mécanismes de résistance aux β -lactamines .

Tableau 2. Spectre des principales céphalosporines injectables vis-à-vis des principales bactéries rencontrées en pathologie humaine.

	Génération de céphalosporines	Molécules	Résistance aux β -lactamases ^e	Spectre antibactérien (parmi les bactéries de phénotype sauvage les plus fréquemment isolées en bactériologie clinique humaine)
Céphalosporines à spectre étroit	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	Céfalotine Céfazoline	Résistance aux pénicillinases produites à bas niveau	Streptocoques (à l'exception des entérocoques), staphylocoques méti-S ^d , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , spirochètes ^c , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies) ^e , entérobactéries du groupe 1+2. ^e
	Céphalosporines de 2 nd génération	Céfuroxime Céfoxitine ^a	Résistance aux pénicillinases de bas et haut niveaux	Streptocoques, staphylocoques méti-S ^d , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , spirochètes ^b , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies) ^e , entérobactéries du groupe 1+2. ^e
Céphalosporines à spectre étendu	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Céfotaxime Ceftriaxone Ceftazidime ^b	Résistance à l'hydrolyse des céphalosporinases produites à bas niveau	Staphylocoques méti-S ^d , streptocoques ^b (à l'exception des entérocoques), <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , spirochètes ^c , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies) ^e , entérobactéries du groupe 1+2+3+4, ^e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (qui est naturellement sensible à la ceftazidime mais résistant à la cefotaxime et au ceftriaxone), <i>Acinetobacter baumannii</i> .
	Céphalosporines zwitterioniques	Céfépime Cefpirome	Résistance à l'hydrolyse des céphalosporinases de classe C même produites à haut niveau ^e	Staphylocoques méti-S ^d , streptocoques (à l'exception des entérocoques), <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , spirochètes ^c , anaérobies (à l'exception de ceux produisant des β -lactamases ex : <i>Bacteroides fragilis</i> fréquemment isolé dans les flores anaérobies) ^e , entérobactéries du groupe 1+2+3+4, ^e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (qui est naturellement sensible à la ceftazidime mais résistant à la cefotaxime et au ceftriaxone), <i>Acinetobacter baumannii</i> .

^a, la céfoxitine est une céphalosporine dont la structure chimique présente une particularité. Son noyau β -lactam est additionné d'un groupement méthoxy qui lui confère une résistance à certaines β -lactamases parmi lesquelles celle produite par *Bacteroides fragilis* (voir cours sur la résistance aux antibiotiques).

b, la ceftazidime n'a aucune action sur les bactéries à Gram positif (streptocoques, staphylocoques, bactéries anaérobies à Gram positif, etc...)

^c, spirochètes : syphilis (*Treponema pallidum*), Lyme (*Borrelia burgdorferi*), leptospire (*Leptospira interrogans*).

^d, Staphylocoques Méti-S = staphylocoques sensibles à la méticilline (absence de PLP-2a) ^e

^e, voir cours sur les mécanismes de résistance aux β -lactamines .

Spectre d'action des monobactames

Une seule molécule dans ce groupe : l'aztréonam. Action uniquement sur les bactéries à Gram négatif.

Spectre d'action des carbapénems

Large spectre d'action en raison de leur excellente pénétration au travers de la membrane externe des bactéries à Gram négatif et de leur résistance à l'action hydrolytique exercée par la plupart des β -lactamases. Le chef de file de ce groupe est l'imipénem. C'est la plus ancienne et la plus prescrite des carbapénems.

- Le spectre antibactérien de l'imipénem comporte les staphylocoques sensibles à la méticilline, les streptocoques (y compris les entérocoques), les *Neisseria spp.*, les *Haemophilus spp.*, les anaérobies (y compris les *Bacteroides fragilis*), les entérobactéries (y compris les souches produisant des céphalosporinases et des β -lactamases à spectre étendu (voir cours sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques)), *Pseudomonas aeruginosa*, et *Acinetobacter baumannii*.
- Le méropénem et le doripénem ont une meilleure pénétration au travers de la membrane externe des bacilles à Gram négatif comparé à l'imipénem. Par contre, le méropénem n'est pas actif sur les entérocoques, et certaines espèces d'entérobactéries (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morgannii*, *Providencia stuartii*).
- L'ertapénem a une diffusion au travers de la membrane externe réduite comparé aux autres carbapénems. Elle est naturellement inactive vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa* et de *Acinetobacter baumannii* qui ont naturellement une perméabilité membranaire réduite.

Association pénicillines et inhibiteurs de β -lactamases

Les β -lactamases (voir cours sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques) sont des enzymes qui inactivent les β -lactamines en hydrolysant le cycle β -lactame.

Il existe actuellement en France plusieurs spécialités pharmaceutiques comportant l'association pénicilline et inhibiteur des β -lactamases (les inhibiteurs de β -lactamases sont des substrats suicides qui se fixent de façon permanente sur les β -lactamases) :

- Amoxicilline (pénicilline A) + acide clavulanique (inhibiteur)
- Ticarcilline (carboxypénicilline) + acide clavulanique (inhibiteur)
- Pipéracilline (acyluréidopénicilline) + tazobactam (inhibiteur)

Les inhibiteurs permettent d'élargir le spectre antibactérien des pénicillines. Ces associations sont actives sur : les staphylocoques Mécicilline sensible qui produisent une pénicillinase, sur les *Bacteroides fragilis* (bacille Gram négatif anaérobie du tube digestif fréquemment responsable d'infections abdomino-pelviennes), sur les entérobactéries et les *Haemophilus influenzae* producteurs de pénicillinases.

Les β -lactamines à usage hospitalier

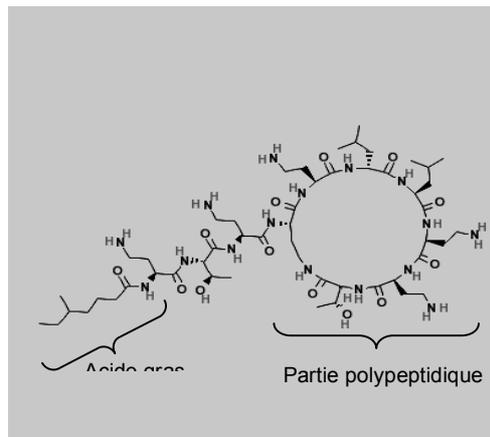
Carbapénems (ex : TienamTM), l'association pipéracilline + tazobactam (TazocillineTM), ceftazidime (FortumTM), qui possèdent des spectres antibactériens soit très larges (les deux premiers), soit ciblés sur des germes typiquement hospitaliers, comme le *Pseudomonas aeruginosa* (ex : FortumTM).

B) ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES MEMBRANES

1) Les polymyxines

Les polymyxines sont constituées d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras.

Structure chimique de la colistine



Mode d'action

Par leur extrémité hydrophobe (acide gras), ces antibiotiques pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique alors que l'extrémité hydrophile (peptide cyclique) reste orientée vers l'extérieur. Désorganisation de la structure membranaire et la mort de la cellule. Ces molécules agissent sur la membrane externe essentiellement.

Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien des polymyxines est limité aux bactéries à Gram négatif aérobies : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entérobactéries (à l'exception des *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*).

Indications

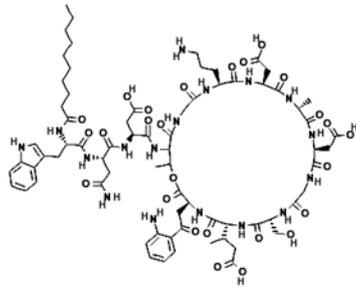
Il existe actuellement deux spécialités commercialisées contenant des polymyxines

Polymyxine B : utilisée en topique sous forme de collyre ou de solution auriculaire

Polymyxine E (dénommée **colistine**) administrée par voie injectable (effet systémique) ou en aérosol (dans le traitement des pneumopathies à bacilles Gram négatif multirésistants).

2) Les lipopeptides

Les lipopeptides constituent une nouvelle classe d'antibiotiques. Une seule molécule commercialisée : la daptomycine.



Structure de la daptomycine

Mode d'action

La daptomycine, qui ne pénètre pas la membrane externe des bactéries à Gram négatif, agit en se fixant sur la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. Formation de canaux ioniques, fuite de potassium et d'une dépolarisation membranaire.

La daptomycine est bactéricide.

Spectre antibactérien et indications

Ses indications sont actuellement limitées en France au traitement des infections sévères des tissus mous dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes.

II) ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR L'ADN

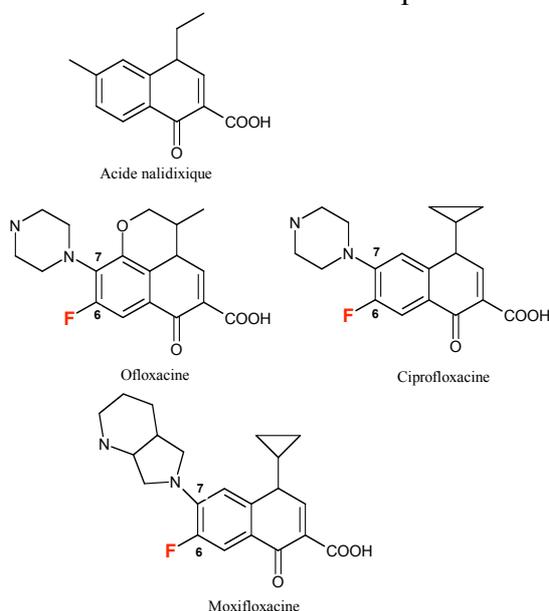
La réplication ou la transcription de l'ADN constituent une cible d'action pour des antibiotiques dont certains, comme les quinolones, sont largement utilisés en clinique.

A) INHIBITION DE LA REPLICATION

1) Quinolones

Structure des quinolones

L'acide nalidixique est le chef de file des quinolones de première génération (Figure ci-dessous). Des modifications structurales ont permis d'améliorer le spectre antibactérien et les propriétés pharmacocinétiques. La principale modification repose sur la substitution d'un atome de fluor en position 6 sur le noyau quinoléine. Les molécules obtenues, les fluoroquinolones, ont une meilleure pénétration au travers de la paroi bactérienne ce qui permet d'élargir leur spectre vers les bactéries à Gram positif.



Mode d'action

Inhibition rapide de la synthèse de l'ADN par inhibition des topoisomères II et IV qui sont impliquées dans le processus de réplication de l'ADN.

Les quinolones ont un effet bactéricide.

Spectre antibactérien et indications

- Les quinolones de première génération sont actives principalement sur les bacilles à Gram négatif. Leurs indications thérapeutiques sont limitées au traitement des infections urinaires basses non compliquées (elles ne sont plus recommandées actuellement)
- Les quinolones de deuxième génération (premières fluoroquinolones mises sur le marché: ofloxacine, ciprofloxacine) sont indiquées dans le traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif aérobies

(entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) ou dues à certains cocci à Gram positif (staphylocoques), quel que soit la localisation de l'infection (osseuses, méningées, cérébrales, pulmonaires, urinaires, des tissus mous...).

- Les quinolones de nouvelles générations (fluoroquinolones nouvellement introduites en thérapeutique : lévofloxacine, moxifloxacine) ont un spectre antibactérien étendu par rapport aux premières fluoroquinolones vers les streptocoques et les mycobactéries. Leurs indications sont limitées pour l'instant au traitement des infections respiratoires.

2) Imidazolés

Mode d'action et spectre antibactérien

Les imidazolés (métronidazole = Flagyl™) sont des molécules dont l'action nécessite une réduction de leur groupement NO₂ que seules les bactéries anaérobies sont capables de réaliser. *Helicobacter pylori* et *Gardnerella vaginalis*, qui sont des bactéries microaérophiles, constituent des exceptions puisqu'elles sont elles aussi capables d'effectuer cette réduction et sont sensibles aux antibiotiques de ce groupe.

Les dérivés réduits sont les produits biologiquement actifs qui se fixent sur l'ADN et provoquent une oxydation suivie d'une coupure des brins d'ADN.

L'action des imidazolés est bactéricide.

Indications

L'excellente pharmacocinétique de ces molécules (diffusion dans tous les tissus : osseux, cérébraux, tissus mous etc...) permet leur utilisation dans le traitement des infections profondes dues à des germes anaérobies.

3) Nitrofuranes

Mode d'action

Le mode d'action des nitrofuranes s'apparente à celui des imidazolés. Leur activité nécessite une réduction de leur groupement NO₂. Cependant, cette réduction est réalisée par les nitroréductases des bactéries aérobies. Les dérivés réduits provoquent des coupures et des mutations dans l'ADN et leur effet est bactériostatique ou bactéricide selon la dose.

Spectre antibactérien

Ces molécules agissent sur les cocci Gram positif et les entérobactéries. Les indications des nitrofuranes sont limitées au traitement de diarrhées (furazolidone, nifuroxazide) ou au traitement des infections urinaires basses non compliquées (nitrofurantoïne, hydroxyméthylnitrofurantoïne).

B) INHIBITION DE LA TRANSCRIPTION

1) Les ansamycines

Mode d'action

Les ansamycines se fixent sur la sous-unité β de l'ARN polymérase des bactéries et empêchent l'initiation de la synthèse des ARNm.

L'action des ansamycines est bactéricide

Spectre antibactérien et indications

Il existe trois ansamycines disponibles en thérapeutique actuellement

- La rifamycine SV qui n'est active que sur les bactéries à Gram positif et sur les coques à Gram négatif. Cet antibiotique est utilisé sous forme de collyre dans le traitement de certaines conjonctivites bactériennes.
- La rifampicine qui présente un spectre antibactérien élargi vers certains bacilles à Gram négatif (*Brucella*, *Legionella*, *Haemophilus*) et vers certaines mycobactéries, dont *Mycobacterium tuberculosis*. L'excellente pharmacocinétique de cet antibiotique (absorption et diffusion), son action bactéricide et ses faibles CMI, permettent son utilisation dans le traitement systémique d'infections sévères à *Staphylococcus* spp. et *Mycobacterium tuberculosis*. Il doit toujours être utilisé en association pour éviter l'émergence de mutants résistants.
- La rifabutine qui pénètre plus facilement au travers des parois très lipophiles de certaines mycobactéries atypiques comme *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*. Elle est essentiellement utilisée dans le traitement des mycobactérioses atypiques toujours en association pour éviter l'émergence de mutants résistants.

C) LES INHIBITEURS DE SYNTHÈSE

L'acide tétrahydrofolique intervient dans la synthèse des purines et des pyrimidines qui servent de précurseurs dans la synthèse de l'ADN. Sa synthèse est inhibée par les sulfamides et le triméthoprim.

Mode d'action

α) Sulfamides

Leur mode d'action est lié à une inhibition de la dihydroptéroate synthétase. L'action des sulfamides est bactériostatique.

β) Diaminopyrimidine

Les 2-4-diaminopyrimidines, comme le triméthoprim, sont des analogues de l'acide dihydrofolique. Ils inhibent l'action de la dihydrofolate réductase (figure ci-dessous). Le triméthoprim est bactériostatique.

Spectre antibactérien

α) Sulfamides

Les sulfamides ont un spectre large (ils sont cependant inactifs sur *Enterococcus spp.*, les mycobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, les germes anaérobies, les spirochètes).

β) Diaminopyrimidines

Leur spectre est plus restreint que celui des sulfamides. Parmi les espèces bactériennes résistantes, on peut citer *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria*, *Campylobacter*, les germes anaérobies, les mycobactéries, les spirochètes.

Indications

Les sulfamides et les diaminopyrimidines sont souvent administrés en association sous la forme d'un médicament (le BactrimTM (DCI = cotrimoxazole) qui contient le sulfaméthoxazole (sulfamides) et le triméthoprime (diaminopyrimidine)).

L'association est synergique et souvent bactéricide si la souche est sensible aux deux molécules.

En raison de la bonne diffusion tissulaire de ces antibiotiques et de leur spectre assez large, cette association peut être indiquée dans le traitement des infections urinaires, digestives, respiratoires, osseuses, cérébrales (listériose et nocardiose neuroméningée) etc...

III) ANTIBIOTIQUES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTEINES

La traduction des ARNm en protéines s'effectue au niveau des ribosomes.

A) ACTION SUR LA SOUS-UNITÉ 30S DU RIBOSOME

1) Aminocyclitolides

Mode d'action

Les aminocyclitolides (ou aminoglycosides) pénètrent dans le cytoplasme au travers de la membrane cytoplasmique grâce aux enzymes qui constituent la chaîne respiratoire.

Ces molécules se fixent ensuite sur leur cible qui est constituée par la sous-unité 30S des ribosomes. Cette fixation provoque une altération de la structure du ribosome et la survenue d'erreurs durant la traduction.

Les aminocyclitolides ont une action bactéricide

Spectre antibactérien

Les aminocyclitolides sont des antibiotiques à large spectre : ils agissent sur la plupart des germes aérobies (bacilles à Gram négatif aérobies, ex :

entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus spp*, *Brucella spp.*; sur les bacilles à Gram positif aérobies, ex : *Listeria monocytogenes* ; sur les cocci à Gram positif aérobies, ex : staphylocoques ; sur les mycobactéries).

Par contre, ils sont naturellement inactifs vis-à-vis des germes anaérobies, qu'ils s'agissent d'anaérobies stricts, comme *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, ou de germes anaérobies aérotolérants, comme les streptocoques, qui sont dépourvus de chaînes respiratoires mais possèdent des enzymes de détoxification de radicaux libres oxygénés leur permettant de survivre en présence d'oxygène. Dans les deux cas, l'absence de chaîne respiratoire ne permet pas le transport actif des aminosides dans le cytoplasme de la bactérie.

Si les aminosides sont inactifs en monothérapie vis-à-vis des streptocoques, ils exercent contre ces bactéries une action synergique en association avec des antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi (β -lactamines, glycopeptides). En effet, en dégradant la paroi, les β -lactamines et les glycopeptides facilitent la pénétration passive des aminosides au travers de la membrane cytoplasmique.

Indications

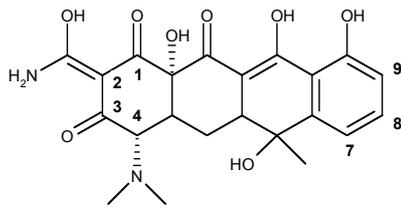
Les aminosides (gentamicine, tobramycine, kanamycine, streptomycine, netilmicine, isépamicine, amikacine, spectinomycine) ne sont pas absorbés par voie digestive. Ils sont utilisés soit par voie locale sous forme de collyre, soit par voie générale sous forme de préparations injectables.

Ils sont indiqués dans le traitement de nombreuses infections (tissus mous, pulmonaires, abcès cérébraux à *Listeria monocytogenes*, infections ostéo-articulaires, rénales, abdominales) par contre ils diffusent mal dans la prostate, dans les tissus nécrosés mal vascularisés, et n'ont intrinsèquement aucune action sur les infections dues à des germes anaérobies (voir mode d'action).

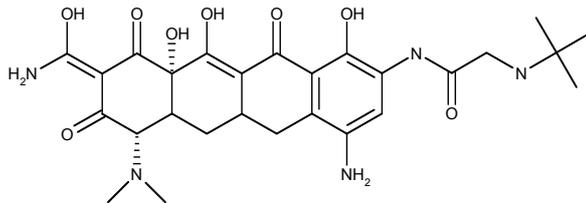
Les aminosides ont une toxicité rénale et auditive. Ils sont souvent utilisés en association avec un autre antibiotique pendant une durée limitée.

2) Tétracyclines

La tétracycline est le chef de file de cette classe thérapeutique (figure ci-dessous). Les autres cyclines actuellement commercialisées (doxycycline, minocycline) se distinguent de la tétracycline par des substitutions chimiques.



Tétracycline



Tigécycline

Mode d'action

Les cyclines pénètrent dans le cytoplasme et inhibent la sous unité 30S des ribosomes.

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques.

Spectre antibactérien

Les tétracyclines ont un large spectre antibactérien comprenant les cocci à Gram positif (streptocoques, staphylocoques), les bacilles à Gram négatif (la plupart des entérobactéries), les bactéries intracellulaires (*Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.*), les spirochètes et les mycoplasmes.

Par contre ils sont inactifs sur les *Pseudomonas aeruginosa*, sur la plupart des mycobactéries (à l'exception de certaines mycobactéries à croissance rapide comme *Mycobacterium fortuitum* et certaines mycobactéries à croissance semi-lente comme *Mycobacterium marinum*).

Indications

Leurs indications sont limitées en raison de leur action bactériostatique. Ils sont essentiellement prescrits dans le traitement des infections causées par des germes intracellulaires.

3) Les glycylicyclines

La tigécycline est le seul représentant commercialisé appartenant à cette classe d'antibiotiques. Cette molécule dérive de la minocycline par la substitution de l'hydrogène en position 9 par un groupement butylglycylamido, ce qui lui confère une résistance à certains mécanismes d'efflux auxquels les tétracyclines sont sensibles (figure ci-dessus).

Mode d'action

Le mode d'action de la tigécycline est identique à celui des tétracyclines.
Il s'agit d'un antibiotique bactériostatique.

Spectre d'action

Le spectre d'action de la tigécycline est élargi par rapport à celui des

tétracyclines, notamment vers certaines bactéries multirésistantes qui ont acquis des mécanismes de résistance (efflux) contre les tétracyclines. La tigécycline agit sur les cocci à Gram positif (staphylocoques y compris les staphylocoques Méti-R, streptocoques, entérocoques y compris les entérocoque Vanco-R), sur certains bacilles à Gram négatif parmi lesquels certaines espèces d'entérobactéries comme *Escherichia coli* (y compris certaines souches productrices de β -lactamases à spectre étendu). D'autre part, la tigécycline agit sur les germes anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*.

Par contre, cette molécule est inconstamment active vis-à-vis de certaines espèces d'entérobactéries, comme *Enterobacter spp.*, vis-à-vis des *Acinetobacter baumannii*, et elle est inactive vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* et de certaines espèces d'entérobactéries, comme *Proteus spp.*

Indication

La tigécycline est un nouvel antibiotique dont les seules indications actuellement sont le traitement des infections nosocomiales abdominales ou des tissus mous dues à une flore polymicrobienne comprenant des germes multirésistants.

B) ACTION SUR LA SOUS-UNITE 50S DU RIBOSOME

4) Macrolides et apparentés

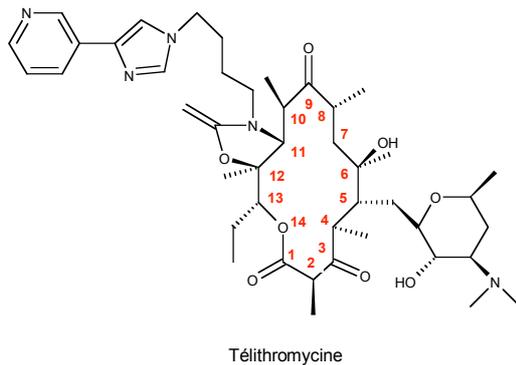
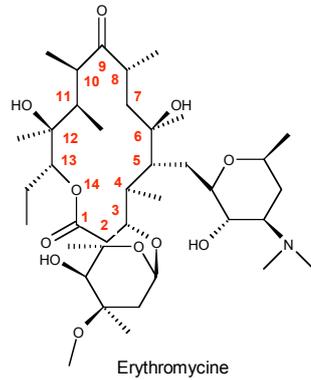
Les macrolides, lincosamides, streptogramines, kétolides, sont apparentés par leur spectre d'activité, leur mécanisme d'action et les mécanismes de résistance.

Structure chimique

Malgré des modes d'action similaire, ces molécules possèdent des structures chimiques différentes.

α) Les macrolides

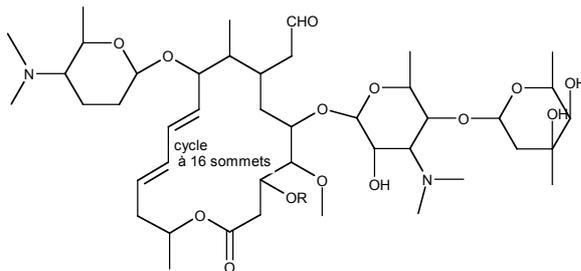
Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé.



L'érythromycine est le chef de file des macrolide.

Les macrolides sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle :

- 14 atomes : érythromycine (figure), roxithromycine, clarithromycine.
- 15 atomes : azithromycine
- 16 atomes : spiramycine (figure ci-dessous).



Structure de la spiramycine

β) Les kétolides, dérivés des macrolides :

Les kétolides constituent une classe de composés antibiotiques dérivés des macrolides : ce sont des 3-kéto-macrolides (figure ci-dessus). Les kétolides sont des dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine (macrocycle à 14 atomes), qui comportent une fonction cétone en position C-3 à la place du sucre de type L-cladinose (en position C-3), d'où le terme de kétolides.

La télithromycine est le seul kétolide commercialisé actuellement.

δ) Les lincosamides

Actuellement, en France, seule la clindamycine est commercialisée parmi les lincosamides. Cette molécule ne présente pas de communauté structurale avec les macrolides.

γ) Les streptogramines (ou synergistines)

Mélanges complexes de **2 types de molécules agissant en synergie**: streptogramines A (macrolactones polyinsaturés) et les streptogramines B (polypeptides cycliques).

Il existe actuellement deux spécialités commercialisées : la pristinamycine qui est extraite de *Streptomyces pristinaespiralis* et le SynercidTM qui est un dérivé semi-synthétique de la pristinamycine.

Dénomination commerciale	Dénomination commune internationale (DCI)	Streptogramine A	Streptogramine B	Voie d'administration
Pyostacine TM	Pristinamycine	Pristinamycine II	Pristinamycine I	Orale
Synercid TM	-	Dalfopristine	Quinupristine	Injectable

Mode d'action

Les macrolides, les lincosamides, et la streptogramine B se fixent sur la sous-unité 50S. Ils inhibent la synthèse protéique.

Le mode d'action des kétolides fait intervenir une liaison à la sous-unité 50S comme les macrolides conventionnels, mais il existe également un deuxième site d'interaction avec cette même sous-unité 50S, ce qui explique la persistance de l'activité des kétolides vis-à-vis des souches bactériennes qui ont développé des mécanismes de résistances vis-à-vis des macrolides.

L'action de ces composés (macrolides, lincosamides, streptogramine B, kétolides) est bactériostatique.

La fixation de la streptogramine A sur la sous-unité 50S augmente l'affinité entre le ribosome et la streptogramine B, ce qui renforce l'action antibactérienne de cette dernière molécule.

La streptogramine A et la streptogramine B, pris isolément, entraînent une bactériostase par blocage réversible de la synthèse protéique. Le mélange des deux composants est bactéricide.

Spectre antibactérien des macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines

Le spectre antibactérien de ces molécules regroupe les cocci à Gram positif aérobies (staphylocoques, streptocoques), les bacilles à Gram positif aérobies (corynébactéries), les cocci à Gram négatif aérobies (*Neisseria spp.*), certains bacilles à Gram négatif (*Legionella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*

spp.), les mycoplames et les bactéries intracellulaires (*Chlamydia spp.* et *Rickettsia spp.*).

Les *Haemophilus spp.* ne sont pas sensibles à ces antibiotiques sauf aux synergistines qui restent actives.

Les macrolides et les kétolides ne sont pas utilisés dans le traitement des infections dues à des germes anaérobies, alors que les lincosamides (clindamycine) sont des antibiotiques de choix dans le traitement de ces infections (la clindamycine est active vis-à-vis des germes anaérobies y compris les bacilles à Gram négatif comme *Bacteroides fragilis*).

Les bacilles à Gram négatif non exigeants (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) sont naturellement résistants à tous ces antibiotiques. Cette résistance naturelle est due à une absence de pénétration au travers de la membrane externe constituée de lipopolysaccharides.

Indications

Elles sont variées. Globalement, les macrolides et kétolides sont utilisés dans le traitement des infections respiratoires et ORL; certains macrolides sont utilisés dans le traitement de certaines infections sexuellement transmissibles, la clindamycine est utilisée dans le traitement des infections des tissus mous et osseux (très bonne diffusion osseuse de cet antibiotique) notamment lorsque des germes anaérobies sont impliqués; les synergistines sont utilisés dans le traitement des infections respiratoires, ORL, cutanées, des tissus mous. Le Synercid™ constitue une alternative thérapeutique dans le traitement des pneumopathies et infections des tissus mous dues à des cocci à Gram positif multirésistants.

6) Les oxazolidinones

Le linézolide est le seul représentant de cette classe thérapeutique.

Mode d'action

Inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Le linézolide se fixerait sur un site du ribosome 50S, dans la phase initiale de la traduction protéique, empêchant l'assemblage ultérieur avec la sous unité 30S. Ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotiques.

Spectre antibactérien

Le spectre du linézolide couvre essentiellement les bactéries à Gram positif. S'il est bactéricide vis-à-vis des streptocoques, il n'est que bactériostatique sur les staphylocoques et les entérocoques. Le linézolide est actif sur les bacilles à Gram positif tels que *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, et *Mycobacterium tuberculosis*.

Indications

Depuis son introduction récente en thérapeutique, le linézolide est indiqué

dans le traitement des pneumopathies et des infections cutanées et des tissus mous. En raison de son coût et de sa toxicité (hématopoïétique, neurologique), le linézolide est essentiellement utilisé comme alternative dans le traitement des infections dues à des bactéries à Gram positif multirésistants (ex: staphylocoques méti-R, entérocoques Vanco-R).

8) Phénicolés

Le chloramphénicol et le thiamphénicol sont les deux seuls représentants de cette classe thérapeutique.

Mode d'action

Le chloramphénicol et le thiamphénicol se fixent préférentiellement sur le site A au niveau de la sous-unité 50S (site proche mais différent de celui de la clindamycine et des macrolides).

L'action des phénicolés est bactériostatique.

Spectre antibactérien

Les phénicolés ont un spectre large comprenant la plupart des cocci à Gram négatif, des bacilles à Gram négatif, des anaérobies et des germes intracellulaires.

Indications

En raison de sa toxicité (hématopoïétique), le chloramphénicol n'est plus utilisé en France que sous forme de collyre. Le thiamphénicol (qui présente une toxicité moins importante que celle du chloramphénicol) est commercialisé sous forme de comprimés et de préparation injectable. Il est indiqué dans les infections à germes résistants aux autres antibiotiques. L'excellente pharmacocinétique de ce produit (bonne diffusion tissulaire : os, méninges; pénétration intracellulaire) et son large spectre antibactérien permettent son utilisation éventuelle dans un grand nombre d'infections.

9) Acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique de nature stéroïdique et hydrophobe.

Mode d'action

L'acide fusidique inhibe la synthèse peptidique en stabilisant le complexe ribosome-facteur d'élongation.

L'acide fusidique exerce à faible concentration un effet bactériostatique, à plus forte concentration un effet bactéricide sur les germes Gram positif, en particulier *Staphylococcus aureus*.

Spectre

En raison de son caractère hydrophobe, l'acide fusidique ne traverse pas la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Cet antibiotique n'est actif que sur les germes à Gram positif.

Indications

L'acide fusidique est utilisé comme antistaphyloccique en association avec un autre antibiotique.

TABLEAU RECAPITULATIF MODE D'ACTION DES ATB

	Cible	mode d'action	Type d'action	Spéctre
Fosfomycine	Inhibition de la synthèse de la paroi	Inhibition de la pyruvyltransférase	Bactéricide	Staphylocoques, Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa
Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine)	Inhibition de la synthèse de la paroi	Fixation sur les 2 derniers acides aminés (D-alanine) constituant le précurseur du peptidoglycane => encombrement stérique.	Bactéricide	Bactéries à Gram positif
β-Lactamines (pénicillines, céphalosporines, monobactam, carbapénems)	Inhibition de la synthèse de la paroi	Fixation et inhibition des PLP	Bactéricide	Variable voir tableau 1
Polymyxines (ex : colistine)	Altération de la membrane externe		Bactéricide	Bactéries à Gram négatif
Fluoroquinolones (FQ)	Inhibition de la synthèse de l'ADN	Inhibition des topoisomérases II et IV	Bactéricides	Staphylocoques Entérobactéries Pseudomonas aeruginosa <u>Nouvelles FQ</u> : extension du spectre vers les streptocoques
Imidazolés ex : métronidazole	Coupage des brins d'ADN	les imidazolés réduits se fixent sur l'ADN et provoquent oxydation et coupure des brins d'ADN	Bactéricidie	Anaérobies strictes, et <i>Helicobacter pylori</i> (germe microaérophile)
Rifampicine	Inhibition de la transcription	Inhibition de l'ARN polymérase	Bactéricide	Staphylocoques Mycobactéries Légionelles
Bactrim™ = sulfaméthoxazole (groupe des sulfamides) + triméthoprime (groupe des diaminopyrimidines)	Inhibition de la synthèse de l'ADN	Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase Les diaminopyrimidines inhibent la dihydrofolate réductase	isolément, sulfamides et diaminopyrimidines sont bactériostatiques. En association, ils sont bactéricides	Entérobactéries, staphylocoques, <i>Listeria</i>
Aminosides	Inhibition de la synthèse protéique	Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome	Bactéricides	Actifs sur la plupart des Germes aérobies (Staph, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> ,...) Inactifs sur les anaérobies
Tétracyclines	Inhibition de la synthèse protéique	Fixation sur la sous-unité 30S	Bactériostatiques	surtout <i>Chlamydiae</i> et Rickettsies
Macrolides et apparentés	Inhibition de la synthèse protéique	Fixation sur la sous-unité 50S	Bactériostatiques sauf la Pristinamycine	Streptocoques, staphylocoques, légionelles, <i>Haemophilus</i> (pour la pristinamycine), <i>Chlamydiae</i>
Oxazolidinones (Linézolide)	Inhibition de la synthèse protéique	Inhibition de l'assemblage des sous-unités 30S et 50S	Bactéricide sur les streptocoques, bactériostatique sur les staphylocoques et les entérocoques	Action sur les bactéries à Gram positif
Phénicolés	Inhibition de la synthèse protéique	Fixation sur la sous-unité 50S	Bactériostatique	Large spectre mais peu utilisés en systémique en raison de leur toxicité
Acide Fusidique	Inhibition de la synthèse protéique	Stabilisation du complexe Ribosome/facteur d'élongation	Bactériostatique à faible dose, bactéricide à forte dose	Staphylocoques

MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES (DCEM1)

Sommaire

I) Généralités

*A Support génétique de la
résistance aux antibiotiques* p. 24

*B) Principaux mécanismes de
résistance aux antibiotiques* p. 24

II) Les mécanismes de résistance par grandes familles d'antibiotiques

A) Résistance aux β -lactamines p. 26

B) Résistance aux aminosides p. 31

C) Résistance aux quinolones p. 32

D) La résistance aux glycopeptides p. 33

E) La résistance aux macrolides p. 34

*F) La résistance aux autres classes
d'antibiotiques* p. 35

MECANISME DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Dr Hedi Mammeri,
MCU-PH,
Service de Bactériologie, CHU Amiens

I) GENERALITES

A) SUPPORT GENETIQUE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance est un caractère phénotypique qui peut être naturel ou acquis. La résistance naturelle concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne. Elle détermine un phénotype sauvage. Sur le plan moléculaire, les gènes de résistance naturelle sont d'origine chromosomique. La résistance chromosomique est un caractère permanent transmissible aux cellules filles lors de la réplication bactérienne.

La résistance acquise ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne. L'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance résulte soit d'une mutation dans un gène chromosomique soit de l'acquisition d'un gène extrachromosomique porté par un plasmide conjugatif ou par un bactériophage (Figure 3).

B) PRINCIPAUX MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Trois catégories de mécanismes de résistance aux antibiotiques (Figure 4).

1) Diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible

a) Baisse de la perméabilité membranaire

La baisse de la perméabilité membranaire (de la membrane externe) concerne essentiellement les bactéries à Gram négatif. Des modifications affectant la quantité ou la qualité des porines membranaires (protéines enchâssées dans la

membrane externe formant des canaux transmembranaires) peuvent réduire la concentration de l'antibiotique au niveau de son site d'action.

b) Systèmes d'efflux

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompe capables d'expulser l'antibiotique présent dans l'espace périplasmique ou dans le cytoplasme hors de la cellule.

Les systèmes d'efflux peuvent être spécifiques d'un antibiotique ou d'une classe thérapeutique (ex : protéine CmlA qui excrète les phénicolés) ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple conférant une résistance à plusieurs groupes d'antibiotiques.

2) La modification de la cible

a) Modifications quantitatives

L'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* est responsable de leur résistance naturelle aux β -lactamines. L'hyperproduction de dihydroptéroate synthétase et de dihydrofolate réductase confère une résistance aux sulfamides et au diaminopyridines, respectivement.

b) Modifications qualitatives

La modification de la structure de la cible peut diminuer son affinité pour l'antibiotique. C'est un phénomène de résistance acquise fréquent qui concerne la résistance aux β -lactamines (PLP modifiées du pneumocoque), la résistance aux fluoroquinolones (mutations des topoisomérases II et IV), la résistance aux ansamycines (mutations de la sous unité β de l'ARN polymérase), la résistance aux macrolides et antibiotiques apparentés (méthylation de la sous-unité 50S des ribosomes), la résistance aux glycopeptides (modification de la structure du précurseur du peptidoglycane).

c) Protection de la cible

Il s'agit d'une protection réversible de la cible. Ce type de mécanisme est illustré par la résistance de type Qnr aux quinolones. Ces protéines protègent les topoisomérases II et IV en empêchant la fixation ultérieure des quinolones.

3) Inactivation de l'antibiotique

C'est un mécanisme fréquemment décrit parmi les souches cliniques. L'inactivation de l'antibiotique est catalysée par des enzymes qui peuvent soit hydrolyser la molécule d'antibiotique (ex : β -lactamines) soit modifier sa structure en substituant de nouveaux groupements chimiques (ex : aminosides).

Cette liste n'est pas exhaustive. D'autres exemples seront détaillés dans les chapitres ci-dessous.

Figure 3. Représentation schématique de l'acquisition de nouveaux marqueurs de résistance

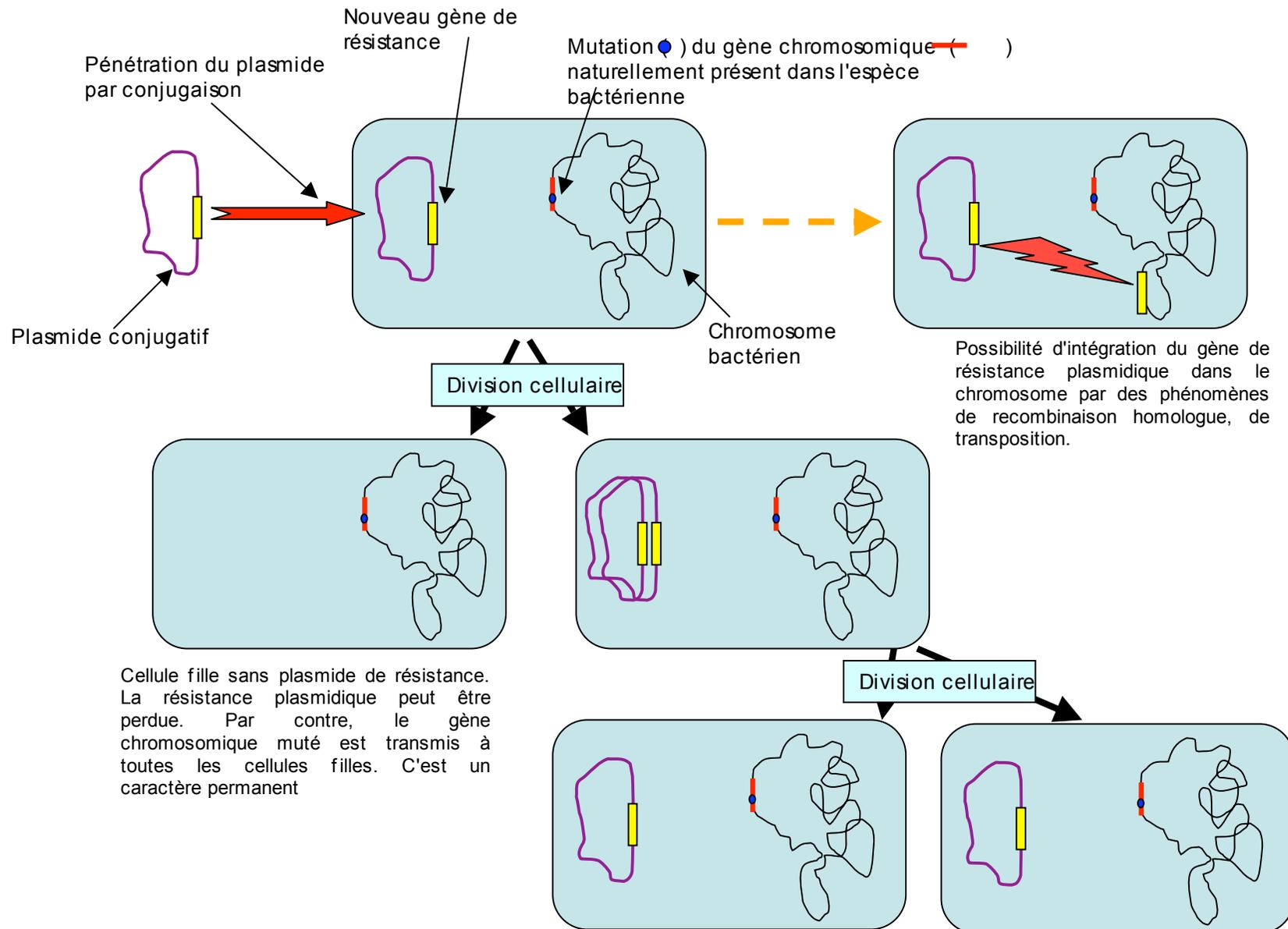
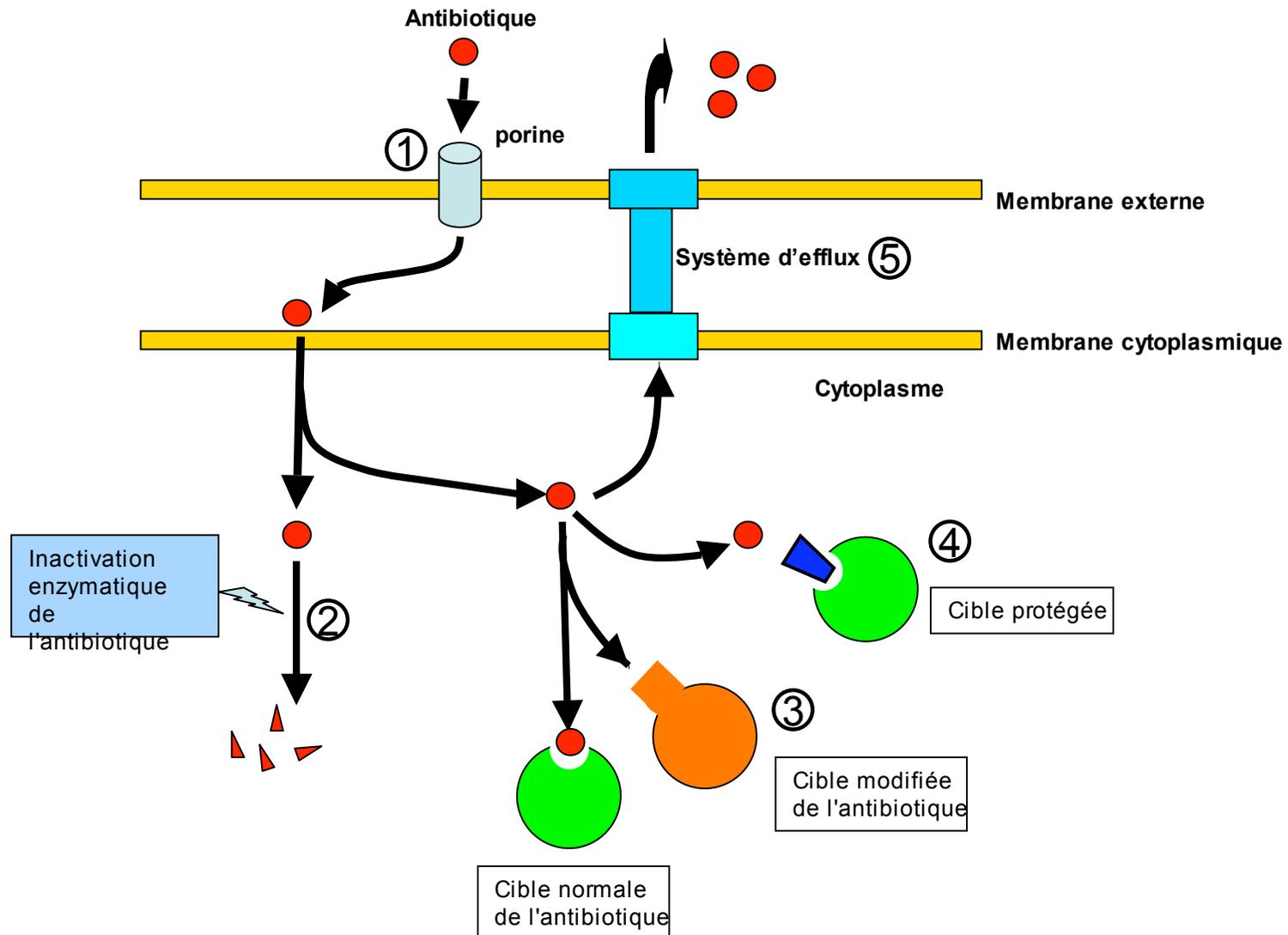


Figure 4. Représentation schématique des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques



(1) la perte de porines entrave la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ; **(2)** L'antibiotique peut être inactiver par l'action d'une enzyme; **(3)** La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique; **(4)** La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique; **(5)** les systèmes d'efflux provoquent une excréation de l'antibiotique hors de la cellule.

II) LES MECANISMES DE RESISTANCE PAR GRANDES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

A) RESISTANCE AUX β -LACTAMINES

1) Absence ou perte de perméabilité membranaire (concerne les bactéries à Gram négatif)

a) Absence naturelle de perméabilité membranaire

Certaines β -lactamines, comme la pénicilline G, la pénicilline V, les pénicillines M, ne peuvent pas traverser les membranes externes constituées de lipopolysaccharides (comme la membrane externe des entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Acinetobacter baumannii*).

b) Perte de perméabilité membranaire acquise

α) Perte de perméabilité membranaire chez *Pseudomonas aeruginosa*

La résistance par imperméabilité est illustrée par la mutation impliquant un déficit en porine OprD rendant les souches résistantes à l'imipénem. En effet, cette porine présente la particularité d'être spécifique aux carbapénems.

2) La résistance aux β -lactamines due à la production de PLP de faible affinité (concerne essentiellement les bactéries à Gram positif)

a) Résistance naturelle

- Certains genres bactériens (*Listeria spp.*, *Enterococcus spp.*) présentent naturellement une résistance aux céphalosporines à spectre étendu (céfotaxime, céfépime) en rapport avec des PLP peu affines pour ces antibiotiques.
- Toutes les bactéries à Gram positif sont résistantes à l'aztréonam (monobactam) et à la ceftazidime (céphalosporine de troisième génération) en rapport avec des PLP de faible affinité pour ces antibiotiques.

b) Résistance acquise

- Résistance acquise par hyperproduction d'une PLP sans affinité pour les β -lactamines. Ce mécanisme est décrit chez *Enterococcus faecium*. L'hyperproduction de sa PLP5, qui présente naturellement une faible affinité pour les β -lactamines, confère une résistance de haut niveau pour toutes les β -lactamines.

- Résistance acquise par modification des PLP. Ce mécanisme est décrit principalement chez *Streptococcus pneumoniae*. La modification des PLP correspond à l'acquisition, par transformation, de fragments d'ADN codant pour des PLP appartenant à des espèces commensales du rhynopharynx (ex : *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*). Une recombinaison homologue permet ensuite l'intégration des fragments d'ADN dans le génome de la souche réceptrice donnant naissance à un gène mosaïque comportant des fragments du gène sauvage de l'espèce (par exemple *Streptococcus pneumoniae*) et du gène d'espèces voisines intrinsèquement moins sensibles à la pénicilline. Le gène mosaïque code pour une PLP hybride d'affinité diminuée à la pénicilline, responsable d'une augmentation des CMI des pénicillines (pénicilline G, amoxicilline) et, plus rarement, des CMI des céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone).
- Résistance acquise par production d'une nouvelle PLP sans affinité pour les β -lactamines. C'est le mécanisme de résistance exprimé par les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (souches Méti-R). Par transposition, ces souches ont acquis le gène *mecA* qui code pour une nouvelle PLP, dénommée PLP2a. Cette protéine, sans affinité pour les β -lactamines, confère une résistance de haut niveau pour toutes les pénicillines, céphalosporines et carbapénems (Résistance à toutes les β -lactamines).

3) La résistance aux β -lactamines par inactivation enzymatique

C'est le plus fréquent mécanisme de résistance aux β -lactamines. Il est repose sur la production d'enzymes, les β -lactamases, qui hydrolysent le cycle β -lactame (Figure 5).

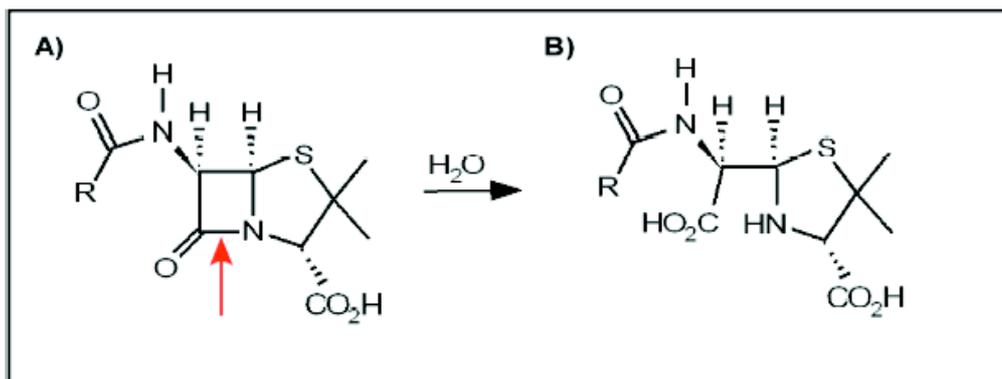


Figure 5. Hydrolyse d'une molécule de type pénicilline (A) en acide pénicillinoïque (B) (inactif) par les β -lactamases (ex : pénicillinase). La liaison amide clivée par les β -lactamases est indiquée par une flèche rouge.

a) Classification des β -lactamases

Il existe plusieurs centaines de β -lactamases qui se distinguent par leur structure protéique, et leur spectre d'hydrolyse (pénicillinases, céphalosporinases, carbapénémases...).

- Pénicillinases (très fréquentes) : elles hydrolysent les pénicillines mais épargnent la plupart des céphalosporines (sauf les C1G=céphalosporines de première génération), les monobactams, les carbapénems. Elles sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique et tazobactam).

- β -lactamases à spectre étendu (BLSE) (fréquentes) : elles hydrolysent toutes les β -lactamines sauf les carbapénems. De plus, les BLSE sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique (augmentinTM) et tazobactam (tazocillineTM)).

-Céphalosporinases (dénommée aussi AmpC) (très fréquentes): elles hydrolysent préférentiellement les céphalosporines, mais leur spectre inclus aussi les pénicillines et les monobactams qui sont plus faiblement hydrolysés. Ces enzymes sont résistantes aux inhibiteurs. Elles sont produites par les entérobactéries du groupe 3 (Tableau 2), *Pseudomonas aeruginosa*. Le phénotype de résistance conféré par ces enzymes dépend de leur niveau de production : Céphalosporinases de bas niveau ou de haut niveau (Tableau 2).

- Carbapénémases (rares): ces enzymes présentent un spectre qui est caractérisé par une hydrolyse importante des carbapénems. Toutes les β -lactamines sont hydrolysées à l'exception de l'aztréonam.

Tableau 1. Phénotypes de résistance habituels conférés par les β -lactamases.

	Pénicillines						Céphalosporines				Monobactam	Carbapénem
	Aminopénicillines		Carboxypénicillines		Acyluréidopénicillines		Céphalosporines à spectre étroit		Céphalosporines à spectre étendu			
Type de β -Lactamases	Amoxicilline	Amoxicilline+acide clavulanique	Ticarcilline	Ticarcilline+acide clavulanique	Pipéracilline	Pipéracilline+tazobactam	Céfalogtine (C1G)	Céfuroxime (C2G)	Céfotaxime, ceftazidime (C3G)	Céfépime (céphalosporine zwitterionique)	Aztréonam	Imipénem
Pénicillinases	R	I/S	R	I/S	I/R	I/S	S/I/R	S	S	S	S	S
Céphalosporinases de classe C produites à bas niveau	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S
Céphalosporinases de classe C produites à haut niveau	R	R	I/R	I/R	I/R	I/R	R	R	I/R	S	I/R	S
β -Lactamases à spectre étendu (BLSE)	R	S	R	S	I/R	S	R	R	I/R	I/R	I/R	S
Carbapénémases (metallo β -lactamases de classe B) ^a	R	R	R	R	R	R	R	R	I/R	I/R	S	R

^a, Phénotype conféré par une carbapénémase chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa*

b) Résistance naturelle ou acquise et support génétique des β -lactamases

α) Résistance naturelle

La plupart des β -lactamases naturelles sont d'origine chromosomique. Beaucoup d'espèces de bacilles à Gram négatif produisent naturellement des β -lactamases. Parmi les principales espèces impliquées en bactériologie clinique :

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* produisent naturellement une céphalosporinase.
- *Bacteroides fragilis* (le germe le plus fréquemment responsable d'infections parmi les bactéries anaérobies strictes) produit naturellement une BLSE.
- Les entérobactéries. Elles peuvent être divisées en plusieurs groupes en fonction du type de β -lactamases produites (Tableau 2).

Tableau 2. Classification des espèces d'entérobactéries en fonction de la β -lactamase naturellement produite.

	<u>Groupe 1</u>	<u>Groupe 2</u>	<u>Groupe 3</u>	<u>Groupe 4 (rare)</u>
Exemples :	<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Hafnia alvei</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Type de β -lactamase produite	Aucune	Pénicillinase	Céphalosporinase de classe C (ces enzymes sont régulées et produites naturellement à bas niveau ; elles sont donc inductibles)	Pénicillinase + céphalosporinase de classe C

β) La résistance acquise

La résistance acquise provient soit de l'acquisition de gènes exogènes codant pour une β -lactamase, soit de mutations dans des gènes chromosomiques provoquant une modification du niveau d'expression de la β -lactamase (ex : hyperexpression de la céphalosporinase chromosomique).

Acquisition de gènes exogènes

Les gènes exogènes sont majoritairement plasmidiques. Dans certains cas, ils peuvent s'intégrer dans le chromosome de la bactérie à partir du plasmide par transposition. L'acquisition de gènes exogènes est répandue en bactériologie clinique notamment chez les bacilles à Gram négatif :

- Pénicillinases
- Céphalosporinases plasmidiques acquises par des souches d'entérobactéries (généralement exprimées à haut niveau)
- BLSE (β -lactamases à spectre étendu). Ces β -lactamases ont un impact important en bactériologie clinique. A l'exception des carbapénems, elles confèrent une résistance à toutes les β -lactamines utilisées en traitement curatif. D'autre part, elles sont associées à un risque épidémique important. Effectivement, les bactéries productrices de BLSE sont responsables d'épidémies nosocomiales et communautaires.
- Carbapénémases plasmidiques acquises par des souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Mécanisme rare.

Mutations de gènes chromosomiques

Mutations responsables de l'hyperproduction de la β -lactamase

Ces mutations peuvent affecter soit le promoteur du gène de la β -lactamase soit un gène servant à réguler son expression. C'est un mécanisme de résistance acquise fréquemment observé parmi les souches d'entérobactéries du groupe 3. Des mutations dans les gènes servant à réguler la synthèse de la céphalosporinase chromosomique vont conduire à une hyperproduction constitutive de l'enzyme. Ces souches acquièrent une résistance aux céphalosporines de troisième génération (ceftazidime, céfotaxime, ceftriaxone), à l'aztréonam, et présentent une sensibilité diminuée à la ticarcilline et la pipéracilline (Tableau 2).

B) RESISTANCE AUX AMINOSIDES

1) Résistance par imperméabilité membranaire (résistance naturelle fréquente)

Les bactéries anaérobies (anaérobies strictes ou anaérobies aérotolérantes), qui sont naturellement dépourvues de chaîne respiratoire, sont naturellement résistantes aux aminosides (voir cours sur mode d'action des antibiotiques). Cependant, dans le cas des streptocoques et des entérocoques, la synergie entre les aminosides et les antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane est conservée permettant leur utilisation en bithérapie.

2) Résistance par modification de la cible (résistances acquises rares)

-Mutations conduisant à une altération structurale de l'ARN 16S qui constitue la sous-unité 30S du ribosome (cible des aminosides). Ces mutations sont rares.

- Méthylation de l'ARN16S : modification de l'ARN16S par une enzyme d'origine plasmidique responsable d'une résistance de haut niveau à tous les aminosides. Rares en France.

3) Résistance par inactivation enzymatique (fréquent)

C'est le mécanisme de résistance le plus fréquemment décrit. Il repose sur l'action de trois groupes d'enzymes, les aminosides-phosphotransférases (APH), les aminosides-nucléotidyl transférases (ANT), et les aminosides-acétyl transférases (AAC), qui catalysent la phosphorylation des groupements hydroxyles (OH), la nucléotidylation des groupements hydroxyle, et l'acétylation des groupements aminés (NH₂), respectivement.

Les aminosides dont la structure chimique est modifiée perdent leur activité antibactérienne.

Ces enzymes inactivatrices sont majoritairement acquises par des plasmides.

C) RESISTANCE AUX QUINOLONES

1) Résistance naturelle aux quinolones

Les cocci à Gram positif sont naturellement résistants aux quinolones de première génération qui ne peuvent pas traverser leur paroi épaisse. Les Streptocoques sont peu sensibles aux plus anciennes fluoroquinolones (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine) par contre ils sont sensibles aux nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine). *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant aux quinolones de première génération, cette espèce est sensible *in vitro* aux fluoroquinolones, comme la norfloxacin, l'ofloxacin, la lévofloxacine, la ciprofloxacine. Cependant les CMI modales des souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa* sont élevées pour la norfloxacin, l'ofloxacin, et la lévofloxacine (environ 1 mg/L). Leur utilisation est donc impossible *in vivo* en raison du risque élevé de sélectionner un mutant résistant. Les CMI modales sont basses pour la ciprofloxacine (0,125 mg/L) qui reste la seule fluoroquinolone utilisable dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

2) Les mécanismes de résistance acquis

a) Résistance acquise aux quinolones par perte de perméabilité membranaire (Rare)

La perte de plusieurs porines membranaires provoque une réduction modérée de la sensibilité aux quinolones (résistance de bas niveau).

b) Résistance acquise aux quinolones par phénomènes d'efflux (Rare)

La majorité des systèmes d'efflux décrits chez les bacilles à Gram négatif sont des systèmes de résistance multiple. L'hyperexpression de ces systèmes d'efflux, consécutive à des mutations dans les gènes régulateurs, conduit à une résistance de bas niveau aux quinolones hydrophiles, comme la norfloxacin et la ciprofloxacine.

Chez les bactéries à Gram positif, il existe des systèmes d'efflux spécifiques, comme NorA, capables de conférer un bas niveau de résistance aux quinolones.

c) Résistance acquise aux quinolones par modification de la cible (**Fréquent**)

C'est le mécanisme de résistance aux quinolones le plus fréquemment décrit. Des mutations dans les gènes chromosomiques peuvent conduire à des modifications structurales du site de fixation des quinolones dans la topoisomérase II ou de la

topoisomérase IV, responsables d'une perte d'affinité de ces enzymes pour cette classe d'antibiotiques.

d) Résistance acquise aux quinolones par protection de la cible (Rare)

Il s'agit d'un mécanisme de résistance récemment découvert dans des souches d'entérobactéries. Il repose sur la production de protéines appelées Qnr (pour *quinolone resistance*) d'origine plasmidique et possèdent toutes une structure tertiaire pseudohélicoïdale similaire à celle de l'ADN. Ces protéines se fixent sur les topoisomérases II et IV en compétition avec l'ADN empêchant la fixation ultérieure des quinolones.

D) LA RESISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES

1) La résistance naturelle (Rare)

Le précurseur du peptidoglycane de certaines espèces bactériennes n'est pas constituée dans sa partie C terminale par le dipeptide D-Ala-D-Ala (D-alanine-D-alanine) qui est la cible des glycopeptides (voir cours sur mode d'action des antibiotiques). Ces espèces sont *Leuconostoc spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, pour lesquelles la résistance aux glycopeptides est de haut niveau, et certaines espèces d'entérocoques comme *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus casseliflavus*, pour lesquelles la résistance est de bas niveau (ce sont des bactéries rarement isolées en bactériologie clinique).

2) La résistance acquise (**fréquent car épidémique**)

Il faut distinguer la résistance acquise qui est due à la production d'enzymes d'origine plasmidique et concerne essentiellement des souches d'entérocoques (appelées souches ERV = Entérocoques Résistants à la Vancomycine) et la résistance non enzymatique qui concerne certaines souches de staphylocoques (ex: souches GISA = Glycopeptides intermediate *Staphylococcus aureus*).

a) Résistance acquise médiée par des enzymes

C'est un mécanisme de résistance complexe qui résulte de l'expression de plusieurs gènes organisés sous la forme d'un opéron (série de gènes orientés dans le même sens dont l'expression dépend d'un unique promoteur). Cet opéron est localisé dans un transposon (système de mobilisation de gènes de résistance) qui peut être porté par un plasmide conjugatif, ce qui amplifie le risque de dissémination de ces marqueurs de résistance.

Il existe 5 types de mécanismes de résistance enzymatiques acquis, VanA (le plus fréquent), VanB, VanD, VanE, et VanG, qui possèdent globalement des structures génétiques et un mode d'action similaires.

L'opéron *vanA* (le plus fréquent) comporte plusieurs gènes dont les actions sont synergiques. Ces gènes codent pour des protéines permettant l'induction de la résistance en présence de glycopeptides, la synthèse d'un précurseur anormal du peptidoglycane (qui comporte dans sa partie C-terminale un dipeptide D-Alanine-D-Lactate à la place du dipeptide D-Alanine-D-Alanine habituel), et l'hydrolyse du précurseur normal.

Les niveaux de résistance conférés par l'opéron *vanA* à la vancomycine et à la téicoplanine sont élevés. La résistance de type *vanA* a été décrite essentiellement chez les entérocoques (surtout *Enterococcus faecium*).

L'opéron *vanB* (moins fréquent en France) confère un niveau variable de résistance à la vancomycine (la sensibilité à la téicoplanine n'est pas altérée), l'opéron *vanD* (moins fréquent) confère une résistance de niveau modéré à la vancomycine et à la téicoplanine, tandis que les opérons *vanG* et *vanE* (moins fréquent) confèrent un bas niveau de résistance à la vancomycine (la sensibilité de la téicoplanine n'est pas modifiée).

b) Résistance acquise non enzymatique

Cette résistance concerne les souches de staphyloques, plus fréquemment les staphylocoques coagulase négative que les staphylocoques dorés (ces souches sont dénommées GISA pour glycopeptides intermediate sensibility *Staphylococcus aureus*). Elle confère une résistance de bas niveau à la téicoplanine (CMI entre 16 et 64 mg/L) tandis que la sensibilité à la vancomycine reste inchangée. Son mécanisme reste encore indéterminé, probablement d'origine chromosomique (épaississement de la paroi).

E) RESISTANCE AUX MACROLIDES

1) Résistance acquise par modification de la cible

a) Modification enzymatique de la cible (fréquent)

Ce mécanisme de résistance est lié à la production de méthylases dont les gènes *erm* (*erythromycin ribosome methylase*) sont plasmidiques ou chromosomiques. Les méthylases catalysent la méthylation de l'ARN23S qui compose la sous-unité du ribosome 50S (cible des macrolides). Cette modification empêche la fixation des macrolides, des lincosamides et des streptogramines B. Seule la streptogramine A, qui se fixe sur un site différent, n'est pas touchée. En cas de méthylation du ribosome, l'association de la streptogramine A et de la streptogramine B conserve une action bactériostatique mais perd son activité bactéricide.

Chez les staphylocoques, les gènes *erm* peuvent conférer soit un phénotype de résistance inductible ou constitutif. Les souches présentant un phénotype inductible (phénotype MLSb inductible) sont résistantes uniquement aux macrolides en C14 et en C15, comme l'érythromycine, la roxithromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, car ces molécules se comportent comme des inducteurs de la synthèse de la méthylase. Les souches présentant un phénotype constitutif (MLSb constitutif) sont résistantes à tous les macrolides, aux lincosamides, mais elles restent sensibles à l'association streptogramine A + streptogramine B, dont l'action est bactériostatique.

Chez les streptocoques et les entérocoques, l'expression du gène *erm* est majoritairement inductible. A la différence des staphylocoques, tous les macrolides en C14, C15 et C16 (à l'exception de la télithromycine qui est un kétolide) et les lincosamides se comportent comme des inducteurs enzymatiques. Ainsi, le mécanisme de type *erm* chez les streptocoques confère une résistance aux macrolides, aux lincosamides, mais épargnent la télithromycine et les synergistines, qui conservent une action bactéricide.

b) Modifications non enzymatiques de la cible (très rare)

Des mutations dans les gènes codant pour l'ARN23S ou pour des protéines ribosomales peuvent provoquer une perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible. Ce mécanisme de résistance reste rare.

c) Résistance acquise par système d'efflux (assez fréquent)

Les mécanismes d'efflux sont capables d'excréter les macrolides en C14 et en C15. Ils confèrent un bas niveau de résistance (I/R) à ces antibiotiques. Ces mécanismes de résistance, qui sont acquis par certaines souches de staphylocoques ou de streptocoques, sont un peu moins fréquemment observés que les méthylases de type Erm.

F) RESISTANCE AUX AUTRES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

1) Résistance aux phénicolés (antibiotiques peu utilisés)

Deux types de mécanismes peuvent conférer une résistance aux phénicolés (chloramphénicol, thiamphénicol) : l'inactivation enzymatique de l'antibiotique ou les systèmes d'efflux.

2) Les tétracyclines

La résistance provient de mécanismes d'efflux ou de modification de la cible ribosomale.

3) Résistance aux ansamycines (fréquent)

Cette résistance est due à des mutations dans le gène *rpoβ* qui code pour une sous unité de l'ARN polymérase. Ces mutations conduisent à une diminution de l'affinité pour l'antibiotique. La survenue des mutations dans l'ARN polymérase est fréquente ce qui nécessite l'utilisation de la rifampicine en association avec d'autres antibiotiques pour prévenir la sélection de mutants résistants.

4) Résistance au Linézolide (classe des oxazolidinones) (rares)

Les mutations dans les gènes *rrl* codant pour l'ARN23S peuvent conduire à une résistance au linézolide.

5) Résistance aux sulfamides et au triméthoprime

a) Résistance aux sulfamides

Chez les streptocoques, les staphylocoques, les *Neisseria spp.*, la résistance aux sulfamides, essentiellement chromosomique, résulte de modifications de la DHPS (dihydroptéroate synthétase) responsables d'une diminution de l'affinité pour l'antibiotique.

Chez les entérobactéries, le déterminisme génétique de la résistance aux sulfamides est essentiellement plasmidique. Cette résistance repose sur la production de dihydroptéroate synthétases dont l'affinité pour les sulfamides est réduite.

b) Résistance au triméthoprim

La résistance chromosomique au triméthoprim résulte de modifications de la DHFR (dihydrofolate réductase) responsables d'une perte d'affinité pour l'antibiotique. La modification qualitative est souvent associée à une hyperproduction de l'enzyme. La résistance chromosomique peut aussi résulter d'une hyperproduction de systèmes d'efflux chez les bacilles à Gram négatif.

La résistance plasmidique au triméthoprim est fréquemment observée chez les entérobactéries. Elle repose sur la production d'une DHFR possédant une faible affinité pour l'antibiotique.

6) Résistance à la Fosfomycine (antibiotique rarement utilisé)

La résistance acquise à la fosfomycine est liée dans la majorité des cas à des mutations chromosomiques qui affectent les systèmes de transport membranaires de l'antibiotique. Cette résistance survient fréquemment ce qui justifie l'utilisation systémique de la fosfomycine en association avec un autre antibiotique.

7) Résistance à l'acide fusidique

La résistance à l'acide fusidique est liée à des mutations chromosomiques qui modifient un facteur d'élongation.