

**Infection à *Acinetobacter baumannii* :
mécanismes de résistance,
antibiotiques actifs**



Acinetobacter

- Bactéries ubiquitaires de faible pouvoir pathogène
- Taxonomie évolutive
- Principale espèce : *A. baumannii*
 - responsable d'environ 10% des IN en réanimation
 - la plus résistante du genre : développement rapide de mécanismes de résistance
 - 50 à 100% de résistance aux β -lactamines
 - 5 à 50% de résistance à l'imipénème
- Problème : impasse thérapeutique en situation épidémique

Acinetobacter baumannii

- Bactérie intrinsèquement multi-résistante

Résistance aux antibiotiques

Certaines β -lactamines

Triméthoprim

Acide pipémidique

Colistyne

A. baumannii : résistance aux β -lactamines

– Résistances naturelles

- **Mécanismes de résistance**
 - Céphalosporinase chromosomique non inductible :
 - Oxacillinase chromosomique : OXA-51/69
 - Faible perméabilité de la membrane externe
- **Résistance à** : Pénicillines G et M,
Aminopénicillines avec ou sans inhibiteurs
C1G et C2G,
mécillinam
aztréonam, moxalactam (activité diminuée)

- β -Lactamines naturellement actives sur *A. baumannii* :
 - **Carboxypénicillines** : Ticarcilline \pm Ac. Clavulanique
 - **Uréidopénicillines** : Pipéracilline \pm Tazobactam
 - **Céphalosporines** :
 - * C3G : Cefotaxime, ceftriaxone
Ceftazidime
 - * « C4G » : Céfépime, cefpirome
 - **Carbapénèmes** : Imipénème, méropénème
 - **IBL** : activité inhibitrice + activité intrinsèque
sulbactam >>> CLA = TZB

- Résistances acquises

➤ **Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique**

- ✓ facilement hyperproduite
- ✓ niveaux variables : inactivation des C3G selon l'ordre décroissant : CTX > FEP > CAZ
- ✓ sulbactam non affecté
- ✓ 60 à 70% des souches

➤ Production de β -lactamases plasmidiques

- ✓ Pénicillinase à large spectre (BLS) :
TEM-1, TEM-2, CARB-5, OXA-21 ...
- ✓ Affectent TIC, PIP, SUL
- ✓ N'affectent pas les C3G
- ✓ Efficacité variable des inhibiteurs
- ✓ 40% des souches

➤ **β -lactamases à spectre étendu : BLSE**

- ✓ Enzymes de classe A :
 - PER-1 : épidémie en 1997 en Turquie
 - VEB-1 : épidémie en 2003 en France
 - CTX-M-2, TEM-16, TEM-92, SHV-12

- ✓ Enzymes inactivées par IBL
- ✓ Contexte épidémique
- ✓ Détection difficile si hyperproduction de céphalosporinase

➤ Carbapénémases

- ✓ 2 types d'enzymes :

Enzymes de classe D : oxacillinases :

OXA-23 (ARI-1), 24, 25, 26, 27, 40, 49, 51, 58, 64, 66 ...

Enzymes de classe B : métalloenzymes :

IMP-like, VIM-2, et SIM-1

inhibées par l'EDTA

- ✓ Niveaux variables
- ✓ Affectent aussi pénicillines et céphalosporines
- ✓ Environ 5% des souches en France

Défaut de **CarO** (OMP), déficit en une porine de 33-36kDa :
participent à la résistance à l'imipénème.

A. baumannii : résistance aux aminosides

Les aminosides sont naturellement actifs sur *A. baumannii*

l'amikacine donne les meilleurs résultats

80% des souches résistantes à au moins un des 5 aminosides :
gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine et isépamicine

- Résistances acquises

- Enzymes modifiantes : AAC, AAD (ANT), APH

✓ Phénotypes de résistance variés

✓ APH(3')-VI → KAI

✓ Cumul fréquent de plusieurs enzymes

A. baumannii : résistance aux quinolones

- Résistance naturelle

- Acide pipémidique

- Résistance acquise

- Altérations de la cible
 - ✓ Mutations dans *gyrA* et *parC*
 - ✓ Résistance croisée entre les différentes FQ
 - ✓ Plus de 60% des souches résistantes

A. baumannii : résistance multidrogue

- Défaut d'accumulation

Pompes d'efflux	Antibiotiques
AdeABC* (RND)	Aminosides β -Lactamines (CTX, IPM) Erythromycine, tétracyclines \downarrow d'activité des FQ, chloramphénicol, TMP
AbeM (MATE)	Norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, gentamicine

* Mutation dans le système de régulation

A. baumannii : résistance à la colistine

- Résistance acquise

- Résistance acquise rare
- Efficacité *in vivo* reste discutée
- Détermination des CMI

A. baumannii : autres antibiotiques

- **Cotrimoxazole :**

- résistance naturelle au TMP mais synergie conservée avec les sulfamides : 40 à 90% de résistance

- **Rifampicine :**

- en association avec une β -lactamine ou un aminoside
- 50% des souches ont une résistance acquise

- **Doxycycline, minocycline, tigécycline :**

- en association avec une β -lactamine, un aminoside ou une FQ



Souches pan résistantes : associations d'ATB