Inscription pour l'examen FPH en pharmacie hospitalière
Abstract du travail de diplôme (thèse de doctorat soutenue le 13 décembre 2005)

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Resensitization by Protein Synthesis Inhibitors: Proposal for a Mechanism

Staphylococcus aureus est un important pathogène à gram-positif, à la fois responsable d'infections nosocomiales et communautaires. Le *S. aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) est intrinsèquement résistant aux bêta-lactamines, inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, grâce à une enzyme nouvellement acquise, la protéine liant la pénicilline 2A (penicillin-binding protein 2A, PBP2A), caractérisée par une faible affinité pour ces agents et pouvant poursuivre la synthèse de la paroi, alors que les autres enzymes sont bloquées. Le MRSA présent en milieu hospitalier a également développé des résistances contre quasiment tous les antibiotiques couramment utilisés en clinique. Parallèlement au développement de molécules entièrement nouvelles (p. ex. linézolide, tigecycline, ceftobiprole), il peut être utile d'explorer d'éventuelles caractéristiques inattendues de médicaments déjà existants, par exemple en les combinant, dans l'espoir d'un potentiel effet synergique. Comprendre les mécanismes de tels effets synergiques pourrait contribuer à la justification de l'utilisation de ces combinaisons dans le futur.

Récemment, un effet synergique contre le MRSA a été décrit entre la streptogramine quinupristine-dalfopristine (Synercid®) et les bêta-lactamines, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Le présent travail a pour but de proposer un modèle pour le mécanisme de cette interaction positive et de l'étendre à d'autres classes d'antibiotiques.

Premièrement, un certain nombre de méthodes microbiologiques (technique de l'échiquier, analyses de populations bactériennes) ont permis de mieux cerner la nature de cette interaction, en montrant qu'elle agissait spécifiquement sur le MRSA et qu'elle était spécifique à l'association entre bêta-lactamines et inhibiteurs de la synthèse des protéines (p. ex. quinupristine-dalfopristine, érythromycine, clindamycine, chloramphénicol, tétracycline, acide fusidique ou linézolide).

Deuxièmement, l'observation de l'influence des inhibiteurs de la synthèse des protéines sur la machinerie de la paroi bactérienne, c'est-à-dire sur l'expression des protéines liant la pénicilline (PBPs), responsables de la synthèse du peptidoglycan, a montré une diminution de la quantité de la protéine liant la pénicilline 2 (PBP2), connue pour posséder une activité de transglycosylation, indispensable au bon fonctionnement de la PBP2A responsable de la résistance à la méthicilline.

Troisièmement, l'analyse fine de la composition du peptidoglycan extrait de staphylocoques (traitement enzymatique, chromatographie liquide à haute performance, analyse d'acides aminés et spectrométrie de masse), avant ou après traitement par des inhibiteurs de la synthèse des protéines, a montré des altérations corrélant avec leur capacité à agir en synergie avec les bêta-lactamines contre le MRSA. Ces altérations pourraient représenter une signature de la diminution de la quantité de PBP2.

Le modèle mécanistique retenu considère que les inhibiteurs de la synthèse des protéines pourraient diminuer l'expression de la PBP2, indispensable à la résistance à la méthicilline, et que ce déséquilibre dans les enzymes synthétisant la paroi bactérienne pourrait générer une signature dans la structure fine du peptidoglycan. Ce travail ouvre la voie à des essais cliniques combinant certains antibiotiques normalement inefficaces contre le MRSA en monothérapie, mais qui pourraient être efficaces en combinaison.