

## Table des matières

	Pages
AVANT-PROPOS.....	1
INTRODUCTION.....	5
I- L'imipénème, une $\beta$ -lactamine originale.....	3
A. <u>Origine et développement de l'imipénème</u> .....	3
1. De la thienamycine à l'imipénème.....	3
2. De l'imipénème à l'association imipénème/clastatine.....	6
B. <u>Structure et propriétés de l'imipénème</u> .....	6
1. Structure et activité antibactérienne.....	5
2. Structure et comportement vis-à-vis des $\beta$ -lactamases.....	11
2-1 L'imipénème, un mauvais substrat des $\beta$ -lactamases.....	12
2-2 L'imipénème, inhibiteur de $\beta$ -lactamases.....	16
3. Pouvoir inducteur de $\beta$ -lactamases.....	18
C. <u>Mode d'action de l'imipénème</u> .....	19
1. Pénétration dans la bactérie.....	19
1-1 Les voies de passage non spécifiques.....	19
1-2 Les voies de passage spécifiques.....	21
2. Liaison aux PLP.....	22
2-1 PLP liant l'imipénème.....	22
2-2 Conséquences de la liaison de l'imipénème aux PLP.....	24
3. Activité bactéricide de l'imipénème.....	26
4. Effet post-antibiotique de l'imipénème.....	28
D. <u>Spectre d'activité antibactérienne</u> .....	29
1. Spectre d'activité sur les cocci à Gram positif.....	29
2. Spectre d'activité sur les bacilles à Gram positif.....	29
3. Spectre d'activité sur les cocci à Gram négatif.....	29
4. Spectre d'activité sur les bacilles à Gram négatif.....	30
5. Spectre d'activité sur les bactéries anaérobies.....	32

II - Mécanismes de résistance à l'imipénème .....	33
A. Imperméabilité à l'imipénème .....	33
1. Imperméabilité sélective à l'imipénème.....	35
2. Imperméabilité et résistance croisée.....	34
2-1 Imperméabilité et résistance croisée chez <i>P. aeruginosa</i> .....	34
2-2 Imperméabilité et résistance croisée chez les entérobactéries.....	35
B. Imperméabilité et production de $\beta$ -lactamase.....	35
1. Imperméabilité et hyperproduction de céphalosporinase.....	36
1-1 Mécanisme chez les entérobactéries.....	36
1-2 Mécanisme chez <i>P. aeruginosa</i> .....	37
C. Résistance à l'imipénème par modifications des PLP.....	37
1. Modification des PLP chez les bactéries à Gram négatif.....	37
2. Modification des PLP chez les bactéries à Gram positif.....	38
D. Résistance à l'imipénème par production de carbapénémase .....	39
1. Carbapénémases chromosomiques des bactéries aérobies strictes.....	40
1-1 La carbapénémase de <i>Bacillus cereus</i> .....	40
1-2 Les carbapénémases de <i>Aeromonas</i> spp.....	41
1-3 Les carbapénémases de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	44
1-4 La carbapénémase de <i>Flavobacterium odoratum</i> .....	45
2. Carbapénémases acquises des bactéries aérobies.....	45
2-1 La carbapénémase de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	45
2-2 Les carbapénémases de <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	46
2-3 Autres carbapénémases de bactéries aérobies.....	47
a) <i>Pseudomonas cepacia</i> .....	47
b) <i>Legionella gormanii</i> .....	48
3. Carbapénémases de bactéries anaérobies.....	48
3-1 Les carbapénémases de <i>Bacteroides fragilis</i> .....	48
3-2 La carbapénémase de <i>Bacteroides distasonis</i> .....	51
4. Les carbapénémases des entérobactéries.....	51

RATIONNEL DE L'ETUDE .....	53
ETUDE DE LA $\beta$ -LACTAMASE DE <i>E. cloacae</i> NOR-1 .....	57
I - Propriétés biochimiques d'une $\beta$ -lactamase hydrolysant les carbapénèmes chez <i>Enterobacter cloacae</i> et clonage du gène de cette enzyme dans <i>Escherichia coli</i> .....	57
A. Article 1 .....	57
B. Commentaires .....	56
II - Etude cinétique de la $\beta$ -lactamase NMC-A, une carbapénémase de la classe A de Ambler qui hydrolyse également les réphamycines .....	69
Article 2 .....	69
III - Etude cristallographique .....	95
A. Principe de la cristallisation des protéines .....	95
B. Méthode de cristallisation .....	97
1. Préparation des boîtes et des lamelles .....	98
2. Conditions des essais de cristallisation .....	98
2-1 Conditions de la goutte .....	98
2-2 Conditions du réservoir .....	99
C. Résultats .....	99
IV - Recherche du gène nmcA au sein d'une population de <i>Enterobacter absurian</i> .....	102
A. Matériel et Méthodes .....	103
1. Matériel .....	103
1-1 Souches bactériennes .....	103
1-2 Amorces pour amplification génique .....	103
2. Méthodes .....	104
2-1 Amplification génique par PCR .....	104
2-2 Southern blot et hybridation .....	105
2-3 Sélection de mutants résistants à l'imipénème .....	105
B. Résultats .....	106