

A nouvelles logiques,
nouvelles attitudes.

Antoine Andremont

Faculté de médecine, Université
Paris7

JNI, Bordeaux, Juin 2006

3 nouvelles logiques de l'antibiothérapie

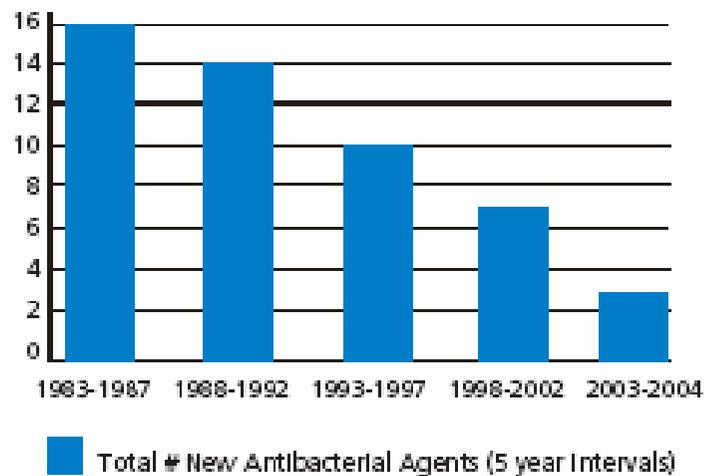
1. Les nouveaux antibiotiques ne sont plus comme avant...
2. La théorie de la génération en trois temps de la résistance s'impose.
3. La compréhension des mécanismes moléculaires de la dissémination progresse.

Les nouveaux antibiotiques ne sont plus comme avant...

- Moins nombreux, moins innovants
- Antibiotiques de « niche » :
concept d'indication.
- Antibiotiques de « niche » :
concept écologique ?

Moins nombreux...

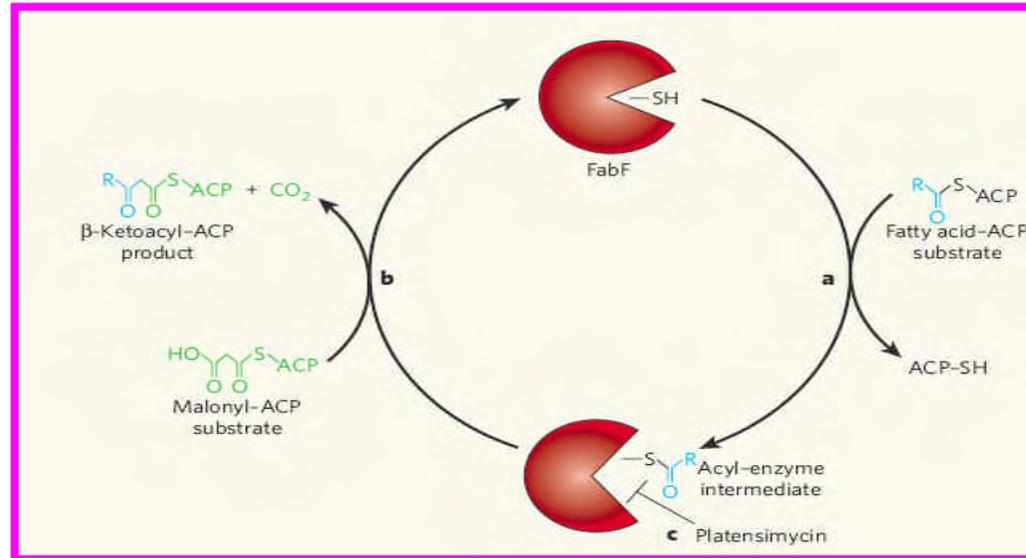
Chart 2: Antibacterial Agents Approved, 1983-2004



Source: Spellberg et al., *Clinical Infectious Diseases*, May 1, 2004 (modified)

- Nouvelles familles
 - Lipopeptides (daptomycine)
 - Oxazolidinones (linézolide)
- Problèmes de toxicité

Moins innovants...?



Inhibition de la synthèse des acides gras

Platensimycin's discovery highlights the fact that compounds are still waiting to be found. (Helen Pearson, Nature May18th, 2006)

Moins innovants...?

1. Source *Streptomyces platensis* :
résistance existant probablement
déjà....
2. Mécanisme d'action proche de celui du
Triclosan et de l'INH
3. Deux produits d'origine fongique
ayant la même cible bactérienne
(cerulenine, thiolactomycine) ne sont
pas arrivés jusqu'à la clinique.

Pearson, Nature May 19th, 2000

Les nouveaux antibiotiques ne sont plus comme avant...

- Moins nombreux, moins innovants
- Antibiotiques de « niche » :
concept d'indication.
- Antibiotiques de « niche » :
concept écologique ?

Indications de nouveaux/anciens carbapénèmes

Imipénem

Infections sévères :

- abdominales,
- bronchopulmonaires,
- gynécologiques,
- septicémiques,
- génito-urinaires,
- ostéoarticulaires,
- cutanées et des parties molles,
- endocarditiques,

Ertapénem

Infections :

- Intra-abdominales
- Gynécologiques aiguës
- Pneumonies communautaires
- Peau et tissus mous du pied diabétique adulte

Méropénem

Adulte :

infections sévères, :
respiratoires basses,
abdominales,
Adulte /enfant :
neutropéniques.

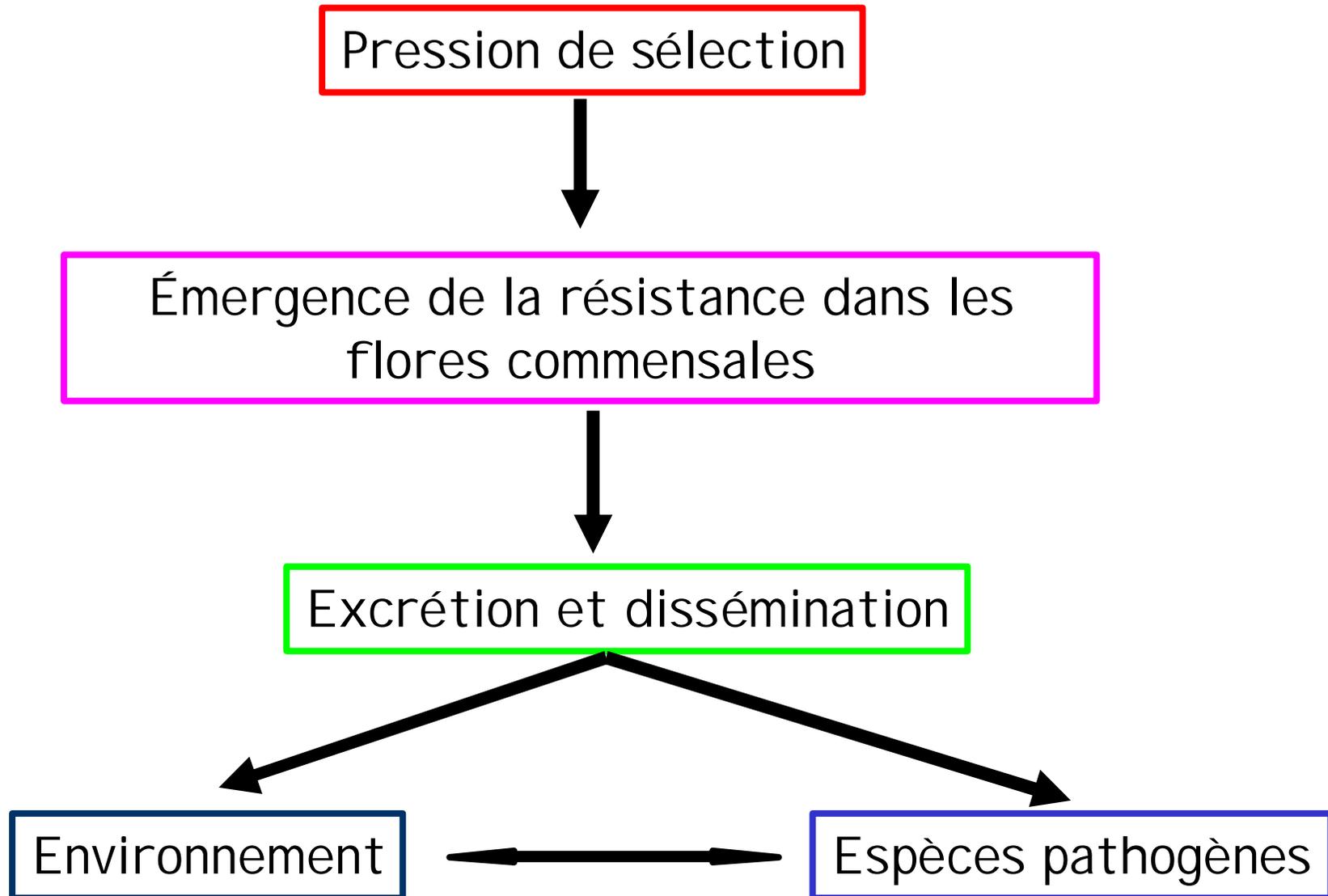
Ertapenem, imipenem, and meropenem and colonization of the gastrointestinal tract of mice by *C. albicans*.

- BR mice were fed chow containing *C. albicans*.
- Treated either with one carbapenem or with normal saline for 10 days.
- Candida-colonized mice that received carbapenems had substantially **higher *C. albicans* concentrations** than control animals fed *C. albicans*, **especially if they received ertapenem.**

3 nouvelles logiques de l'antibiothérapie

1. Les nouveaux antibiotiques ne sont plus comme avant...
2. La théorie de la génération en trois temps de la résistance s'impose.
3. La compréhension des mécanismes moléculaires de la dissémination progresse.

La génération en trois temps de la résistance



La génération en trois temps de la résistance

Pression de sélection



Émergence de la résistance dans les flores commensales



Importance de :

- Dose administrée
- Type de molécule au sein d'un groupe

Environnement

Pathogènes

La génération en trois temps de la résistance

Pression de sélection



Émergence de la résistance dans les flores commensales



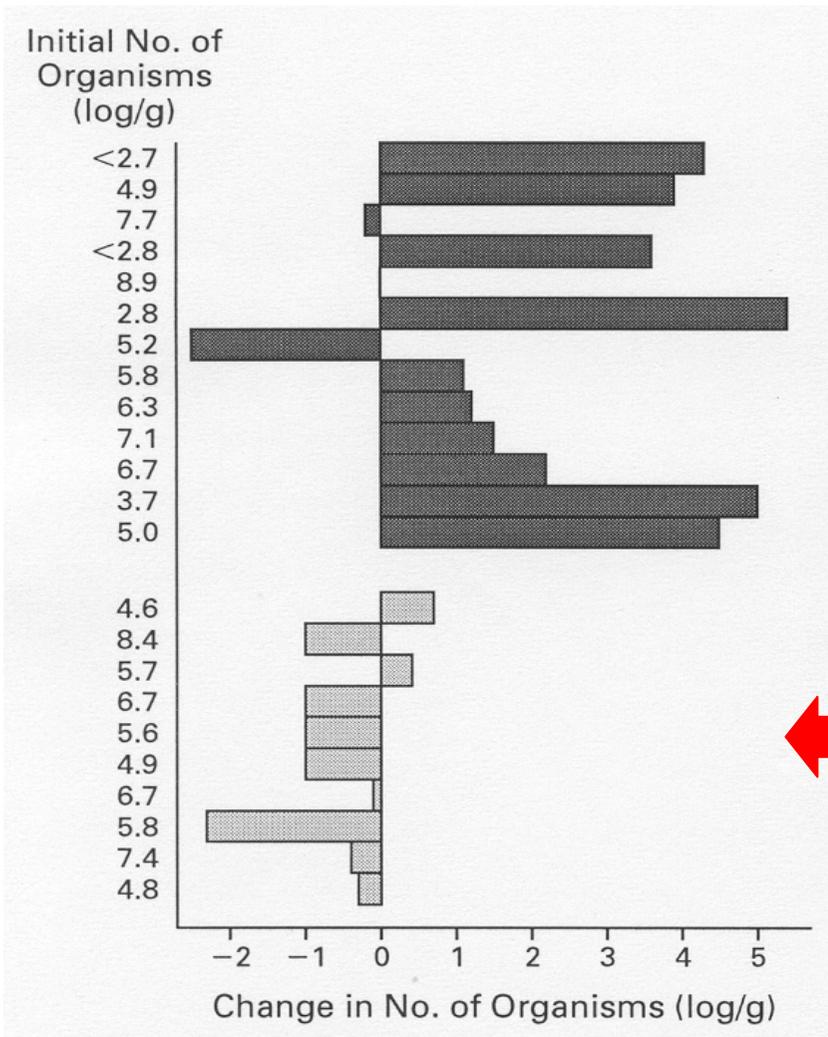
Importance de :

- Dose administrée
- Type de molécule au sein d'un groupe

Environnement

Pathogènes

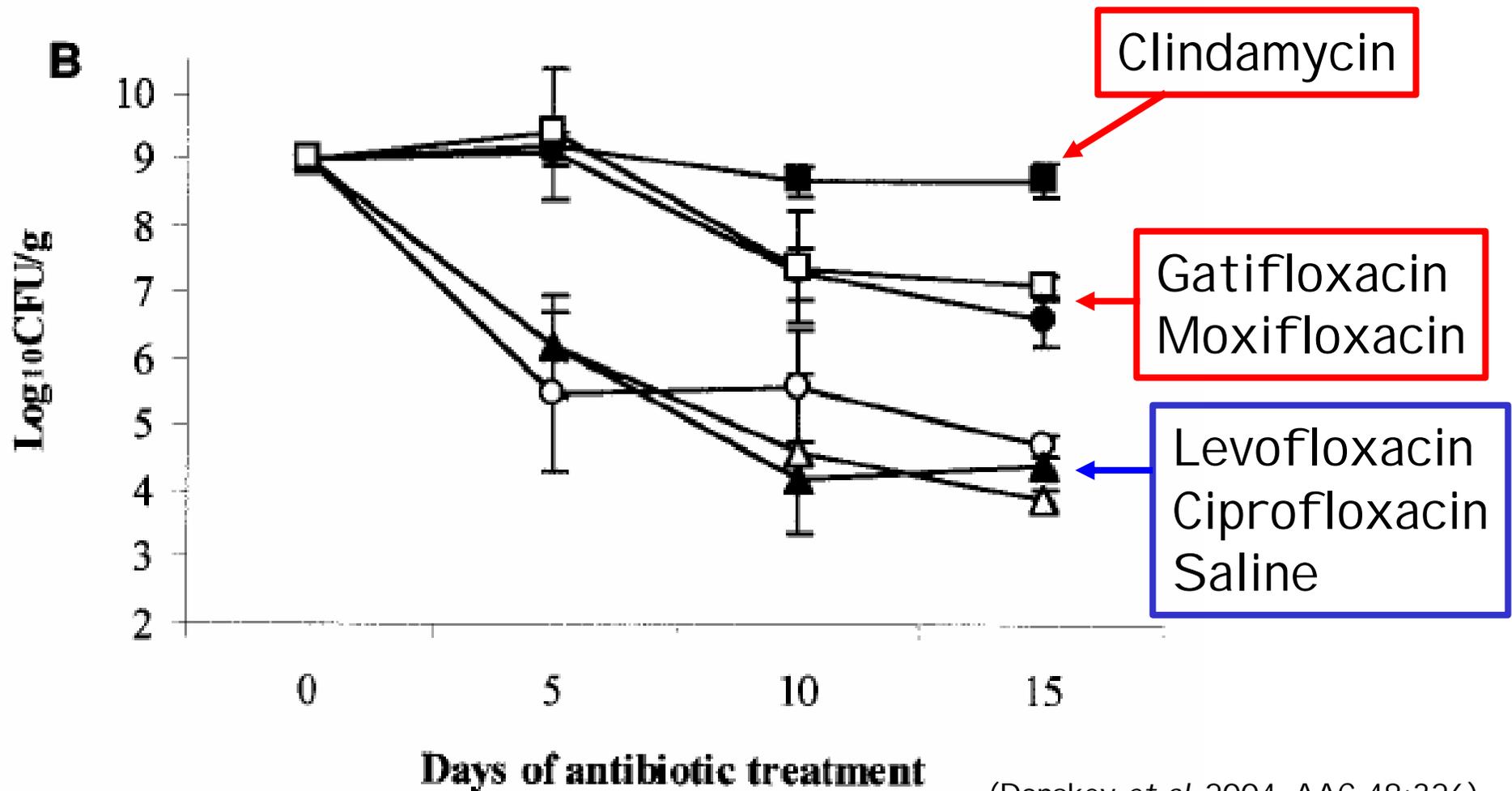
Effets de l'antibiothérapie sur la colonisation par des souches d'entérocoques multirésistants



Antibiotiques à forte activité anti-anaérobies

Antibiotiques sans activité anti-anaérobies

Differential effect of various fluoroquinolones on VRE colonisation in mice : antianaerobic activity matters



(Donskey *et al.* 2004, AAC 48:326)

3 nouvelles logiques de l'antibiothérapie

1. Les nouveaux antibiotiques ne sont plus comme avant...
2. La théorie de la génération en trois temps de la résistance s'impose.
3. La compréhension des mécanismes moléculaires de la dissémination progresse.

2 nouveautés moléculaires

1. L'évolution de la résistance réserve des surprises
2. Ses mécanismes en sont de mieux en mieux décrits

AAC(6') active sur aminosides
uniquement, 30 variants décrits depuis
1986



Deux « simples » mutations



AAC(6')-I b : actif sur
ciprofloxacine également,
Déjà largement disséminé

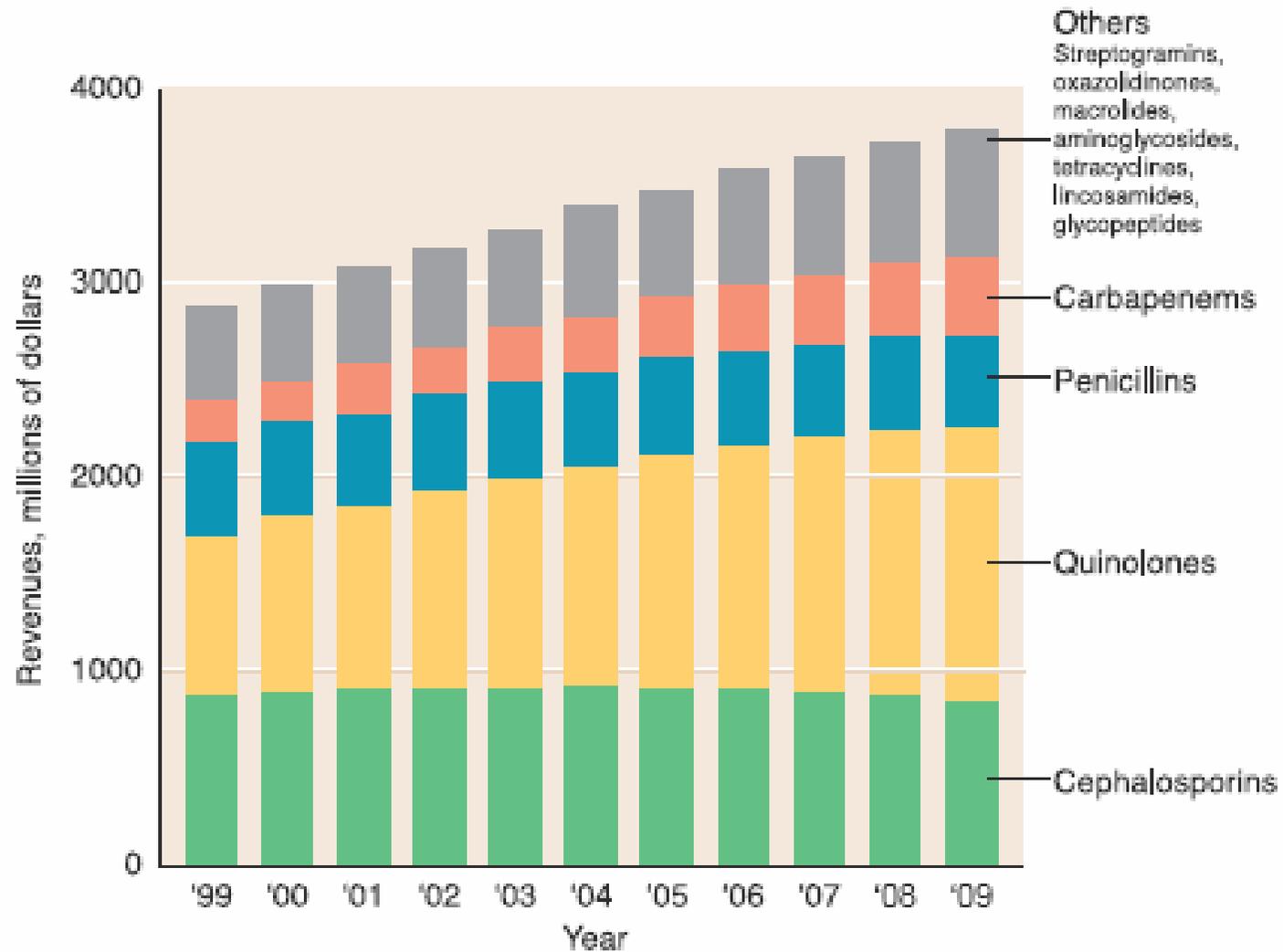
AAC(6') active sur aminosides
uniquement, 30 variants décrits depuis

Première évolution naturelle
d'une enzyme vers :

- Activité sur **deux** familles
différentes d'antibiotiques
- Activité sur ATB **naturels**
et **synthétiques**

Déjà largement disséminé

Growth of anti-infective market by sector. Base year for calculation is 2002



2 nouveautés moléculaires

1. L'évolution de la résistance réserve des surprises
2. Ses mécanismes en sont de mieux en mieux décrits

Transfert conservatif horizontal d'ADN

Introduction ADN simple brin
conjugaison, transformation

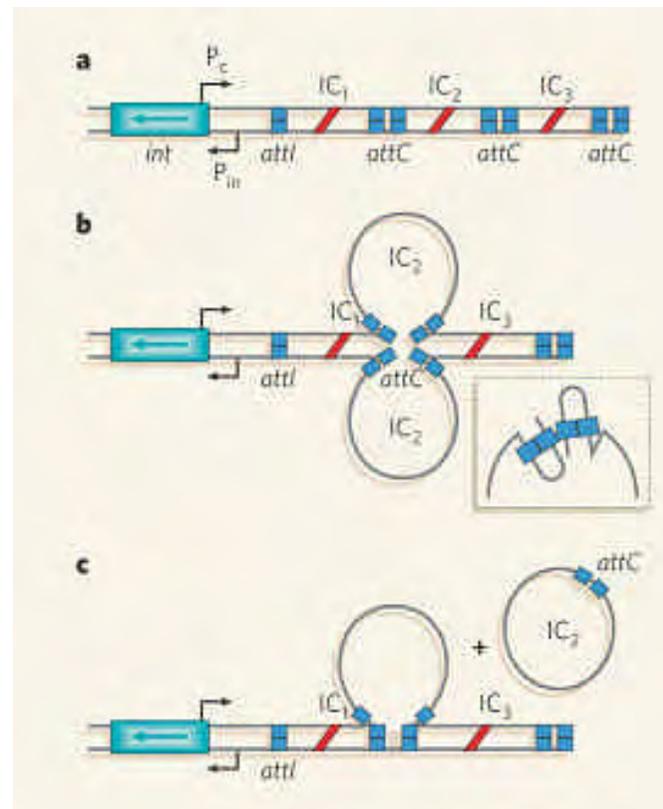
Recombinaison homologue

- Gendarmes !
(enzymes de restriction)
- Peu d'intégration de gènes distants
- Peu de diversité

Recombinaison spécifique de site

- Pas de rôle des enzymes de restriction
- Intégration de gènes distants
- Diversité
- Intégrons

Avril 2006 : Didier Mazel (IPP) décrit les modifications structurales des intégrases lors de l'intégration des cassettes de résistance



Avril 2006 : Didier Mazel (IPP) décrit les modifications structurales des intégrases lors de l'intégration des cassettes de résistance

Cette modification structurelle pourrait devenir pour la cible de molécules destinées à bloquer cet échange.

3 nouvelles attitudes

1. **Ecologie** : chaque prescription antibiotique peut faire évoluer la résistance de façon majeure
2. **Parcimonie** : penser l'antibiothérapie en terme de « développement durable »
3. **Economie** : Remettre en cause le prix bas des antibiotiques (nouveaux et anciens).

49^e Journée de l'Hôpital Claude Bernard - Paris
Vendredi 24 novembre 2006

Nouveaux et anciens antibiotiques :

stratégies d'utilisation à l'aune
du développement durable