

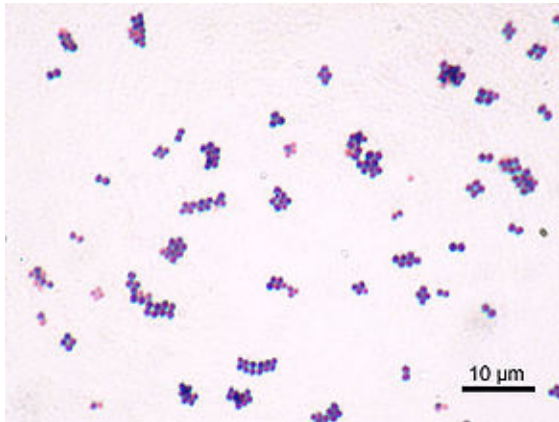
Bactéries multirésistantes Nouvelles stratégies antibiotiques

M. Alvarez

JNI - 2011

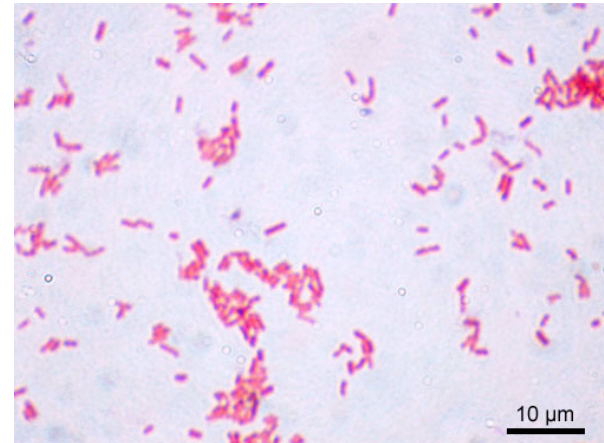
Les bactéries

Cocci Gram positif



Staphylocoque
Streptocoques dont Entérocoque

Bacilles Gram négatif



Entérobactéries dont
E. Coli
K. Pneumoniae
Enterobacter aerogenes
Serratia marcescens



Bétalactamines

Pénicillines

- Pénicilline V
- Pénicilline M : Oxacilline
- Pénicilline A : Amoxicilline
- Carboxypénicillines
- Uréidopénicillines :
Pipéracilline
- Carbapénème : Imipénème,
**ertapénème, doripénème,
méropénème**
- Monobactams

Céphalosporines

- 1^{ère} génération
- 2^{ème} génération
- 3^{ème} génération :
Ceftriaxone, Cefotaxime
- 4^{ème} génération : Céfipime

Autres Familles

- **Aminosides**

- Gentamicine, Amikacine

- **Quinolones**

- Ofloxacine, Ciprofloxacine

- **Macrolides et apparentés**

- Erythromycine, Pristinamycine, Clindamycine,

- **Cyclines**

- Tétracycline, **Tigécycline**

- **Glycopeptides**

- Vancomycine, Teicoplanine

- **Lipopeptide**

- **Daptomycine**

- **Rifamycine**

- **Imidazoles**

- **Fosfomycine**

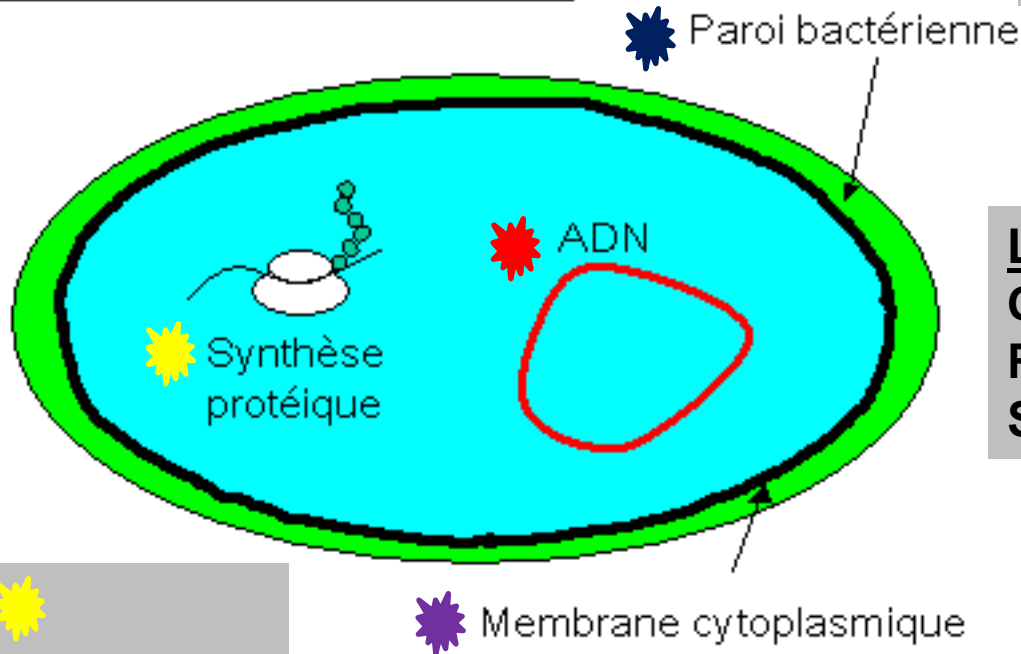
- **Sulfamides**


- **Oxazolidinone**


- **Linézolide**


Mécanismes d'action des antibiotiques


Structure d'une bactérie



La paroi 
Bactamines
Glycopeptides
Fosfomycine

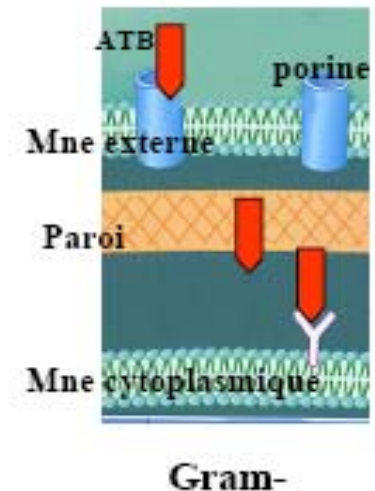
L'ADN 
Quinolones
Rifamycine
Sulfamides

Le ribosome 
Aminosides
Macrolides et apparentés
Tétracyclines
Oxazolidinone

Les membranes 
Lipopeptides

Conditions d'activité des ATB

- Atteindre la cible
 - Membrane externe des bactéries gram négatif
 - Paroi
 - Membrane cytoplasmique
- Persister à des concentrations suffisantes
- Reconnaître la cible



Mécanismes de résistance des bactéries aux ABT

- Imperméabilité
 - Défaut pour atteindre la cible
- ATB actif à des concentrations insuffisantes
 - **Inactivation enzymatique**
 - Efflux
- Cible non reconnue

Association possible de différents mécanismes

Résistance naturelle

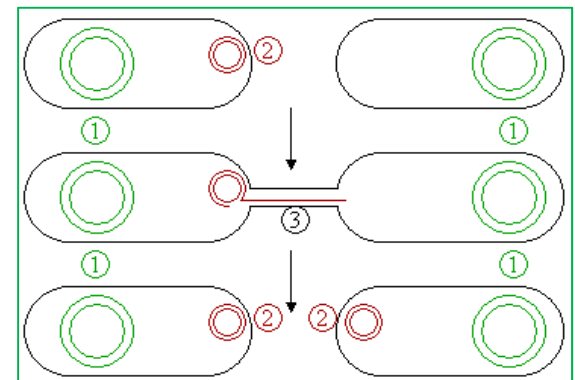
- Propre à l'espèce bactérienne
- Définit le spectre clinique d'un antibiotique
- Exemple : résistance de *Serratia marcescens* à la colistine



Les bactéries et l'adaptation

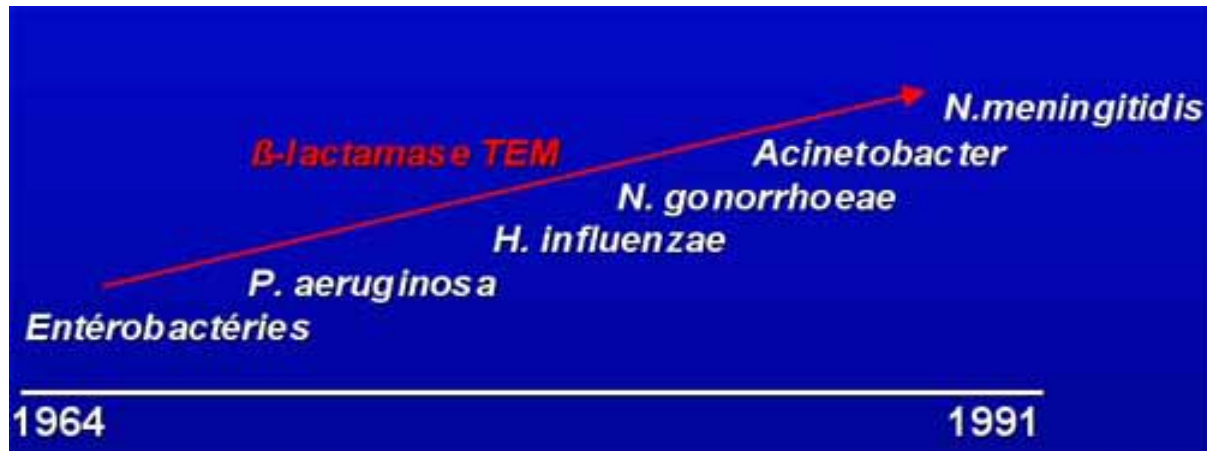
- Les bactéries s'adaptent en permanence à leur milieu
 - Par mutation ponctuelle
 - Fréquence spontanée : 10^{-6} à 10^{-9} / nucléotides
 - Par échange de matériel génétique entre bactéries

– **Plasmides**



Transmissions des résistances

- Entre bactéries de mêmes espèces
- Entre bactéries d'espèces différentes



Bénéfice des mutations

- Confèrent de nouvelles propriétés à la bactérie

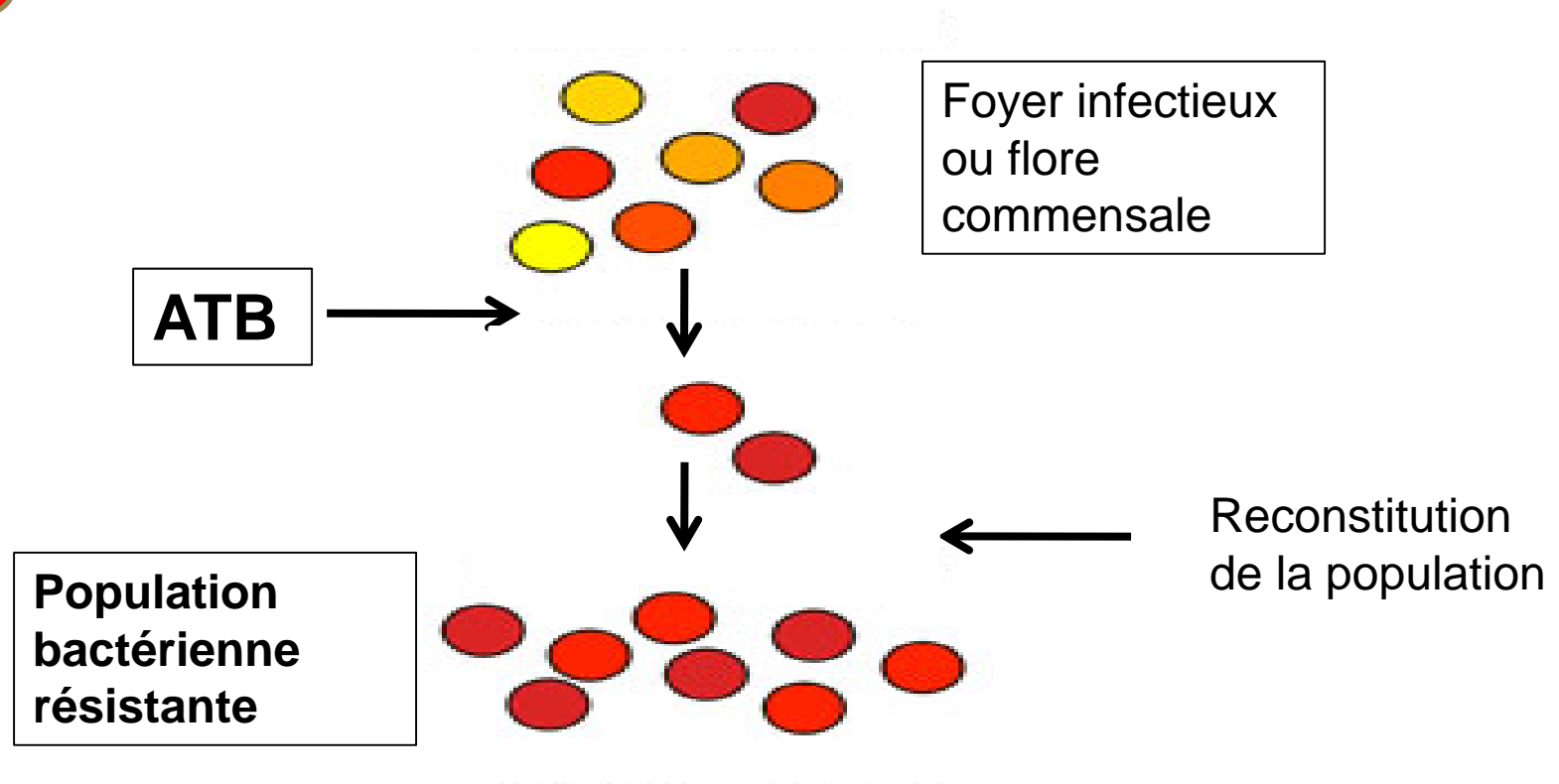
- **Résistances** aux antibiotiques ou enzymes de dégradation de l'antibiotique
- **Facteurs de virulence, d'adhésion**
- Secrétions de **toxines** pathogènes



Schéma de sélection de mutants résistants

 Bactérie sensible

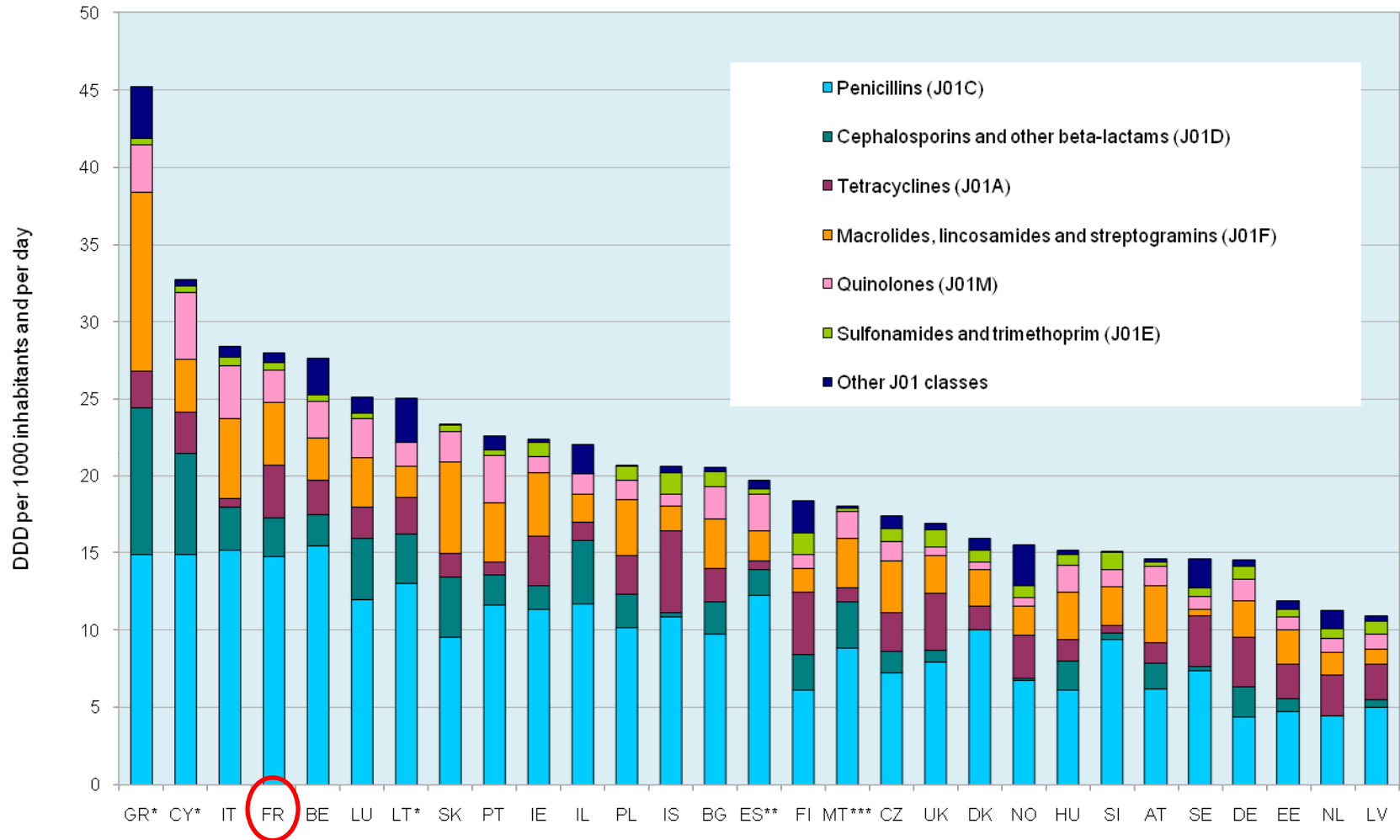
 Bactérie résistante à l'ATB



Résistances bactériennes

Mise sur le marché	Résistante découverte
Pénicilline G (1942)	Staphylocoque doré (1943)
Méticilline (1961)	Staphylocoque doré (1962)
Ampicilline (1962)	Entérobactéries (1964)
Céphalosporines (1980)	Entérobactéries (1981)

Consommations d'antibiotiques en ville, dans les pays de l'UE, 2008



Usage vétérinaire des antibiotiques

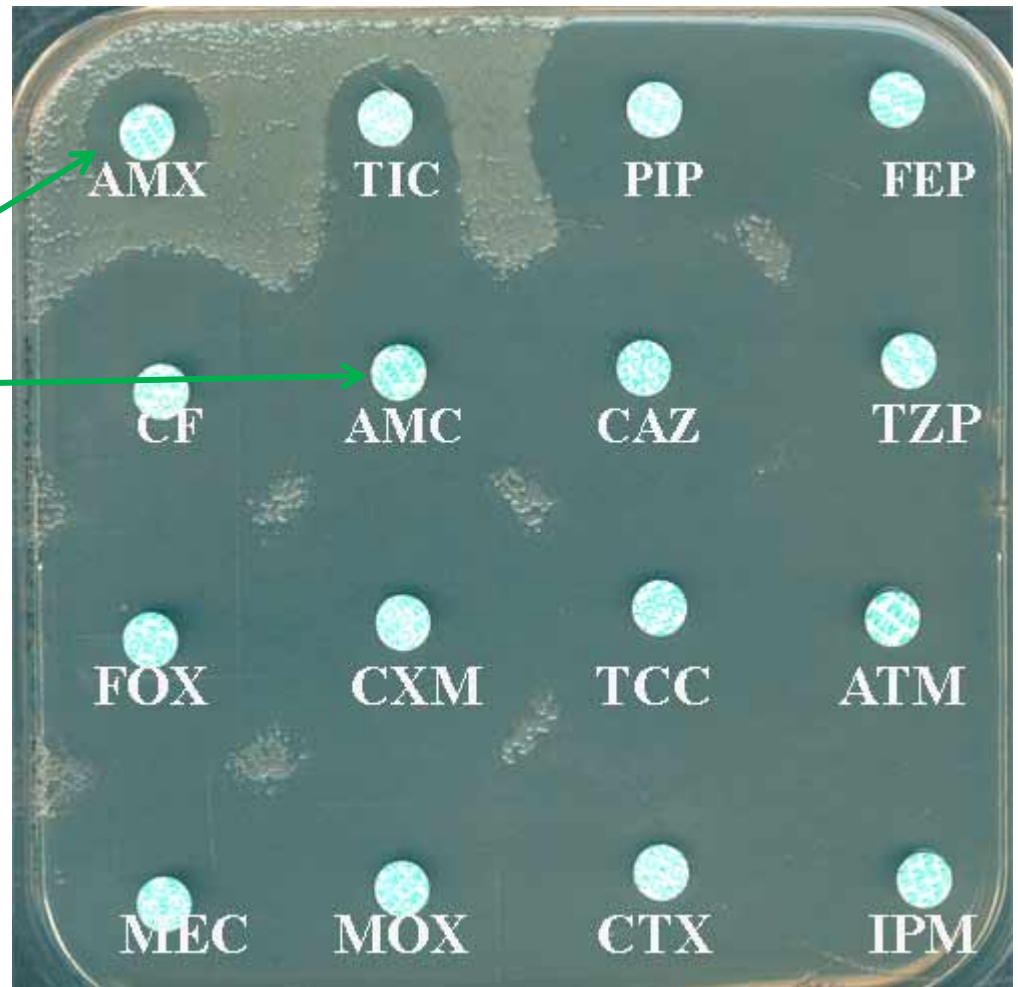
Usage des antibiotiques		ONERBA
Principaux Antibiotiques avec AMM en France, 2009		
Homme + animal	Homme uniquement	
Pénicillines G, V, M, A ; Céphalos.*	Carboxy- Uréidopéni. Monobact., Carbapén.	
Quinol et FluoroQ	Minocycline, Tigécycline	
Tétracycline, Doxycycline	Amikacine, Tobramycine	
Néom., Kanam., Gentam.	Azithromycine	
Erythro., Spira.	Télithromycine	
Linco., Clinda.**		
Phénicolés		
Polymyxines	Glycopeptides	
Sulfa., Trimétho.	Streptogramines	
Acide fusidique **	Linézolide	
Furanes **	Fosfomycine	
Imidazolés **		

-Moulin G. et al., JAC, 2008
- VIDAL 2010
- DMV 2009

afssa
AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

Les β lactamases

Inhibiteur des β lactamases
= Ac. Clavulanique

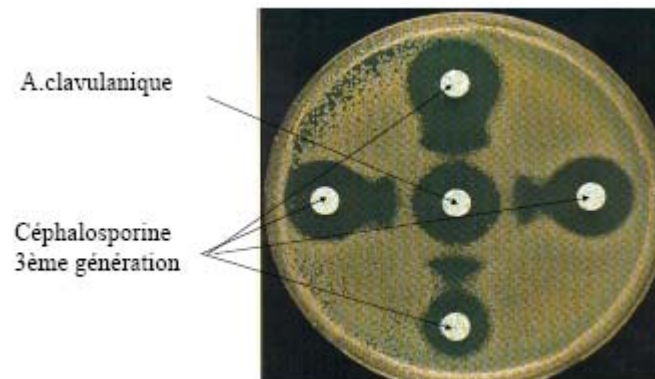


Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community

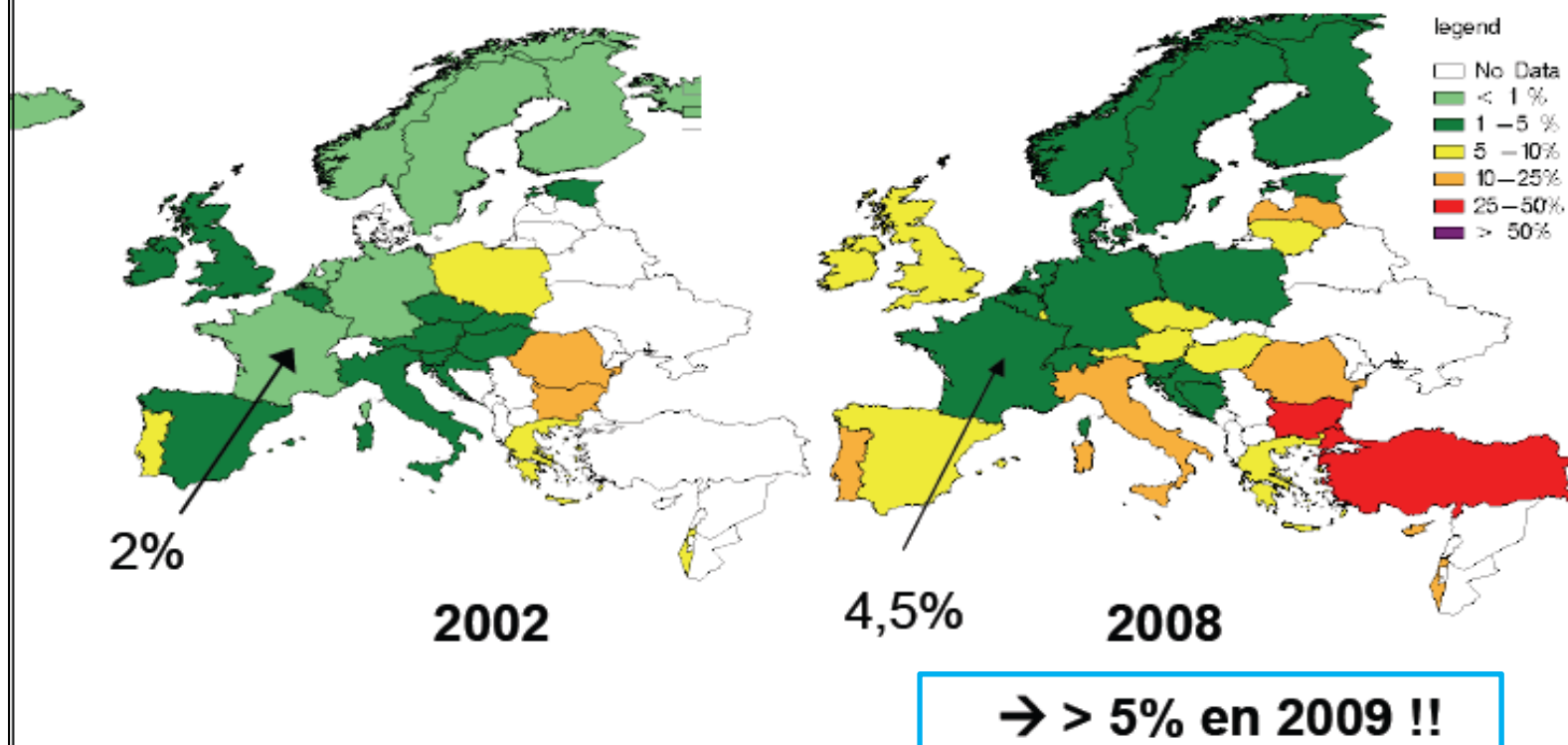
Johann D. D. Pitout^{1-3*}, Patrice Nordmann⁴, Kevin B. Laupland^{2,5,6} and Laurent Poirel⁴

- BLSE

- Depuis 20 ans chez *Klebsiella pneumoniae*
- Augmentation de ce mécanisme chez *E. coli*
- Hydrolyse toutes les les β lactamines sauf les carbapénèmes
- Plasmidique

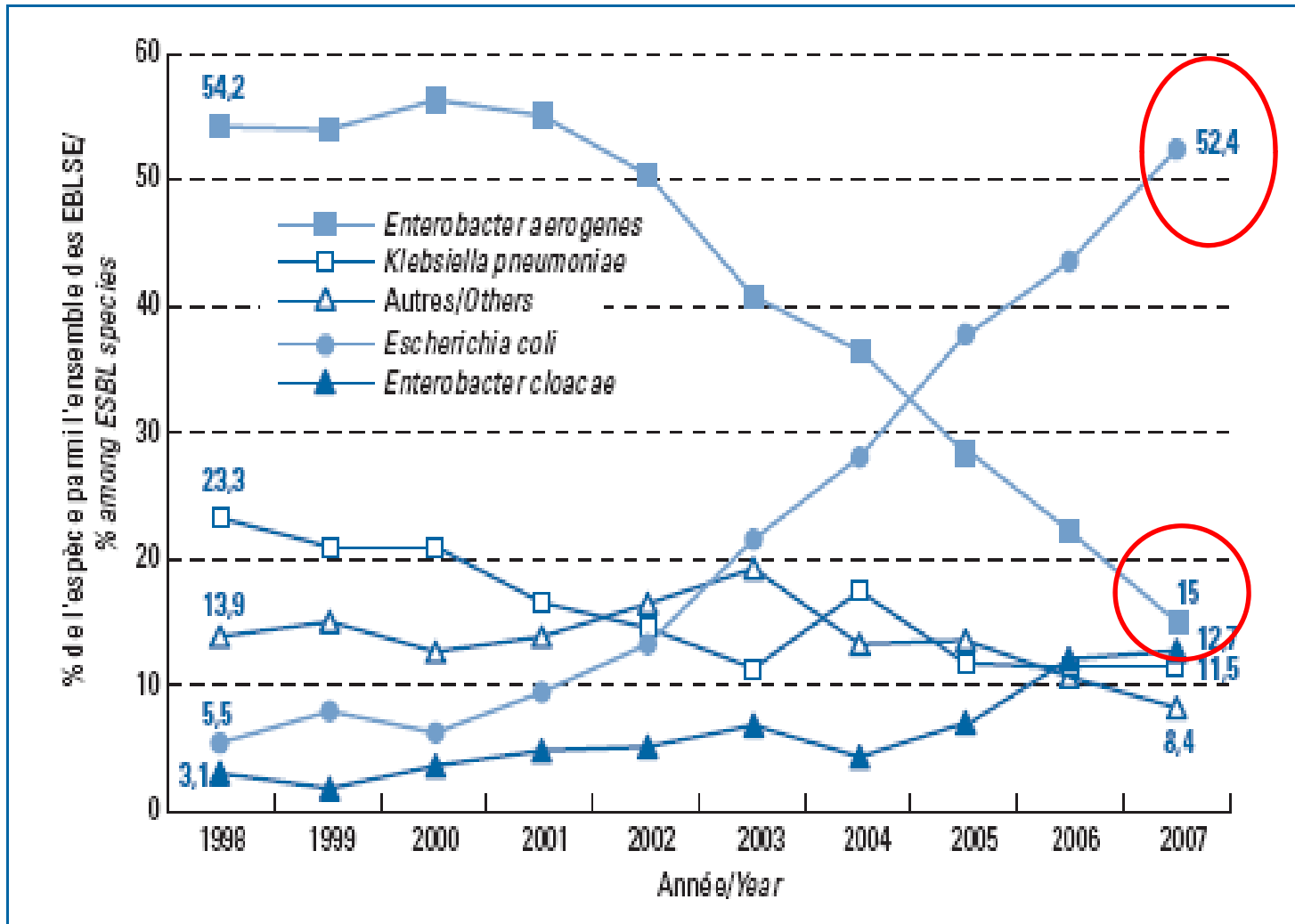


EARSS : résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération dans les bactériémies

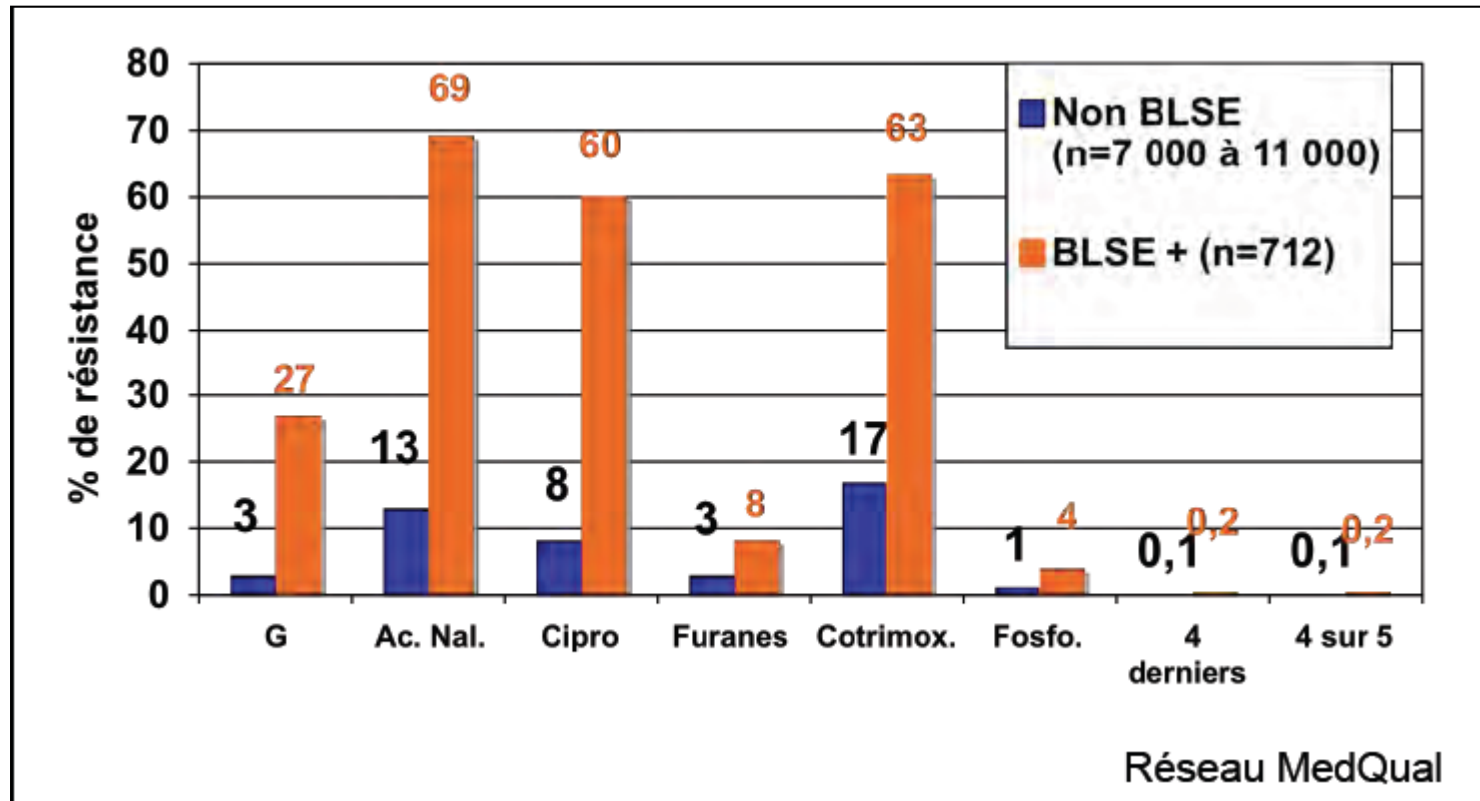


E.Coli

Résistance aux antibiotiques



E. Coli ville 2009 : co-résistance souches BLSE - et BLSE +



Carbapénèmes

MERONEM[®]
meropenem



ONCE-A-DAY
INVANZ
(ertapenem, MSD) iv/im



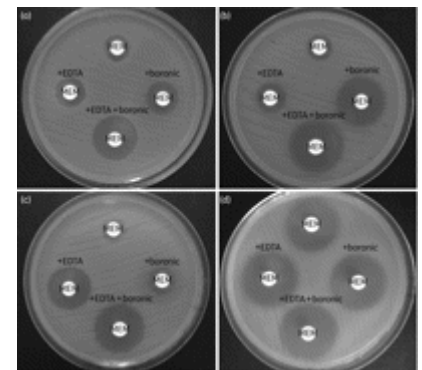
Has the era of untreatable infections arrived?

David M. Livermore*

*Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory, Health Protection Agency Centre for Infections,
61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK*

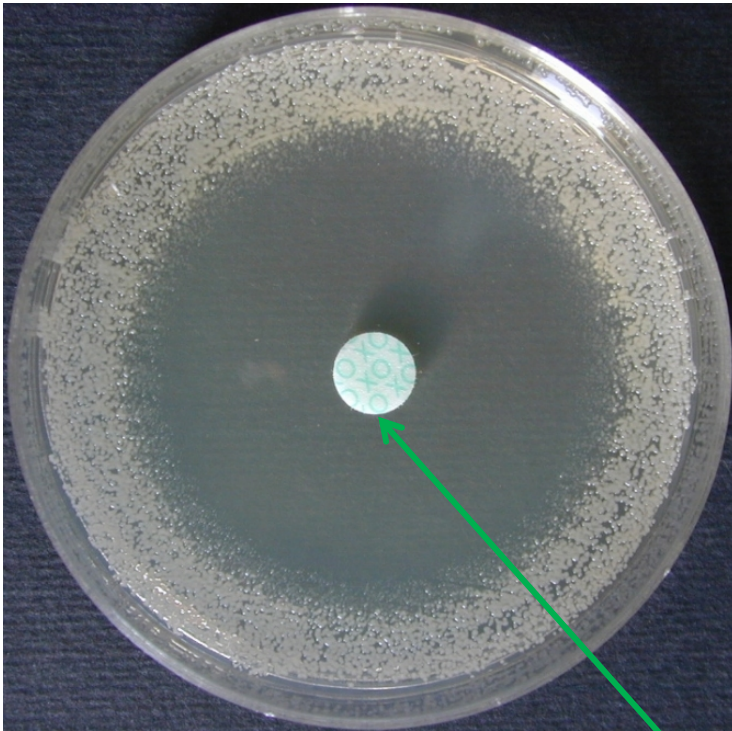
• Carbapenemases

- métallocarbapenemases, carbapenemases de classe A, des oxallinases, Epidémie dans le monde, en Europe (sud : Grece, Italie, Espagne)
- Enzymes de type KPC : USA, hospitalières, Grece, Israel, souches multiR
- Carbapenemases OXA-48 : Israel, Turquie..



S. aureus

S. Aureus métiS



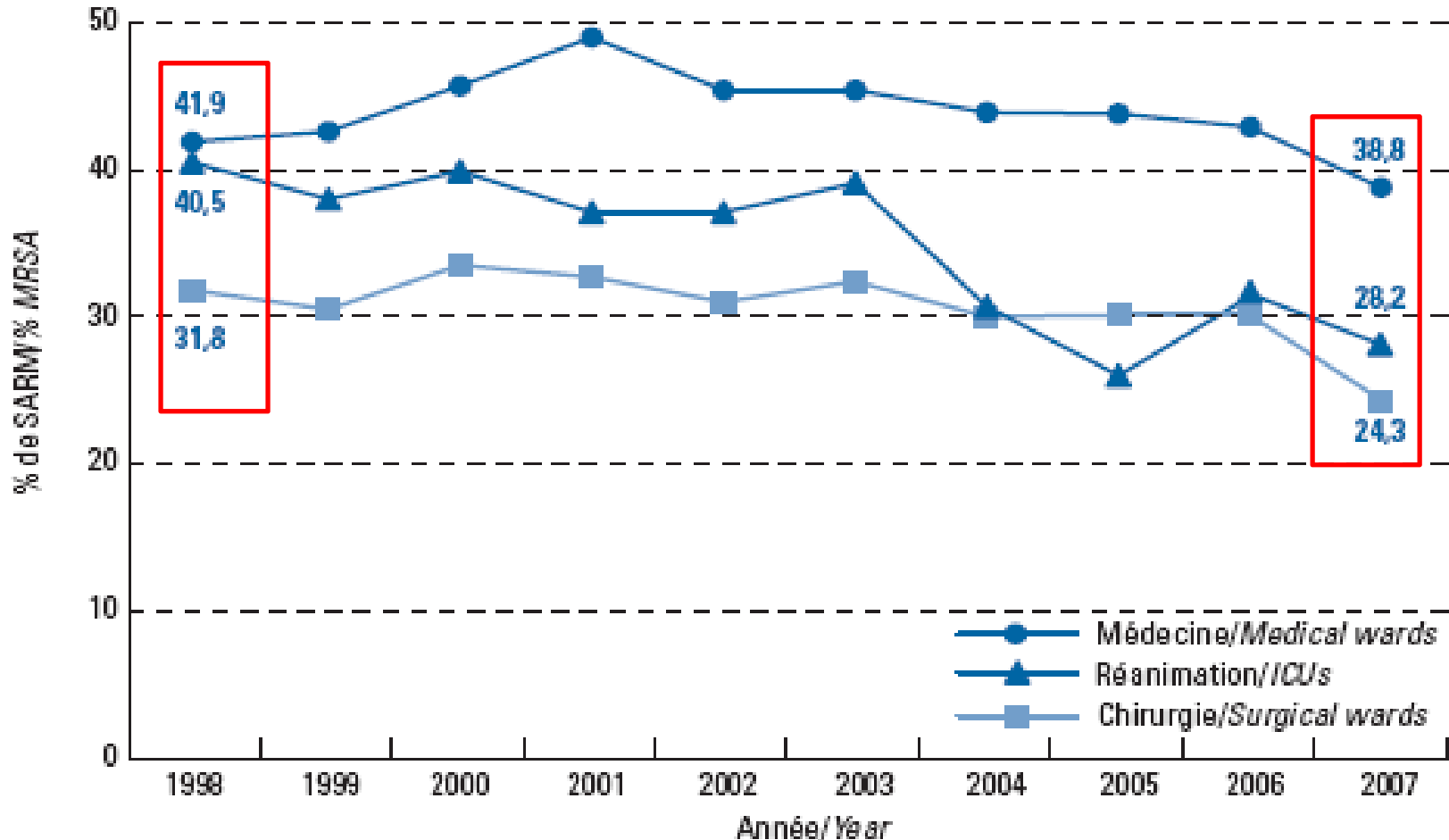
S. Aureus métiR



Oxacillicine

S. Aureus

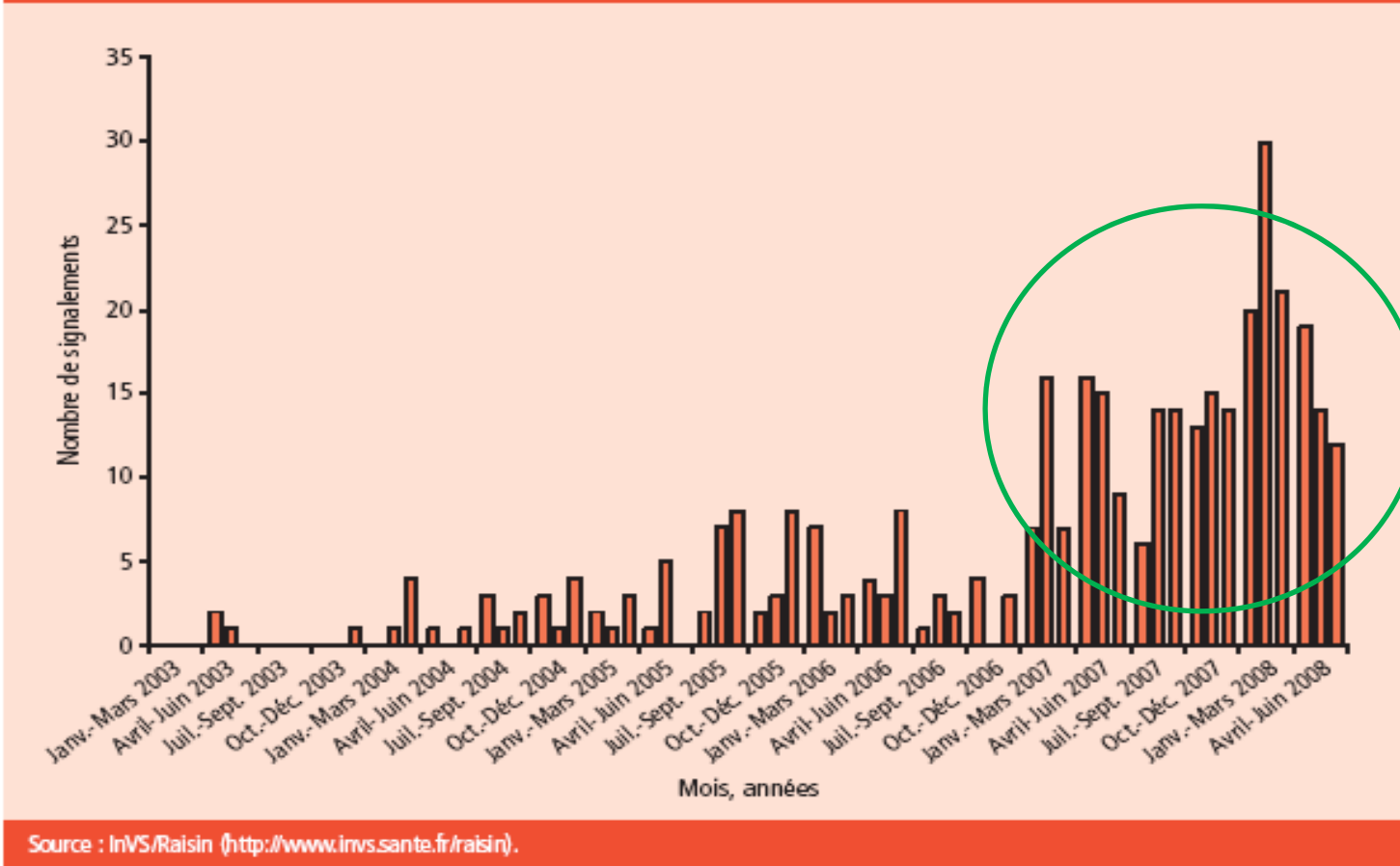
Résistance aux antibiotiques



% des SARM selon les services

Mais... ERG

Figure 1 Nombre de signalements à ERG par mois en France, janvier 2003 à juin 2008 (N=285)
Figure 1 Number of monthly GRE reports in France from January 2003 to June 2008 (N=285)

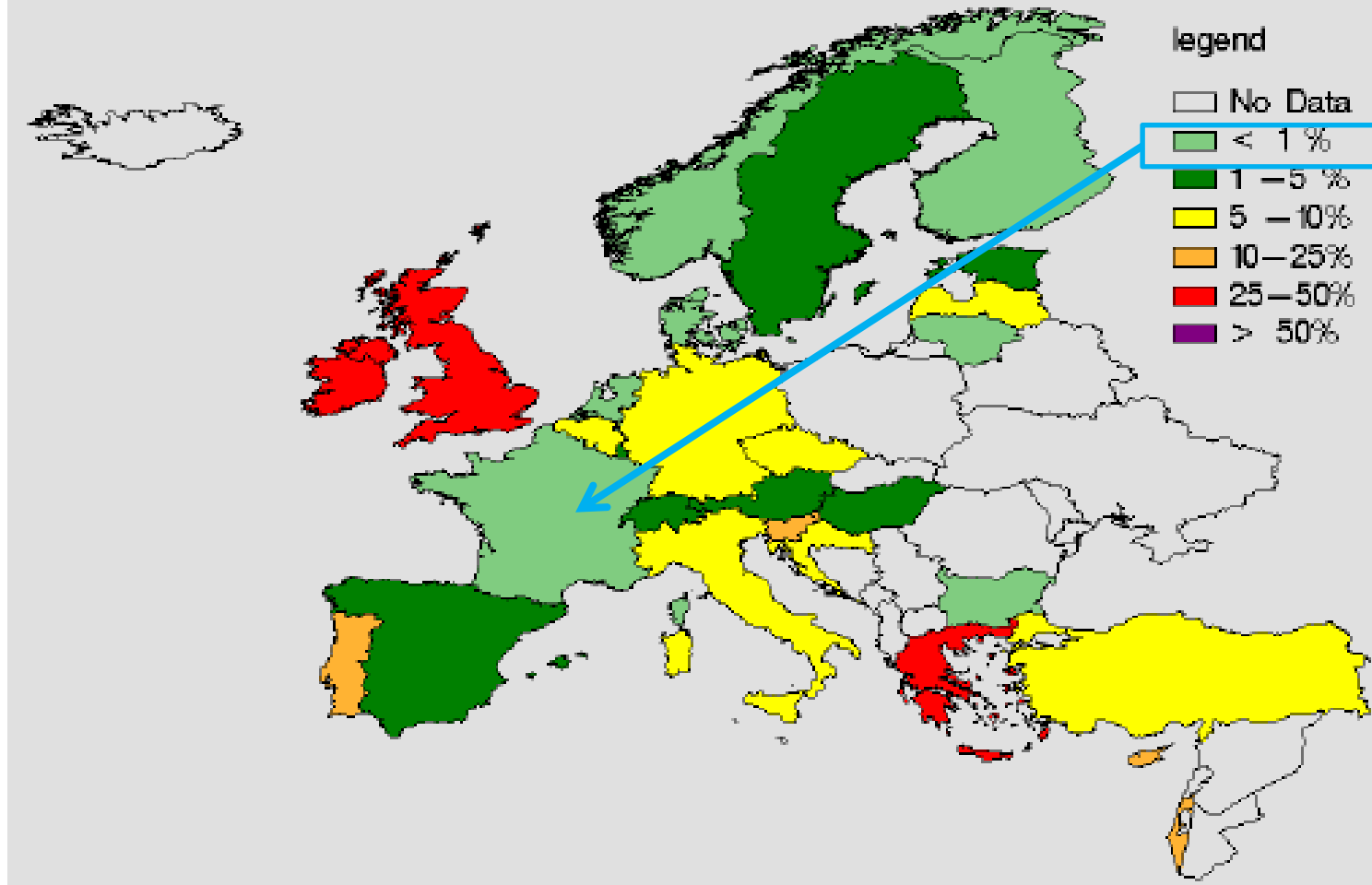


Source : InVS/Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin>).

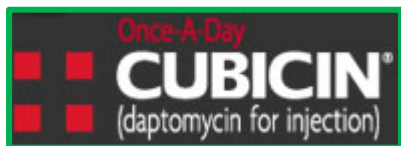
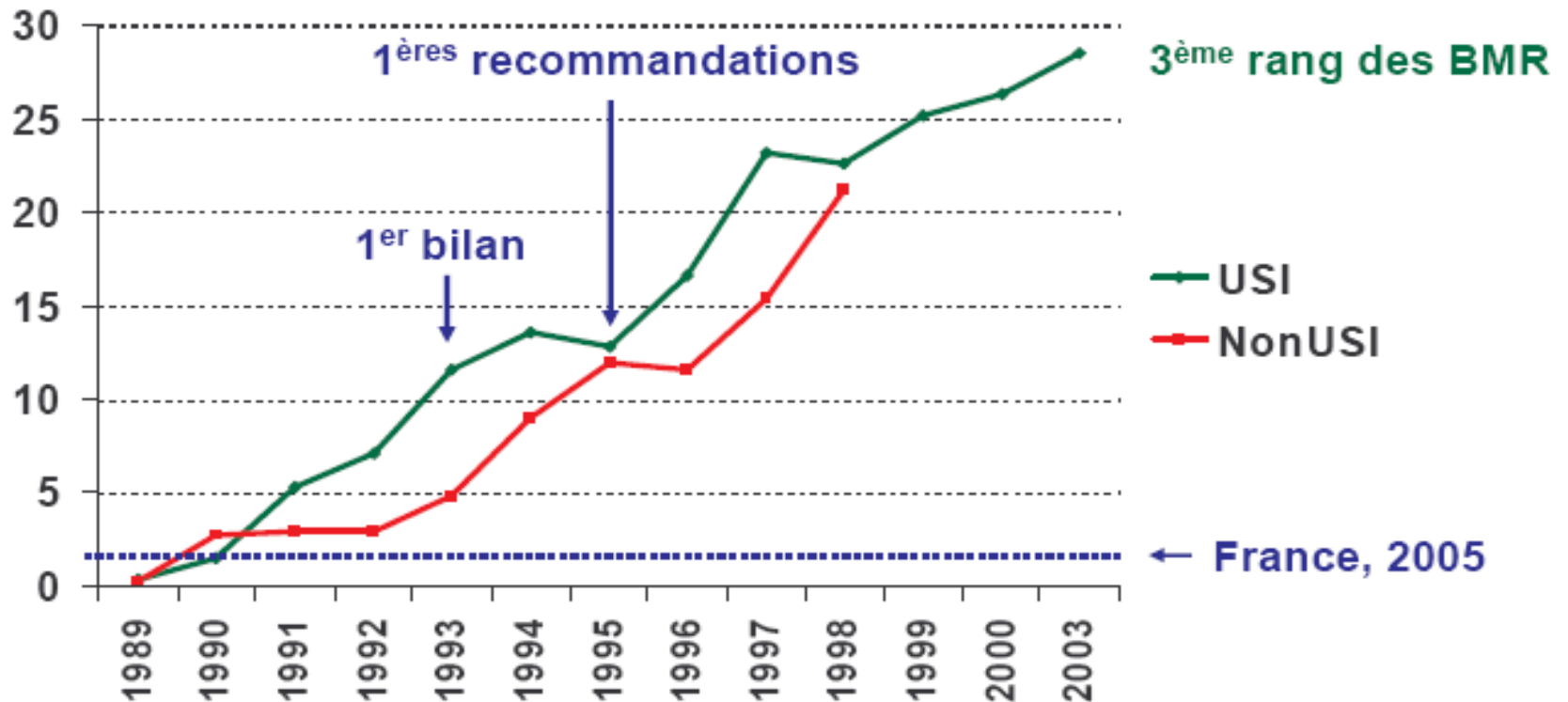
Gènes de résistance de type Van

Proportion of Vancomycin resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2008

(c) EARSS



Proportions de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, USA



Enjeux : transfert de
résistance à *S. aureus*



Place des « nouveaux » antibiotiques?



**Solutions aux problèmes
thérapeutiques immédiats mais
développement de résistances sur
le long terme**

Conclusion

Bactéries multirésistantes : Nouvelles stratégies antibiotiques ?

