

**RESISTANCES  
ACQUISES AUX  
ANTIBIOTIQUES  
UN PASSE, UN AVENIR**

Jean-Didier CAVALLO

Hôpital d'Instruction des armées Bégin - St Mandé

# *Les acteurs en présence*

Antibiotiques

Hôte

(terrain)

Flores  
commensales

Bactéries  
responsables  
d'infection

# *Pression de sélection antibiotique*

Traitement antibiotique

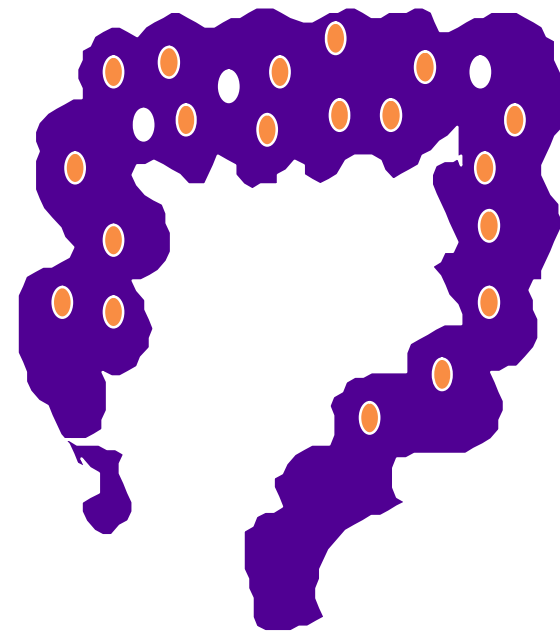
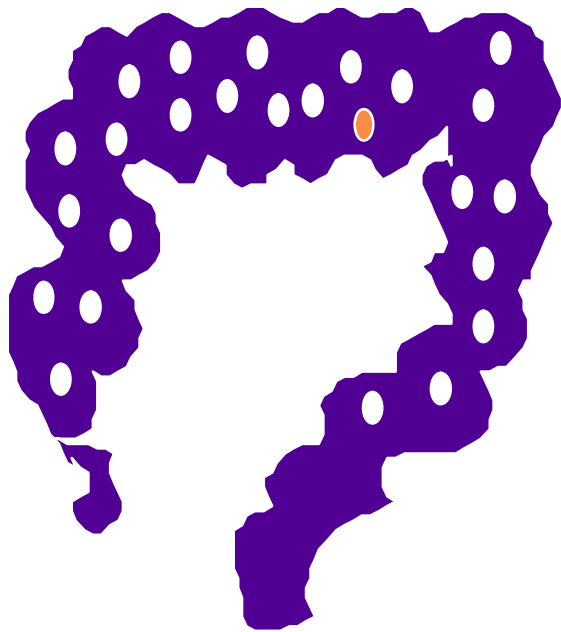
bactérie cible

guérison

échec

Flores commensales

Hôte

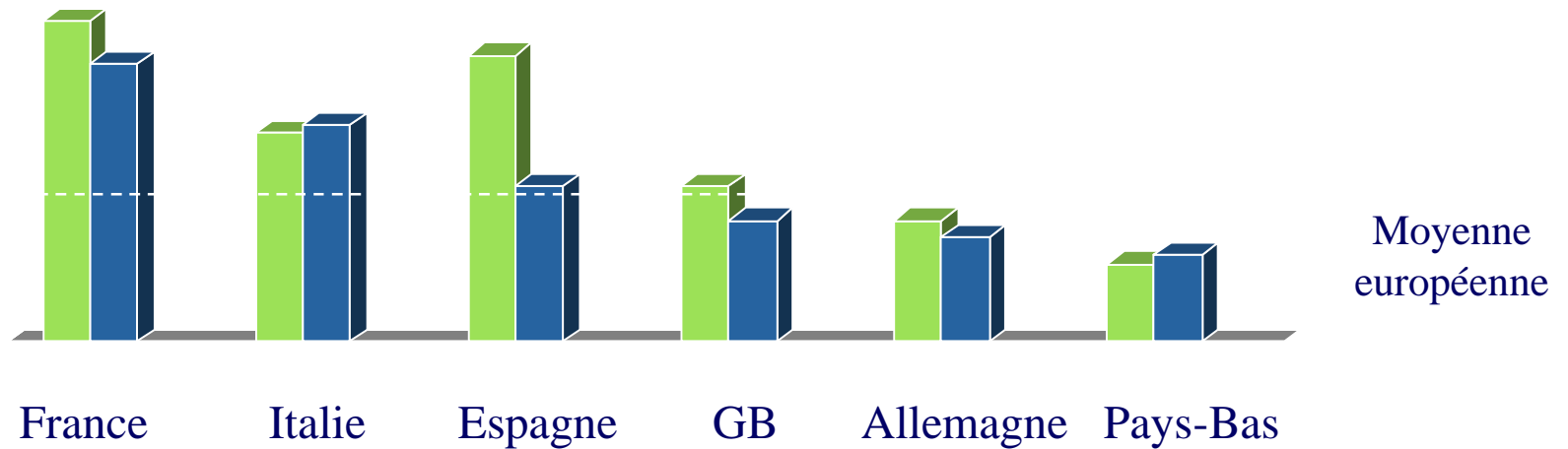


Sensible

● Résistant

# Quantité totale d'antibiotiques utilisés dans la communauté en Europe en 1997 et 2002

ESAC project  
(DDD/1000 habitants/jour)



*Cars O. Lancet 2001; 357: 1851-1853*

*Goossens H et al. Lancet 2005; 365: 579-587*

# *Impact des traitements par les antibiotiques*

- Altération flores commensales
  - réduction de la résistance à la colonisation
    - favorise l'implantation d'espèces résistantes
- Développement des résistances acquises

# *Rôle ++ des flores commensales dans l'émergence des résistances*

- Fréquence
  - flores commensales >> flore foyers infectieux
    - $10^{14}$  versus  $10^{8-10}$  bactéries
    - réservoir ++ de mécanismes de résistance
  - chez tous les sujets traités par antibiotiques
    - infectés ou non
    - immunodéprimés ou non

# *Impact sur les flores commensales*

- Variations en fonction
    - spectre d'activité de l'antibiotique
    - concentrations
    - vitesse d'inactivation de l'antibiotique
    - durée d'exposition
- Pressions antibiotiques différentes sur les différents écosystèmes

# *Antibiotiques et flore intestinale*

	Taux fécaux	Impact	Risque diarrhée CD
Amoxicilline	++	++	+
Pipéracilline	+ à ++	+	+
Ceftriaxone	++	++	++
Céfixime	+++	+++	+++
Ceftazidime	+	+	++
Imipénème	+/-	+/-	+/-
Aminosides	+/-	+/-	-
Fluoroquinolones	++	+/-	+/-
Erythromycine	+++	++	+
Clindamycine	+++	+++	+++
Vancomycine	++	++	-



# *Sélection des résistances*

- Micro-organismes naturellement résistants
  - *P. aeruginosa*, entérobactéries groupe 3,  
*Acinetobacter*, entérocoques, *Candida* spp.....
- Résistances acquises
  - mutant préexistant
  - acquisition de gènes par transfert génétique
    - intégrons, transposons, plasmides
    - transformation

# *Sélection in vivo de souches résistantes*

- Mutants résistants préexistants
    - taille population bactérienne
    - fréquence des mutants
    - viabilité des mutants
    - niveau CMI des mutants
    - concentration des antibiotiques
      - fenêtre de sélection
- > sélection en une ou plusieurs étapes

# *Fenêtre de sélection pour une population bactérienne*

Concentration  
dans le sérum  
ou les tissus

$C_{\max}$

Concentration  
prévenant les mutations  
 $0 \text{ mutant} / 10^{10} \text{ cellules}$

Fenêtre de sélection des  
mutants résistants

Concentration  
minimale inhibitrice  
population sensible

Temps suivant l'administration

# *Sélection in vivo de souches résistantes*

- Transfert horizontal des résistances
  - à partir d'un réservoir endogène pré-existant
    - transfert inter ou intra-espèce chez l'individu
  - à partir d'un réservoir exogène de bactéries
    - après transmission inter-humaine ou à partir de l'environnement
  - implantation et prolifération favorisée par l'antibiothérapie

# *Antibiotique sélecteur*

- Peut induire des résistances croisées
  - à la même famille d'antibiotiques
  - à d'autres familles d'antibiotiques
    - hyperexpression de l'efflux
    - défaut de perméabilité
- Peut induire des co-résistances
  - sélection de souches portant plusieurs mécanismes de résistance
    - Indépendants mais co-transmis
    - ex: transposons, intégrons, plasmides

## *Délai entre l'introduction des antibiotiques et l'apparition des résistances acquises*

Antibiotique	Années	
	mise sur le marché	résistances acquises
pénicilline	1943	1945 ( <i>S. aureus</i> )
streptomycine	1947	1947
tétracycline	1952	1956
méthicilline	1960	1961 ( <i>S. aureus</i> )
acide nalidixique	1964	1966
gentamicine	1967	1969
vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
céfotaxime	1981	1981-1983
linézolide	2000	1999 ( <i>E. faecium</i> )
daptomycine	2003	1991 ( <i>S. aureus</i> )

## *Sensibilité (%) aux antibiotiques des E. coli isolés d'IU communautaires en fonction des antécédents d'antibiothérapie*

Traitement antibiotique < 6 mois

Antibiotique	non	$\beta$ -lactamine	quinolone
	n = 212	66	56
Amoxicilline	68	41	54
Amoxicilline + AC	72	41	59
Ac nalidixique	92	83	63
Ciprofloxacine	97	94	78

*Source AFORCOPI-BIO, 1999*

# *Association résistance - antécédent de traitement par $\beta$ -lactamines chez S. pneumoniae*

Fréquence résistance  $\beta$ -lactamines

Antécédent

traitement > 5 jours

OR

p

aminopénicilline

10,3

< 0,001

céphalosporines

5,6

< 0,05

*Guillemot D et al. Clin Microbiol Infect. 1999; 5: 4S38-4S42*



Quel avenir ?

# *Evolution des résistances*

- Bactéries

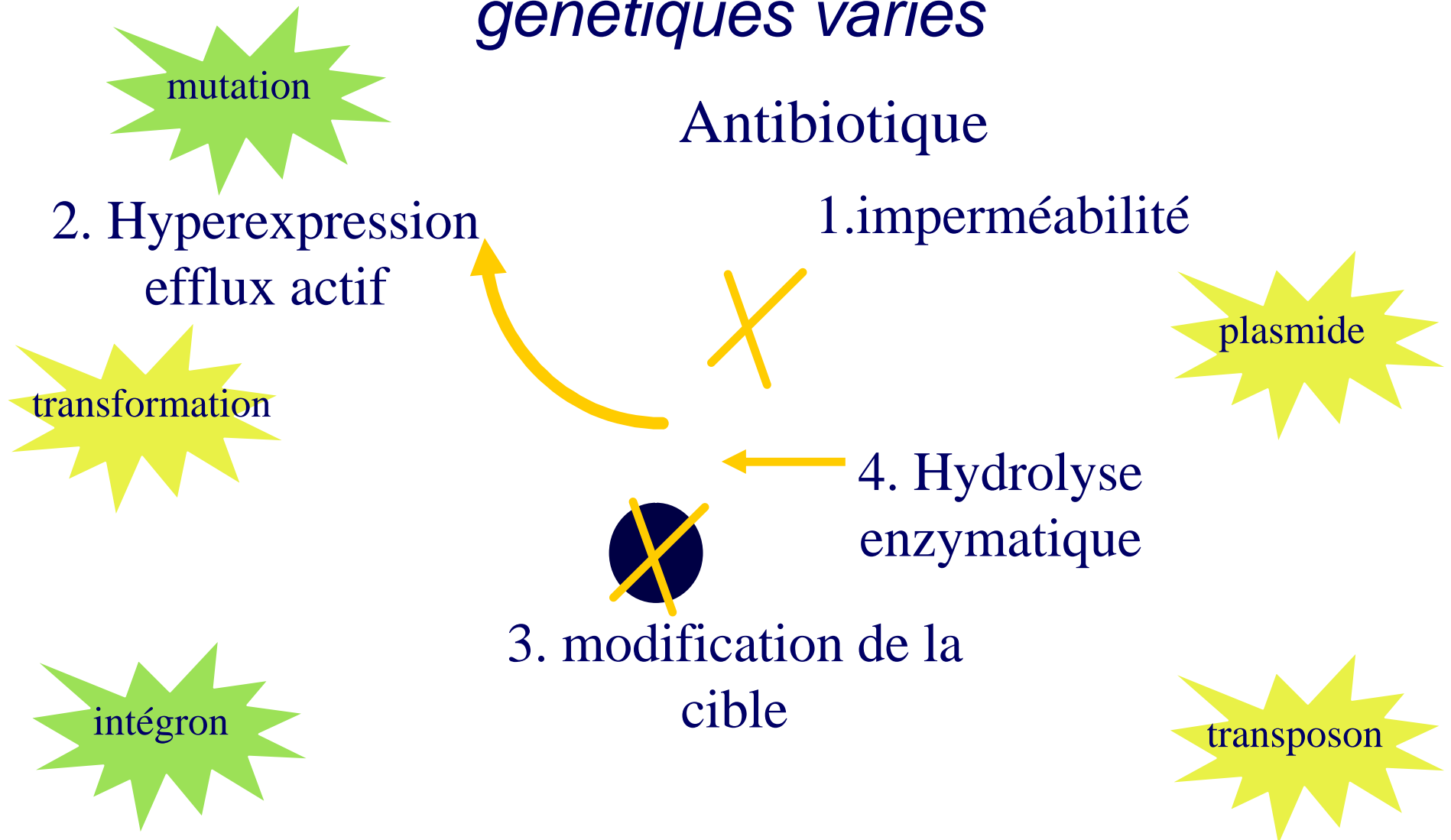
- Près de 3 milliards d'années
- évolution constante et rapide
- temps de division : 20 minutes (*E. coli*)

-----> les bactéries s'adapteront toujours

apparition de nouveaux mécanismes

diffusion de mécanismes anciens

# Des mécanismes de résistance et outils génétiques variés



# *La gestion de l'existant*

- Diminution de la pression antibiotique
  - globale : hommes, animaux....
  - pertinence et surveillance des prescriptions
    - meilleure connaissance de l'impact écologique / molécule
    - optimisation des stratégies thérapeutiques
- Limitation transmission inter-humaine

# *Gestion de l'existant*

- Nécessaire mais pas suffisant
- Prévalence de la résistance élevée
  - résistances croisées et co-résistances
  - patients immunodéprimés
  - effet des mesures lente

# *Introduction de nouveaux antibiotiques*

- Spectre ?
  - Activité sur les souches multirésistantes
    - *S.aureus* multirésistant
    - *E. faecium* résistant aux glycopeptides
    - *Acinetobacter baumannii*
    - *Pseudomonas aeruginosa*
    - *E. aerogenes*
    - *S. pneumoniae*
    - *M. tuberculosis* multirésistant (RA + INH)

# *Introduction de nouveaux antibiotiques*

- Mécanismes d'action
  - nouvelles cibles
  - inhibition de mécanismes de résistance
- Potentiel de sélection de résistances
  - faible ?
  - mécanismes de résistance non croisés ?

# *Evaluer le potentiel de sélection des résistances bactériennes*

## 1. Etudes *in vitro*

- taux de mutation
- concentrations prévenant les mutations

## 2. Etudes impact *in vivo*

- modèles animaux et expérimentaux
- volontaires ou malades

## 3. Etudes épidémiologiques

- relations utilisation - résistances aux Ab

---> Convergence des informations



# *Autres approches*

- peptides antimicrobiens
  - action antimicrobienne
  - action immunomodulatrice
- vaccinations

# *Lutte contre les résistances bactériennes*

- Un challenge difficile
- Une stratégie de lutte multiforme
- Un combat permanent
  - adhésion des professionnels de santé  
des patients
- Un chantier d'avenir