

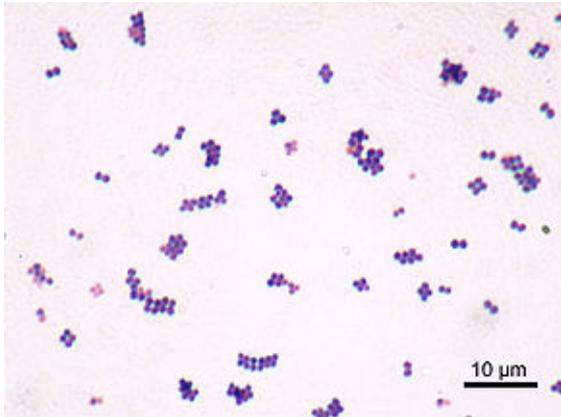
# **Bactéries multirésistantes Nouvelles stratégies antibiotiques**

M. Alvarez

JNI - 2011

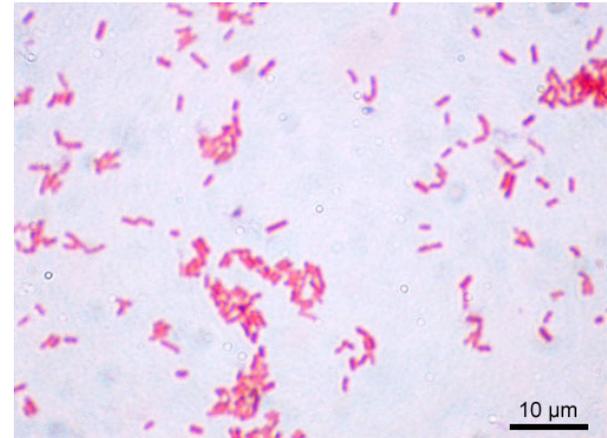
# Les bactéries

Cocci Gram positif

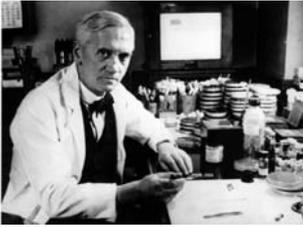


Staphylocoque  
Streptocoques dont Entérocoque

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<sup>ère</sup> génération
- 2<sup>ème</sup> génération
- 3<sup>ème</sup> génération :  
Ceftriaxone, Cefotaxime
- 4<sup>ème</sup> 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**

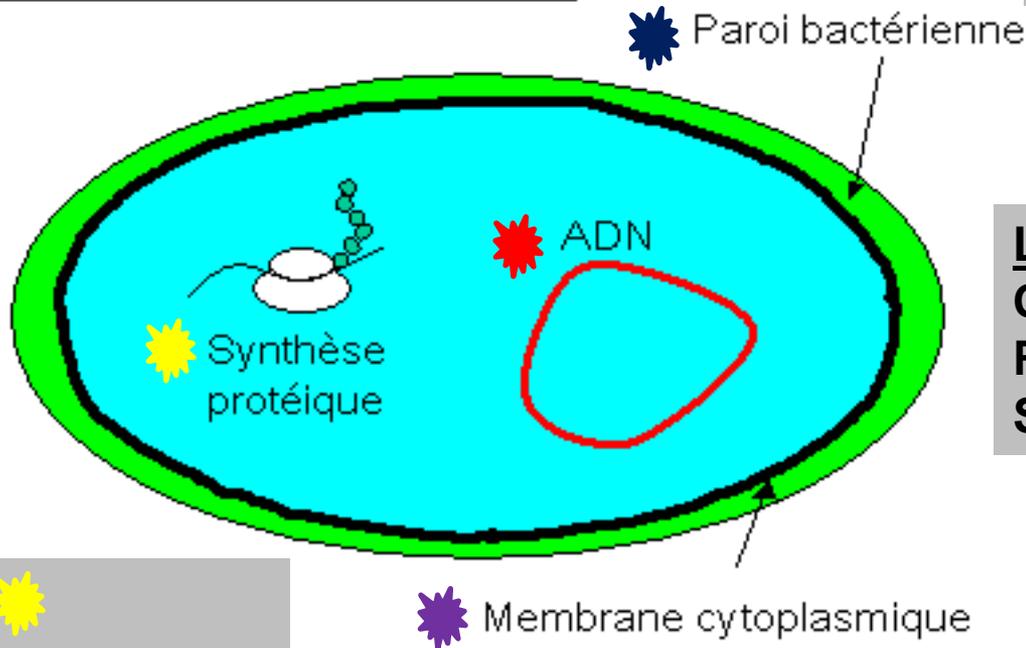
- **Sulfamides**

- **Oxazolidinone**

- **Linézolide**

# Mécanismes d'action des antibiotiques

Structure d'une bactérie



La paroi   
Bactamines  
Glycopeptides  
Fosfomycine

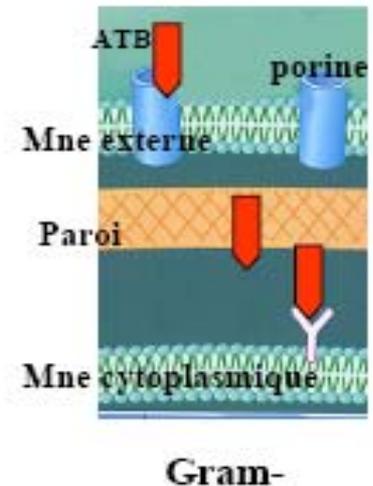
L'ADN   
Quinolones  
Rifamycine  
Sulfamides

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

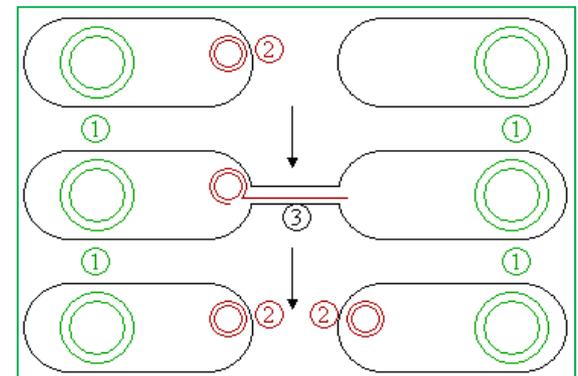
- Propre à l'espèce bactérienne
- Définit le spectre clinique d'un antibiotique
- Exemple : résistance de *Serratia marcescens* à la colistine



# Les bactéries et l'adaptation

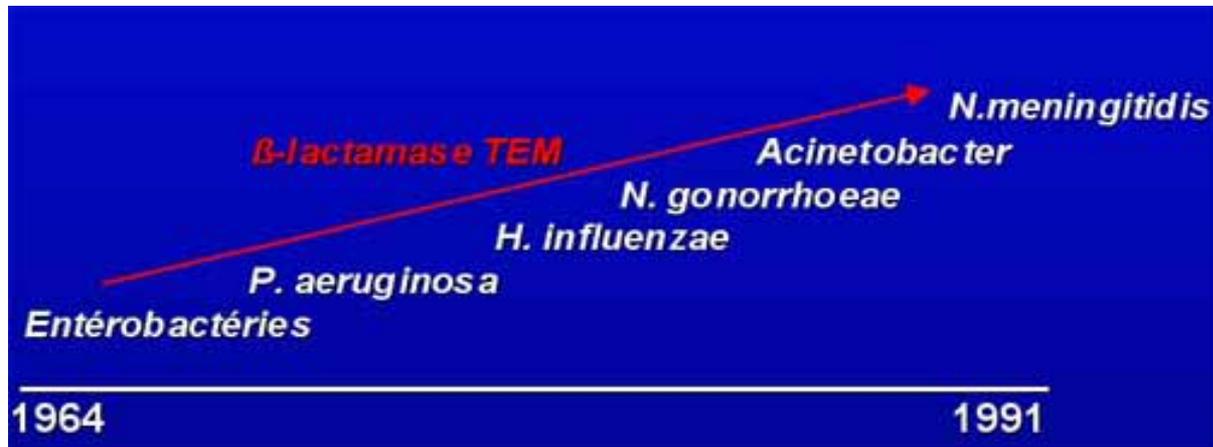
- Les bactéries s'adaptent en permanence à leur milieu
  - Par mutation ponctuelle
    - Fréquence spontanée :  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$  / nucléotides
  - Par échange de matériel génétique entre bactéries

– **Plasmides**



# Transmissions des résistances

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



# Bénéfice des mutations

- Confèrent de nouvelles propriétés à la bactérie

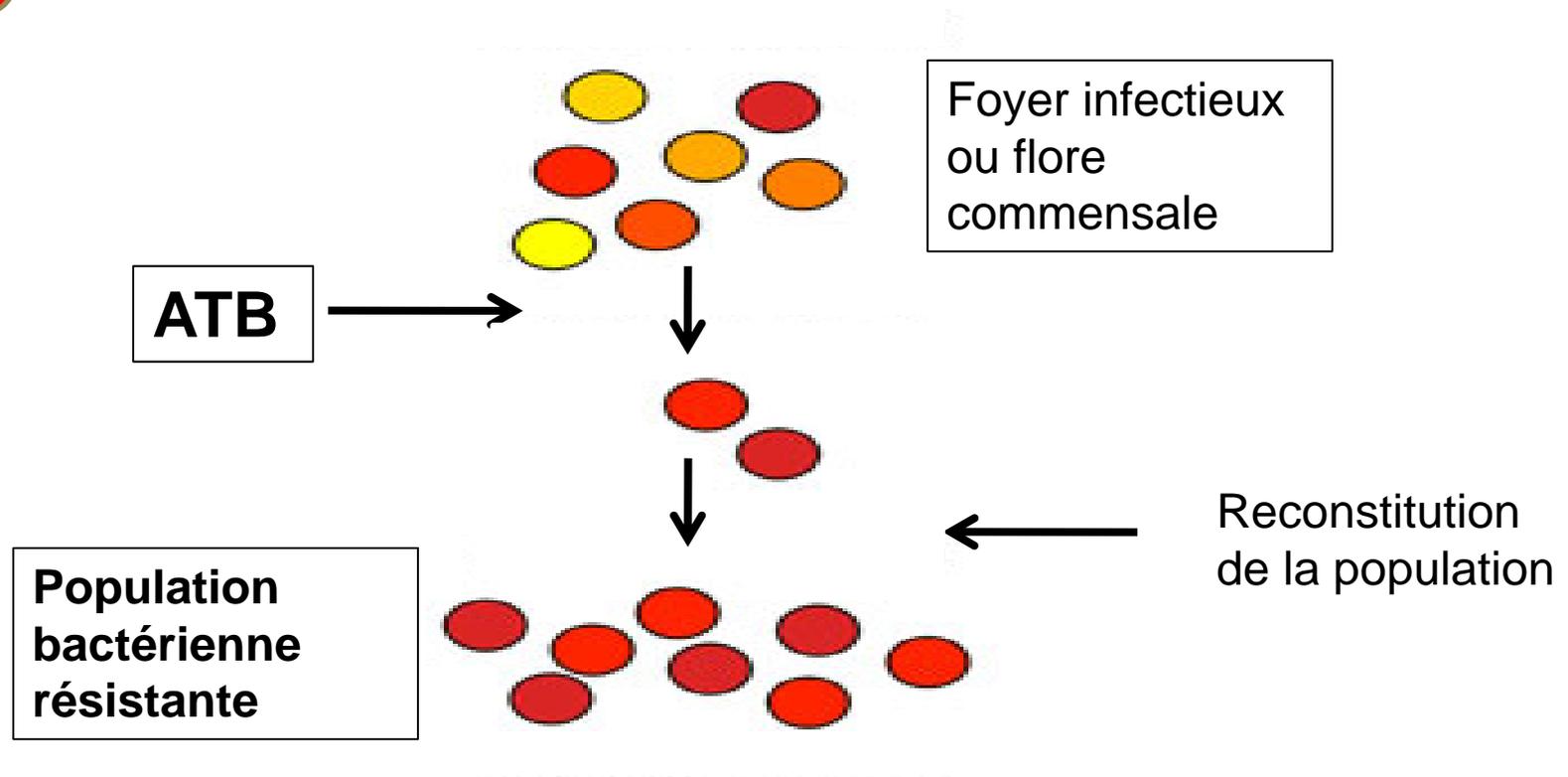
- **Résistances** aux antibiotiques ou enzymes de dégradation de l'antibiotique
- **Facteurs de virulence, d'adhésion**
- Secrétions de **toxines** pathogènes



# Schéma de sélection de mutants résistants

 Bactérie sensible

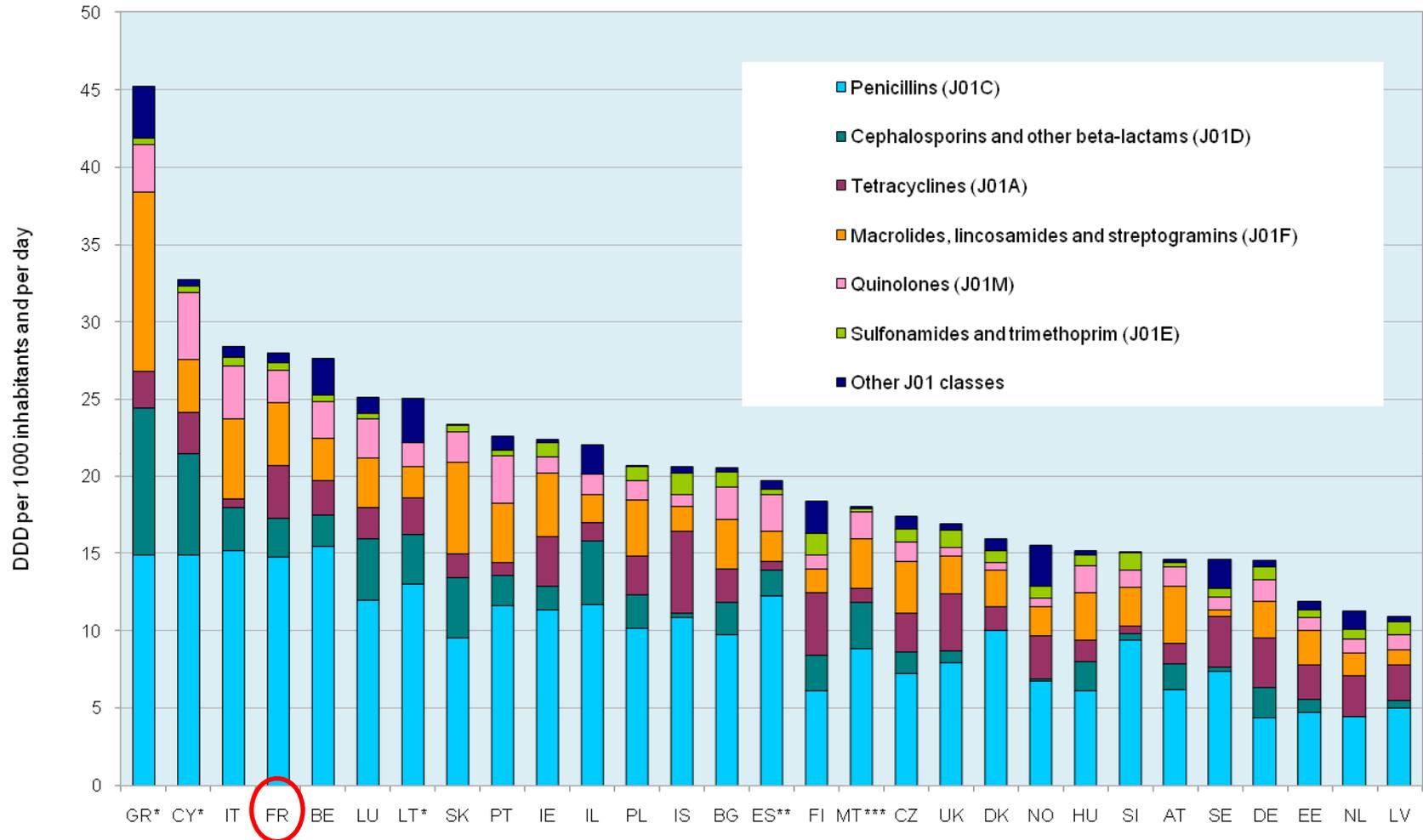
 Bactérie résistante à l'ATB



# Résistances bactériennes

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

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



# Usage vétérinaire des antibiotiques

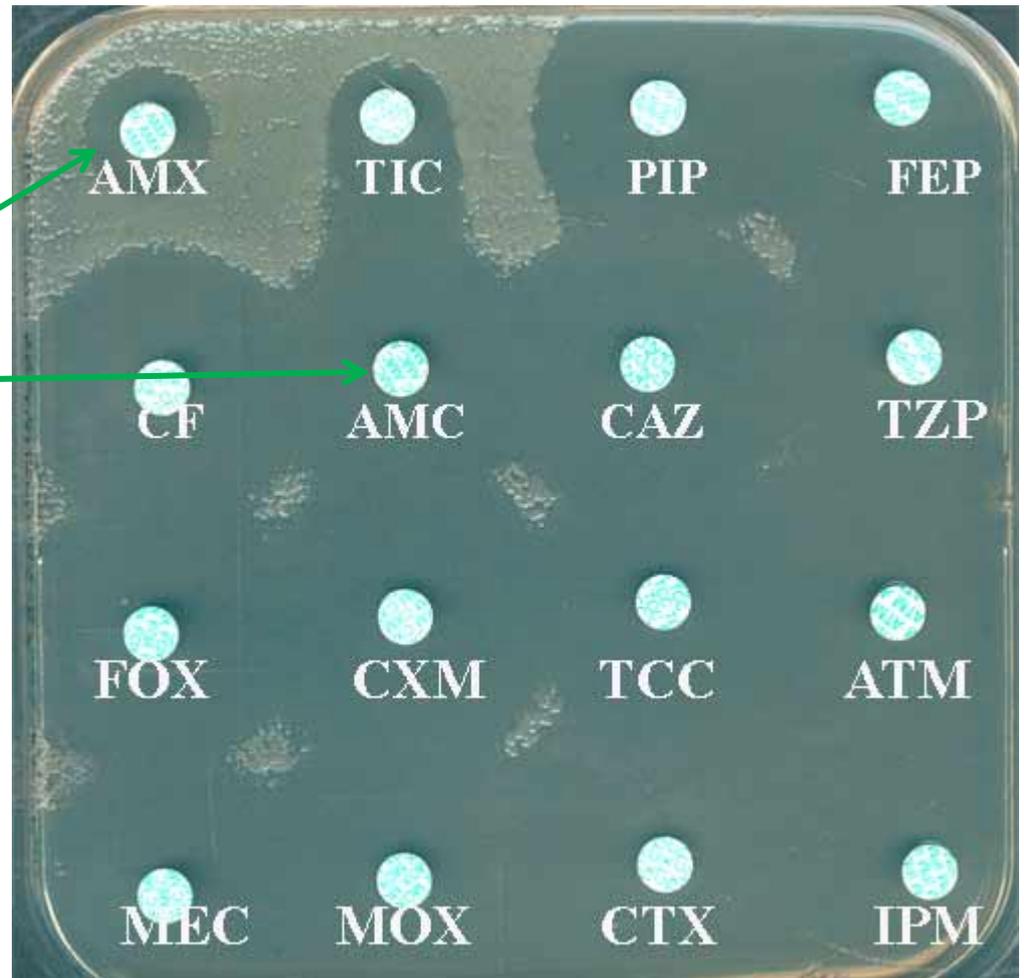
Usage des antibiotiques		ONERBA
Principaux Antibiotiques avec AMM en France, 2009		
Homme + animal	Homme uniquement	
Pénicillines G, V, M, A ; Céphalos.*	Carboxy- Uréidopéni. Monobact., Carbapén.	
Quinol et FluoroQ	Minocycline, Tigécycline	
Tétracycline, Doxycycline	Amikacine, Tobramycine	
Néom., Kanam., 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 $\beta$ lactamases

Inhibiteur des  $\beta$ lactamases  
= Ac. Clavulanique

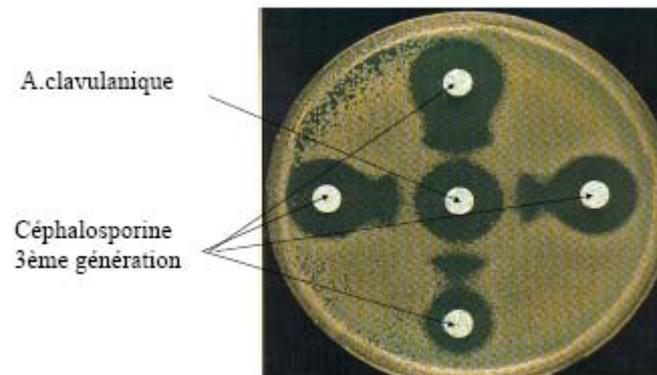


## Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community

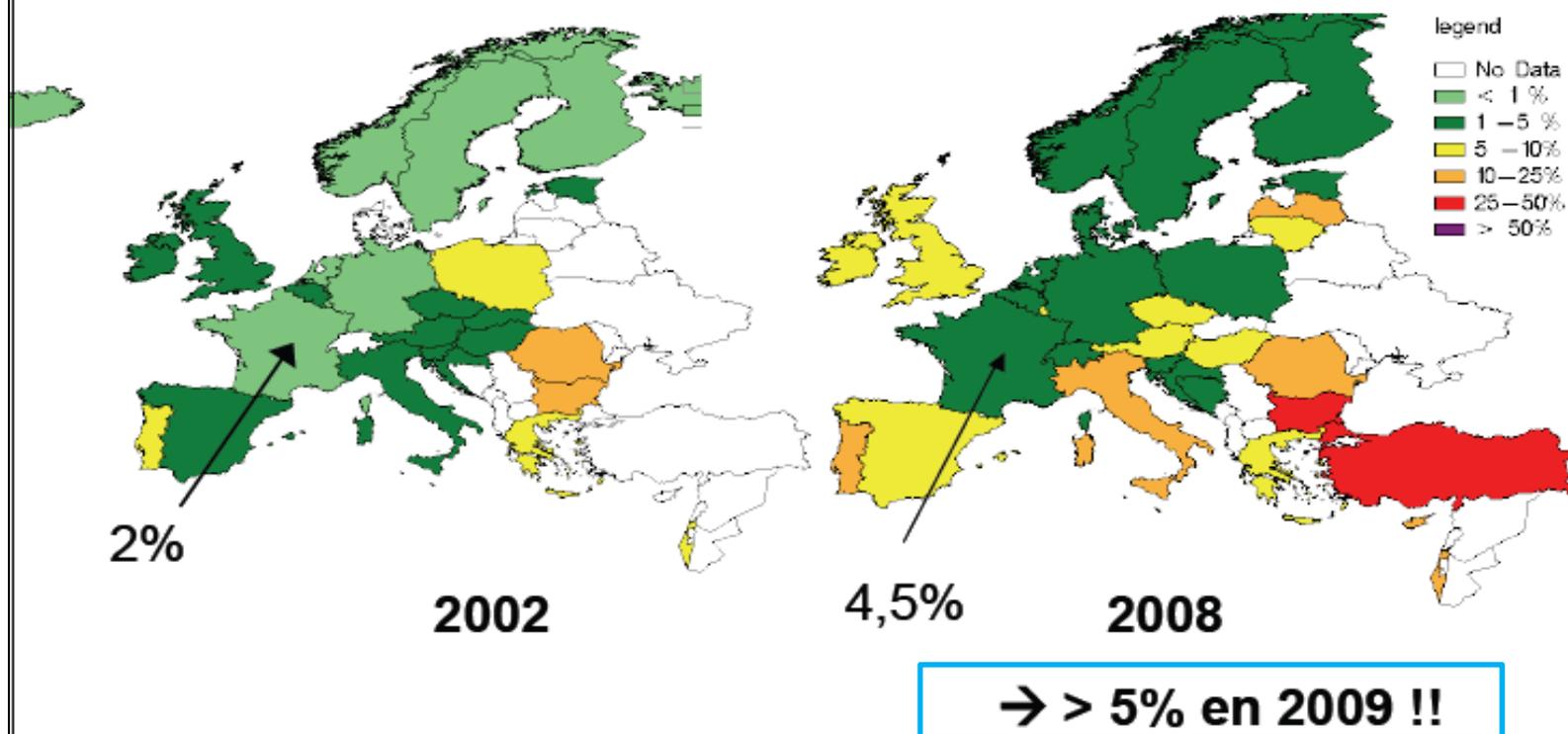
Johann D. D. Pitout<sup>1-3\*</sup>, Patrice Nordmann<sup>4</sup>, Kevin B. Laupland<sup>2,5,6</sup> and Laurent Poirel<sup>4</sup>

- BLSE

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

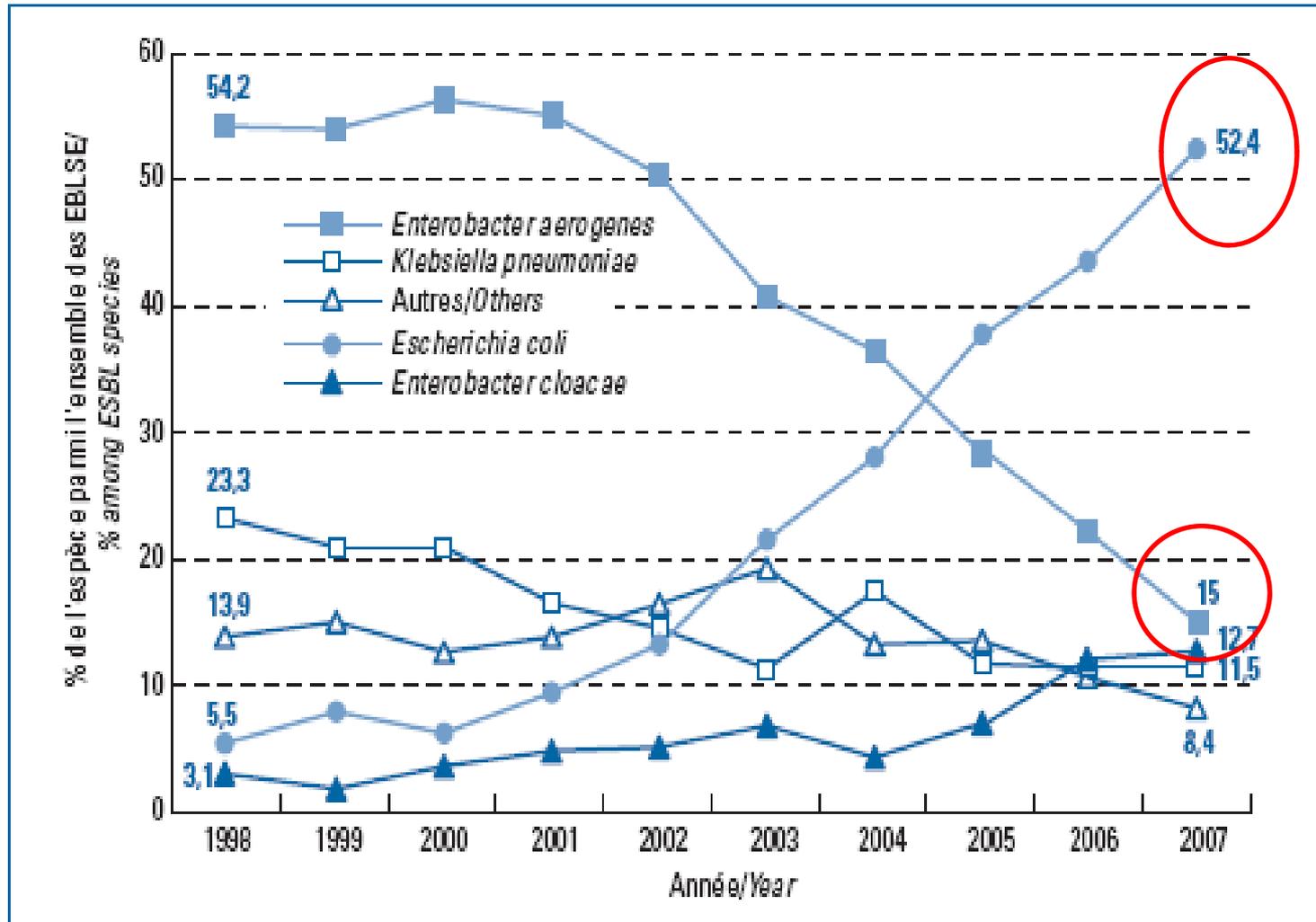


# EARSS : résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération dans les bactériémies

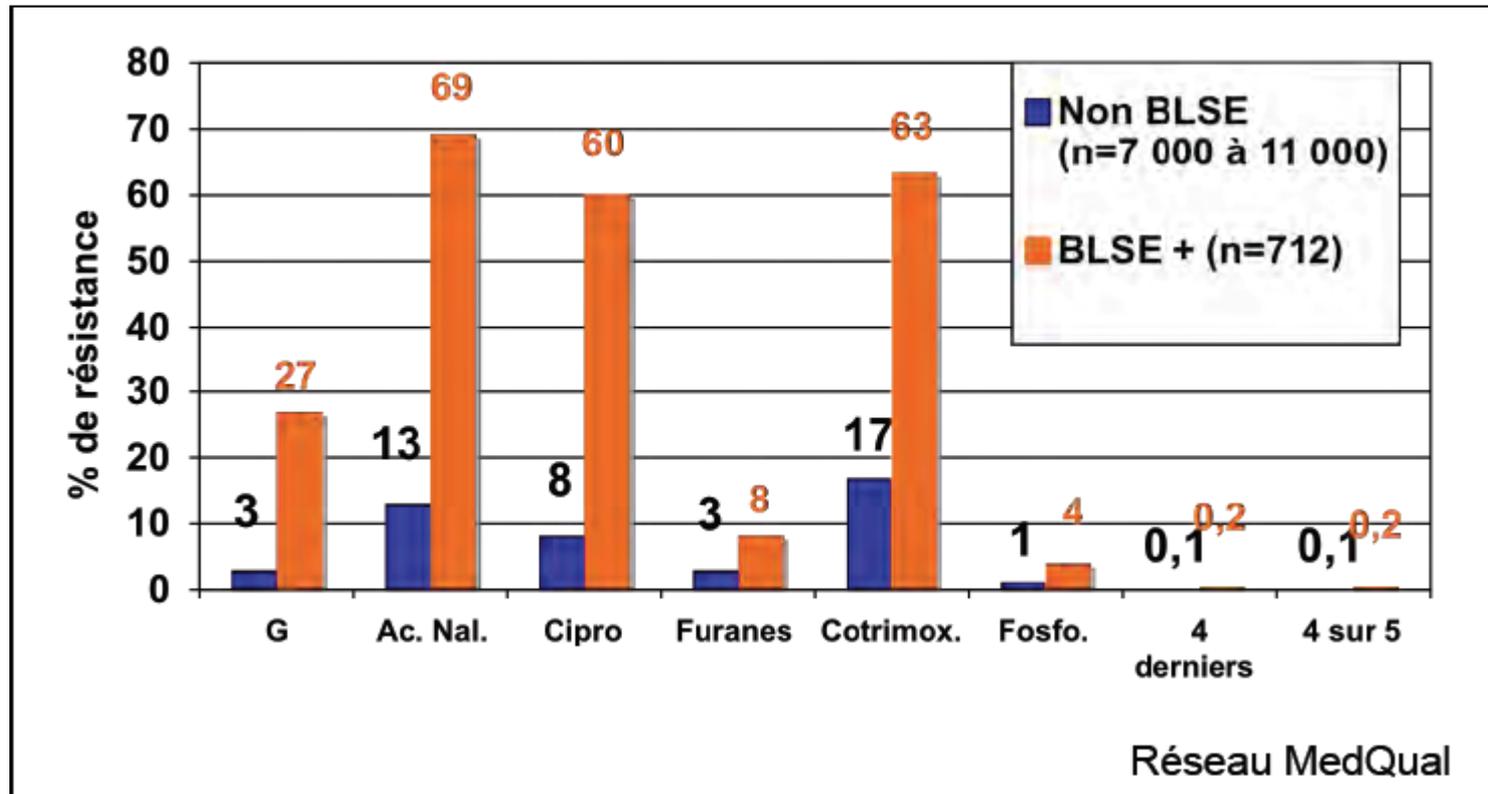


# E.Coli

## Résistance aux antibiotiques



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



# Carbapénèmes



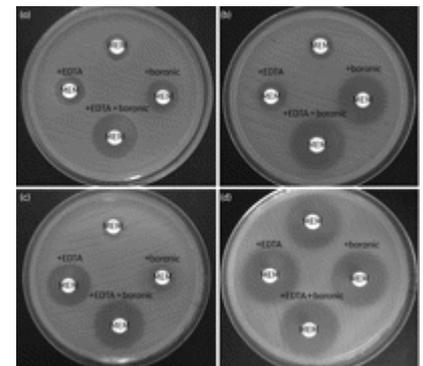
## Has the era of untreatable infections arrived?

David M. Livermore\*

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

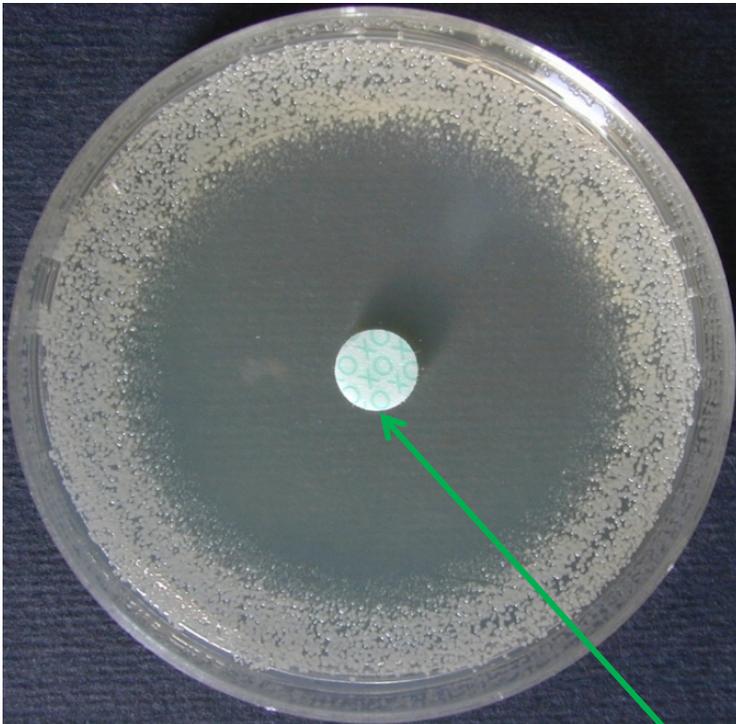
### • Carbapenemases

- 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**



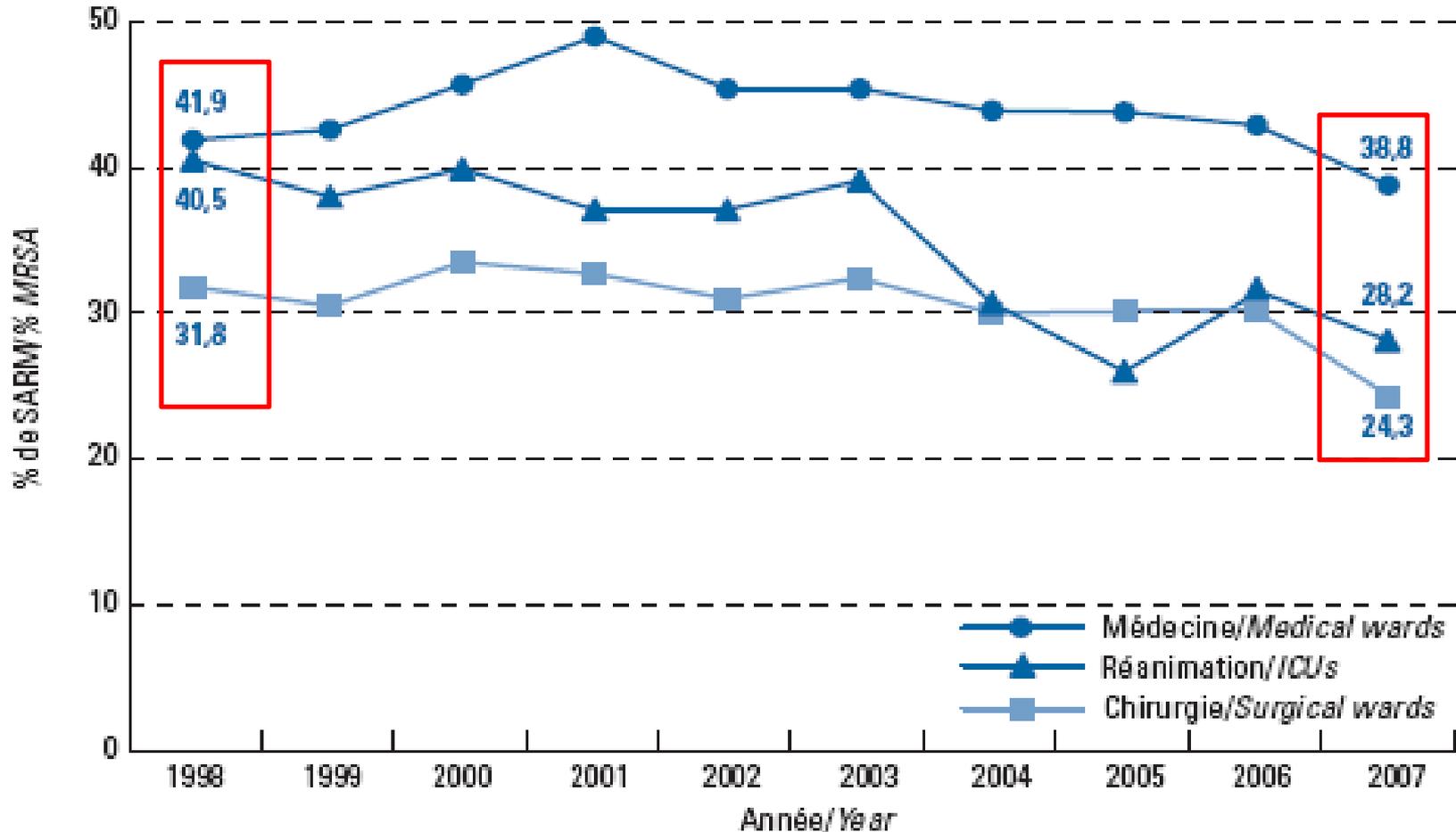
**S. Aureus métiR**



**Oxacillicine**

# *S. Aureus*

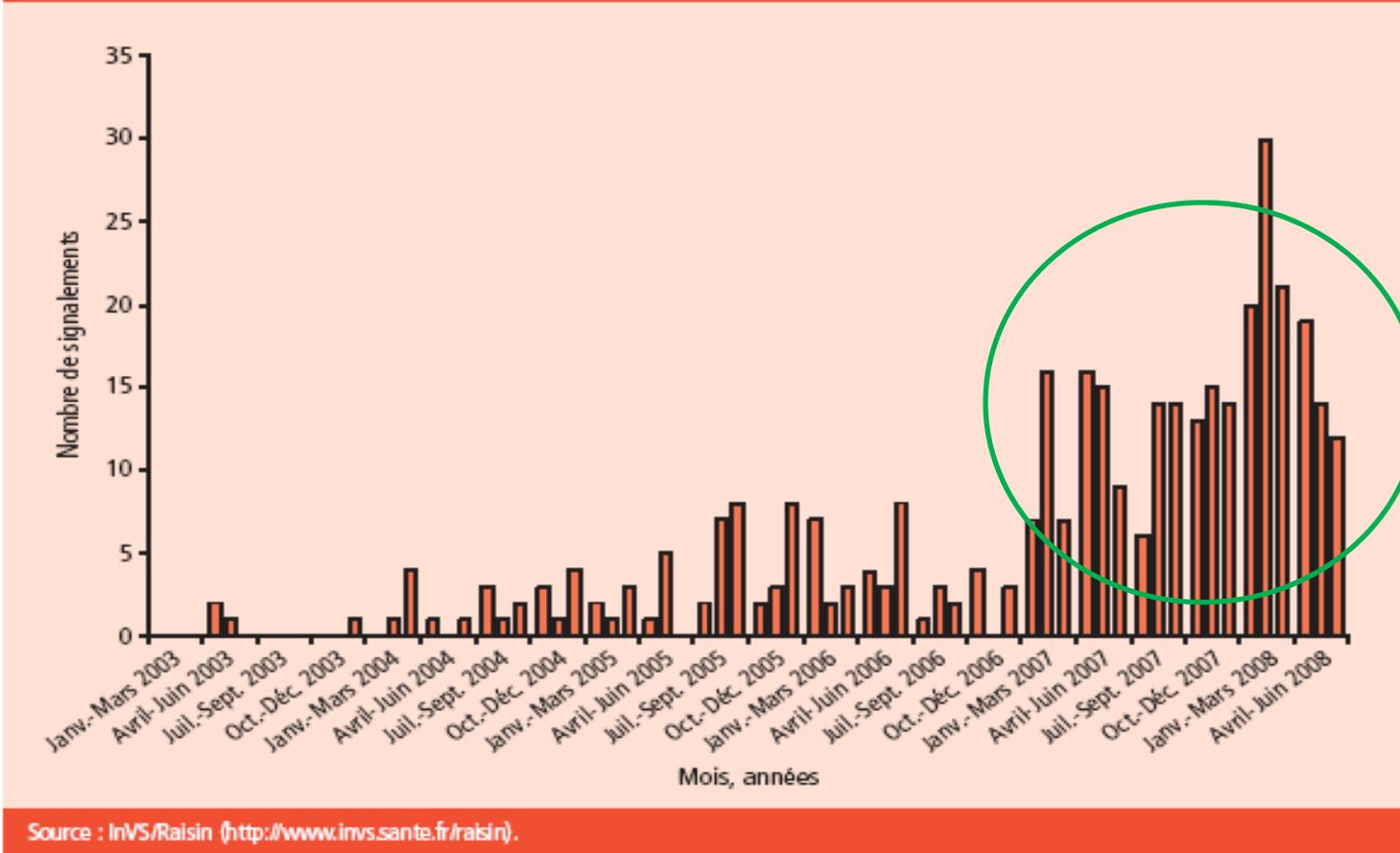
## Résistance aux antibiotiques



% 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)

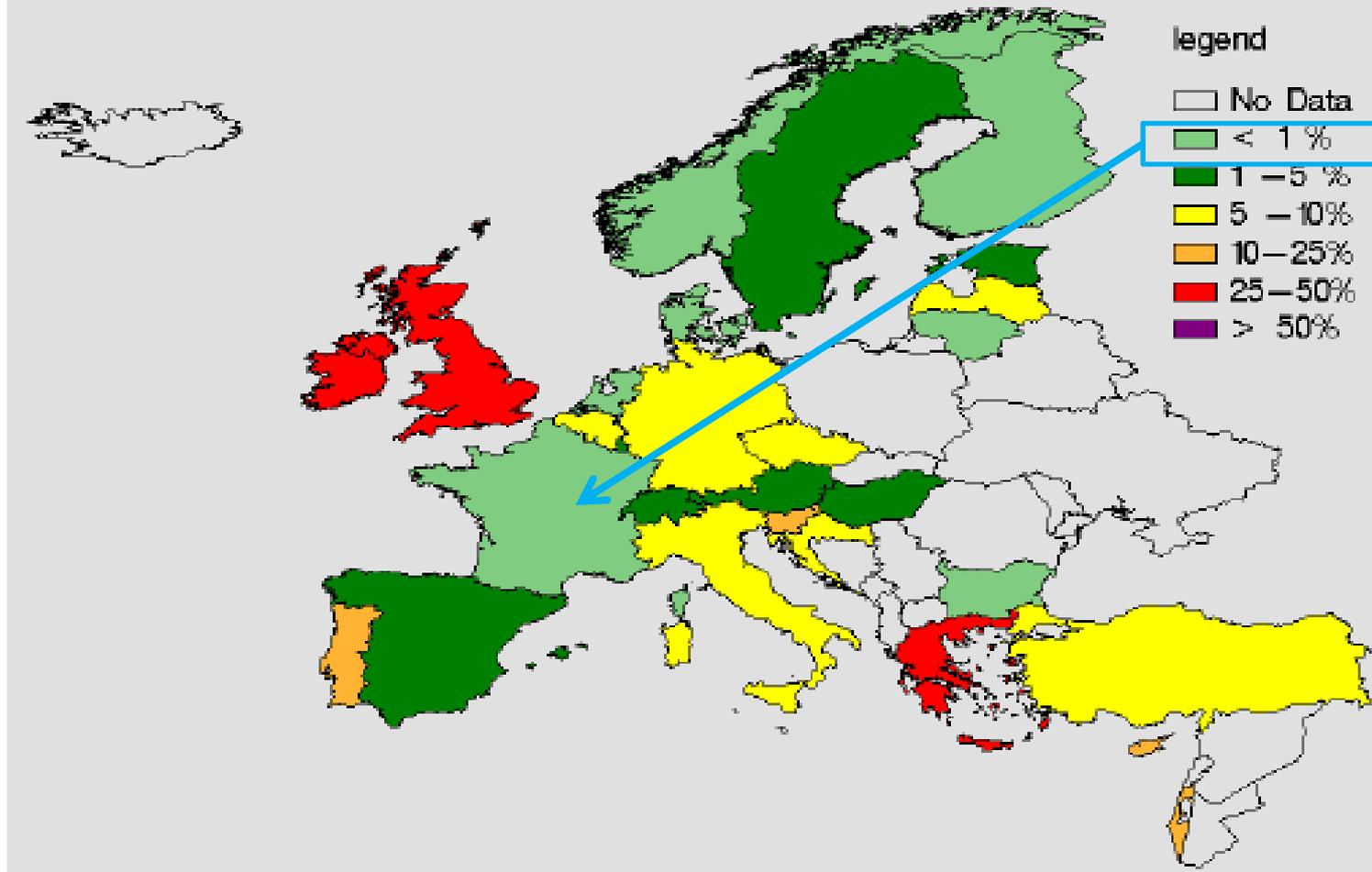


Source : InVS/Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin>).

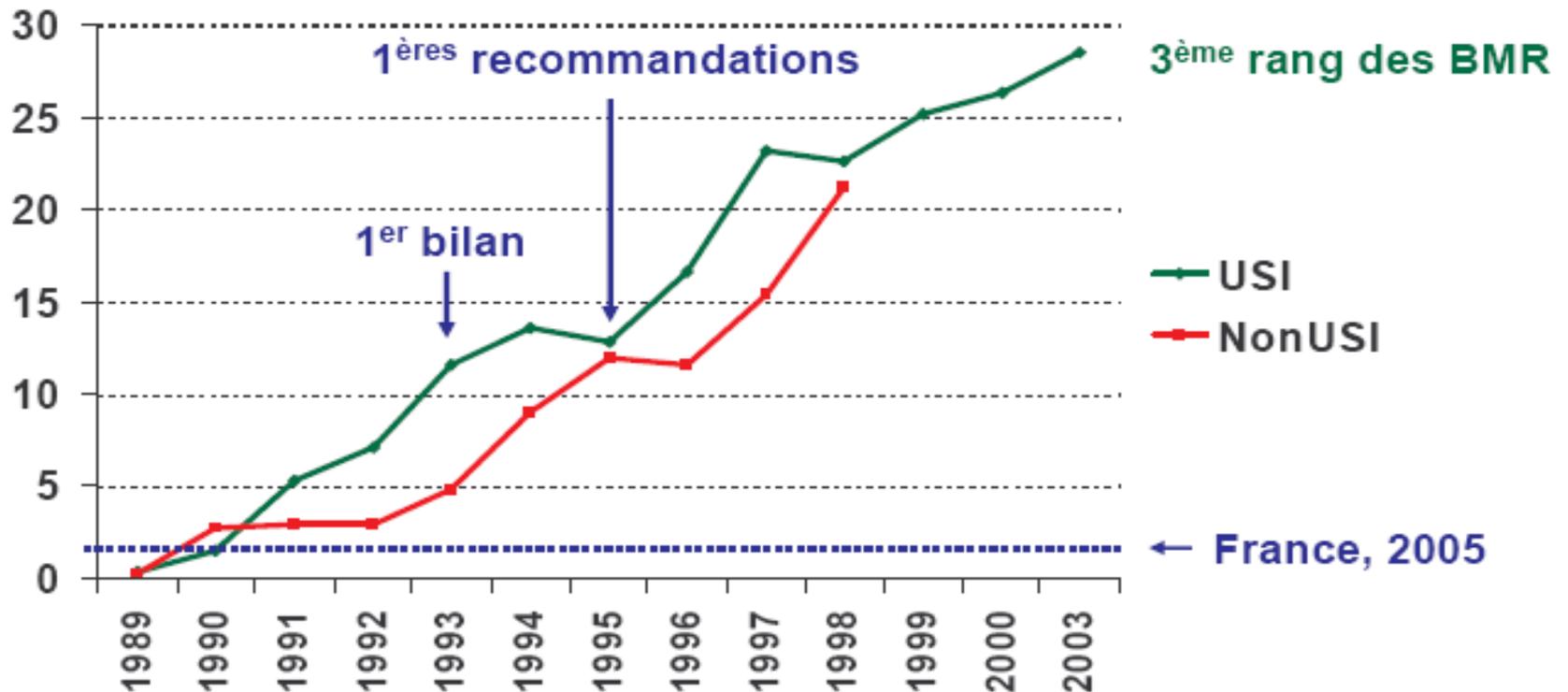
**Gènes de résistance de type Van**

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

(c) EARSS



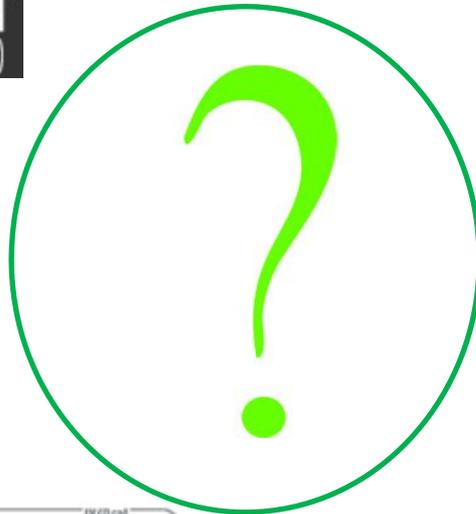
# Proportions de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, USA



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 ?**

