

RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

Pr. A. Philippon
Faculté de Médecine Paris Descartes

<http://www.microbe-edu.org/>

■ [Etudiants](#) ■ [Professionnels](#) ■ [Liens utiles](#) ■ [Glossaire](#) ■ [Partenaires](#)

CAMPUS DE MICROBIOLOGIE MÉDICALE

■ [Espace Etudiant](#)

COURS DE BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE

- [Introduction](#)
- [Anatomie - Structure](#)
- [Physiologie - Croissance](#)
- [Relations Hôte-Pathogène](#)
- [Génétique I](#)
- [Génétique II](#)
- [Génétique III](#)
- [Génétique IV](#)
- [Génétique V](#)
- [Antibiotiques I](#)
- [Antibiotiques II](#)
- [Antibiotiques III](#)
- [Antibiotiques IV](#)
- [Antibiotiques V](#)



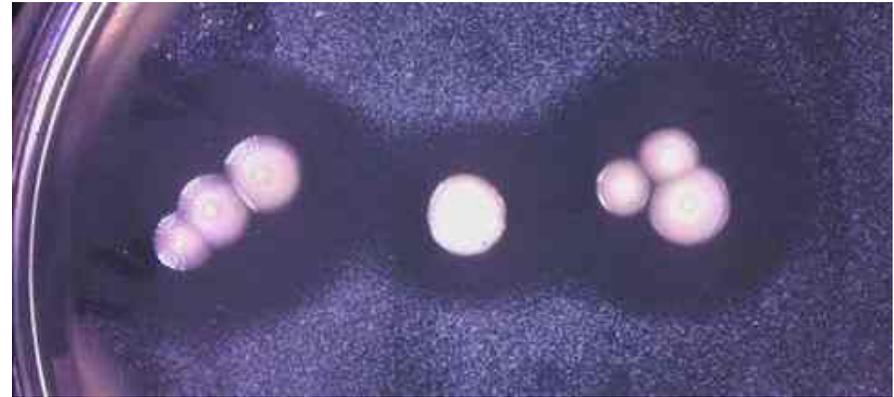
COURS DE BACTERIOLOGIE MÉDICALE

- [Bactéries anaérobies strictes](#)
- [Bartonella](#)
- [Bordetella](#)
- [Borrelia](#)
- [Brucella](#)
- [Campylobacter](#)
- [Chlamydia](#)
- [Clostridium difficile \(Nouveauté\)](#)
- [Coccobacilles à Gram-Négatif](#)
- [Corynebacterium](#)
- [Coxiella](#)
- [Entérobactéries](#)
- [Ehrlichia](#)
- [Francisella](#)

RAPPELS SUR LES ANTIBIOTIQUES

. Découverte de l'**antibiose** = antagonisme bactérien avec la bactériodie charbonneuse (Pasteur et Joubert, 1877).

E. coli/Brucella



. Le terme d'**antibiotique** a été proposé par Vuillemin (1889): "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie".

. **Erlich P.** suggéra l'intérêt possible des colorants de teinturerie dès 1885. Diverses colorations découvertes chez les bactéries.

Prix Nobel de Médecine 1908.

Premier traitement contre la syphilis.



. Le colorant prontosil ou rubiazol®, premier futur **sulfamide**, fut découvert par G. Domagk en 1932-1935 (Prix Nobel de Médecine, 1939).



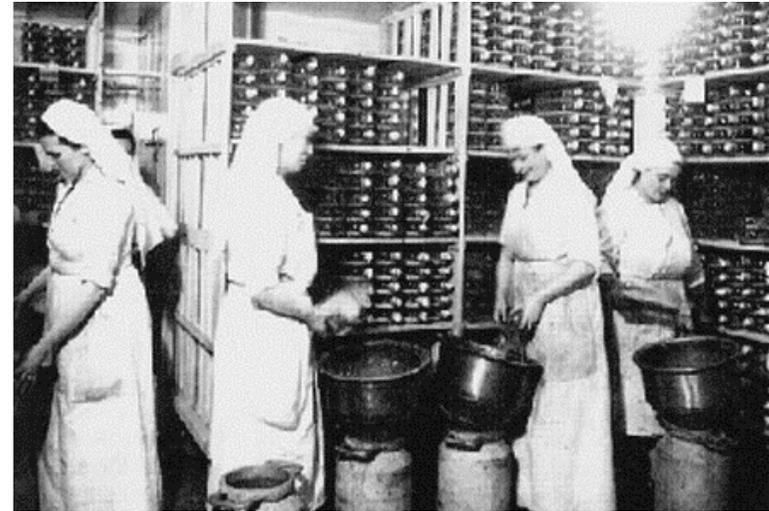
. Découverte de la **pénicilline G** par A. Fleming en 1928:
Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques.
(Prix Nobel de Médecine, 1945).



. **Purification** et usage en clinique de la pénicilline G dès 1938.

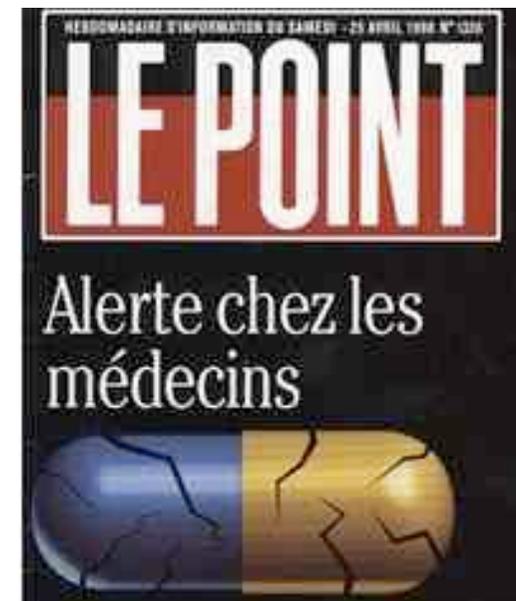
(H. Florey, E. Chain)

Prix Nobel de Médecine, 1945



. Le terme d'**antibiotique** a été proposé par R. Dubos (1940).

. Cette grande étape du progrès médical entraînant la découverte ultérieure de centaines de molécules a engendré l'**émergence rapide** de souches multirésistantes, d'où un usage des antibiotiques qui devra être de plus en plus raisonné.

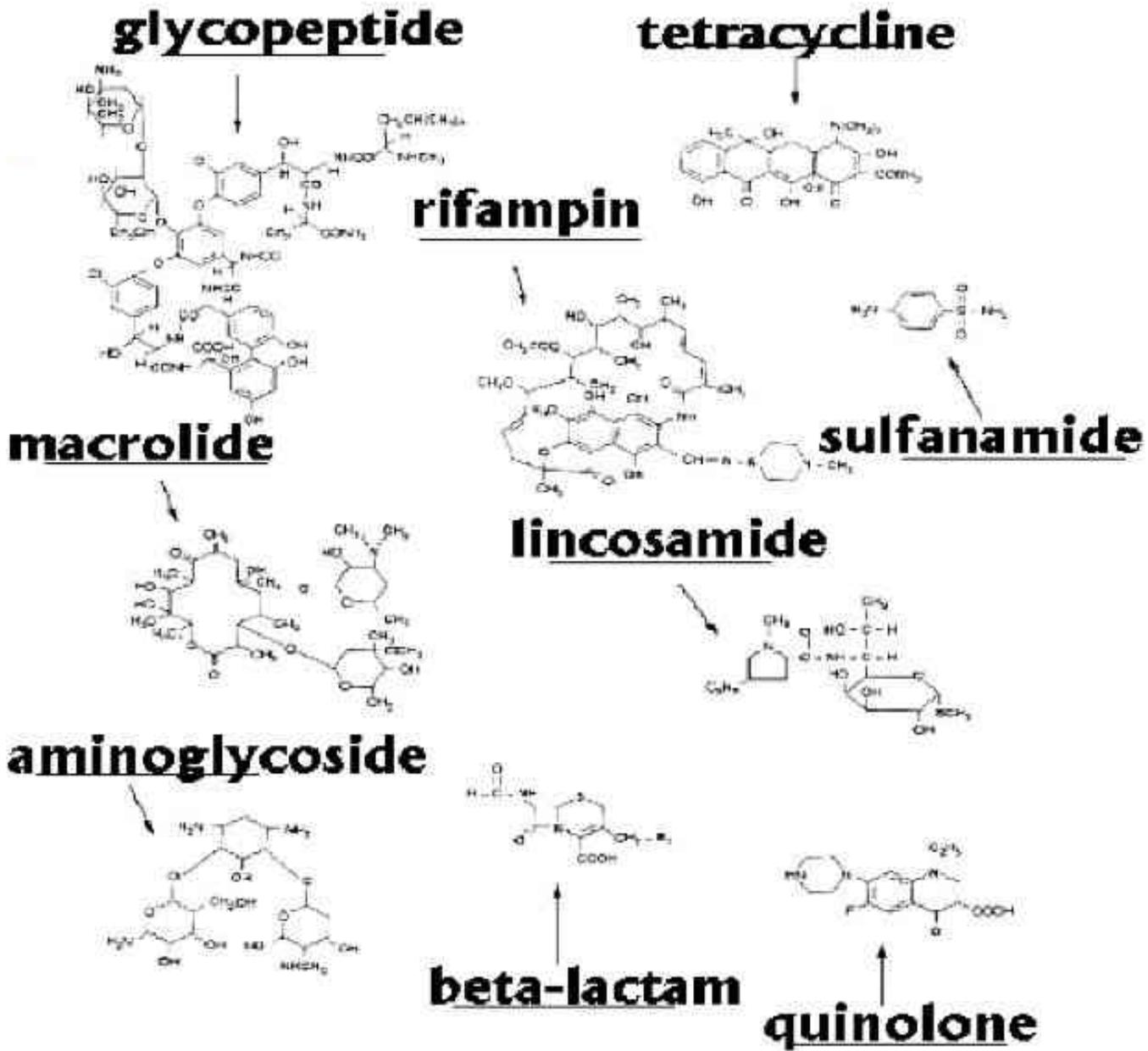


B - DEFINITIONS D'UN ANTIBIOTIQUE

- **WAKSMAN (1943)** : " toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes"
- **TURPIN ET VELU (1957)**: " Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines êtres pluricellulaires".

CLASSIFICATION

- 1. Origine
- 2. Nature chimique

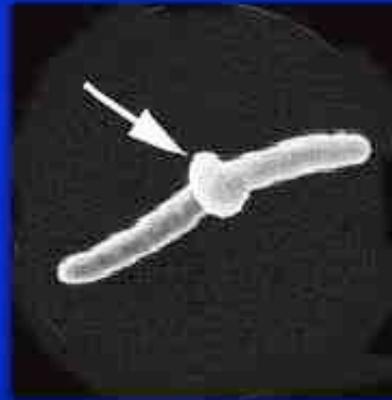


CLASSIFICATION (suite)

3. Modes d'action



4. Modalités d'action Bacteriostatique, Bactéricide, CMI, CMB...



5. Spectre d'activité

AB à spectre étroit

AB à large spectre

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fusidique	+	-



Les pénicillines

spectre étroit : pénicilline G

spectre très étroit : méticilline, oxacilline,

spectre large: ampicilline, amoxicilline

CLASSIFICATION (suite)

1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

«Pénicillines»: Pénames, carbapénèmes et oxapénames *

«Céphalosporines»: Céphèmes et oxacéphèmes

Autres : Fosfomycine, Glycopeptides, Bacitracine

2. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Polymyxines **Autres:** Gramicidines et Tyrocidine

3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques

Aminosides/aminoglycosides (aminosides-aminocyclitols)

Groupe MLS : Macrolides, Kétolides, Lincosamides, Streptogramines (MLS)

Autres : Tétracyclines, Chloramphénicol, Acide fusidique, Oxazolidinones

4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

Rifamycines

Quinolones

Autres: Novobiocine, 5-Nitroimidazoles

5. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

Sulfamides

Thrimétoprime

INTERET DE BIEN CONNAÎTRE LA CLASSIFICATION

La diversité des **dénominations communes internationales** (DCI) comme celles **commerciales** justifie une connaissance de la classification des antibiotiques, évitant par exemple une seconde prescription sans effet bénéfique.



Structures très voisines

Mêmes spectres anti-bactériens

Mêmes mécanismes d'inactivation (β -lactamase)

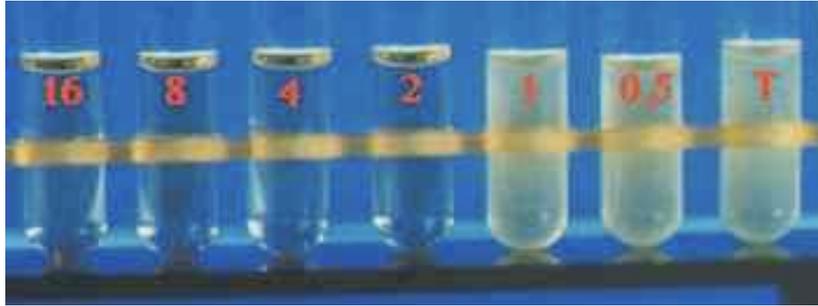
Pharmacocinétiques un peu différentes



Résistance croisée
Lecture interprétative

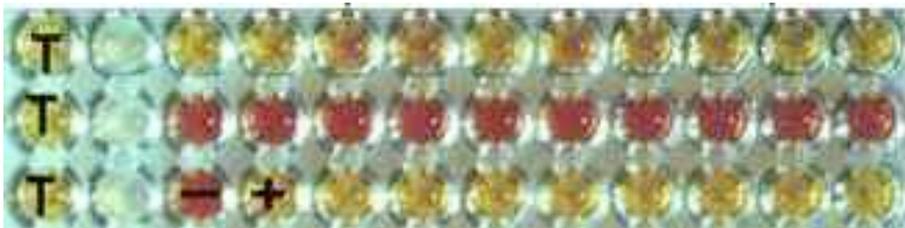
MESURE DE L'ACTIVITE IN VITRO

Concentration minimale inhibitrice (CMI)



Macrométhode de dilution en milieu liquide

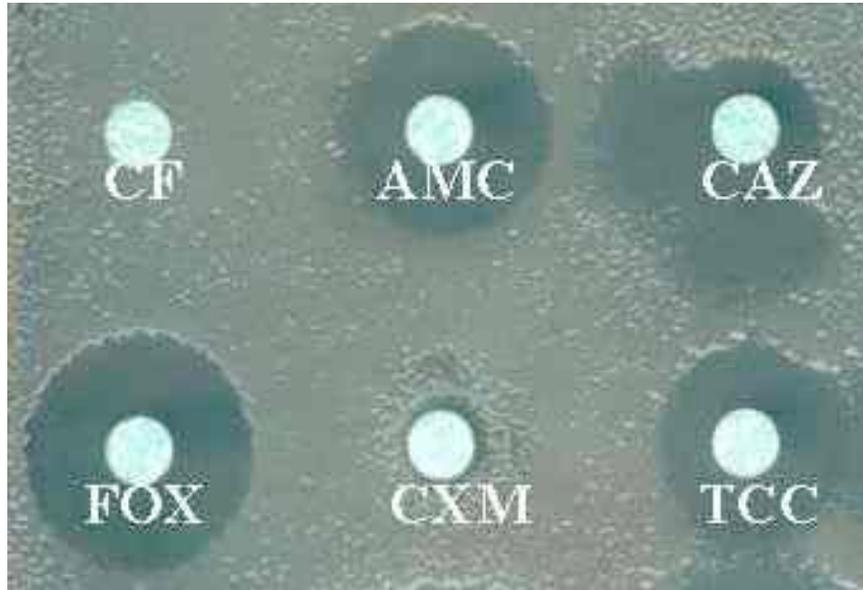
Plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne étudiée, les conditions de culture étant standardisées, exprimée en mg/L ou $\mu\text{g/ml}$



microméthode de dilution en milieu liquide

Mesure indirecte de la CMI

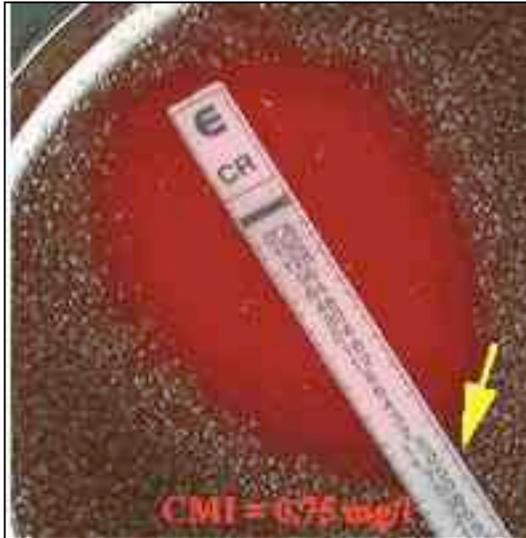
Méthode de diffusion ou méthode des disques



Méthode simple, pratique
Souple.....
Mais nombreuses variables



E-test



AUTRES MODALITES



Automates



RAPPEL SUR LA RESISTANCE

- **1945 - 1975** : Evoquer les problèmes de la résistance des bactéries aux antibiotiques suscitait peu d'intérêt auprès du monde médical. La **résistance** n'était surtout évoquée que lors d'un **échec clinique**. Il est vrai que la découverte continuelle de nouveaux antibiotiques quelquefois au spectre limité (**résistance naturelle**) rendait la menace peu crédible. L'hygiène était même en voie de disparition dans les hôpitaux compte tenu du succès des antibiotiques



Cependant les microbiologistes ressentaient les menaces de la **résistance acquise** des bactéries

Caractéristiques de la résistance acquise chez les bactéries

1/ Emergence rapide de qq souches résistantes après leur introduction

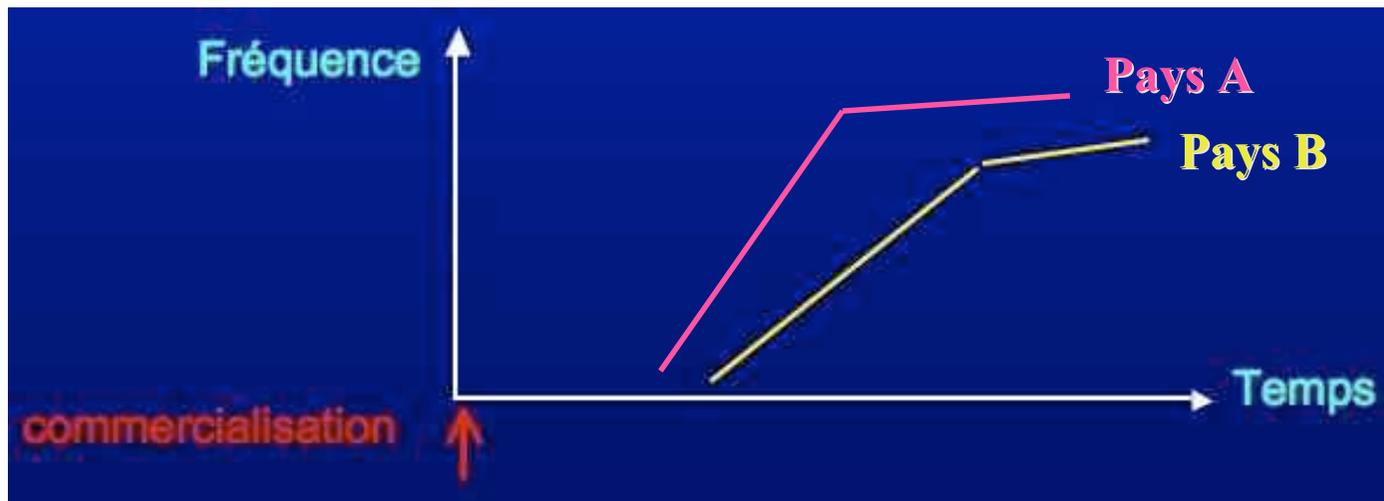
Mise sur le marché

Pénicilline G (1942)
Méticilline G (1961)
Ampicilline G (1962)
Céphalosporines 3G (1980)

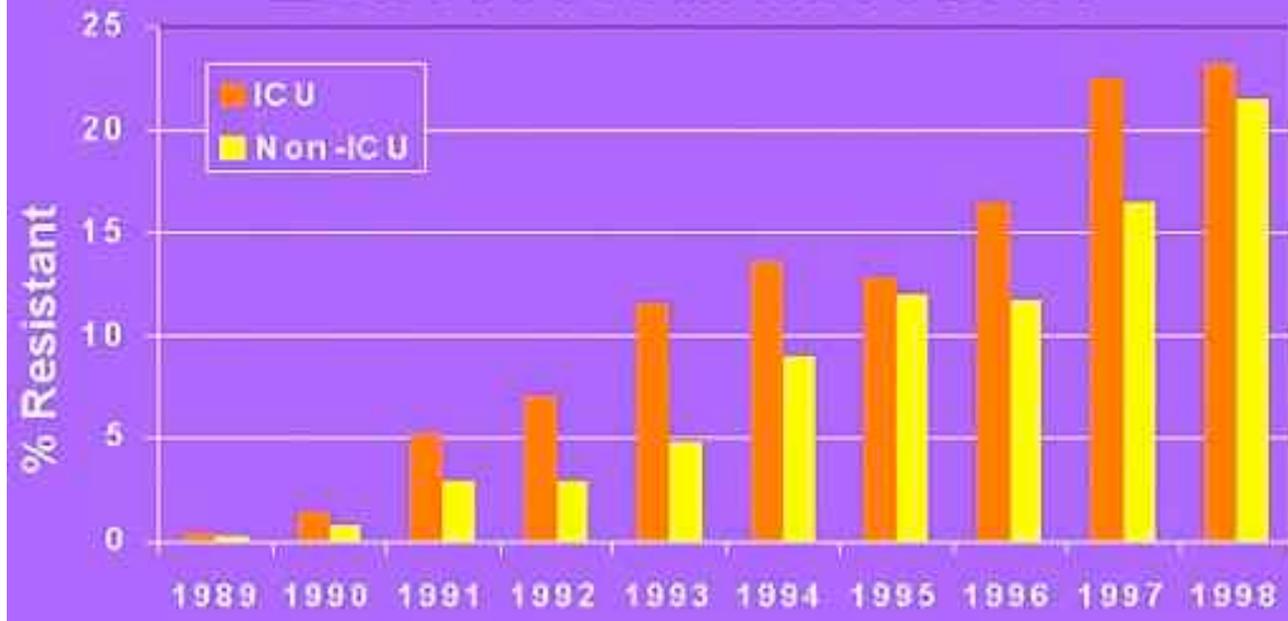
Résistance découverte

Staphylocoque doré (1943)
Staphylocoque doré (1962)
Entérobactéries (1964)
Entérobactéries (1981)

2/ Fréquence souvent en rapide augmentation, variable selon l'antibiotique Mais aussi l'espèce bactérienne



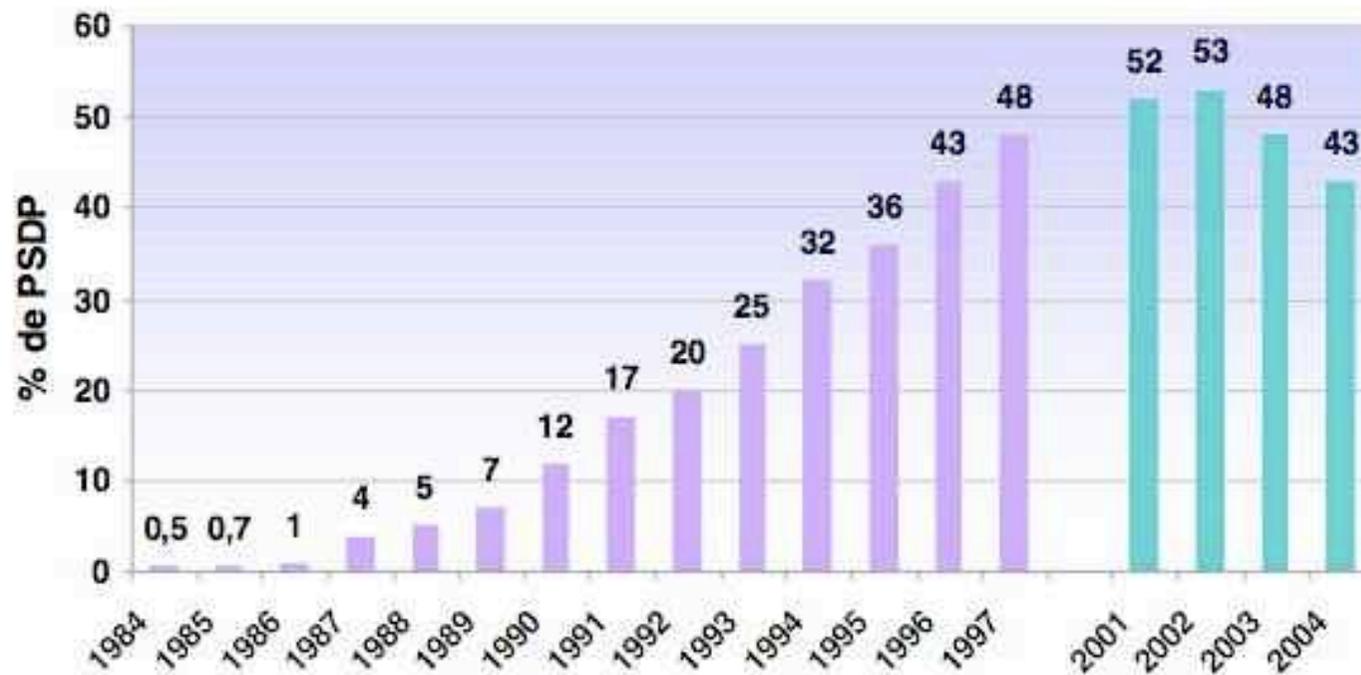
Emerging Vancomycin-resistant Enterococcal Infections*



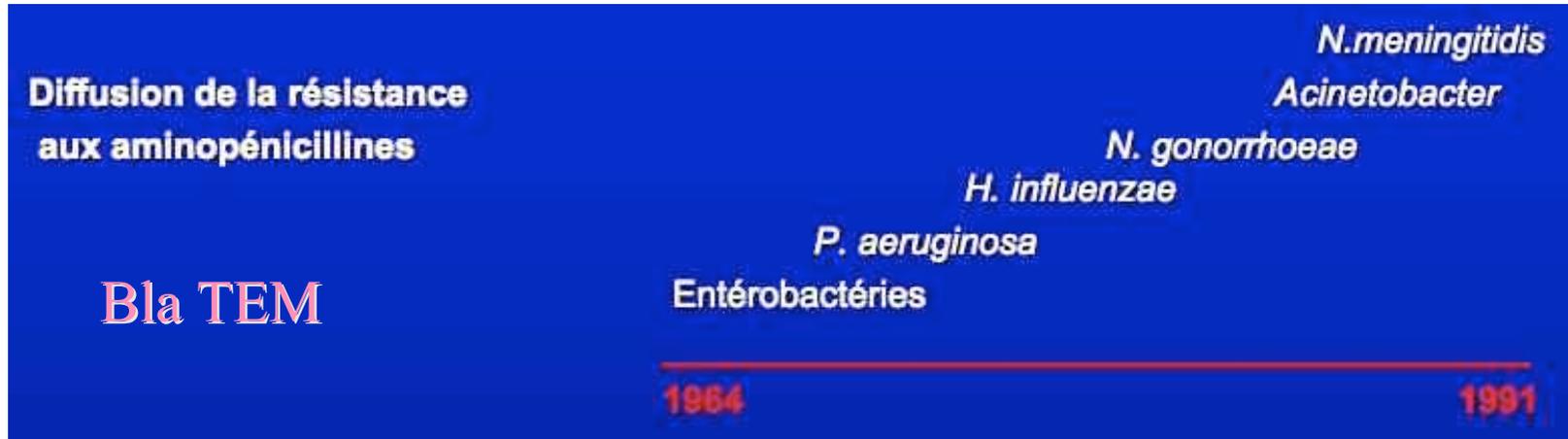
NNIS - CDC

Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques

S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France (CNRP)



3/ Résistance avec diffusion épidémique de gènes (sauf FQ)



Résistance extrachromosomique, plasmidique, transposable.....

4/ Addition de mécanismes de résistance, donc les bactéries sont devenues de plus en plus résistantes (BMR).

!

Résistance croisée et associée

5 / Résistance modulable par évolution: B-Lactamases BLSE, IRT



Résistance chromosomique, constitutive.....



**Les nuages s'accumulent.....
Depuis les années 85.....**



CDC expands campaign against overuse of antibiotics

June 1, 2000
Web posted at: 5:57 p.m. EDT (2157 GMT)

From staff reports

ATLANTA (CNN) -- In an effort to fight drug-resistant bacteria, the U.S. Centers for Disease Control and Prevention is expanding its campaign to reduce the number of unnecessary antibiotic prescriptions.

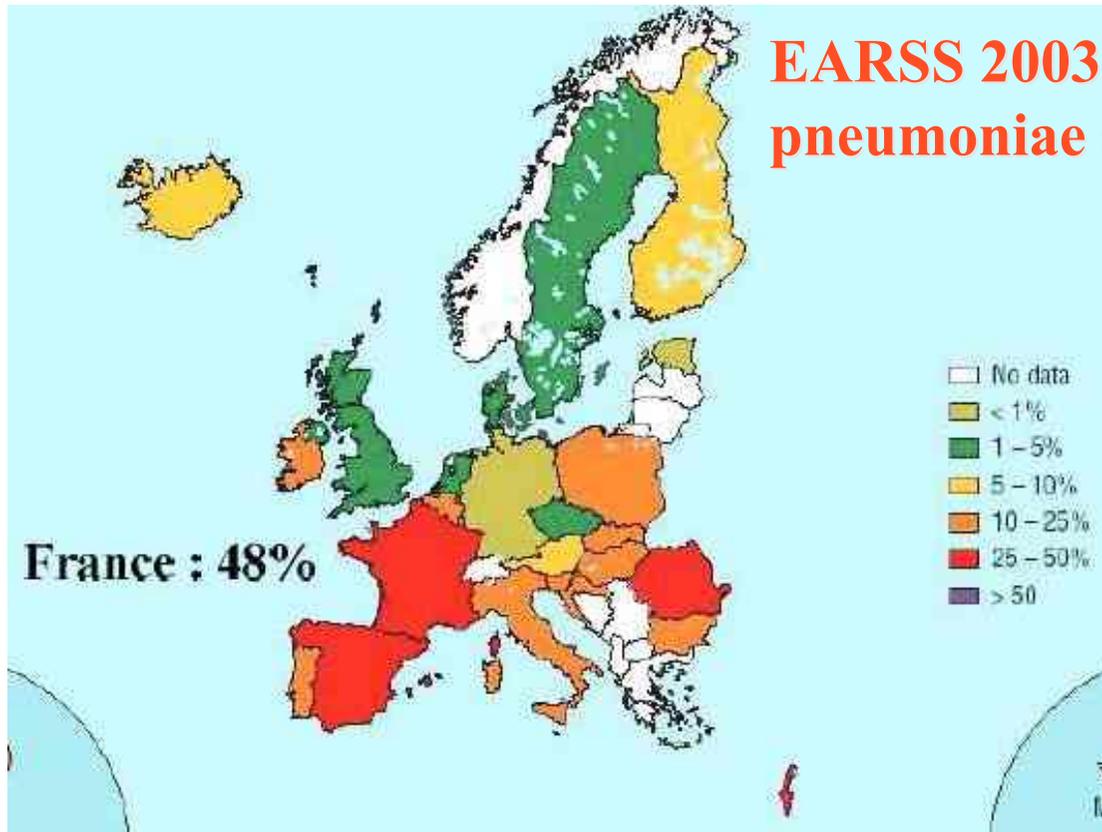


This Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance (Action Plan) was developed by The Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. The Task Force, created in 1999, is co-chaired by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Food and Drug Administration (FDA), and the National Institutes of Health (NIH) and also includes the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centers for Medicare Medicaid Services (CMS), the Health Resources and Services Administration (HRSA), the Department of Agriculture (USDA), the Department of Defense (DoD), the Department of Veterans Affairs (VA), and the Environmental Protection Agency (EPA).

**Restriction des prescriptions
médicales (USA)**

Problème de santé publique

EARSS 2003 : Infections invasives à *S. pneumoniae* sensibles à la pénicilline



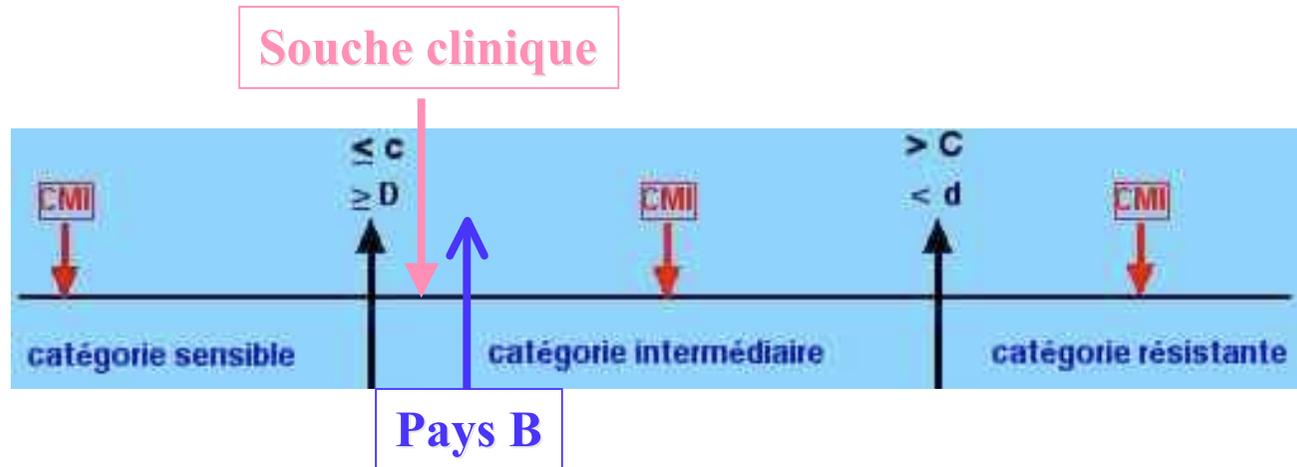
**EUROPEAN WORKSHOP
"PUBLIC AWARENESS CAMPAIGNS ON THE PRUDENT
USE OF ANTIBIOTICS"**

6-7 November 2008

RESISTANCE ACQUISE : DETECTION



Antibiogramme
Avec les catégories S, I ou R



Concentrations critiques : c, C
Diamètres cliniques: D, d

RESISTANCE : TYPES

clinique

naturelle

acquise

croisée

génétique

chromosomique

extrachromosomique

plasmidique

transposable

associée

inductible

constitutive

bas niveau/haut niveau

RESISTANCE CLINIQUE

= expression de la résistance in vivo par l'échec thérapeutique

Exemples de discordance In Vitro - In Vivo

1/ *Enterococcus faecalis* S in vitro au C3G

2/ *Klebsiella pneumoniae* S in vitro aux uréidopénicillines

3/ *Brucella* S in vitro aux pénicillines A, aminosides

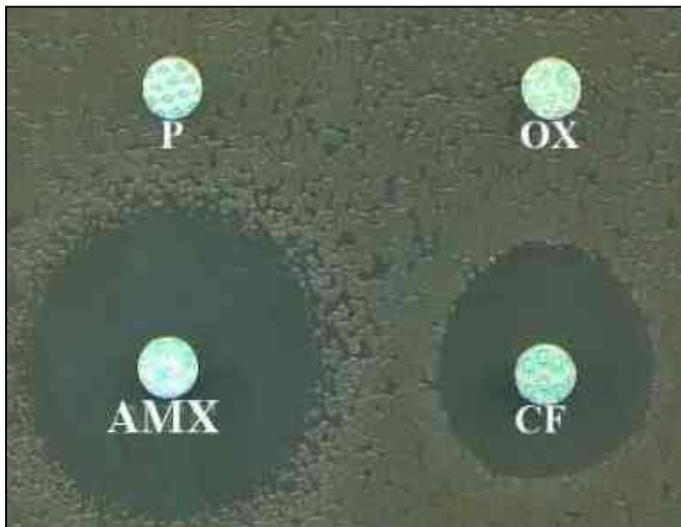
RESISTANCE NATURELLE Syn. R. intrinsèque

Existence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, donc propres à l'espèce. Elle **permet de définir le spectre** clinique d'un antibiotique.

Exemple 1 : les macrolides comme l'érythromycine n'est pas active vis-à-vis des Bacilles à Gram -

Exemple 2 : les quinolones ne sont pas actives vis-à-vis des Gram +

Exemple 3 : Pénicilline G (P) et oxacilline (OX) sont à spectre étroit, PAS Amoxicilline (AMX) et Céfalotine (CF)



Escherichia coli
Antibiogramme (Diffusion)

CONSEQUENCES

- Intérêt taxonomique de l'antibiogramme
- Choix précis des antibiotiques à tester

Exemple de l'entérocoque (*Streptococcus. faecalis*)

Liste standard	
<i>Staphylococcus spp.</i> ⁵	<i>Enterococcus spp.</i> ⁶
Pénicilline G	Ampicilline
Oxacilline	Gentamicine
Céfoxitine ou Moxalactam	Nitrofuranes
Gentamicine	Vancomycine (H)
Erythromycine	Teicoplanine (H)
Lincomycine	
Pristinamycine ou Quinupristine-dalfopristine (H)	
Fluoroquinolones	
Acide fusidique	
Cotrimoxazole	

RESISTANCE ACQUISE

Acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible

EXEMPLES

<i>Staphylococcus aureus</i>	Pénicilline G	90% des souches R
<i>Escherichia coli</i>	Pénicillines A	50-60% des souches R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pénicillines C/U	40-90% des souches

Connaître la prévalence par :

- . Pays
- . Espèce
- . Homme, animal
- . Type d'infection



MENU

<http://www.onerba.org/>

Bactéries

- Campylobacter jejuni
- Campylobacter spp.
- Citrobacter freundii
- Citrobacter koserii
- Enterobacter aerogenes
- Enterobacter cloacae
- Enterococcus faecalis
- Enterococcus faecium

Antibiotiques

- Acide fusidique
- Acide nalidixique
- Acide oxolinique
- Acide pipémidique
- Amikacine
- Amoxicilline
- Amoxicilline + acide

Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
REUSSIR	Escherichia coli
REUSSIR	Escherichia coli
REUSSIR	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Microbiologistes d'Ile de France	Escherichia coli
Escherichia coli	Escherichia coli
RESABO	Escherichia coli



The European Antimicrobial Resistance Surveillance System

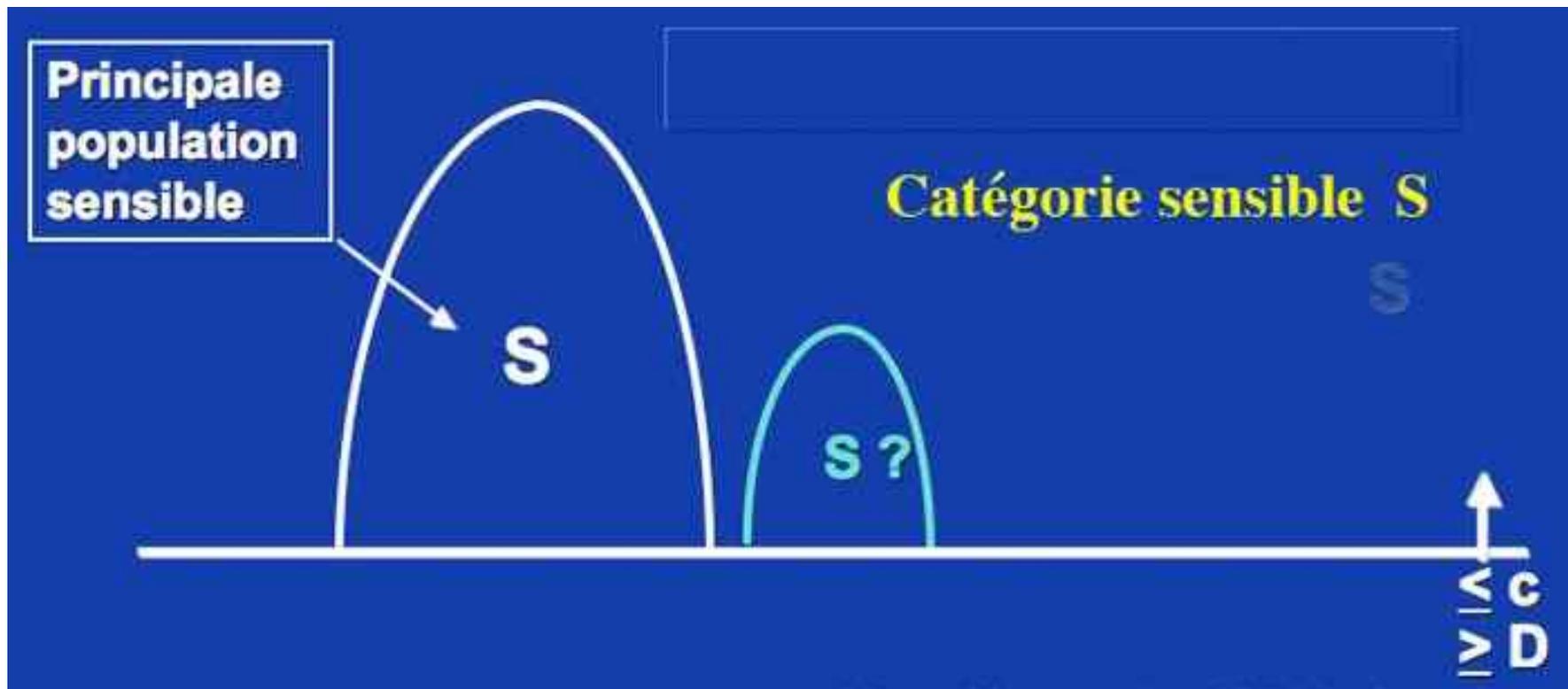
EARSS is a European wide network of national surveillance systems, providing reference data on antimicrobial resistance for public health purposes. This network receives funding from the European Commission's Directorate-General for Health and Consumer Affairs (DG SANCO).

<http://www.rivm.nl/earss/>

RESISTANCE GENETIQUE

Modification du patrimoine génétique entraînant des augmentations limitées de CMI (X 3-5), souvent peu apparente

De légères modifications du patrimoine génétique d'une bactérie peuvent entraîner une **moindre sensibilité** à un antibiotique ou plusieurs de la même famille ou de plusieurs selon le mécanisme. Celles-ci sont révélées lors de la détermination de CMI ou par une diminution des diamètres d'inhibition (antibiogramme par diffusion/méthode des disques). L'échec clinique n'est souvent pas encore rapporté.



CONSEQUENCE 1

Principale
population
sensible

LECTURE INTERPRETATIVE



EXEMPLES :

- S. aureus Pase +
- H. influenzae Pase +
- E. coli, P. mirabilis Pase +
- K. pneumoniae BLSE.....

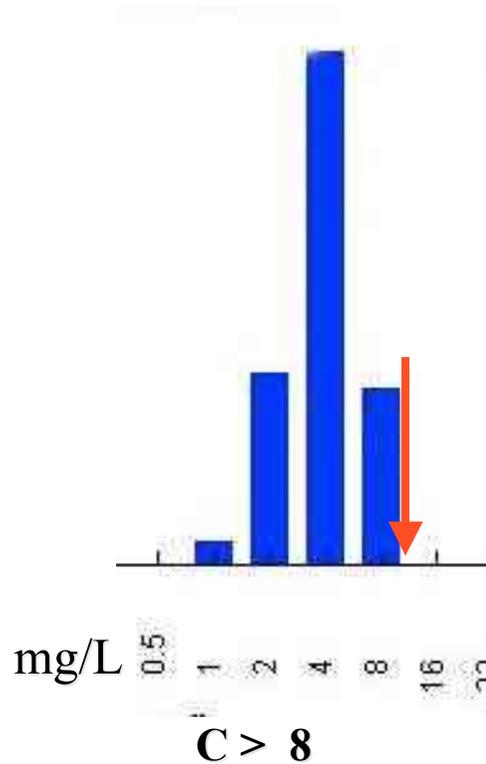
CONSEQUENCE 2 : Epidemiological cutt-off value (EC)

Cette sensibilité modifiée d'une espèce a été prise en compte dans la définition de l'EC

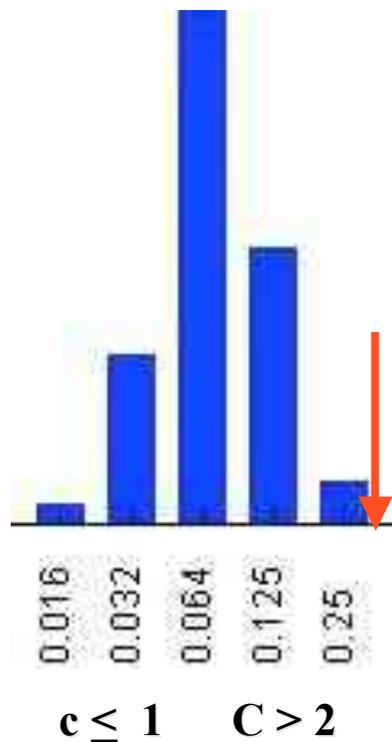


www.eucast.org/

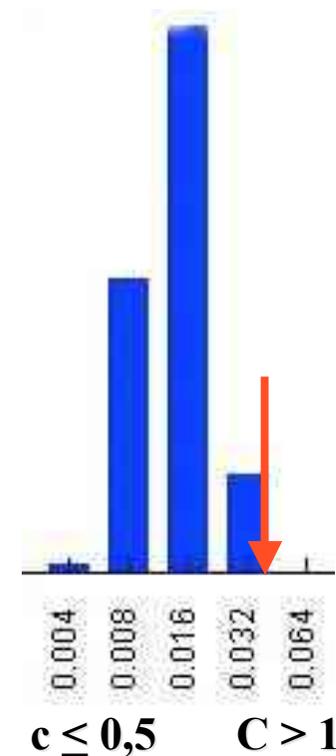
amoxicilline



céfotaxime
Escherichia coli



ciprofloxacine



RESISTANCE CROISEE

Fait référence au spectre d'inactivation lié à un **même mécanisme de résistance** vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe → lecture interprétative de l'antibiogramme



Exemple 1

. Les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont naturellement de phénotype "pénicillinase de bas niveau" avec une résistance à l'amoxicilline et à la ticarcilline.

. La résistance est croisée entre aminopénicillines (ampicilline, métampicilline.... entre carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline).

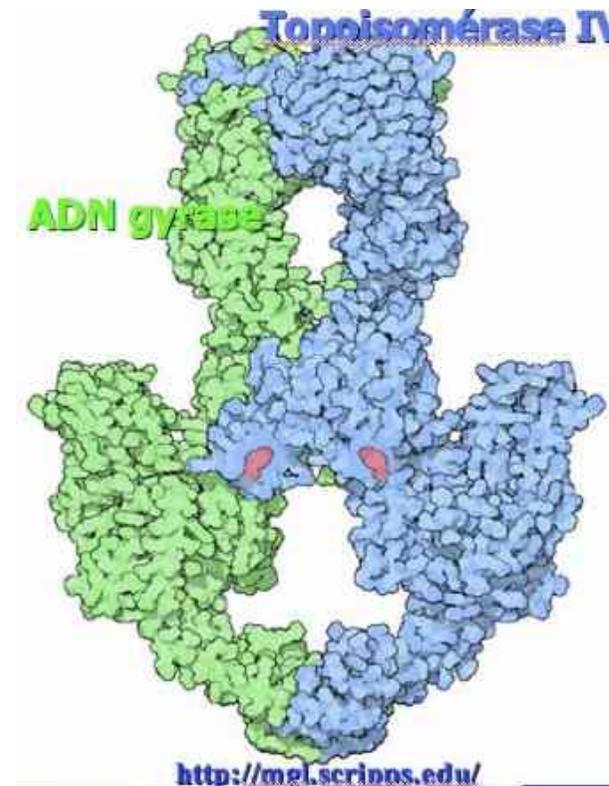
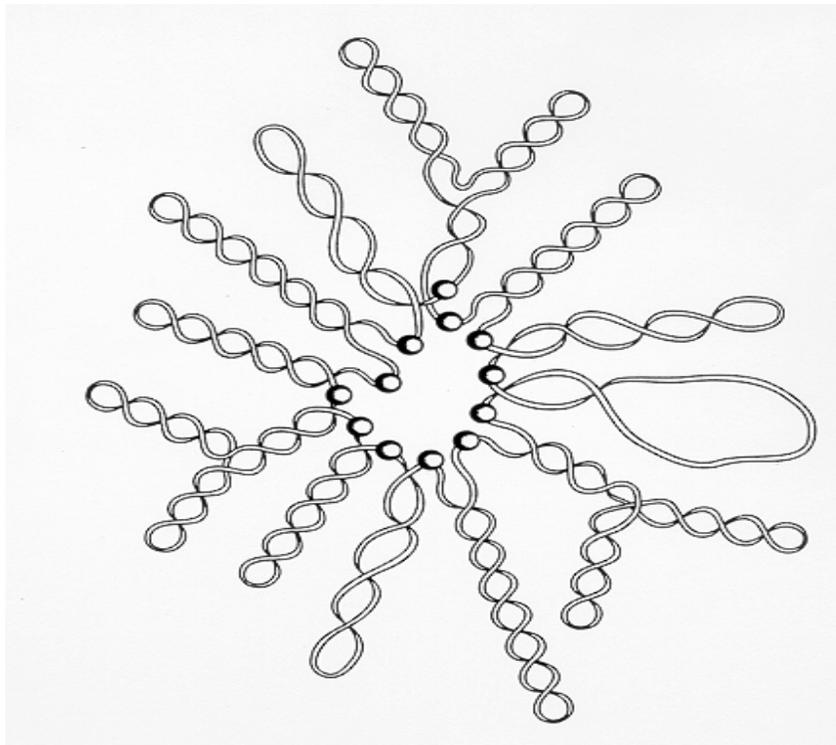
Exemple 2

. Si *Staphylococcus aureus* méticilline-R (SARM), la résistance est croisée entre toutes les β -lactamines, quelle soit la valeur de CMI (in vitro).

RESISTANCE CHROMOSOMIQUE

Résistance liée au chromosome. Il s'agit souvent d'expliquer le **déterminisme génétique** d'une résistance naturelle ou acquise dont le ou les gènes est ou sont liés au chromosome (mutation)

Exemple : *S. aureus* - résistance naturelle aux quinolones

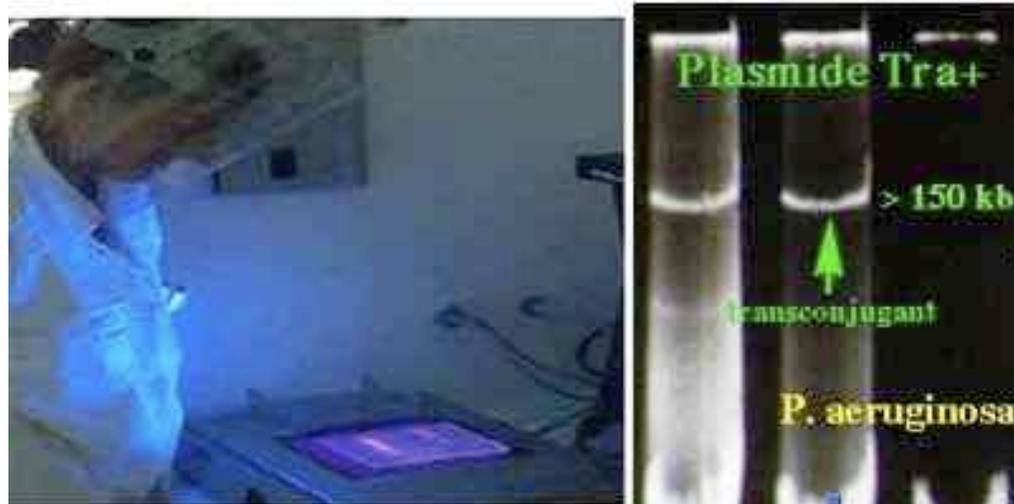


faible affinité de ADN gyrase B (gène *gyrB*)
cf mécanismes de la résistance

RESISTANCE EXTRACHROMOSOMIQUE

SYN. PLASMIDIQUE

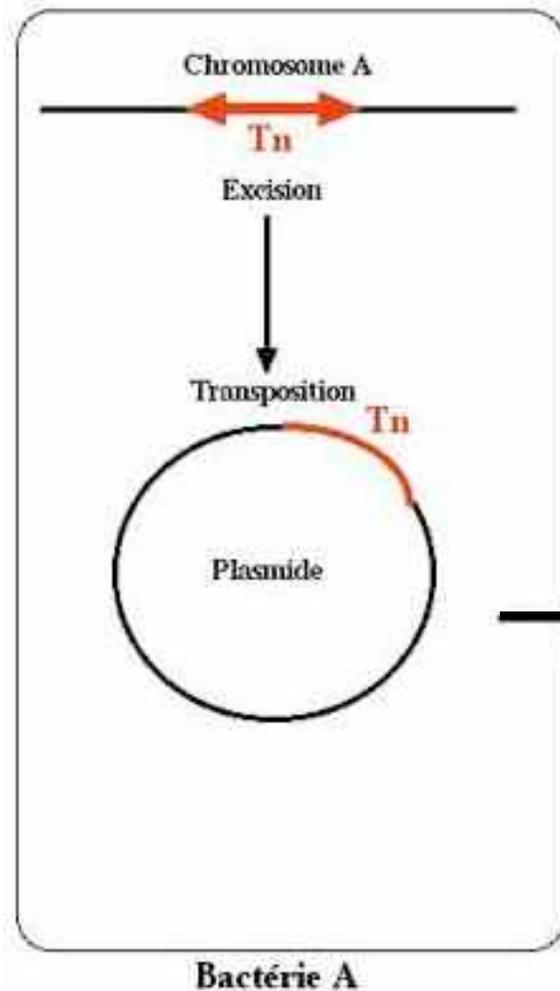
La résistance est liée à la présence d'un fragment d'ADN, le plus souvent en position cytoplasmique et non chromosomique tel un ADN plasmidique révélé après une électrophorèse sur gel (cf ci-dessous):



cf mécanismes de la résistance

Intérêt épidémiologique (TEM) BMR.....

RESISTANCE TRANSPOSABLE



Structure particulière (ADN) localisée sur des transposons (**Tn**) ou éléments génétiques mobiles, situés soit dans le chromosome, soit sur un plasmide.

cf mécanismes de la résistance

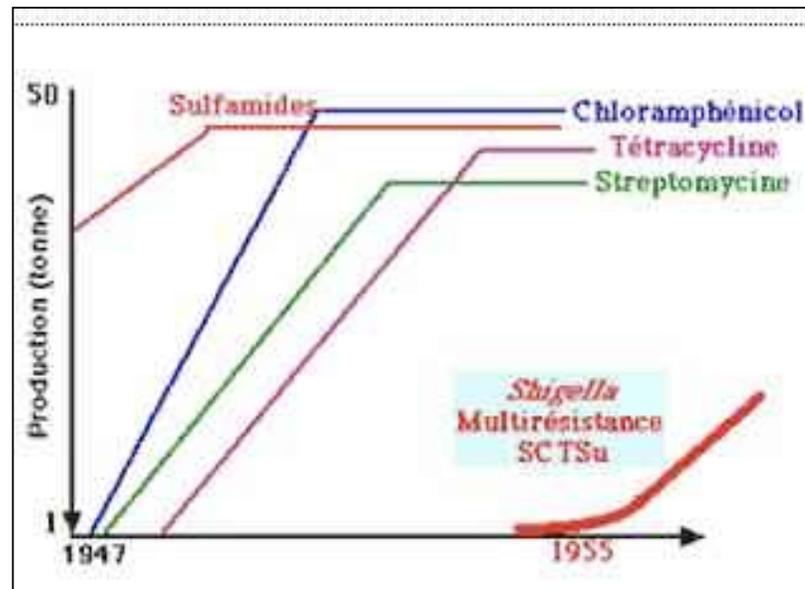
Bactérie B

Intérêt épidémiologique: acquisition et diffusion de gènes au sein du monde bactérien.....

RESISTANCE ASSOCIEE

Résistance médiée par un plasmide porteur de plusieurs gènes de résistance à des antibiotiques de familles différentes (cf résistance plasmidique ou transposable)

Exemple historique : *Shigella* et *E. coli* 1955 au Japon



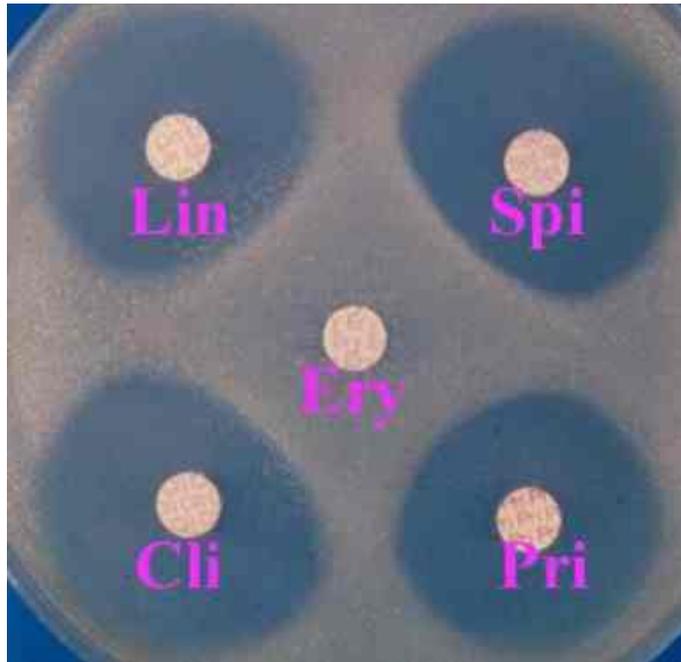
Découverte des RTF= Resistance transfert factor

Intérêt épidémiologique et médical (BMR).....

RESISTANCE INDUCTIBLE

- . expression de la résistance en présence d'un inducteur (AB même famille).
- . diminution de l'activité anti-bactérienne si association de deux antibiotiques de la même famille (un est inducteur et l'autre sensible à cette augmentation de l'expression du mécanisme de résistance
- . détection simple par la méthode de diffusion = antagonisme (diminution d'activité).

Staphylococcus aureus: Phénotype MLSB inductible



interprétation pour les antibiotiques du groupe MLS (Macrolides, Lincosamides Synergistines).

RESISTANCE CONSTITUTIVE/DEREPRIMEE

- . modification de l'ADN d'un gène impliqué dans la résistance inducible
- . expression augmentée de la résistance
- . détection facile (méthode de diffusion)

Staphylococcus aureus

Phénotype MLSB inducible



Phénotype MLSB constitutif



E, érythromycine; AZM, azithromycine; L, lincomycine; PT, pristinamycine

lecture interprétative (CA-SFM)

MLS_B - INTERPRETATION

Les interprétations en fonction du mécanisme sont précisées ci-dessous:

Mécanisme R	Macrolides			Lincosamides
	14	15	16	
MLS _B inducible	R	R	S	S
MLS _B constitutive	R	R	R	R

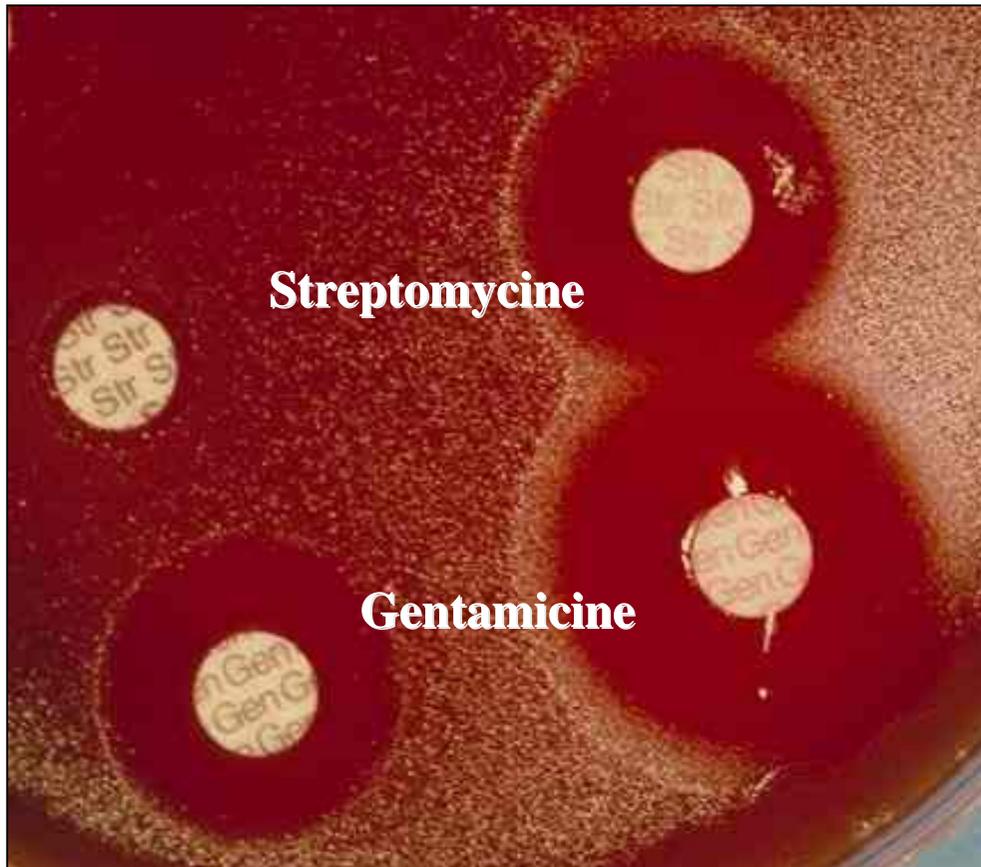
Noyau à 14 atomes : érythromycine, clarithromycine, dirithromycine, oléandomycine, roxithromycine

Noyau à 15 atomes : azithromycine

Noyau à 16 atomes : josamycine, miokamycine, rokitamycine, spiramycine, tylosine.

RESISTANCE DE BAS NIVEAU/HAUT NIVEAU

- . Streptocoques, entérocoques
- . Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides (< 32 mg/L)
- . Synergie possible entre bêta-lactamines - aminosides
- . Résistance acquise de haut niveau (> 32 mg/L)
- . Absence de synergie entre bêta-lactamines - aminosides
- . Détection aisée (diffusion, disques hautement chargés)



Charge du disque	
ancien	nouveau
30 µg	500 µg

CONCLUSION

La résistance des bactéries aux antibiotiques peut avoir des expressions très variables dont les implications en clinique peuvent être graves.

Celle-ci constitue maintenant dans de très nombreux pays, un **problème de santé publique majeur** qu'il convient de mieux maîtriser.

Diverses mesures sont, de plus en plus, mises en œuvre dans divers pays.

nature

Vol 451 21 February 2008 doi:10.1038/nature06536

LETTERS

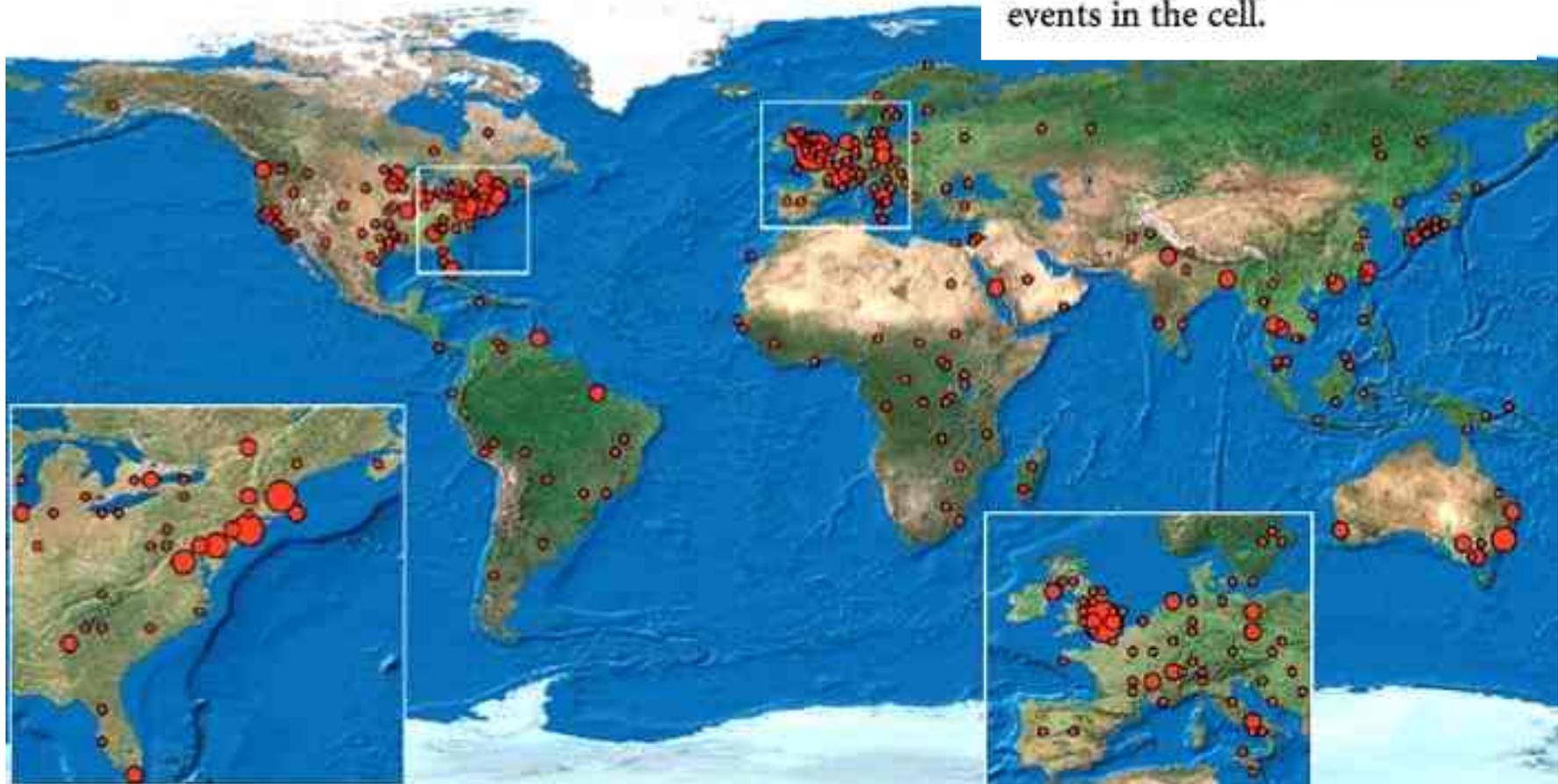
Global trends in emerging infectious diseases (1940-2004)

Kate E. Jones¹, Nikkita G. Patel², Marc A. Levy³, Adam Storeygard^{3†}, Deborah Balk^{3†}, John L. Gittleman⁴
& Peter Daszak²

Exemple : Emergence de pathogènes résistants aux antibiotiques

Figure 2 | Global richness map of the geographic origins of EID events from 1940 to 2004. The map is derived for EID events caused by all pathogen types. Circles represent one degree grid cells, and the area of the circle is proportional to the number of events in the cell.

No. of EID events *1 ● 2-3 ● 4-5 ● 6-7 ● 8-11



Emergence de pathogènes résistants aux antibiotiques

