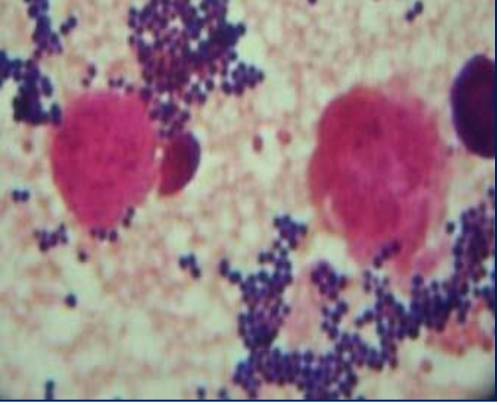
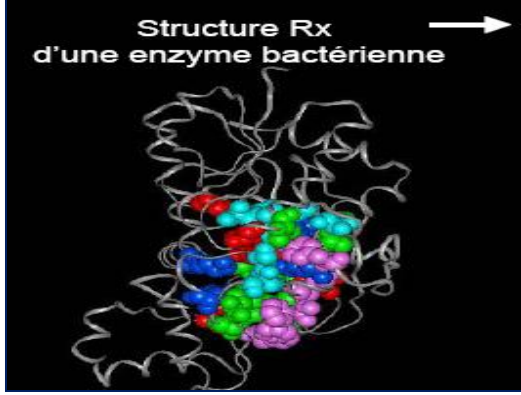




RÈSISTANCE BACTÈRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

R. DALI YAHIA

FACULTÉ DE MÉDECINE
D'ORAN

INTRODUCTION

- Pour échapper à l'action létale des antibiotiques, les bactéries ont développé de **très nombreux mécanismes biochimiques de résistance, associés à une grande ingéniosité génétique pour les acquérir et les diffuser.**

- **L'évolution vers la résistance** des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle, avec la description de **BMR** (bactéries multi résistantes, toto résistantes).

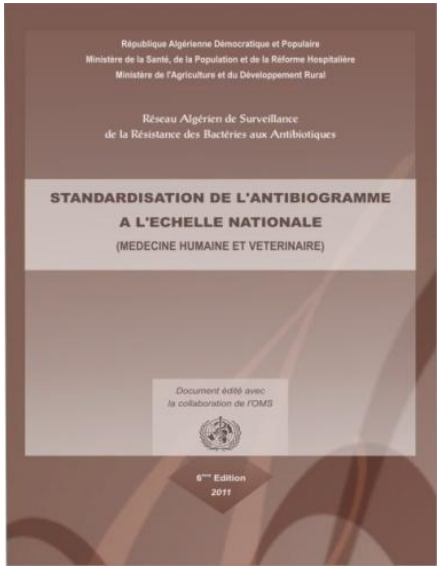
- Cette évolution est très inégale si l'on considère les différentes espèces bactériennes et les différents antibiotiques entérobactéries et β-lactamines, streptocoque A et β-lactamines).

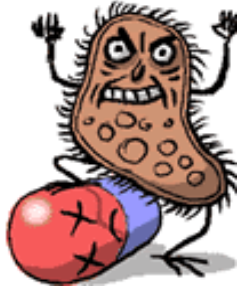
INTRODUCTION

- La résistance bactérienne aux antibiotiques est considérée au jour d'aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique.
- OMS: Réseau mondial de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques, dont l'Algérie.
- Le réseau national de surveillance des résistances (AARN).

RÉSEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

*www.sante.dz/**aarn***

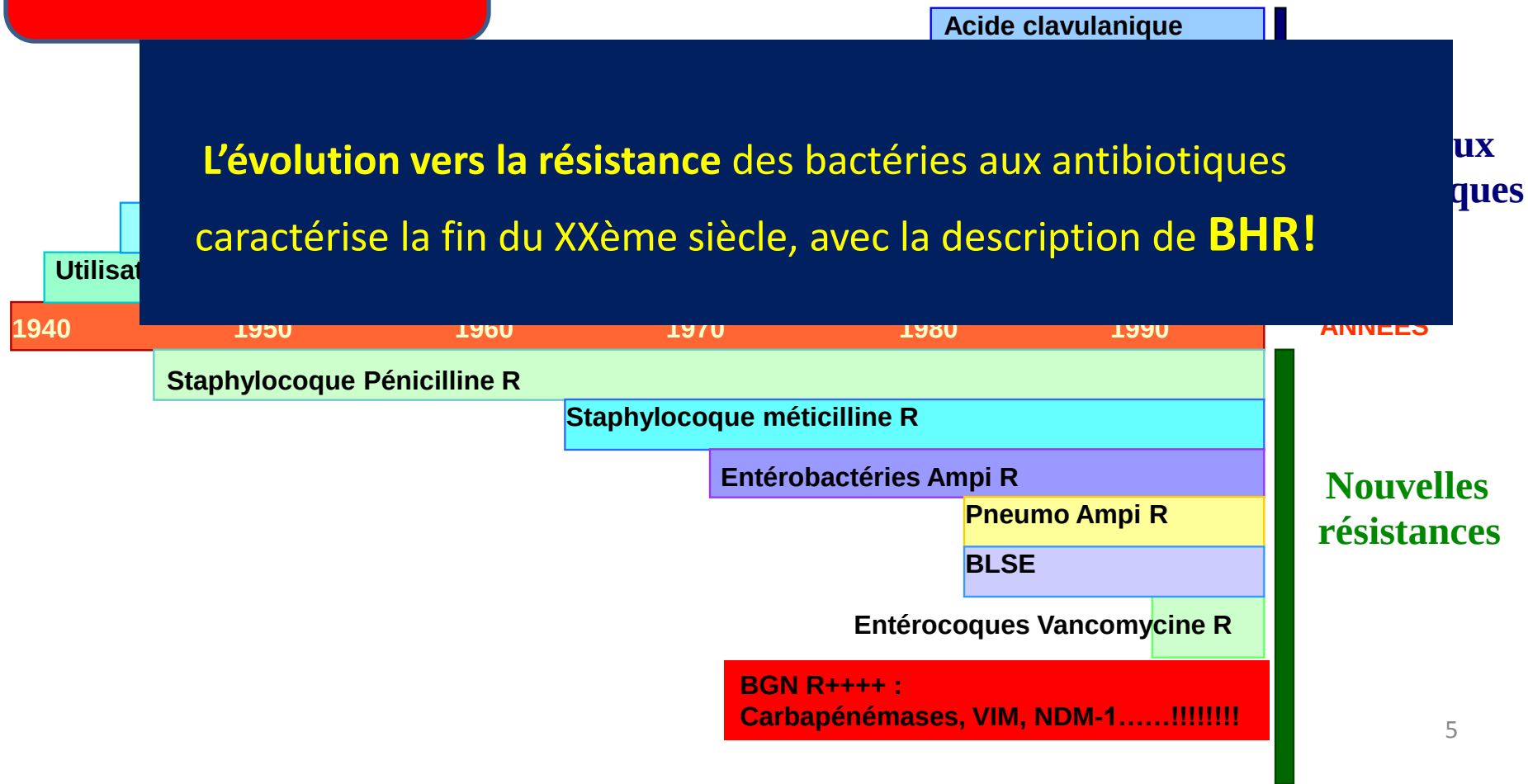




ÉVOLUTION DES BACTÉRIES VERS LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Et de mal en pis…

L'évolution vers la résistance des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle, avec la description de **BHR!**



IMPORTANCE DU PROBLÈME

- La résistance aux antimicrobiens est aujourd'hui un véritable problème de santé publique.

- C'est une préoccupation mondiale!

POURQUO

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Organisation mondiale de la Santé

En quoi la résistance aux antimicrobiens est-elle une préoccupation mondiale?

La résistance aux antimicrobiens tue.

Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent plus au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée et un risque de mortalité accrue. Le taux de mortalité des patients hospitalisés pour des infections graves est près de deux fois plus élevé que celui des patients souffrant d'infections dues à des bactéries non résistantes.

Contacts

maladie prolongée, un risque de mortalité plus élevé et des coûts accrus.

- Les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (multi résistance, MR) exigent des traitements beaucoup plus longs et moins efficaces. L'OMS estime à environ 630 000 le nombre de cas de tuberculose-MR dans le monde.
- La résistance à la précédente génération d'antipaludéens tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans la plupart des pays d'endémie palustre.
- Un pourcentage élevé d'infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives multipharmacorésistantes.
- De nouveaux mécanismes de résistance sont apparus, rendant la dernière génération d'antibiotiques virtuellement inefficace.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Les bactéries dites « multirésistantes » résistent à de nombreux antibiotiques et posent de réels problèmes thérapeutiques.

> “Chaque année en Europe, plus de 25 000 personnes meurent d’une infection bactérienne multirésistante”

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Organisation mondiale de la Santé

Elle compromet la lutte contre les maladies infectieuses.

Elle compromet l'efficacité du traitement et les patients restent contagieux plus longtemps, risquant ainsi de propager des micro-organismes résistants à d'autres.

Aide-mémoire

Multimédia

Contacts

Principaux faits

- Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent pas au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée, un risque de mortalité plus élevé et des coûts accrus.
- Les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (multi résistance, MR) exigent des traitements beaucoup plus longs et moins efficaces. L'OMS estime à environ 630 000 le nombre de cas de tuberculose-MR dans le monde.
- La résistance à la précédente génération d'antipaludéens tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans la plupart des pays d'endémie palustre.
- Un pourcentage élevé d'infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives multipharmacorésistantes.
- De nouveaux mécanismes de résistance sont apparus, rendant la dernière génération d'antibiotiques virtuellement inefficace.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Organisation mondiale de la Santé

OMS | Organisation Mondia

Elle accroît le coût des soins de santé.

Lorsque les infections deviennent résistantes aux médicaments de première intention, des traitements plus coûteux doivent être utilisés. Une plus longue durée de la maladie et du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, accroît également les dépenses de santé et la charge financière pour les familles et la

Multimédia

Contacts

- Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent pas au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée, un risque de mortalité plus élevé et des coûts accrus.
- Les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (multi résistance, MR) exigent des traitements beaucoup plus longs et moins efficaces. L'OMS estime à environ 630 000 le nombre de cas de tuberculose-MR dans le monde.
- La résistance à la précédente génération d'antipaludéens tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans la plupart des pays d'endémie palustre.
- Un pourcentage élevé d'infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives multipharmacorésistantes.
- De nouveaux mécanismes de résistance sont apparus, rendant la dernière génération d'antibiotiques virtuellement inefficace.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Organisation mondiale de la Santé

Elle compromet les acquis de la société en matière de soins de santé.

Les progrès de la médecine moderne sont menacés par la résistance aux antimicrobiens. Faute d'antimicrobiens efficaces pour le traitement et la prévention des infections, les taux de succès des traitements tels que les greffes d'organes, la chimiothérapie anticancéreuse et les interventions chirurgicales majeures pourraient être en danger.

Aide-mémoire

Multimédia

Contacts

Principaux faits

- Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent pas au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée, un risque de mortalité plus élevé et des coûts accrus.
- Les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (multi résistance, MR) exigent des traitements beaucoup plus longs et moins efficaces. L'OMS estime à environ 630 000 le nombre de cas de tuberculose-MR dans le monde.
- La résistance à la précédente génération d'antipaludéens tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans la plupart des pays d'endémie palustre.
- Un pourcentage élevé d'infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives multipharmacorésistantes.
- De nouveaux mécanismes de résistance sont apparus, rendant la dernière génération d'antibiotiques virtuellement inefficace.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

Organisation mondiale de la Santé

OMS | Organisation Mondia

On redoute un retour à la période où les antibiotiques n'existaient pas.

De nombreuses maladies infectieuses risquent de ne plus pouvoir être maîtrisées et traitées, et pourraient compromettre les progrès accomplis vers la réalisation des cibles des objectifs du Millénaire pour le développement liés à la santé fixées pour 2015.

Multimédia

Contacts

- Il n'est pas rare que des infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent pas au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée, un risque de mortalité plus élevé et des coûts accrus.
- Les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (multi résistance, MR) exigent des traitements beaucoup plus longs et moins efficaces. L'OMS estime à environ 630 000 le nombre de cas de tuberculose-MR dans le monde.
- La résistance à la précédente génération d'antipaludéens tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans la plupart des pays d'endémie palustre.
- Un pourcentage élevé d'infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives multipharmacorésistantes.
- De nouveaux mécanismes de résistance sont apparus, rendant la dernière génération d'antibiotiques virtuellement inefficace.

ÈRE POST-ANTIBIOTIQUES

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **64**, *Suppl. 1*, i29–i36
doi:10.1093/jac/dkp255

JAC

Has the era of untreatable infections arrived?

David M. Livermore*

Carlet *et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2012, **1**:11
http://www.aricjournal.com/content/1/1/11

ANTIMICROBIAL RESISTANCE & INFECTION CONTROL

EDITORIAL Open Access

Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action

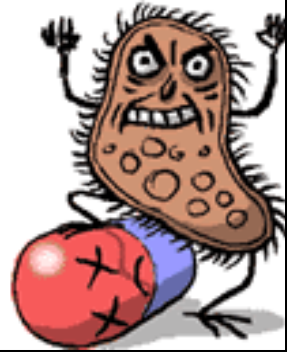
Jean Carlet[1*], Vincent Jarlier[2], Stephan Harbarth[3], Andreas Voss[4], Herman Goossens[5] and Didier Pittet[3], for the Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum[6]

IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

- **Phase de pénurie:** **les molécules en développement ne seront pas disponibles avant 5 à 10 ans.**

- **Développement d'antibiotiques**: **lourd et retour sur investissement insuffisant.**



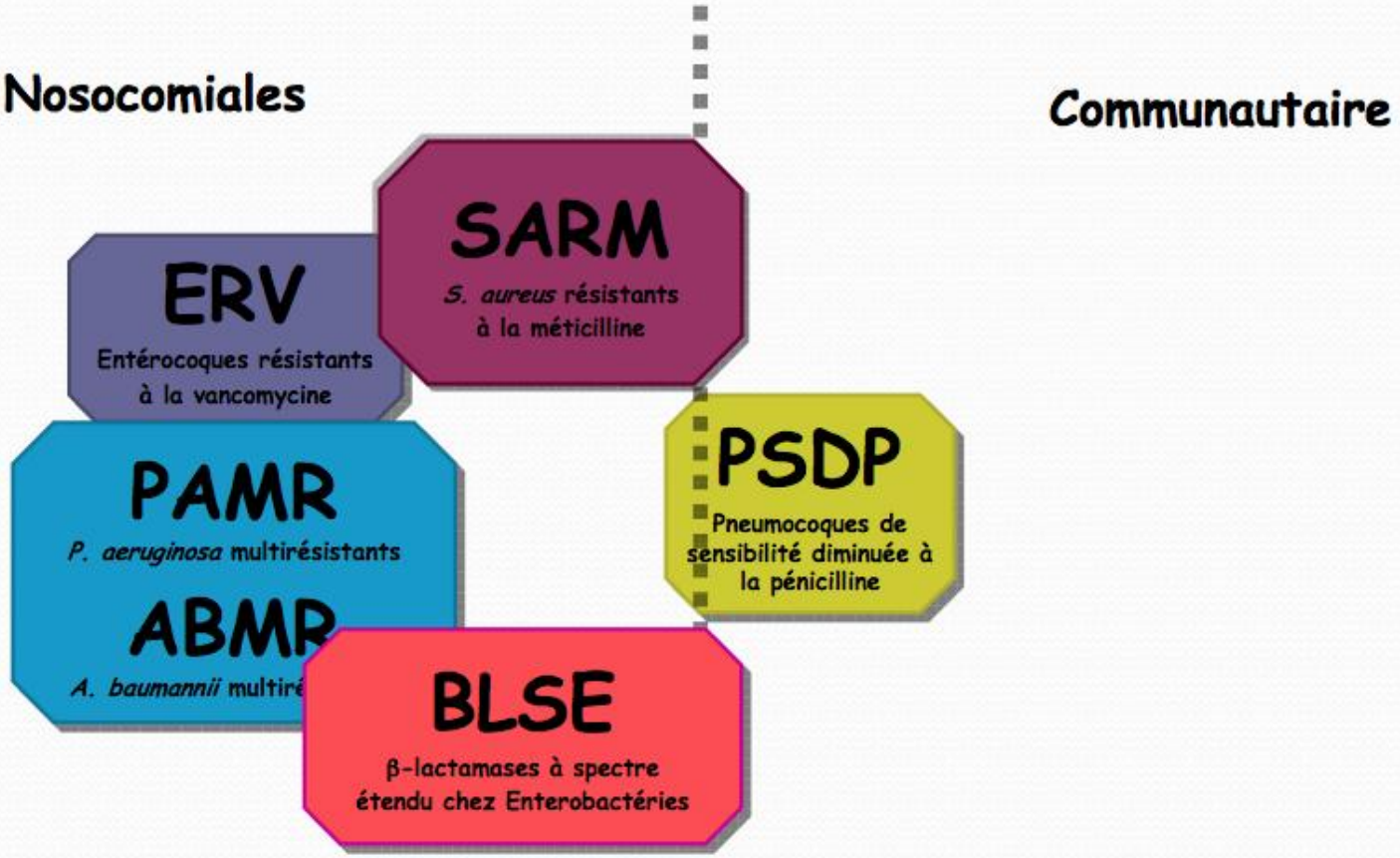
IMPORTANCE DU PROBLÈME

DANS LE MONDE

L'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques est un phénomène qui ne s'arrête pas aux hôpitaux !

HIER

Bactéries multirésistantes



AUJOURD'HUI

Bactéries multirésistantes

Nosocomiales

ERV
Entérocoques résistants à la vancomycine

PAMR
P. aeruginosa multirésistants

ABMR
A. baumannii multirésistants

Communautaires

SARM
S. aureus résistants à la méticilline

PSDP
Pneumocoques de sensibilité diminuée à

BLSE
β-lactamases à spectre étendu chez Enterobactéries

IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

- Réseau National de Surveillance des Résistances Bactériennes : BMR+++ et BHR+.

- Rôle du laboratoire de bactériologie dans la surveillance ++++
- Manque de moyens diagnostic dans la majorité des laboratoires.

- Non respect des mesures d'hygiène standards et complémentaires dans les structures de soins : large diffusion des BMR.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

- **Pénurie des médicaments : antituberculeux +++**

- **Génériques de mauvaise qualité, complications, arrêt des traitements : antituberculeux ++**

- **Les molécules mises sur le marché au cours de cette dernière décennie non encore disponibles en Algérie :**
  daptomycine, linézolide, tigécycline, céftaroline.

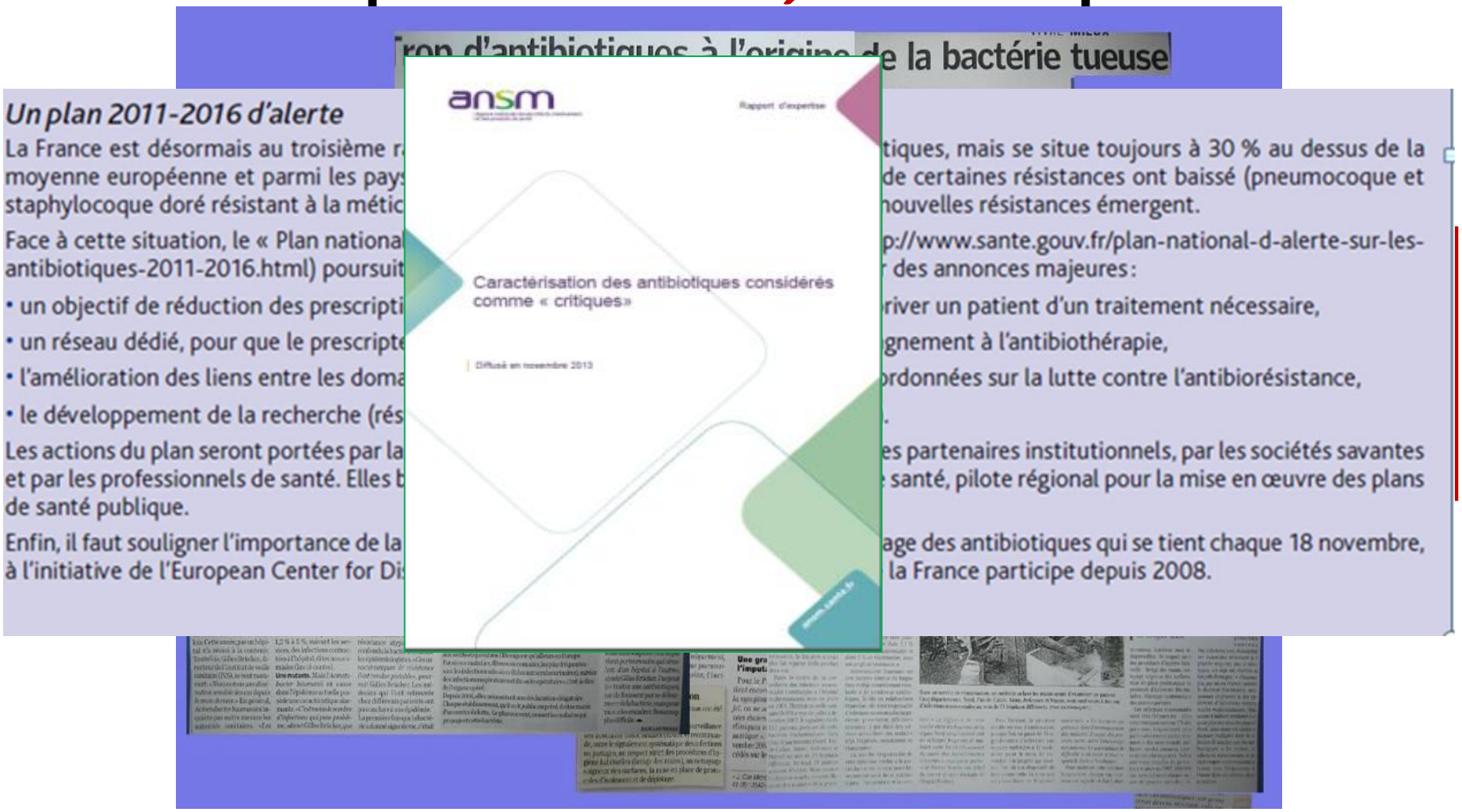
- **Impasse thérapeutique?**

IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

- **Méconnaissance du problème par les professionnels de la santé, les pouvoirs publiques et la population générale.**

IMPORTANCE DU PROBLÈME



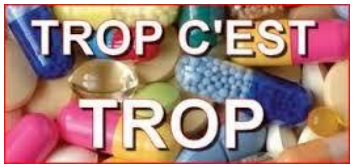
IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

➢ ANTIBIOTHÉRAPIE

❑ **Non maitrisée**

❑ **Probabiliste +++ et excessive :**



➢ **Prélèvements bactériologiques non systématiques**

➢ **Tests rapides de diagnostic non disponibles en médecine de ville.**

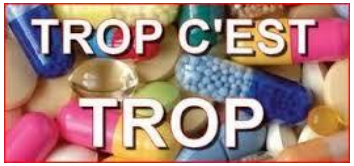
IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

➢ ANTIBIOTHÉRAPIE

❑ **Non maitrisée**

❑ **Probabiliste +++ et excessive :**



➢ **Prélèvements bactériologiques non systématiques**

➢ **Tests rapides de diagnostic non disponibles en médecine de ville.**

IMPORTANCE DU PROBLÈME

EN ALGÉRIE

➢ **ANTIBIOTHÉRAPIE**

- ❑ **Antibiotiques : tableau A de la prescription**
- ❑ **Automédication ++**

IMPORTANCE DU PROBLÈME

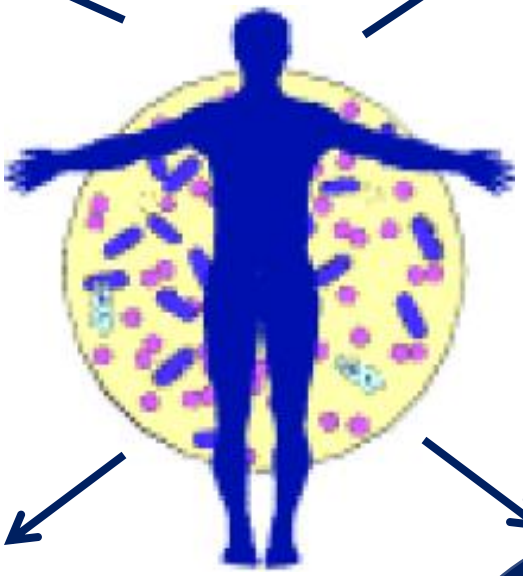
EN ALGÉRIE

- Antibiothérapie en médecine vétérinaire en Algérie???
- Réglementation de la supplémentation de l'alimentation animale !

COROLAIRES DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

Choix du traitement empirique

Mesures d'isolement et de prévention



Morbi-mortalité

Coût

Problème de santé publique

DÉFINITIONS DE LA RÉSISTANCE

- **naturelle** : existence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, donc propres à l'espèce. Elle permet de définir le spectre théorique d'un antibiotique.
- **définit le phénotype sauvage**
- **Exemples :**
- **-Entérobactéries R Pénicilline G**
- **-*Klebsiella* R Ampicilline, Ticarcilline**
- **Importance de sa connaissance :**

- identification des bactéries

- spectre des antibiotiques

- antibiothérapie probabiliste et prophylactique.

DÉFINITIONS DE LA RÉSISTANCE

- **acquise** : acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible. La souche devient capable de croitre en présence d'une concentration d'ATB > à la CMI habituelle

Exemples: PSDP, entérobactéries G1 et aminopénicillines, BLSE+, CHN+, SARM, Pseudomonas imipénème R, …

- Caractère évolutif de la résistance acquise
- Emergence de cette résistance sous la dépendance
  - de la pression de sélection par les antibiotiques
  - médecine humaine, vétérinaire, agroalimentaire.

DÉFINITIONS DE LA RÉSISTANCE

- **clinique** : expression de la résistance ,in vivo par l'échec thérapeutique

- **croisée** : liée à un même mécanisme de résistance vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe.
  Exemple: SARM et SCNMR résistants à toutes les ß-lactamines

- **associée** : résistance à des antibiotiques de familles différentes médiée par un plasmide.
  Exemple: 1972 épidémie FT (Mexique), plasmide **A S K C T Su**.

LA RÉSISTANCE *IN VIVO*

- Beaucoup d'ATB n'agissent que sur les bactéries en voie de croissance
  - **b-lactamines peu actives sur les bactéries quiescentes**
- In vivo bactéries protégées
  - Biofilms
- Les cibles des ATB peuvent disparaitre in vivo
  - streptocoques défectifs et sans paroi (endocardites)
- Les défenses naturelles sont indispensables à la guérison

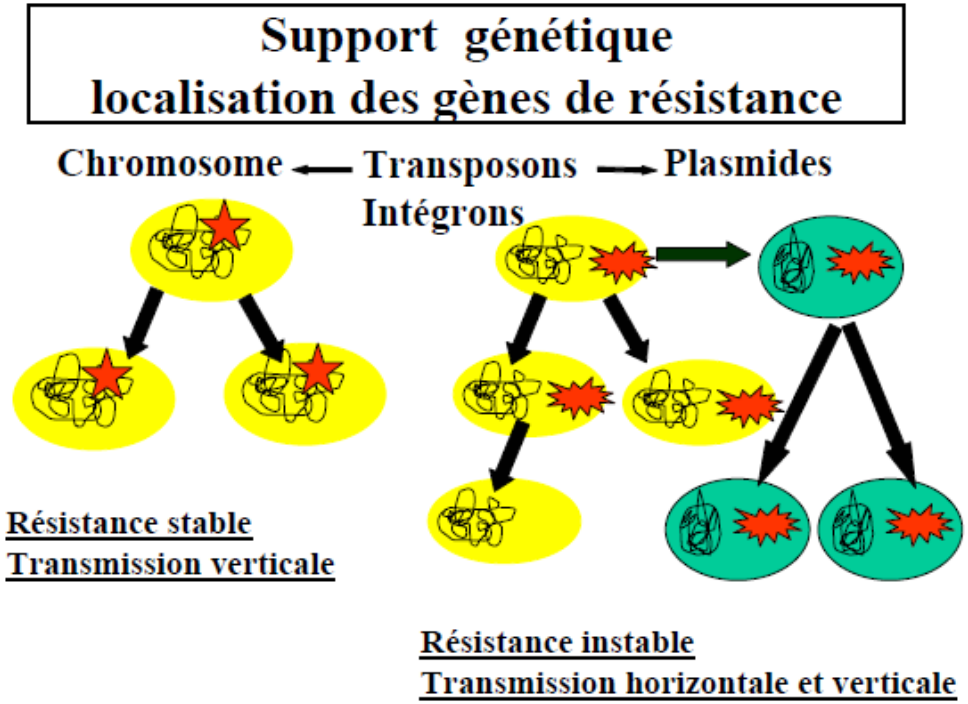
Dissociation entre l'activité *in vitro* et *in vivo*

ORIGINE DE LA RÉSISTANCE

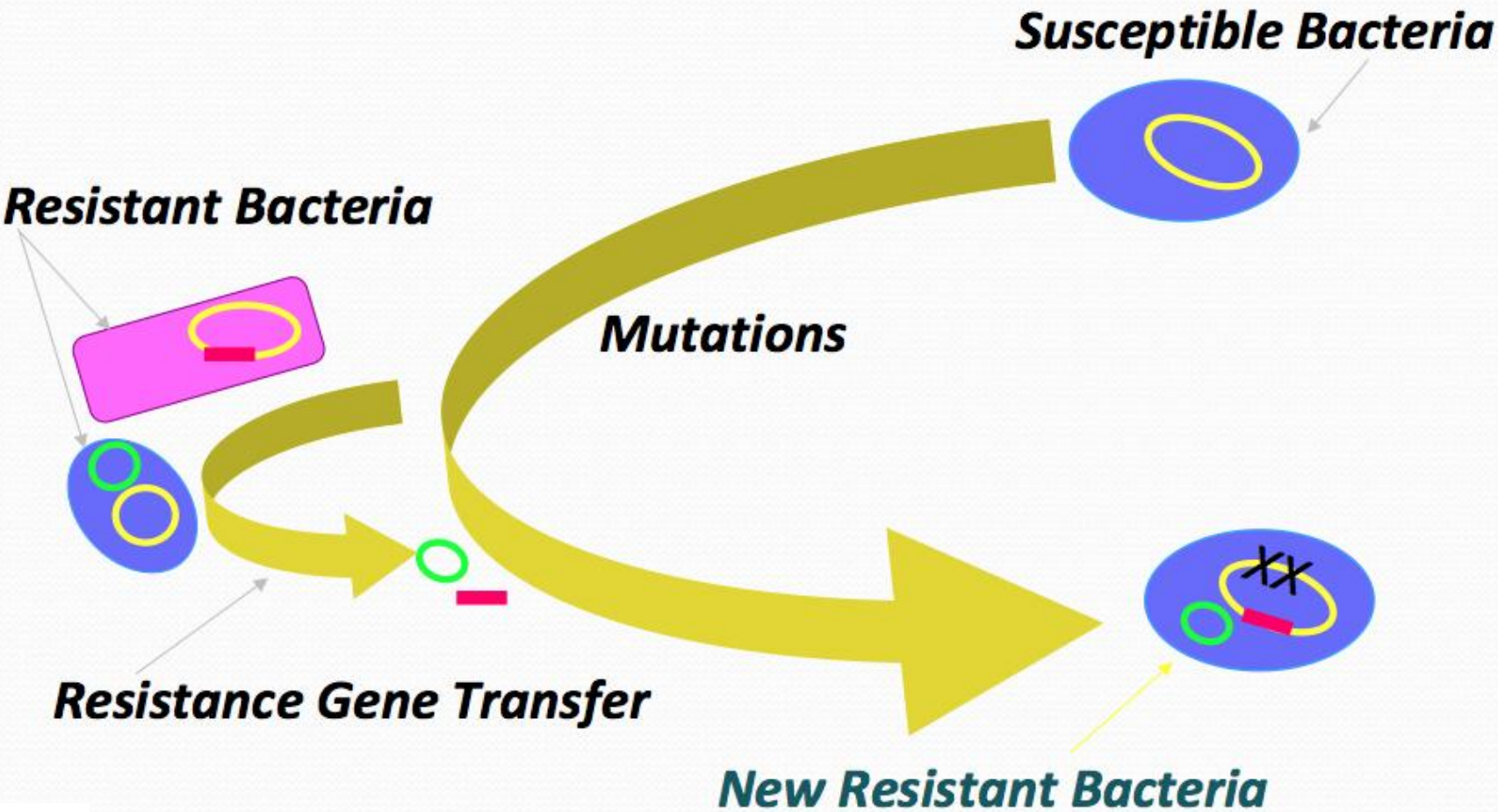
- Mutations sur des gènes chromosomiques
  - Gènes codant pour des cibles des antibiotiques
  - Gènes régulateurs
- Acquisition de gènes de résistance en provenance d'autres souches:

- Plasmides, transposons, intégrons (conjugaison)
- Gènes portés par des phages (transduction)
- Gènes présents sur des fragments d'ADN libre (transformation).

Supports génétiques de la résistance



La résistance aux antibiotiques



SUPPORTS GÉNÉTIQUES DE LA RÉSISTANCE

- **support chromosomique** : mutation
  - 10 à 15% des résistances observées
  - touche 1 seule famille d'ATB
  - transmission verticale
  - intérêt des associations
  - Exemple: tuberculose.
- **support extrachromosomique:** plasmides, transposons,intégrons
  - 80 à 90 % des résistances observées en clinique
  - transmission horizontale et verticale
  - touche plusieurs familles d'ATB.

QU'EST-CE QU'UNE BACTÉRIE MULTIRÉSISTANTE ?

❑ **L'addition de mécanismes de résistance**

BMR pour Bactérie Multi Résistante

- **B**actérie est **M**ulti**R**ésistante (BMR) lorsque, du fait de résistances naturelles ou acquises, elle n'est sensible qu'à un petit nombre de familles ou d'antibiotiques.
- Le nombre d'ATB actifs étant de 0 à 3 (?)
- Le nombre d'ATB inactifs étant ≥ 1 dans au moins 3 classes différentes (?)
- MDR, PDR (?)
- Absence de consensus.

QU'EST-CE QU'UNE BACTÉRIE MULTIRÉSISTANTE ?

- **Toto R pour bactérie résistante à tous les antibiotiques actuellement disponibles**

- **BHR bactérie hautement résistante : résistance aux antibiotiques de dernier recours**

- **BHRE pour BHE Émergente (EPC, ERG,, GISA, VISA).**

COMMENT APPARAISSENT LES BMR ?

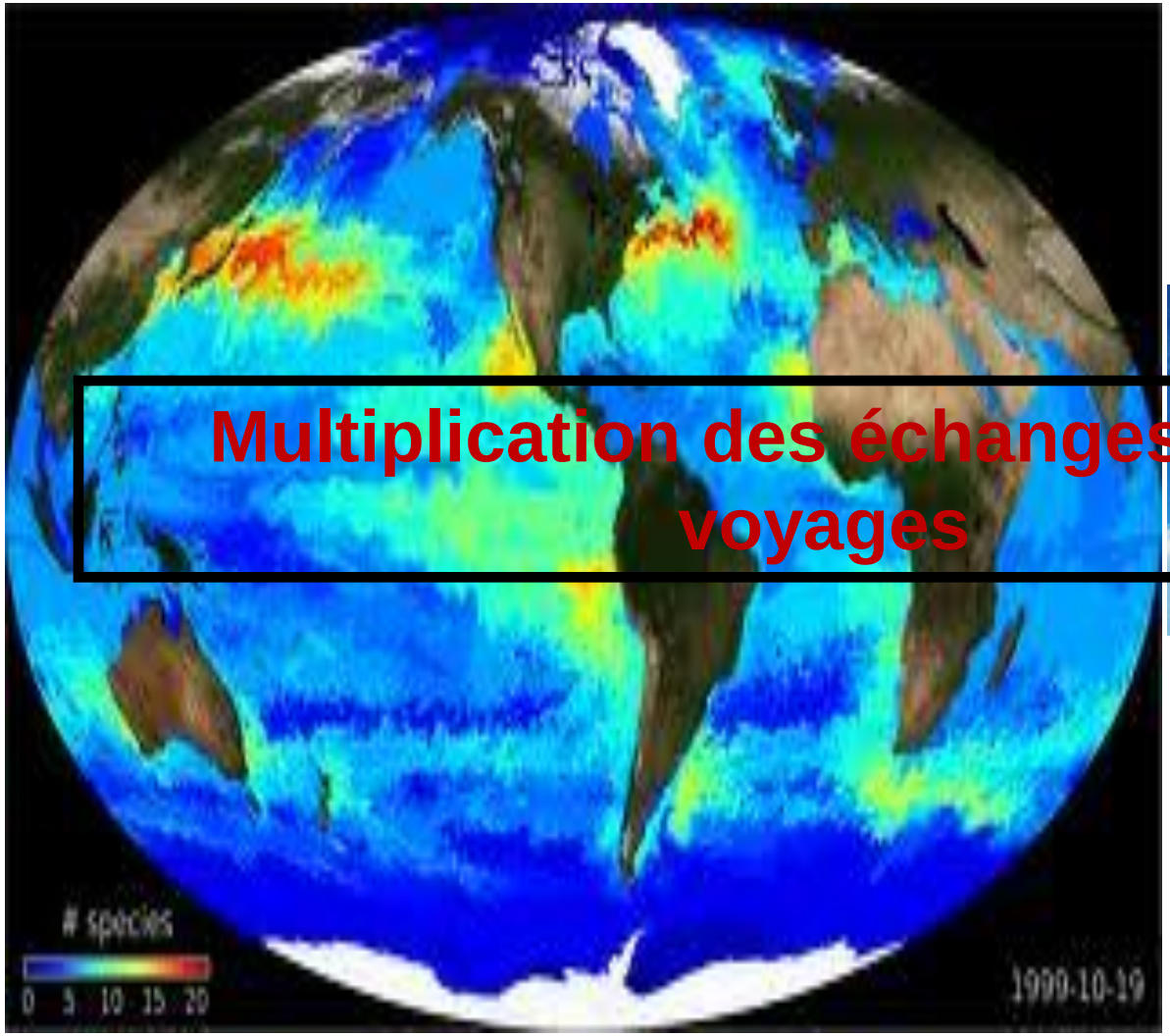
- **Sous la pression de sélection des antibiotiques des antibiotiques : spectre large, mauvais usage, utilisation excessive…**

- **Par plusieurs mécanismes de résistance : enzymes, efflux, impérméabilité, modification de la cible...**

- **De manière verticale et horizontale !**

- **Amplification du phénomène par la transmission croisée +++**
- **Diffusion mondiale**

MONDIALISATION DES BMR



Multiplication des échanges et des voyages

D'OÙ VIENNENT – ELLES ?

- **Introduites dans la population sensible à partir d'une personne porteuse, malade ou colonisée (SARM, ERG) ou un matériel souillé (pyocyanique)**

- **Retour de voyage (EPC)**

- **Alimentation animale supplémentée : Avoparcine (ERG)**

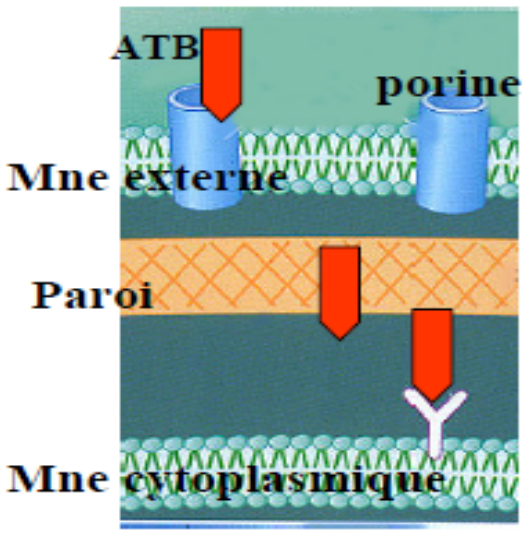
COMMENT DEVIENNENT-ELLES ÉPIDÉMIQUES?

- **Contact : mains +++++ Hygiène!**

- **Transmission aérienne**

CONDITIONS D'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

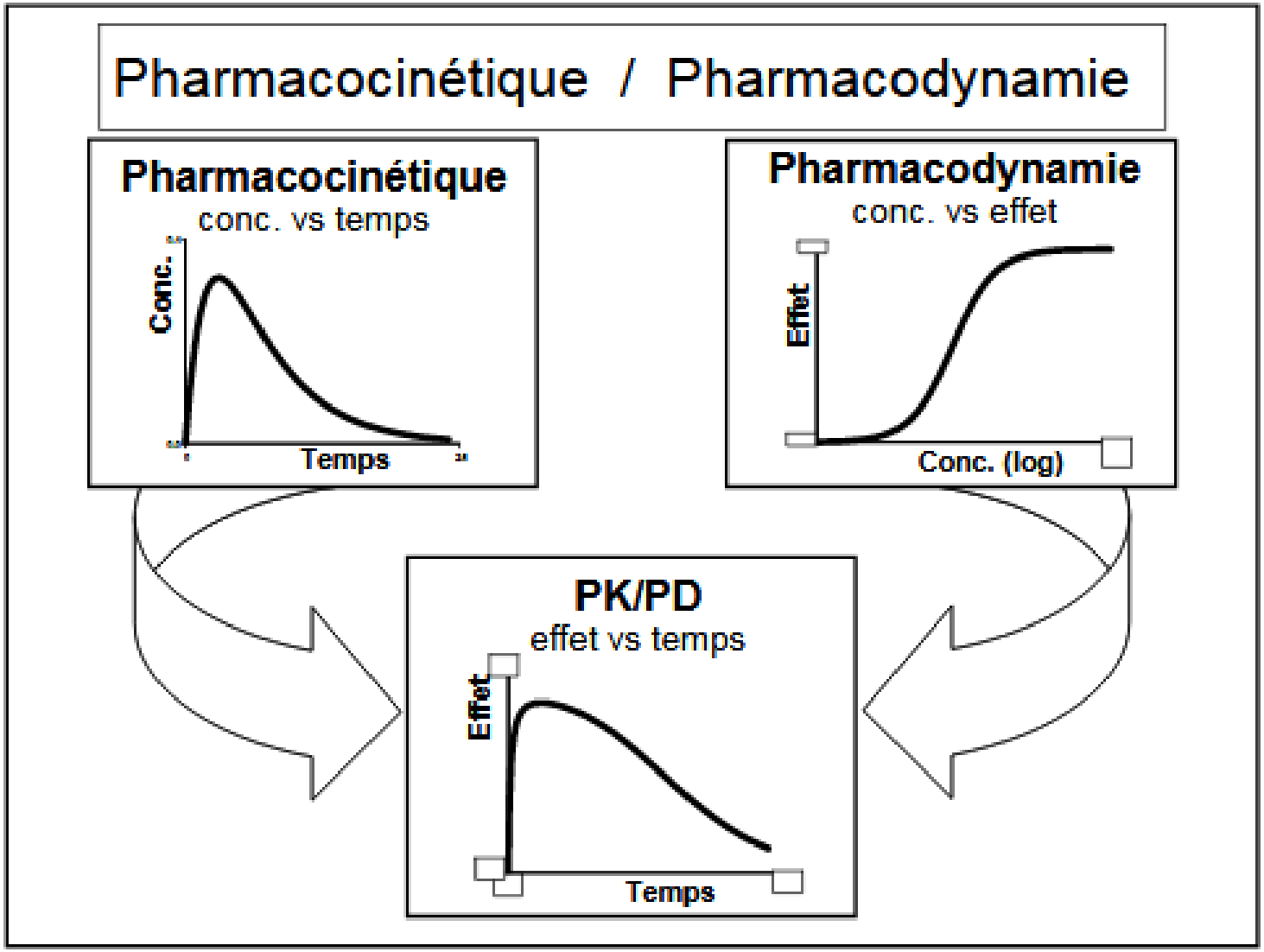
Conditions d 'activité des ATB



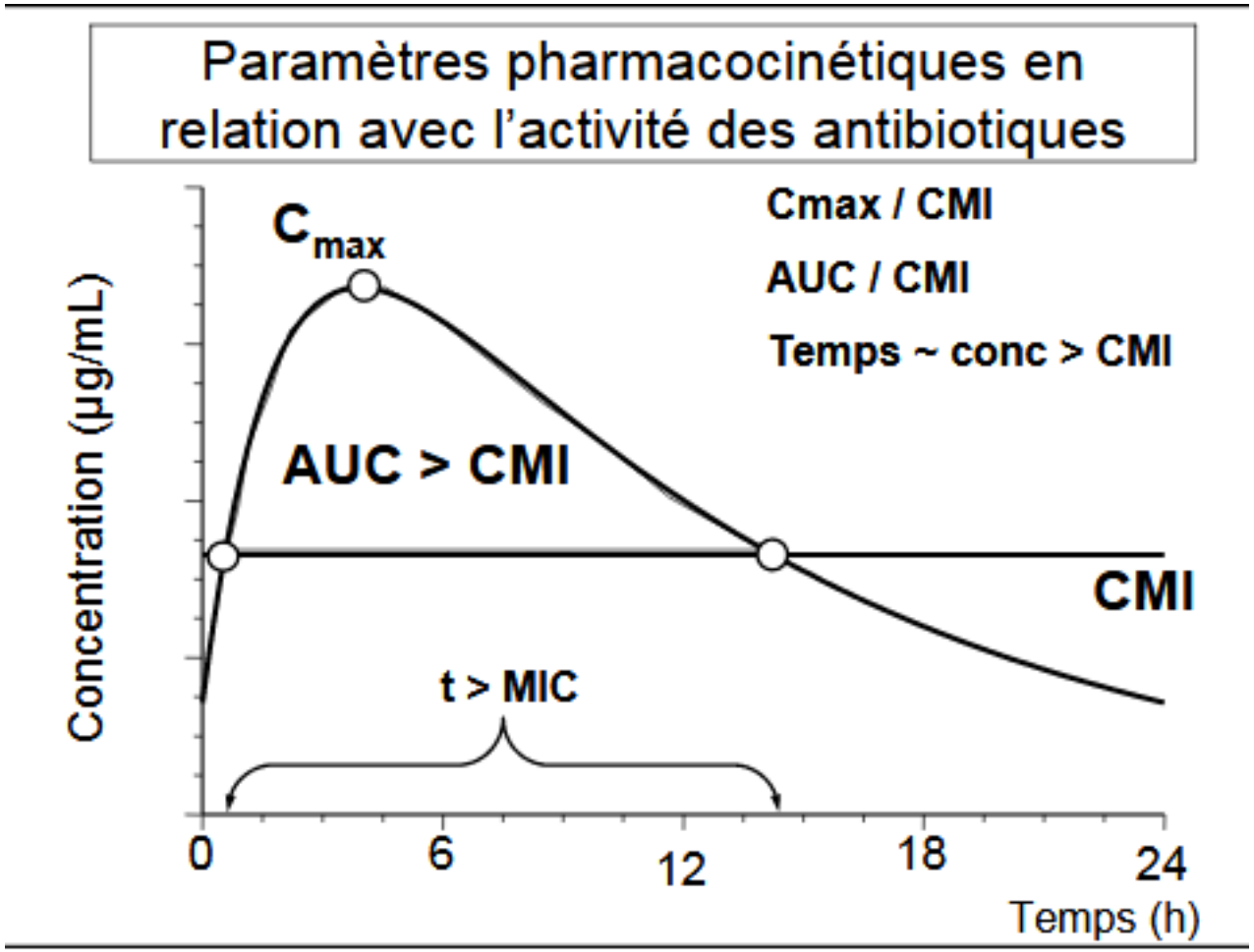
Gram-

- **Atteindre la cible** : pénétrer
  - membrane externe des gram-
    - porines, LPS
    - caractère hydrophile ou hydrophobe des ATB
  - paroi
  - membrane cytoplasmique
- **Persister à des concentrations suffisantes**
- **Reconnaître la cible**

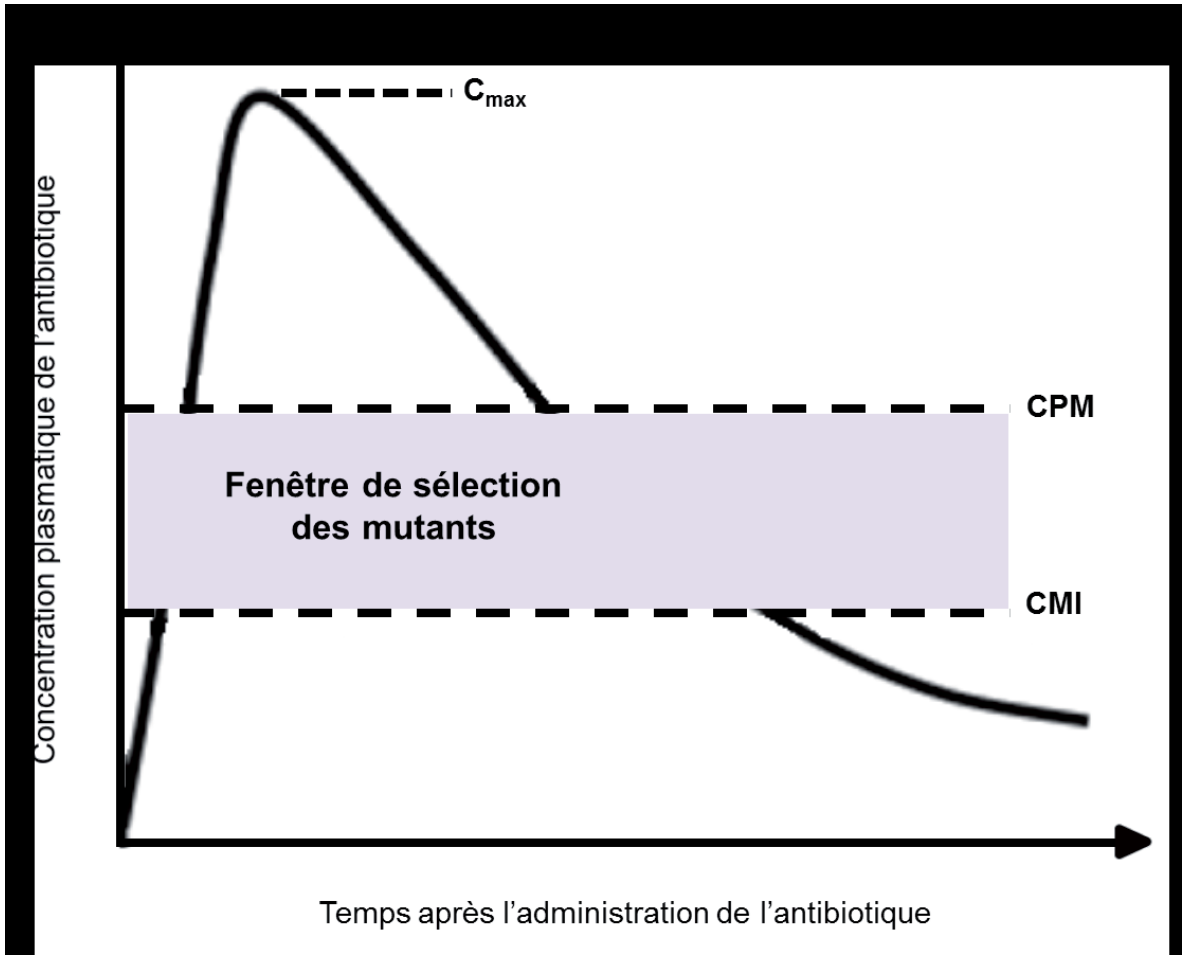
Pharmacocinétique et pharmacodynamie



Pharmacocinétique et pharmacodynamie



FENÊTRE DE SÉLECTION DES MUTANTS



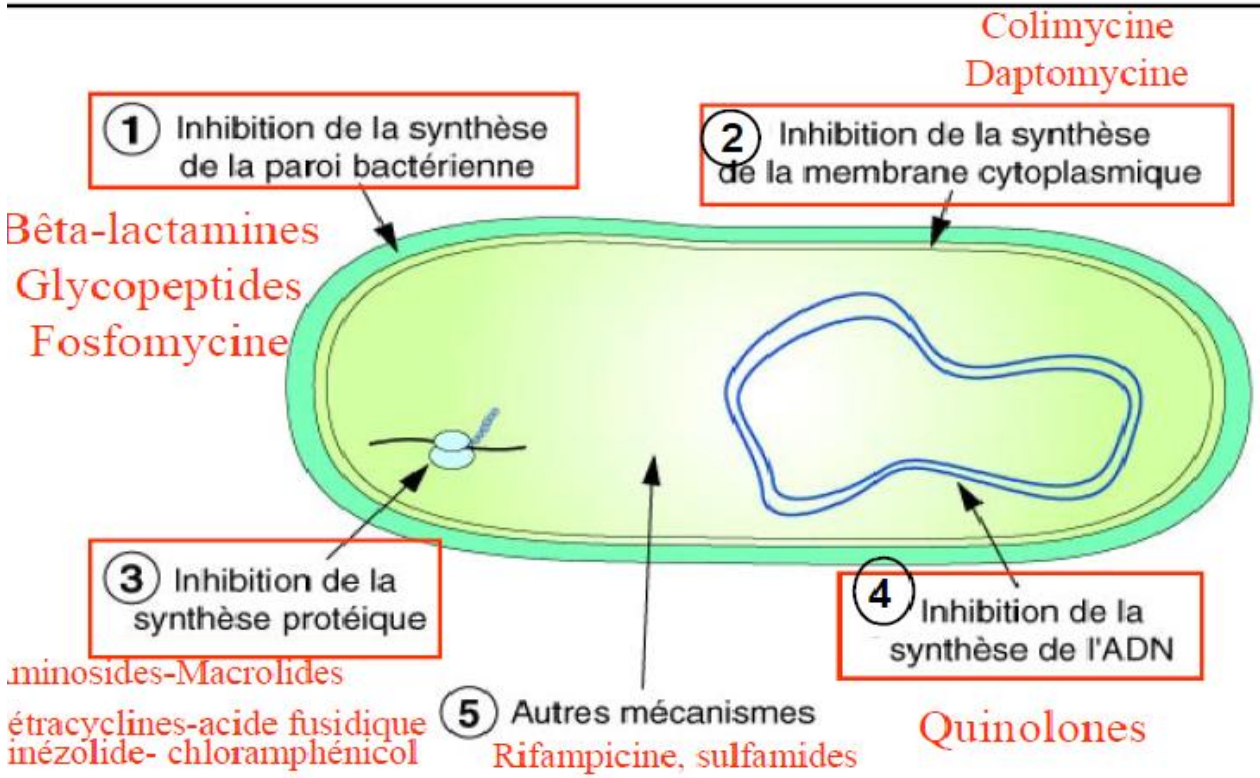
FENÊTRE DE SÉLECTION DES MUTANTS

- la fenêtre de sélection de mutants : une sous-population de bactéries mutantes résistante à un antibiotique présente avant l'initiation du traitement, serait amplifiée au cours de la thérapie, lorsque les concentrations en ATB chutent dans un intervalle particulier, nommé fenêtre de sélection des mutants (FSM).

- La limite supérieure de la FSM : la concentration de prévention des mutants (CPM).

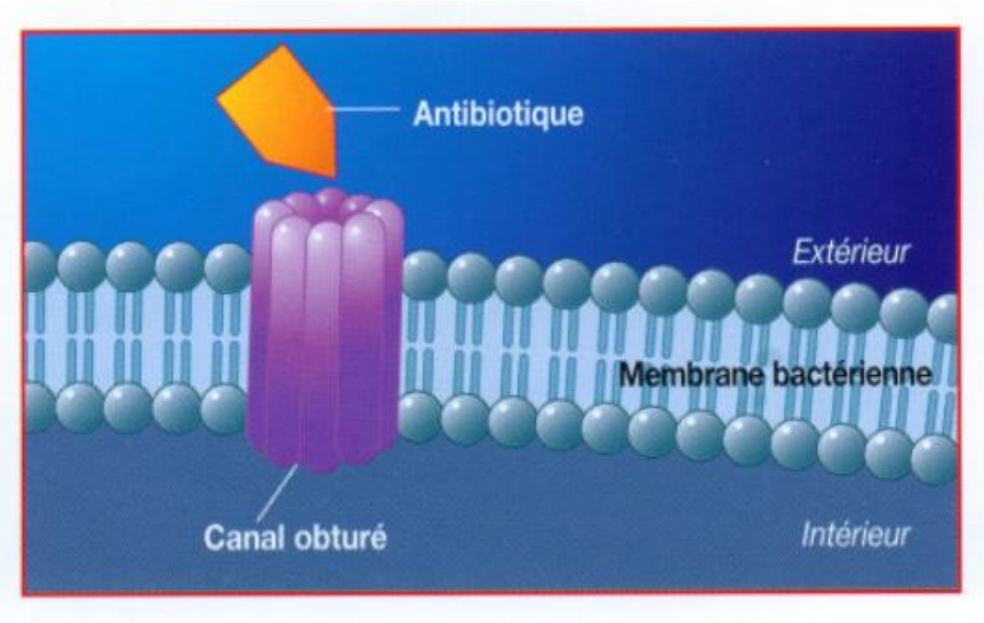
MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Mécanisme de résistance lié au mode d'action de l'antibiotique



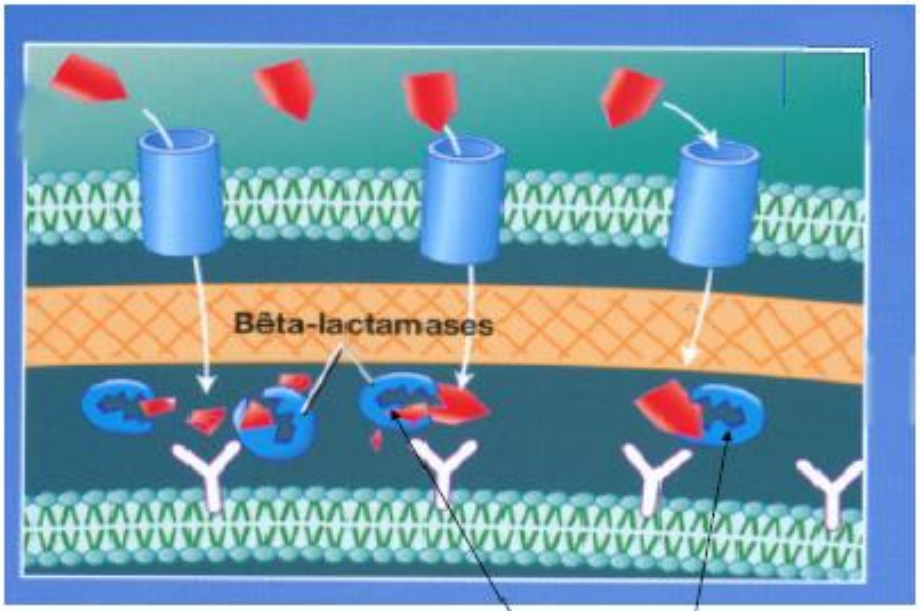
MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Imperméabilité



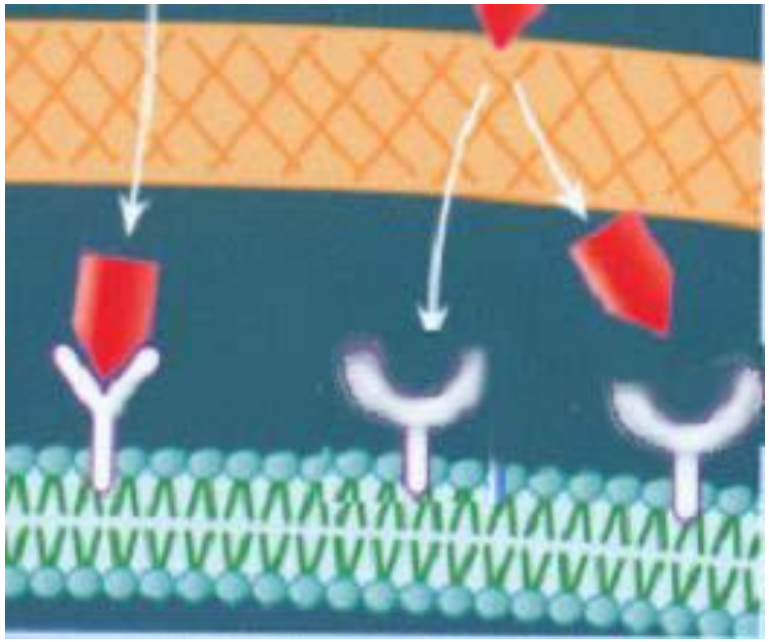
MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Inactivation enzymatique de l'antibiotique



β-lactamines / β-lactamases

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE



Modification de cible

- résistance acquise pour les cocci Gram+ : *S. Pneumoniae* /pénicilline G en modifiant plusieurs PLP
- *S. aureus* : une résistance à l' oxacilline en exprimant une nouvelle PLP (PLP 2a), sous la dépendance du gène *mecA*

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

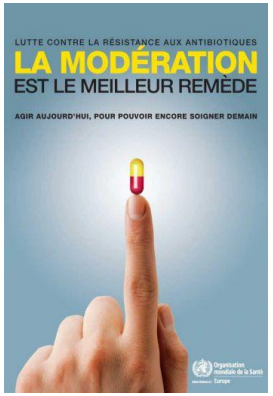
IV-Pompes à efflux

- L'efflux actif, médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques.

STRATÉGIES POUR LA PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE : METTRE EN PLACE UNE POLITIQUE DE LUTTE

1

- **Émergence**



2

- **DIFFUSION**

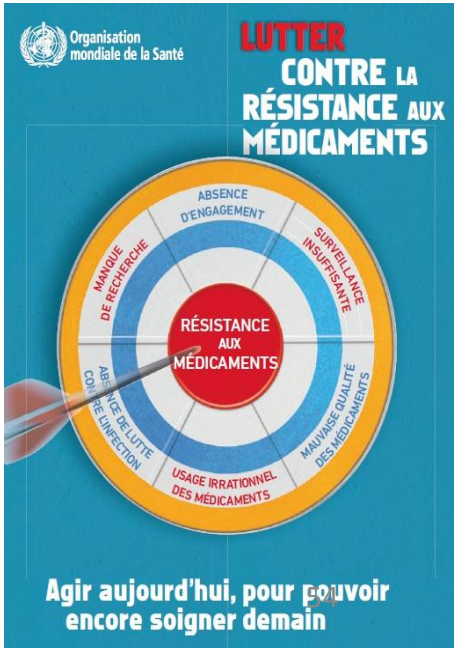
STRATÉGIES DE LA PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

- le bon usage des antibiotiques

- **le respect des règles d'hygiène**
  - isolement des malades porteurs de BMR
  - lavage des mains
  - application de protocoles : pose de cathéters, désinfection et stérilisation du matériel médical…
- **dépistage systématique de BMR** chez les malades à risque.

- **La restriction de l'usage des antibiotiques comme activateurs de la croissance dans l'alimentation animale.**

Agir aujourd'hui pour pouvoir soigner encore demain!

Slogan OMS 2011

Préparons leur un monde meilleur!