

La résistance bactérienne aux antibiotiques

Pr F. Sahli
Faculté de médecine de Sétif
Cours de microbiologie 3^e année médecine
Année 2013-2014

Introduction

- La résistance aux antibiotiques peut être soit une résistance naturelle ou innée (liée au spectre clinique d'un antibiotique) soit une résistance acquise.
- La résistance acquise est un problème de santé publique mondiale: les bactéries font, de plus en plus de la résistance, s'adaptent aux thérapeutiques antibactériennes et sont responsables d'échecs de traitement.

- L'existence de souches résistantes est connue depuis la découverte des antibiotiques (évolution vers les souches multirésistantes BMR):

Pénicilline G:

- découverte en 1928 (résistance naturelle des bacilles à Gram négatif),
- utilisation en 1942, apparition de la résistance du *Staphylococcus aureus* en 1943.

Entre 1950 et 1985: développement de nouvelles molécules.

A partir de 1990: peu de découvertes dans le domaine des antibiotiques.

Augmentation des résistances bactériennes
Pas de nouveaux antibiotiques

Mesures de lutte

- Développement de réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques (en Algérie: AARN)
- Utilisation adéquate des antibiotiques
- Mesures d'hygiène

Définition de la résistance

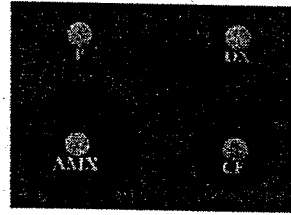
Une souche résistante:

- la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est nettement plus élevée que la concentration qu'on peut atteindre in vivo.
- supporte une concentration d'antibiotique nettement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

- Pour une souche résistante, il existe une probabilité d'échec thérapeutique quel que soient les traitements et la dose d'antibiotique.

Déterminisme génétique de la résistance

- **Résistance naturelle (intrinsèque):** caractère présent chez toutes les souches de la même espèce ex: bactéries à Gram négatif et glycopeptides.
- **Résistance acquise:** n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible. Elle résulte soit d'une mutation chromosomique soit de l'acquisition d'un ou de plusieurs gènes qui rendent la bactérie insensible à l'antibiotique.



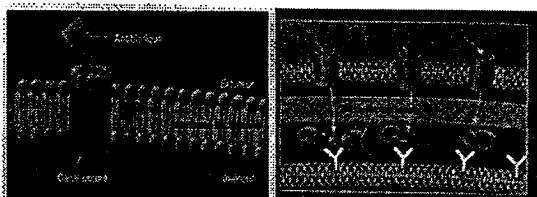
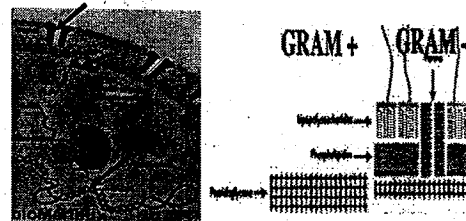
E. Coli résistante à pénic et oxa

• Résistance par mutation chromosomique

↓
modification : porines, PLP, ADN gyrase, ARN polymérase, ribosomes ...

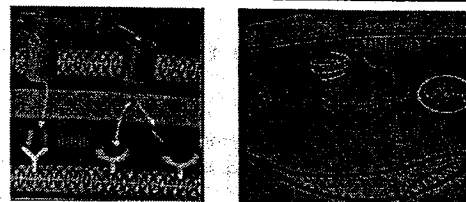
- Résistance par acquisition de gènes (plasmides ou transposons) :

↓
synthèse de protéines
inactivation de l'antibiotique.

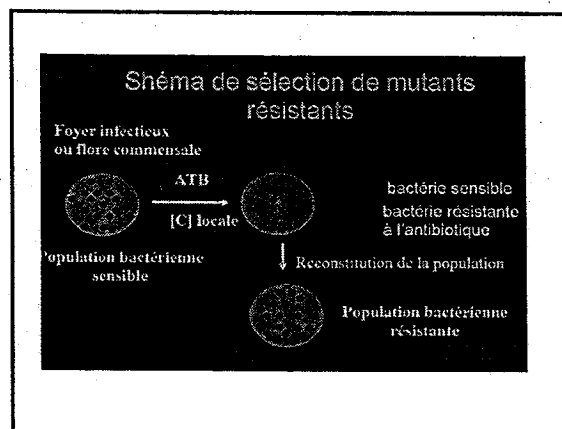
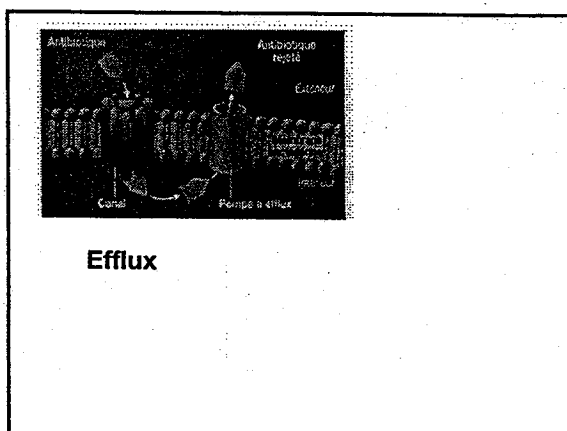


Imperméabilité

Inactivation enzymatique



Modification de la cible



Résistance aux Blactamines

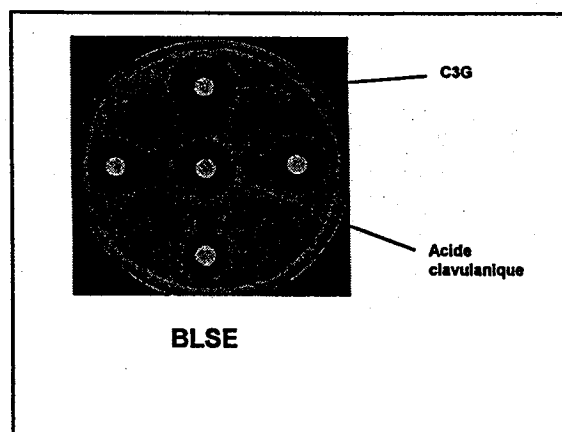
La résistance acquise à ces antibiotiques par production de B-lactamase est la plus fréquente

Résistance aux B-lactamines par production de B-lactamase

- Les B-lactamases : enzymes qui inactivent les B-lactamines en hydrolysant le noyau B-lactame.
- Elles peuvent être chromosomiques ou plasmidiques.
- Leur localisation : exo-cellulaire pour les bactéries à Gram+ ou périplasmique pour les espèces à Gram-.
- Elles peuvent être inductibles ou constitutives .

- Première pénicillinase décrite chez *S. aureus*
 - Plus de 350 β lactamases retrouvées chez les Gram + et Gram - :
- Pénicillinase, TRI (TEM résistante aux inhibiteurs)
Céphalosporinase, β lactamases à spectre étendu : BLSE, carbapénémase (ex: KPC), plus récente.

pénicillinases: TEM ou SHV $\xrightarrow{\text{mutation}}$ 1ères BLSE de type TEM et SHV
Actuellement : surtout BLSE de type CTX-M (céfotaximase).



Résistance aux B-lactamines par modification de PLP

- Affinité différente: changement ou modification de PLP.
- Les résistances acquises par ce mécanisme concerne surtout les bactéries Gram+ ex:
 - *Staphylococcus aureus* Methi R(SAMR), cette résistance est croisée avec les autres B-lactamines: apparition d'une nouvelle PLP: PLP2a,
 - Pneumocoque de sensibilité diminué à la pénicilline (PSDP): modification de PLP par transformation.

- Chez les bacilles Gram-, le pyocyanique peut résister à l'Imipenem par modification de PLP.

Résistance aux B-lactamines par diminution de perméabilité

- La résistance naturelle ou acquise par ce mécanisme n'existe pas chez les bactéries Gram+.
- Elle est due à une modification qualitative ou quantitative d'une ou de plusieurs porines.
- Chez les bactéries Gram-, seules les molécules hydrophiles passent par les porines; la membrane externe est imperméable aux pénicillines M, Acide fusidique, Erythromycine (résistance naturelle).

La résistance acquise par ce mécanisme résulte d'un mutation.

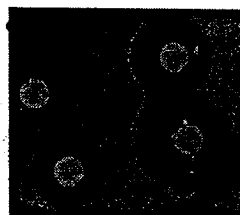


Résistance aux aminosides

- Les bactéries anaérobies strictes et les bactéries anaérobies aéro-tolérants (streptocoques) résistent naturellement aux aminosides par défaut de pénétration.
- La résistance acquise:
 - inactivation enzymatique plasmidique (plus fréquente),
 - une altération de la cible par mutation,
 - une interférence avec le transport par mutation

Pour les streptocoques:

La résistance de haut niveau est due surtout à une enzyme plasmidique et dans ce cas l'association B-lactamines + aminosides n'est plus synergique.



Streptomycine

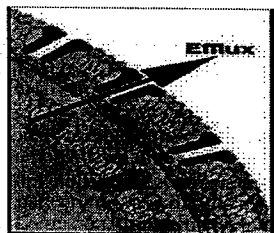
Gentamicine

Résistance aux MLS

- Les entérobactéries, pyocyanique et acinetobacter présentent une résistance naturelle aux MLS due à une imperméabilité (membrane externe). Les entérocoques résistent à la lincomycine.
- La résistance acquise aux MLS est due à une modification de la cible qui est la plus fréquente ou à une inactivation enzymatique.
- Chez le staphylocoque, cette résistance peut être inducible par l'erythromycine, elle n'est pas croisée entre M et L; ou constitutive de type MLSB (sous-unité B des streptogramines) avec sensibilité à la pristinamycine.

Résistance aux quinolones

- Le pyocyanique est naturellement résistant à l'acide nalidixique.
- La résistance acquise aux quinolones survient surtout par mutation chromosomique: modification de la cible (ADN gyrase), diminution de perméabilité, efflux.
récemment, résistance plasmidique (gène Qnr),



Résistance aux tétracyclines

- *Proteus mirabilis* résiste naturellement aux tétracyclines.
- La résistance acquise est plasmidique, elle est due à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique.

Résistance aux phénicolés

- Pyocyanique et Acinetobacter résistent naturellement aux phénicolés.
- La résistance acquise est plasmidique.

Résistance aux sulfamides et triméthoprim

- La résistance naturelle au TMP concerne: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, Entérocoque, *Neisseria*, Brucelle et Moraxelle.
- La résistance acquise au TMP peut être chromosomique ou plasmidique.
- La résistance acquise aux sulfamides peut être chromosomique ou plasmidique, elle est croisée entre tous les sulfamides.

Résistance aux polymyxines

- Résistance naturelle des bactéries Gram+, *Proteus*, *Providencia* et *Serratia*.
- Résistance acquise exceptionnelle.

Résistance aux nitrofuranes

- Résistance naturelle des *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Pyocyanique* et *Acinetobacter*.
- La résistance acquise est surtout chromosomique.

Résistance aux nitro-imidazolés

Résistance naturelle des aérobis et des micro-aérophiles

Résistance à la rifampicine

La résistance acquise par mutation concerne surtout les souches de *Staphylococcus aureus* méthi-R.

Résistance à la fucidine

- La résistance naturelle par imperméabilité concerne les bactéries Gram-.
- La résistance acquise est due le plus fréquemment à une diminution de perméabilité.

Résistance à la fosfomycine

- résistance naturelle de: *Listeria*, *Acinetobacter* et *Proteus morgani*.
- La résistance acquise est due à une mutation.

Résistance aux glycopeptides

- Résistance naturelle des Gram-
- Résistance par tolérance de certaines souches de Staphylocoque et de Streptocoque.
- Résistance plasmidique:
Staphylococcus aureus (GISA),
Enterococcus (VRE).

Principales bactéries multirésistantes

- SAMR
- Entérobactéries BLSE
- Entérobactéries céphalosporinase déréprimée
- *P. aeruginosa* résistant à ceftazidime
- Entérocoques résistants aux glycopeptides
- *A. baumannii* résistant à imipénème

Facteurs de risque d'augmentation de la résistance et de la multirésistance

- Pression de sélection des antibiotiques:
 - mutants résistants monothérapie
 - antibiothérapie large spectre
 - doses trop faibles
 - durée de l'antibiothérapie
- Dissémination des souches résistantes:
Surtout en milieu hospitalier, durée de séjour
sévérité de la maladie, procédures invasives
(unité de soins intensifs).

Lutte contre la résistance bactérienne

- Détecter les BMR, réseaux de surveillance
- Mesures d'intervention et d'hygiène
- Bon usage des antibiotiques