

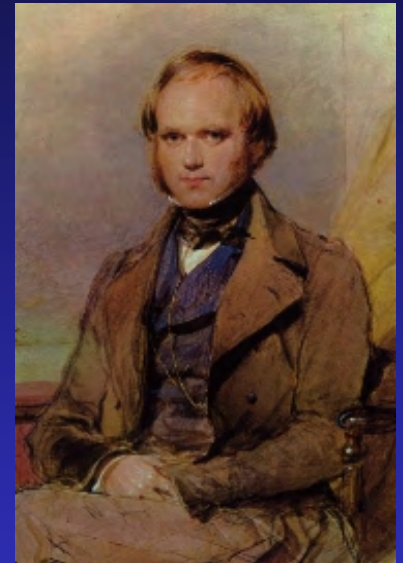
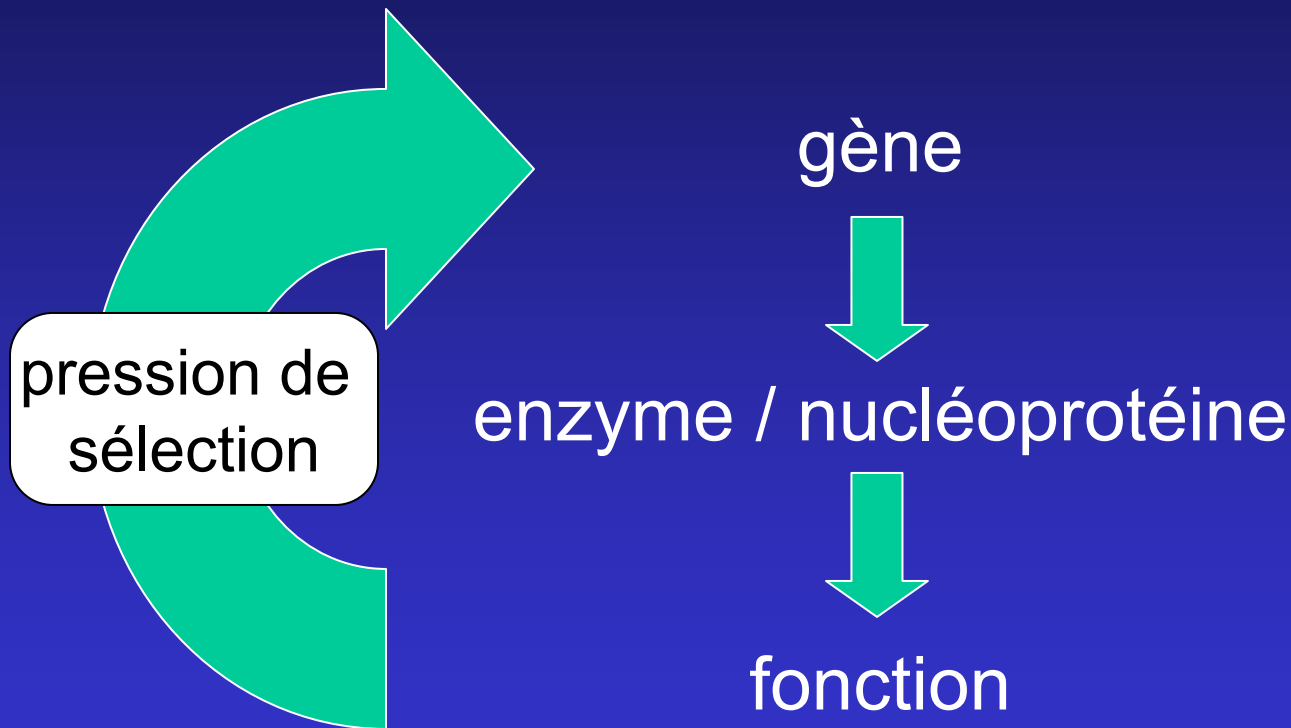
# Résistance aux antibiotiques



- Pourquoi ?
- Mécanismes
- Situation en Belgique

# Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



Detail of watercolor by George Richmond, 1840. Darwin Museum at Down House

# Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...  
à un matériel hautement modulable



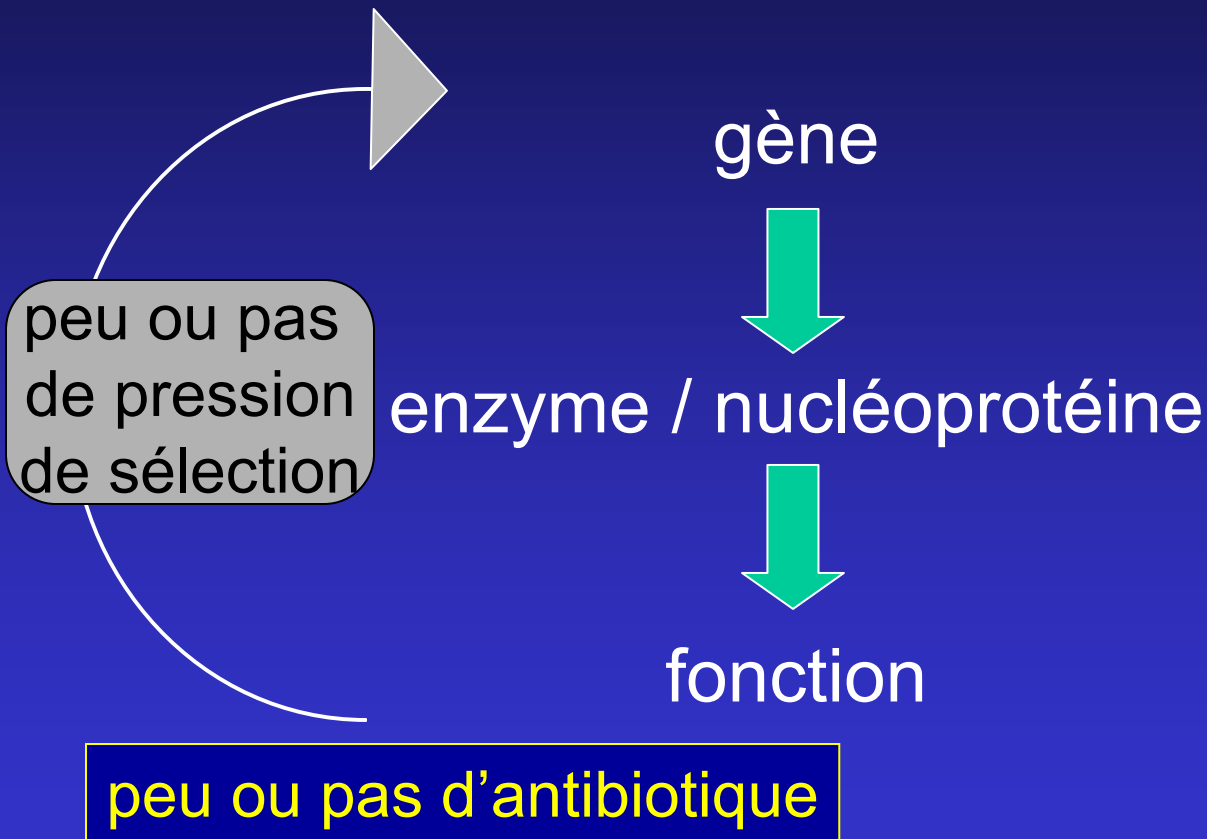
pression de  
sélection

- un foyer infectieux typique peut contenir plus de  $10^6$  -  $10^9$  organismes
- la plupart des bactéries peuvent se diviser TRES vite (20 min...) et se répandent
- les bactéries pathogènes peuvent échanger facilement du matériel génétique



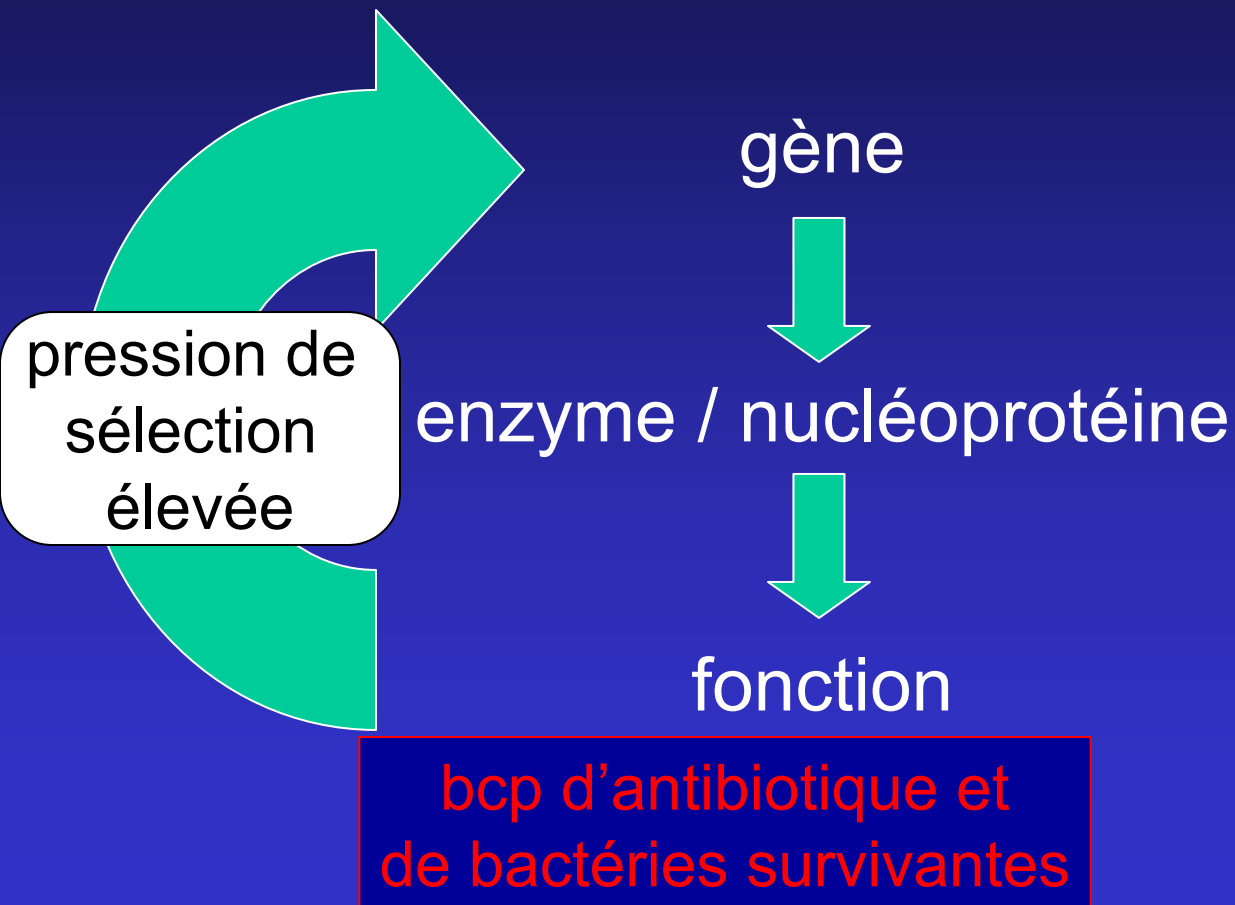
**Possibilité élevée d'acquisition et de dissémination rapides de caractères de résistance**

# Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?



- Résistance ↘ si
- consommation basse **et**
  - usage approprié

# Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?

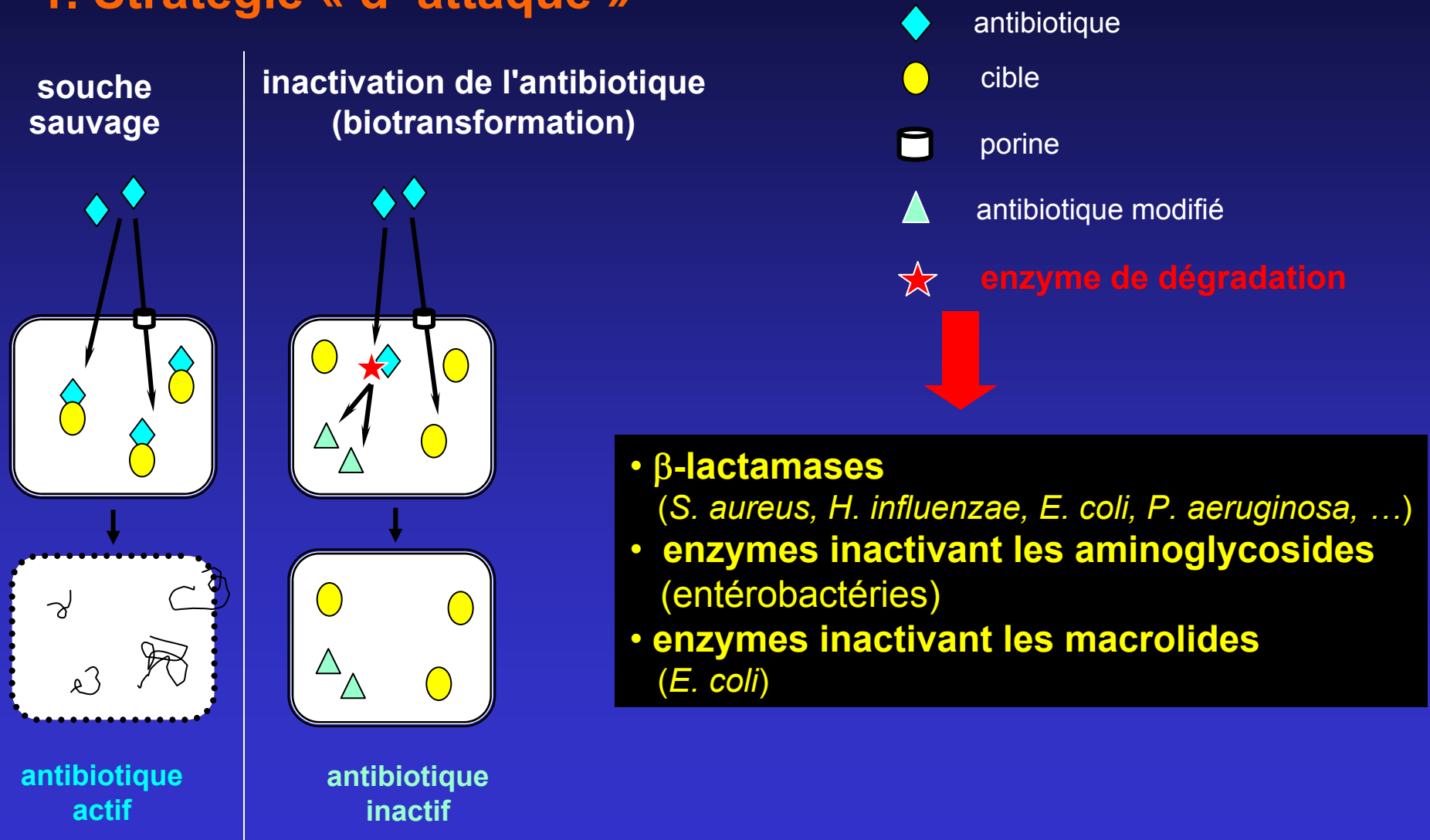


Résistance ↗ si

- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

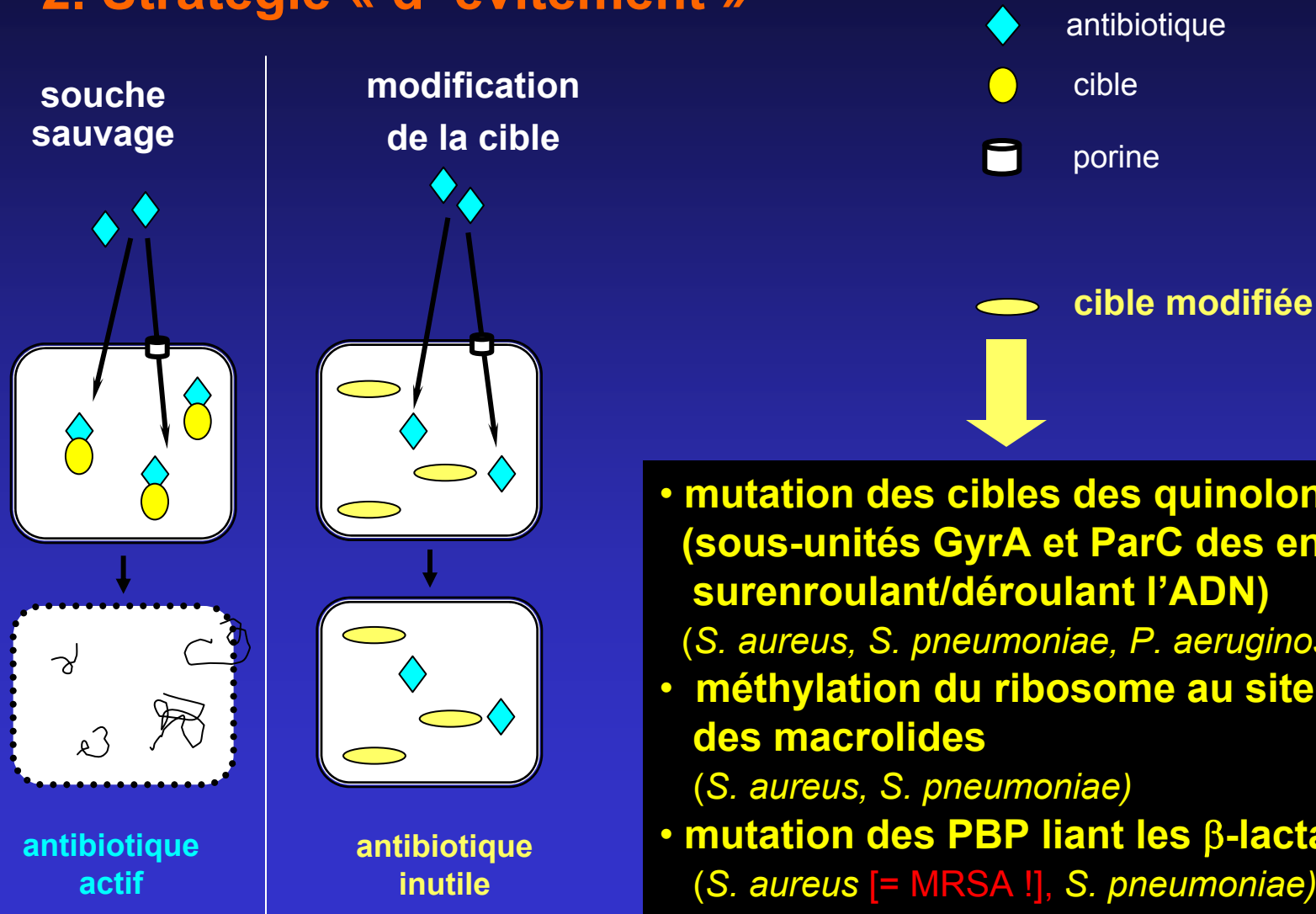
# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

## 1. Stratégie « d'attaque »



# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

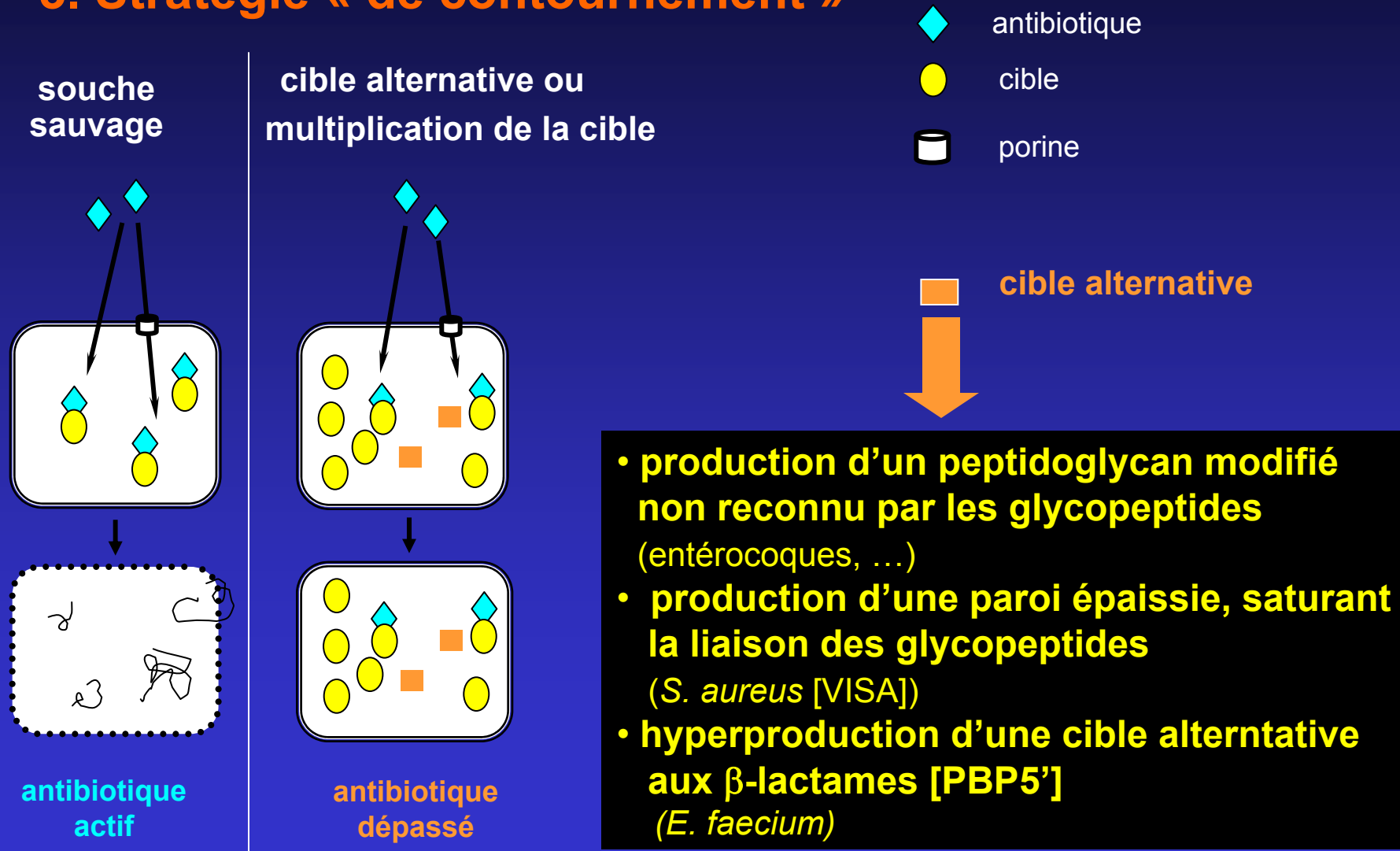
## 2. Stratégie « d'évitement »



- **mutation des cibles des quinolones (sous-unités GyrA et ParC des enzymes surenroulant/déroulant l'ADN)**  
(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, ...)
- **méthylation du ribosome au site de liaison des macrolides**  
(*S. aureus*, *S. pneumoniae*)
- **mutation des PBP liant les  $\beta$ -lactames**  
(*S. aureus* [= **MRSA** !], *S. pneumoniae*)

# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

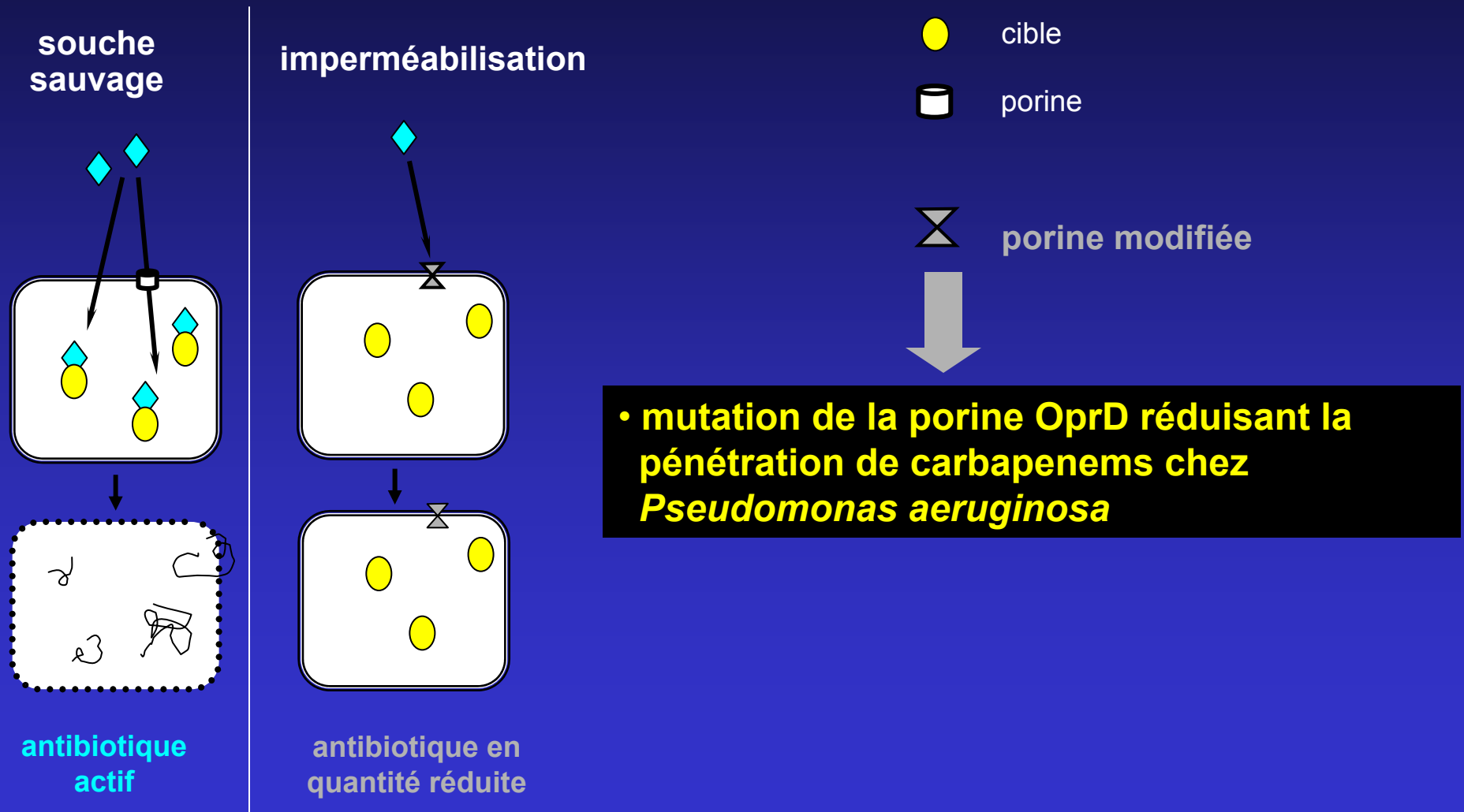
## 3. Stratégie « de contournement »





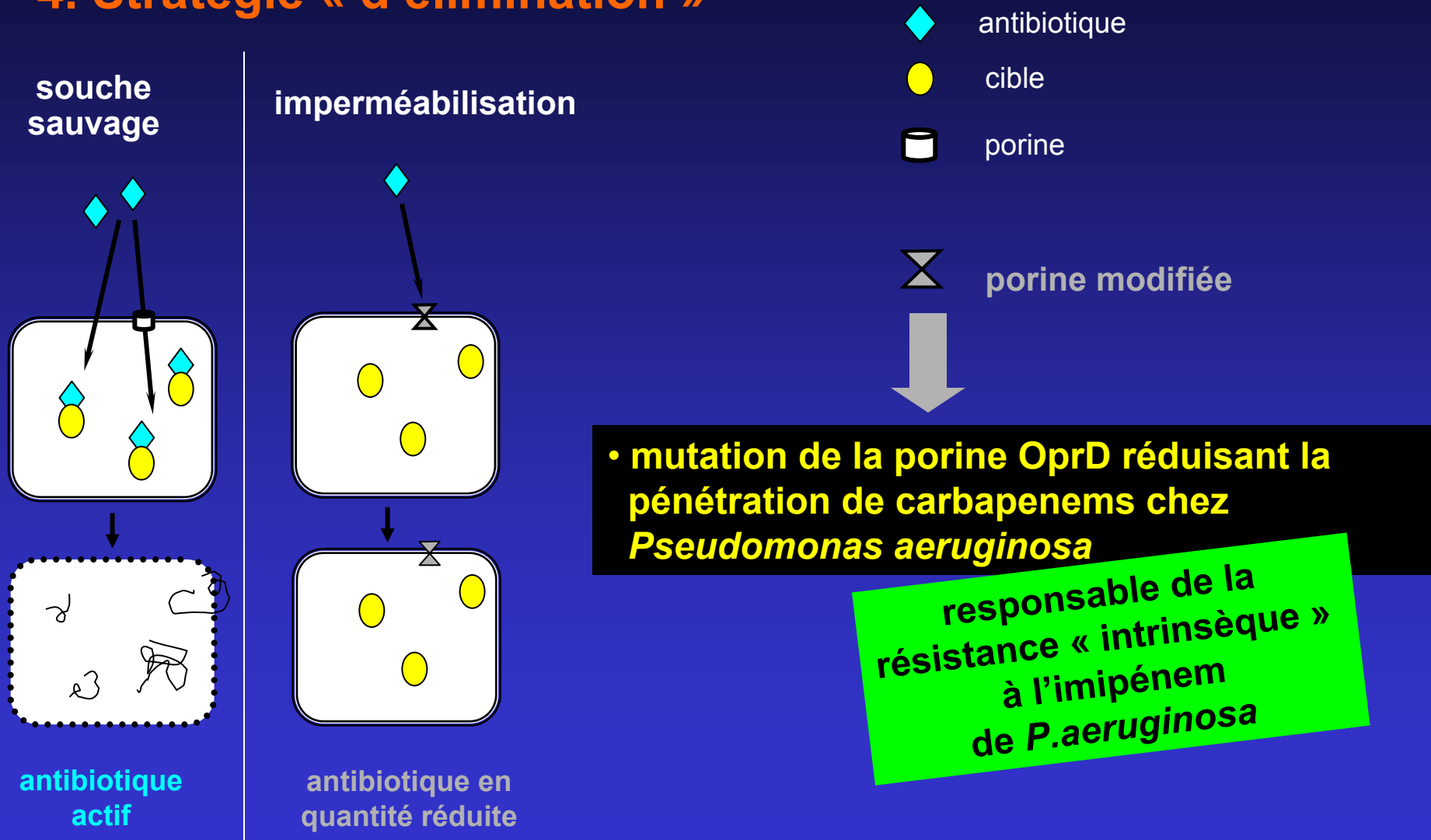
# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

## 4. Stratégie « d'élimination »



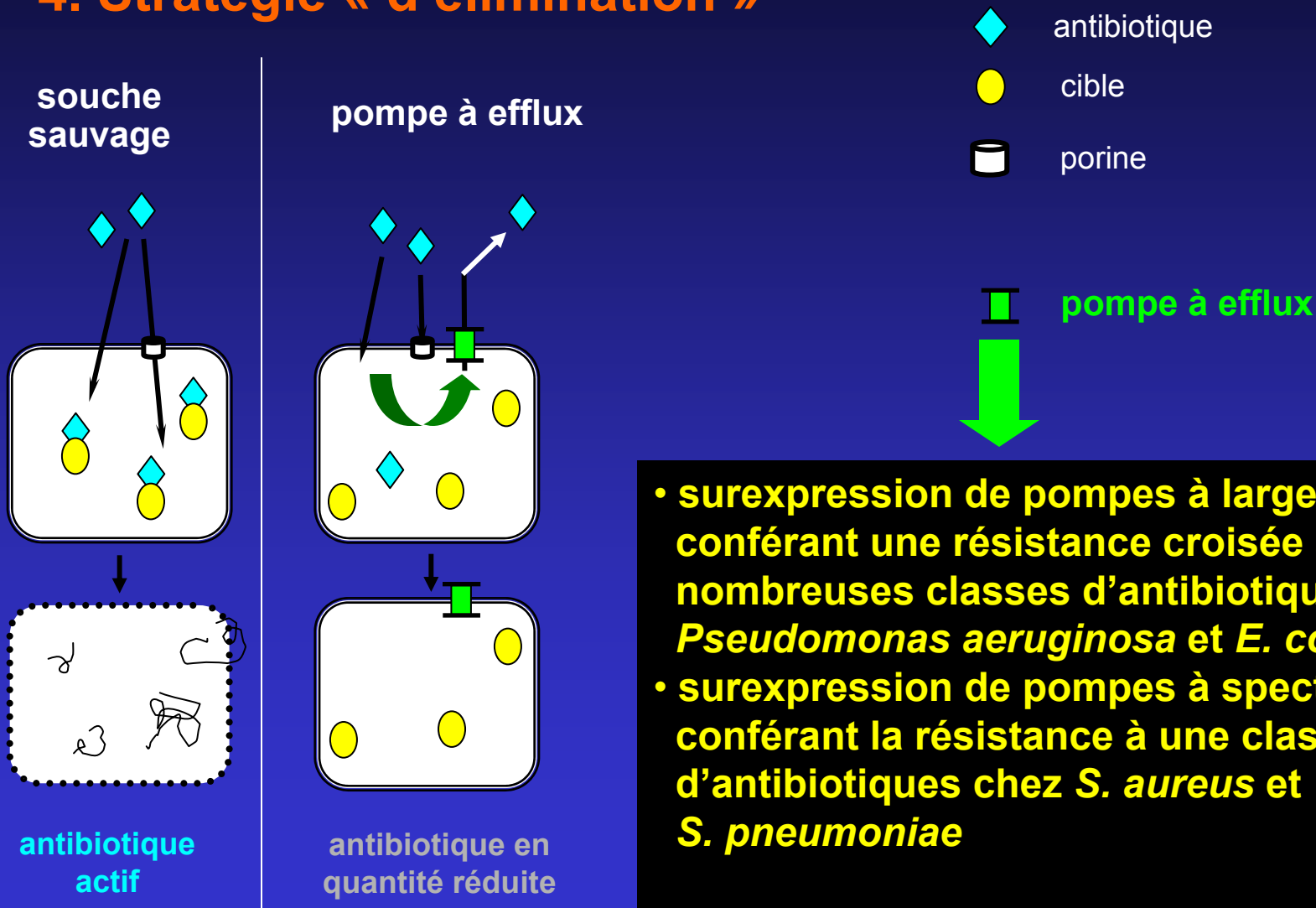
# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

## 4. Stratégie « d'élimination »



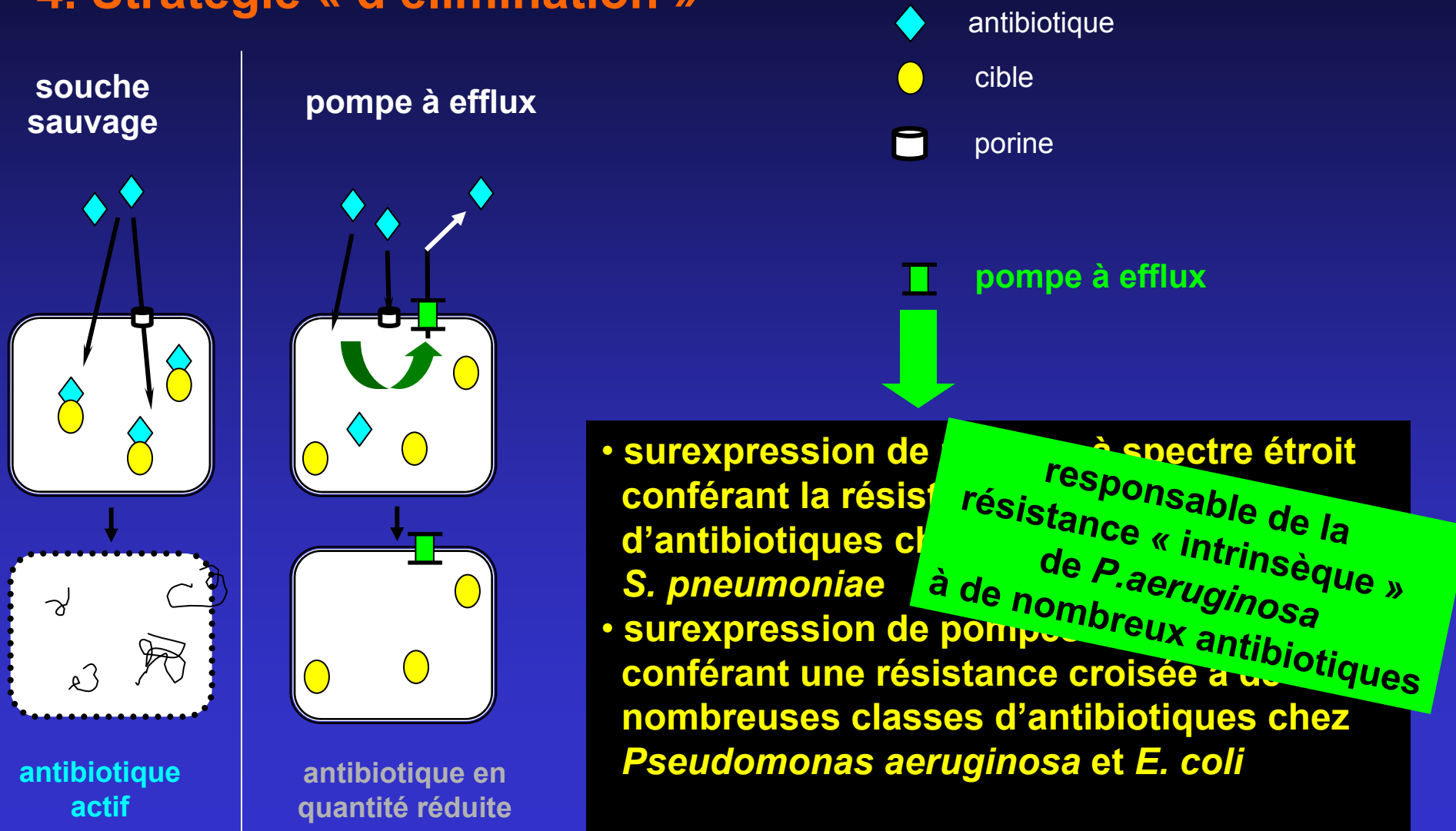
# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

## 4. Stratégie « d'élimination »



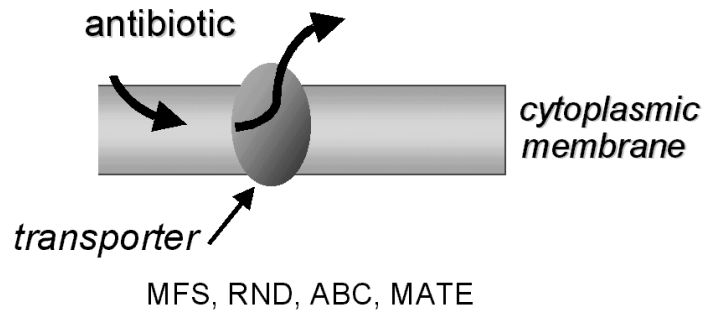
# Résistance aux antibiotiques: mécanismes

## 4. Stratégie « d'élimination »

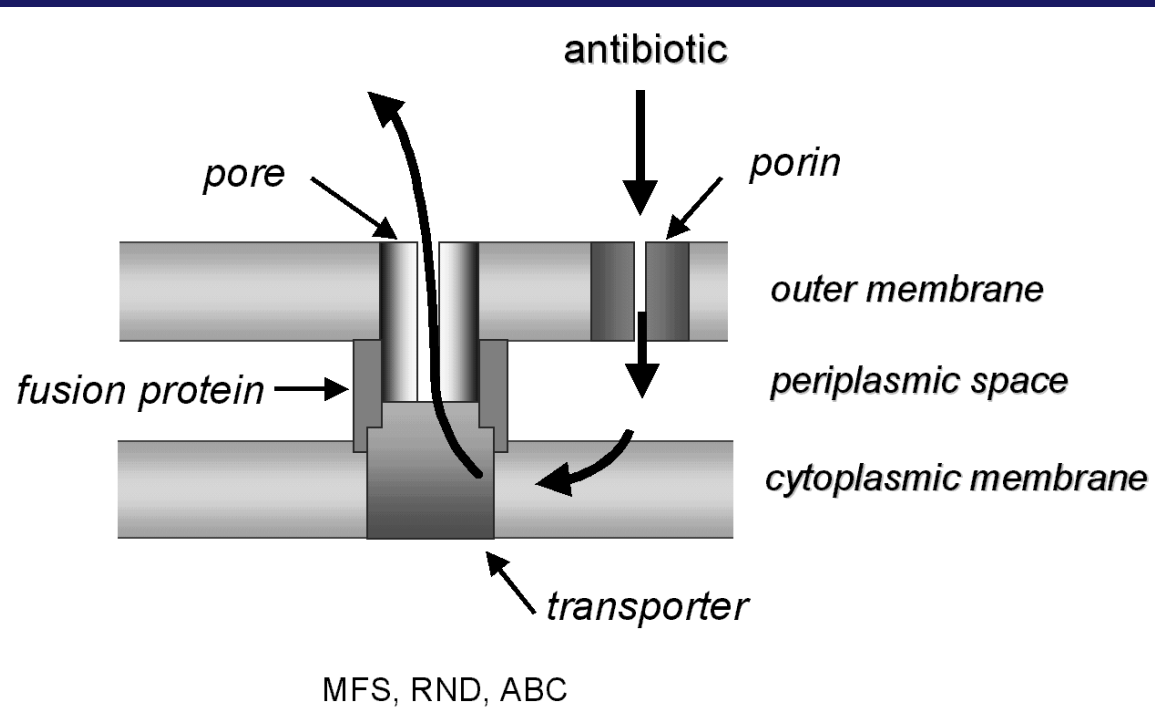


# Transport des antibiotiques à travers les membranes bactériennes

## Gram(+)



## Gram(-)



# Efflux des antibiotiques chez les Gram (+)

organisme	famille	pompe	antibiotique						
			$\beta$ -lactames	Aminoglycosides	Fluoroquinolones	Macrolides	Tétracyclines	Triméthoprim	Sulfamides
<i>S. aureus</i>	ABC	MsrA							
	MFS	MdeA							
		NorA							
		TetK-L							
<i>S. pneumoniae</i>	MSF	MefA							
		MefE							
		PmrA							
		TetK-L							

# Efflux des antibiotiques chez les Gram (-)

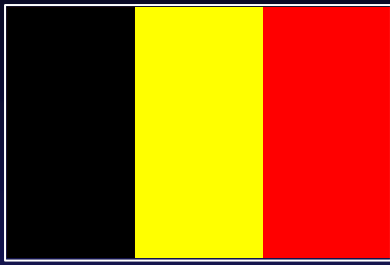
organisme	famille	pompe	antibiotique						
			$\beta$ -lactames	Aminoglycosides	Fluoroquinolones	Macrolides	Tétracyclines	Triméthoprim	Sulfamides
<i>E. coli</i>	ABC	MacAB-ToIC							
	MFS	ErmAB-ToIC							
		TetA-E							
	RND	AcrAB-ToIC							
		AcrCD-ToIC							
		AcrEF-ToIC							
	SMR	ErmE							

...et la liste est encore longue

# Efflux des antibiotiques chez les Gram (-)

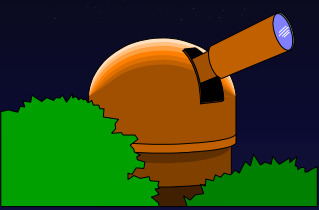
organisme	famille	pompe	antibiotique						
			$\beta$ -lactames	Aminoglycosides	Fluoroquinolones	Macrolides	Tétracyclines	Triméthoprim	Sulfamides
<i>P. aeruginosa</i>	MFS	TetA,C,E							
	RND	MexAB-OprM							
		MexCD-OprJ							
		MexEF-OprN							
		MexJK-OprM							
		MexXY-OprM							



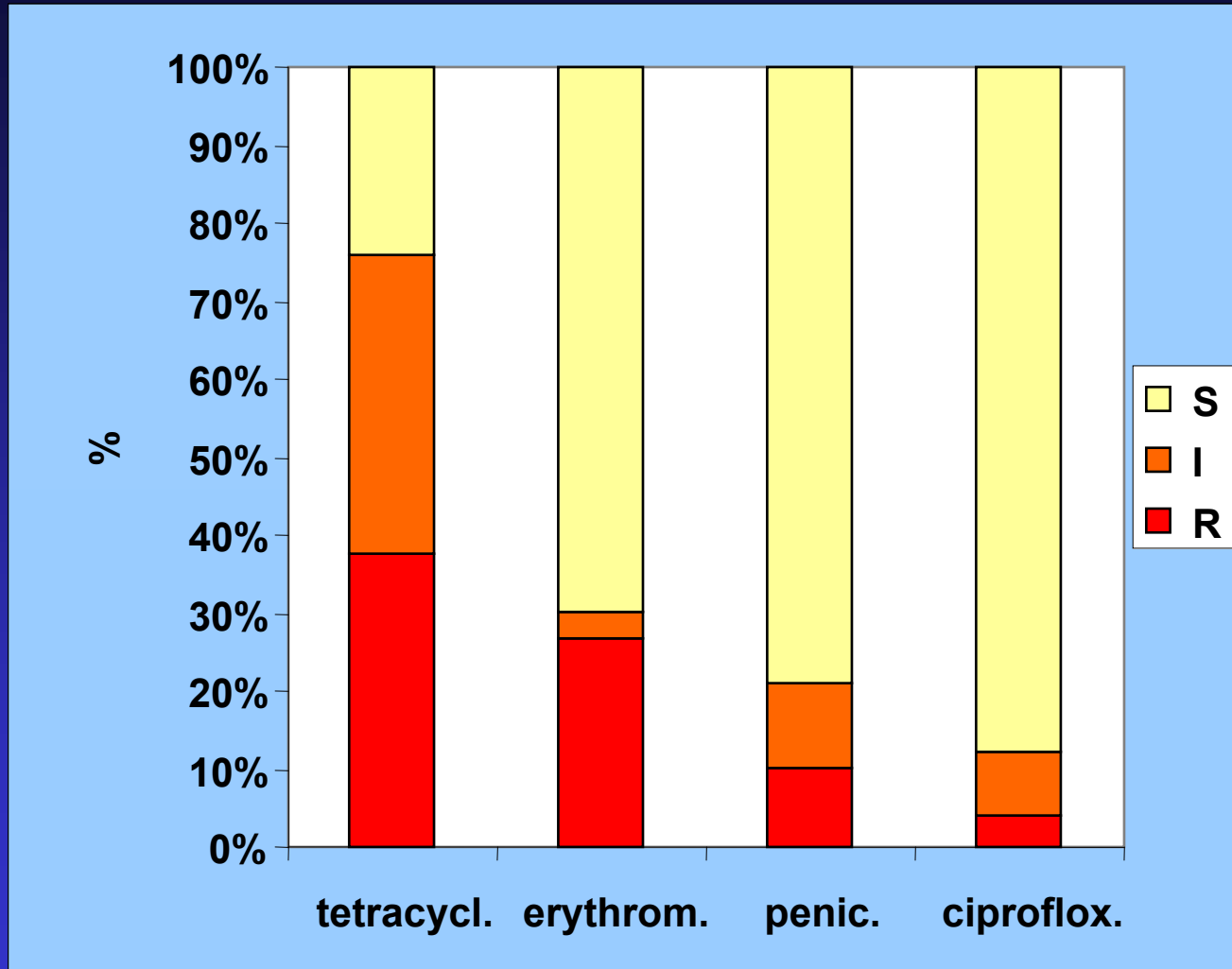


# Résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections respiratoires : comment va la Belgique à l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle ?

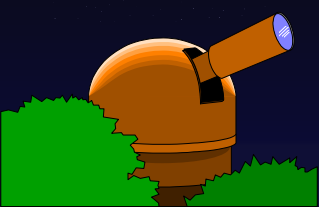




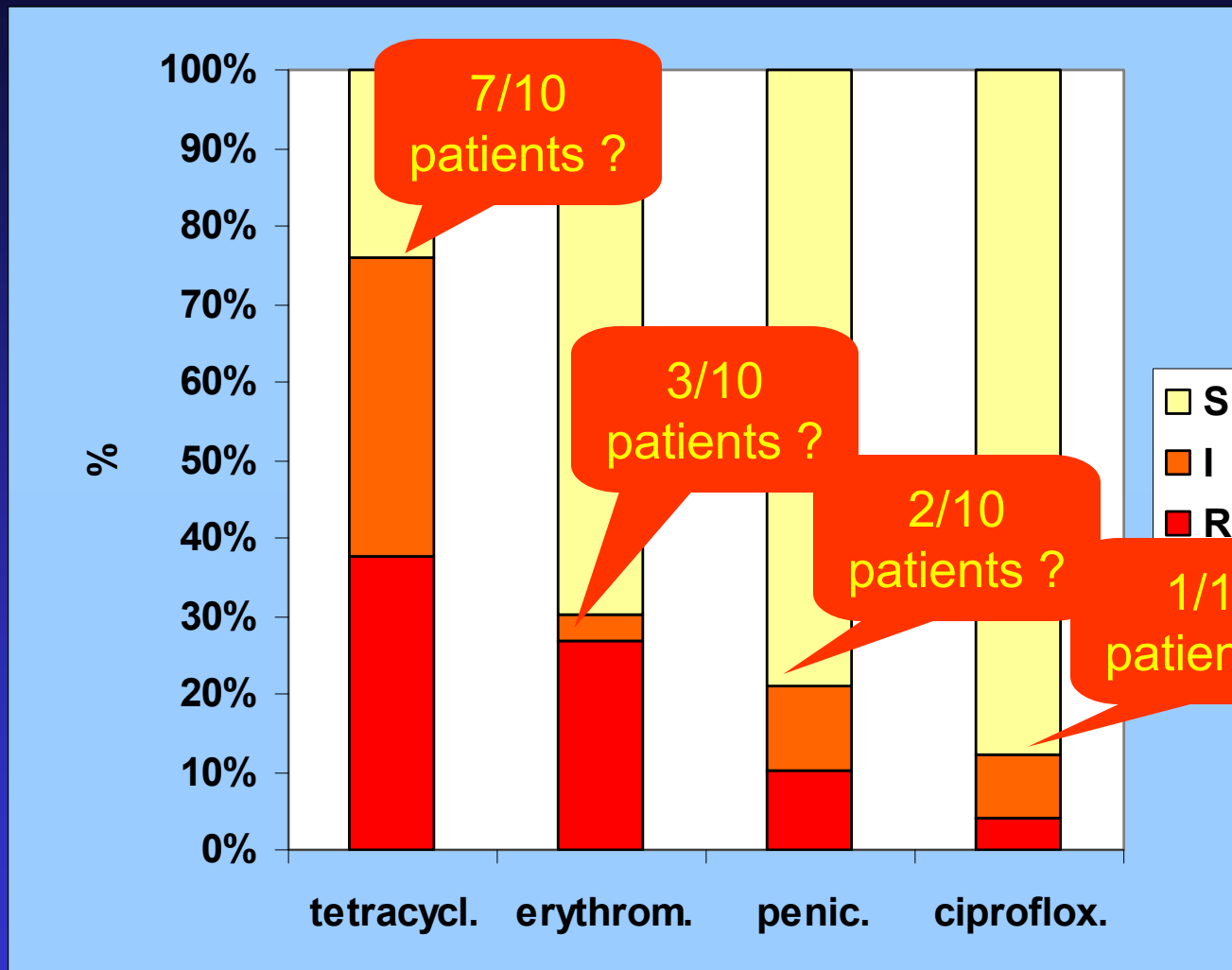
# *S. pneumoniae* : données récentes d'une étude ...



Vanhoof *et al* (2003) Acta Clin Belg. 58:111-9

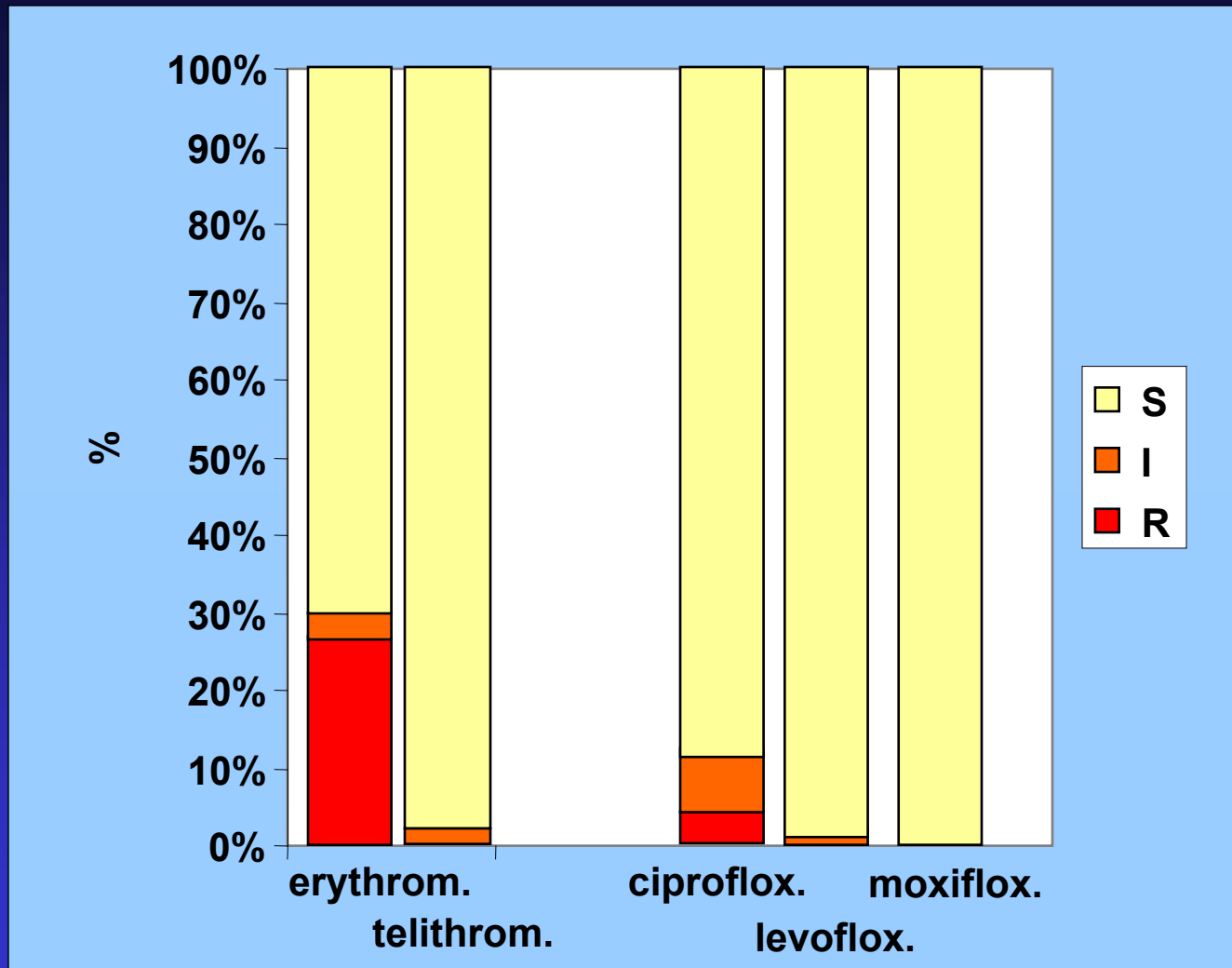


# *S. pneumoniae* : données récentes d'une étude ...

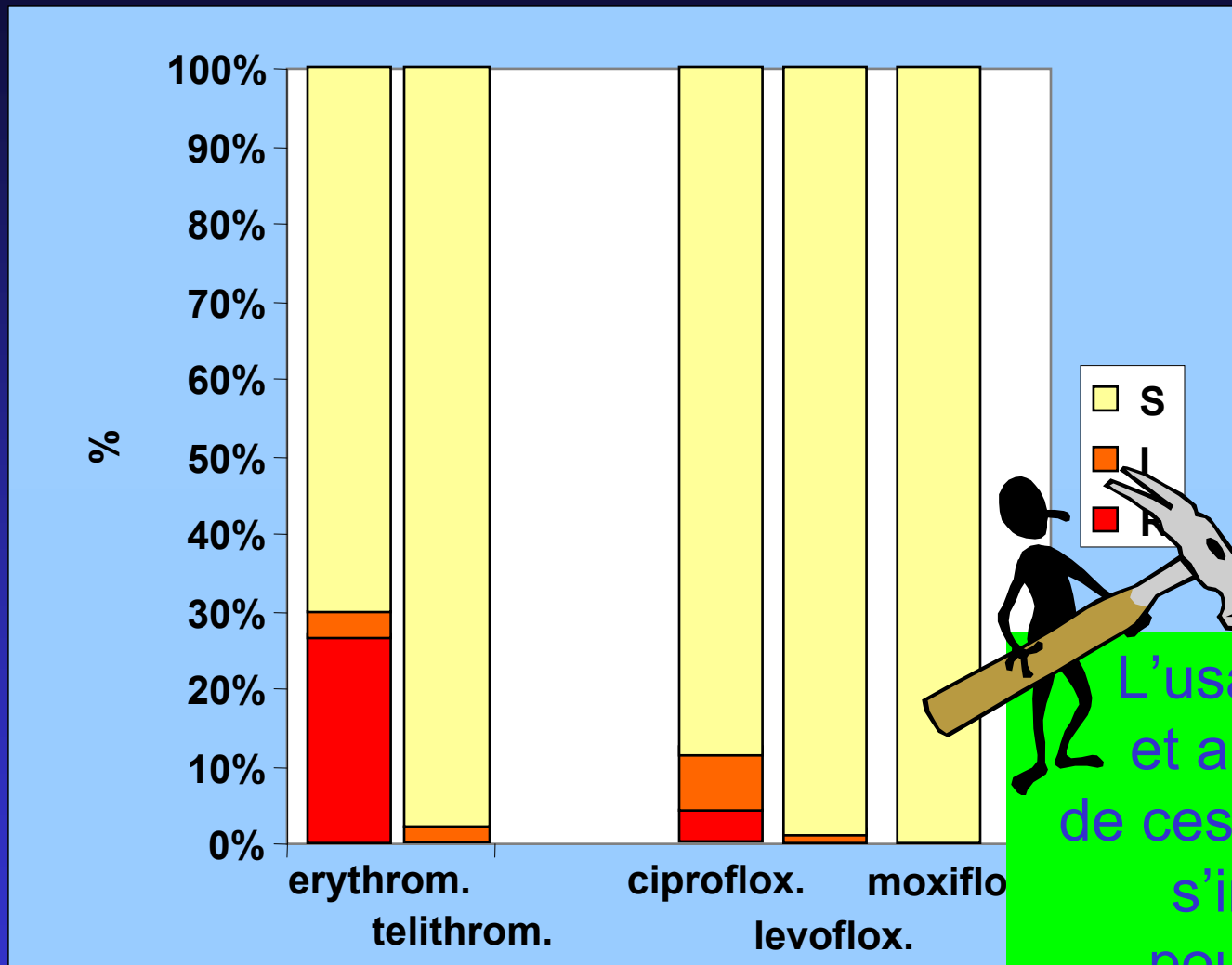


Vanhoof *et al* (2003) Acta Clin Belg. 58:111-9

# *S. pneumoniae* : et les nouvelles molécules ?



# *S. pneumoniae* : et les nouvelles molécules ?

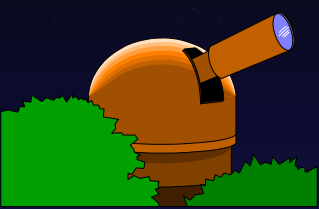


L'usage prudent et approprié de ces molécules s'impose pour éviter les résistances !

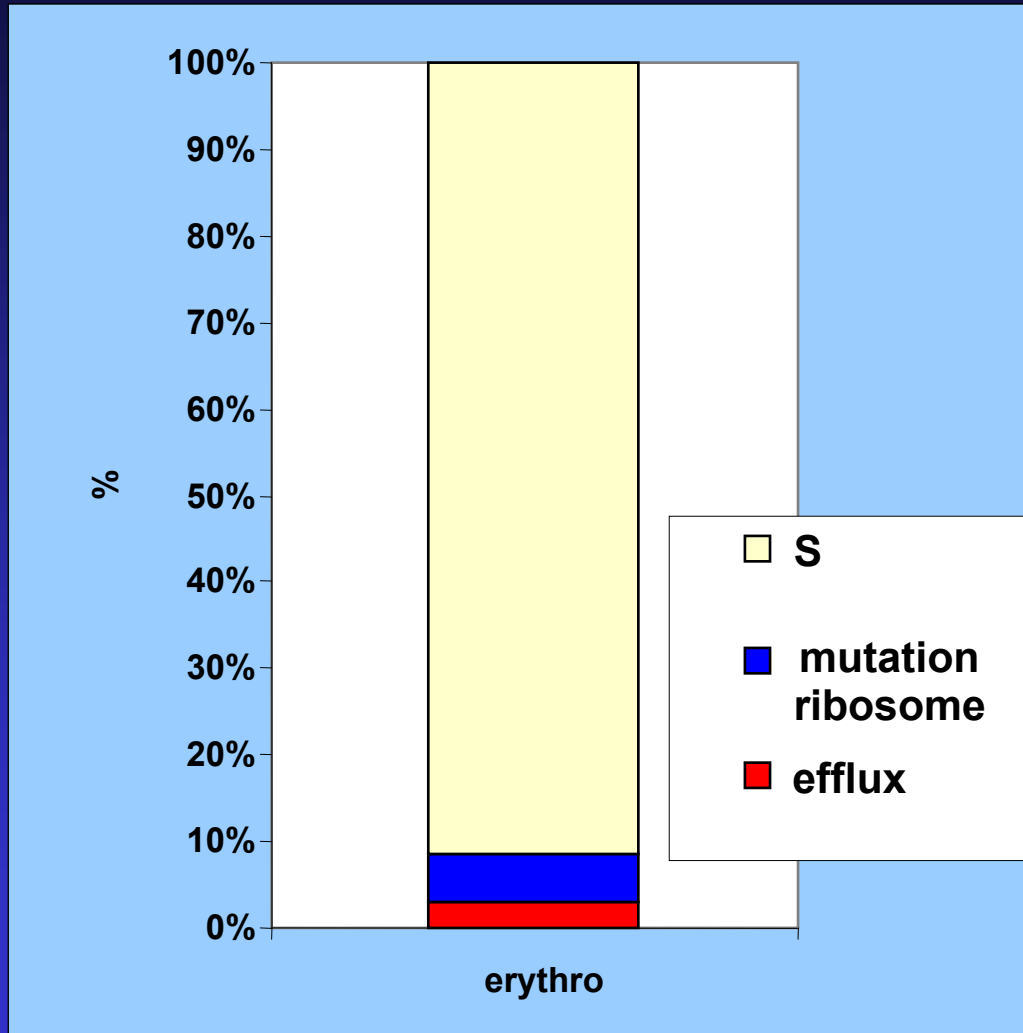


# *S. pneumoniae* : attitude clinique face à la montée des résistances

Classe d'antibiotiques	Mécanisme de résistance	Attitude clinique
$\beta$ -lactames	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible entraînant une baisse progressive de sensibilité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• augmenter la dose (souches «I»)</li><li>• changer de classe (souches «R»)</li></ul>
macrolides	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible entraînant une perte brutale d'affinité</li><li>• efflux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• privilégier les kétolides (+ d'affinité pour la cible mutée; - sensibles à l'efflux)</li><li>• changer de classe d'antibiotique</li></ul>
fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible</li><li>• efflux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• choisir la molécule à activité intrinsèque la meilleure (moxifloxacine &gt;&gt; lévofloxacine ≥ ciprofloxacine)</li><li>• changer de classe d'antibiotiques</li></ul>
tétracyclines	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible</li><li>• efflux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• changer de classe d'antibiotiques</li></ul>



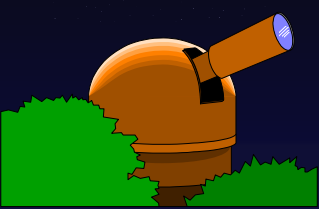
# *S. pyogenes* : où en sommes-nous ?



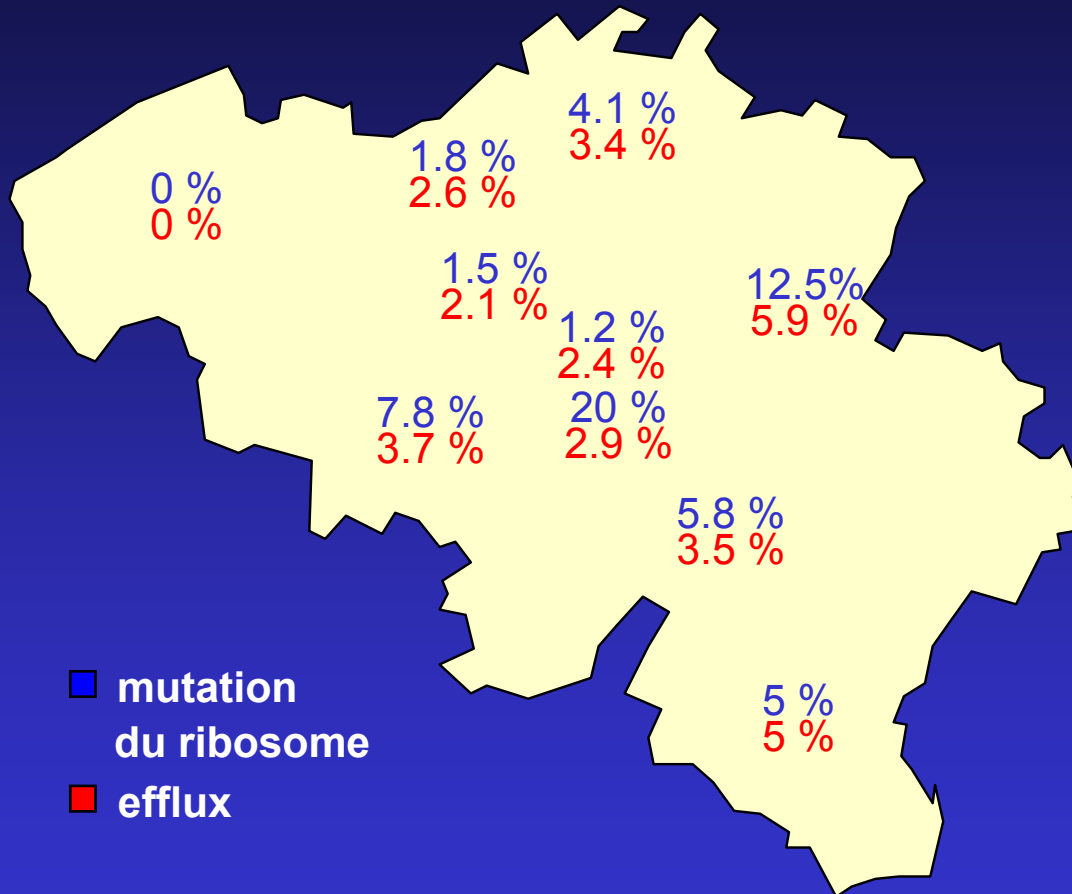
Mais les pourcentages de résistance et les proportions des mécanismes diffèrent d'un région de Belgique à l'autre



Intérêt de données épidémiologiques locales !



# *S. pyogenes* : où en sommes-nous ?



- mutation du ribosome
- efflux

Mais les pourcentages de résistance et les proportions des mécanismes diffèrent d'une région de Belgique à l'autre



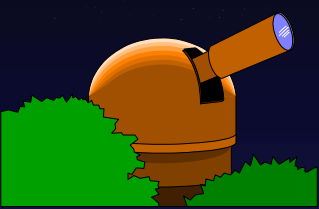
Intérêt de données épidémiologiques locales !



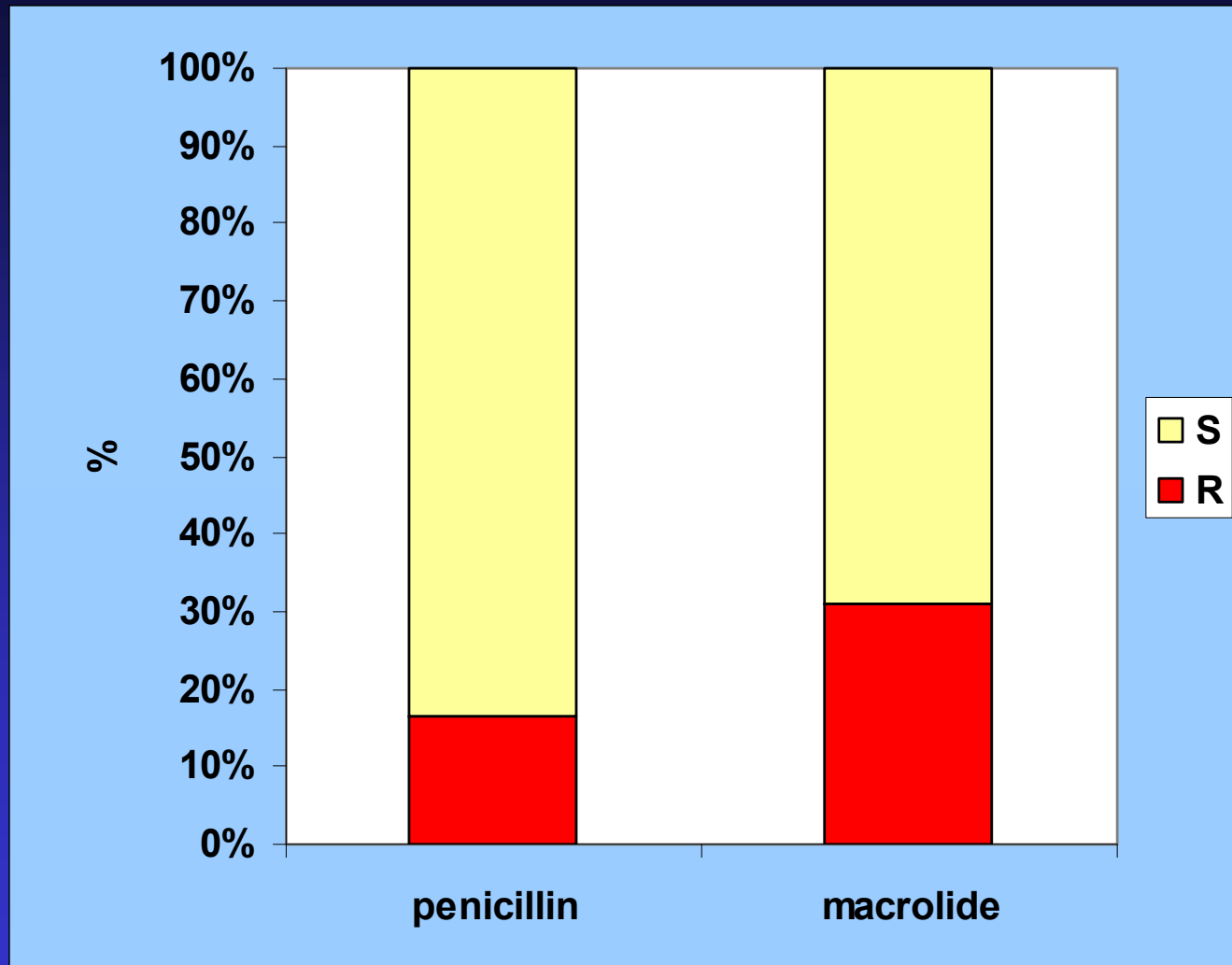


# *S. pyogenes* : attitude clinique face à la montée des résistances

<b>Classe d'antibiotiques</b>	<b>Mécanisme de résistance</b>	<b>Attitude clinique</b>
macrolides	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible entraînant une perte brutale d'affinité</li><li>• efflux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• privilégier les kétolides (+ d'affinité pour la cible mutée; - sensibles à l'efflux)</li><li>ou les macrolides à 16 atomes (miocamycine; - sensibles à l'efflux)</li><li>• changer de classe d'antibiotique</li></ul>



# *H. influenzae* : où en sommes-nous ?



Marchese & Schito (2000)  
Int J Antimicrob Agents. 16: S25-9.



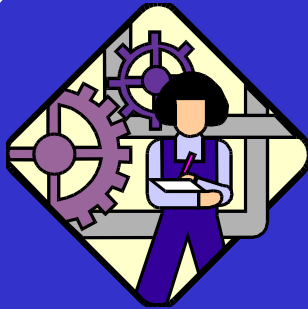
# *H. influenzae* : attitude clinique face à la montée des résistances

Classe d'antibiotiques	Mécanisme de résistance	Attitude clinique
$\beta$ -lactames	<ul style="list-style-type: none"><li>• production de <math>\beta</math>-lactamases</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ajouter un inhibiteur de <math>\beta</math>-lactamases (ac. clavulanique)</li><li>• céfuroxime axétil</li></ul>
macrolides	<ul style="list-style-type: none"><li>• sensibilité intrinsèque faible</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• choisir la molécule à activité intrinsèque la meilleure (azithromycine, télithromycine)</li><li>• changer de classe d'antibiotique</li></ul>
fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"><li>• modification de la cible</li><li>• efflux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• changer de classe d'antibiotique</li></ul>



# *M. catarrhalis* : attitude clinique face à la montée des résistances

Classe d'antibiotiques	Mécanisme de résistance	Attitude clinique
$\beta$ -lactames	<ul style="list-style-type: none"><li>• production de <math>\beta</math>-lactamases</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ajouter un inhibiteur de <math>\beta</math>-lactamases (ac. clavulanique)</li><li>• céfuroxime axétil</li><li>• macrolides</li></ul>



**> 90 % des souches sont productrices de  $\beta$ -lactamases !**

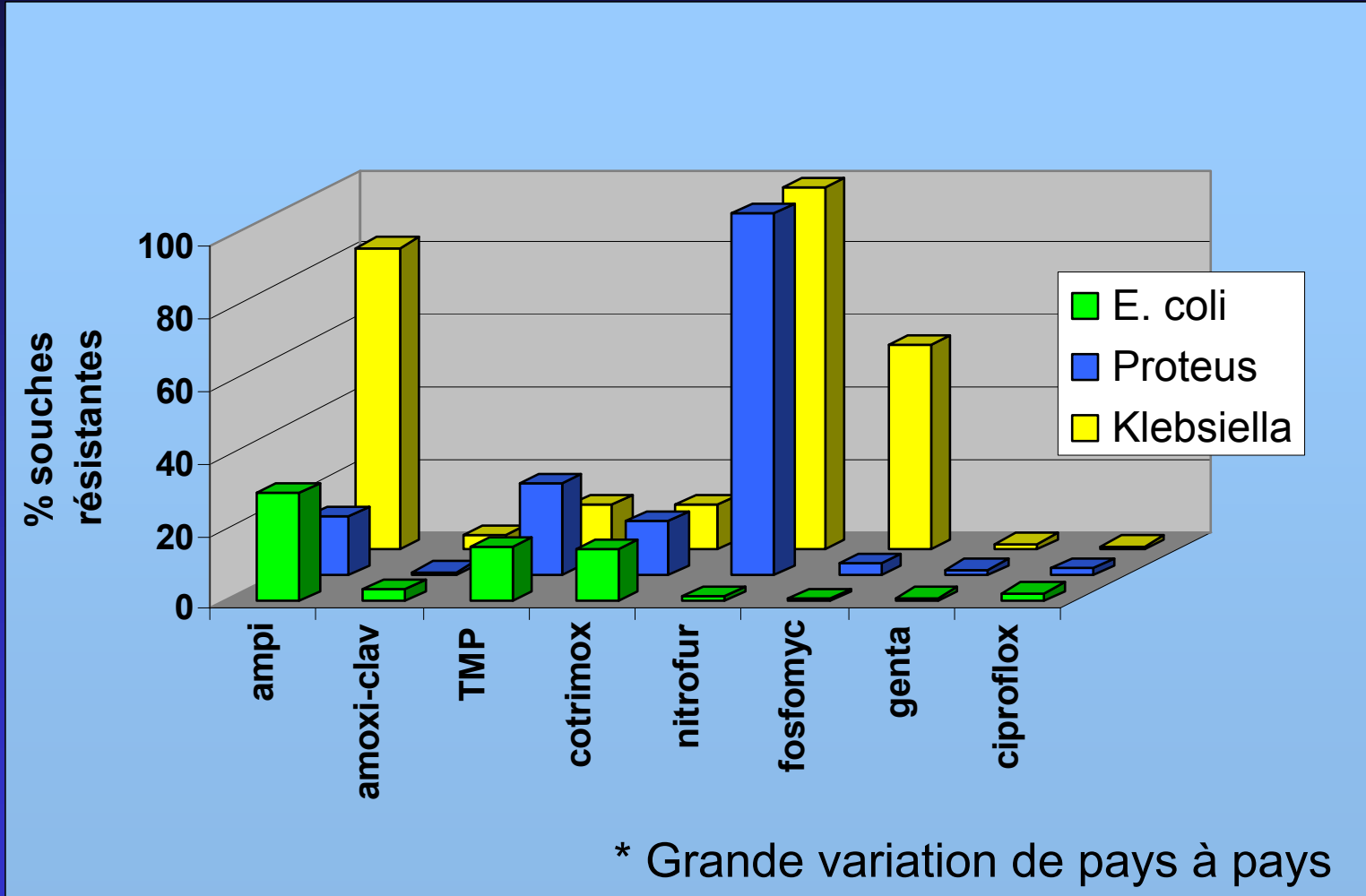


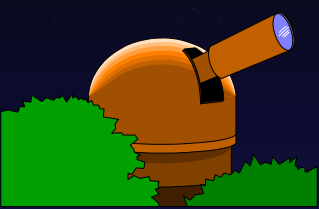
# Résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections urinaires : comment va l'Europe à l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle ?



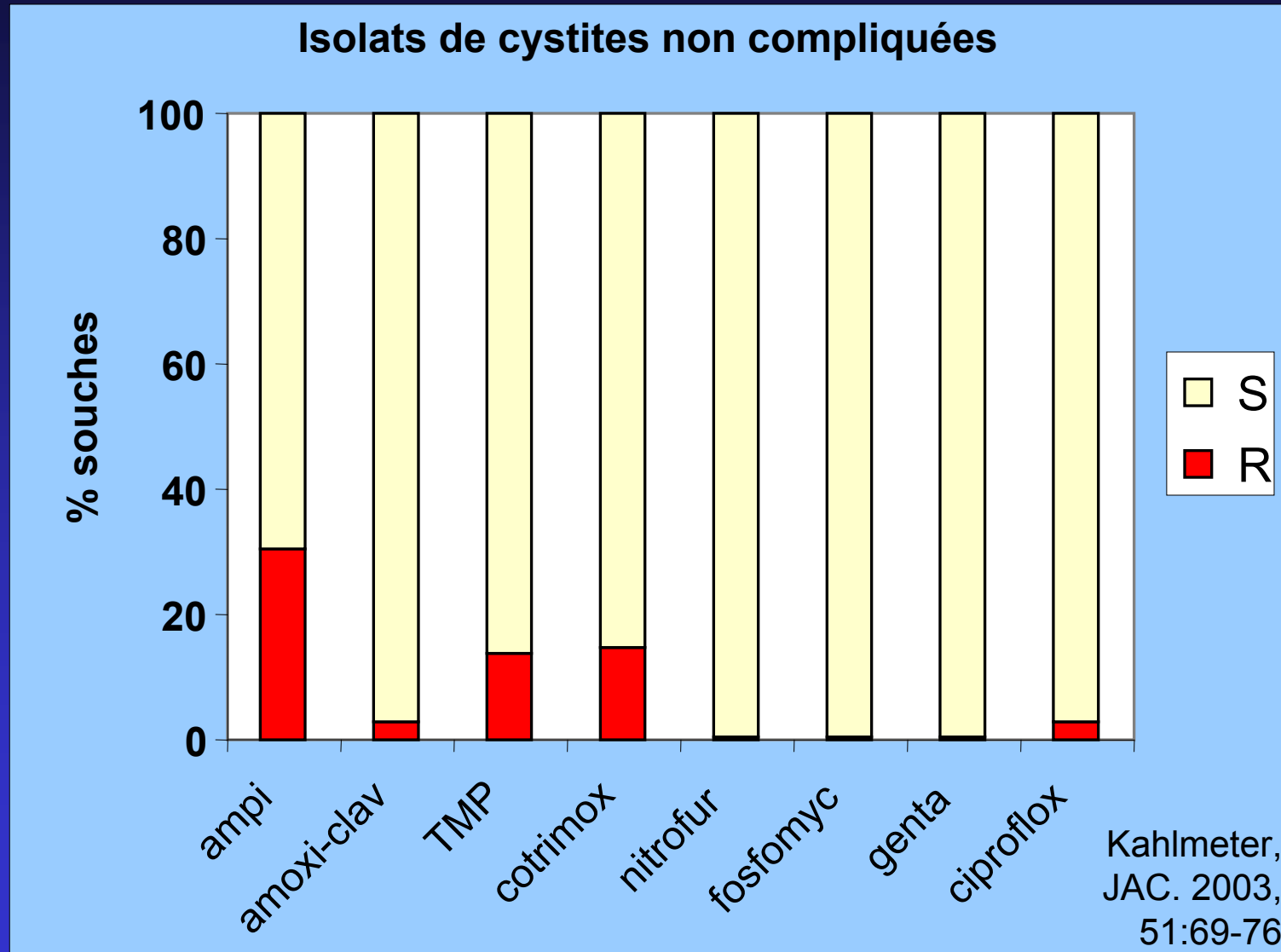


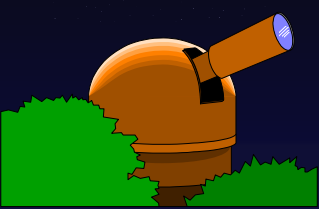
# Principaux pathogènes urinaires: données européennes \*





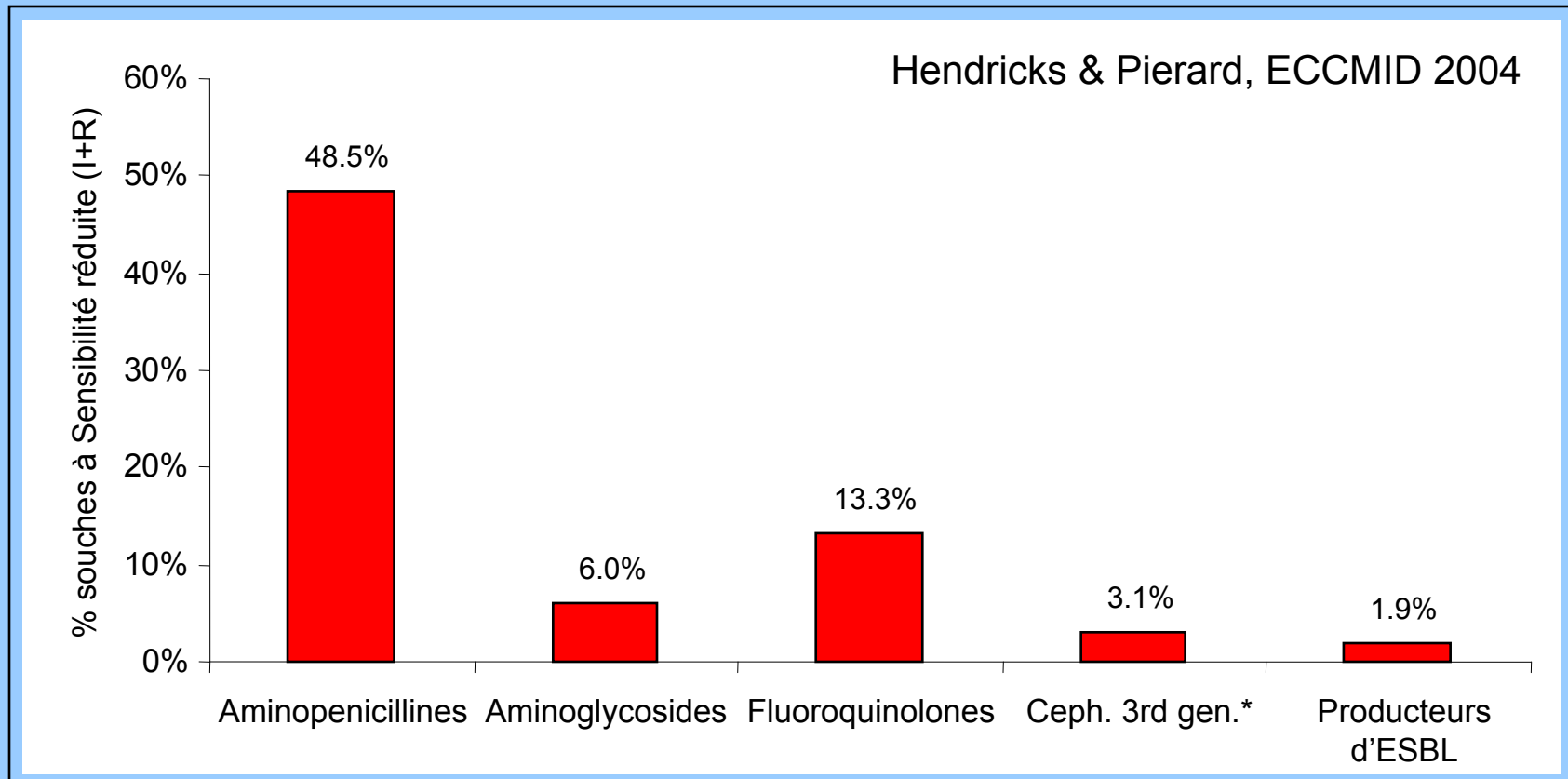
# *E. coli*: quelques données belges assez optimistes ...





# *E. coli*: d'autres données belges plus pessimistes...

## Souches invasives

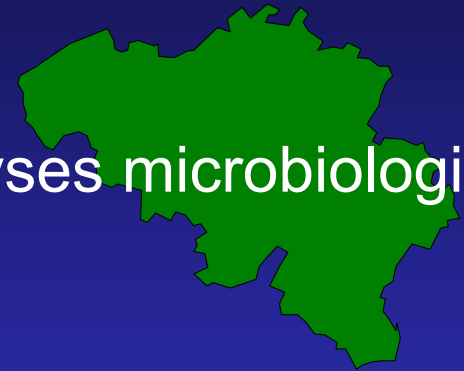


**... Nous manquons donc de données systématiques et centralisées !**

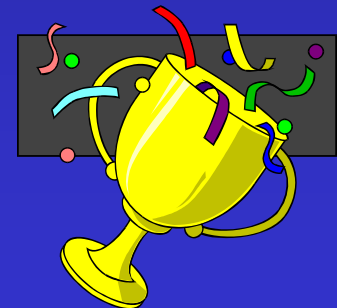


# Comment prendre en compte la résistance pour établir son choix thérapeutique ?

1. connaître l'écologie locale;  
si nécessaire, demander des analyses microbiologiques



2. considérer les mécanismes de résistance et l'activité intrinsèque des molécules pour optimiser ses chances de succès

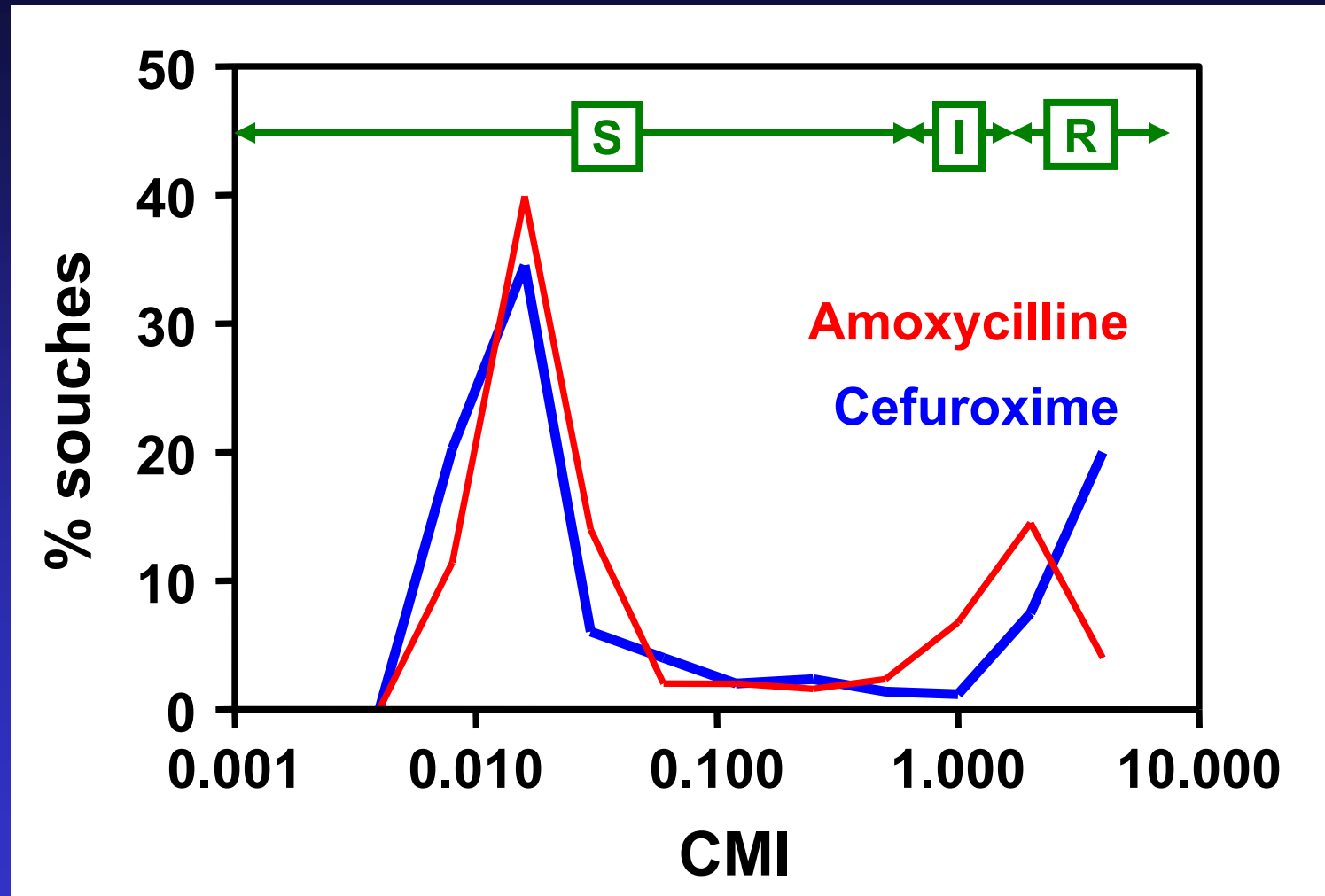


# Quelques données locales utiles pour la suite de notre parcours ...



## Focus sur le pneumocoque

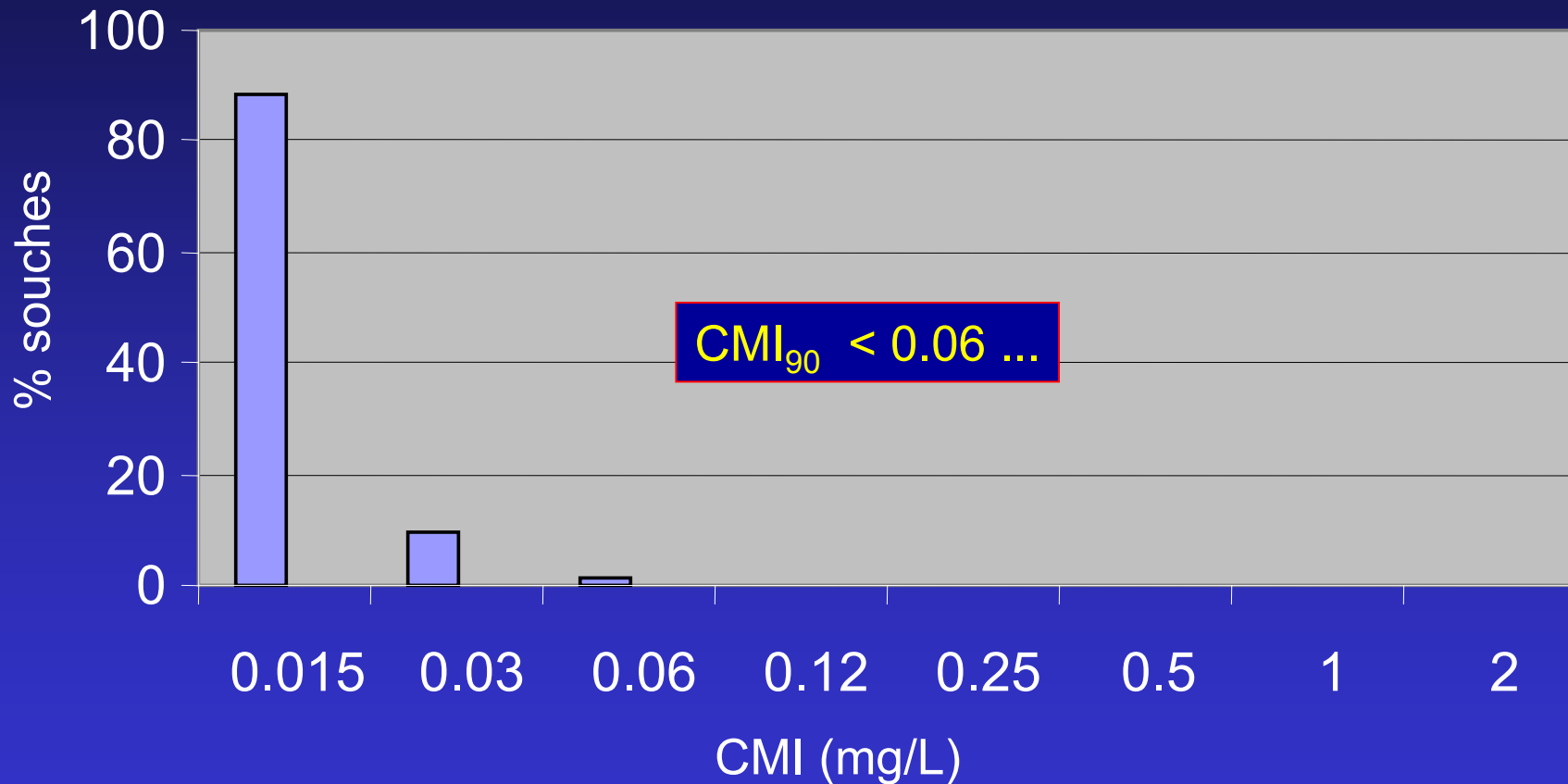
# Distribution des CMI de *S. pneumoniae* vis-à-vis des $\beta$ -lactames



Données de J. Verhaegen , KULeuven

# Distribution des CMI de *S. pneumoniae* vis-à-vis de la télithromycine

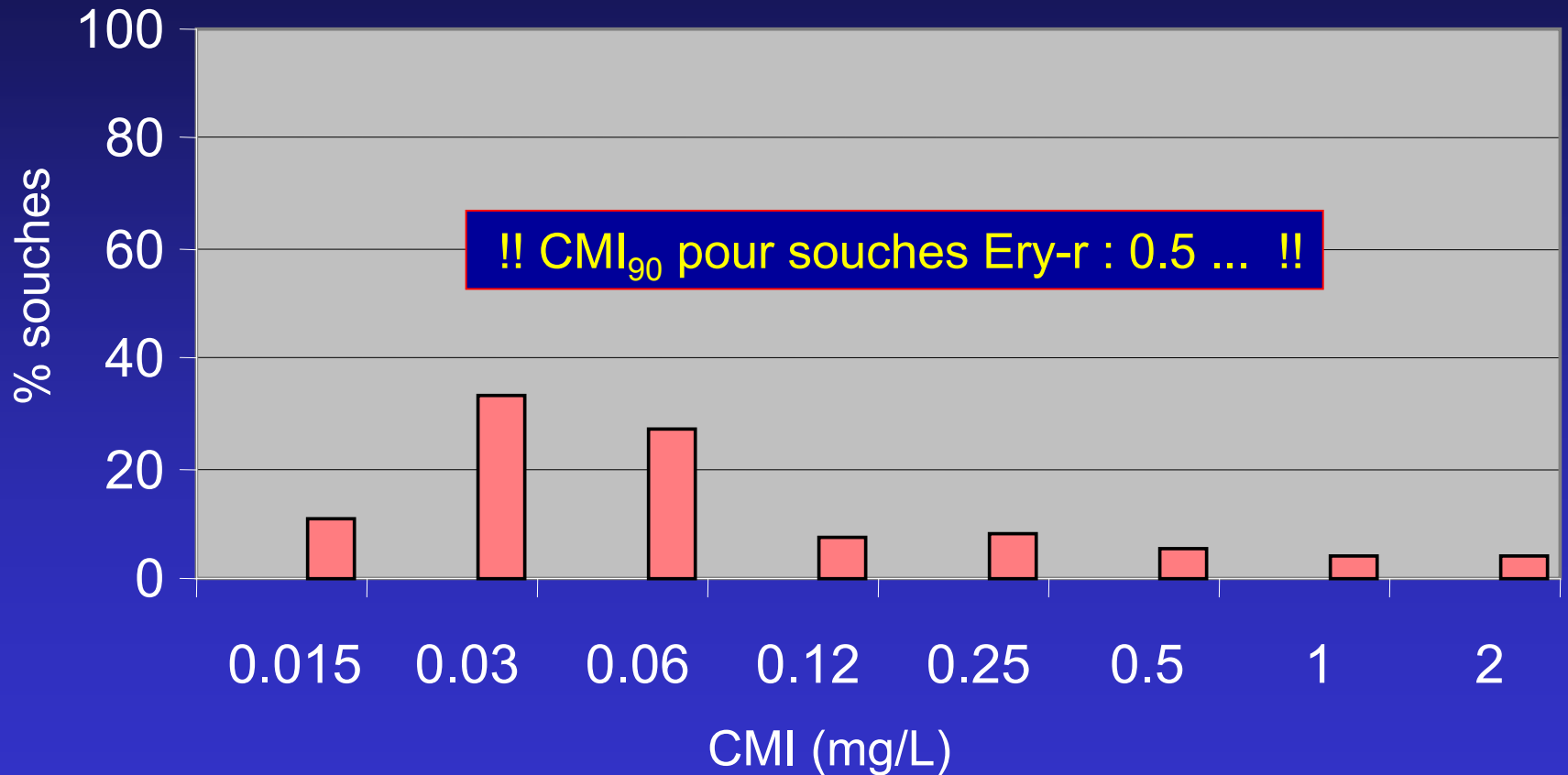
■ Souches sensibles à l'érythromycine (et autres macrolides)



Verhaegen & Verbist, Acta Clin. Belg. 2001, 56: 351

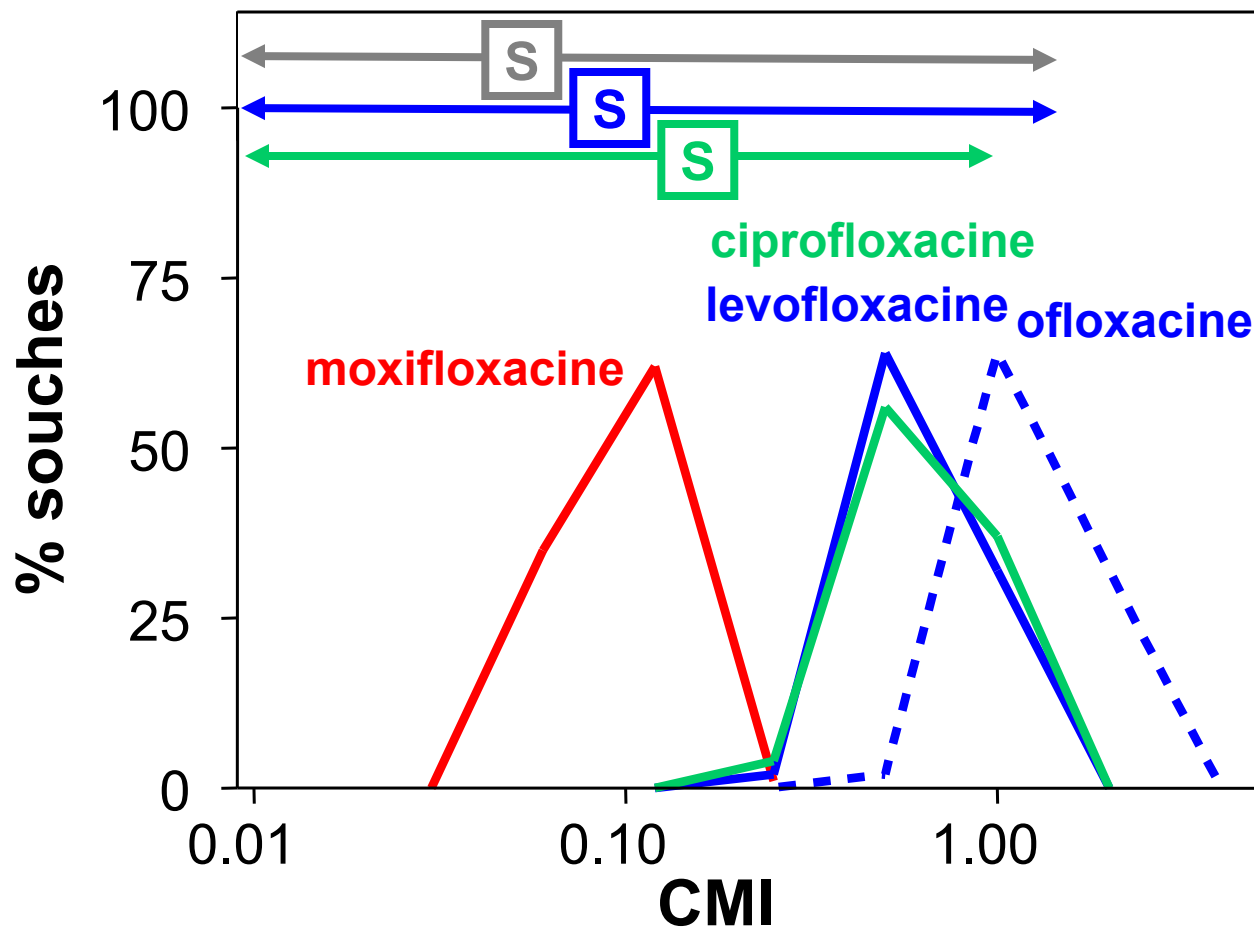
# Distribution des CMI de *S. pneumoniae* vis-à-vis de la télithromycine

■ souches résistantes à l'érythromycine (et autres macrolides)

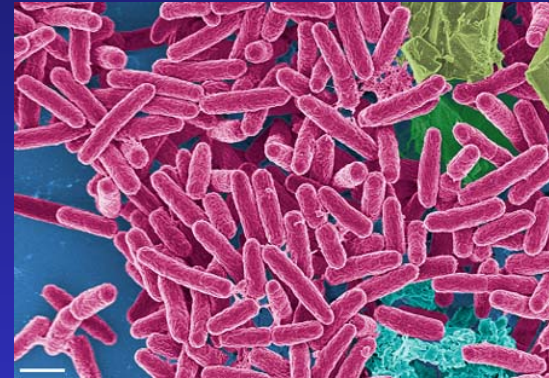


Verhaegen & Verbist, Acta Clin. Belg. 2001, 56: 351

# Distribution des CMI de *S. pneumoniae* vis-à-vis des fluoroquinolones

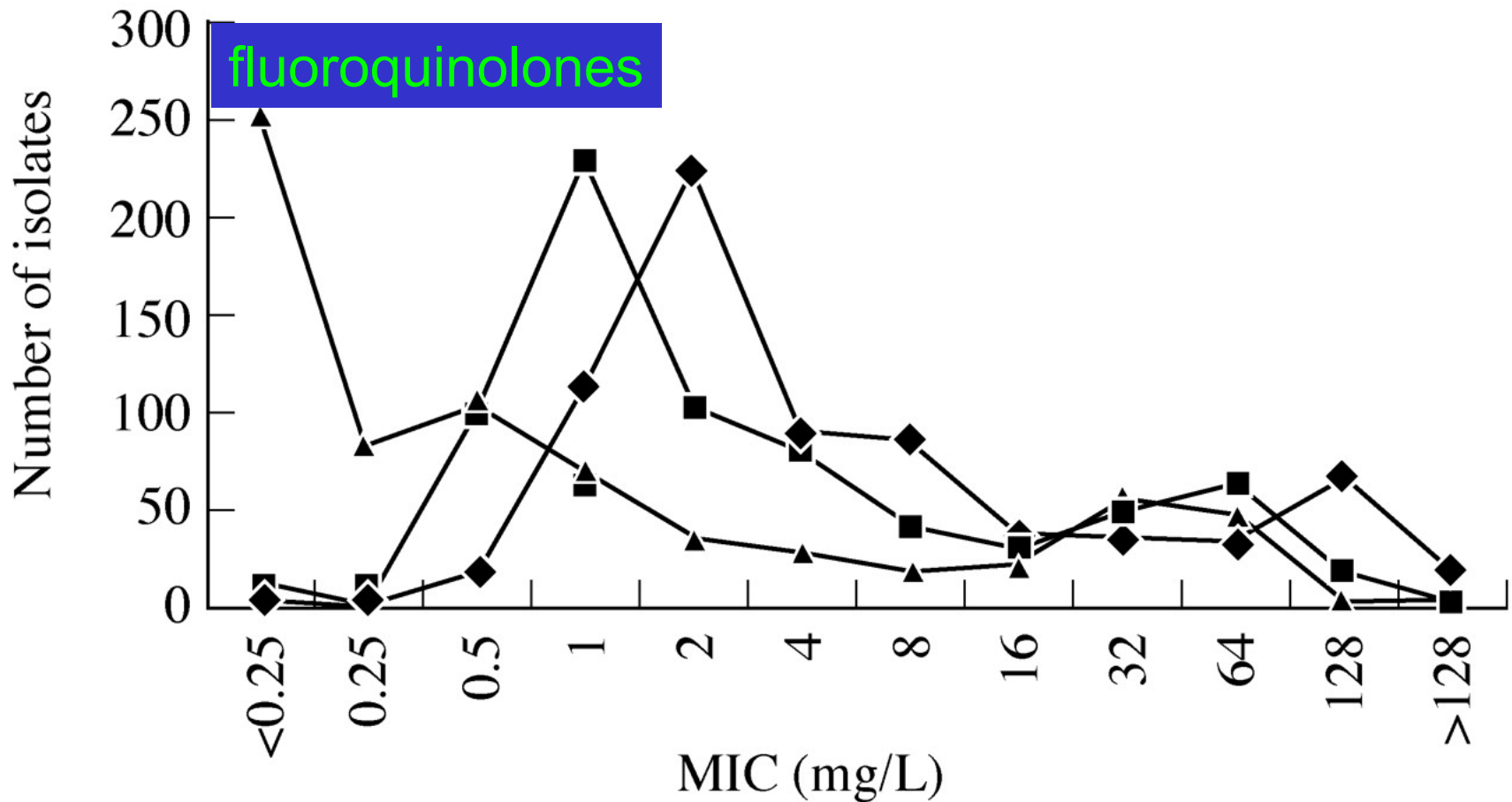


# Encore quelques données locales utiles pour la suite de notre parcours ...



Focus sur le *Pseudomonas aeruginosa*

# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*

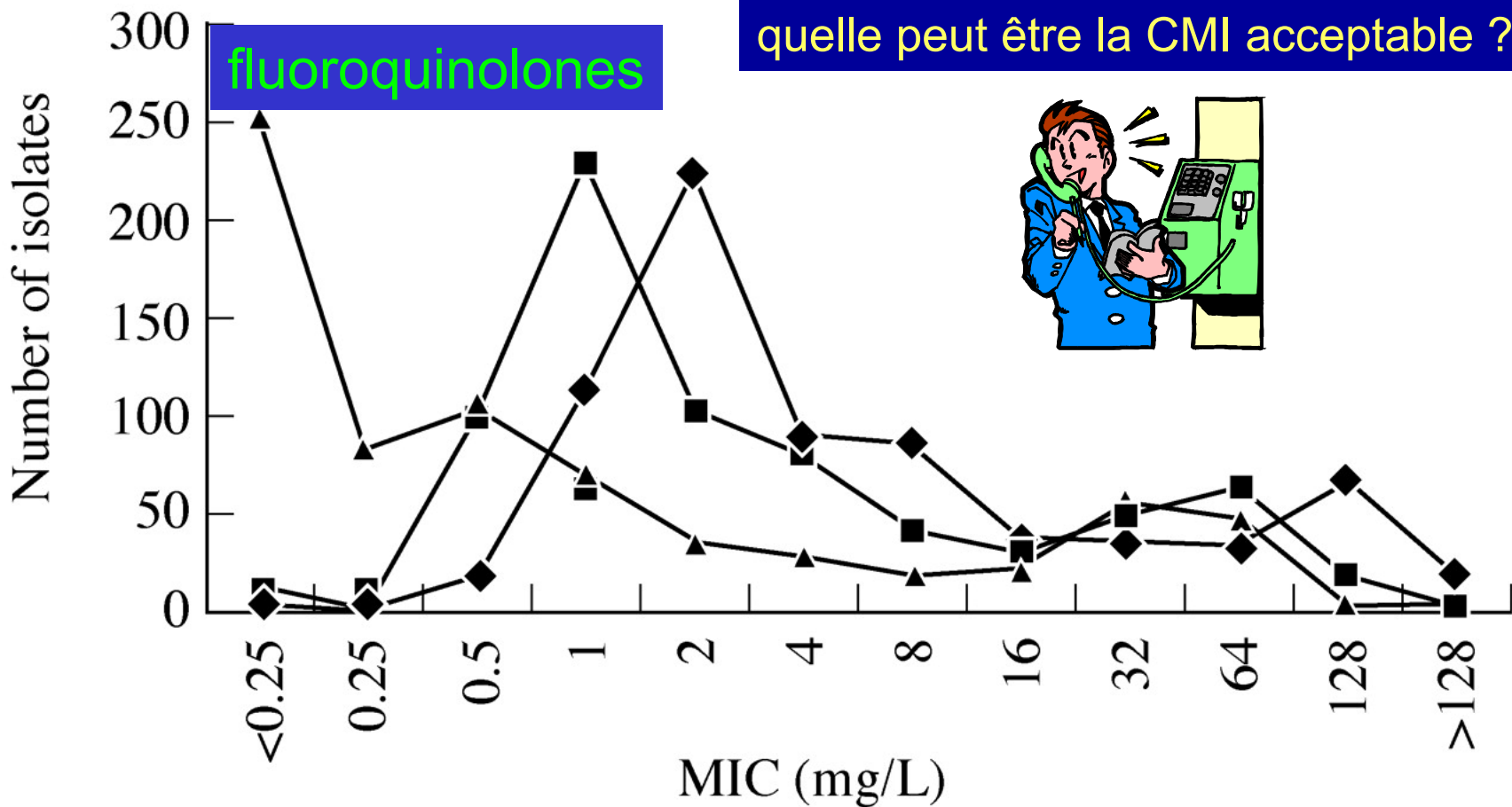


distribution des CMI de la ciprofloxacin (triangles), lévofloxacin (carrés) et ofloxacin (diamants).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352



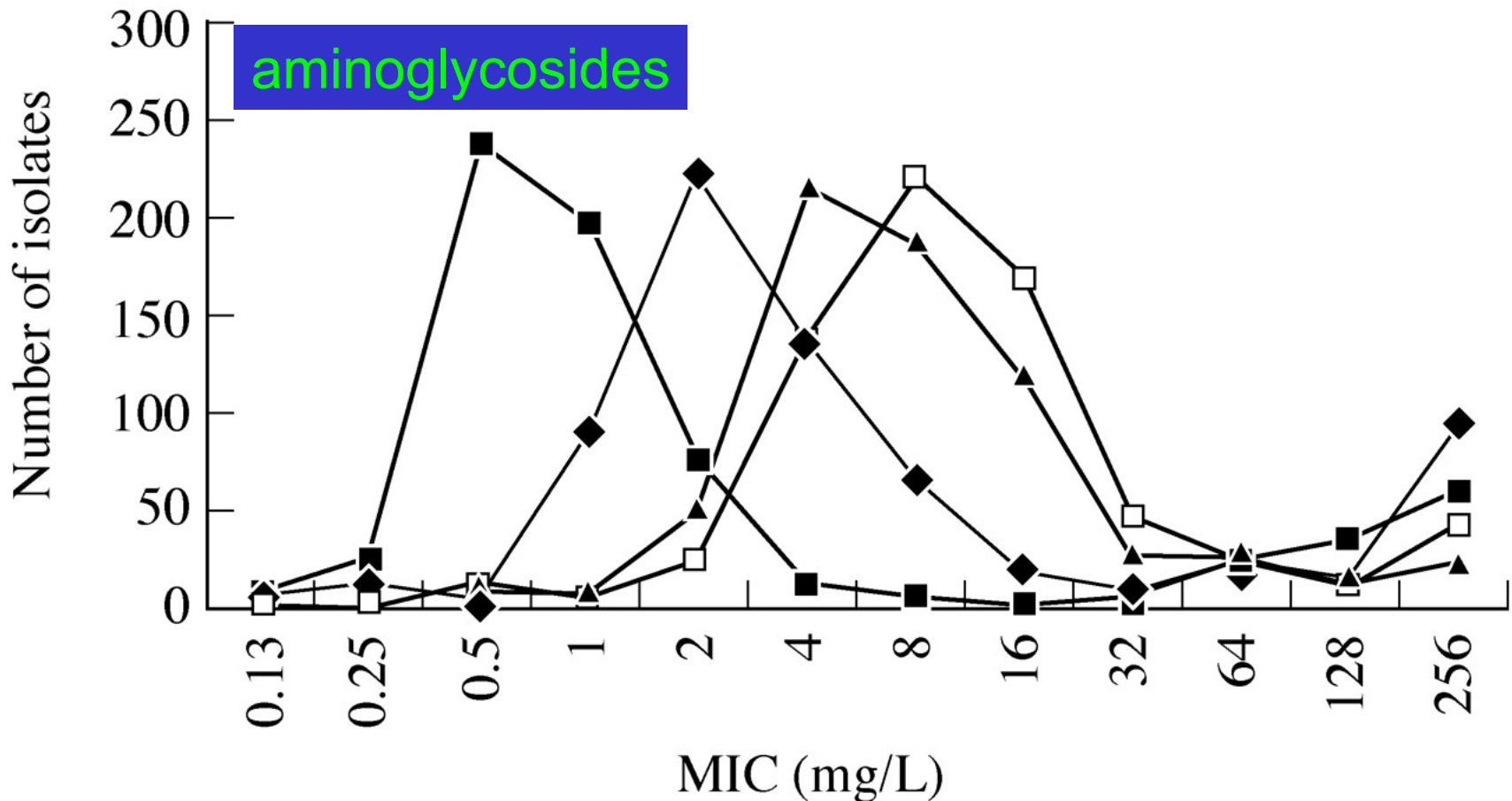
# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



distribution des CMI de la ciprofloxacin (triangles), lévofloxacin (carrés) et ofloxacin (diamants).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

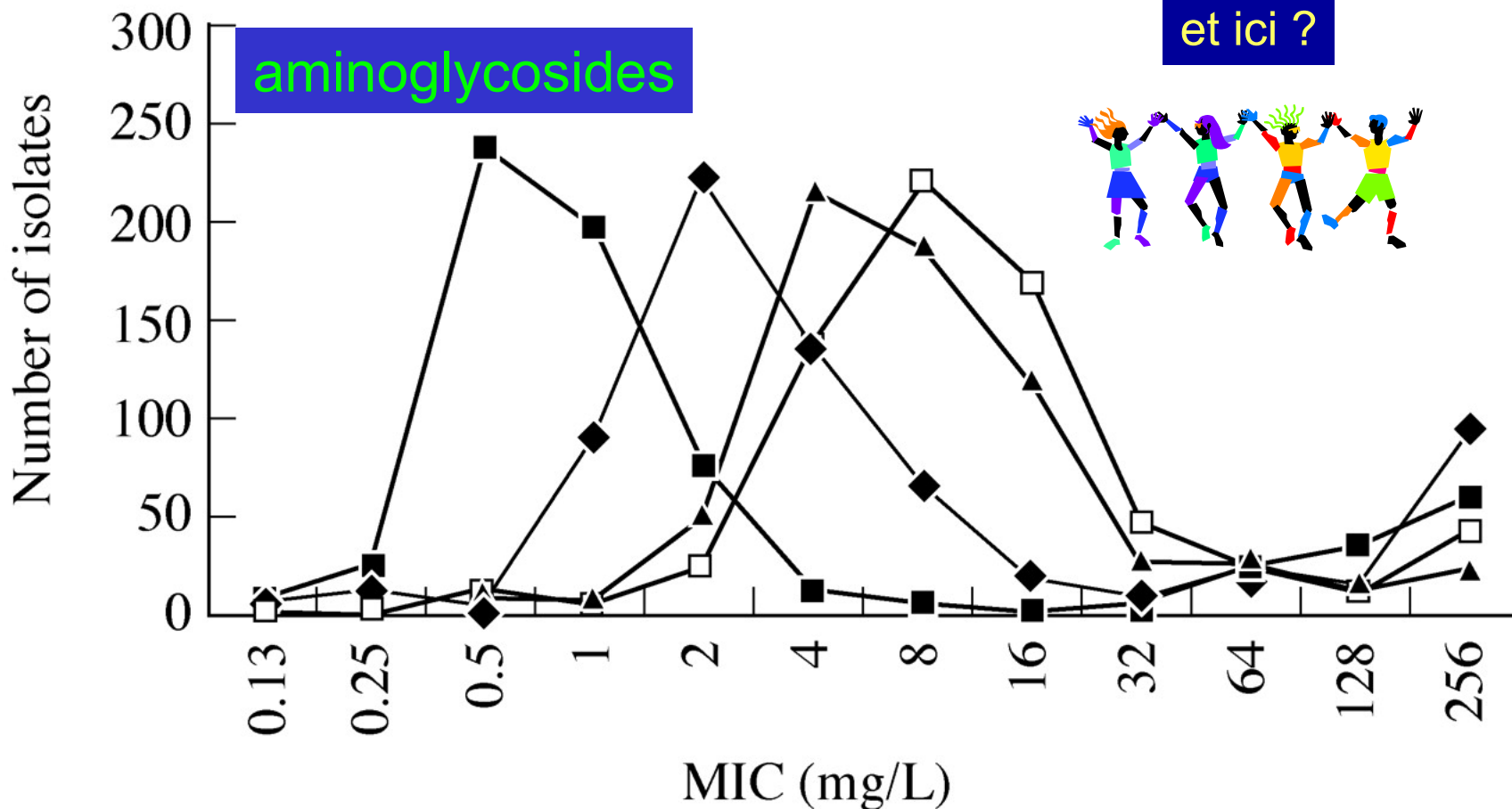
# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



distribution des CMI pour la tobramycine (carrés noirs), gentamicine (diamants), amikacine (triangles) et isépamicine (carrés blancs).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

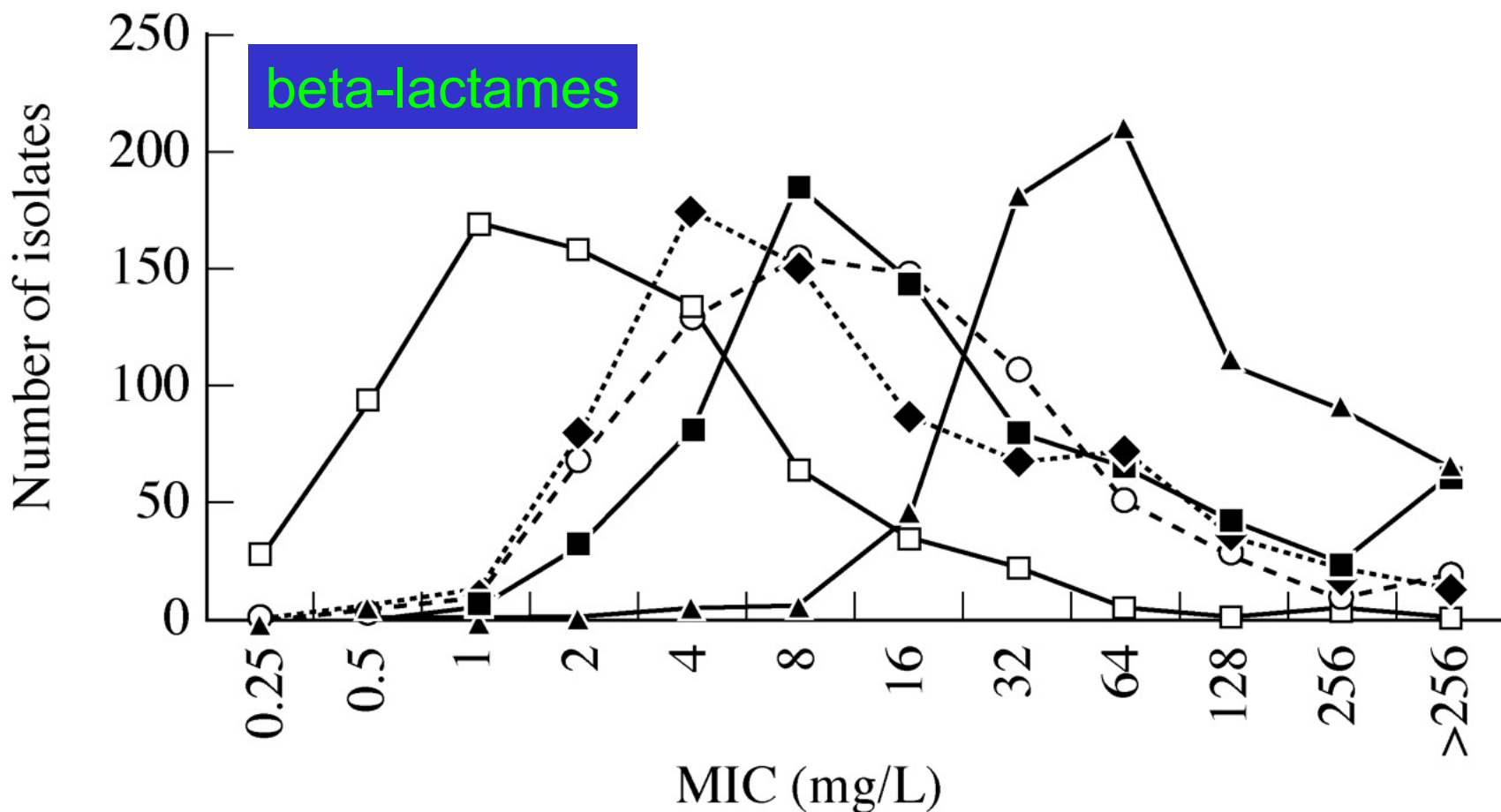
# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



distribution des CMI pour la tobramycine (carrés noirs), gentamicine (diamants), amikacine (triangles) et isépamicine (carrés blancs).

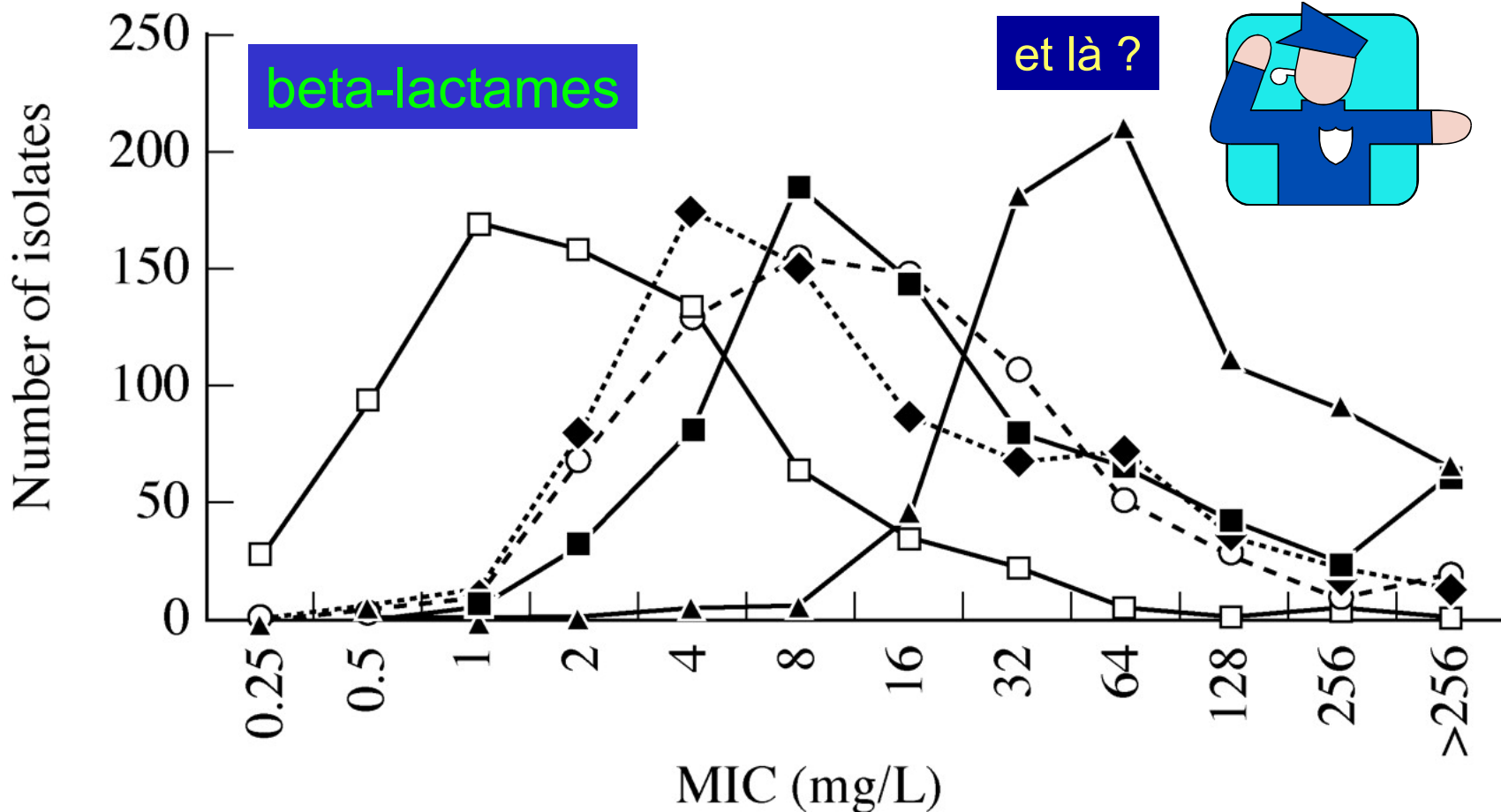
Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



distribution des CMI pour le meropenem (carrés blancs), ceftazidime (diamants), cefepime (cercles), pipéracilline/tazobactam (carrés noirs) et ticarcilline /acide clavulanique (triangles)

# Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



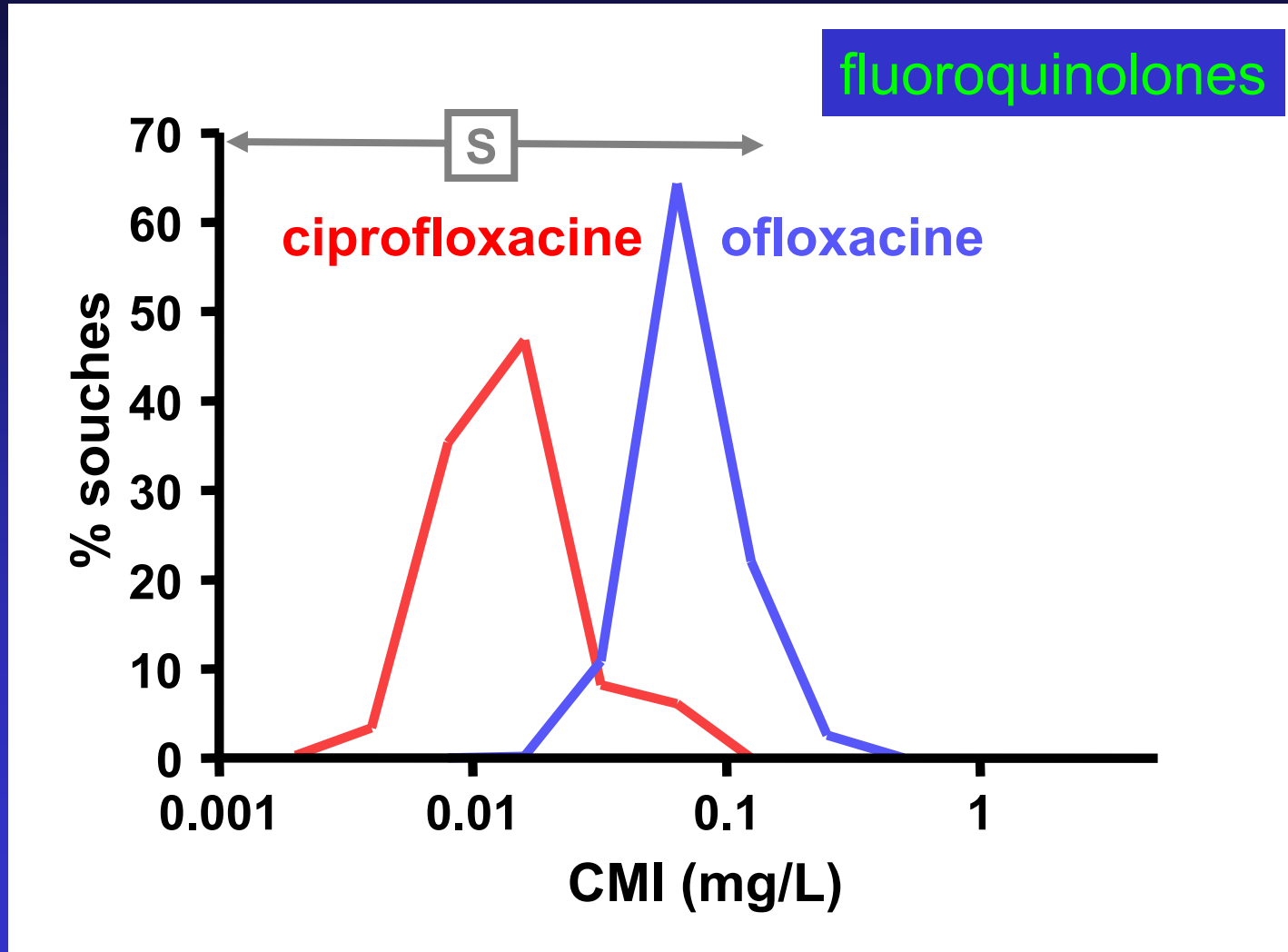
distribution des CMI pour le meropenem (carrés blancs), ceftazidime (diamants), cefepime (cercles), pipéracilline/tazobactam (carrés noirs) et ticarcilline /acide clavulanique (triangles)

Et enfin ...



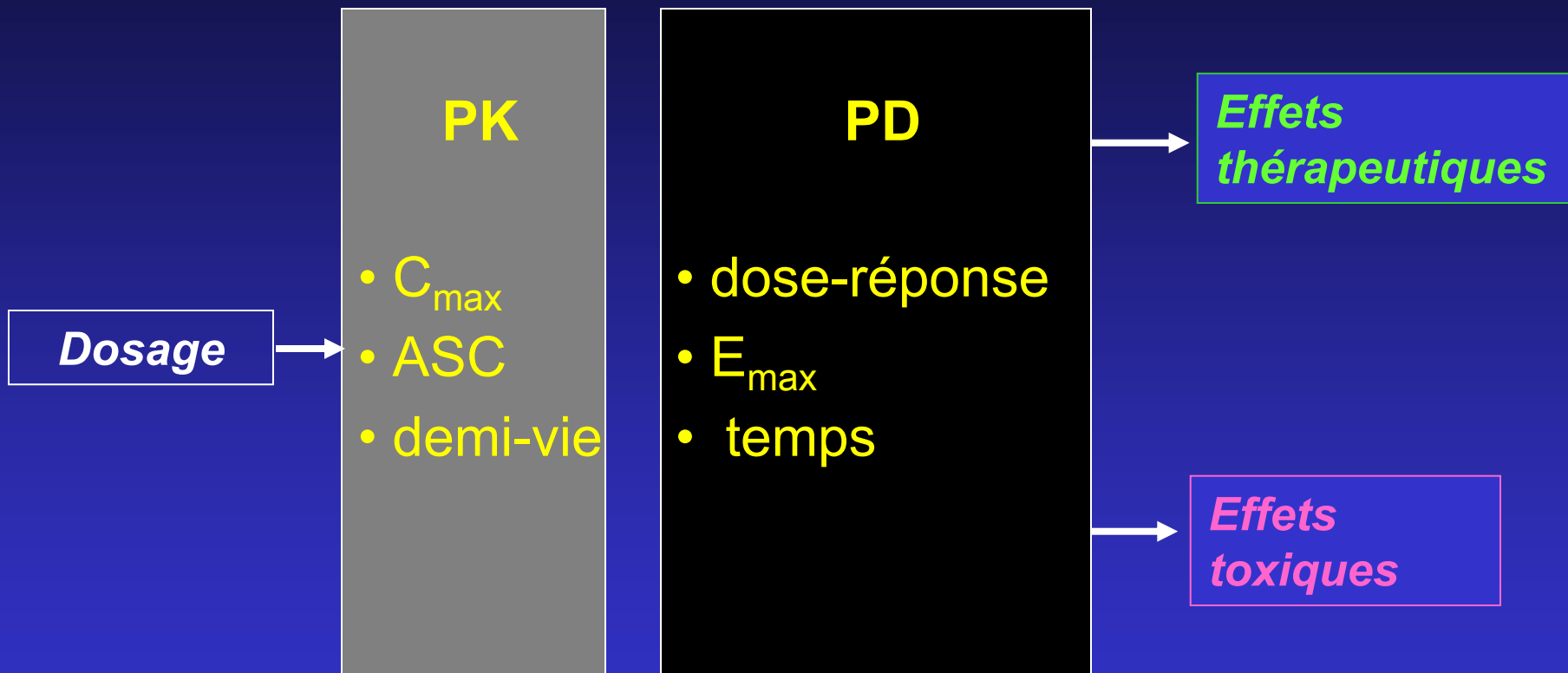
Focus sur *Escherichia coli*

# Distribution des CMI de *E. coli*



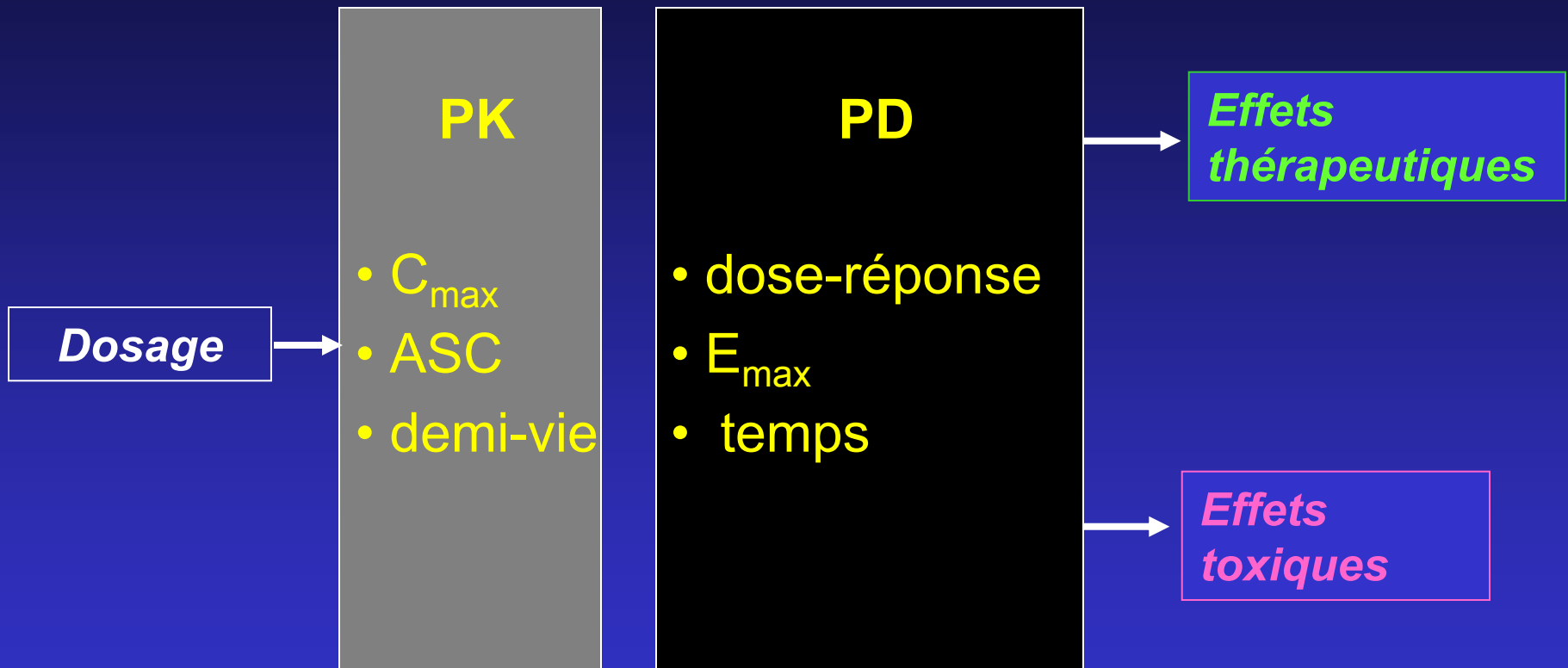
EUCAST data; souches sensibles

Mais quel est  
le lien avec  
le PK/PD ?





Mais quel est  
le lien avec  
le PK/PD ?



Nous verrons ceci dans la section:  
PK/PD pour combattre la résistance..



**Section 4B**