

Université Alger I
Faculté de Médecine
Cours de Microbiologie pour les étudiants en 3^{eme} année

La résistance bactérienne aux antibiotiques

Pr. N. Benamrouche
2022-2023

Objectifs du cours

- Définir la résistance bactérienne aux antibiotiques
- Connaitre les principaux mécanismes de la résistance bactérienne
- Citer les principaux supports génétiques de la résistance bactérienne
- Donner des exemples par famille d'antibiotiques

Introduction

- Découverte des antibiotiques : révolution dans le domaine des maladies infectieuses

MAIS

- Apparition et extension rapide de la résistance des bactéries aux antibiotiques (dès la découverte de la pénicilline G)
- Préoccupation sur le plan national et international
- Mise en place de réseaux de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- Actuellement, très peu de nouveaux antibiotiques



A.A.R.N
Réseau Algérien de Surveillance
de la Résistance aux Antibiotiques



Contact Mail:
aarn@pasteur.dz

[Accueil](#)

[Présentation](#)

[Membres](#)

[Activités](#) ▾

[Rapports](#)

[Publications](#)

[Contact](#)



Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques

[Rapports](#)

ALERTE du 18 Mars 2012

Première Souche d'*Acinetobacter baumannii* d'origine algérienne productrice de metallo-betalactamase de type NDM

Nous signalons deux souches d'*Acinetobacter baumannii* résistante de haut niveau aux carbapénèmes.

- La première, isolée en France chez un patient originaire d'Algérie (Oran), (dépistage lors de l'hospitalisation), admis pour un traumatisme crânien suite à un accident de la circulation (*).
- La seconde, isolée chez un patient originaire d'Alger, transféré en Belgique pour des soins. Le patient souffrait également d'un traumatisme suite à un accident de la circulation (**).

Le mécanisme de résistance de ces deux souches d'*Acinetobacter baumannii* est une enzyme de type **NDM-1 (New Delhi Metallobetalactamase)**.

Cette enzyme, initialement décrite chez *K.pneumoniae* et *E.coli*, a été rapportée pour la première fois en Inde, puis dans divers pays : Chine, Allemagne, Egypte, Oman et Israël.

Selon les auteurs, l'étude génétique de ces souches ne montre pas de lien évident avec la souche indienne. Cependant l'équipe belge décrit une forte similitude de la souche algéroise avec une autre souche d'*Acinetobacter baumannii*, provenant d'Allemagne

La résistance bactérienne aux carbapénèmes se propage de plus en plus en Algérie (1^{ère} alerte du 23 septembre 2010), l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance est une alerte à prendre très au sérieux quant au bon usage des antibiotiques et à l'application des règles d'hygiène en milieu hospitalier pour en arrêter la dissémination.

* : Anne Boulanger, T.Naas, N.Fortineau, S.Figueiredo et P.Nordmann in Antimicrob. Agents Chemother doi :10.1128/AAC.05653-11 – accepted 30january 2012-03-18

** : R.Rezende de Castro and Coll.

22nd European congress of clinical Microbiology and Infectious Diseases – Londres – April 2012

ALERTE du 28 Novembre 2016 Nouveau

Souches d'*Escherichia coli* humaines et animales exprimant le gène de résistance plasmidique à la colistine mcr-1, isolées en Algérie.

Nous signalons la confirmation récente de l'existence de souches d' *E.coli* productrices de mcr-1 en Algérie. Il s'agit de :

- 2 souches vétérinaires d'origine aviaire isolées en 2015 chez la volaille (origine Skikda).
- 2 souches humaines isolées en 2011, appartenant au même clone ST-405, isolées dans l'Oranais : la première à partir d'urines d'un patient polytraumatisé hospitalisé à l'hôpital de Sidi Belabbes. La seconde à partir d'une spermoculture d'un patient suivi au CHU d'Oran pour infertilité.

Nous rappelons que la résistance plasmidique à la colistine est de description récente (Novembre 2015, Liu et al). Elle a été plus fréquemment rapportée en milieu vétérinaire en rapport avec l'utilisation intempestive de cette molécule. Elle est essentiellement observée chez *E.coli* (et plus rarement chez d'autres espèces d'entérobactéries comme *K.pneumoniae* et *Salmonella* spp).

La colistine est souvent le dernier rempart pour traiter les infections à BMR. L'émergence de la résistance plasmidique à cet antibiotique dans notre contexte actuel - de résistance- (fréquence importante d'isolement des EBLSE et émergence des EPC) représente une menace à prendre très au sérieux.

1 Olaitan AO, Chabou S, Okdah L, Morand S, Rolain JM. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. Lancet Infect Dis. 2016;16(2):147. DOI: 10.1016/S1473- 3099(15)00540-X PMID: 26711360

2 Berrazeg M, Hadjadj L, Ayad A, Drissi M, Rolain JM . First Detected Human Case in Algeria of mcr-1 Plasmid-Mediated Colistin Resistance in a 2011 *Escherichia coli* isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 2016; 60:11 2 6996-6997

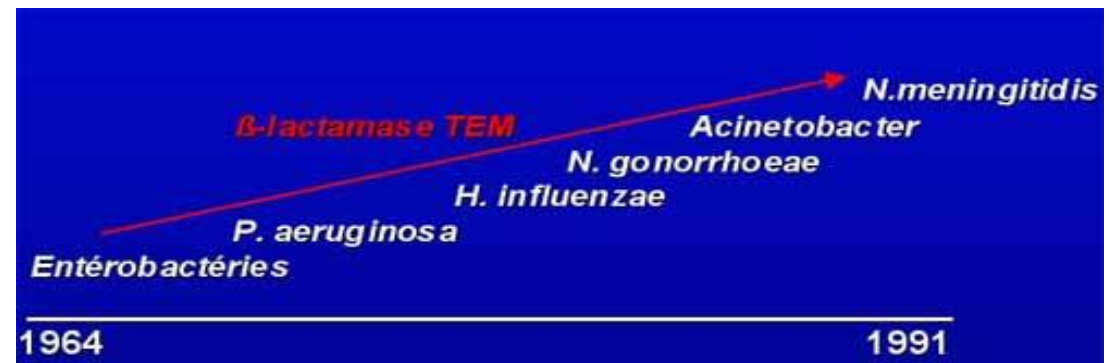
3 Yanat B, Machuca J, Yahia RD, Touati A, Pascual Á, Rodríguez-Martínez JM. First report of the plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-1 in a clinical *Escherichia coli* isolate in Algeria. Int J Antimicrob Agents. 2016 ;S0924-8579(16)30260-6 .

Principales caractéristiques de la résistance bactérienne

- Émergence rapide
- Fréquence du mécanisme de résistance rapidement en augmentation
- Résistance transférable
- Possibilité de diffusion épidémique
- Addition de mécanismes de résistance, d'où l'appellation de **BMR** pour **Bactérie MultiRésistante**

www.microbes-edu.org

Mise sur le marché	Résistance découverte
Pénicilline G (1942)	Staphylocoque doré (1943)
Méticilline G (1961)	Staphylocoque doré (1962)
Ampicilline G (1962)	Entérobactéries (1964)
Céphalosporines (1980)	Entérobactéries (1981)

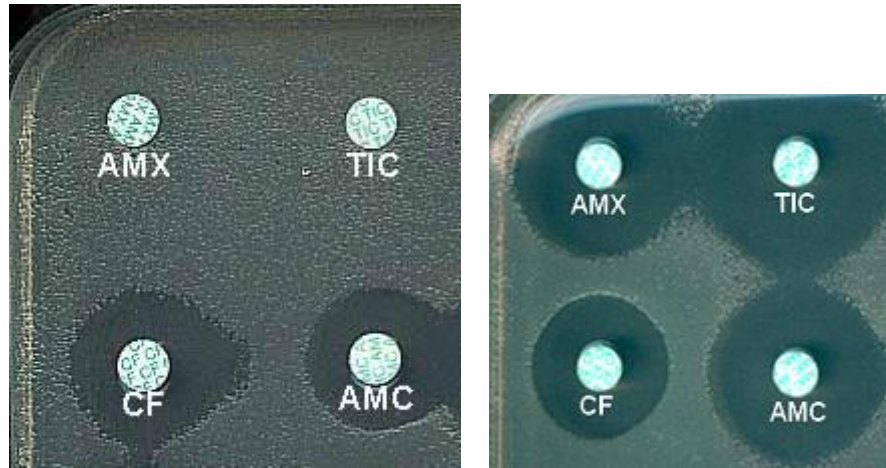


Intérêt de l'étude de la résistance aux antibiotiques

- Clinique → éviter les échecs thérapeutiques
- Microbiologique → connaissance des mécanismes de résistance → meilleur choix évitant de sélectionner des résistances
- Épidémiologique → données statistiques sur les résistances → adapter le traitement ATB à la bactérie responsable de l'infection

Définitions

- **Résistance bactérienne**
- Supporter une [] d'ATB par une souche nettement plus ↗ que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres bactéries de la même espèce
- À différencier de la **résistance clinique** qui est l'expression de la résistance in vivo → échec thérapeutique
- **Mutation**
- Modification brusque au niveau du chromosome ou du plasmide d'un caractère transmissible héréditairement
- Phénomène spontané, rare, touchant un seul caractère à la fois et transmissible de génération en génération
- Taux de mutation de 10^{-6} à 10^{-9}



Exemple: résistance acquise aux pénicillines (amoxicilline ou AMX) et ticarcilline ou TIC) chez *E. coli* (à droite souche sauvage)

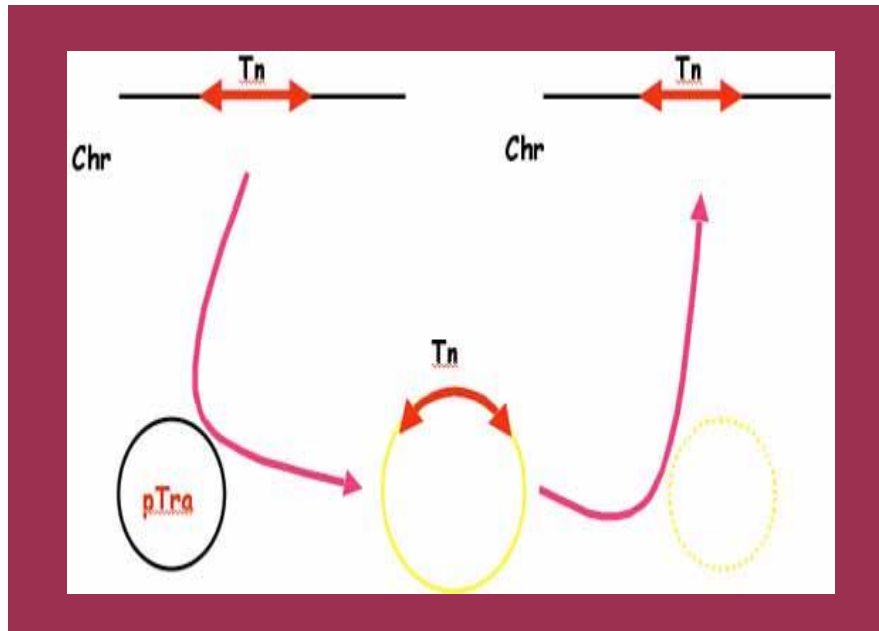
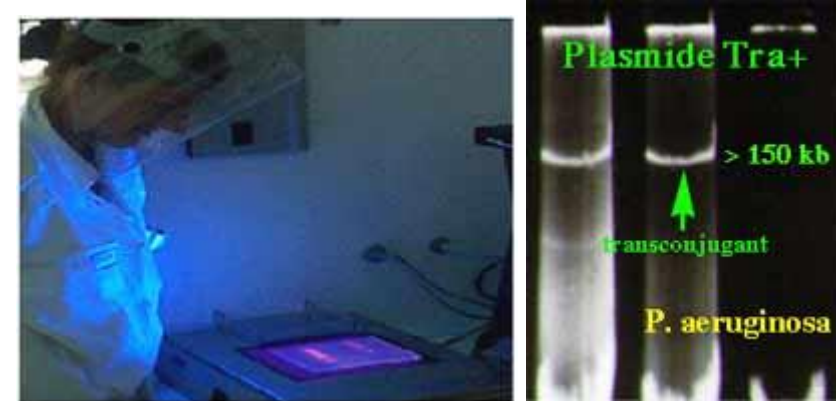


Exemple: résistance clinique à la pipéracilline (PIP) lors de pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* de phénotype "pénicillinase de bas niveau", résistante à l'amoxicilline (AMX) et à la ticarcilline (TIC)

Définitions

- **Plasmide**
- ADN double brin extra-chromosomique de taille variable (0,5 à 500 kb) capable de s'auto-répliquer et de se transférer d'une bactérie à une autre. Peut véhiculer la résistance à plusieurs antibiotiques à la fois
- **Transposon**
- Gène mobile (gène « sautant ») codant pour une résistance aux ATB et qui possède des séquences d'insertion → capacité de se transférer du plasmide vers le chromosome, d'un chromosome vers un autre chromosome. Peut véhiculer plusieurs gènes de résistance. Ne peut pas se répliquer mais code pour des éléments de transposition

Exemple: Contenu plasmidique d'une souche de *P. aeruginosa* (à gauche) et de *E. coli* réceptrice avant (à droite) et après transfert (au milieu) par conjugaison. Le plasmide de plus de 150 kD confère la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques ou encore aux antiseptiques



Exemple: Mobilisation d'un transposon (Tn) d'une bactérie donatrice à gauche à une réceptrice par conjugaison (schéma selon Poyart C.)

Définitions

- **Intégron**
- Systèmes d'éléments génétiques capables d'acquérir ou de perdre des gènes. Système de capture et d'expression de gènes (cassettes). Ce sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par une intégrase. Les intégrons sont véhiculés par un chromosome, un plasmide ou un élément transposable
- **Résistance croisée**
- Spectre d'inactivation lié à **un même mécanisme de résistance** vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe
- **Résistance associée**
- Résistance acquise par un plasmide à **des antibiotiques de familles différentes**

Définitions

- **Protéine de liaison aux pénicillines (PLP)**
- Protéines bactériennes qui partagent la propriété de se lier de manière universelle aux β -lactamines. Les PLP sont principalement des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne.
- **Porines**
- Les porines sont des protéines membranaires formant des canaux permettant la diffusion de petites molécules hydrophiles à travers la membrane cytoplasmique des bactéries.
- **B-lactamases**
- Les β -lactamases sont des **enzymes d'inactivation** dont les substrats sont des β -lactamines. L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de **l'ouverture du cycle β -lactame** (structure de base des β -lactamines retrouvée dans tous les sous-groupes) aboutissant à la formation d'un complexe enzyme-substrat. Le produit de la réaction aboutit à la formation de **composés acides inactifs** tels acide pénicilloïque ou céphalosporoïque...

Définitions

- **Efflux**

- L'efflux est un mécanisme par lequel les bactéries rejettent à l'extérieur des composés toxiques tels antibiotiques, métaux lourds et autres. L'efflux est un mécanisme de transport actif, énergie-dépendant, assuré par des protéines transmembranaires appelées pompes d'efflux. Ces protéines sont spécifiques d'une classe d'antibiotiques ou au contraire responsables de phénotypes de multirésistance.

- **Pompes d'efflux**

- Les pompes à efflux sont des transporteurs protéiques localisés dans la membrane cytoplasmique des bactéries. Ce sont des transporteurs actifs. Pour fonctionner ils utilisent l'énergie fournie par dissipation d'un gradient de protons (familles MFS, RND et SMR) ou d'ions sodium (famille MATE) ou encore par hydrolyse d'ATP (famille ABC). Chez les bactéries à Gram négatif, les systèmes d'efflux sont souvent des complexes protéiques ternaires avec une pompe transmembranaire, une protéine périplasmique de jonction et une porine de la membrane externe. Les pompes les plus fréquemment rencontrées sont de type RND comme AcrB chez *Escherichia coli* ou MexB chez *Pseudomonas aeruginosa*. Chez les bactéries à Gram positif, les systèmes d'efflux ne sont constitués que de la pompe. Les plus étudiés sont les pompes MFS comme NorA ou QacA chez *Staphylococcus aureus* et PmrA chez *Streptococcus pneumoniae*.

Standardisation de l'antibiogramme
(Distribué par le CNR résistance aux antibiotiques -IPA)

Diagnostic virologique des hépatites
(en vente au niveau de l'IPA)

Diagnostic Virologique de l'Infection à VIH
(en vente au niveau de l'IPA)

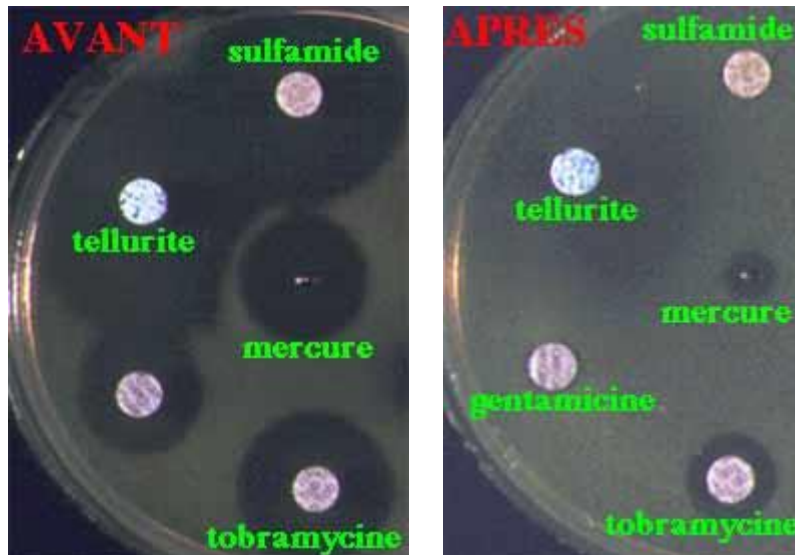
Laboratoire de bactériologie et hygiène hospitalière
(en vente au niveau de l'IPA)

Diagnostic biologique de la Coqueluche
(distribué par la direction de la prévention du MSPRH)

Diagnostic Bactériologique des Méningites Purulentes



Exemple: consulter le fascicule standardisation de l'antibiogramme
(<https://www.aarn.pasteur.dz/publications>)



Exemple : Chez *P. aeruginosa*, le plasmide (montré à droite) est responsable de plusieurs marqueurs de résistance aux antibiotiques mais aussi aux antiseptiques (mercure) ou encore au tellurite

Mécanismes de résistance

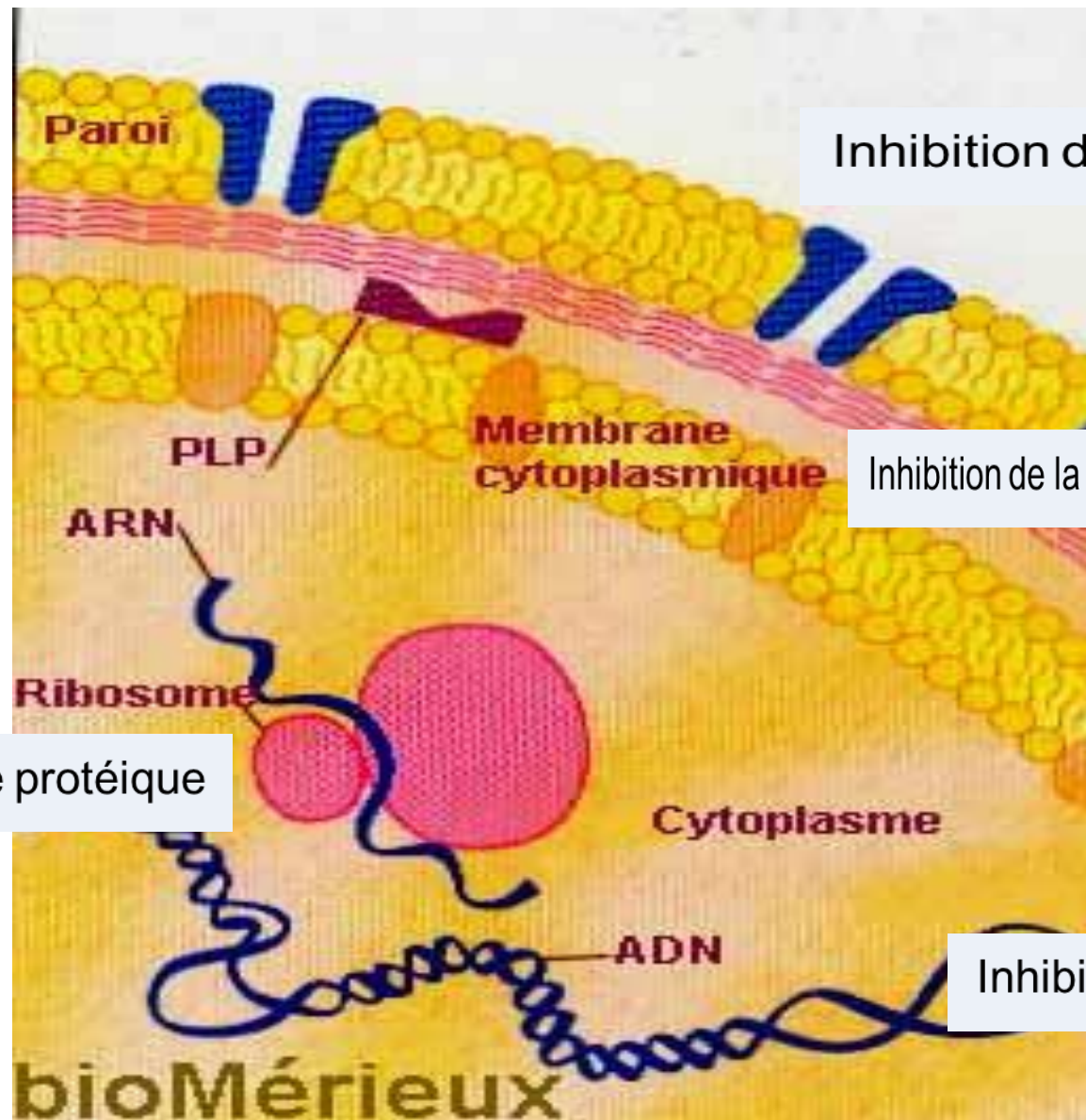
- **Résistance naturelle**
- Résistance innée à un ATB donné. Définit le spectre clinique de cet ATB
- Spécifique d'espèce
- Imperméabilité de la paroi ou synthèse d'enzymes naturelles chromosomiques



Exemple: résistance en cocarde à la colistine de *Serratia marcescens*

Mécanismes de résistance

- **Résistance acquise**
- Acquisition d'une résistance à l'ATB pour une souche d'une espèce bactérienne au départ sensible à l'ATB → fait partie de son spectre d'activité
- Support
- Chromosomique : mutation
 - Synthèse d'une nouvelle porine inefficace dans le transport de la molécule ATB
 - Modification de la cible, pariétale (PLP) ou intracellulaire (ribosome ou ADN gyrase)
- Plasmides ou transposons : acquisition de gènes
 - Synthèse de nouvelles protéines, modification de la perméabilité ou inactivation de l'ATB
- Résistance par plusieurs mécanismes possible, cas des bactéries multirésistantes



Inhibition de la synthèse de la paroi

Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique

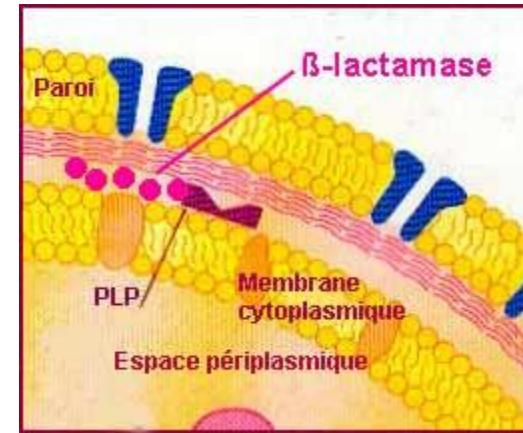
Inhibition de la synthèse protéique

Inhibition de la synthèse de l'ADN

Modes d'action des antibiotiques

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

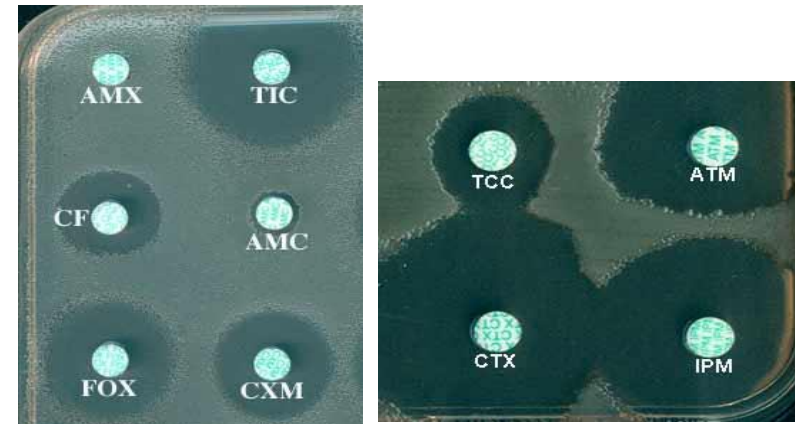
- **β -lactamines**
- **Production de β -lactamase** (enzyme qui inactive les β -lactamines)
- Support plasmidique
- ***Staphylococcus spp.***, production de pénicillinase qui inactive la pénicilline G, aminopénicillines, carboxy-pénicillines, uréido-pénicillines et C1G
- Plus de 90% des souches sont R à la pénicilline G, non utilisée en thérapeutique
- ***Haemophilus spp.***, β -lactamase inactivant les pénicillines A. ATB actifs, associations β -lactamines-inhibiteurs de β -lactamase et C3G
- 10 à 30% R



www.microbes-edu.org

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

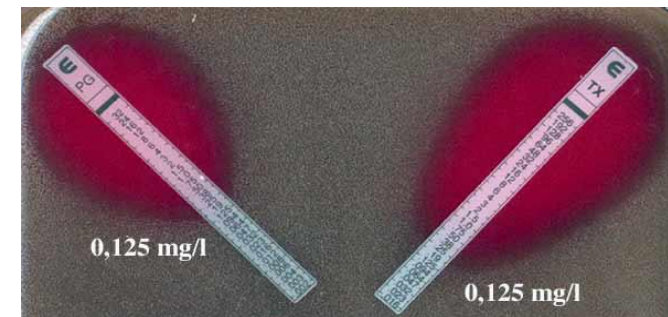
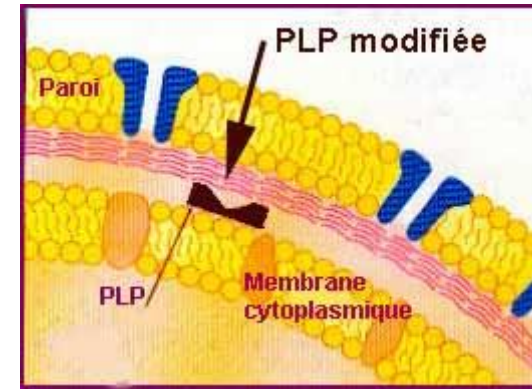
- **β -lactamines**
- Production de β -lactamase
- *Neisseria gonorrhoeae* est résistant aux pénicillines A dans 60% des cas
- **Entérobactéries**
- β -lactamase inactivant les pénicillines A. 50% des *Escherichia coli*
- Entérobactéries résistantes aux C3G par production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE)
- Fréquente en milieu hospitalier
- Acquisition d'un plasmide ayant subi une mutation ponctuelle codant pour la BLSE



Exemple de phénotype "céphalosporinase inductible" chez une souche d'entérobactérie

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

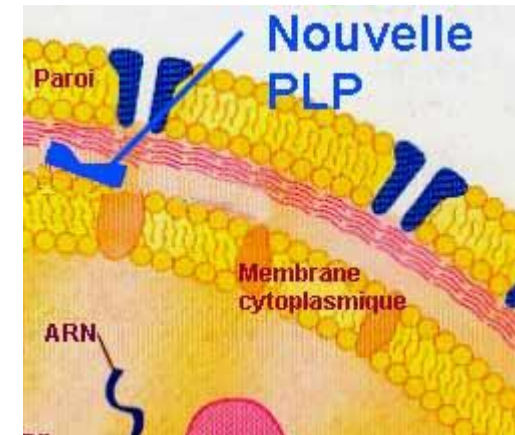
- **β -lactamines**
- **Modification ou altération de la cible PLP**
(protéine de liaison aux pénicillines)
- ***Streptococcus pneumoniae***
- Résistance à la pénicilline par modification de la PLP. Lorsque plusieurs PLP sont altérés, il y a résistance aux pénicillines A et aux C3G → pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)
- Acquisition de gènes intégrés dans le chromosome par transformation
- ***Neisseria meningitidis***
- Résistance à la pénicilline A par modification de PLP



Exemple de diminution de CMI de la pénicilline G (PG) et du céfotaxime (TX) mesurées par le E-test chez une souche de *S. pneumoniae* BNR

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

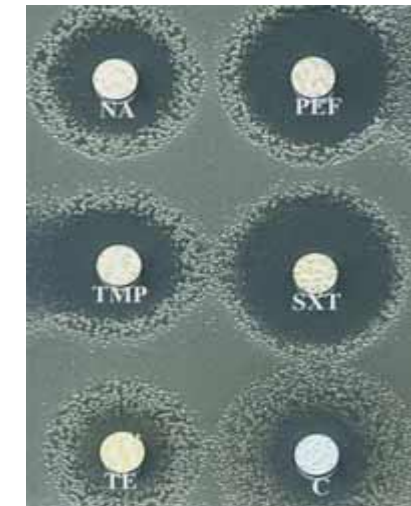
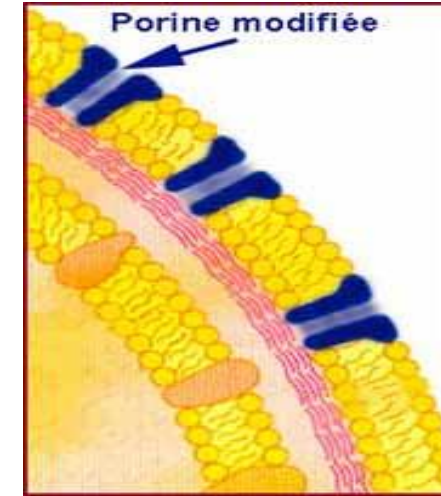
- **β -lactamines**
- **Nouvelle PLP**
- ***Staphylococcus aureus***
- Support chromosomique
- Il en résulte une acquisition d'une nouvelle PLP, appelée PLP2a
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) → résistance croisée à toutes les β -lactamines
- En milieu hospitalier, les résistances aux pénicillines M sont fréquentes
- À ce jour, aucune résistance à la pénicilline G, *Streptococcus* du groupe A, C, G et *Treponema pallidum*



www.microbes-edu.org

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

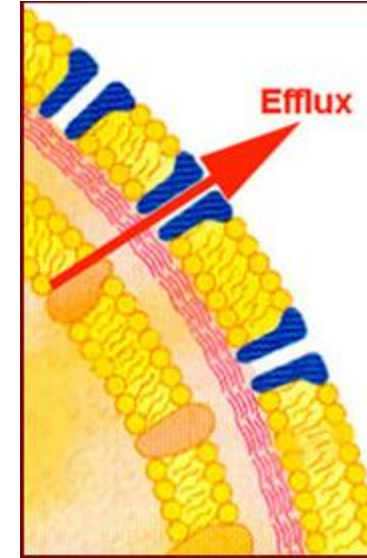
- **β -lactamines**
- **Modification de porine**
- Les porines (Omp ou Opr) sont des canaux hydrophiles constitués de trois protéines qui laissent diffuser diverses molécules de faible masse moléculaire
- Le dysfonctionnement ou la perte de l'une d'entre elles peut entraîner une augmentation de CMI de divers antibiotiques comme β -lactamines, acide nalidixique (NA), triméthoprine (TMP), fosfomycine, tétracycline (TE) ou encore chloramphénicol (C)



Exemple d'une souche de *E. coli* imperméable

Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

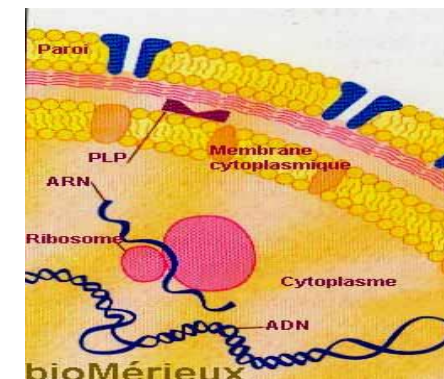
- **β -lactamines**
- **Efflux**
- De nature différente (famille MFS, SNR, RDN....), en particulier chez *P. aeruginosa* où ont été individualisés les systèmes entraînant des augmentations variables de CMI vis-à-vis de divers antibiotiques dont les β -lactamines avec les protéines MexA-B/OprM, MexC-D/OprJ, MexE-F/OprN



Exemple d'activation du système d'efflux MexA-B/OprM chez *P.aeruginosa* avec la sensibilité diminuée à la ticarcilline (TIC) associée ou non à l'acide clavulanique (TCC) comparée à celle de la pipéracilline (PIP)

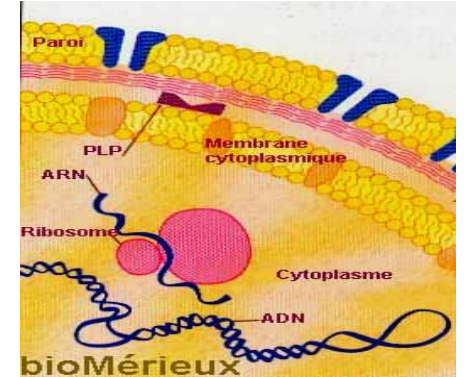
Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

- **Aminosides**
- **Résistance naturelle**
- ***Streptococcus spp.***, résistance de bas niveau aux aminosides. Conservent leur activité uniquement en association avec les β -lactamines (détruisent la paroi)
- **Résistance acquise plasmidique**
- Synthèse d'une enzyme qui détruit l'ATB ou d'une nouvelle sous-unité ribosomale 30S non reconnue par l'aminoside
- ***Enterococcus spp.***, résistance de haut niveau aux aminosides. Dans ce cas, l'association avec les β -lactamines est innéficace
- Résistance fréquemment retrouvée également chez les EBLSE et les SARM
- **Résistance acquise par mutation**
- ***Mycobacterium tuberculosis*** et streptomycine → association de plusieurs ATB anti-tuberculeux recommandée



Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

- **Macrolides**
 - ***Staphylococcus* spp.**, ARN ribosomal altéré par une méthylase codée par un plasmide
 - MLSB constitutive
 - MLSB inducible
 - ***Streptococcus pneumoniae*** et ***Streptococcus*** du groupe A, C et G
- **Sulfamides**
 - ***Neisseria meningitidis*** et ***Neisseria gonorrhoeae***, production d'enzyme codée par un plasmide
- **Cyclines**
 - Résistance fréquente chez les bactéries à Gram + et –
 - Imperméabilité d'origine plasmidique



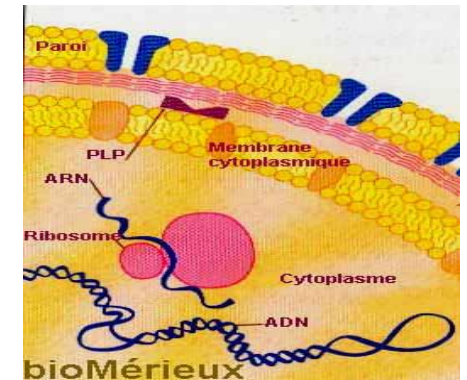
Résistance bactérienne par famille d'antibiotiques

- **Quinolones**

- Mutation à l'origine de modification de cible, l'ADN gyrase ou de défaut de transport de quinolones
- Efflux, refoulement de l'ATB par des pompes à ions membranaires
- Taux de mutations élevé, l'association à une autre molécule ATB est recommandée lors de traitement prolongé
- Chez les entérobactéries, acquisition de gènes plasmidiques, *qnr* codant pour des protéines protégeant la cible (ADN gyrase) contre l'action des quinolones

- **Glycopeptides**

- ***Enterococcus* spp.**, mécanisme chromosomique, diminution de la perméabilité des bactéries à cet ATB



Cas particulier de *Mycobacterium tuberculosis*

- **Résistance naturelle**
- *M. tuberculosis* est résistant naturellement à la plupart des ATB décrits plus haut par défaut de perméabilité ou de cible spécifique sauf les aminosides, les rifamycines et les quinolones
- **Résistance chromosomique**
- Mutation spontanée caractérisée par sa fréquence d'apparition
- Isoniazide : 1 bacille pour une population de 10^6 bactéries
- Rifampicine : 1 bacille pour une population de 10^8 bactéries
- Pour préserver l'efficacité thérapeutique, une association d'ATB est recommandée
- Une monothérapie conduira à la sélection de mutants résistants → résistance secondaire ou acquise

Conclusion

- La résistance bactérienne aux ATB est un problème de santé publique engendré par la prescription anarchique des ATB
- Les bactéries possèdent une grande capacité d'adaptation aux molécules ATB
- Pour cela, elles utilisent leur matériel génétique qu'elles peuvent le transférer entre elles
- Le seul moyen de lutte contre la résistance aux ATB est une prescription judicieuse et réfléchie des ATB

Références bibliographiques

1. Courvalin P, Leclercq R. AntibioGramme. Paris : *ESKA* ; 2012.
2. F. Denis, MC. Ploy, C. Martin, E. Bingen, R. Quentin. Bactériologie Médicale Techniques usuelles. Paris : Elsevier/Masson; 2011.
3. Site de microbiologie médicale. www.microbes-edu.org.
4. Réseau Algérien de Surveillance des Bactéries aux Antibiotiques. www.aarn.pasteur.dz.

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Pr H.ZIANE

Laboratoire Central de Biologie Médicale

EHS El Hadi Flici (ex el Kettar) Alger

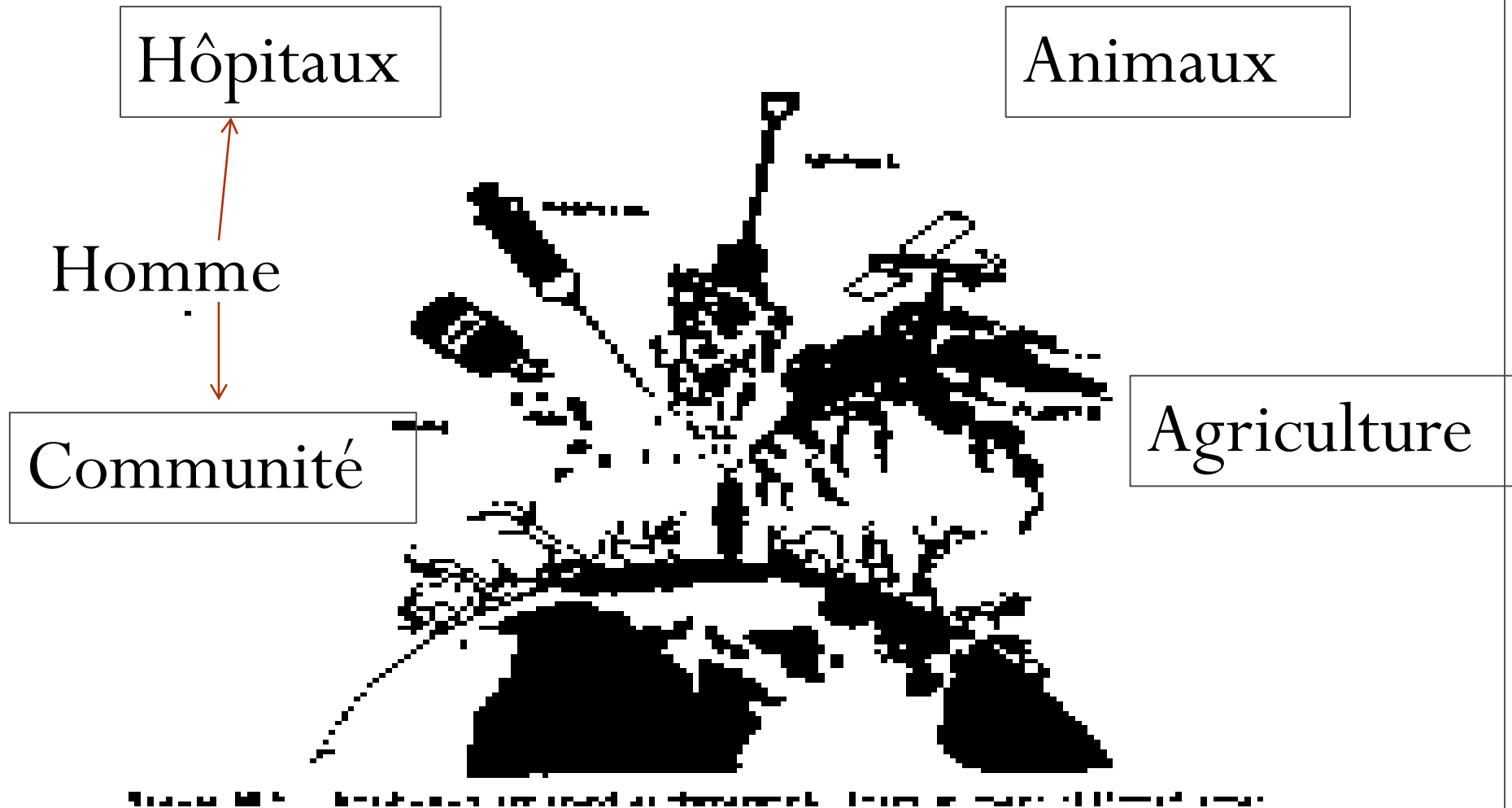
3^{ème} année Médecine

2022-2023

Introduction

- Résistance : problème mondial de santé publique.
- BMR: diffusion** dans la communauté et en milieu hospitalier
- Problèmes de prise en charge thérapeutique
- Impact:
 - plan individuel: Engagement de pronostic.
 - Plan collectif: risque de diffusion
budget: Coût élevé
- Prévention possible: Hygiène,
Contrôle de la prescription d'antibiotiques

Utilisation des antibiotiques



Antibiotiques et résistance

Mise sur le marché

Pénicilline G (1942)

Méticilline G (1961)

Ampicilline G (1962)

Céphalosporines (1980)

Résistance découverte

Staphylocoque doré (1943)

Staphylocoque doré (1962)

Entérobactéries (1964)

Entérobactéries (1981)

Antoine Andremont
Michel Tibon-Cornillot

Le Triomphe des bactéries

La fin des antibiotiques ?



Max [?]Milo
l'Inconnu

Dissémination des bactéries multi résistantes « BMR »

- Aéroportées , matériels....
- Manu portées *****.
- Mondialisation:
 - Voyages
 - Diffusion clonale
 - Transmission de multiples vecteurs de résistance

Définitions

- Une souche bactérienne est résistante : si elle supporte une concentration d'antibiotique nettement supérieure à celle qui inhibe la majorité des autres bactéries de la même espèce.
- Quantifiée par
 - un diamètre à l'antibiogramme
 - Ou une valeur de Concentration minimale inhibitrice (CMI) .
- Resistance bactérienne \neq résistance clinique(échec TRT)

Intérêts de l'étude de la résistance

- **Clinique:** Eviter les échecs thérapeutiques
- **Microbiologique**

Connaissance des mécanismes de résistance →
meilleur choix du TRT → évite sélection des
résistances

- **Epidémiologique**

Bases de données sur les résistance → adapter le
traitement des infections

Le support génétique de la résistance

- La **résistance naturelle** est programmée dans le génome bactérien « Phénotype Sauvage »
- Les modifications génétiques responsables de **résistances acquises** sont :
- **Chromosomiques**, secondaires à une mutation portant sur le chromosome
- **Extra-chromosomiques** par acquisition de gènes (plasmides, transposons).

La Mutation

- **Spontanées** : elles préexistent à l'utilisation de l'antibiotique
- **Stables** : transmission verticale lors de la division bactérienne
- **Spécifiques** : elles n'intéressent qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois
- **Rares** : le taux entre 10^{-7} et 10^{-8} (10% des mécanismes de résistance)

Eléments de la résistance Extra-chromosomique

- **PLASMIDES**

- ADN double brin extra chromosome, classés par groupe
- Autoréplication
- Transférable d'une B à une autre par conjugaison
- Porteur de plusieurs gènes codant plusieurs propriétés
- Code résistance pour plusieurs famille d'ATBS : Multi
Résistance

Eléments de la résistance Extra-chromosomique

- **TRANSPOSONS**

- Gène mobile = gène sautant
- Pas de réplication, mais code pour des éléments de **transposition** = addition des gènes de taille connue dans le chromosome ou le plasmide
- Code la résistance aux ATBS
- Possède des séquences d'insertion « IS » Confèrent la capacité de transfert des gènes.

Eléments de la résistance Extra-chromosomique

● INTEGRONS

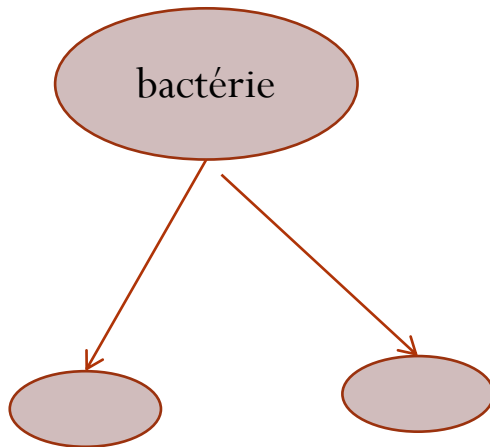
- Découverts en 1980
- Systèmes d'éléments génétiques capables d'acquérir ou de perdre des gènes.
- Systèmes de capture et d'expression de gènes sous forme de **cassettes** : éléments mobiles capables d'intégrer ou exciser par une recombinaison médiée par une integrase.
- Véhiculés par chromosome, plasmide, ou transposon
- Possède 2 régions: **5'**: contient gene *int I* code l'*integrase*.
3': contient *att I* (site d'attachement) et un promoteur *P*

Support génétique

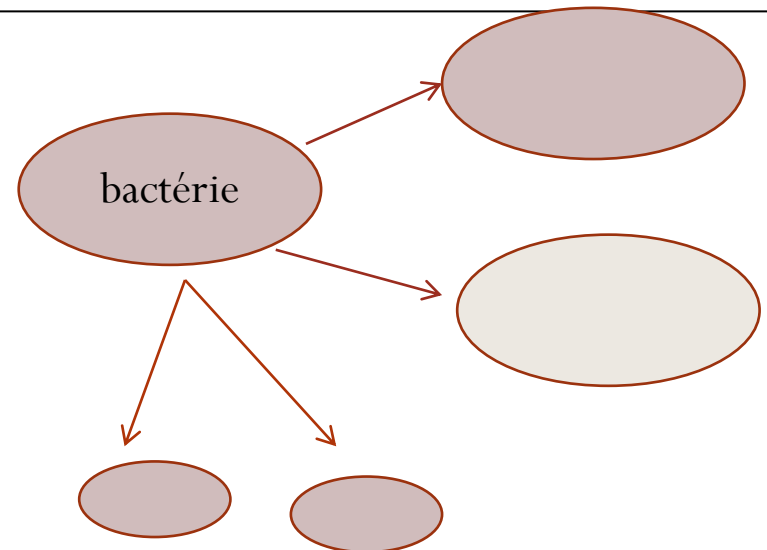
localisation des gènes de résistance

Chromosome ← **Résistance** → **Plasmides**

Résistance stable
Transmission verticale

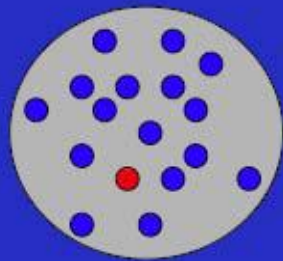


Résistance instable
Transmission
horizontale et verticale



Shéma de sélection de mutants résistants

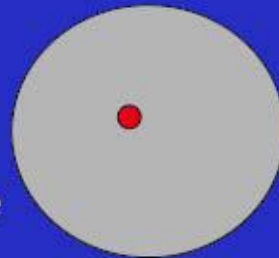
**Foyer infectieux
ou flore commensale**



ATB



[C] locale

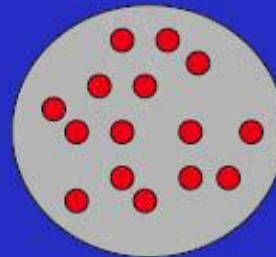


- bactérie sensible
- bactérie résistante à l'antibiotique

**Population bactérienne
sensible**



Reconstitution de la population



**Population bactérienne
résistante**

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

- Inactivation enzymatique
- Mécanisme d' Efflux
- Modification de la cible
- Imperméabilité

Les cibles bactériennes des antibiotiques

L'ADN

Quinolones
Rifamycines
Nitroimidazolés
Sulfamides

La paroi

Béta-lactamines
Glycopeptides
Fosfomycine



Le ribosome

Aminosides
Macrolides
Ketolides
Lincosamides
Synergistines
Tétracyclines
Acide fusidique
Phénicolés
Oxazolidinone

Les membranes

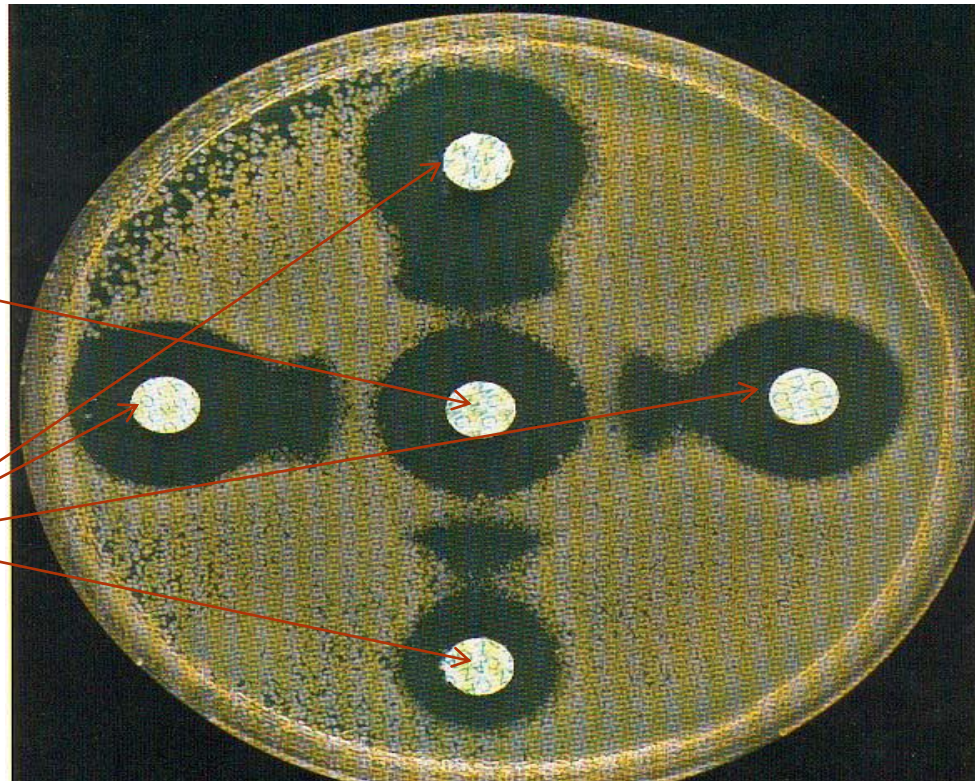
Polymyxines
Lipopeptides

Inactivation enzymatique

- Support plasmidique
- Famille des **Bétalactamines**
 - *Staphylocoques*/PG et Pénicillines A: pénicillinases 100% R
 - *Haemophilus* / Pénicillines A : bétalactamase 10-30%
ATBs Actifs: AMC, C3G
 - *Gonocoque*/PG: pénicillinase 60% en DZ
 - *Entérobactéries* / Pénicillines A et C3G : BLSE
 - / carbapenems: carbapenemases BHRe
 - Pas de résistance à PG : SBH A,C, G et *T.pallidum*

Béta-lactamase à spectre étendu :

K.pneumoniae BLSE



Acide clavulanique

Céphalosporine
3ème génération

**BLSE = Résistance à toutes les Béta-lactamines
sauf céphamycines et imipenème..**

Inactivation enzymatique

- **Aminosides**

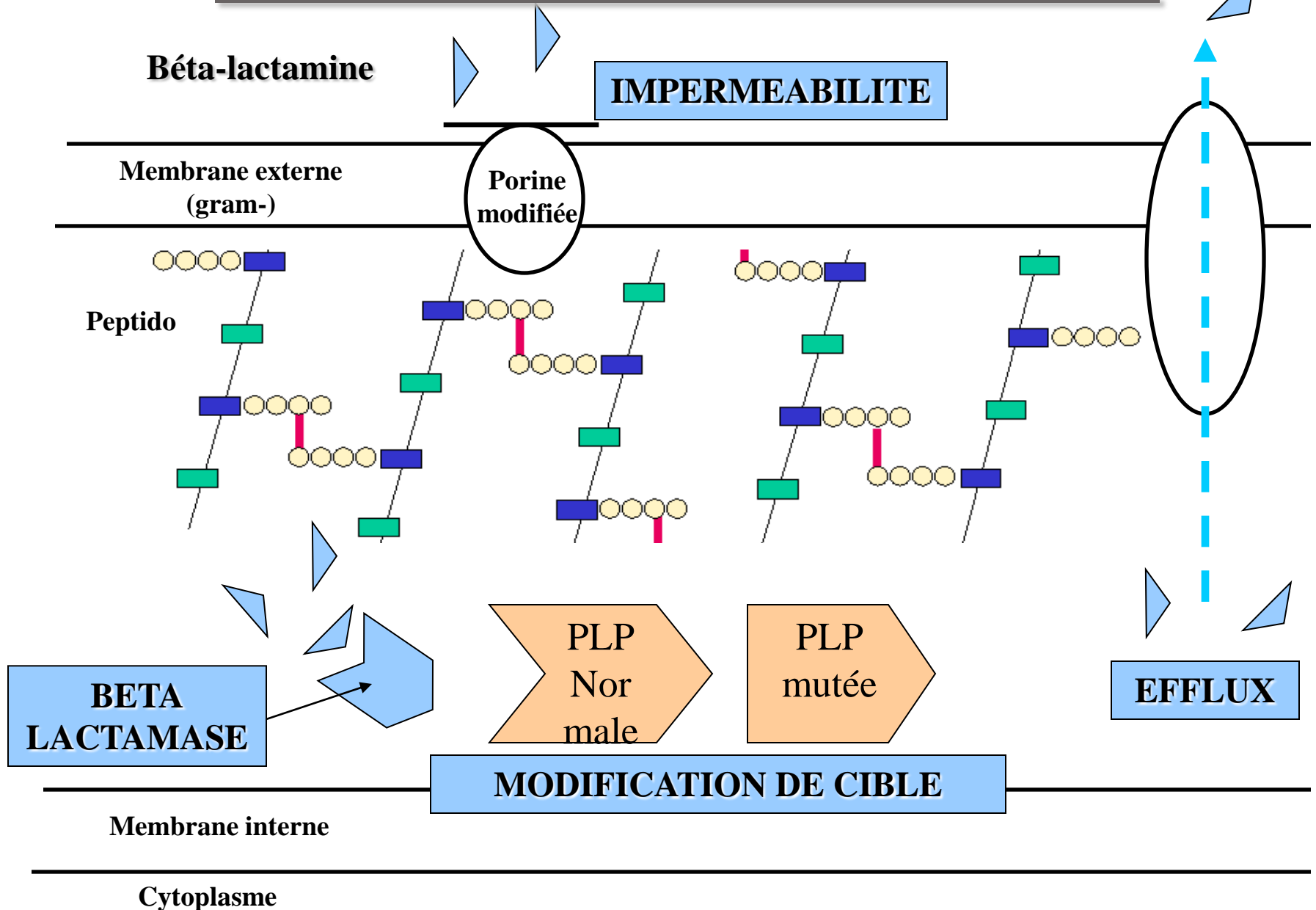
- Enzymes détruisant les aminosides
- Résistance haut niveau
- Pas prescription # rce bas niveau
- *Enterocoques, Streptocoques, E BLSE, MRSA*

- **Macrolides**

- Méthylase qui altère l'ARN ribosomal
- 2 types de résistance: constitutive: MLSb
inductible: macrolides(erythromycine)
- Staphylocoques, SBH A,C,G et pneumocoque.

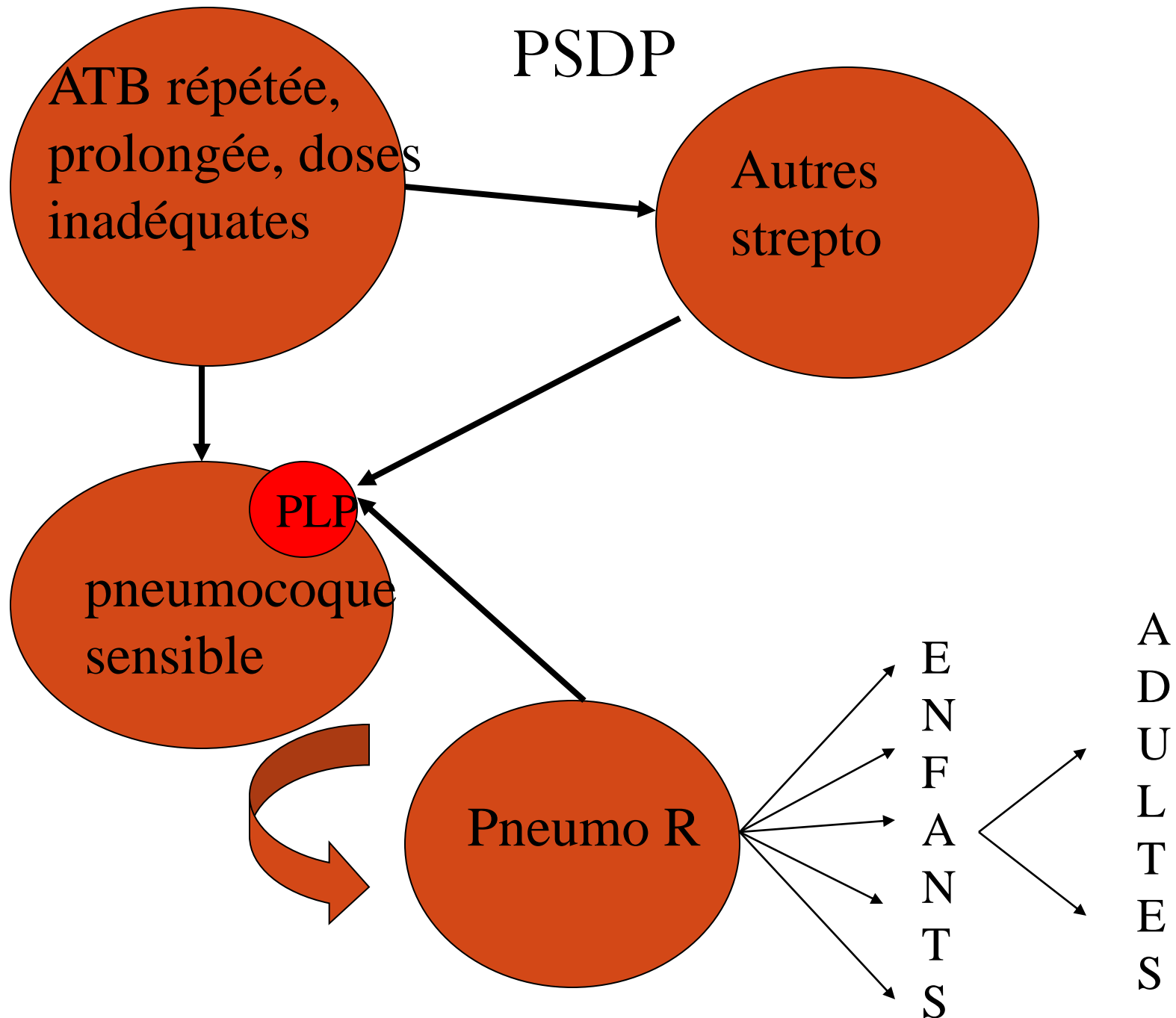
- **Sulfamides** / Méningocoque, gonocoque

Résistance aux bêta-lactamines



Modification de la cible

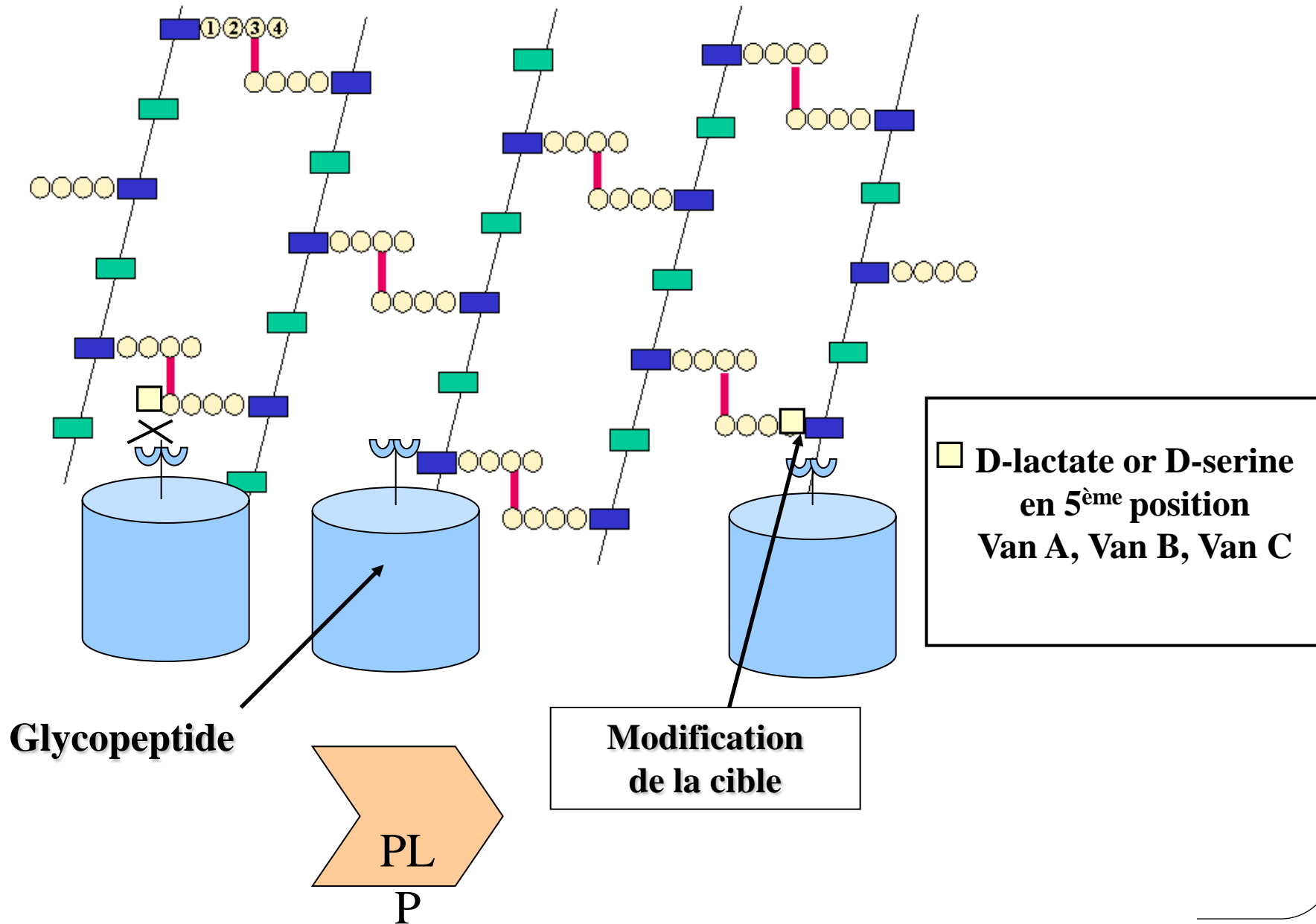
- Pneumocoque / PG (**PSDP**) : modification de PLP
 - atteinte de plusieurs PLPs → Résistance peni A et C3G.
 - chromosomique, par transformation
- Staphylocoque/ Pénicilline M(**MRSA**): modification PLP2a
 - communautaire/nosocomial
 - chromosomique
 - résistance à toutes les Bétalactamines y compris; C3G, IMP
- Méningocoque/ PG: modification de PLP; qq souches dans le monde



Modification de la cible

- Quinolones :
 - Modification de la cible par mutation (ADNgyrase et Topoisomérase)
 - Récemment; Protection de la cible (ADN Gyrase) : protéines Qnr (Entérobactéries)
- Glycopeptides / Entérocoques , Staphylocoques

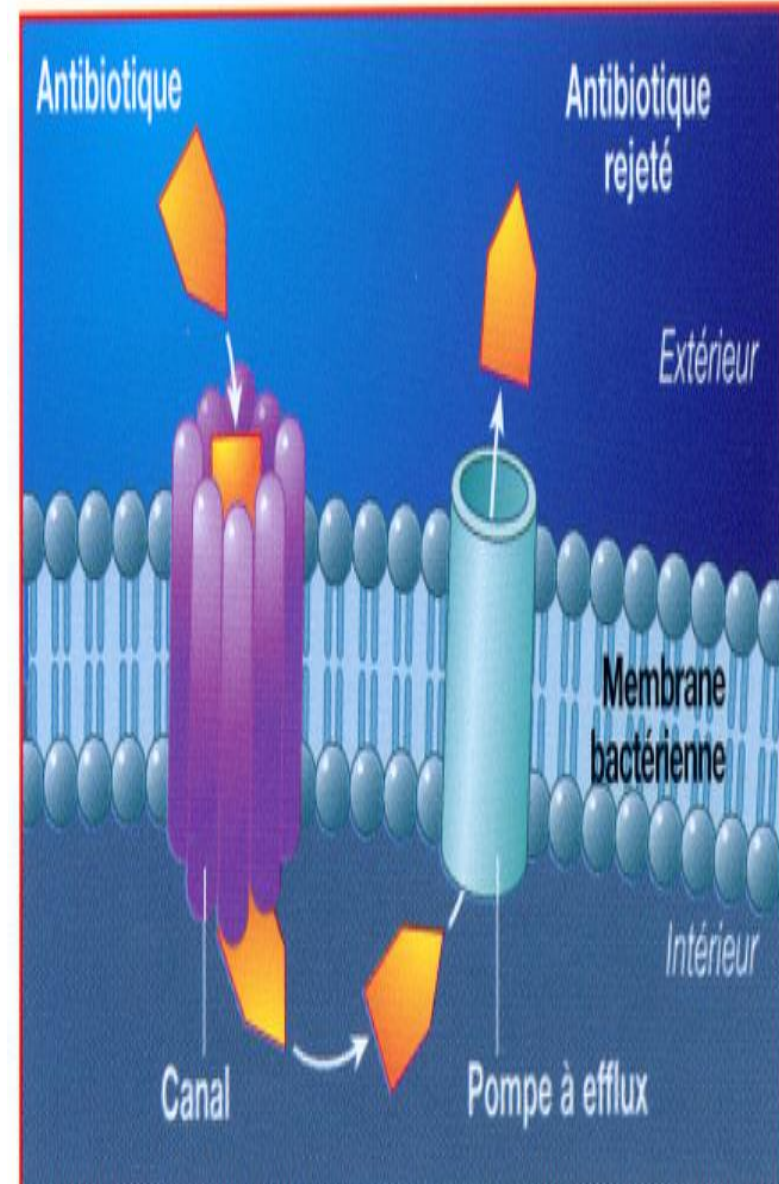
Résistance aux glycopeptides



Mécanisme d'efflux

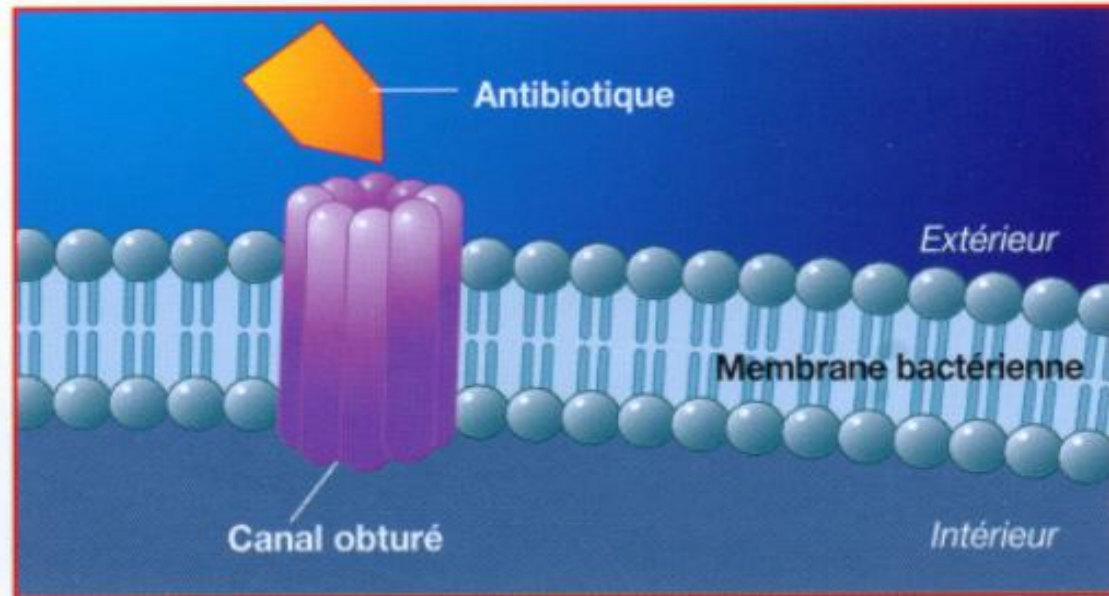
Expulsion de l'antibiotique par un transport actif:

- Streptocoques résistants aux macrolides
- Staphylocoques résistants aux tétracyclines
- Streptocoques/BGN résistants aux fluoroquinolones



Béta-lactamines , Quinolones
Macrolides , Cyclines

Résistance par imperméabilité



- *Pseudomonas aeruginosa* / imipenem
- Bactéries G⁺ et G⁻ / cyclines
- Cyclines : TRT Bactéries intracellulaires

Cas de *M.tuberculosis*

- **Résistance naturelle**

- À la Plupart des antibiotiques
- Imperméabilité
- Ou absence de la cible
- reste Sensible aux aminosides, rifamycine, quinolones

- **Résistance chromosomique**

- Mutation
- Fréquence d'apparition variable selon l'antituberculeux
- Association d'antituberculeux

Comment contrôler l'émergence de la résistance et sa diffusion?

- **Deux facteurs**
 - **Pression de sélection des antibiotiques**
 - flores commensales ++
 - flores aux sites infectieux
- **Diffusion des souches résistantes**

Bon usage des antibiotiques

- **Education**

- Campagnes ciblées
- Guide de prescription local // épidémiologie locale.

- **Améliorer l'antibiothérapie probabiliste**

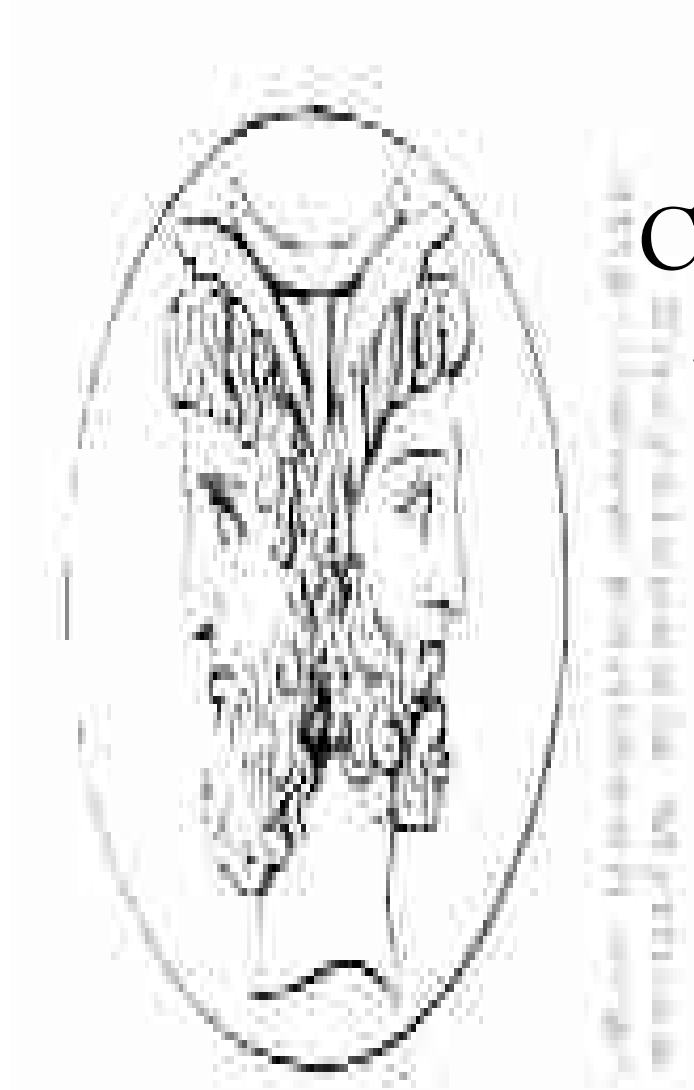
- Epidémiologie locale
- Examen direct et tests rapides microbiologiques.
- Avis spécialisé: **comité d'antibiothérapie**

Mesures d'hygiène

- Lavage des mains*****(solution HA)
- Isolement technique et géographique
- Déclaration des cas BMR
- Dépistage des BMR dans les services à risques

Un problème « janusien » à deux faces....

Traiter chaque patient
avec le meilleur
antibiotique



Contrôler la
résistance au
sein des
écosystèmes.