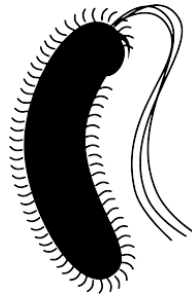
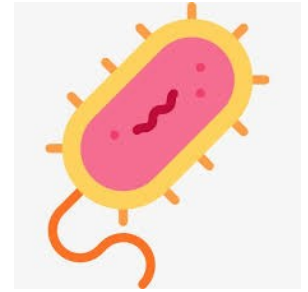


BMR, BHRe, de quoi parle-t-on ?

SARM



E BLSE



E. COLI
M'A TUER



ABRI

PARC



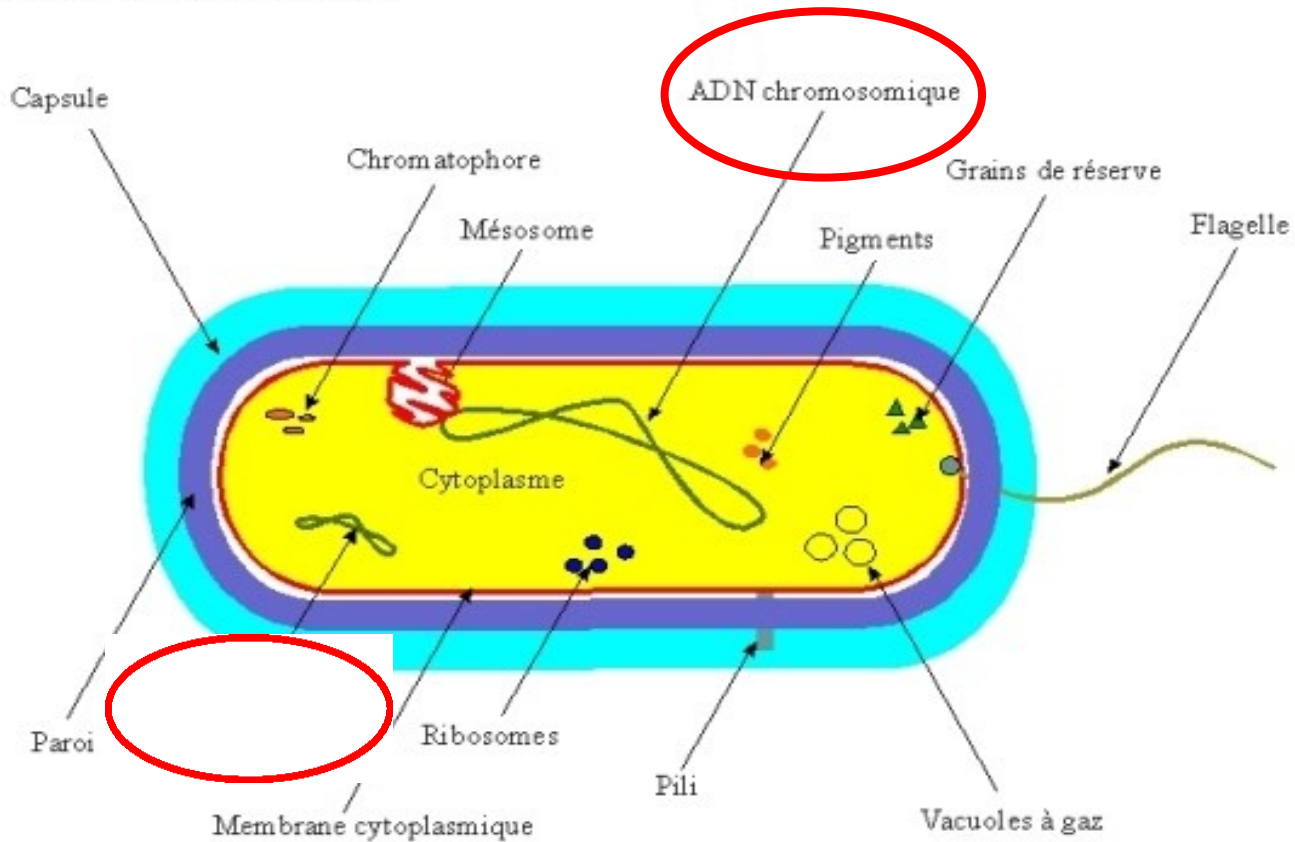
ERG

EPC



B comme Bactérie : organisme vivant unicellulaire

cellule bactérienne



R comme Résistance

R à quoi ? à l'action des antibiotiques

Résistance naturelle ou innée (phénotype sauvage) : concerne une espèce bactérienne, constante, chromosomique, affecte toutes les souches d'une même espèce, **transmission verticale mère - fille** (exemple de résistance naturelle : absence de cible ou cible peu accessible → pas d'action des macrolides sur les GR -)

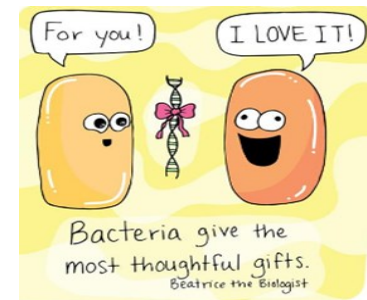
Résistance acquise : affecte un % des souches d'une même espèce bactérienne

Soit chromosomique (mutation chromosomique, rare , stable, spontané), spécifique à un antibiotique ou une famille d'antibiotiques, **transmission verticale mère-fille**

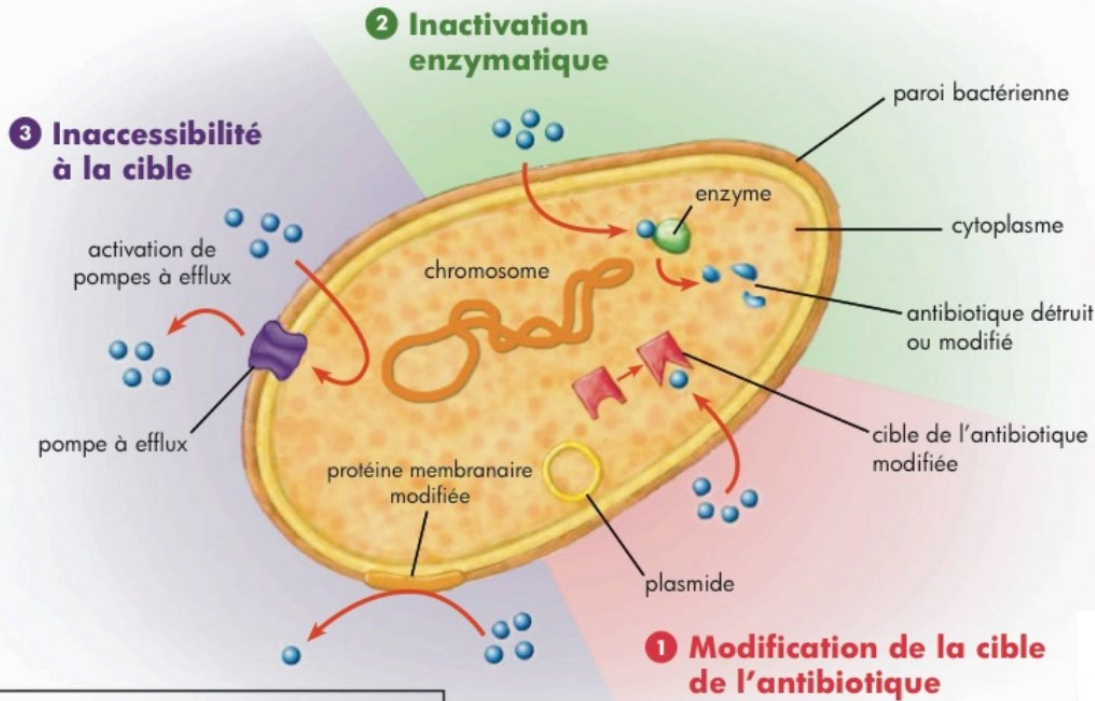
Soit extra-chromosomique (plasmide), transmission verticale et horizontale : voisin-voisine (échange de matériel génétique portant la **Résistance**, représente 80% des résistances acquises, échange entre bactéries d'espèces différentes, par exemple, entre entérobactérie et *S. aureus* , fréquent « contagieux »



Cumul de plusieurs
mécanismes de résistance
possible = multi-résistance



Mécanismes d'action des antibiotiques et résistances



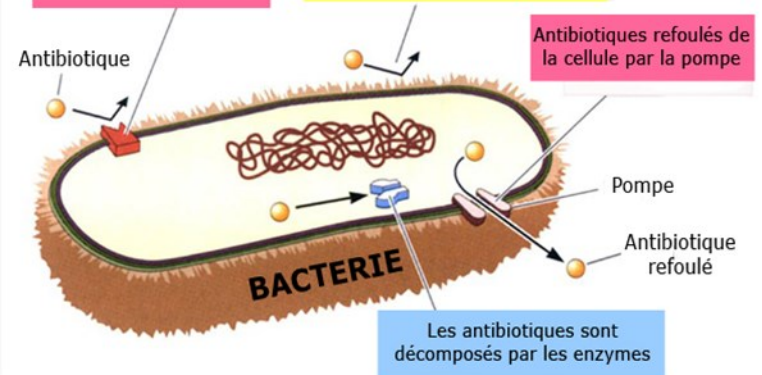
Légende: ● Antibiotique
■ Cible non modifiée

Deux cibles majeures:
Paroi et Cytoplasme

Mécanismes de résistance à l'antibiotique

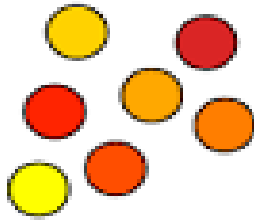
L'altération des récepteurs empêche les antibiotiques de s'ajuster

La diminution de la perméabilité de la membrane empêche l'antibiotique d'entrer

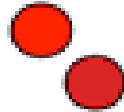


Pression de sélection des antibiotiques

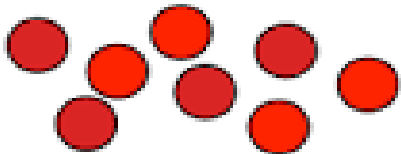
Avant la sélection



Après la sélection



Population finale



Niveau de résistance



1

Utilisation d'antibiotiques,
notamment à large spectre

2

Ne survivent que les **R**

3

Les **R** se multiplient

Echelle colorimétrique du niveau
de résistance

BMR ou BHR/ BHRe : Quelles bactéries?

M comme Multirésistant : Résistance à l'action de plusieurs antibiotiques

PARC

SARM

E BLSE

H comme Hautement résistant. seulement une ou deux classes d'antibiotiques restent actives, parfois aucune, on parle alors de toto-résistance

ERG

EPC



100 milliards de bactéries dans un gramme de selles

Commensales
Tube Digestif

Entérobactéries



« La résistance aux antibiotiques est l'une des principales menaces qui pèsent sur la santé de l'humanité.

C'est l'une des dix principales menaces qui pèsent sur la santé de l'humanité...la résistance aux antibiotiques "risque de nous ramener à l'époque où les traitements courants contre des affections comme la pneumonie, la tuberculose, la gonorrhée et la salmonellose faisaient défaut", avertit l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Car exposées de manière prolongée ou répétée à un même antibiotique, les bactéries finissent par muter et lui résister. Le phénomène existe depuis l'utilisation du premier antibiotique. Mais ces dernières années, les médecins se heurtent de plus en plus souvent à des superbactéries, ou bactéries multirésistantes.

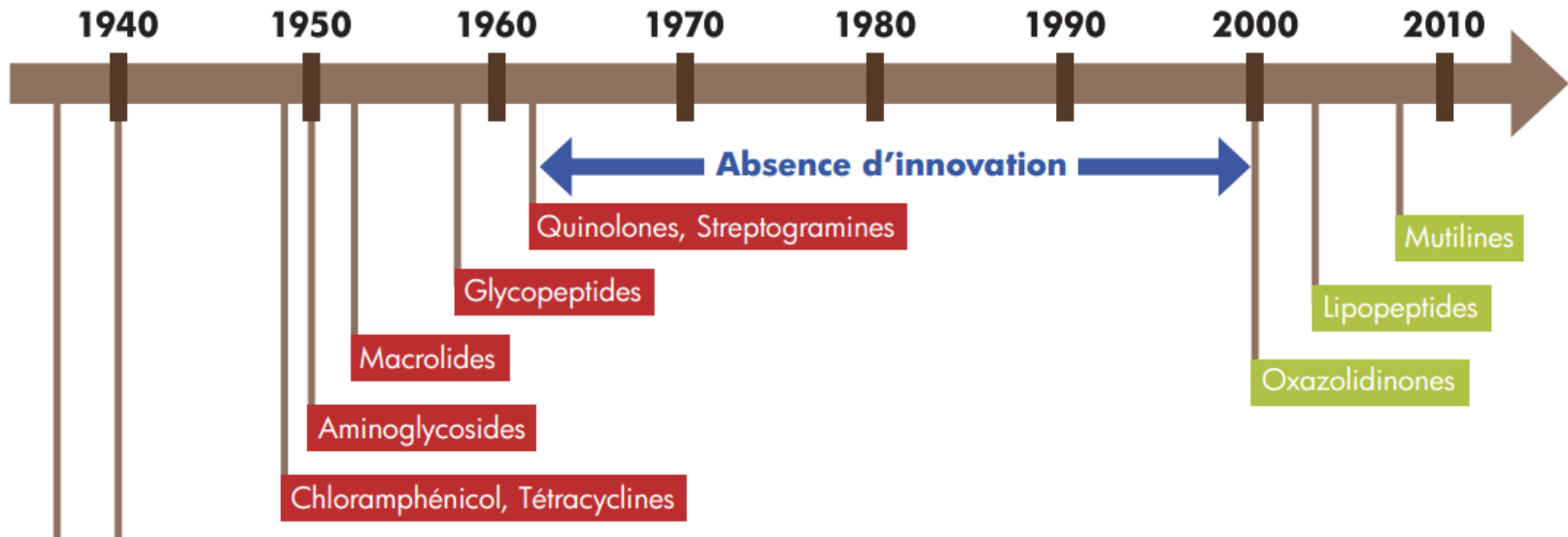
Des milliers de morts

Or ces infections qui ne cèdent pas devant un traitement antibiotique classique peuvent "frapper n'importe qui, à n'importe quel âge, dans n'importe quel pays", selon l'OMS. À l'échelle mondiale, elles seraient actuellement responsables de 700 000 morts par an. Et "si rien ne change dès aujourd'hui, une personne mourra toutes les trois secondes d'une infection bactérienne résistante en 2050", selon un rapport paru en 2016.»

SudOuest.fr avec AFP le lundi 15 avril 2019



Introduction des nouvelles classes d'antibiotiques,



La route vers la toto-résistance (60 ans de course poursuite)

Première résistance: 1940



An Excerpt from Bacteria able to Destroy Penicillin.

Penicillin acted on the growth of *S. aureus* and a number of other bacteria belonging to the micrococcoid group was not inhibited by penicillin. This observation has been confirmed. Bacteria were taken from the culture to find the cause of the resistance of these organisms to the action of penicillin. It was found that the bacteria were more numerous than before the addition of penicillin. The bacteria were found to possess a substance (destroying the growth-inhibiting property of penicillin). The substance was found to be a protein of molecular weight 100,000. It was found to be stable at 57° C. for 10 minutes. The following is a typical experiment showing the penicillin-destroying effect of *S. aureus* extract. A solution of 1 mg/ml penicillin in 1 c.c. of water was mixed with 0.5 c.c. of a suspension of dried bacterial extract at 57° C. for 5 hours. In the presence of this, and a equal volume of penicillin of equal concentration was incubated without extract for the same time. The penicillin used was neutralized from sodium penicillin solution. It contained a quantity of penicillin equal to that of the mixture with the penicillin-destroying substance. The penicillin-destroying activity of the extract was then tested quantitatively on agar plates against *Staphylococcus aureus*. The penicillin-destroying activity, across the extract, was found to be proportional to the amount of extract used. The extract was found to be stable at 57° C. for 10 minutes. The extract was found to be stable at 57° C. for 10 minutes.

S. aureus
pénicillinase 1946

1929 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010



Cephalosporine C

Pénicilline G

Ampicillin

C1G
Céphalotine

C2G
Céfoxitine

CG3
Cefoxatime

Inhibiteurs
Clavulanate,

Carbapénèmes

C4G
Céfépime

C5G
Ceftaroline

Nouveaux
inhibiteurs
Avibactam

Entéro bactéries
BLSE

Bactéries hyperproductrices
d'une céphalosporine
(Enterobacter, Serratia, Pseudomonas)

Entéro bactéries
pénicillines

Bactéries productrices
d'un céphalosporine
(Enterobacter, Serratia, Pseudomonas)

Entéro bactéries
TRI

Bactéries productrices
de carbapénémase



Problématique **BHRe** dans le monde

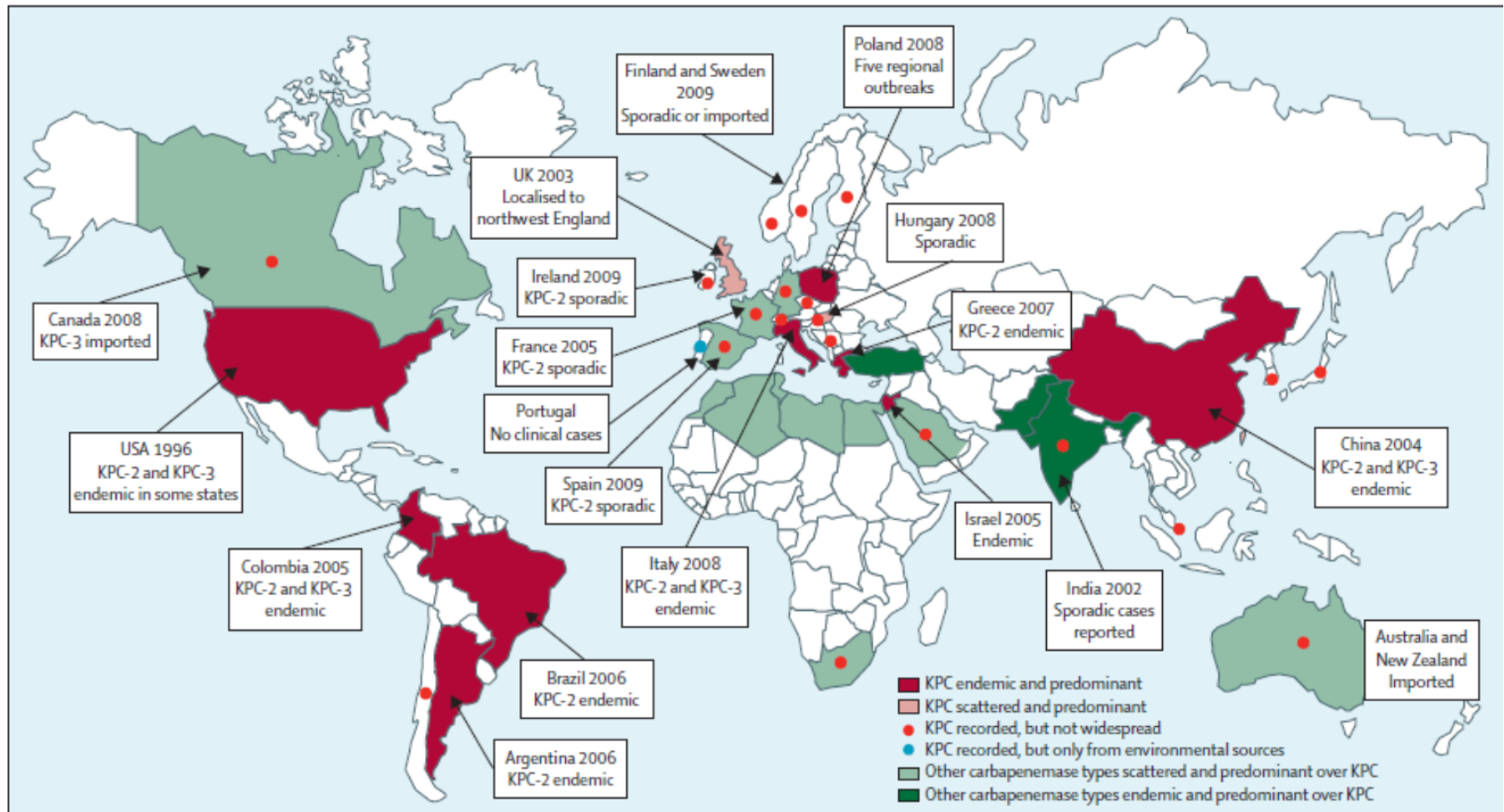


Figure: Epidemiological features of producers of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases by country of origin
Other carbapenemase types include VIM, OXA-48, or NDM. KPC=Klebsiella pneumoniae carbapenemase.

Germe :

Escherichia coli

10/05/2019

BHRe de type EPC

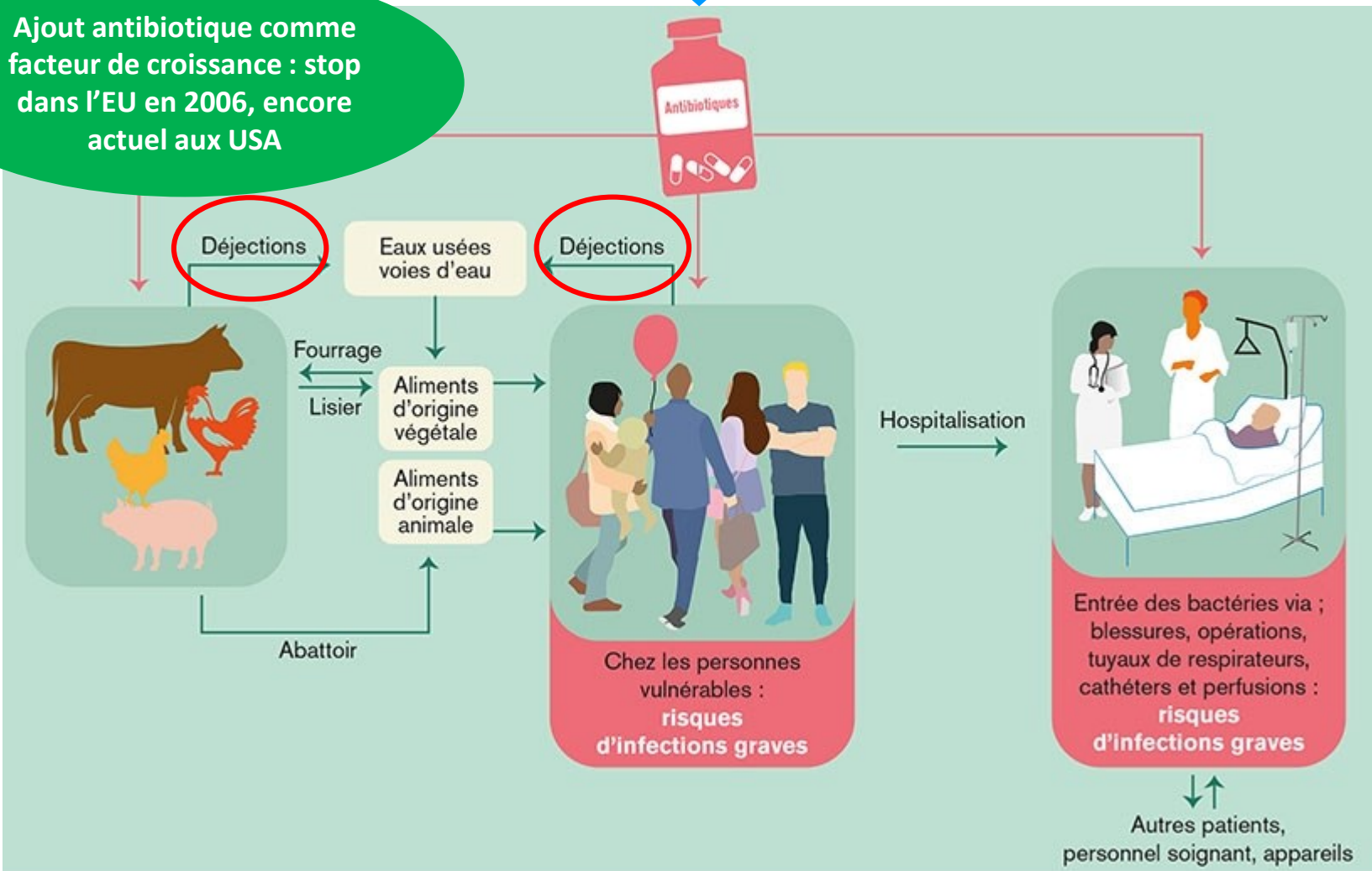
Antibiotique	diam	Seuils diam	CMI saisie	seuils CMI	Brut	Résultat interprété
AMPICILLINE 10µg		14 - 14	>8	8 - 8	R	Résistant
TICARCILLINE 75µg		20 - 23		8 - 16	NL	Résistant
TEMOCILLINE 30µg	10	20 - 20		8 - 8	R	Résistant
PIPERACILLINE 30µg		17 - 20	>64	8 - 16	R	Résistant
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE 20		19 - 19	>32	8 - 8	R	Résistant
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE 75		20 - 23	>64	8 - 16	R	Résistant
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM 30-6µg		17 - 20	>64	8 - 16	R	Résistant
AZTREONAM 30µg		21 - 26	2	1 - 4	I	Intermédiaire
MECILLINAM 10µg		15 - 15	>8	8 - 8	R	Résistant
CEFALOTINE 30µg		0 - 0		8 - 32	NL	Résistant
CEFOXITINE 30µg		15 - 19	>16	8 - 16	R	Résistant
CEFIXIME 5µg		17 - 17	>2	1 - 1	R	Résistant
CEFTRIAXONE 30µg		22 - 25	>4	1 - 2	R	Résistant
CEFTAZIDIME 10µg	6	19 - 22		1 - 4	R	Résistant
CEFEPIME 30µg	6	21 - 27		1 - 4	R	Résistant
IMIPENEME 10µg	14	16 - 22		2 - 8	R	Résistant
MEROPENEME 10µg	14	16 - 22		2 - 8	R	Résistant
ERTAPENEME 10µg		22 - 25	>1	0,5 - 1	R	Résistant
GENTAMICINE 10µg		14 - 17	<=1	2 - 4	S	SENSIBLE
TOBRAMYCINE 10µg		14 - 17	<=1	2 - 4	S	SENSIBLE
AMIKACINE 30µg		13 - 16	<=4	8 - 16	S	SENSIBLE
TRIMETHOPRIME 5µg		15 - 18	>4	2 - 4	R	Résistant
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES 1.25-2		11 - 14	>4	2 - 4	R	Résistant
ACIDE NALIDIXIQUE 30µg		14 - 19	>16	16 - 16	R	Résistant
LEVOFLOXACINE 5µg		19 - 23	>2	0,5 - 1	R	Résistant
CIPROFLOXACINE 5µg		24 - 26	>1	0,25 - 0,5	R	Résistant
FOSFOMYCINE 200µg		19 - 19	<=16	32 - 32	S	SENSIBLE
NITROFURANTOINE 100µg		11 - 11	<=16	64 - 64	S	SENSIBLE
CEFOTAXIME 5µg	6	17 - 20		1 - 2	R	Résistant
CEFEPIME + AC.CLAVULANIQUE 30-10µg	6	21 - 27		1 - 4	R	Résistant
CEFTAZIDIME + AC.CLAVULANIQUE 10-	6	19 - 22		1 - 4	R	Résistant
CEFOTAXIME + AC.CLAVULANIQUE 5-1	6	17 - 20		1 - 2	R	Résistant
MEROPENEME + CLOXACILLINE	16	16 - 22		2 - 8	I	Intermédiaire
MEROPENEME + AC.DIPICOLINIQUE	23	6 - 6		0 - 0	S	SENSIBLE
IMIPENEME + EDTA	19	16 - 22		2 - 8	I	Intermédiaire
MEROPENEME + AC.BORONIQUE	12	6 - 6		0 - 0	S	SENSIBLE

Sélection et diffusion des BMR, BHR : homme, animal et environnement

« One World, One Health »

Administration d'antibiotiques

Ajout antibiotique comme facteur de croissance : stop dans l'EU en 2006, encore actuel aux USA



Principaux leviers pour diminuer l'émergence de la résistance aux antibiotiques, la diffusion des BMR/ BHR occultes ou connues



Juste/Bon/Moindre usage des antibiotiques chez l'Homme, l'animal :

Ne pas favoriser l'émergence
Chez l'Homme:

- * Indication de prescription, usage TROD (angines)
- * Pertinence du choix
- * Durée
- * Réévaluation



Vaccination chez l'Homme mais aussi chez l'animal :

Diminuer les infections donc limiter la prescription.

Eviter la métaphylaxie ou la prophylaxie en médecine vétérinaire.



Respect des règles d'hygiène :

Maitriser la diffusion =
Prévention de la transmission
croisée

Chez l'Homme :

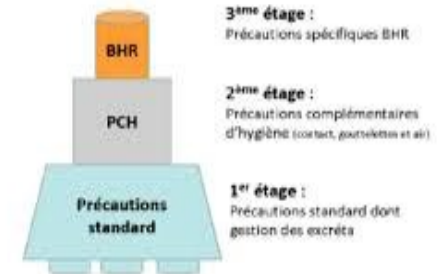


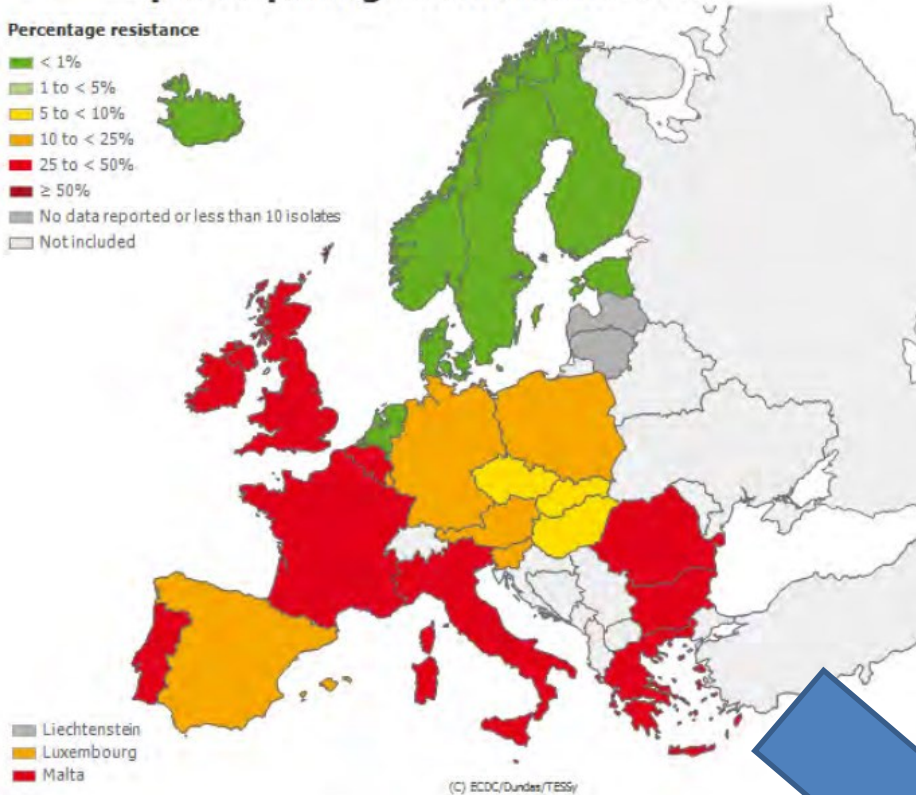
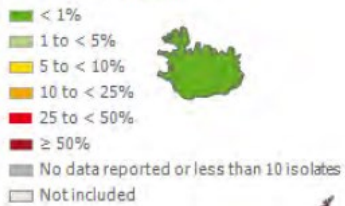
Figure : Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée

Réversibilité du phénomène ?



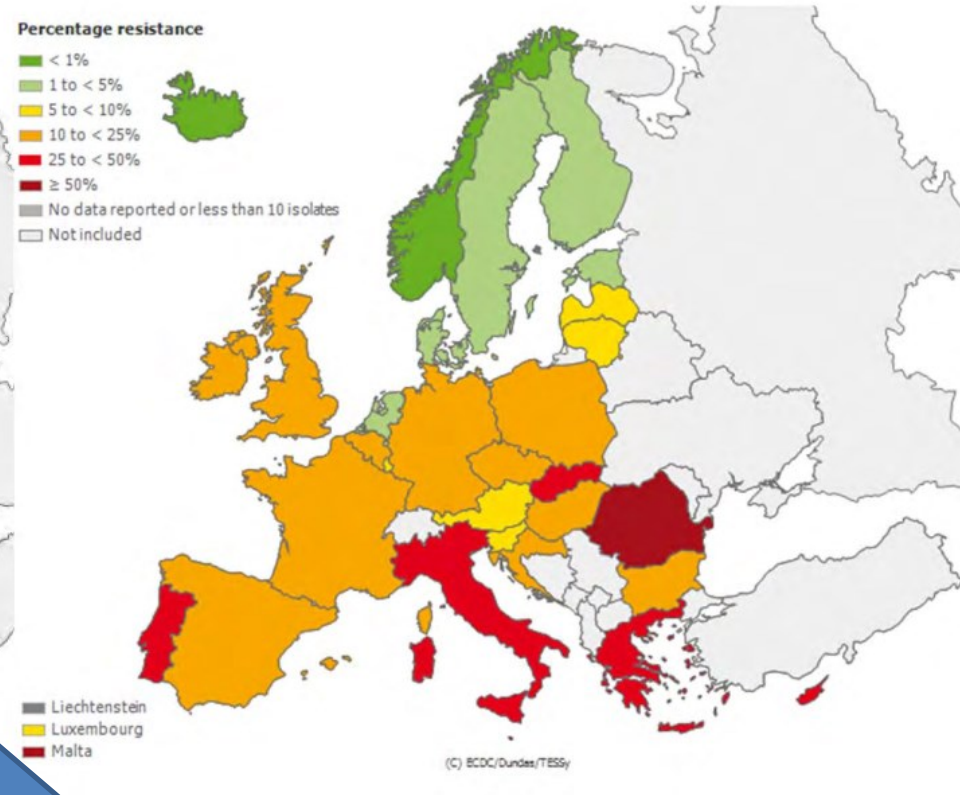
Proportion of Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in participating countries in 2002

Percentage resistance



2002 : 32,95%

Percentage resistance

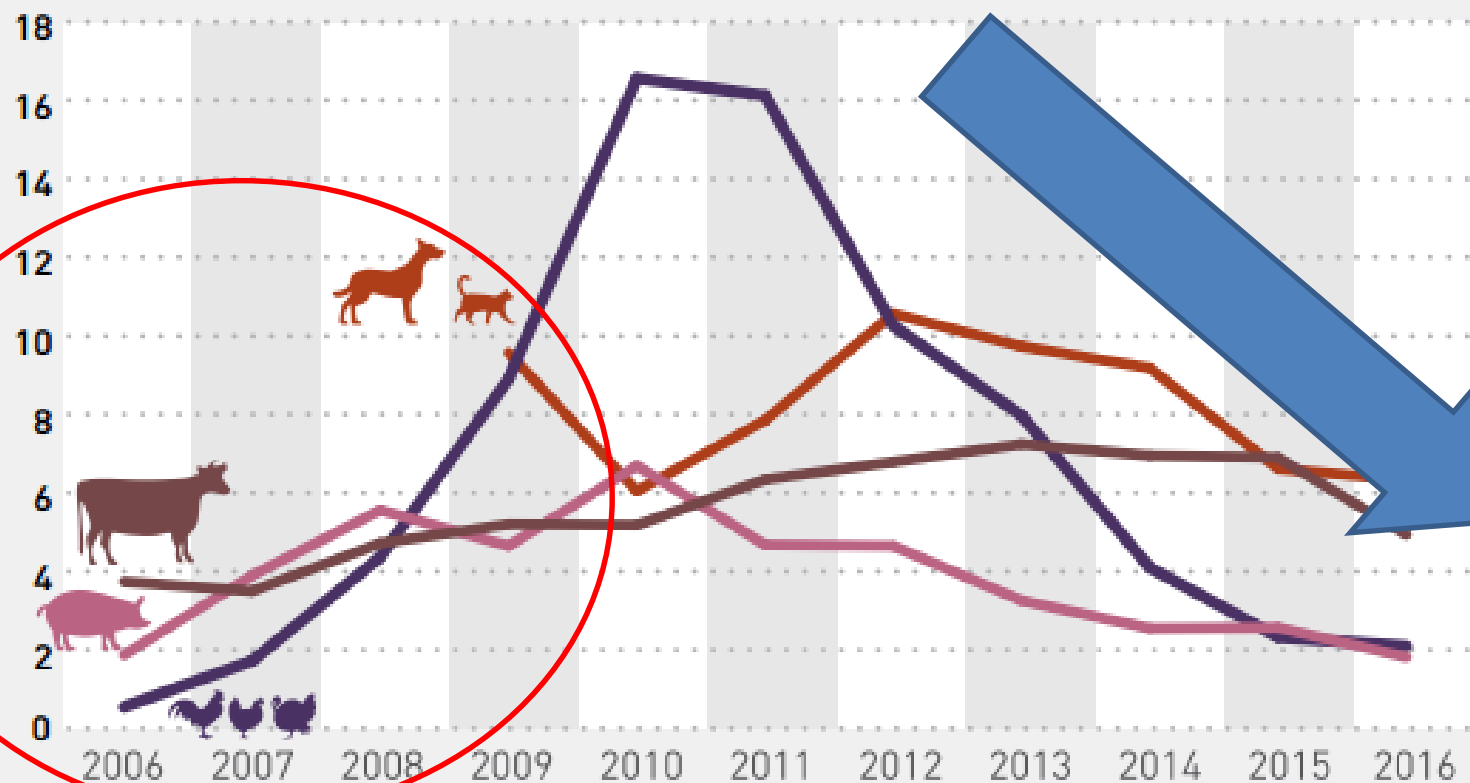


2013 : 17,1%

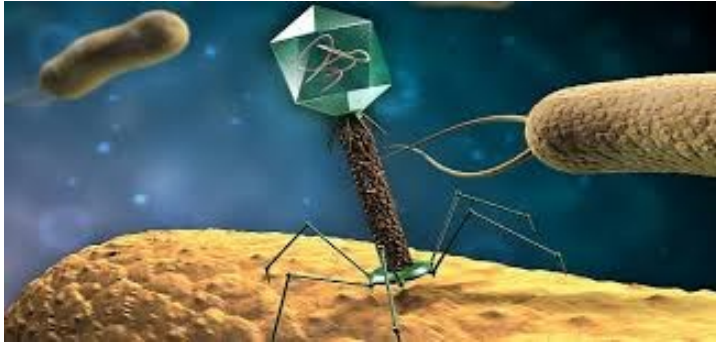
European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

Diminution drastique de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération chez *Escherichia coli*

Résistance aux céphalosporines de 3^e génération (%)



Et demain!



Bactériophages

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'Universidad Politécnica de Madrid ont mis au point une « bombe » génétique, capable de cibler uniquement les bactéries à détruire. Une révolution qui pourrait bien régler le problème de la perte d'efficacité des antibiotiques classiques.

Comment contrer la **résistance aux antibiotiques**, sujet d'inquiétude majeur des autorités sanitaires mondiales ? Parmi les pistes explorées, des chercheurs ont mis au point une « bombe génétique » capable de cibler les bactéries résistantes sans tuer celles qui sont bonnes pour l'organisme.

« Le développement de ces approches ciblées est essentiel » pour lutter contre la **résistance croissante des bactéries aux antibiotiques**, déclare à l'AFP Didier Mazel, chercheur à l'Institut Pasteur. Il est l'auteur principal d'une étude coréalisée avec l'Université polytechnique de Madrid et publiée lundi 15 avril dans la revue Nature Biotechnology.

- Des "grenades génétiques" pour cibler les bactéries résistantes aux antibiotiques

(15/04/2019 à 15:07 ; Mise à jour à 15:07 ; Source : AFP)

Comment contrer la résistance aux antibiotiques, sujet d'inquiétude majeur des autorités sanitaires mondiales ? Parmi les pistes explorées, des chercheurs ont mis au point une "bombe génétique" capable de cibler les bactéries résistantes sans tuer celles qui sont bonnes pour l'organisme.

