

La résistance aux antibiotiques

Louis-André Lortie
Luc Trudel

Objectifs de la présentation

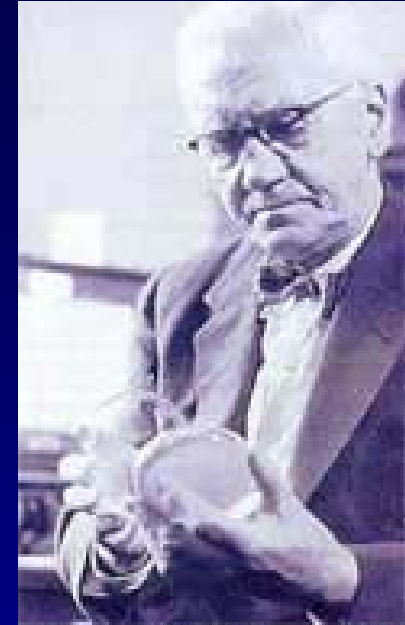
- **Bref rappel des propriétés des bactéries et des substances antibiotiques**
- **Bases biochimiques de la résistance aux antibiotiques**
- **Méthodes de détection**
- **Causes et évolution du phénomène**
- **Solutions pour tenter de contrer le problème**

Les faits

- **Les maladies infectieuses sont responsables de \approx un décès prématuré sur deux dans le monde**
- **90% de ces décès sont imputables à 6 maladies seulement:**
 - **Infections respiratoires aiguës (pneumonie)**
 - **Maladies diarrhéiques**
 - **Tuberculose**
 - **Paludisme**
 - **VIH/SIDA**
 - **Rougeole**



Historique



- 1928: Découverte de la **pénicilline** (Fleming)
- Une substance sécrétée par cette moisissure permet de tuer les bactéries pathogènes

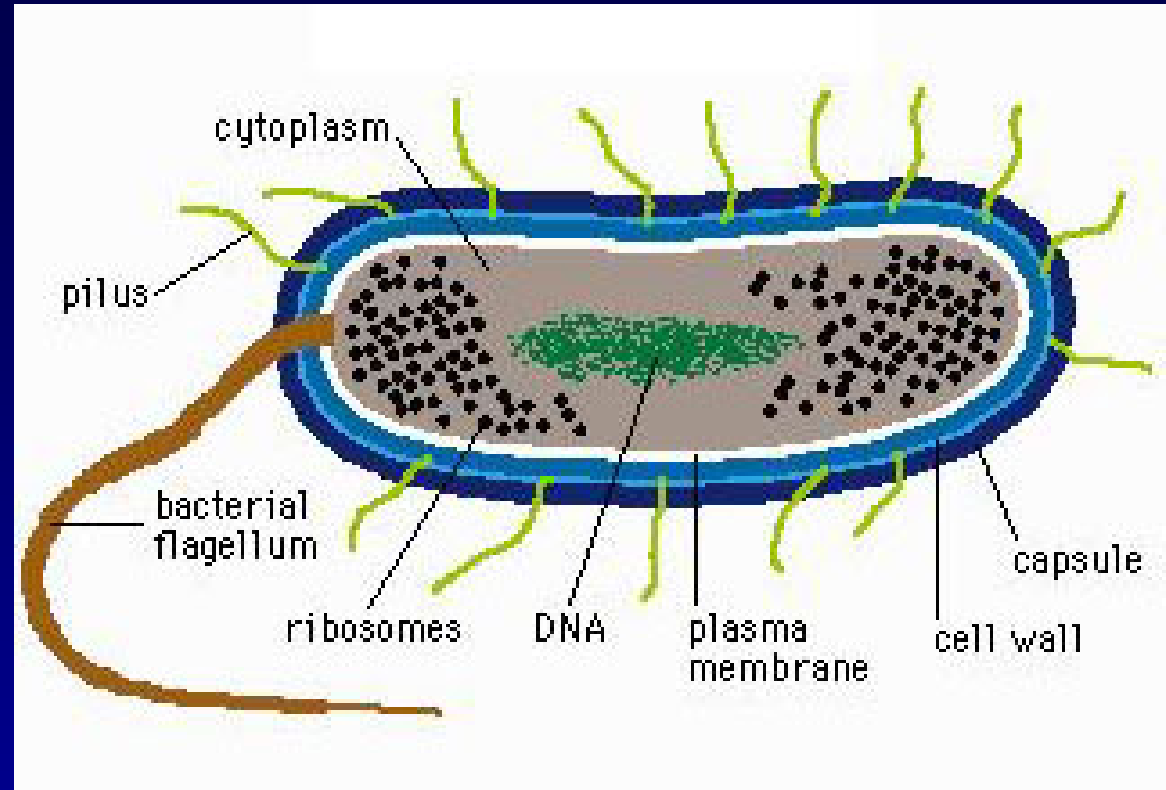


- **1939: Administration de pénicilline pour soigner des souris (Chain et Florey)**
- **1946: Le médicament peut servir à combattre des maladies contagieuses (infections à Staphylocoques et à Streptocoques)**
- **1950: Quelques souches de *S. aureus* résistantes**
- **2000: 80% des souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline**

Qu'est qu'un antibiotique ?

- Substance chimique produite par un microorganisme permettant l'inhibition de la croissance ou la mort d'autres microorganismes (Black, 1993; Microbiology Principles and Applications, 2nd edition)
- **Médicament pour prévenir ou lutter contre une infection bactérienne** (antibiotiques synthétiques)



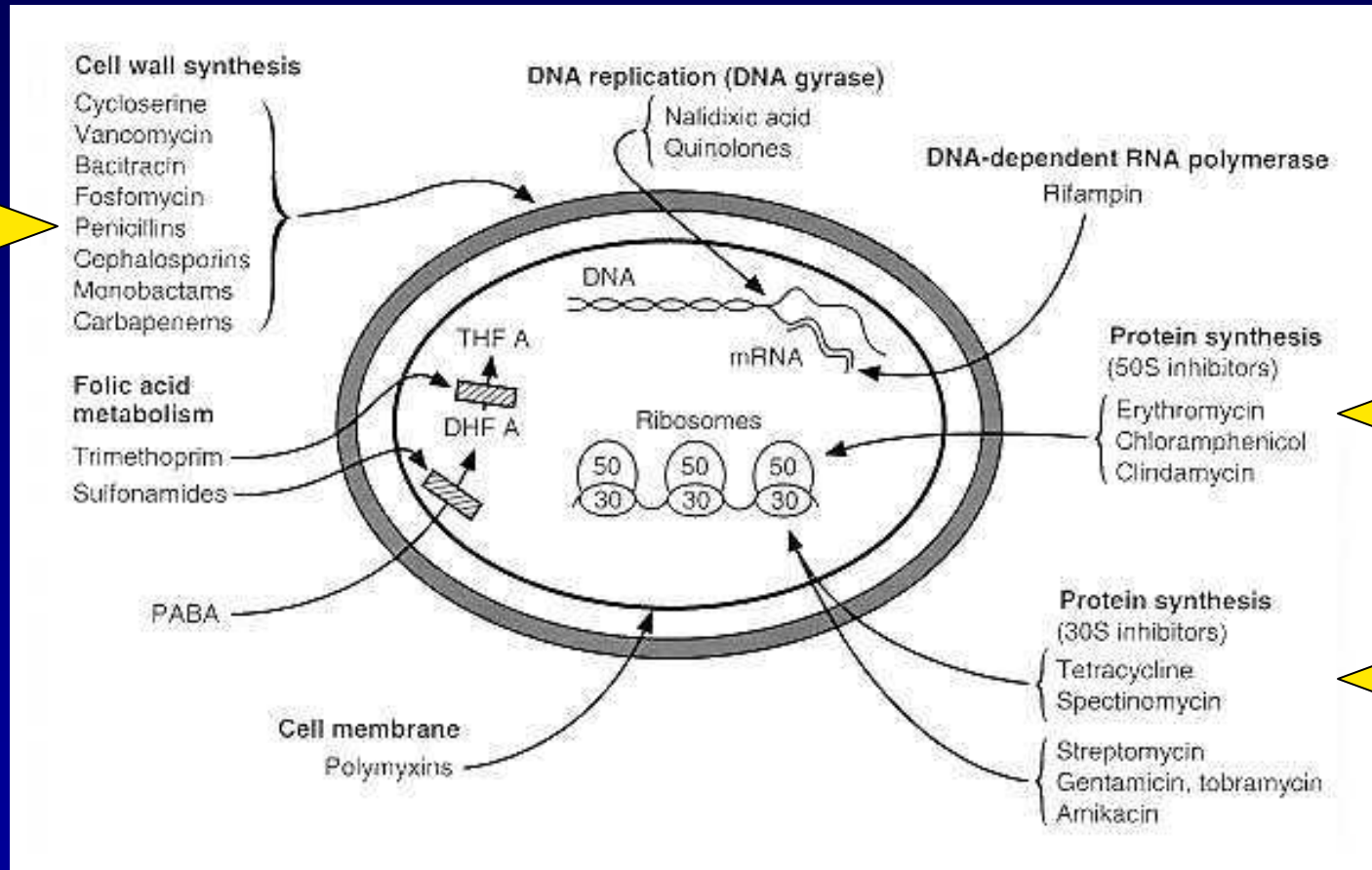


Structure d'une bactérie

Effet des antibiotiques

- Cause de l'interférence avec des fonctions biologiques **vitales** comme:
 - Synthèse de la paroi cellulaire
 - Intégrité de la membrane plasmatique
 - Synthèse des acides nucléiques
 - Synthèse des protéines
 - Synthèse de composés essentiels
- Cause la **mort** ou un retard de croissance de la cellule bactérienne

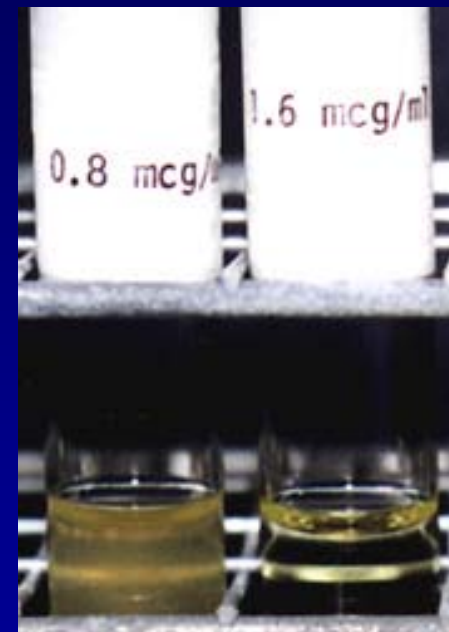
Mode d'action d'un antibiotique



Activité antibiotique

- L'activité d'un antibiotique contre une bactérie peut être évaluée par une donnée mesurable, caractéristique de la souche, appelée **concentration minimale inhibitrice (CMI)**.
- La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber, *in vitro*, la croissance d'une bactérie.

Détermination d'une CMI



- Une souche sera **sensible** si:
la CMI est très inférieure à la concentration sanguine et tissulaire obtenue par un traitement à doses usuelles.
- Une souche sera dite **résistante** si:
elle est capable de supporter une quantité d'antibiotique beaucoup plus élevée à la concentration atteinte chez le malade.

Développement de la résistance

- Phénomène biologique **naturel** (réponse des microbes soumis à la pression sélective des antibiotiques administrés).
- Lorsqu'une population microbienne est exposée à un antibiotique, les organismes les plus sensibles sont détruits, ne laissant derrière eux que ceux résistant à l'assaut des antimicrobiens.

Avantage des bactéries

- **Multiplication rapide**

En calculant un temps de génération de 1 heure, 1 cellule générera en 24 heures 16 millions de descendants

- **Taux de mutation spontanée (1×10^{-5} à 1×10^{-6}).**

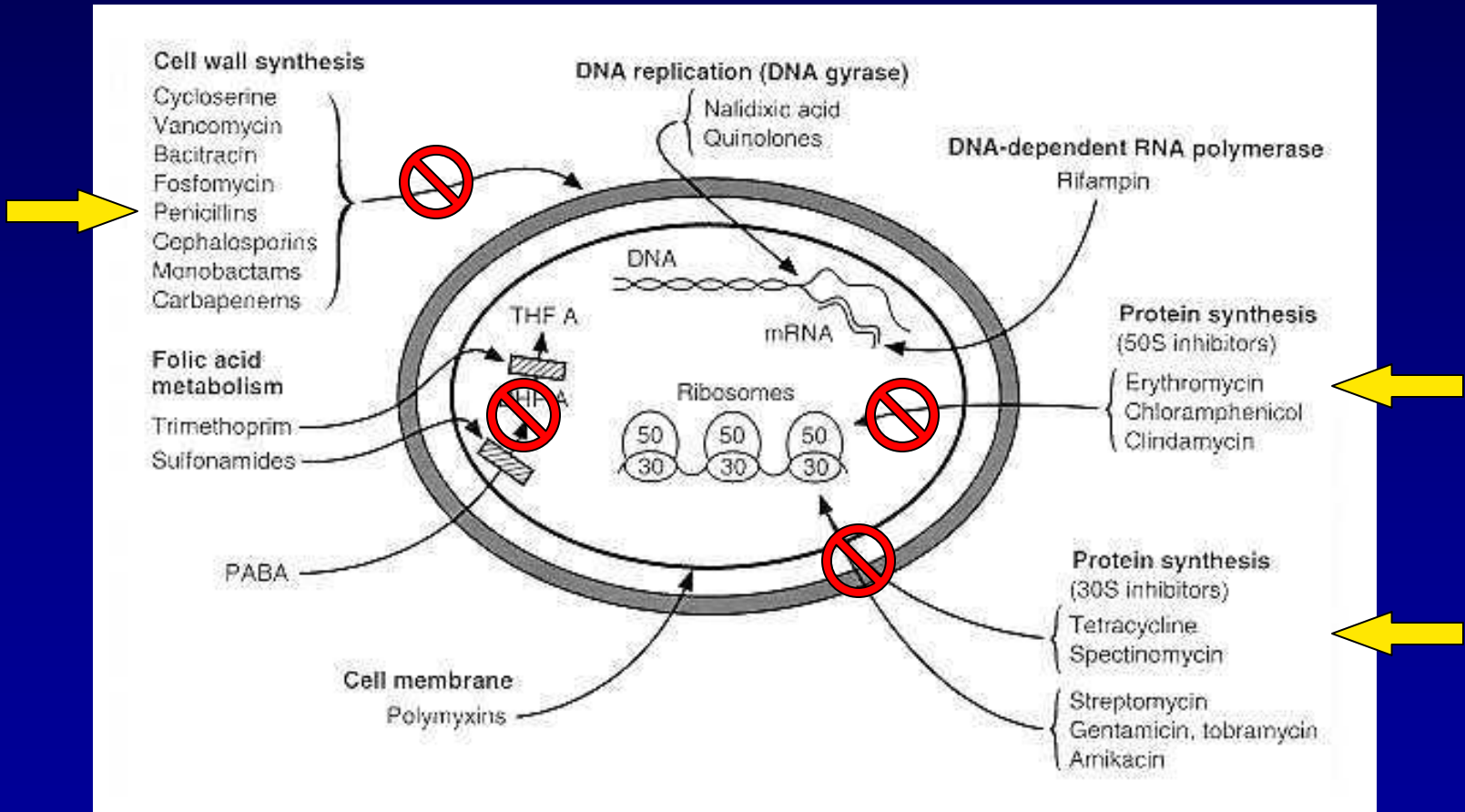
Dans une population normale d'un microorganisme, une cellule sur 100,000 possède déjà une mutation conférant une résistance à un antibiotique

- **Possibilité de transfert horizontal des gènes de résistance**

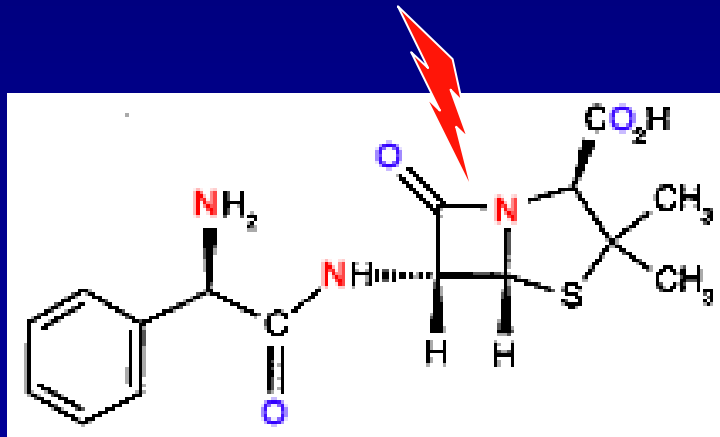
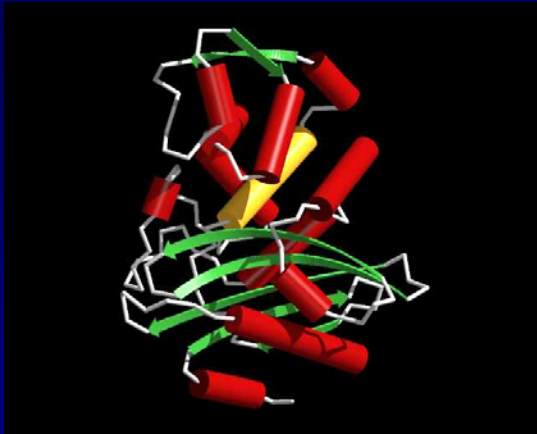
Mécanismes de résistance

- **Altérer** la cible de l'antibiotique
 - Modification structurale ou de son importance physiologique
- **Prévenir** l'accès à la cible
 - Expulsion ou modification des voies de transport
- **Inactiver** l'antibiotique
 - Destruction ou modification
- **Empêcher** le passage d'une forme inactive en une forme active de l'antibiotique

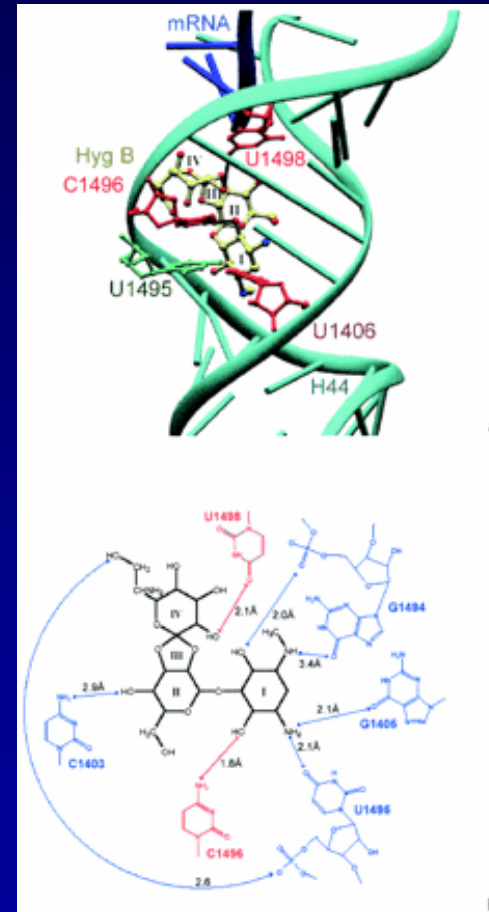
Mécanismes de résistance



Action des β -lactamases



Mutations ponctuelles conférant la résistance à l'hygromycine B



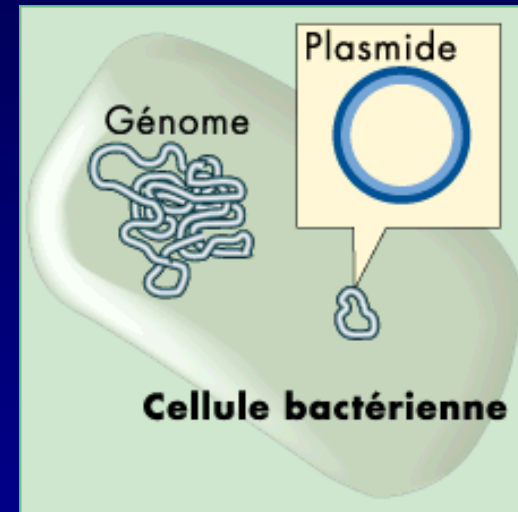
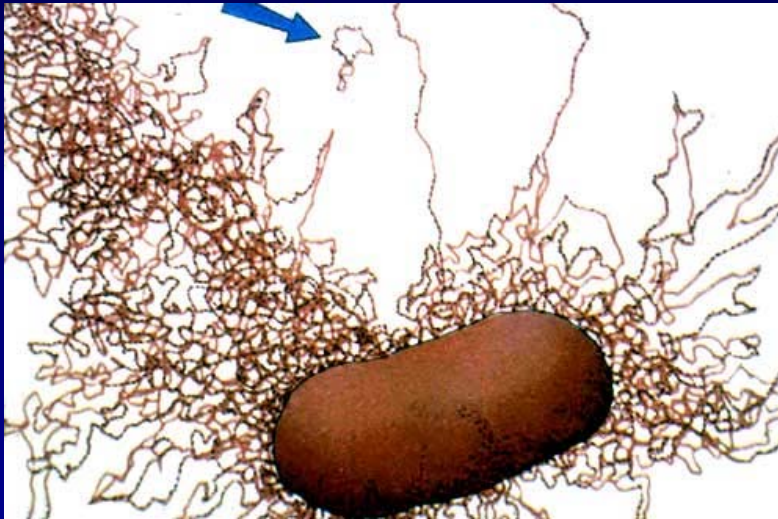
Tiré de: Pfister, P *et al.* (2003) AAC 47 (5): 1496-1502.

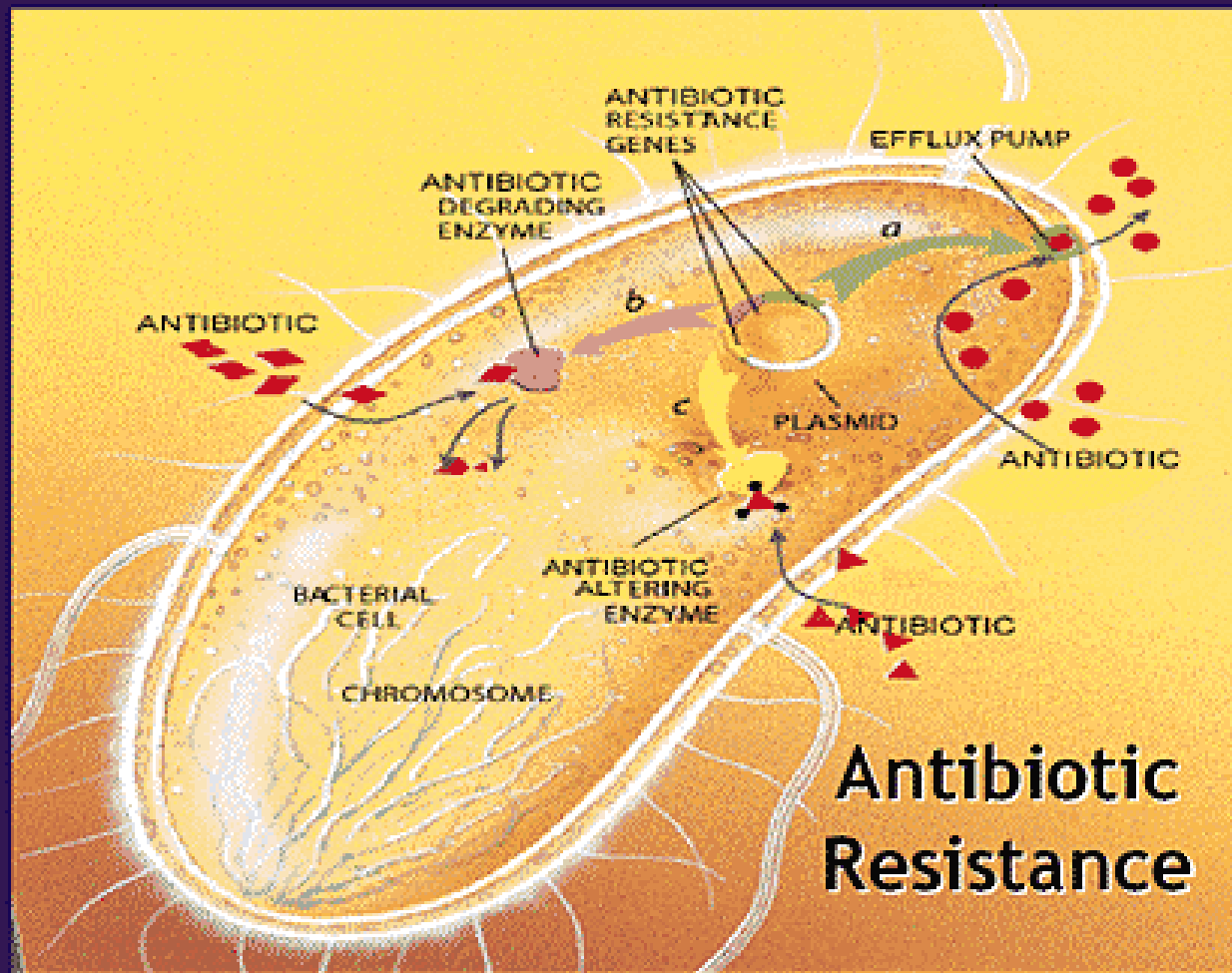
Lortie & Trudel, 2003

Origine de la résistance

- 1952: Démonstration que des **mutations** bactériennes étaient responsables de la résistance aux antibiotiques (Lederberg)
- La **résistance est liée au code génétique** (gènes de résistance) et peut être génomique ou plasmidique

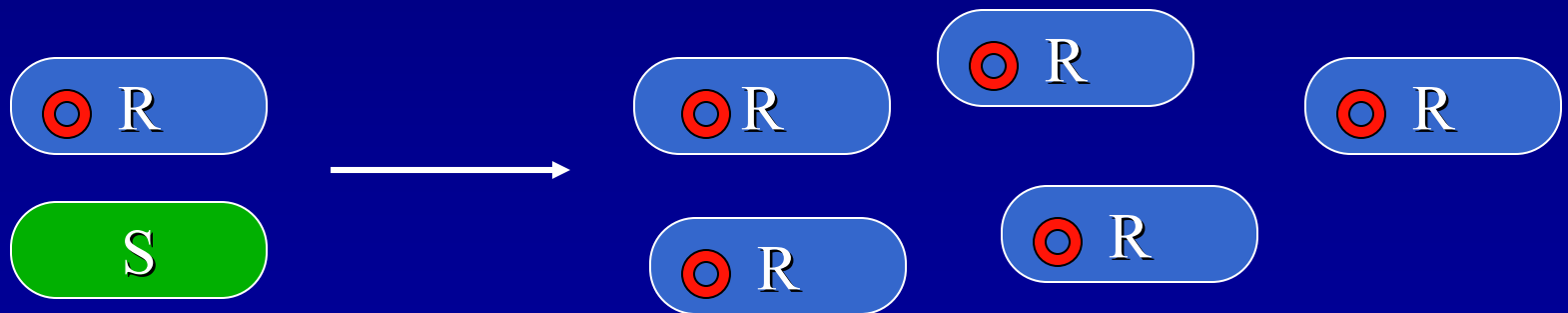
Les plasmides





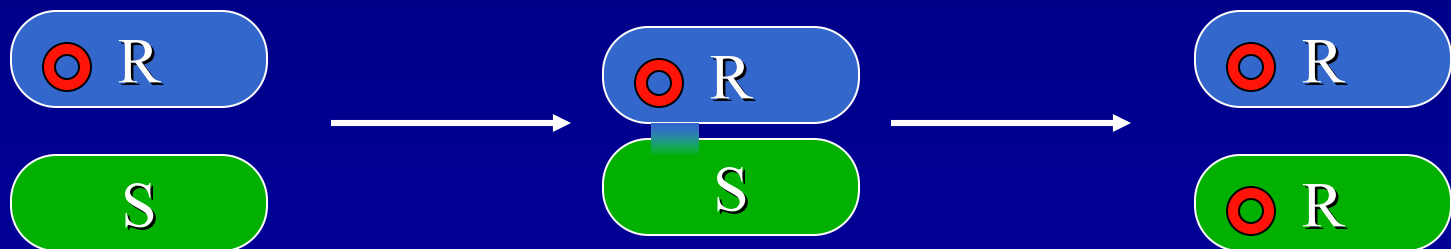
Transmission de la résistance

- Les microorganismes ayant résisté à l'assaut de l'antibiotique peuvent ensuite transmettre leurs gènes de résistance:
 - à leur descendance par **réplication**



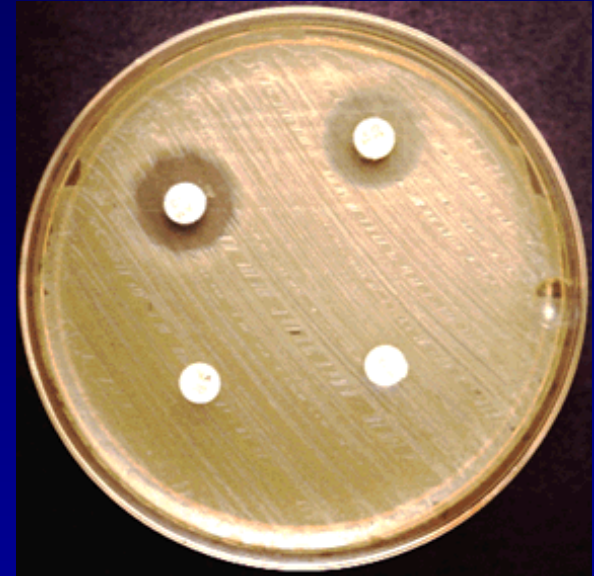
Transmission de la résistance

- Les microorganismes ayant résisté à l'assaut de l'antibiotique peuvent ensuite transmettre leurs gènes de résistance:
 - à une bactérie réceptrice par **conjugaison**



- L'antibiotique exerce son action sur le microbe visé et aussi sur les bactéries de la “flore normale” (microbes inoffensifs normalement présents dans l'organisme).
- Si un mutant émerge, il aura un avantage sélectif et pourra transmettre cet avantage à ses descendants ou à d'autres bactéries.

Détection de bactéries résistantes



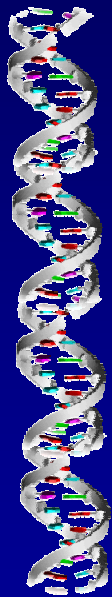
E-test



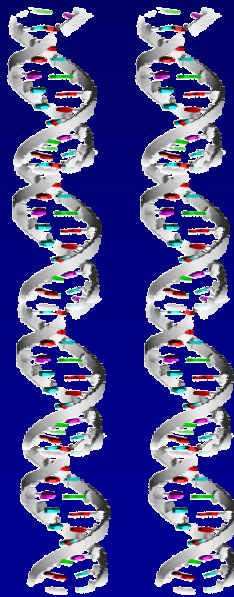
Méthodes génétiques

- **Détection de séquences nucléotidiques (ADN) **spécifiques** aux gènes conférant la résistance aux antibiotiques**
 - **Techniques d'hybridation moléculaire**
 - **Techniques d'amplification par la polymérase (PCR)**

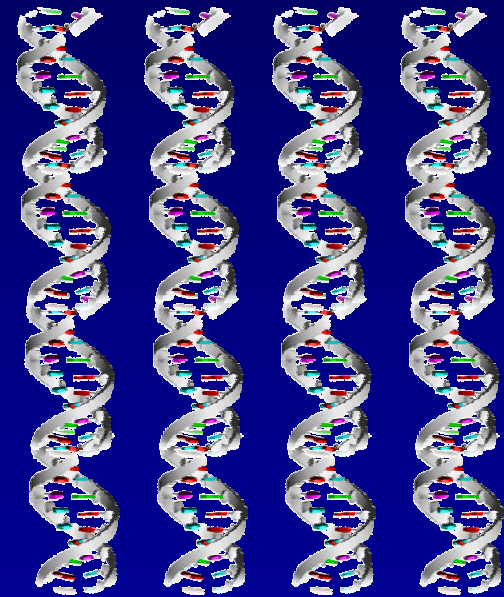
Amplification en chaîne par la polymérase (PCR)



Cycle 1
($N = 2$)



Cycle 2
($N = 4$)



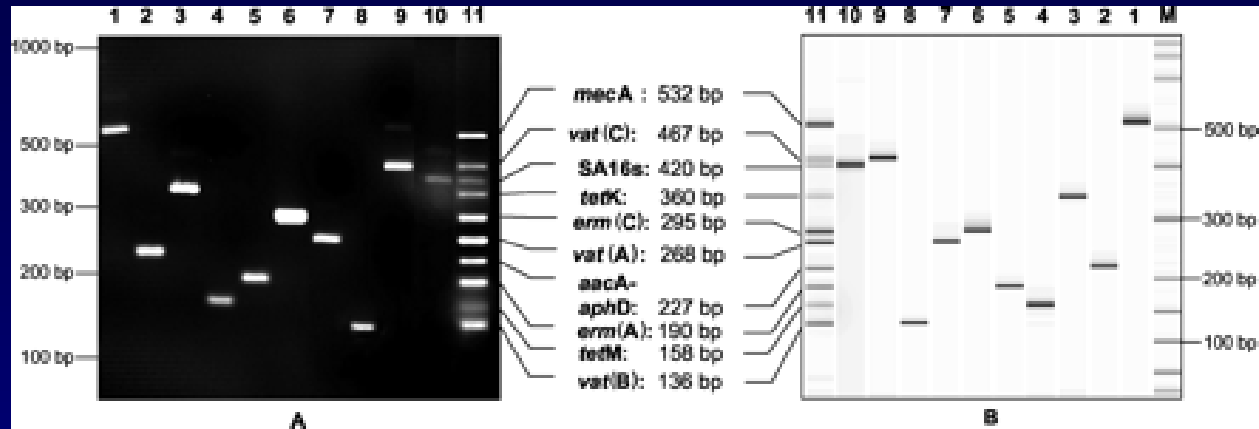
Cycle 3
($N = 8$)



Cycle X
($N = 2^X$)

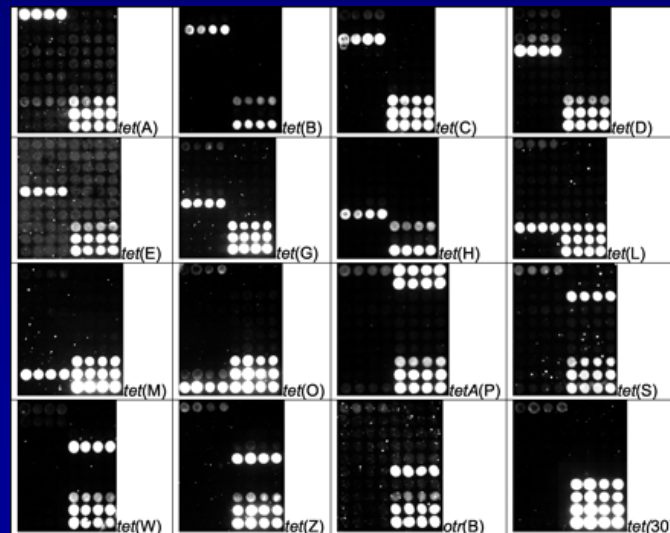
Détection de gènes de résistance aux antibiotiques

A)



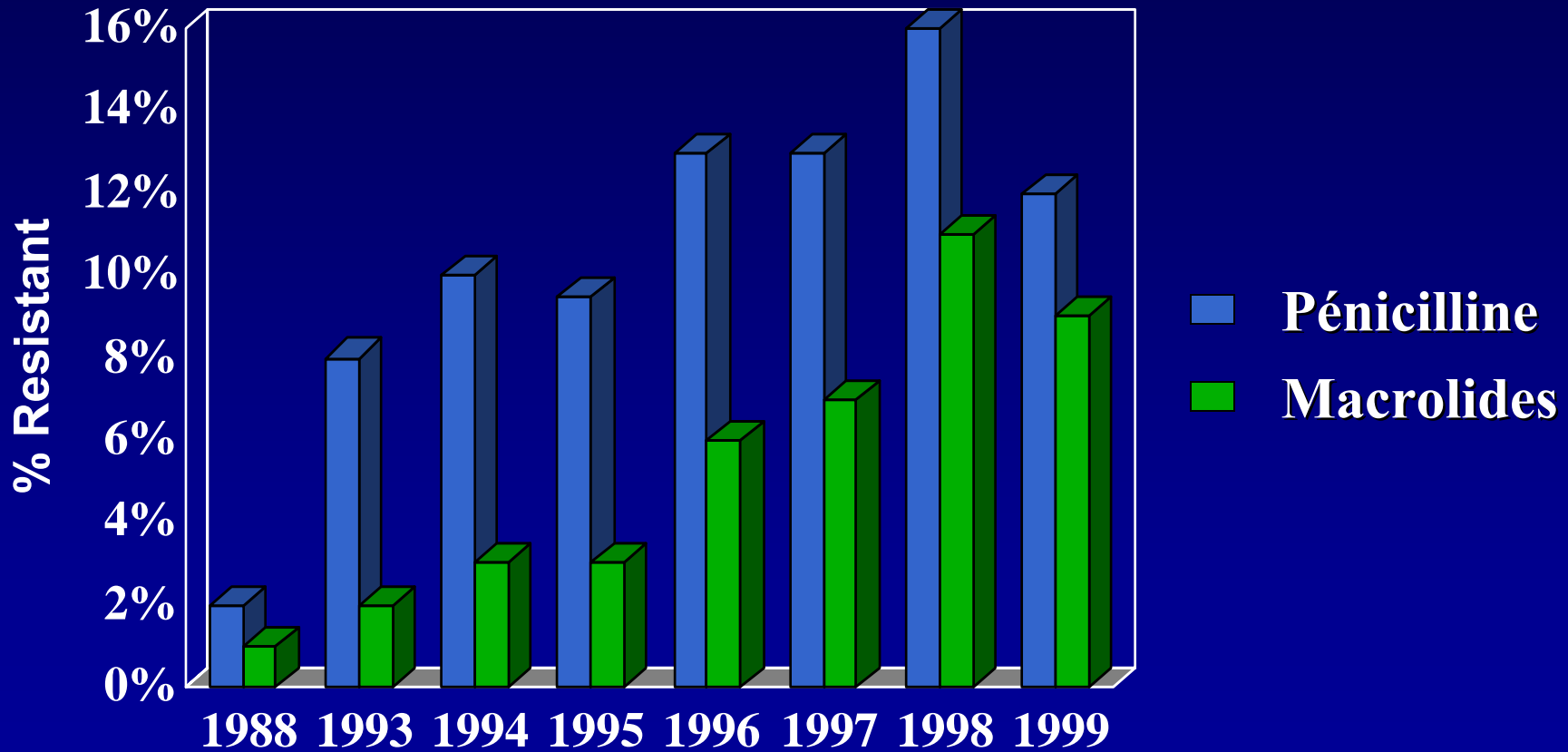
Tiré de: Call D.R. *et al.*(2003) AAC 47: 3290-3295.

B)



Tiré de: Strommenger B. *et al.*(2003) JCM 41: 4089-4094.

Résistance à la pénicilline et aux macrolides pour le *S. pneumoniae* au Canada



Source: Groupe contre la Résistance aux Anti-Microbiens (Québec, 2001)

Évolution du phénomène

- **Augmentation de la pression sélective par l'utilisation massive des antibiotiques**
- **Bactéries, face à cette pression sélective, mutent ou s'échangent des gènes de résistance**
- **Augmentation du nombre de bactéries résistantes en circulation**
- **Possibilités d'infection par une bactérie résistante augmentent**
- **Les lois de la sélection naturelle prédisent que, dans les conditions actuelles, les bactéries vont éventuellement développer des résistances contre tous les antibiotiques**

Facteurs de contribution à l'émergence de bactéries pharmacorésistantes

Mauvais usage des antibiotiques:

- en **santé humaine** (Les modes de prescription injustifiés, mauvaise posologie, mauvaise durée de la cure)
- en **santé animale** (L'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance)

Santé humaine

- Au Canada, les omnipraticiens et les médecins de famille rédigent **80% des** prescriptions d'antibiotiques
- **30-60%** des patients en soins primaires reçoivent des antibiotiques, le double de ce qui est cliniquement justifié.
- **50% des prescriptions d'antibiotiques sont non-justifiées.**

Pourquoi?

- **Manque de connaissances du prescripteur**
- **Manque de temps pour expliquer au patient qu'il n'a pas besoin d'antibiotique**
- **Crainte d'un échec thérapeutique**
- **Utilisation d'antibiotiques à large spectre plutôt qu'à spectre étroit**
- **Exigences du patient (contrer les infections virales)**
- **Revenu du prescripteur associé à la vente des médicaments, une pratique courante dans plusieurs pays**
- **Automédication (achat via internet)**

Exemple

- L'otite moyenne est le diagnostic **le plus fréquent** chez les enfants de moins de 15 ans qui consultent le médecin
- **85% des cas** d'otite moyenne sont causées **par des bactéries** (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*)
- **70%** des enfants guériront très bien **sans l'aide d'antibiotiques**
- Pour ceux qui devront être traités, connaissant les microorganismes impliqués, il serait préférable d'utiliser des antibiotiques à **spectre étroit** et conserver les antibiotiques à large spectre pour les cas plus graves.

Santé animale

- L'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance en santé animale s'est rapidement répandu
- La **moitié** des antibiotiques produits dans le monde sont utilisés dans des exploitations agricoles
- Antibiotiques utilisés à des doses sous-thérapeutiques
- Situation propice au développement de souches résistantes
- Souches résistantes se transmettent aux humains et sont plus difficiles à traiter

Exemple

- Début des années 1990, émergence de souches de *Staphylococcus* et de *Enterococcus* résistantes à la vancomycine dans de nombreux hôpitaux.
- On a détecté des *Enterococcus* résistants sur des animaux, la viande qu'ils fournissent et sur des sujets non-traités dans les pays où la vancomycine est aussi utilisée en alimentation animale.
- En 1997, interdiction de l'utilisation de la vancomycine en alimentation animale en Europe
- Baisse depuis des souches résistantes isolées des animaux

Solutions

L'Organisation Mondiale de la Santé a émis en 2001 une liste de 64 interventions pour endiguer la résistance aux antimicrobiens.

Elles sont divisées en **6 grands groupes**.

Interventions

- 1. Dirigées vers les patients et le public**
- 2. Dirigées vers les prescripteurs**
- 3. Dirigées vers les systèmes de santé**
- 4. Modification des politiques, stratégies et réglementations gouvernementales**
- 5. Dirigées vers l'industrie pharmaceutique**
- 6. Dirigées vers l'utilisation des antibiotiques ailleurs qu'en santé humaine**

Interventions prioritaires

- Campagnes d'information pour enseigner au public les **mesures de prévention des infections**: vaccination, emploi de moustiquaires de lit, etc
- Campagnes d'information pour enseigner au public les mesures simples pouvant **réduire la transmission des infections**: lavage de mains et règles d'hygiène alimentaire
- Enseigner aux prescripteurs l'importance de **l'utilisation appropriée des antimicrobiens** et de l'endiguement du phénomène de résistance

Interventions prioritaires (suite)

- **Mettre en place des laboratoires et des tests de diagnostic appropriés**
- **Délivrer des antimicrobiens **sur ordonnance seulement****
- **Veiller à ce que l'autorisation de mise en marché ne soit accordée qu'aux antimicrobiens répondant aux normes internationales de qualité.**

Les messages à la population

- Les infections respiratoires de type **rhume** sont **virales** et **ne nécessitent pas** la prise d'antibiotiques
- Les antibiotiques sont **d'excellents médicaments** si bien utilisés. Ils sont sécuritaires, efficaces et sauvent des millions de vie chaque année de par le monde, il ne faut pas en avoir peur
- Il est important de **ne pas insister** d'obtenir des antibiotiques de la part de votre médecin si cela est jugé inutile

- Si vous prenez des antibiotiques, **suivez les instructions de votre médecin et de votre pharmacien, finissez votre traitement, ne sautez pas de doses et n'en conservez pas à la maison une fois le traitement terminé.**
- Soyez vacciné contre la grippe surtout si vous avez plus de 65 ans, ou souffrez de problèmes respiratoires ou cardiaques.
- Le **lavage des mains** constitue une excellente mesure de **protection contre les infections**
- L'utilisation de savon, détergents ayant une activité dite anti-bactérienne n'a pas été prouvée comme étant efficace pour réduire les infections.

Autres solutions

- **Combattre les infections avec des approches alternatives:** (Hamilton-Miller J.M.T., ASM News, Oct 2003)
 - Interférer avec les voies de nutrition de la bactérie
 - Bloquer les sites récepteurs
 - Prévenir la formation et/ou l'excrétion de toxines bactériennes et autres facteurs de virulence
 - Empêcher le “quorum sensing” bactérien
 - Empêcher l'échange de plasmides

Liens utiles

- **GRAM : Groupe contre la Résistance aux Anti-Microbiens**
 - (www.ccar-ccra.com/powerpoint/QcPCNov2001.ppt)
- **Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques**
 - (www.ccar-ccra.com)
- **U.S. Food and Drug Administration**
 - www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/anti_resist.html
- **Organisation mondiale de la santé**
 - (www.who.int)
- **Lien pour les éducateurs**
 - (www.savetheantibiotic.com)