



Impact des traitements antibiotiques sur la résistance



PL Woerther

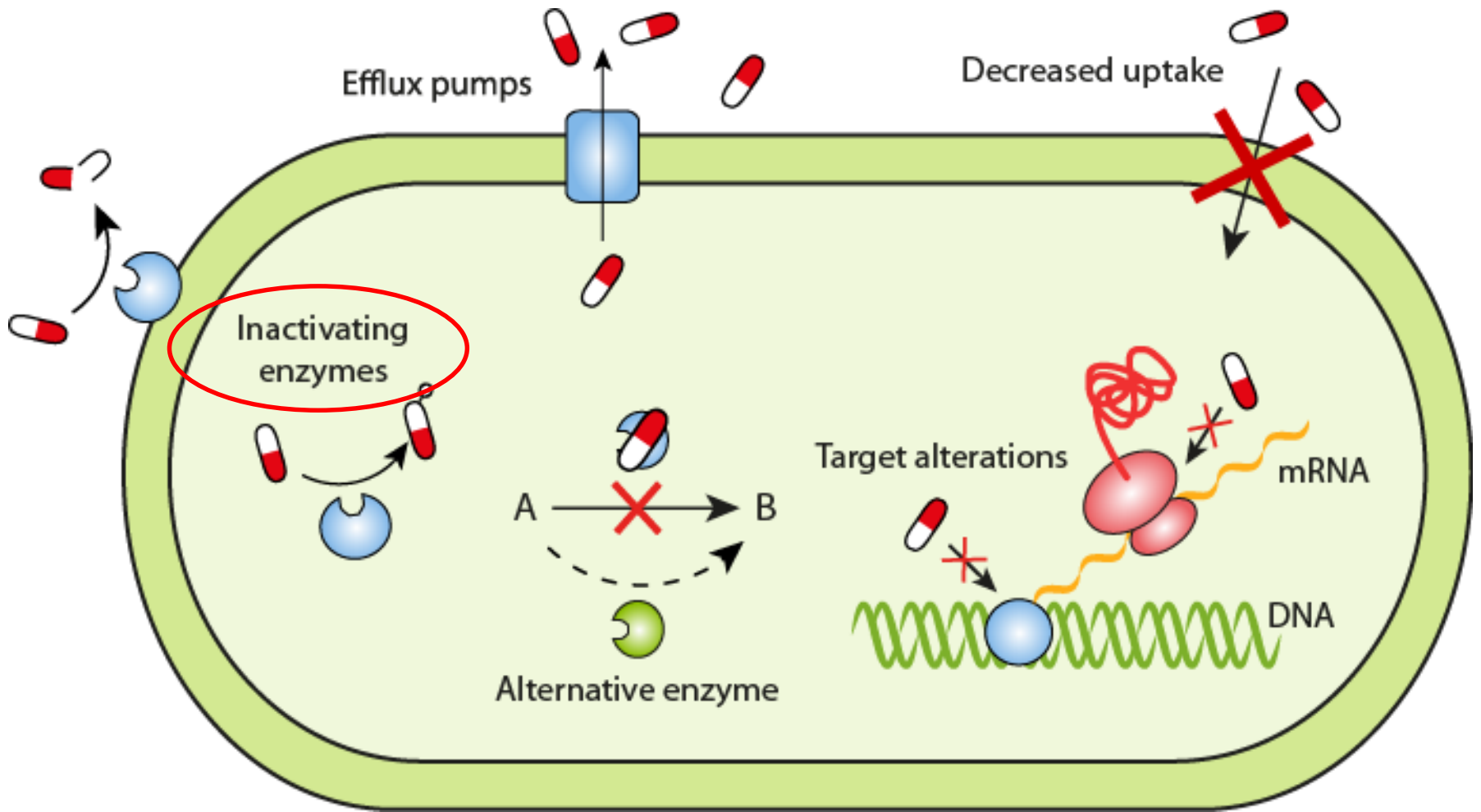
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

PLAN

- 1. Comment une bactérie devient résistante?**
- 2. Microbiote intestinal et bactéries multirésistantes**
- 3. Action des antibiotiques sur l'acquisition des bactéries résistantes**

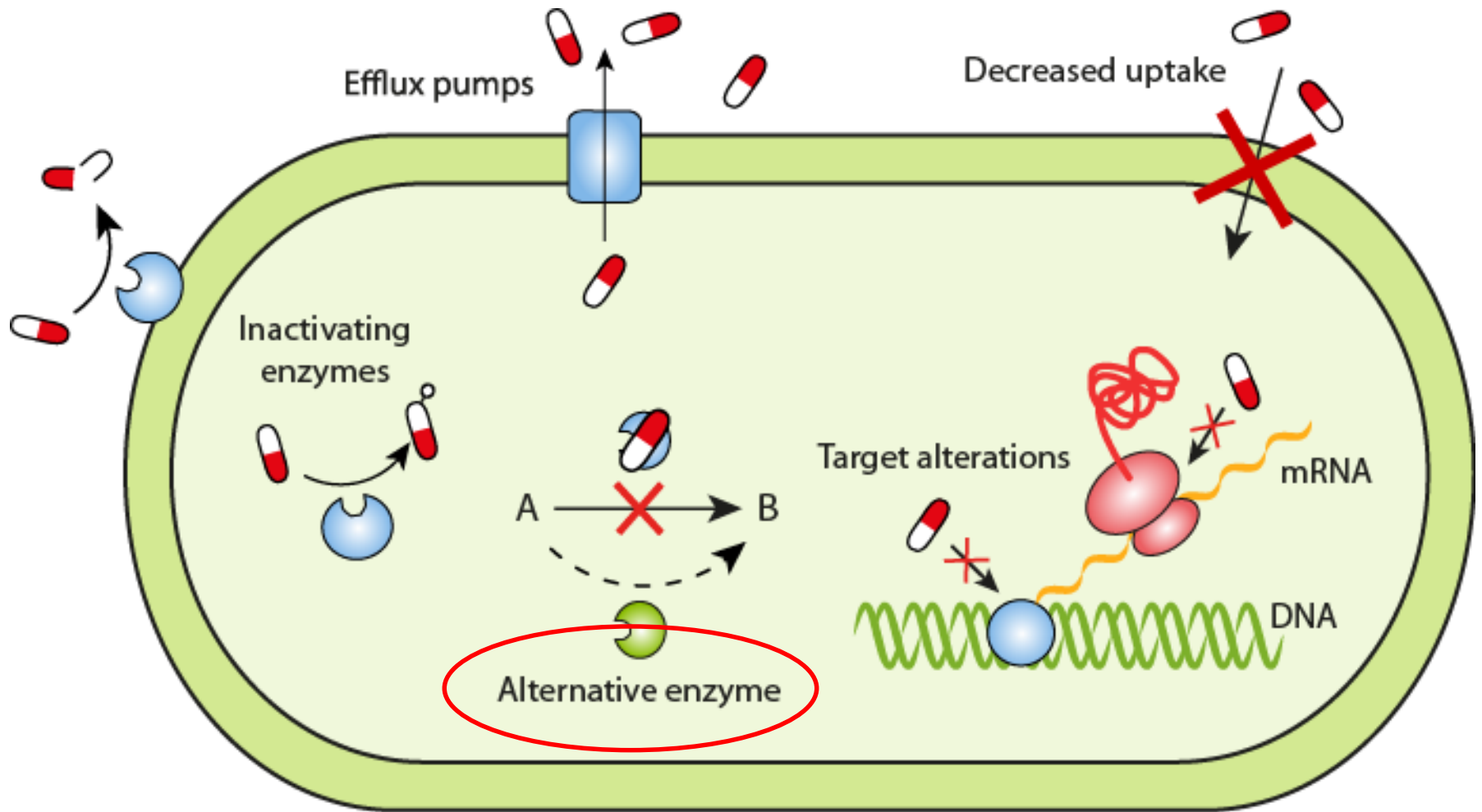
1. Comment une bactérie devient résistante?

Mécanismes de résistance



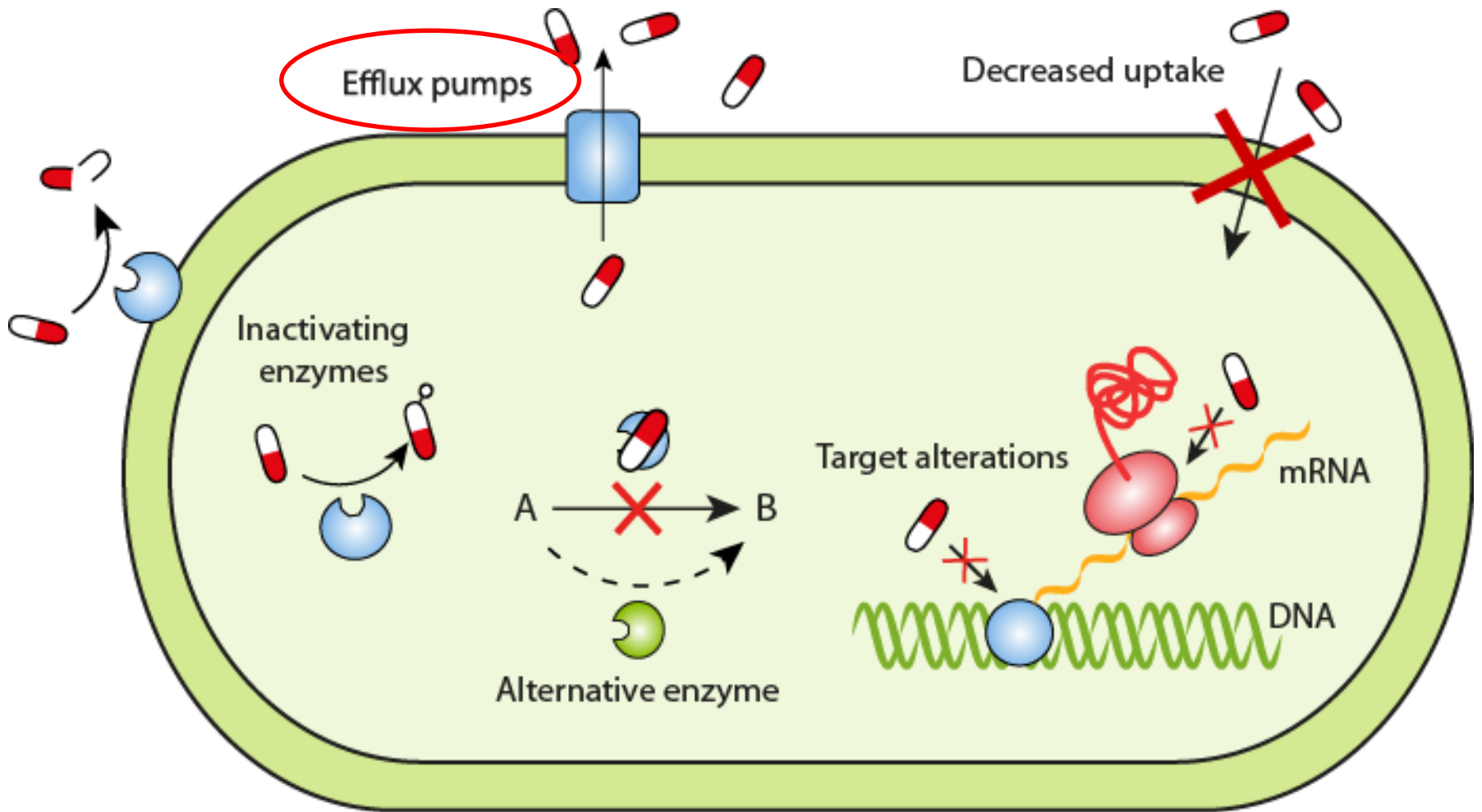
Bêta-lactamase

Mécanismes de résistance



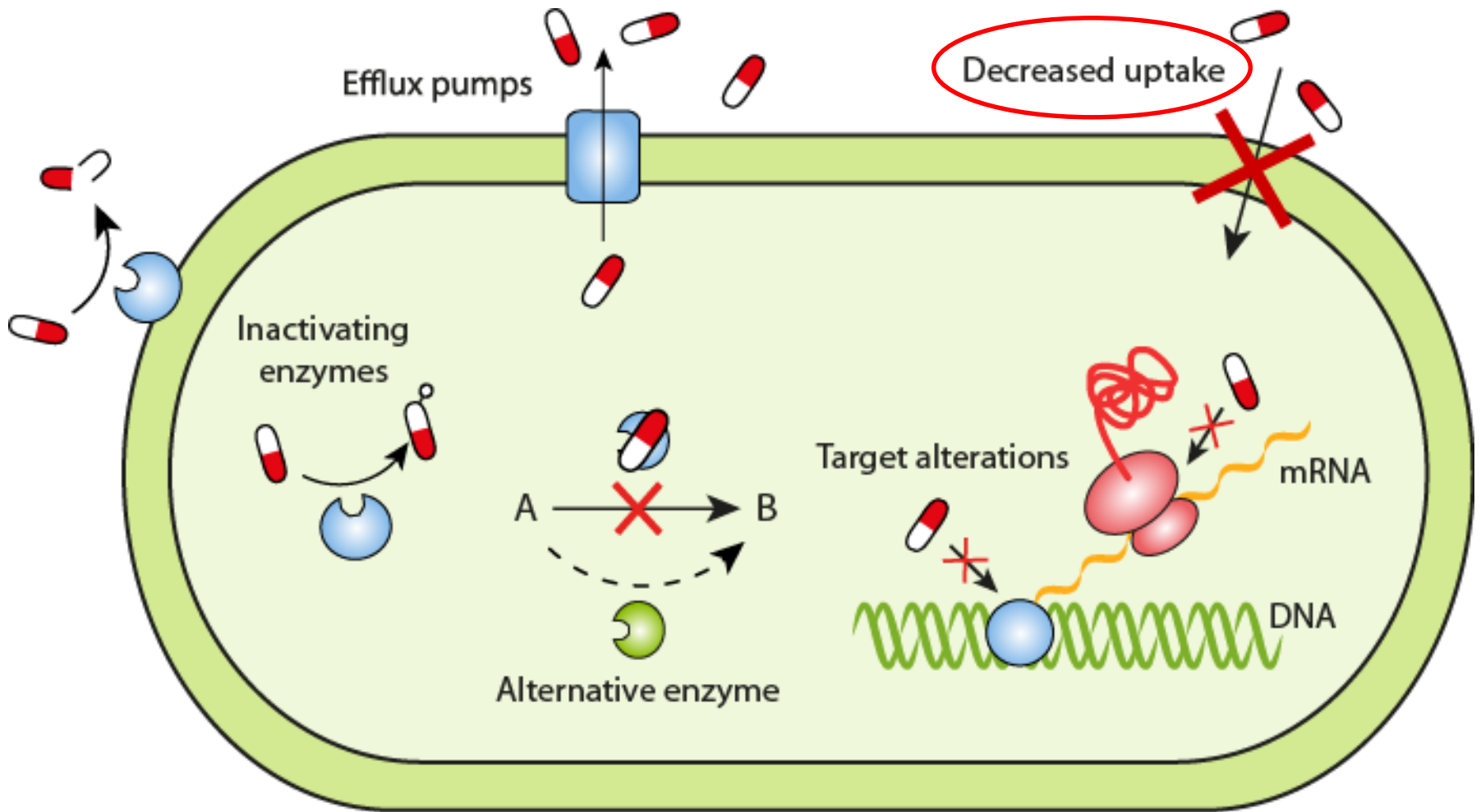
Résistance à la méticilline

Mécanismes de résistance



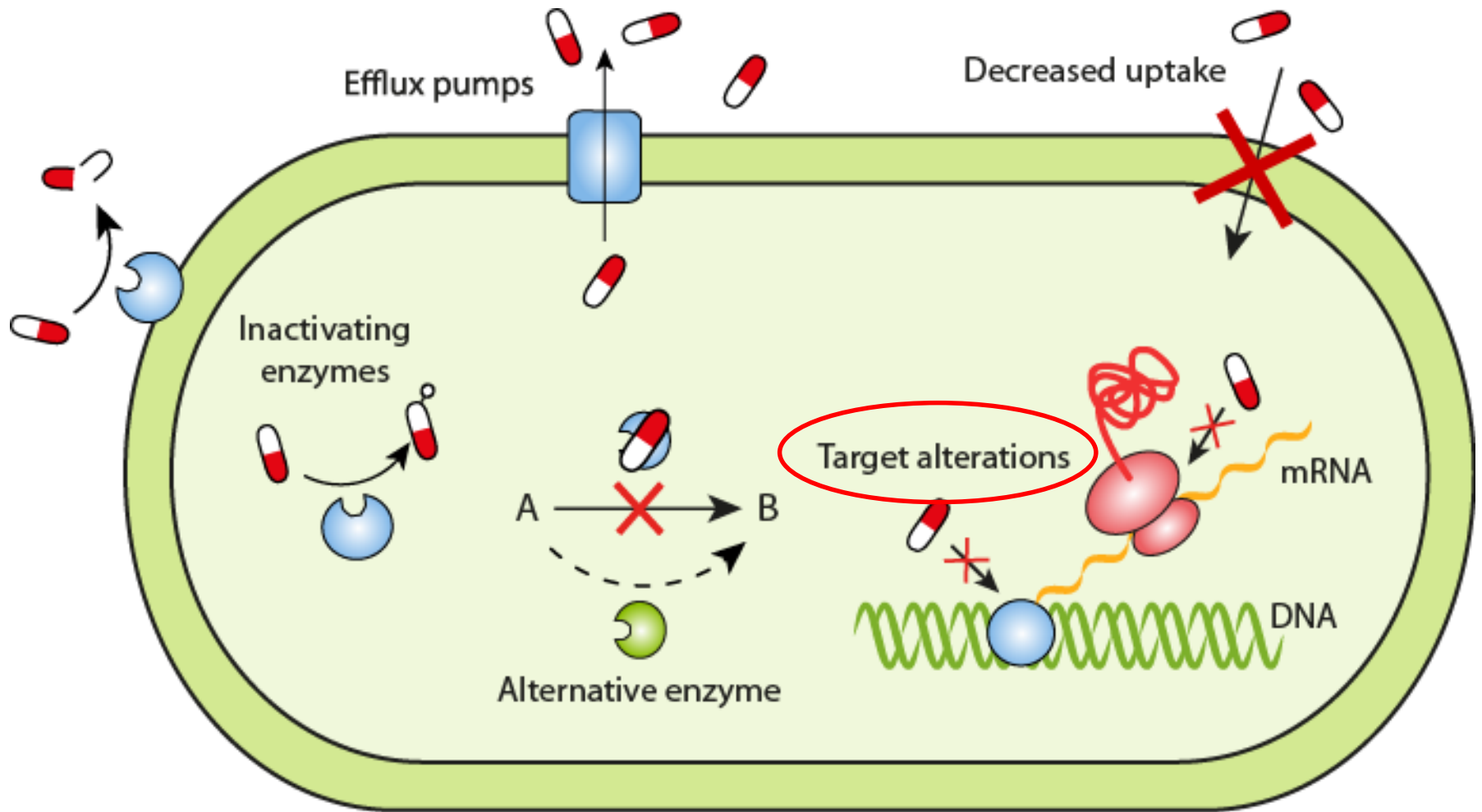
Pseudomonas résistant à la ticarcilline

Mécanismes de résistance



Imperméabilité

Mécanismes de résistance



Modification de la cible

Caractère naturel ou acquis de la résistance



Résistance naturelle

Caractéristique d'une
espèce bactérienne

Phénotype normal
« sauvage »

⇒ Définit le spectre d'activité
des ATB

⇒ Espèces habituellement
sensibles,
modérément S ou R

Résistance naturelle d'espèce: quelques exemples

- Les **entérocoques** sont naturellement résistants aux **quinolones** de première génération et aux **fluoroquinolones**
- Les **coques gram positifs** sont naturellement résistants à la **colistine**
- Les **streptocoques** et **entérocoques** sont naturellement résistants à bas niveau aux **aminosides** (conservation de la synergie avec les β -lactamines +++)
- Les **entérocoques** sont naturellement résistants aux **C3G**
- **Listeria** est naturellement résistante aux **C3G**
- Les **bacilles à Gram négatifs** sont naturellement résistants aux pénicillines du groupe M, aux **glycopeptides**

Caractère naturel ou acquis de la résistance

```
graph TD; A[Caractère naturel ou acquis de la résistance] --> B[Résistance naturelle]; A --> C[Résistance acquise];
```

Résistance naturelle

Caractéristique d'une espèce bactérienne

Phénotype normal
« sauvage »

⇒ Définit le spectre d'activité des ATB

⇒ Espèces habituellement sensibles, modérément S ou R

Résistance acquise

Comportement « anormal » de certaines souches d'une espèce R évolutives, fréquence variable capacités d'adaptation +++

Phénotype résistant

⇒ Modifications génétiques

* mutations

* acquisition de gènes étrangers

- Gènes intégrés au chromosome
- Éléments mobiles

(plasmides, transposons, cassettes des intégrons)

Support génétique de la résistance acquise

Rend compte de l'**évolution** et de la **fréquence** des résistances

CHROMOSOMIQUE

Spontanée, rare, stable,
Spécifique de l'ATB

Transmission
verticale

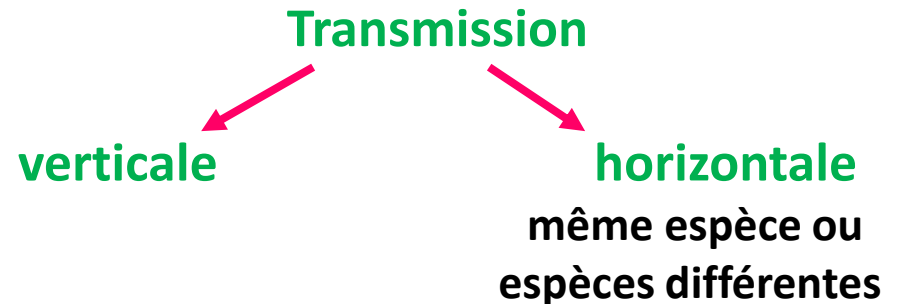
⇒ **Dissémination de la R**

= descendance

= **épidémies de souches**

PLASMIDIQUE ou TRANSPOSABLE

+/- stable



⇒ **Dissémination de la R**

= **épidémies de souches**
de plasmides, de gènes

BMR



Entérobactéries

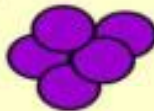
E. coli, *Enterobacter sp.*,
Klebsiella sp...

**sécrétrices de
bêta-lactamase à
spectre étendu
E-BLSE**

**Staphylococcus
aureus**

**résistant à la
mécicilline ou
oxacilline**

SARM



BHRe



Entérobactéries

E. coli, *Enterobacter sp.*,
Klebsiella sp...

**Producteur de
carbapénèmase
EPC**

Enterococcus faecium*
Van A ou Van B

**résistant aux
glycopeptides**

ERG ou ERV



**ABRI: *A. baumannii* R
aux carbapénèmes**

2. Microbiote intestinal et bactéries multirésistantes

IMPORTANCE DU MICROBIOTE INTESTINAL

Estimée entre 10^{13} et 10^{14} microorganismes/g

Dominée par les **anaérobies** strictes

Huit phyla dominés par les **Firmicutes** et les **Bacteroidetes**

Barrière contre l'implantation de bactéries exogènes: **résistance à la colonisation**

Nombreuses **fonctions physiologiques** indispensables à la survie de l'hôte

IMPORTANCE DU MICROBIOTE INTESTINAL

Estimée entre 10^{13} et 10^{14} microorganismes/g

Dominée par les **anaérobies** strictes

Huit phyla dominés par les **Firmicutes** et les **Bacteroidetes**

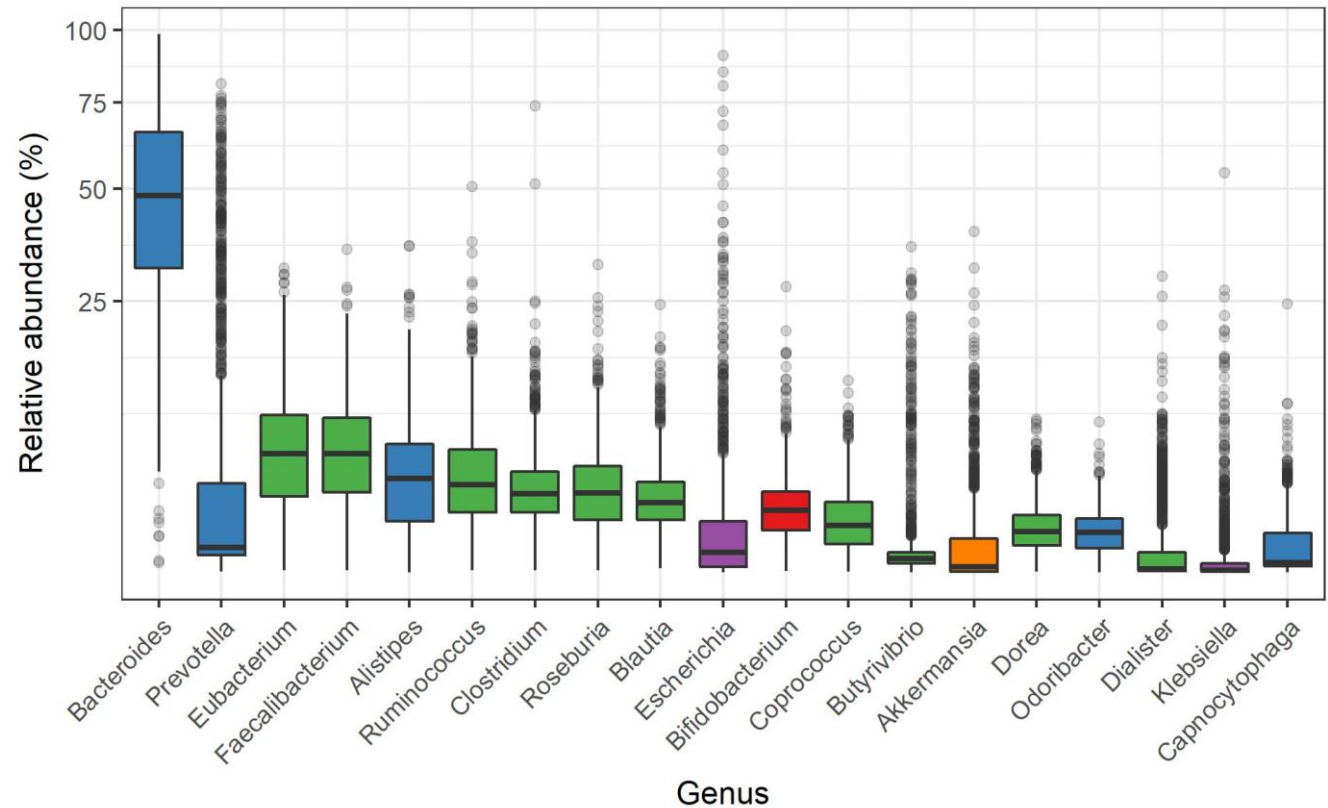
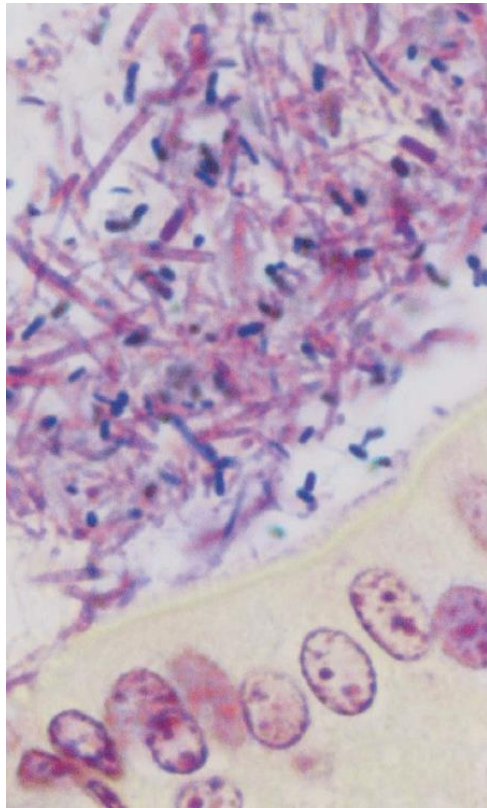
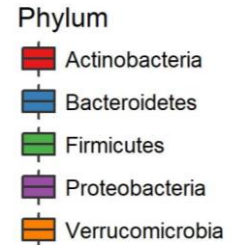
Barrière contre l'implantation de bactéries exogènes: **résistance à la colonisation**

Nombreuses **fonctions physiologiques** indispensables à la survie de l'hôte

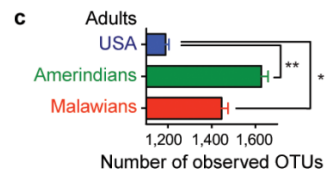
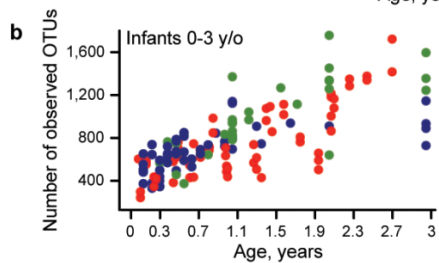
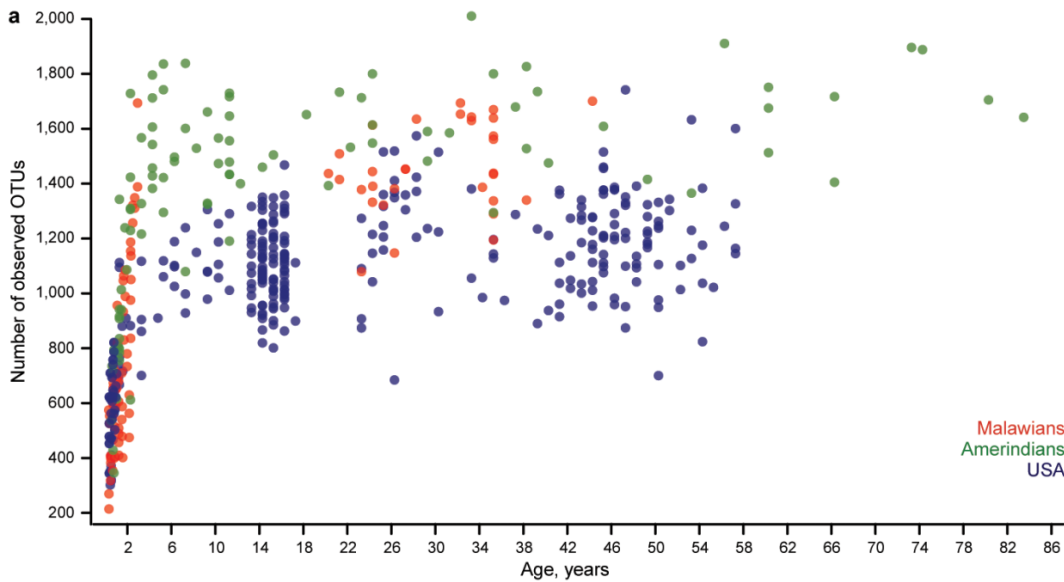
**C'est également le principal réservoir de bactéries
(multirésistantes) chez l'homme**

Le microbiote intestinal

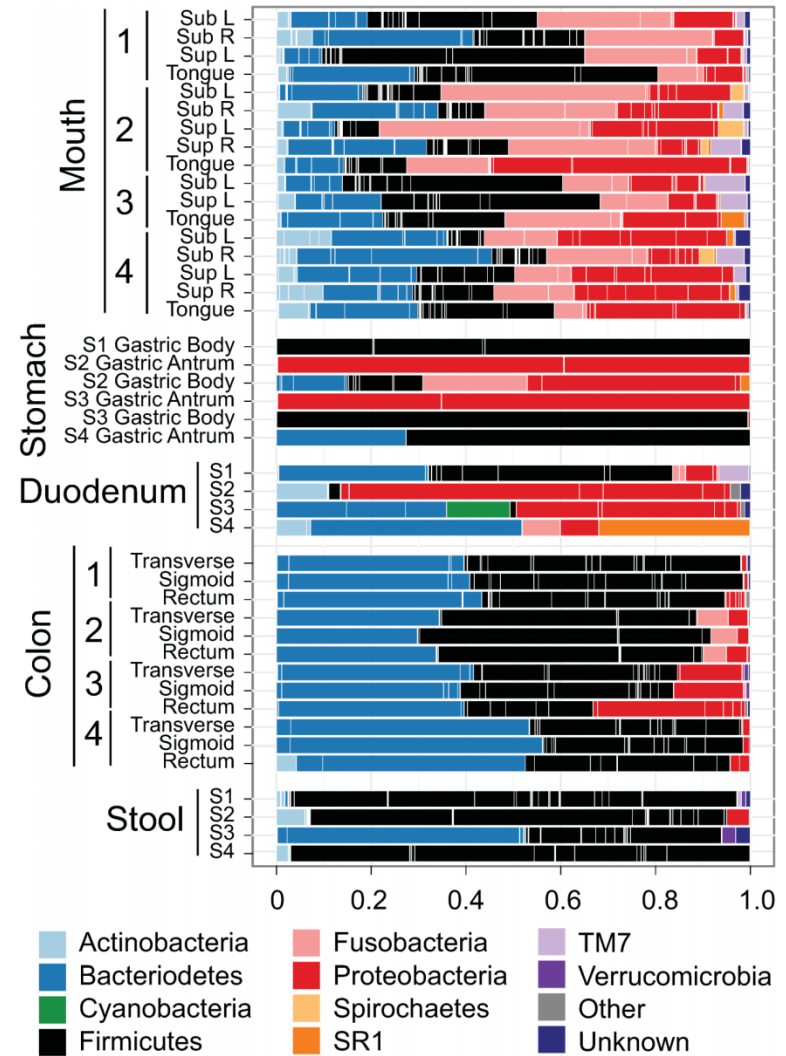
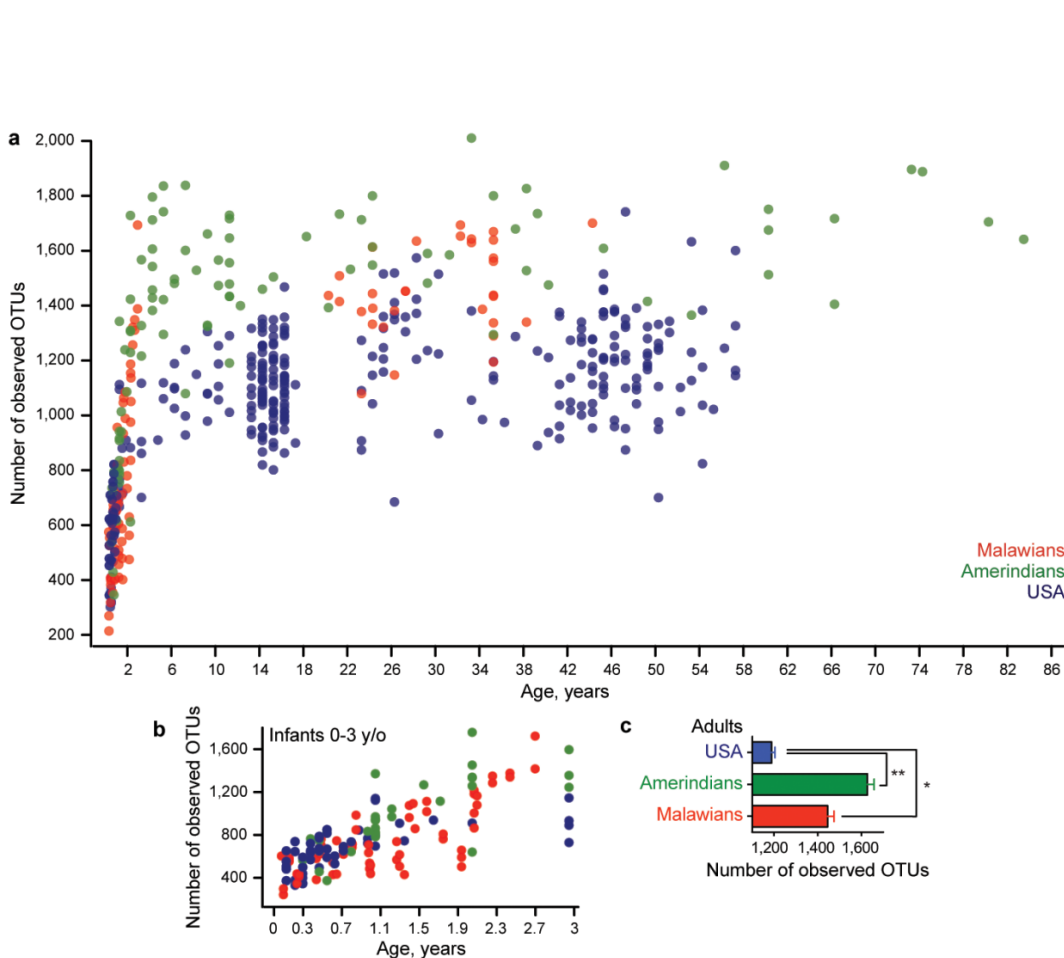
Composition qualitative et quantitative



Diversoté du microbiote intestinal

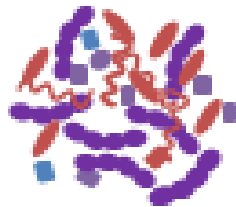
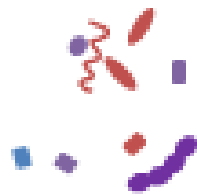
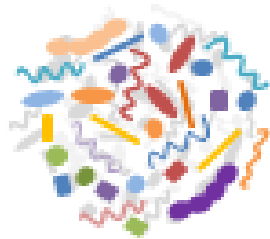


Diversoté du microbiote intestinal

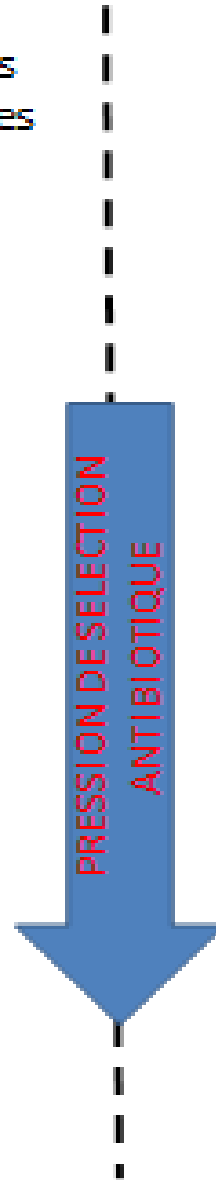


Impact des antibiotiques sur le microbiote

Les antibiotiques sélectionnent des résistances chromosomiques chez les bactéries

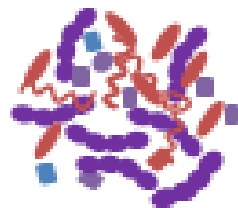
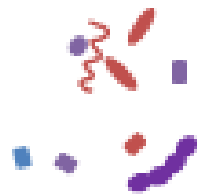
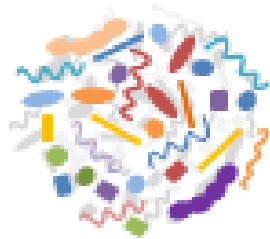


Ex: *E. colacae* Case+++



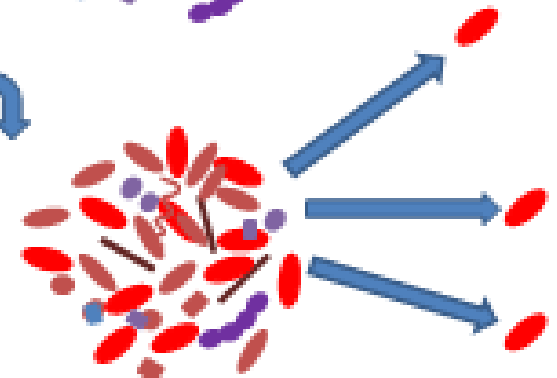
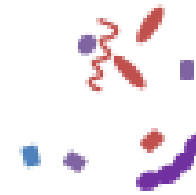
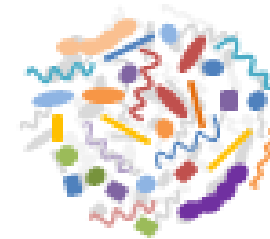
Impact des antibiotiques sur le microbiote

Les antibiotiques sélectionnent des résistances chromosomiques chez les bactéries

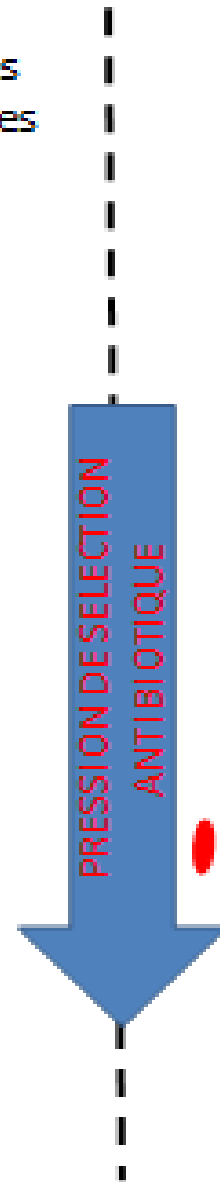


ex: entérocoque

Les antibiotiques facilitent la dissémination des résistances non-chromosomiques chez les bactéries



ex: *K. pneumoniae* BLSE



Double effet des antibiotiques sur la résistance: émergence et dissémination

	Emergence
Fréquence	rare
Mécanisme	Élément génétique
Environnement	?
Exposition ATB	?
temporalité	Initial

Double effet des antibiotiques sur la résistance: émergence et dissémination

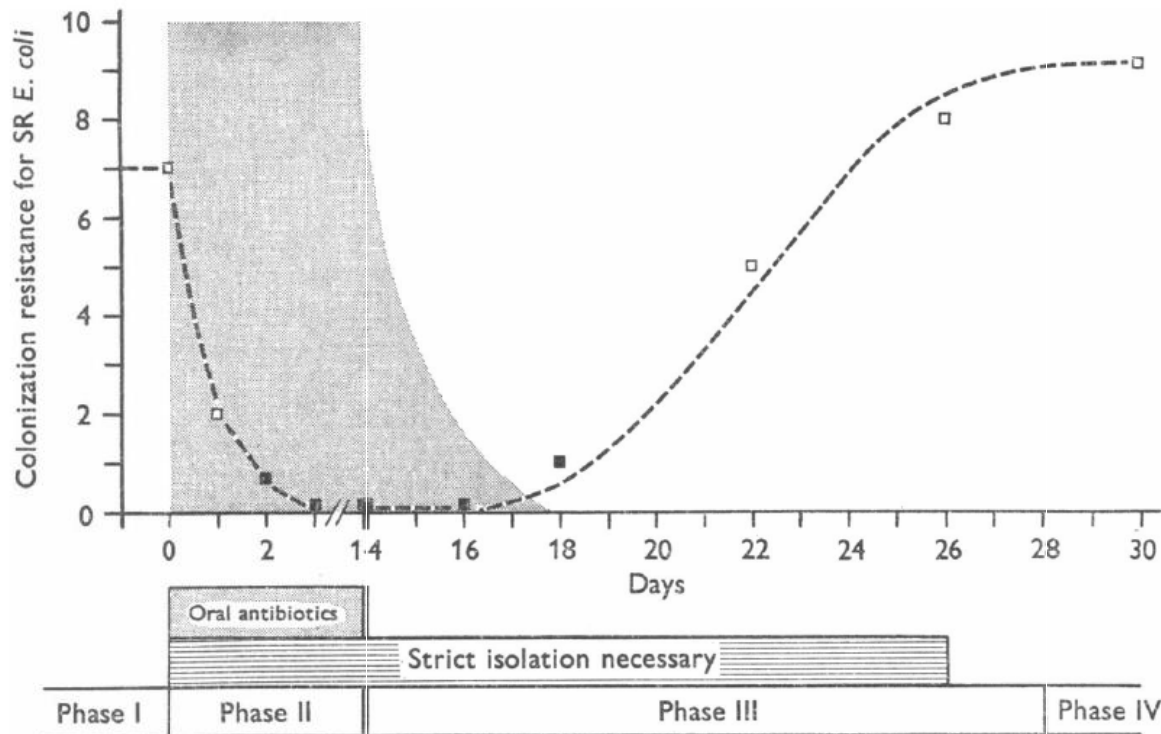
	Emergence	Dissémination
Fréquence	rare	++++
Mécanisme	Élément génétique	Souche bactérienne
Environnement	?	Rupture de la résistance à la colonisation
Exposition ATB	?	++
temporalité	Initial	secondaire

**Importance de la résistance à la colonisation
dans la diffusion des bactéries résistantes**

3. Action des antibiotiques sur l'acquisition des bactéries résistantes

La résistance à la colonisation

« Processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale »



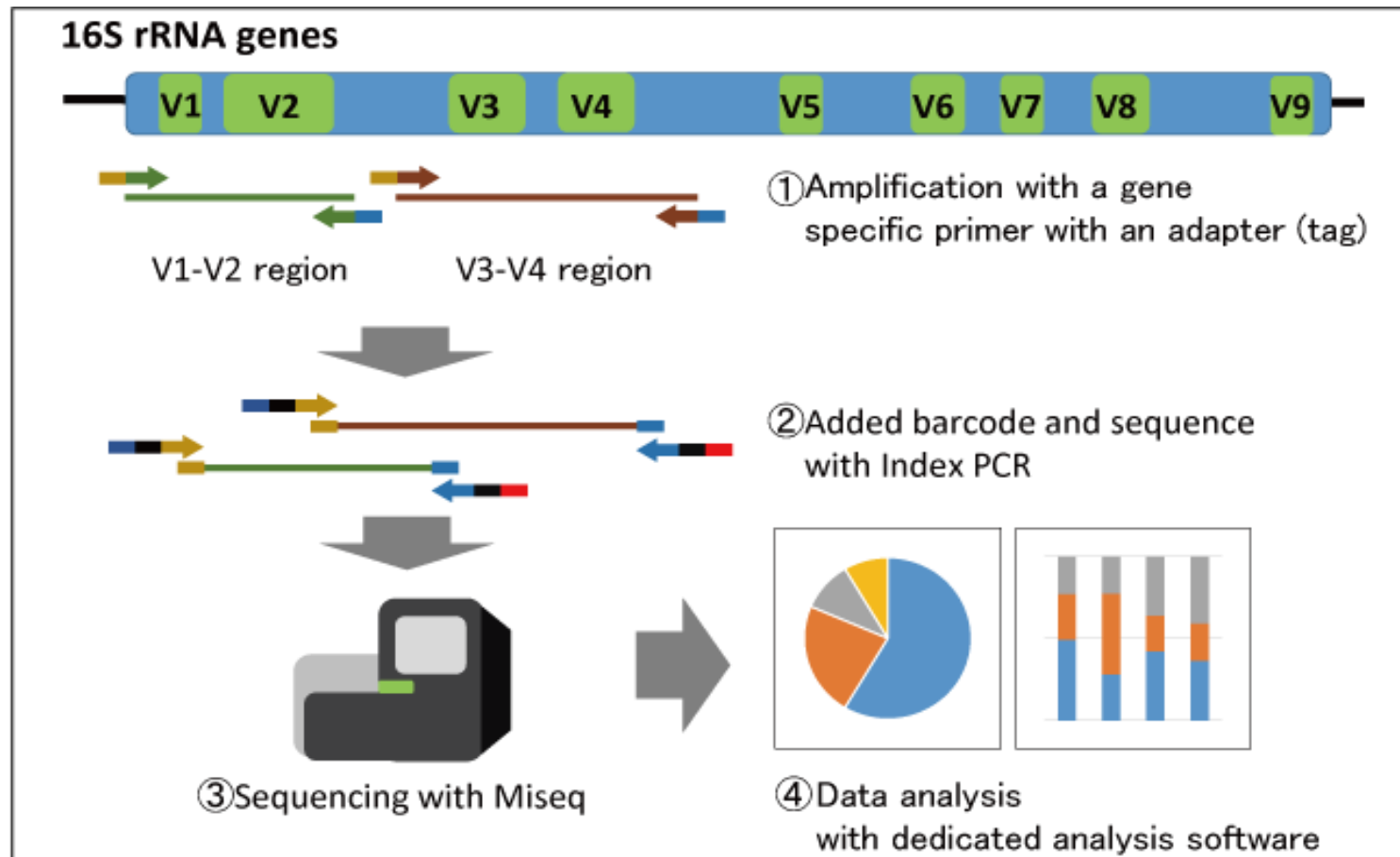
RC= log inoculum oral t. q.
50% souris excrétrices

Streptomycine + néomycine

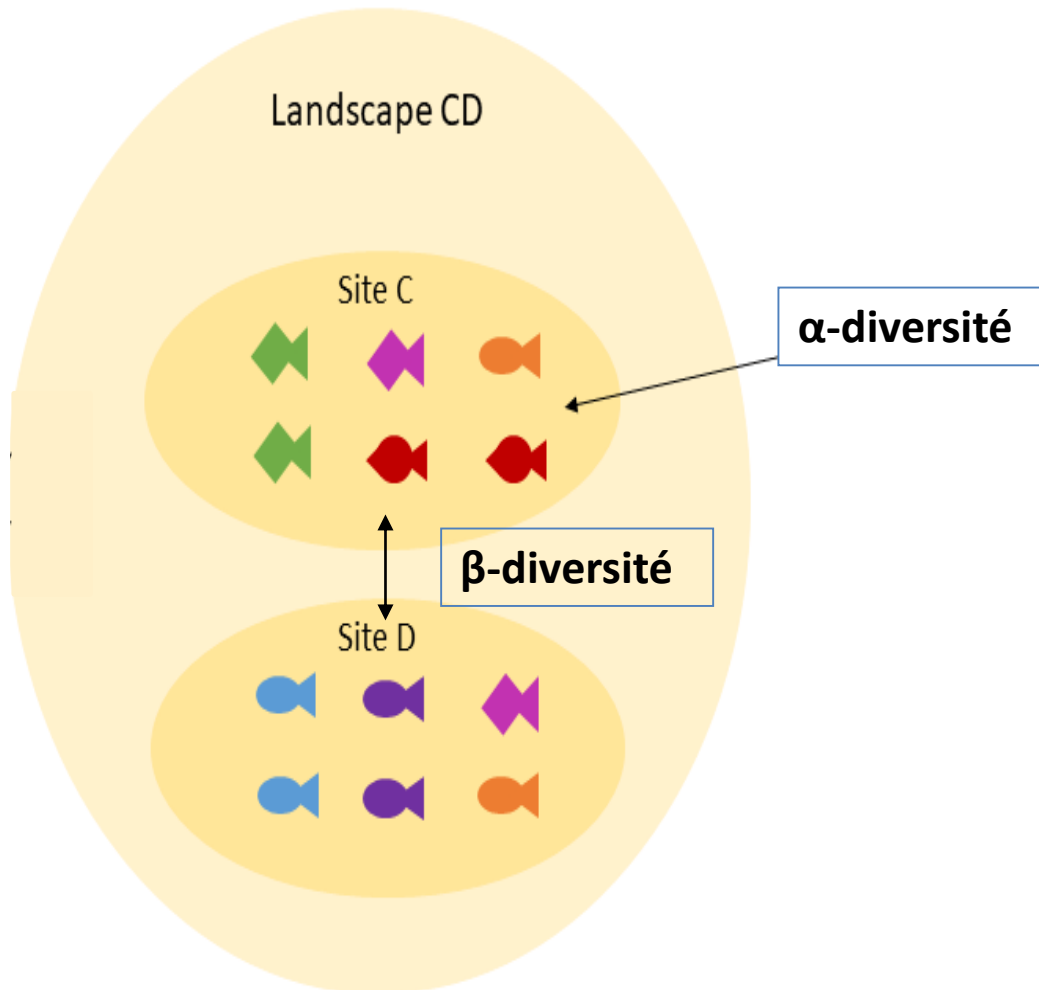
Isolement strict des souris

Récupération de la RC: rôle de
la flore anaérobie?

Evaluation de l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal par méthodes basées sur le NGS: 16S NGS



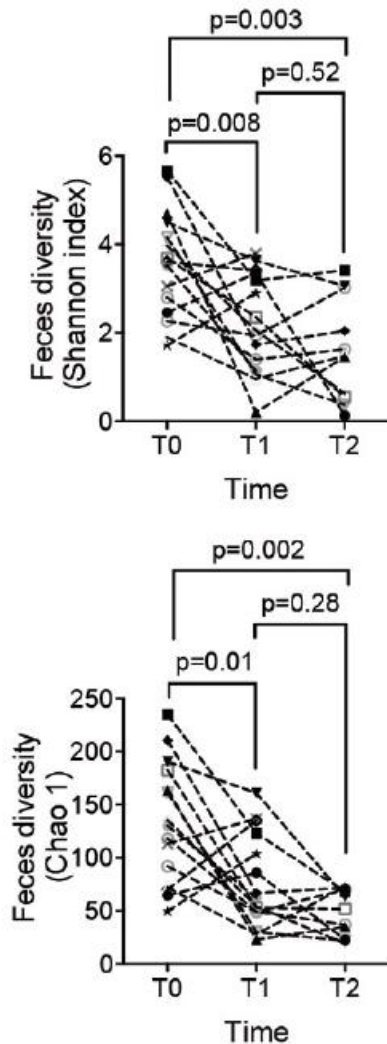
Comment mesure-t-on l'impact d'un antibiotique sur le microbiote intestinal?



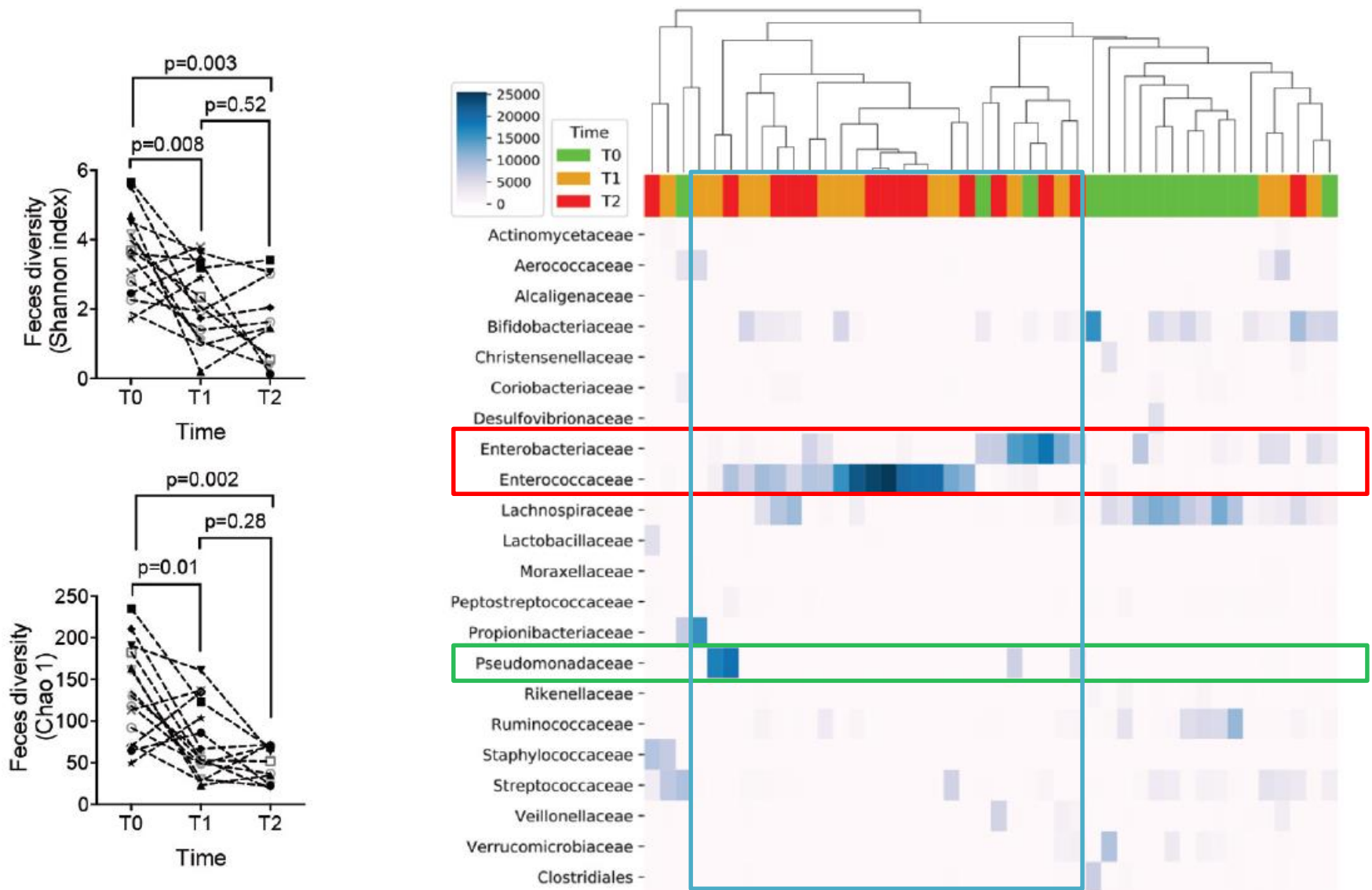
Concepts issus de l'écologie

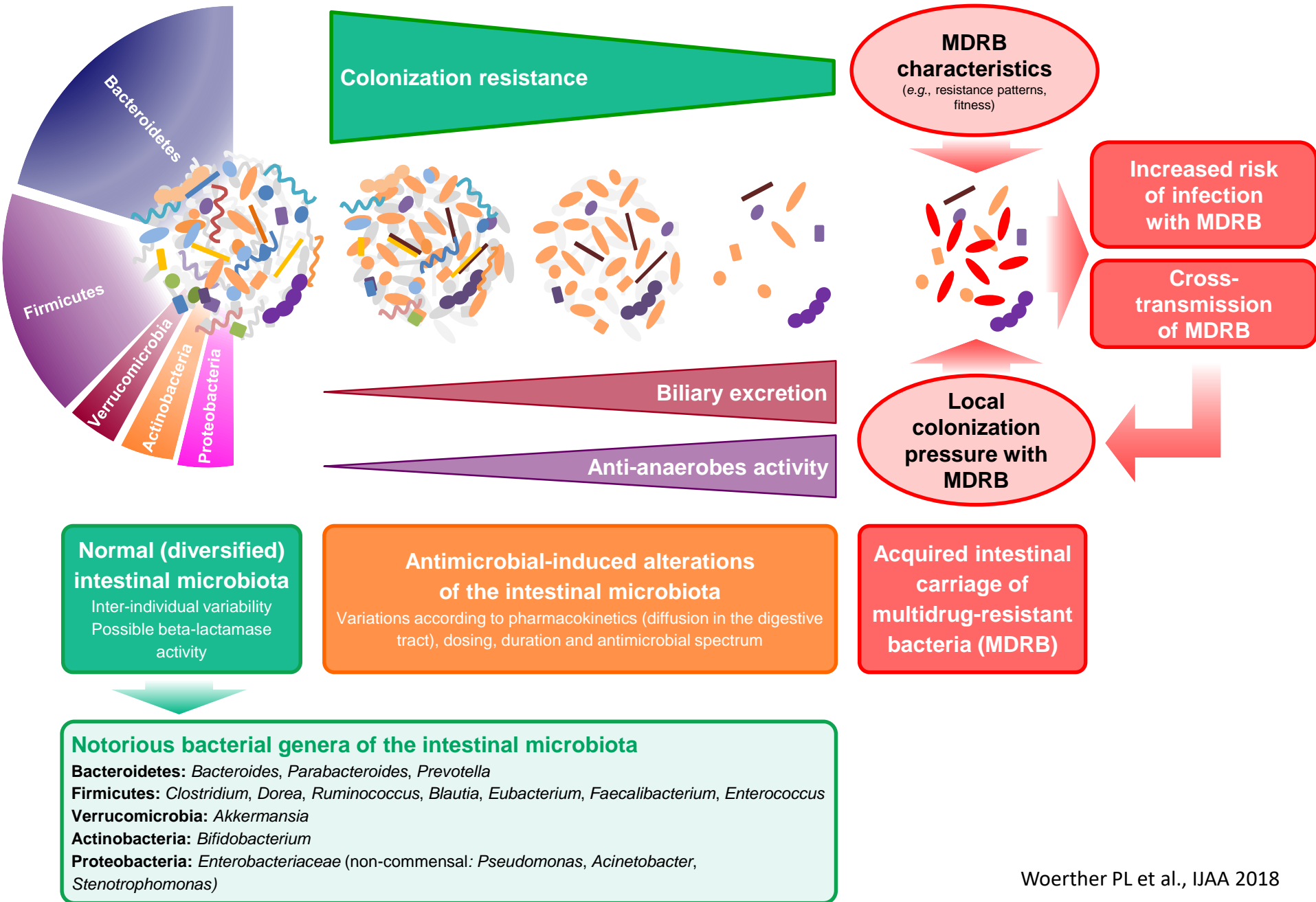
- **α-diversité**: nombre d'espèces coexistant dans un milieu donné (Shannon, Chao1)
- **β-diversité**: compare la composition des espèces échantillonnées à deux points (ACP)

Cohorte de patients en cours de CT d'induction: analyse de la composition des selles avant en milieu et en sortie d'aplasie



Cohorte de patients en cours de CT d'induction: analyse de la composition des selles avant en milieu et en sortie d'aplasie





Selection pressure

- PK/PD: diffusion in the digestive tract
- Anti-anaerobe spectrum
- Duration of treatment

Strain

- Inoculum
- Resistance pattern (coresistance, MIC...)

Microbiota

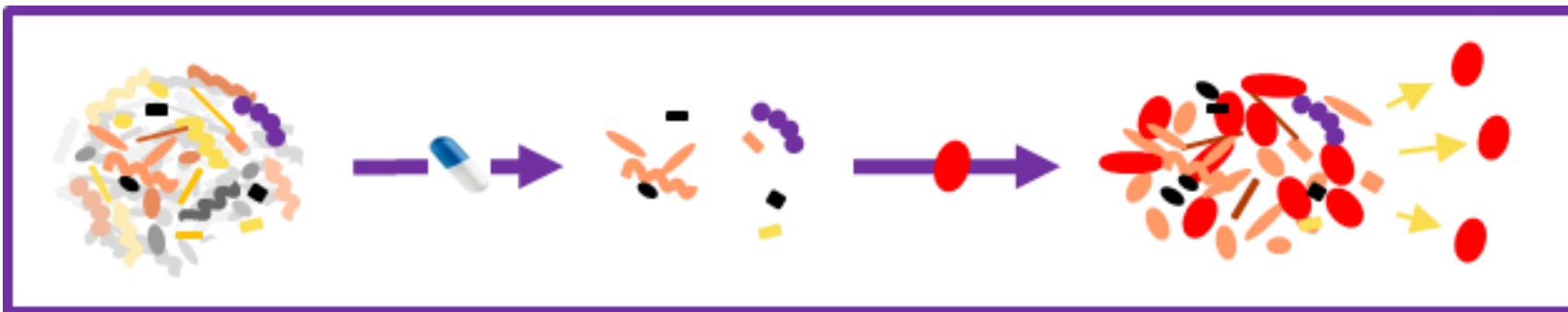
- Inter-individual variability

Colonization Pressure

- Local epidemiology

Conclusion

- Distinguer les résistances par **sélection** des résistances par **acquisition**
- Distinguer **émergence** et **dissémination**
- La dissémination des BMR passe par leur impact sur la **résistance à la colonisation**
- La dissémination de la résistance fait intervenir de très **nombreux facteurs**



**Merci pour votre
attention**