

RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

Pr. Emérite A. Philippon
Faculté de Médecine Paris Descartes



Penicillin: The Magic Bullet

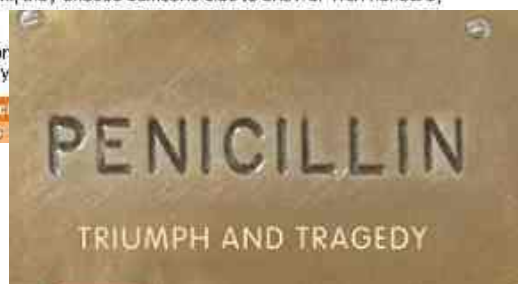


As World War Two rages, a small team of scientists at Oxford University, led by Australian Howard Florey, make one of the greatest discoveries in the history of medicine - penicillin.

As news of their funny yellow powder leaks out to the press, wartime Britain looked for a hero. Instead of Florey and the Oxford team, they choose someone else to shower with honours, Alexander Fleming.

How it happened is a fascinating story, a lesson in the damage done to truth by

When to watch
Current Location:

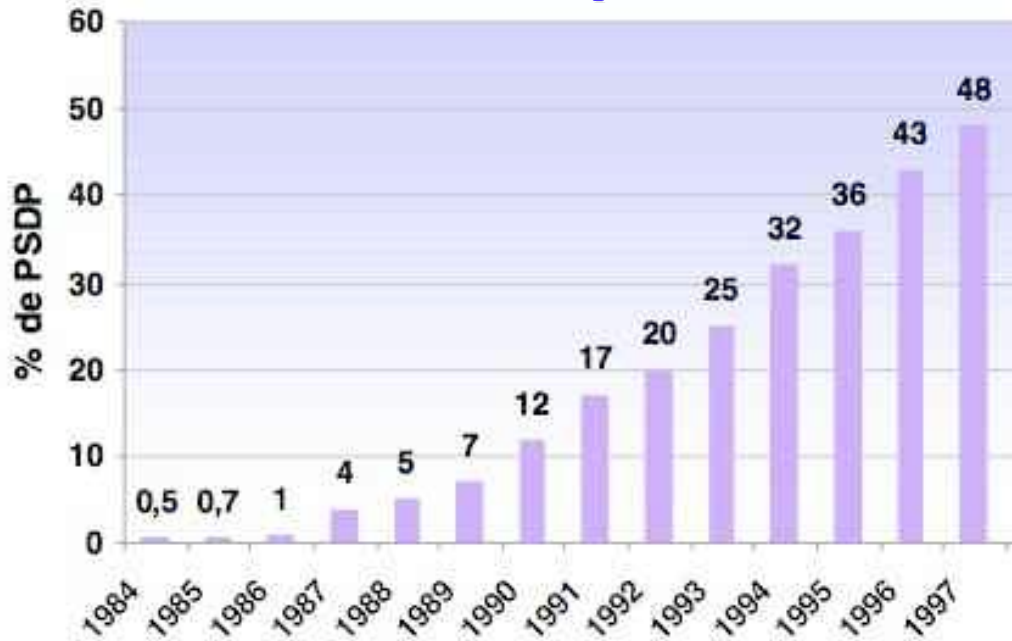


Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



RESISTANCE A LA PENICILLINE

France - CNR *S. pneumoniae*



Apparue tardivement mais surement..... Pourquoi ??

S. aureus : % de SARM dans les bactériémies en Europe en 2007 (EARSS)

Résistance clinique : 1 an après sa mise sur le marché

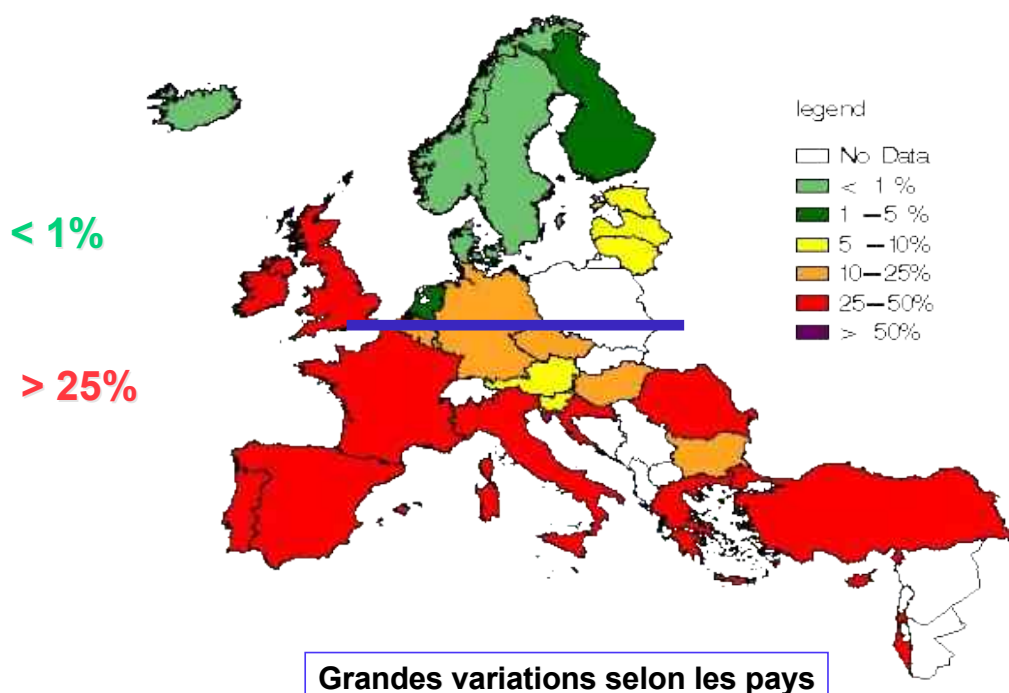


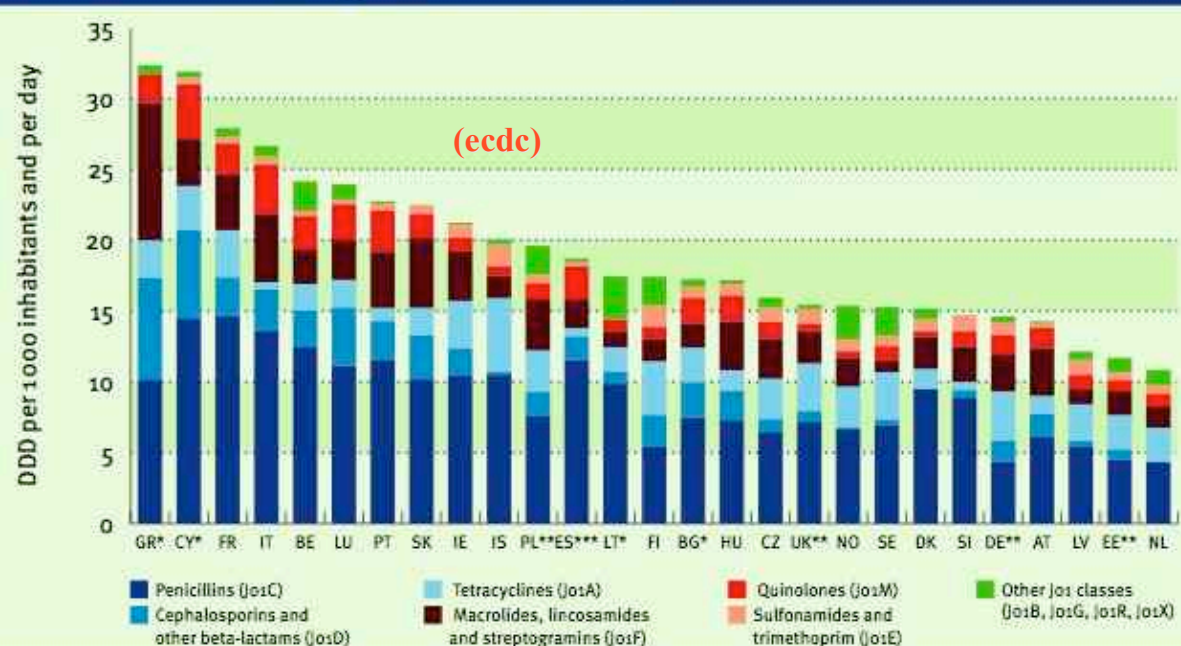
Figure 3.6.5. Total outpatient antibiotic (ATC group J01) consumption in Europe, 2006



Source: ESAC. Bulgaria, Cyprus, Greece and Lithuania: total use, i.e. including inpatient consumption. Spain: reimbursement data, which do not include over-the-counter sales without prescription. 2005 data for Estonia, Germany, Latvia, Poland and United Kingdom. DDD: Defined Daily Dose.

CONSOMMATION DIFFERENTE/PAYS

Figure 3.6.4. Outpatient antibiotic (ATC group J01) consumption subdivided into the major antibiotic classes according to ATC classification, 2006





Enquête SPA - Dans le cadre de la 2ème journée européenne du bon usage des antibiotiques

Enquête SPA · Dans le cadre de la 2ème journée européenne du bon usage des antibiotiques

2ème journée européenne du bon usage des antibiotiques

RECHERCHER
Résumé



Eurosurveillance, Volume 14, Issue 45, 12 November 2009

Editorials

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN EUROPE: THE CHALLENGES AHEAD

ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme^{1,2}

1. European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. Members of the programme are listed at the bottom of the editorial

VIDEO EN COULEURS

SCIENCE



science | Inappropriate use of antibiotics

Médecine
Journée européenne pour l'utilisation des antibiotiques

19/11/08 31 CET

00:17 | 02:00

Le développement des antibiotiques a révolutionné les traitements médicaux. De produits miracles ces antibiotiques sont parfois devenus nocifs car mal

LES DERNIÈRES INFOS SCIENTIFIQUES

Le géant des dinosaures



Le Monde.fr CRÉEZ VOTRE BLOG

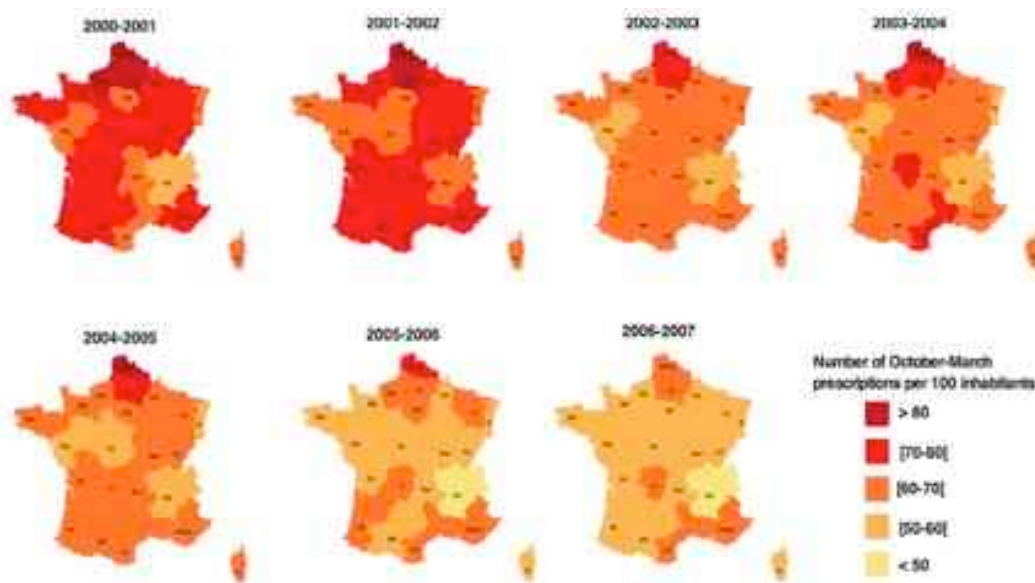


« [Avion et cage de Faraday](#) | [Accueil](#) | [Les manchots empereurs suivis à la trace](#) »
02 juin 2009

“Les antibiotiques, c’est pas automatique”, une campagne efficace

d’infection virale ont eu l’effet escompté. Une [étude publiée cette semaine dans la revue *Plos Medicine*](#) et menée par le docteur Guillemot et son équipe montre qu’entre les deux hivers qui ont précédé le lancement de la [campagne de sensibilisation](#) en 2001 et les cinq qui ont suivi, les prescriptions d’antibiotique ont chuté de 26,5 %. Au delà de l’objectif de 25 % que s’étaient fixé les autorités sanitaires et l’Assurance maladie. La plus importante décreue des prescriptions a été observée chez les enfants de 6 à 15 ans (-35,8 %).

Consommation des antibiotiques en France (Guillemot D. IP Paris)



SARM d'origine animale



Autorité européenne de sécurité des aliments



Nous contacter | Emplois | Q

Page d'accueil

Actualités

Communiqués de presse & actualités

Communiqués de presse & actualités



Communiqué de presse
27 mars 2009

L'EFSA évalue les risques associés au SARM dans les aliments et chez les animaux

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a publié un avis sur l'incidence, du point de vue de la santé publique, de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez les animaux et dans les aliments. Le groupe scientifique de l'EFSA sur les dangers biologiques (BIOHAZ) a découvert que, bien que des aliments peuvent être contaminés par le SARM, rien n'indique actuellement que l'ingestion ou la manipulation d'aliments contaminés augmente le risque pour les humains de devenir des porteurs sains ou d'être infectés par cette bactérie. Le groupe scientifique a également conclu que, dans les endroits où la prévalence de SARM chez les animaux destinés à la consommation est élevée, les personnes en contact avec les animaux vivants – plus particulièrement les fermiers, les vétérinaires et leur famille – sont exposées à un risque plus important que la population en général.

VRAI OU FAUX ?????

International Journal of Infectious Diseases (2009) 13, 299–301



<http://intl.elsevierhealth.com/journals/ijid>

EDITORIAL

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—the new zoonosis

MRSA ST398 epidemiology in Holland

van Loo et al. 2007 Emerg. Infect. Dis.

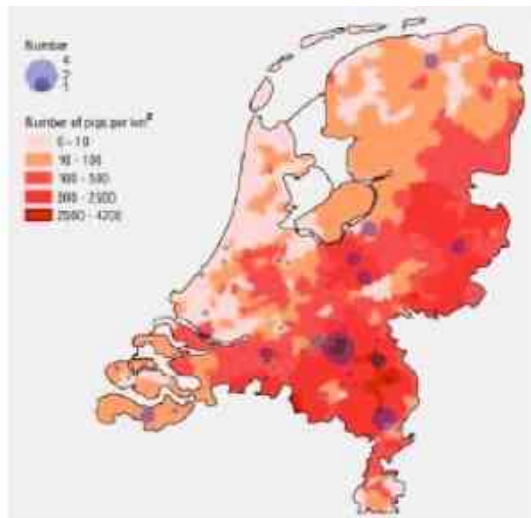


Figure 1: Number of NT-MRSA plotted over the density of pigs in the Netherlands.

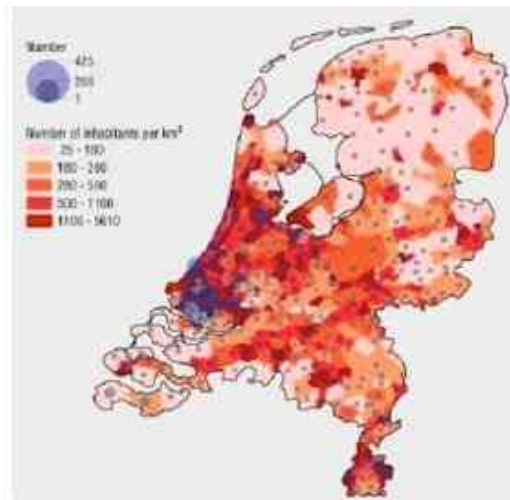


Figure 2: Number of (other) MRSA plotted over the population density in the Netherlands.



 **Santé de l'Abeille**

Quartier Chapitre
F-04500 Riez - FRANCE

Téléphone : +33 (0)4.92.77.75.72

Fax : +33 (0)4.92.77.81.00

Email : sante-de-labeille@wanadoo.fr

Web : www.sante-de-labeille.com

À propos des antibiotiques...
...en usage apicole

par Jean-Marie BARBANÇON, Docteur Vétérinaire
(crédit photographique : Jean-Paul FAUCON)

Avec l'aimable autorisation de la revue "[La Santé de l'Abeille](#)"

Contrôles en harboriculture, aquaculture ????????????

COURS DE BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE

- Introduction
- Anatomie - Structure
- Physiologie - Croissance
- Relations Hôte-Pathogène
- Génétique I
- Génétique II
- Génétique III
- Génétique IV
- Génétique V
- Antibiotiques I
- Antibiotiques II
- Antibiotiques III
- Antibiotiques IV
- Antibiotiques V

COURS DE BACTERIOLOGIE MÉDICALE

- Bactéries anaérobies strictes
- Bartonella*
- Bordetella*
- Borrelia*
- Brucella*
- Campylobacter*
- Chlamydia*
- Clostridium difficile* (Nouveauté)
- Coccobacilles à Gram-Négatif
- Corynebacterium*
- Coxiella*
- Entérobactéries
- Ehrlichia*
- Francisella*

RAPPELS SUR LES ANTIBIOTIQUES

. Découverte de l'**antibiose** = antagonisme bactérien avec la bactérie charbonneuse (Pasteur et Joubert, 1877).

E. coli/*Brucella*



. Le terme d'**antibiotique** a été proposé par Vuillemin (1889): "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie".

. **Erlich P.** suggéra l'intérêt possible des colorants de teinturerie dès 1885. Diverses colorations découvertes chez les bactéries.

Prix Nobel de Médecine 1908.

Premier traitement contre la syphilis.



. Le colorant prontosil ou rubiazol®, premier futur **sulfamide**, fut découvert par G. Domagk en 1932-1935 (Prix Nobel de Médecine, 1939).



. Découverte de la **pénicilline G** par A. Fleming en 1928:
Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques.
(Prix Nobel de Médecine, 1945).

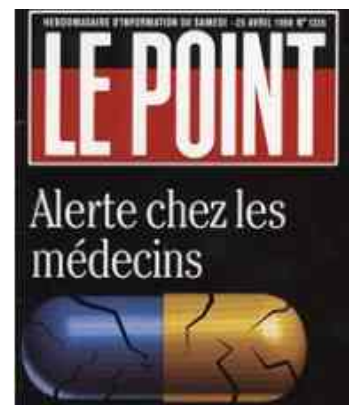


. **Purification** et usage en clinique de la pénicilline G dès 1938.
(H. Florey, E. Chain)
Prix Nobel de Médecine, 1945



. Le terme d'**antibiotique** a été proposé par R. Dubos (1940).

. Cette grande étape du progrès médical entraînant la découverte ultérieure de centaines de molécules a engendré l'**émergence rapide** de souches multirésistantes, d'où un usage des antibiotiques qui devra être de plus en plus raisonné.





B - DEFINITIONS D'UN ANTIBIOTIQUE

- **WAKSMAN (1943)** : " toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes"

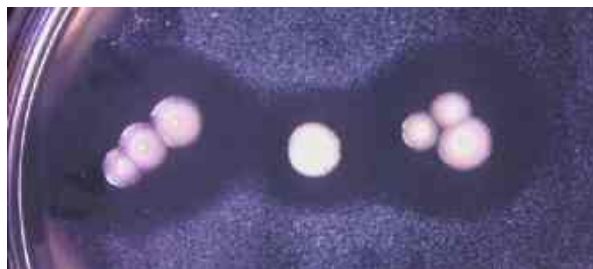
- **TURPIN ET VELU (1957)**: " Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines êtres pluricellulaires".

CLASSIFICATION : CRITERES

1. Origine

Biologique

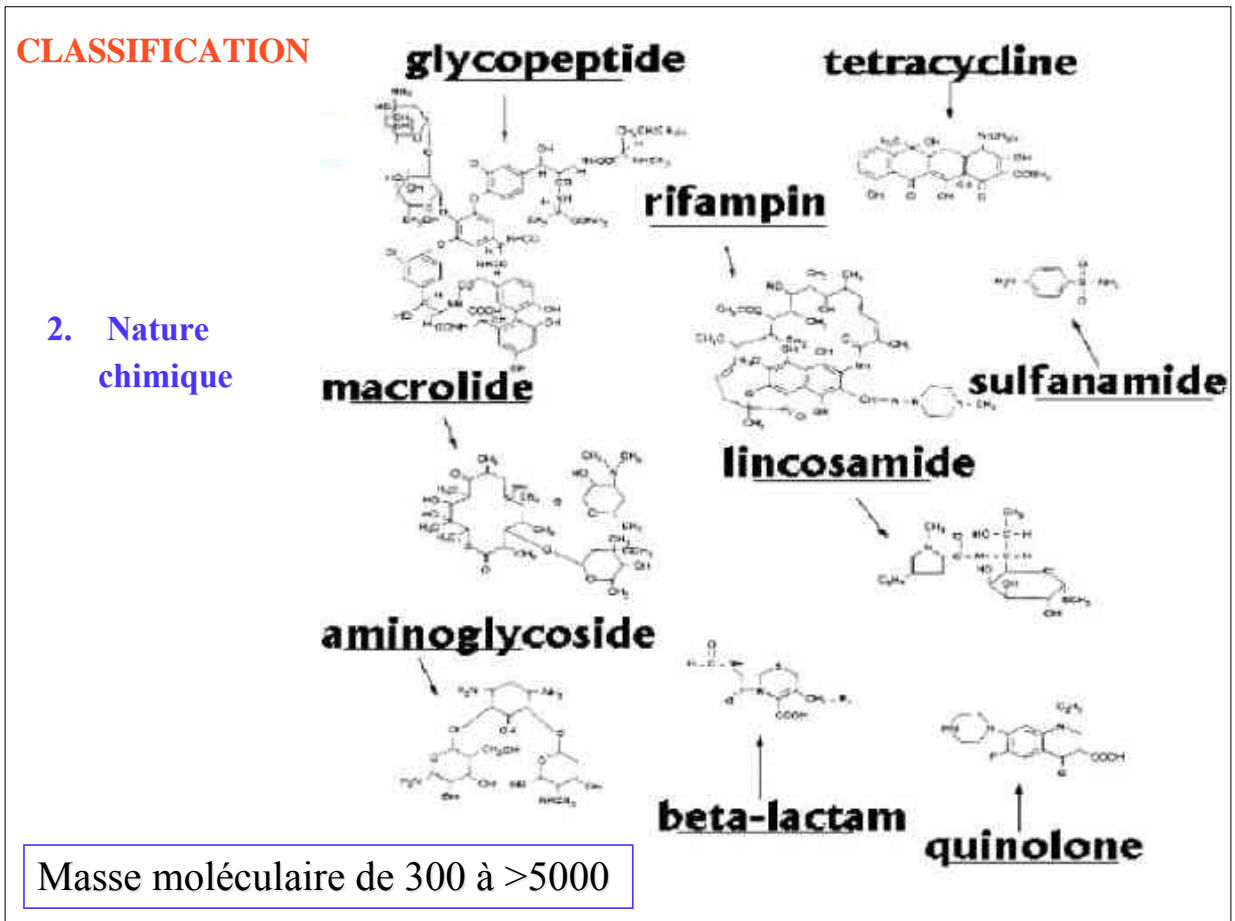
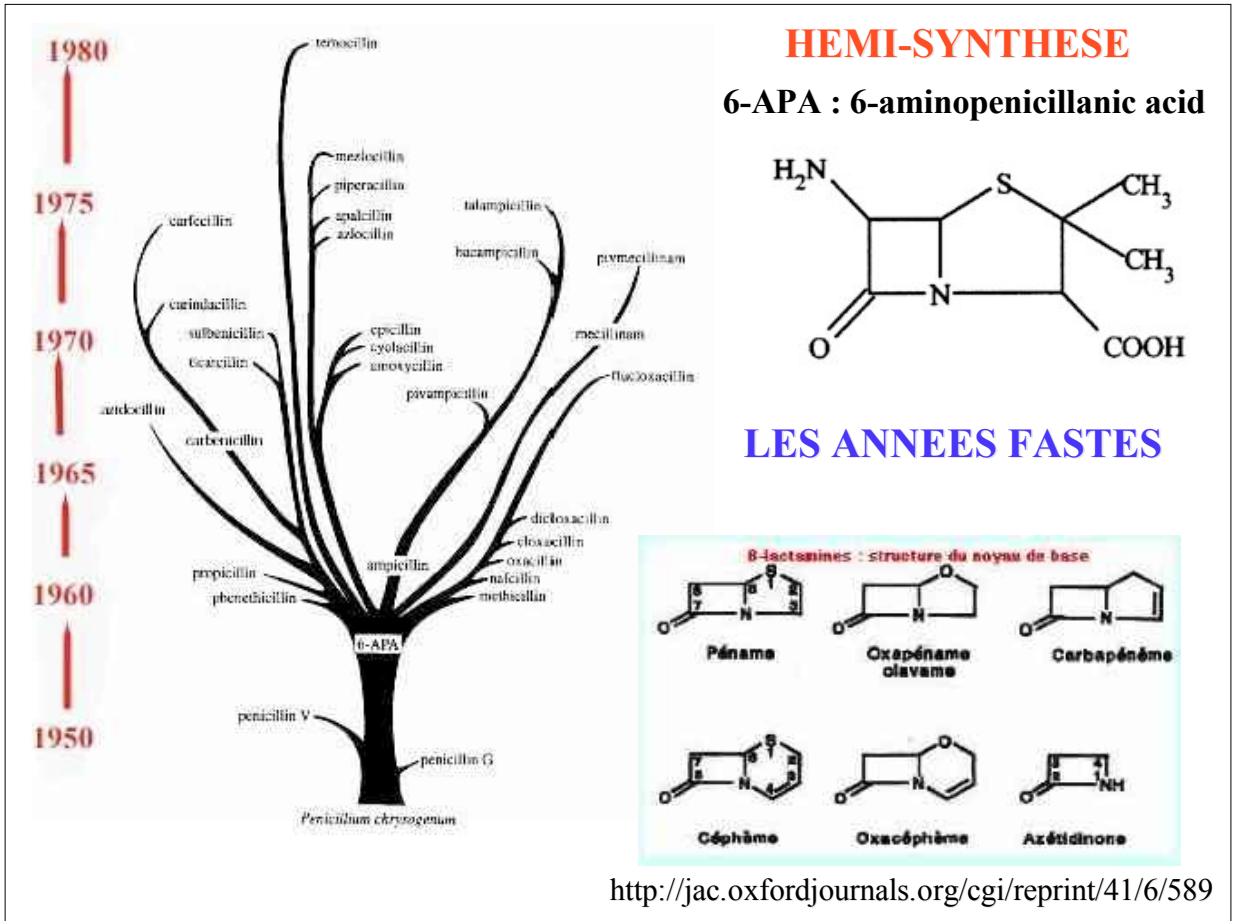
Penicillium, Streptomyces.....



Chimique

Sulfamides, chloramphénocol, tétracyclines.....

Aucun intérêt médical

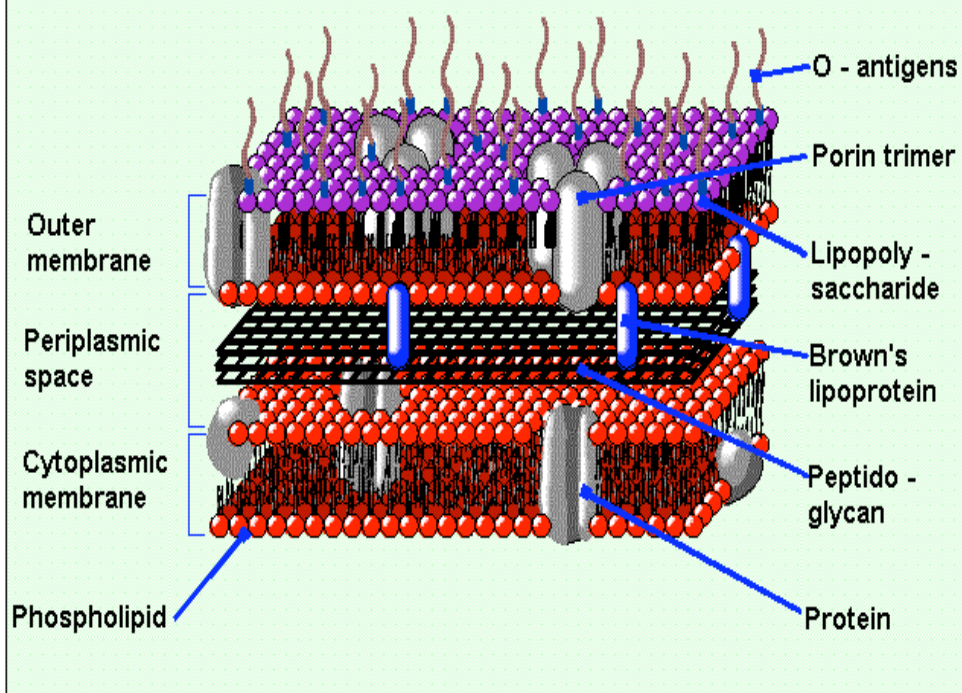


CLASSIFICATION (suite)

3. Modes d'action

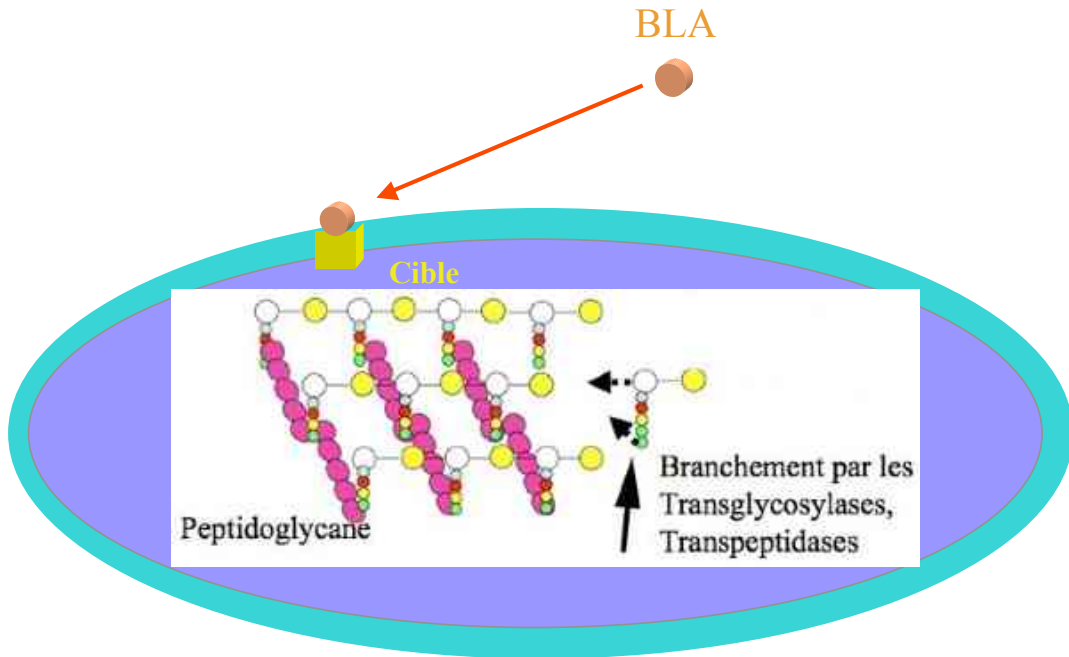


The Gram - negative Envelope

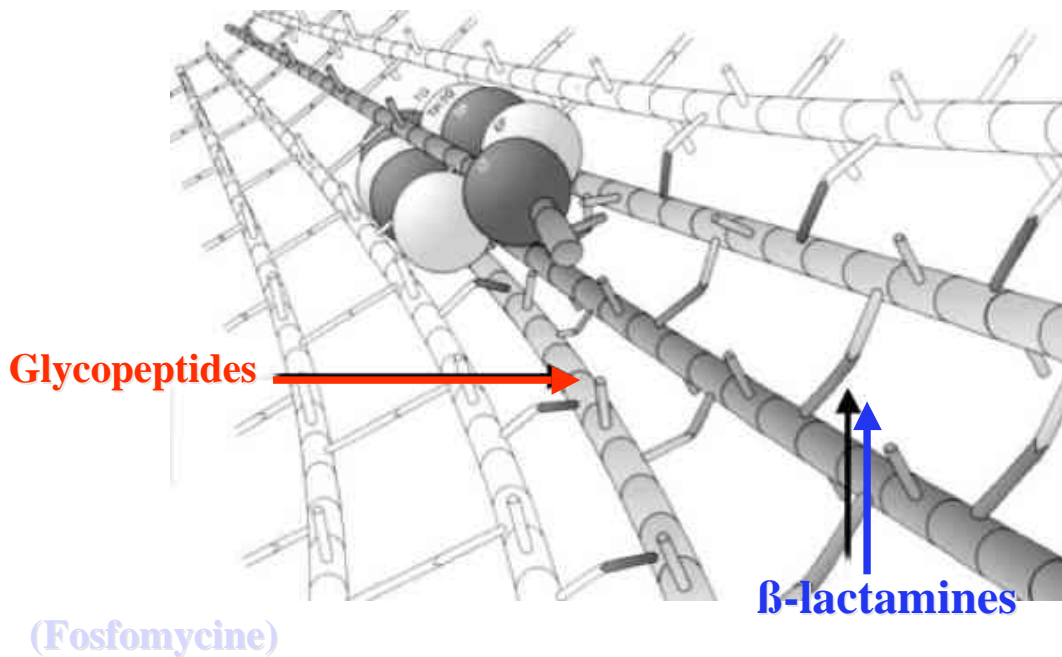


D'après Hirai *et al.*, AAC 1986

MODES D'ACTION DES BETA-LACTAMINES



ANTIBIOTIQUES INHIBITEURS DE LA PAROI

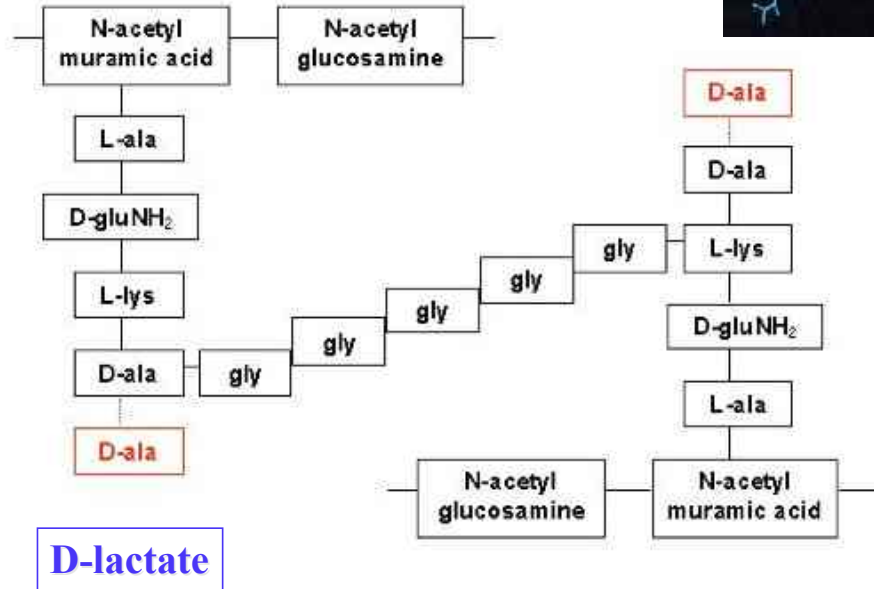


Glycopeptides

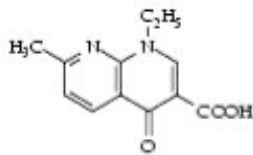


biosynthèse

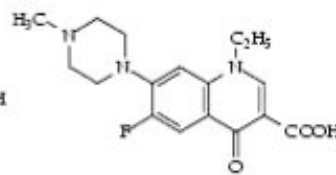
Peptidoglycan of *Staphylococcus aureus*



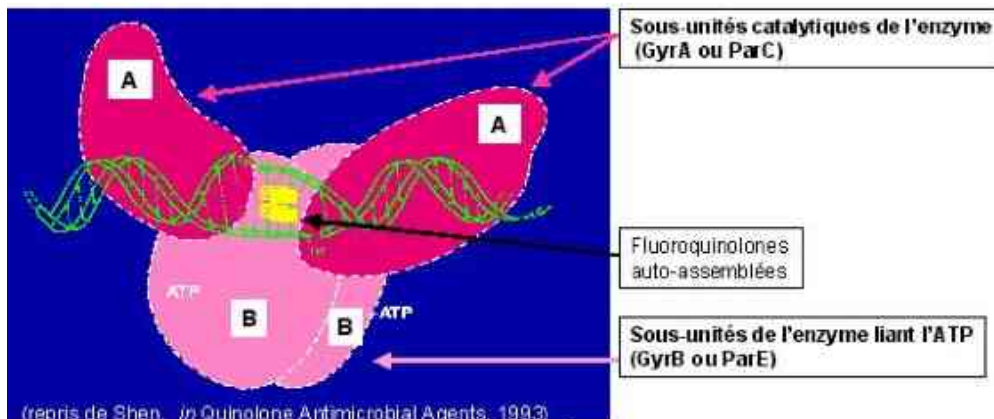
MODE D'ACTION AU NIVEAU DE L'ADN

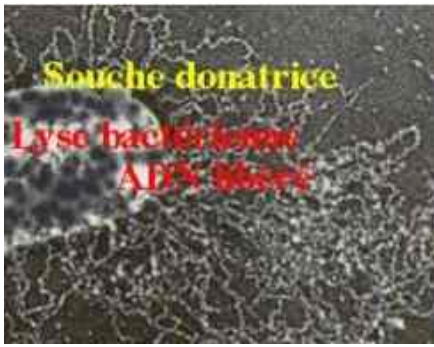


Acide nalidixique

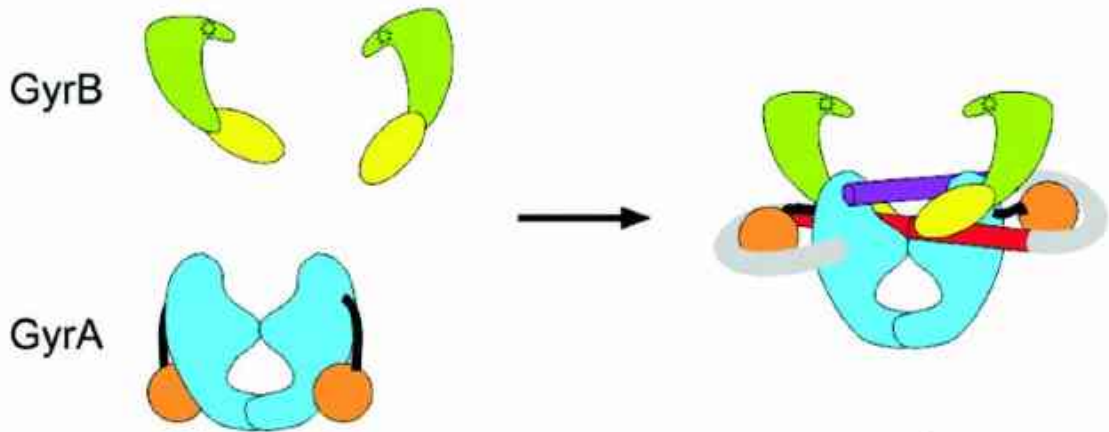


Pefloxacin



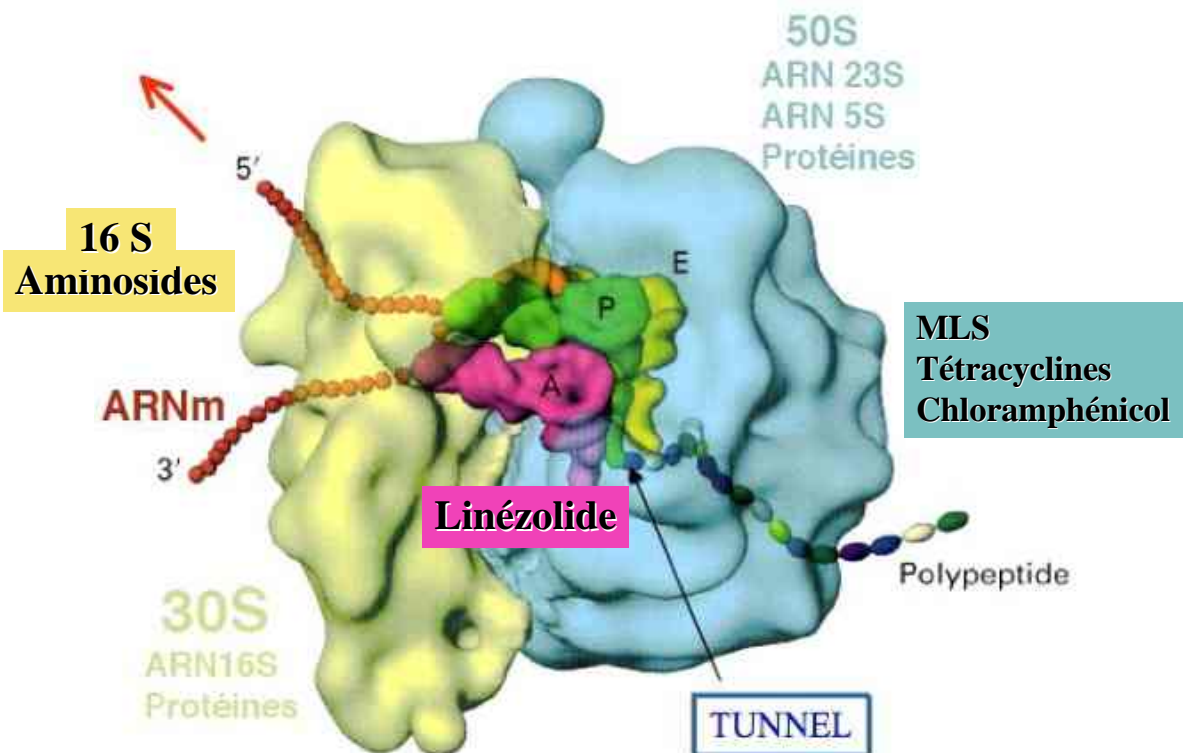


ADN bactérien
 normalement surenroulé.....



<http://www.biochemsoctrans.org/bst/033/1460/bst0331460f02.htm?resolution=HIGH>

MODE D'ACTION SUR LE RIBOSOME - SITES DE FIXATION



INTERET DE CONNAÎTRE LE MODE D'ACTION

- Associations antagonistes : β -lactamines-tétracyclines/sulfamides
- Sensibilité ou résistance croisée
- Compréhension de la résistance naturelle (intrinsèque) ou acquise
- Recherche de nouveaux antibiotiques (cibles)

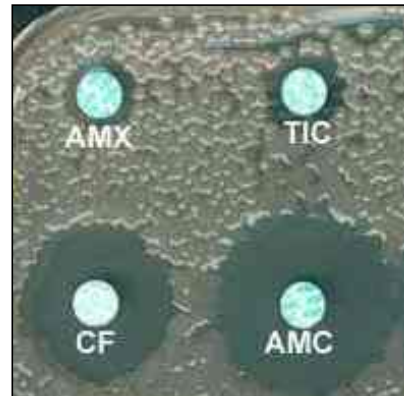
LECTURE INTERPRETATIVE

Interpréter I, les résultats S

K. pneumoniae, *K. oxytoca*

C. koseri, *E. hermannii*

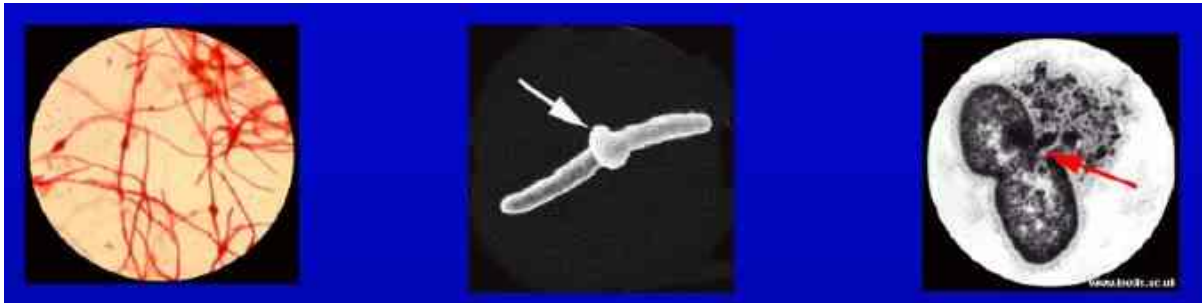
Si S aux amino -, carboxy-
et uréido-pénicillines

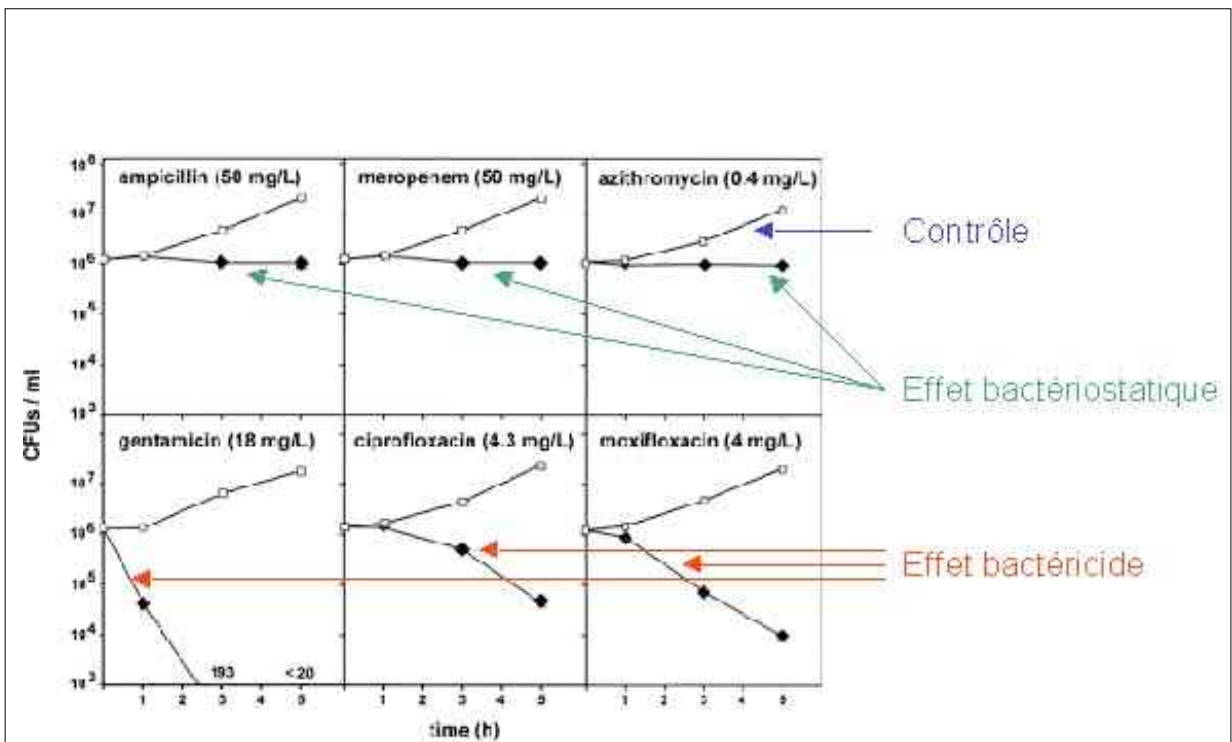
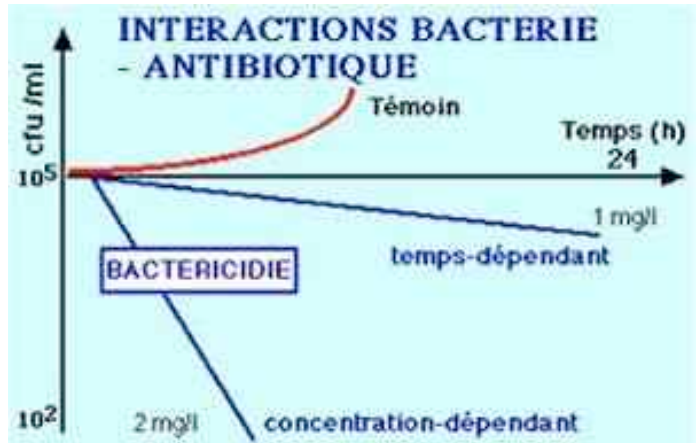
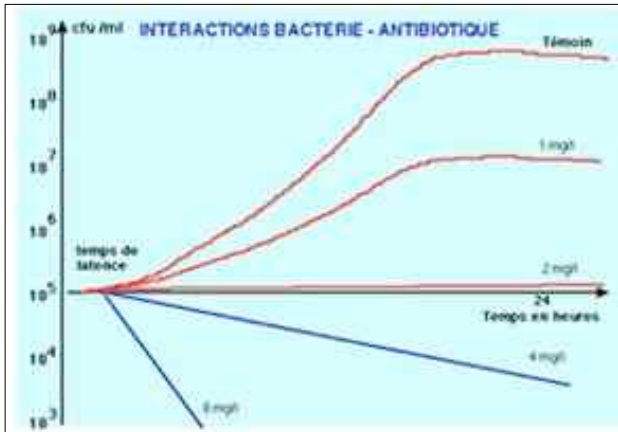


Phénotype « pénicillinase de bas niveau »

4. Modalités d'action

Bactériostatique, Bactéricide, CMI, CMB...





BACTERIOSTASE

Mesure le nombre de bactéries viables après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique. Celui-ci est inférieur à celui observé en l'absence d'antibiotique (témoin) pour une culture d'une souche bactérienne incubée dans les mêmes conditions habituelles. Il s'agit d'un ralentissement ou quelquefois d'un arrêt de la croissance. Cet effet sur la croissance est quantifiable en termes de CMI (concentration minima inhibitrice, mg/l).

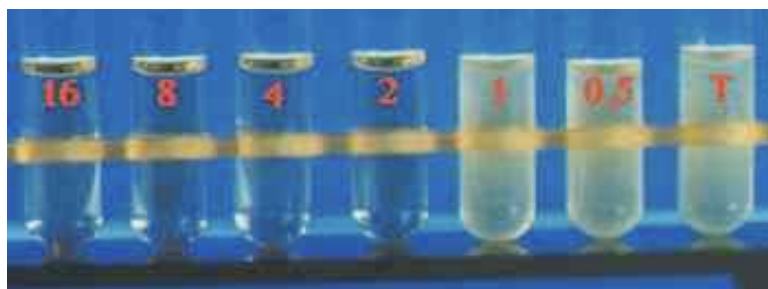
BACTERICIDIE

Mesure le nombre de bactéries tuées après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique, qui est inférieur à celui déterminé au temps 0. La bactéricidie est au moins un arrêt de la croissance et la mortalité est quantifiable en termes de CMB (concentration minima bactéricide en mg/l). Les bactéries survivantes sont appréciées par culture en % de survivants.

CMI = Concentration Minimale Inhibitrice

= Plus faible concentration d'antibiotique (mg/L ou $\mu\text{g/ml}$) pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne étudiée, les conditions de culture étant standardisées.

Macrométhode de dilution en milieu liquide



CMB = Concentration Minimale Bactéricide

= Plus faible concentration d'antibiotique (mg/L ou $\mu\text{g/ml}$) pour laquelle l'effet bactéricide souhaité est de 99,99 %, les conditions de culture ant standardisées.

INTERET MEDICAL

CMI

- Définir si sensible (S) au traitement ou non
- Définir le spectre d'activité d'un « nouvel » antibiotique

Pénicilline G	CMI (mg/L)
S. pyogenes	0,016
S. pneumoniae	0,016
H. influenzae	0,25
E. coli	32-64

CMB Définir un antibiotique comme bactéricide ou bactériostatique

$$\frac{\text{CMB}}{\text{CMI}} \geq 4-16$$

5. Spectre d'activité

AB à spectre étroit

AB à large spectre

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phéniols	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fusidique	+	-



Les pénicillines

spectre étroit : pénicilline G

spectre très étroit : méticilline, oxacilline,

spectre large: ampicilline, amoxicilline

Spectre très large : ticarcilline, carbénicilline

COMPORTEMENT IN VITRO DES BETA-LACTAMINES

P (Pénicilline G); **OX** (Oxacilline), **AM** (Ampicilline); **PIP** (Pipéracilline); **CF** (céfalotine); **CTX** (céfotaxime); **CAZ** (ceftazidime); **IMP** (Imipénème).

	P	OX	AM	PIP	CTX	CAZ	IMP
<i>Streptococcus pyogenes</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Staphylococcus aureus</i>	R	S	R	R	S	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	I	R	S	I	R	R	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	I	R	S	S	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	R	R	S	S	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R	R	I	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R	S	S	S	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	S	R	S	S
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R	R	R	R

S, sensible; I, intermédiaire; R, résistant



Method: MIC Disk diffusion

Antimicrobial: Benzylpenicillin

Species: Species...

Antimicrobial: Benzylpenicillin (**Method:** MIC)

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and c

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
<i>Streptococcus intermedius</i>	0	0	0	11	31	18	7	5	5	5	2	1	2	0	0
<i>Streptococcus milleri</i>	0	0	0	28	55	27	16	0	2	1	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	0	0	0	94	190	92	106	69	35	38	25	23	19	3	0
<i>Streptococcus mutans</i>	0	0	0	13	21	2	3	3	1	0	1	1	0	0	0
<i>Streptococcus oralis</i>	0	0	6	85	218	94	80	29	24	20	19	14	16	2	0
<i>Streptococcus parasanguis</i>	0	0	0	0	19	7	13	13	4	3	5	1	0	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	108	899	5425	14387	5978	1935	1052	1164	985	981	2551	2005	172	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	180	1464	1891	60	7	2	2	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus salivarius</i>	0	0	0	10	50	47	45	15	17	7	3	2	2	0	0
<i>Streptococcus sanguis</i>	0	0	0	36	38	35	40	25	27	9	14	5	4	1	0
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	0	0	0	2	5	2	1	3	1	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0	13	57	146	171	76	43	28	16	18	9	8	0	0

Ba-St St-

<http://www.eucast.org/organization/>

Benzylpénicilline

Enterococcus casseliflavus	0	0	0	1	0	0	0	0	26	15	8	2	1	1	0	0	0	0	
Enterococcus faecalis	0	0	0	7	3	3	8	17	68	515	4895	4081	813	227	48	45	0	1	0
Enterococcus faecium	0	0	0	2	5	7	9	17	27	21	85	157	297	81	120	302	88	127	42
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Enterococcus gallinarum	0	0	0	0	0	1	0	0	9	22	29	5	3	4	2	26	0	0	0
Haemophilus influenzae	0	0	0	0	66	106	1199	6152	3528	1359	1195	370	5661	8	32	8	0	13	0
Haemophilus parainfluenzae	0	0	0	0	7	8	8	5	20	25	21	12	25	0	0	0	0	0	0
Listeria monocytogenes	0	0	0	7	1	5	13	82	138	28	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Listeria monocytogenes	0	1	104	465	189	120	1818	1520	778	1028	365	78	46	124	2	1	0	0	0
Listeria monocytogenes	0	0	11	144	571	765	201	127	54	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Peptostreptococcus spp.	0	1	0	3	2	2	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propionibacterium spp.	0	0	1	118	92	62	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	0	0	85	553	547	223	199	308	881	937	784	720	2988	123	554	308	248	1	0
Staphylococcus aureus MRSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	1	3	19	172	0	0
Staphylococcus aureus MRSA	0	0	0	0	14	26	3	1	2	2	3	4	10	13	37	30	143	0	0
Stenobulbovibrio aureolatus	0	0	0	7	9	2	7	1	9	7	0	4	8	2	8	0	0	0	0

Ampicilline

Enterobacter agglomerans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8	52	66	16	1	1	1	1
Enterobacter cloacae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	12	20	15	0	0	0
Enterobacter dissolvens	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0
Enterococcus avium	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	33	21	2	1	11	30	0	0	0
Enterococcus casseliflavus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	22	19	0	1	0	0	0	0	0
Enterococcus faecalis	0	0	0	2	1	7	31	222	873	5486	5668	620	110	34	45	0	0	0	0
Enterococcus faecium	0	0	0	3	1	3	12	138	254	586	663	415	160	117	326	0	0	0	0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Enterococcus gallinarum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	34	4	1	1	25	0	0	0
Enterococcus hirae	0	0	0	0	0	0	0	0	224	99	89	120	32	3	1	0	0	0	0
Escherichia coli	0	0	0	0	0	0	0	1	13	84	1845	10572	11331	2181	423	570	0	0	0

CLASSIFICATION (suite)

1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

«Pénicillines»: Pénames, carbapénèmes et oxapénames *

«Céphalosporines»: Céphèmes et oxacéphèmes

Autres : Fosfomycine, Glycopeptides, Bacitracine

2. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Polymyxines Autres: Gramicidines et Tyrocidine

3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques

Aminosides/aminoglycosides (aminosides-aminocyclitols)

Groupe MLS : Macrolides, Kétolides, Lincosamides, Streptogramines (MLS)

Autres : Tétracyclines, Chloramphénicol, Acide fusidique, Oxazolidinones

4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

Rifamycines

Quinolones

Autres: Novobiocine, 5-Nitroimidazoles

5. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

Sulfamides

Thrimétoprime

CLASSIFICATION DES BETA-LACTAMINES

β -lactamines – I. Pénames, carbapénèmes et oxapénames (ou clavames)

Pénames

→ Groupe de la pénicilline G (benzyl-pénicilline)

- Formes retard
- Pénicilline-procaïne
- Bénéthamine-pénicilline
- Clémizole-pénicilline
- Benzathine-pénicilline
- Formes orales
- Pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline)
- Clomécocilline

→ Pénicillines antistaphylococciques

- Mécicilline
- Oxacilline
- Cloxacilline
- Dicloxacilline
- Nafcilline

→ Pénicillines à large spectre

- Ampicilline
- Dérivés libérant de l'ampicilline *in vivo*
- Bacampicilline
- Pivampicilline
- Métampicilline
- Hétacilline
- Equivalents non transformés en ampicilline
- Amoxicilline

- Carboxypénicillines

- Carbécilline
- Ticarcilline

- Uréido-pénicillines

- Azlocilline
- Mezlocilline
- Pipéracilline

- Amdinopénicillines

- Mecillinam
- Pivmecillinam

CLASSIFICATION DES BETA-LACTAMINES

→ Pénicillines-sulfones

- Sulbactam
 - Tazobactam
- } (inhibiteurs de β -lactamases)
- Ampicilline + Sulbactam
 - Pipéracilline + Tazobactam

→ Carbapénèmes

- Imipénème (N formimidoyl thiénamycine)
- Méropénème
- Ertapénème
- Faropenem

→ Oxapénames ou Clavames

- Acide clavulanique (inhibiteur de β -lactamases) utilisé en association avec l'amoxicilline ou ticarcilline

β -lactamines – II. Céphèmes et oxacéphèmes

Céphalosporines injectables de 1^{re} génération

- Céfalotine
- Céfaloridine
- Céfacétrile
- Céfazoline
- Céfapirine

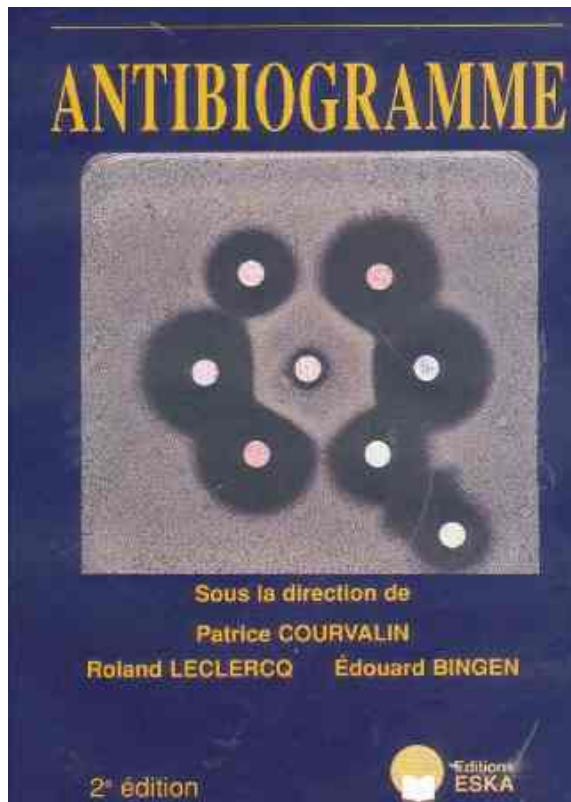
Céphalosporines injectables de 2^e génération

- Céfamandole
- Céfuroxime
- Céfoxitine (céphamycine)

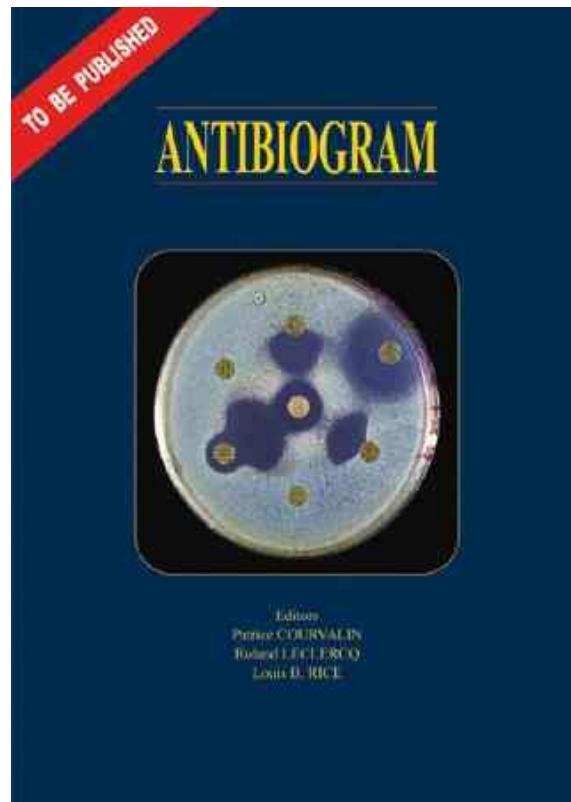
Céphalosporines injectables de 3^e génération

- Céfotaxime
- Cefménoxime
- Ceftrizoxime
- Ceftriaxone
- Latamoxef (oxacéphème)
- Ceftazidime
- Cefpizone
- Céfépime

C3G orales



2006 694 pages



Remerciements

A tous les collègues français ou étrangers qui mettent leurs présentations en ligne ainsi qu'à Google® qui nous permet de les retrouver très facilement.

Nous leurs avons emprunté certaines illustrations qu'ils en soient vivement remerciés.