

# La résistance bactérienne aux antibiotiques: implication en médecine vétérinaire



# RÉSISTANCE

## DÉFINITIONS

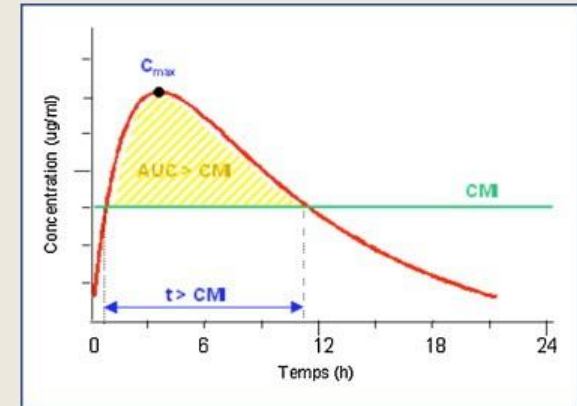
Plusieurs définitions pour :  
“résistance bactérienne aux antibiotiques”



### Résistance microbiologique

Une bactérie est considérée comme résistante quand elle tolère des concentrations très supérieures à celles d’une majorité de souches de la même espèce.

## Résistance microbiologique



CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

= la plus faible concentration capable d'inhiber toute croissance des bactéries

$CMI_{50}$  = la plus faible concentration qui inhibe la croissance d'au moins 50% des souches de l'espèce bactérienne testée

$CMI_{90}$  = la plus faible concentration qui inhibe la croissance d'au moins 90% des souches de l'espèce bactérienne testée

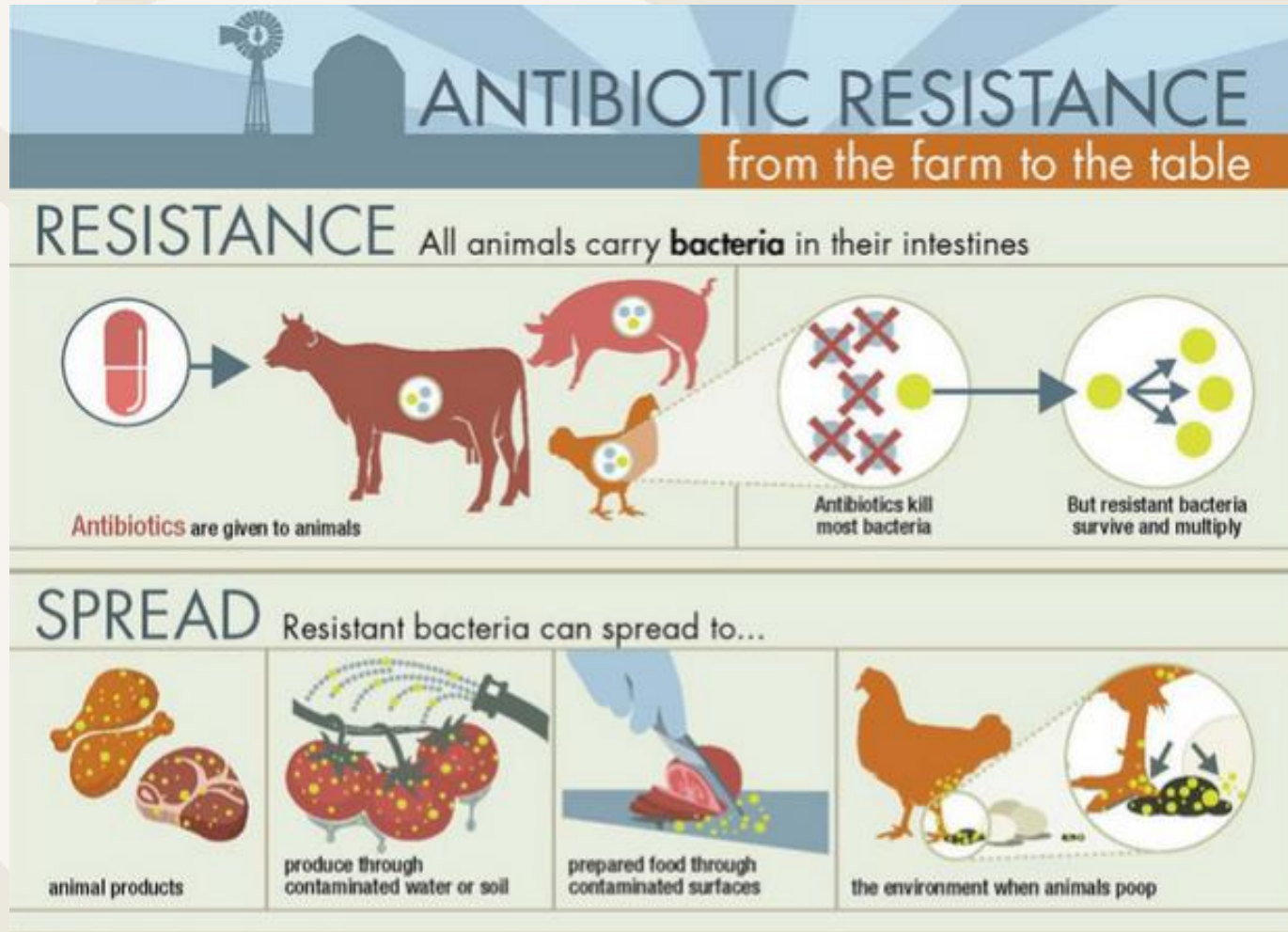
## Résistance clinique

Une bactérie est considérée comme résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place.

*In vivo*, la sensibilité, ou la capacité de résistance d'une souche à la thérapie antimicrobienne mise en place, sera dépendante de différents paramètres tels que:

- location de la bactérie p.ex. abcès
- le dosage et mode d'administration
- l'état du système immunitaire de l'animal traité

# RÉSISTANCE



# RÉSISTANCE



## MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

### Résistance intrinsèque

Est une caractéristique fonctionnelle ou structurelle conférant une certaine tolérance, voir insensibilité totale, à tous les membres d'un groupe de bactéries vis-à-vis d'une molécule particulière ou vis-à-vis d'une classe d'antimicrobiens.

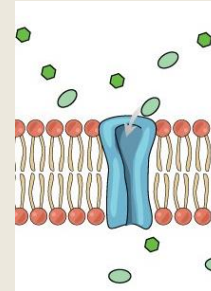
## Résistance intrinsèque

L'absence ou la réduction de sensibilité à un antibiotique peut être due à :

- (i) manque d'affinité du composé pour la cible bactérienne  
p.ex. faible affinité de l'acide nalidixine pour la gyrase des entérocoques

# RÉSISTANCE

## Résistance intrinsèque



### (ii) inaccessibilité de la molécule à la cellule bactérienne

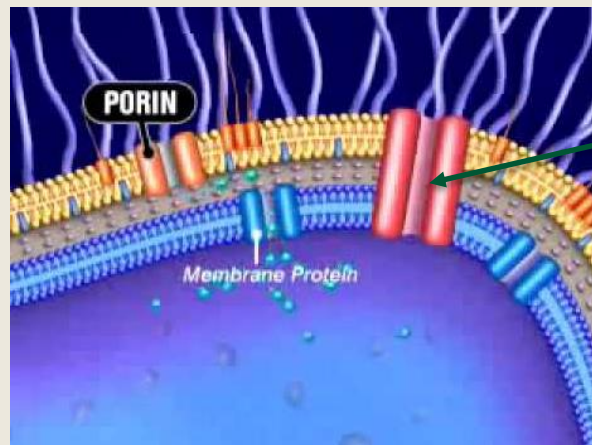
Au sein des Gram-négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent via des protéines transmembranaires (porines). Les molécules trop grandes ne peuvent pas pénétrer.

P.ex. la perméabilité des porines pour les pénicillines dépend de la taille, du caractère hydrophile et la charge électrique de la molécule.

# RÉSISTANCE

## Résistance intrinsèque

- (iii) expulsion de l'antibiotique par des pompes à efflux chromosomiques (p.ex. la résistance aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux quinolones chez *Pseudomonas aeruginosa*)

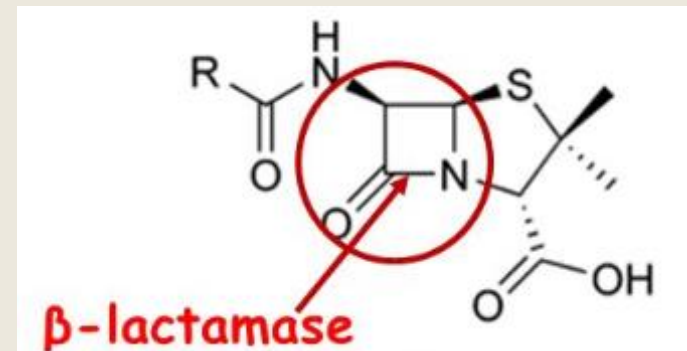


pompe à efflux

# RÉSISTANCE

## Résistance intrinsèque

- (iv) inactivation enzymatique innée de l'antibiotique  
p.ex. la production d'une beta-lactamase chez certains  
*Enterobacteriaceae*.



# RÉSISTANCE

## Résistance intrinsèque

(v) manque de cible

p.ex. la pénicilline agit sur la paroi cellulaire :  
les mycoplasmes sont résistants à la pénicilline à cause  
d'absence de paroi.



## Résistance acquise

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes.

On décrit deux phénomènes majeures à la base de l'acquisition de résistances par modifications du génome bactérien, à savoir:

- les mutations responsables des résistances endogènes
- l'acquisition horizontale de matériel génétique étranger responsable des résistances exogènes

## 1. Mutations

La résistance peut se développer par mutation chromosomique.

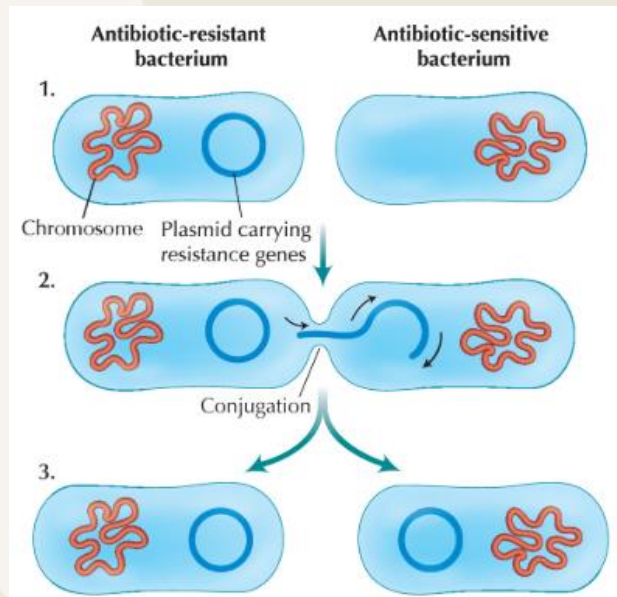
Les mutations chromosomiques sont rares.

La fréquence des mutations est augmentée par l'utilisation d'antibiotiques et est corrélée au rapport de la CMI à la concentration en antibiotique au site d'infection.

Ainsi, un dosage faible et inapproprié d'antibiotiques favorise le développement d'une résistance.

## 2. Mode de acquisition horizontale de matériel génétique

### i. Conjugation entre 2 cellules bactériennes:



Collignon P.J., *Med. J. Australia* 177: 325–329, © 2002 Australasian Medical Publi

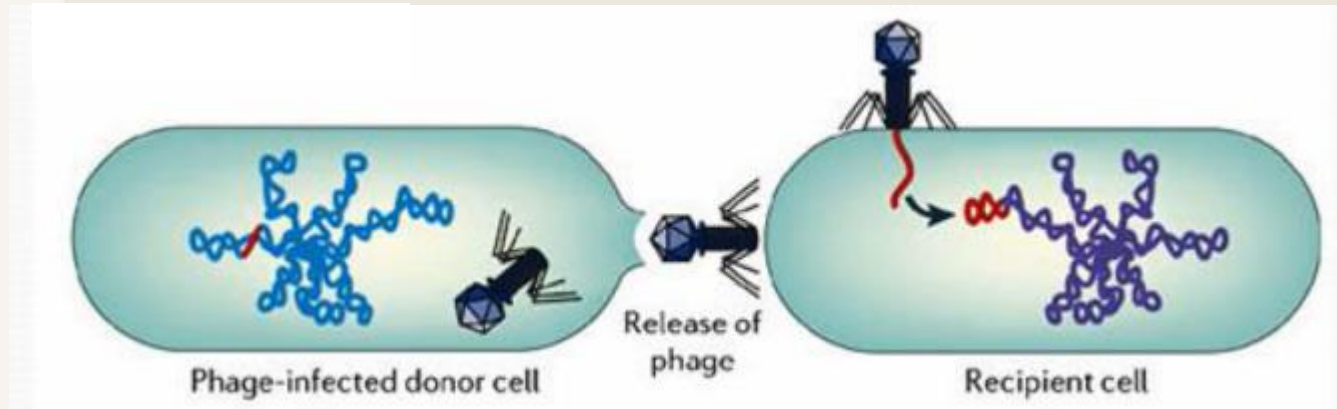
transfert de plasmides:

entre 2 bactéries de la même espèce, mais aussi entre espèces différentes

# RÉSISTANCE

Mode de acquisition horizontale de matériel génétique:

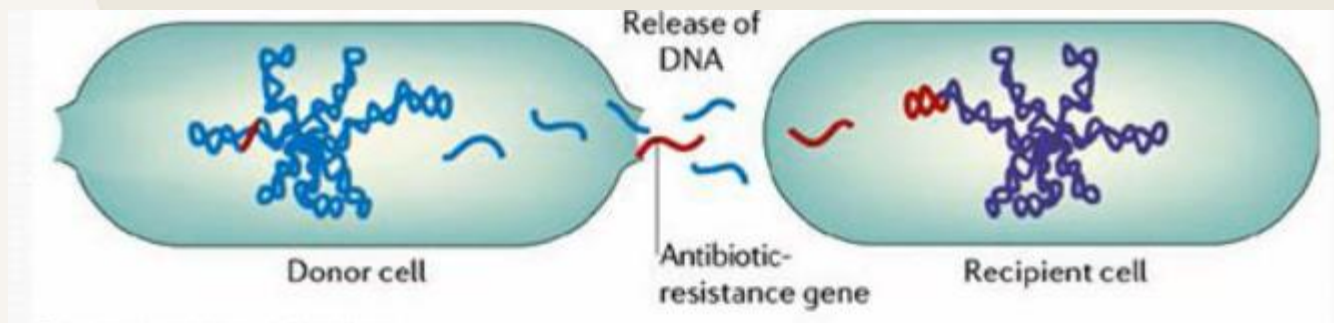
- ii. Transduction par des phages  
peuvent injecter des fragments de ADN  
= rarement décrit



# RÉSISTANCE

Mode de acquisition horizontale de matériel génétique:

- iii. transformation: lors de la mort d'une bactérie, l'ADN altéré, fragmenté et libéré, et qui contient éventuellement des gènes de résistance peut être récupéré par transformation et incorporé par recombinaison dans le génome des bactéries présentes dans le milieu.

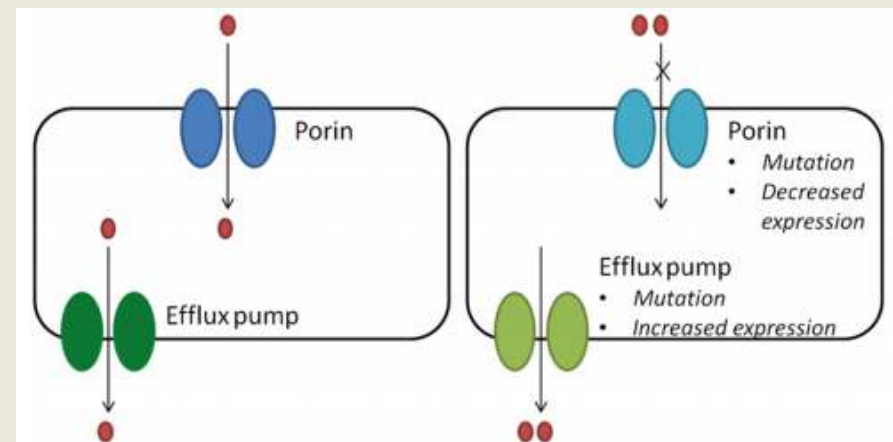


Trois types de base de mécanismes de résistance (acquise)

## 1. Réduction de l'accumulation intracellulaire du médicament

→ via les porines: pour un seule AB ou pour plusieurs ABs

- diminution de l'afflux
  - \*taille des pores réduite
  - \*moins de porines
- augmentation de l'efflux
  - p.ex. tétracyclines

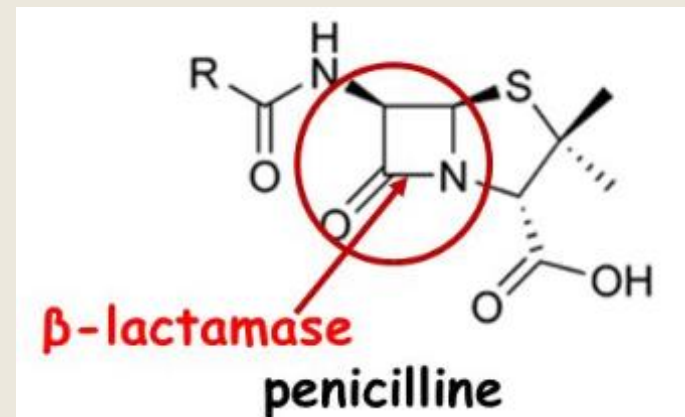


## 2. Inactivation enzymatique du médicament

Un gène code pour une enzyme qui inactive le médicament

L'enzyme modifie l'antibiotique par

- clivage ( $\beta$ -lactames)
- addition d'un groupement chimique, empêchant la fixation de l'antimicrobien sur sa cible (chloramphénicol)



## 3. Modification de la cible de l'antibiotique

- \* la cible est modifiée par une mutation ou des enzymes ainsi que l'AB ne peut plus s'y lier
- \* protection de la cible: des protéines couvrent la cible et l'AB peut pas s'y lier
- \* Introduction des cibles fausses: fixation de l'AB n'a pas d'effet

# RÉSISTANCE

| Classe d'antibiotique | Mécanisme de résistance                                                             |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Aminoglycosides       | Réduction de l'accumulation<br>Modification enzymatique                             |
| Bêta-lactamines       | Changement des PLPs<br>(protéines liant les pénicilines)<br>Dégradation enzymatique |
| Macrolides            | Modification du cible                                                               |
| Quinolones            | Modification du cible<br>Efflux                                                     |
| Tétracyclines         | Efflux<br>Modification du cible                                                     |
| Sulfamides            | Modification du cible                                                               |
|                       |                                                                                     |

Qu'est-ce que la résistance croisée ?

Résistance à deux médicaments liés ou non liés en raison d'un seul mécanisme biologique.

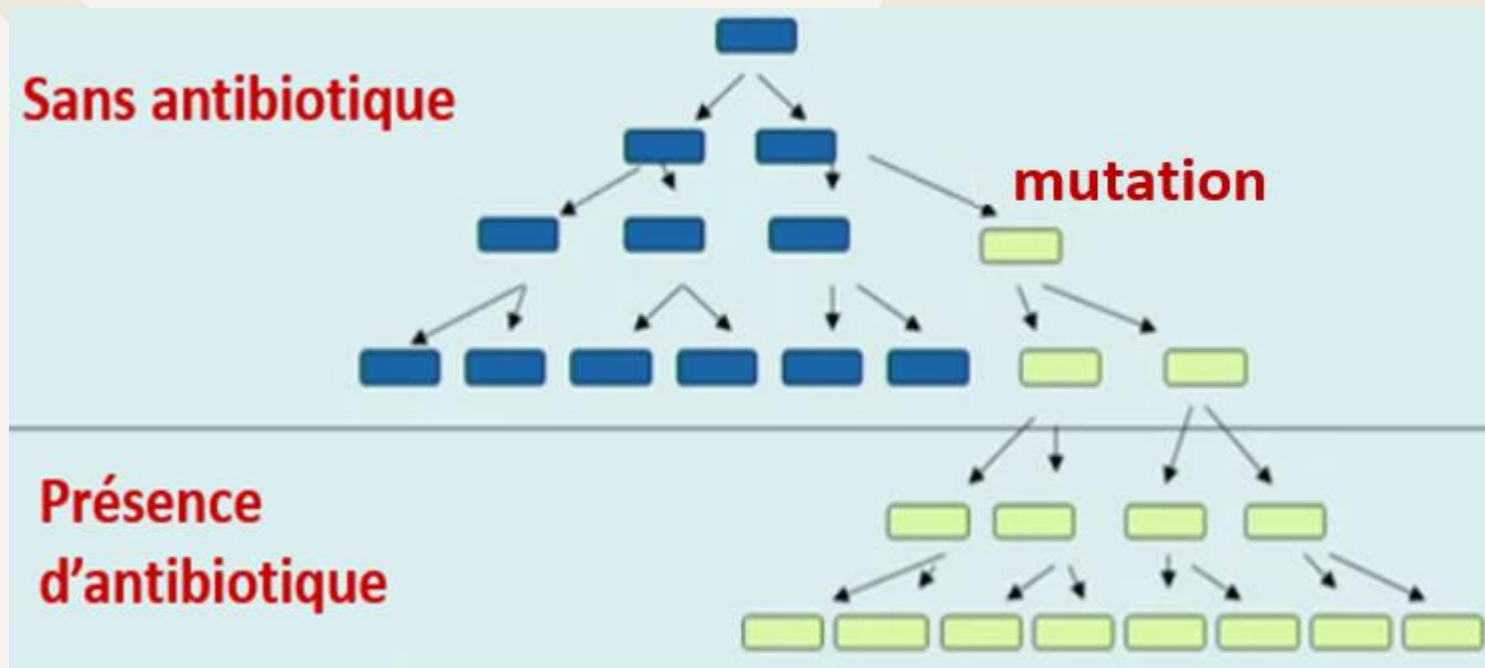
- p.ex. les enzymes modifiant les aminoglycosides qui peuvent conférer une résistance à plusieurs membres cette famille.
- ou la présence d'une pompe à efflux avec une large spectre d'activités (c'est-à-dire capable d'exporter différentes classes de médicaments).

Qu'est-ce que la co-résistance ?

Résistance à des médicaments non apparentés (tétracyclines et sulfamides) en raison de différents mécanismes de résistance situés dans le même élément génétique comme p.ex. une plasmide

# RÉSISTANCE

## Sélection de résistance

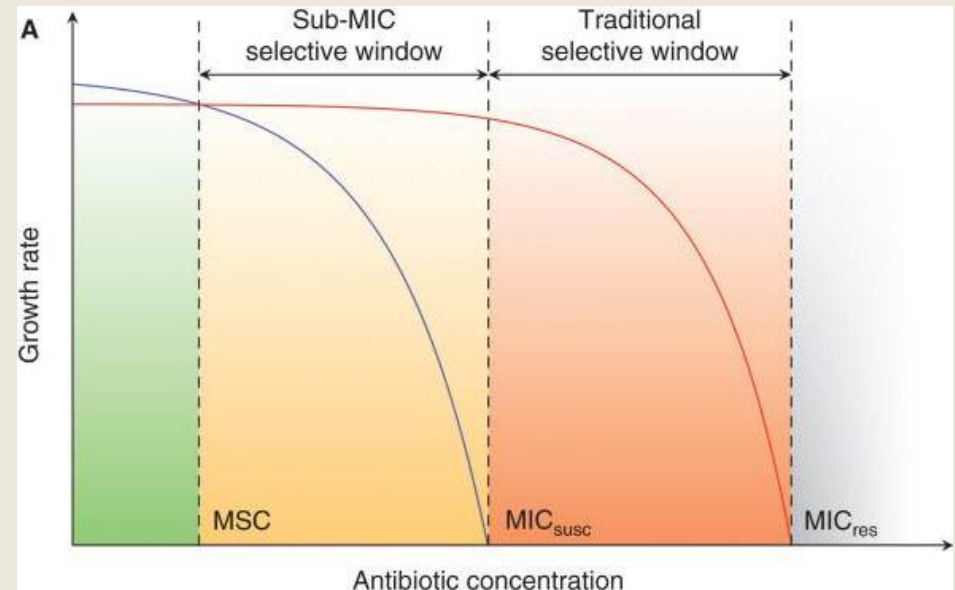


# RÉSISTANCE

## Sélection de résistance

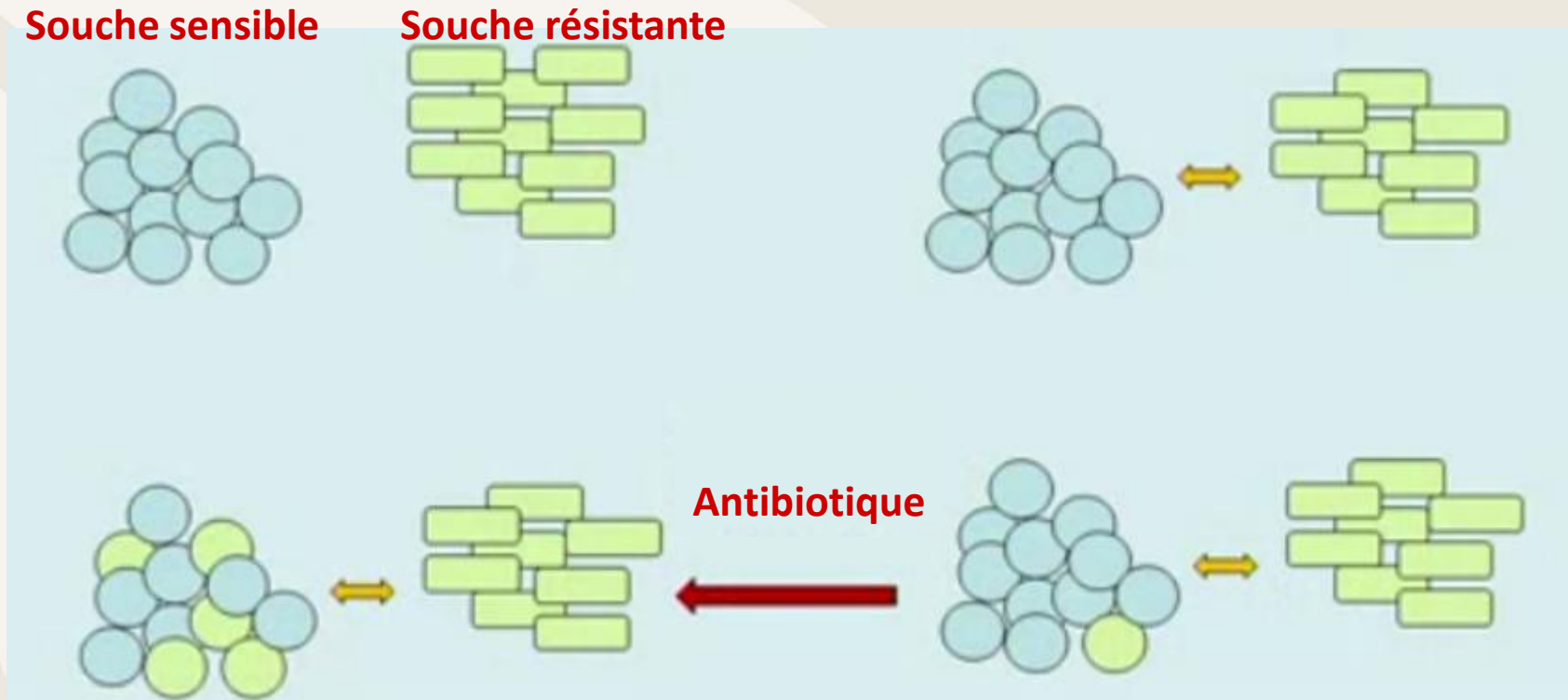
Une bactérie résistante a un avantage compétitif à toutes concentrations d'un antibiotique auquel la croissance de la souche sensible est inférieure à celle de la souche résistante.

→ même à des concentrations  $< \text{CMI}$ , les souches résistantes sont sélectionnées.



Sandegren, Ups J Med Sci. 2014 May; 119(2): 103–107.

# RÉSISTANCE

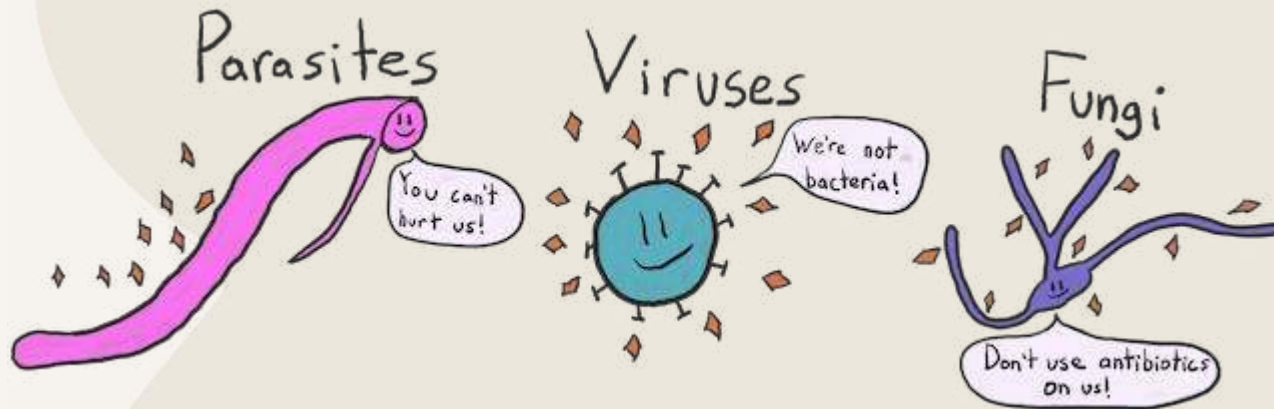


La fréquence des mutations augmente par l'utilisation d'antibiotiques et est corrélée au rapport de la CMI à la concentration en antibiotique au site d'infection.

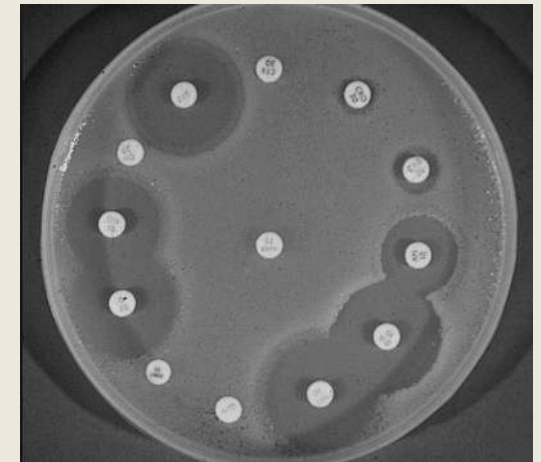
Ainsi, un dosage faible et inapproprié d'antibiotiques favorise le développement d'une résistance.

Comment prévenir l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens

1. Utilisez l'antimicrobien approprié pour une infection  
p.ex. pas d'antibiotiques en cas d'infections virales ou parasitaires



Comment prévenir l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens ?



2. Identifiez l'organisme causatif chaque fois si possible et choisissez l'antimicrobien qui cible l'organisme spécifique plutôt que de compter sur un antimicrobien à large spectre

Comment prévenir l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens ?

3. Utilisez la dose correcte.

La posologie sous-thérapeutique est associée à l'émergence de résistance

# RÉSISTANCE

Les causes de sousdosage :

- sous-estimation du poids vif de l'animal



Les causes de sousdosage :

- produit de qualité douteuse:
  - \* contient pas la quantité de principe actif comme indiquée
  - \* les doses recommandées sont trop faibles
    - donne l'impression fausse que le traitement est moins cher.

4. Terminer la durée appropriée du traitement antimicrobien  
→ ni trop court ni trop long

En général :

Continuer jusqu'à 1 jour après la disparition des symptômes

## 4. Evitez les 'cocktails' d'antibiotiques

plusieurs antibiotiques dans un mélange, souvent encore accompagné d'anti-inflammatoires

## ROTATION DES ANTIBIOTIQUES

Implique l'échange d'une classe d'antibiotiques avec ceux d'une autre classe, possédant

- un spectre d'activité similaire
- mais différents mécanismes de résistance aux antibiotiques

p.ex.  $\beta$ -lactamines, aminoglycosides et fluoroquinolones

## ROTATION DES ANTIBIOTIQUES

Le retrait d'une classe d'antibiotiques pendant une période prédéterminée limitera la pression sélective exercée par ces agents et donc l'émergence de résistances, permettant ainsi aux taux de résistance de se stabiliser, voire de diminuer, pendant la période de restriction et de permettre sa réintroduction à une date ultérieure avec son efficacité intacte.

Bien que la durée optimale pour chaque cycle n'a pas été déterminée, un mois peut être trop court, alors que  $\geq 4$  mois peut être trop long.

## « MIXING » DES ANTIBIOTIQUES

Dans un troupeau, traiter simultanément différents animaux avec des antibiotiques différents, avec un spectre d'activité similaire, mais différents mécanismes de résistance aux antibiotiques, pour traiter la même maladie.

## ROTATION OU « MIXING » ?

Conclusion dans la littérature récente:

ni rotation, ni « mixing », ne sont a priori meilleurs pour atténuer la sélection en fonction de la résistance aux antibiotiques.

## RECOMMENDATIONS

- Privilégier les mesures de prophylaxie sanitaire et médicale  
→ biosécurité et vaccinations
- Promouvoir les bonnes pratiques d'antibiothérapie vétérinaire  
→ formation des vétérinaires – information pour les éleveurs
- Renforcer les conditions d'établissement du diagnostic  
→ recours aux antibiogrammes: éviter les prescriptions inappropriées
- Lutter contre les pratiques illégales  
→ importations illicites de produits de qualité inférieure