

# **L'antibiorésistance en santé humaine**

**Où ? Quand ? Comment ?  
Quelles conséquences ?**

Pr Vincent Le Moing

Maladies infectieuses

CHU de Montpellier

# Cas clinique

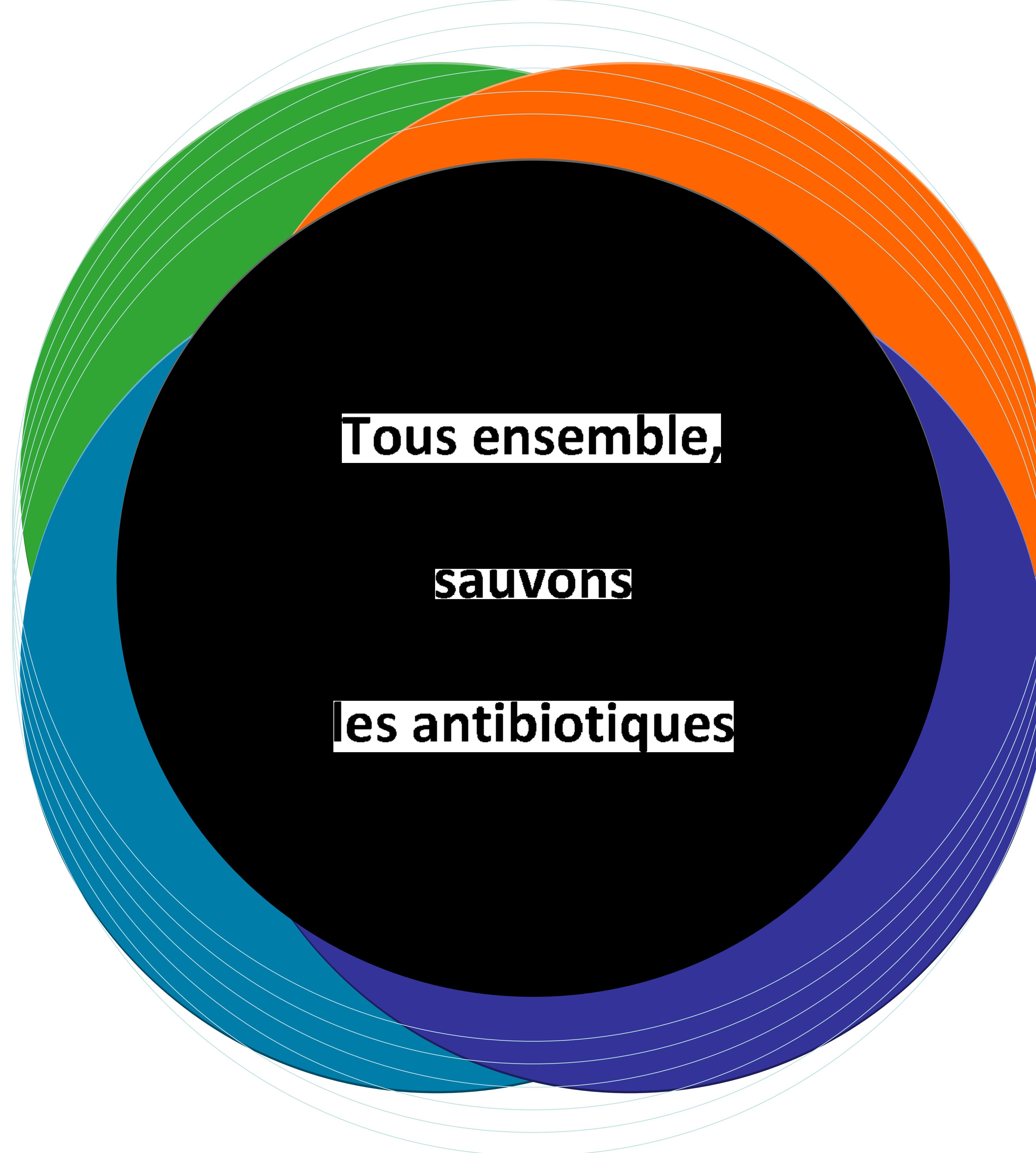
- Homme de 85 ans hospitalisé dans un service de soins de suite et de réadaptation en vue d'un retour à domicile dans les suites d'une pleurésie
- 18 janvier 2016: septicémie sur cathéter central à *Klebsiella pneumoniae* ultra-résistante porteuse d'une carbapénémase OXA-48
- Echec des traitements antibiotiques avec persistance de la septicémie et néphrotoxicité des antibiotiques (colistine-aminosides)
- Décès le 2 février 2016
- 30 patients contacts surveillés: 1 cas secondaire, colonisation asymptomatique

## ANTIBIOGRAMME

Germe : *Klebsiella pneumoniae*

N° : 1

| Antibiotiques                  | Résultat interprété | CMI  | Seuils CMI | Valeur du diamètre | Seuils de diamètre critiques | N° de lot | Date préparation |
|--------------------------------|---------------------|------|------------|--------------------|------------------------------|-----------|------------------|
| AMOXICILLINE                   | Résistant           | 32   | 4 - 8      | 6                  | 16 - 21                      | 150729F   | 01/17            |
| AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE | Résistant           | 32   | 4 - 8      | 6                  | 16 - 21                      | BD4363747 | 07/16            |
| CEFOTAXIME                     | Résistant           | >64  | 1 - 2      | 6                  | 23 - 26                      | 150320B   | 03/17            |
| TICARCILLINE                   | Résistant           | >512 | 8 - 16     | 6                  | 22 - 24                      | 150319D   | 06/16            |
| PIPERACILLINE + TAZOBACTAM     | Résistant           | 256  | 4 - 16     |                    | 18 - 22                      | 150213C   | 03/17            |
| CEFEPIME                       | Résistant           | >64  | 8 - 16     | 14                 | 17 - 21                      | 150706B   | 11/17            |
| CEFALOTINE                     | Résistant           | 128  | 8 - 32     | 6                  | 12 - 18                      | 150202A   | 02/17            |
| CEFOXITINE                     | Intermédiaire       | >8   | 8 - 32     | 20                 | 15 - 22                      | 150708A   | 08/17            |
| CEFTRIAXONE                    | Résistant           | >64  | 1 - 2      | 6                  | 23 - 26                      | 150803A   | 08/17            |
| CEFTAZIDIME                    | Résistant           | >64  | 1 - 4      | 9                  | 21 - 26                      | 141231A   | 08/16            |
| CEFIXIME                       | Résistant           | >64  | 1 - 2      | 6                  | 22 - 25                      | 150205B   | 03/17            |
| IMIPENEME                      | Intermédiaire       |      |            |                    |                              | 151009B   | 12/17            |
| IMIPENEME (CMI)                | Intermédiaire       | 3    | 2 - 8      |                    | 0 - 0                        |           |                  |
| ERTAPENEME                     | Résistant           |      |            |                    |                              | BD5182645 | 07/17            |
| ERTAPENEME (CMI)               | Résistant           | 32   | 0.5 - 1    |                    | 0 - 0                        |           |                  |
| GENTAMICINE                    | Résistant           | 128  | 2 - 4      | 6                  | 16 - 18                      | 150220A   | 10/17            |
| TEMOCILLINE *                  | Résistant           | 1024 | 8 - 8      |                    | 20 - 20                      |           |                  |
| AMIKACINE                      | SENSIBLE            | 2    | 8 - 16     | 21                 | 15 - 17                      | 150707A   | 01/18            |
| PEFLOXACINE                    | Résistant           | >32  | 1 - 4      | 6                  | 16 - 22                      | 140120C   | 02/16            |
| NORFLOXACINE                   | Résistant           |      | 0.5 - 1    |                    | 22 - 25                      |           |                  |
| OFLOXACINE                     | Résistant           |      | 0.5 - 1    |                    | 22 - 25                      |           |                  |
| CIPROFLOXACINE                 | Résistant           |      | 0.5 - 1    |                    | 22 - 25                      |           |                  |
| TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES     | Résistant           | >512 | 40 - 160   | 6                  | 13 - 16                      | 150313A   | 09/17            |
| FOSFOMYCINE                    | SENSIBLE            | <=32 | 32 - 32    | 14                 | 14 - 14                      | 150903R   | 10/17            |



Rapporteurs : Dr Jean CARLET et Pierre LE COZ

[www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)





**158 000 infections  
à bactéries  
multirésistantes  
en France**



**12 500 décès liés  
à une infection  
à bactéries  
multirésistantes  
en France**



**Entre 71 et 441  
millions d'euros de  
surconsommation  
d'antibiotiques  
en France**



**Une recherche et  
des financements  
pour la lutte contre  
l'antibiorésistance  
peu coordonnés**



**Aucun nouvel  
antibiotique avec  
un nouveau  
mécanisme d'action  
n'a été développé  
depuis 20 ans**



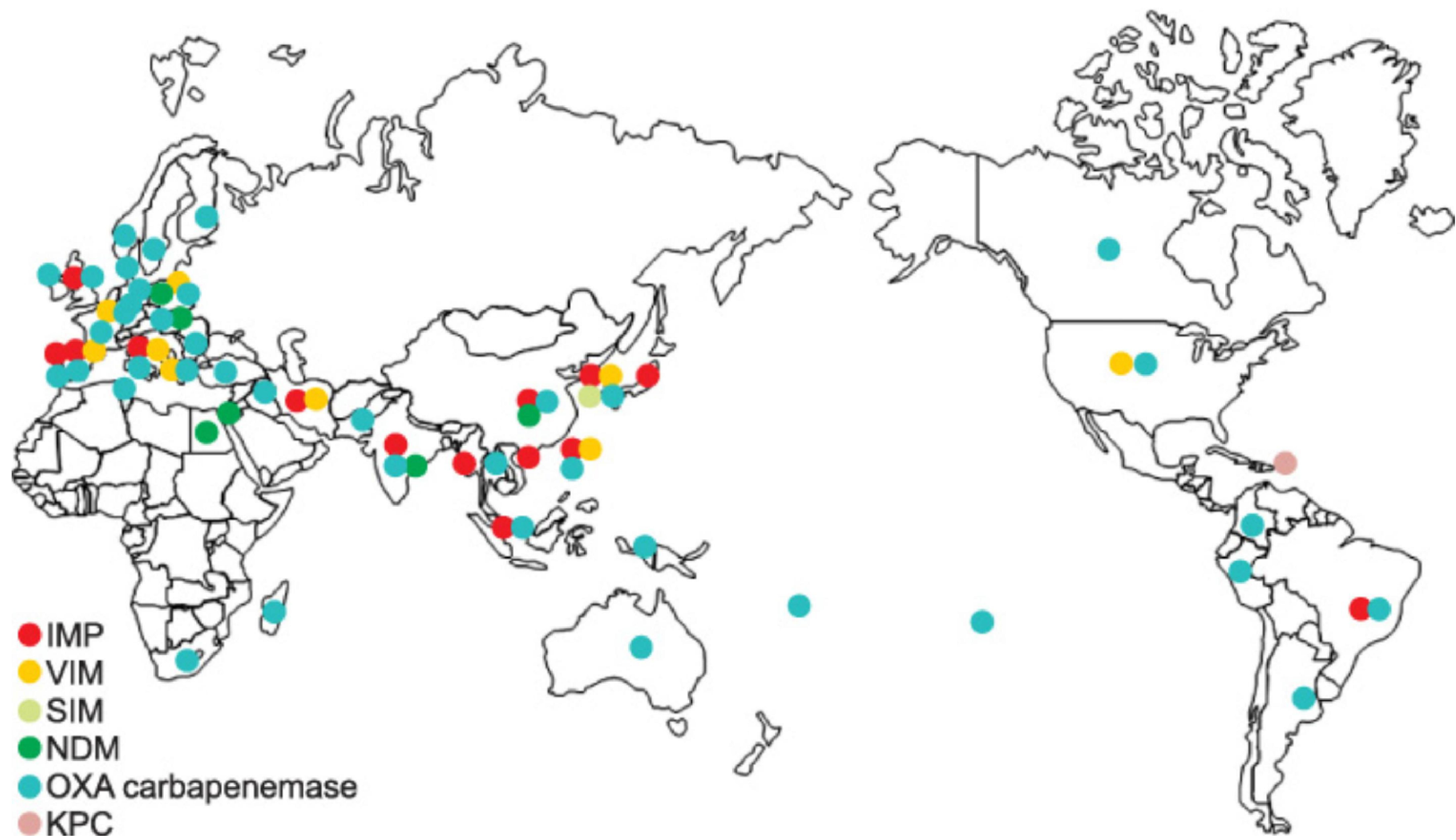
**L'augmentation  
des résistances  
est liée en grande  
partie à la pollution  
et aux activités  
humaines**

# **DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

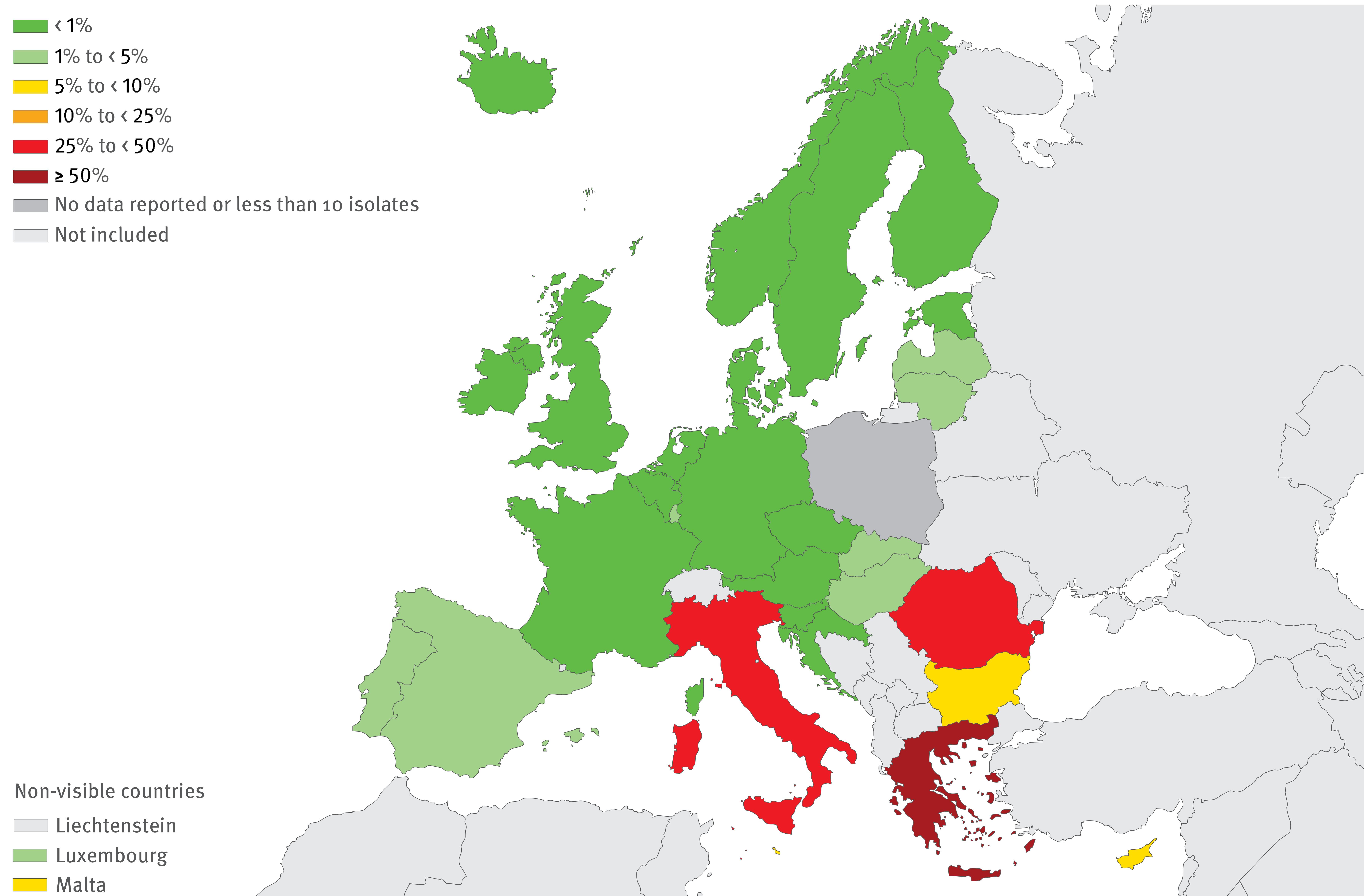
# Carbapénémases

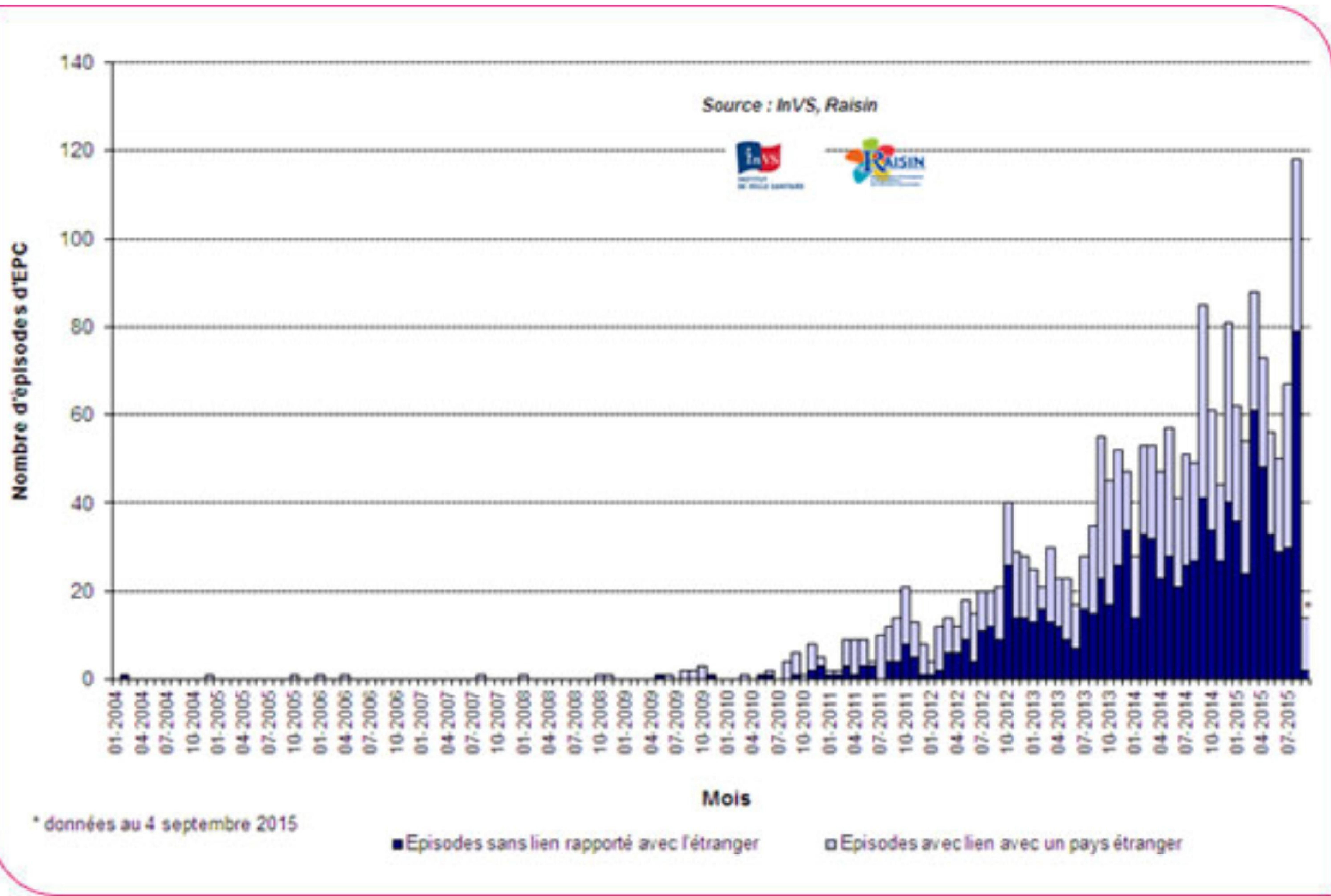
- Hydrolyse des carbapénèmes, souvent associée à de multiples autres résistances: souches toto-résistantes
- Dissémination mondiale
- Pas de données fiables en Afrique mais semblent encore rares
- Amérique latine: 6-8% (données hospitalières)
- Inde: 20-55% (pneumonies hospitalières)

## Dissémination clonale mondiale des carbapénémases



**Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014**

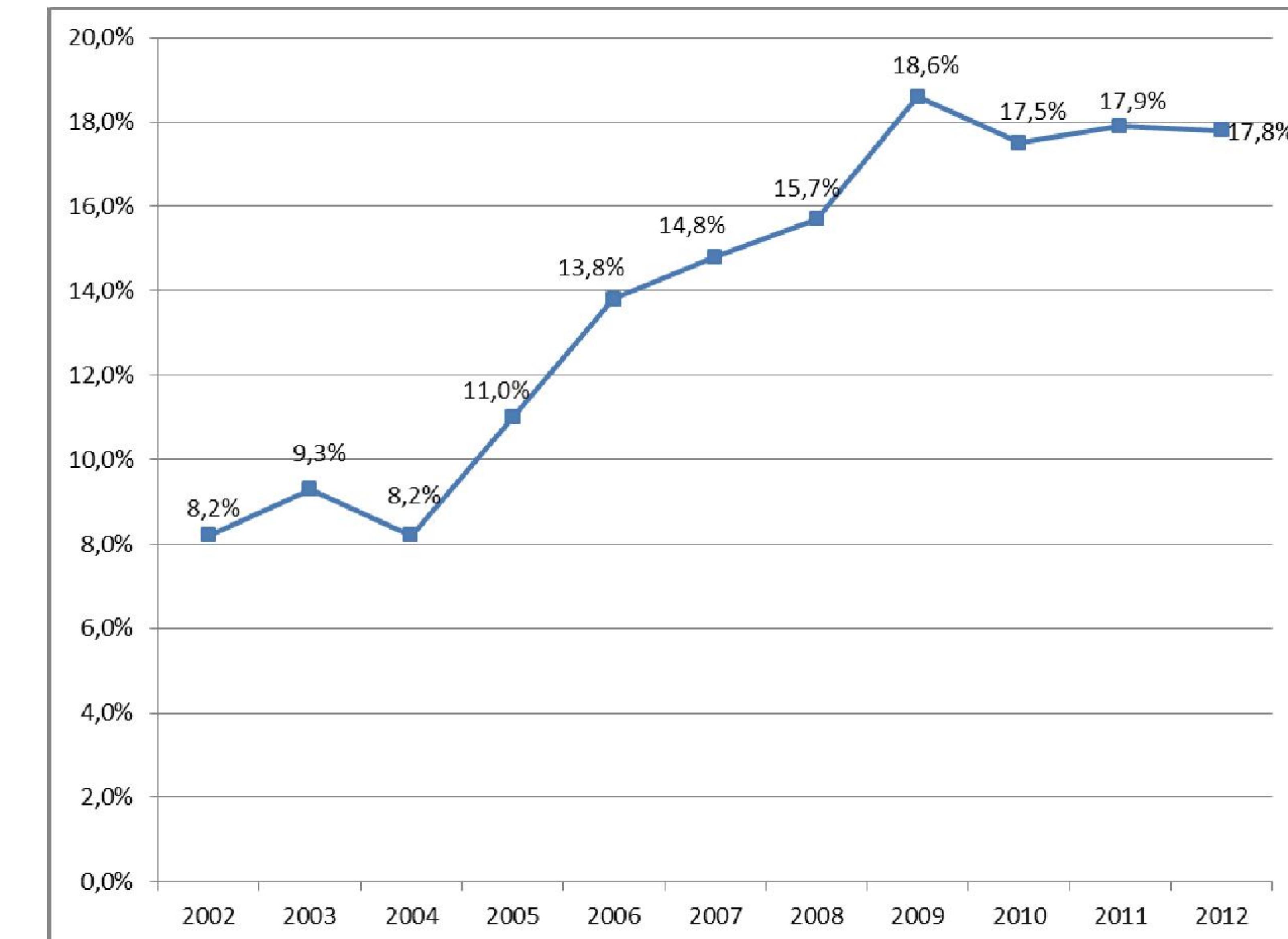
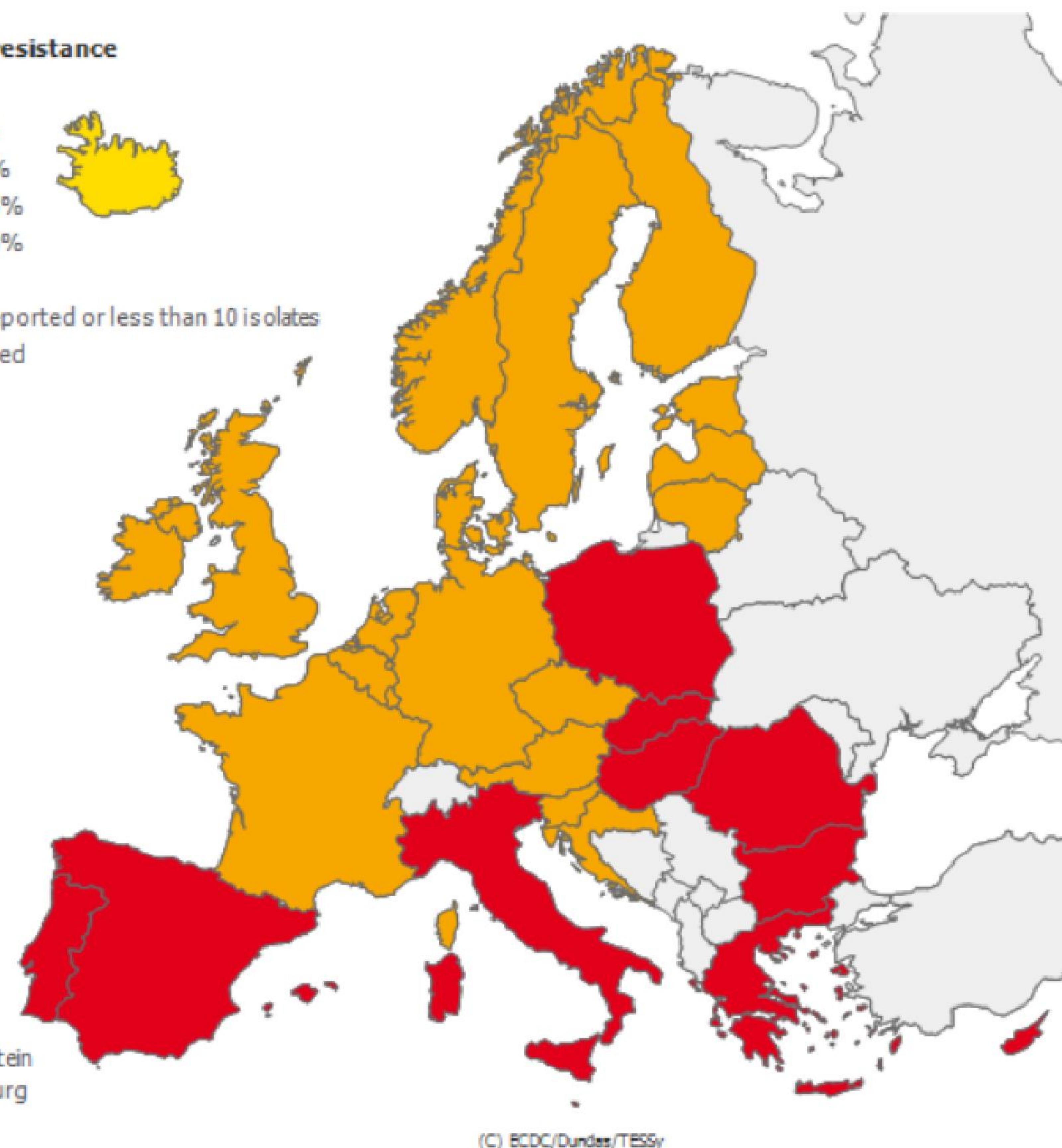
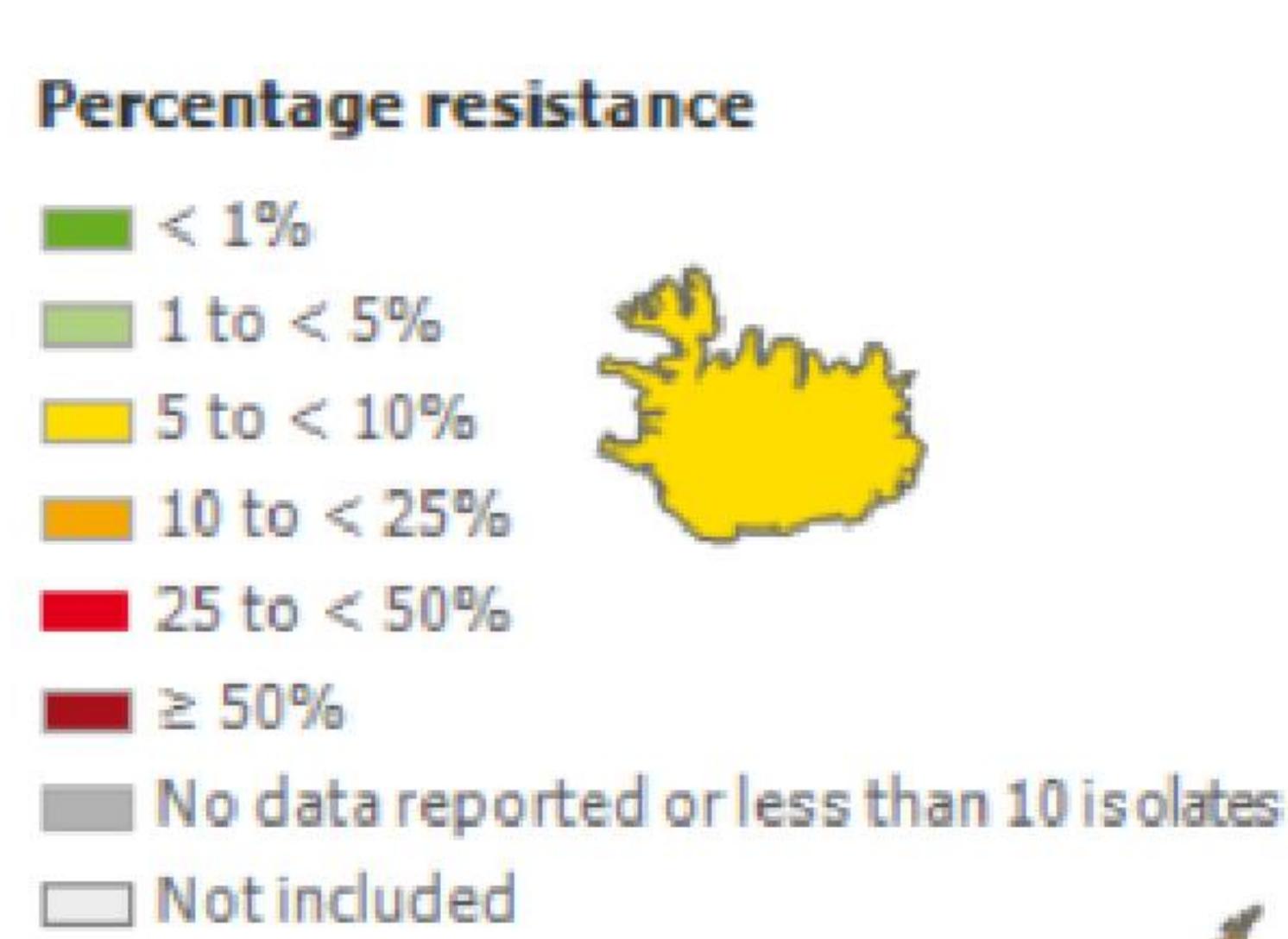




# Résistances : *E. coli*



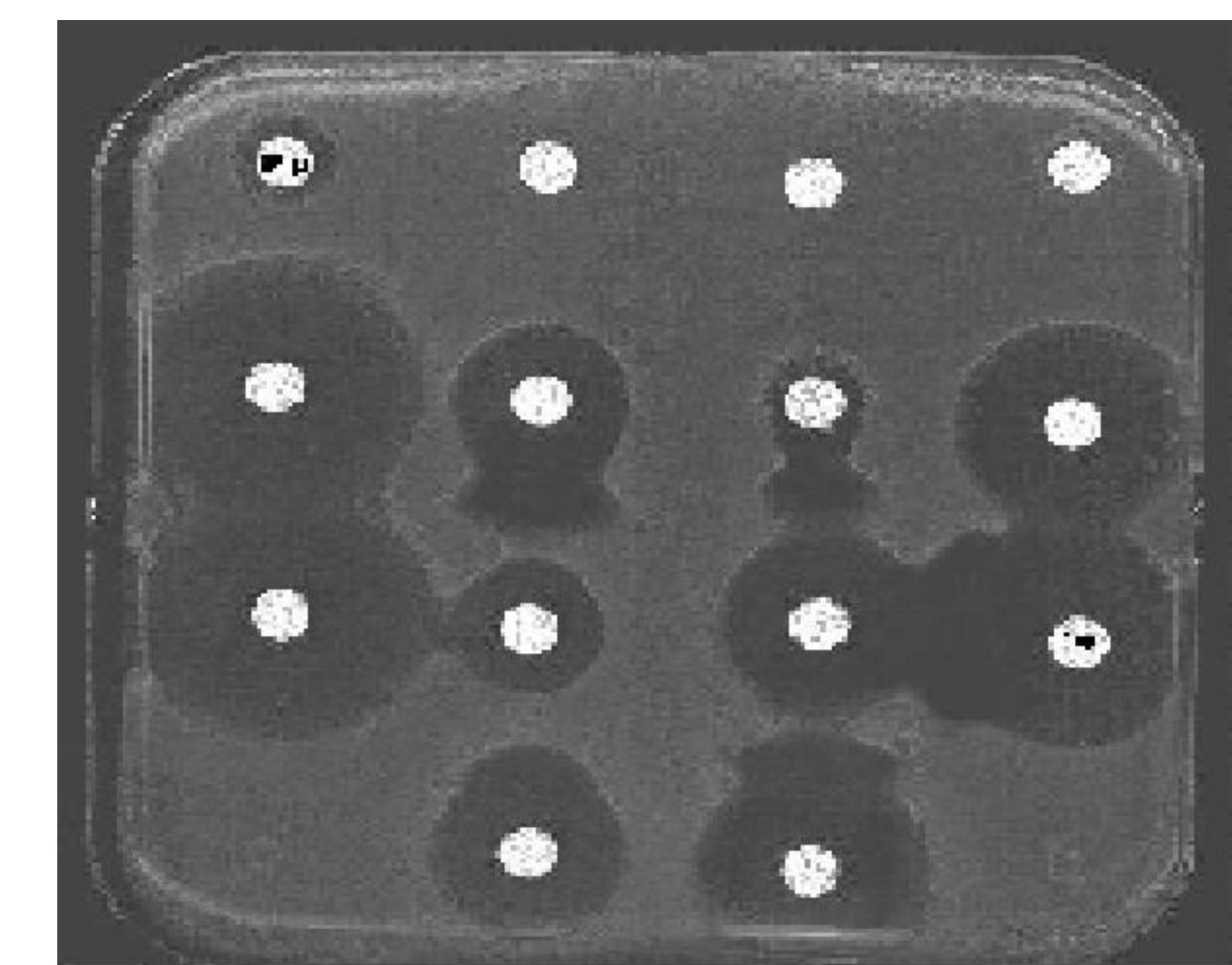
## Proportion of Fluoroquinolones Resistant (R) *Escherichia coli* Isolates in Participating Countries in 2012



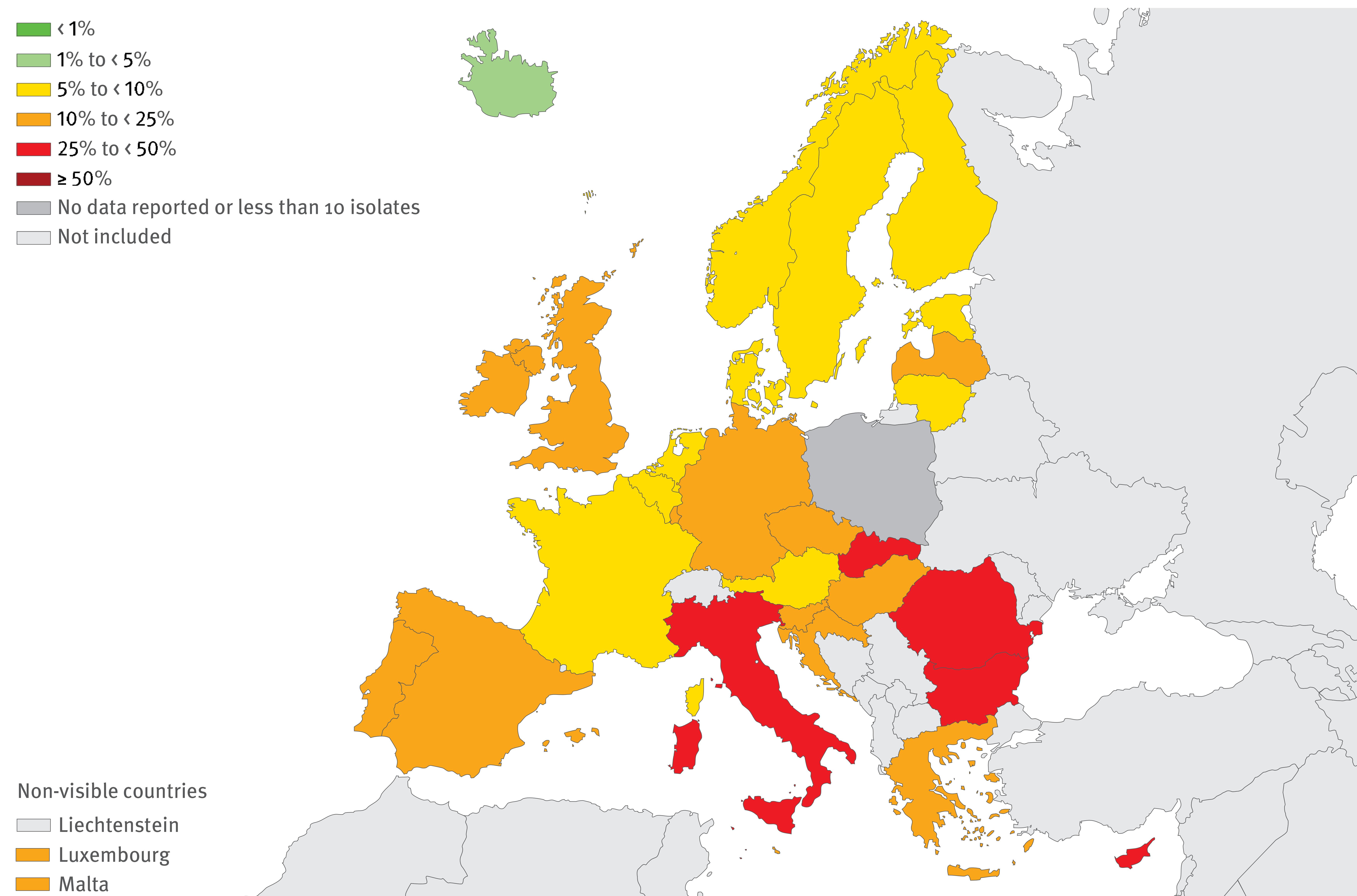
% de souche d' *E.coli* résistantes aux FQ en France entre 2002 et 2012

# Entérobactéries résistantes aux C3G (BLSE)

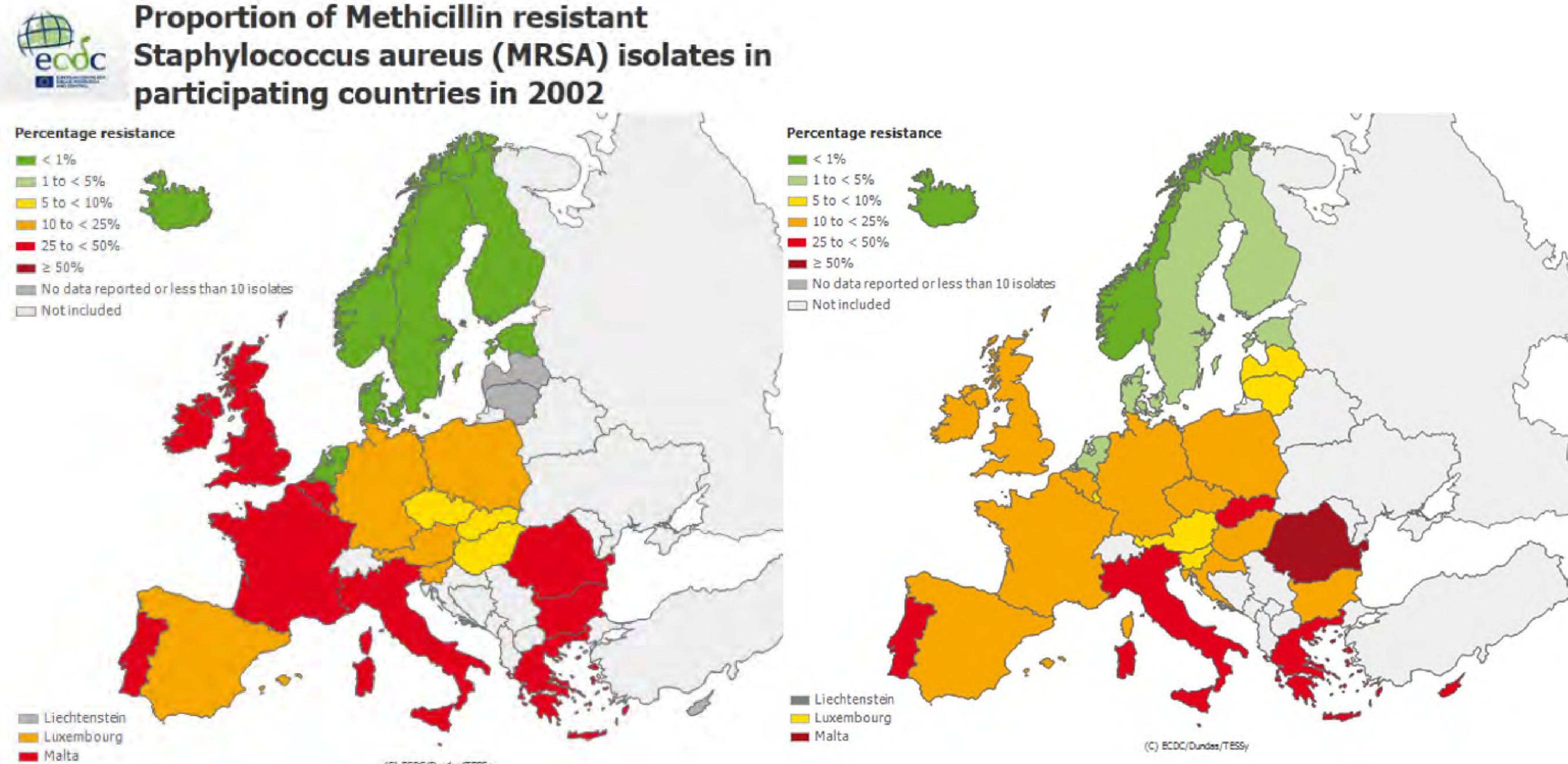
- Dissémination mondiale
- Fréquence très variable et mal mesurée en-dehors d'Europe
- *Klebsiella pneumoniae* > *Escherichia coli*
- Facteurs de risque:
  - exposition aux antibiotiques large spectre à effet sur le microbiote intestinal
  - infections liées aux soins
  - infections urinaires ou digestives
- Résistances associées, notamment cotrimoxazole, fluoroquinolones



**Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014**



# **SARM – Diminution, résultat de la lutte contre la transmission croisée**

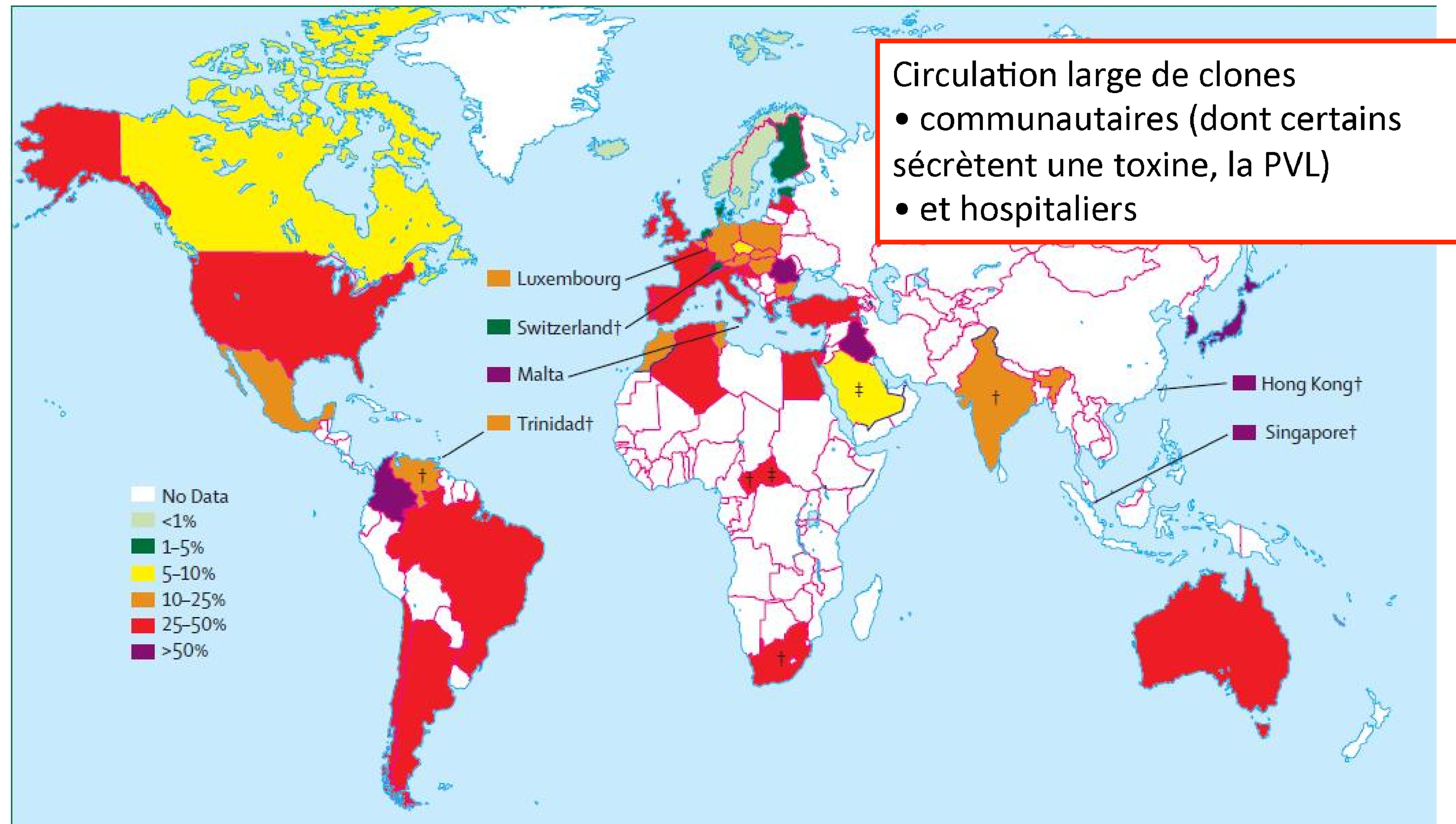


**2002 : 32,95%**

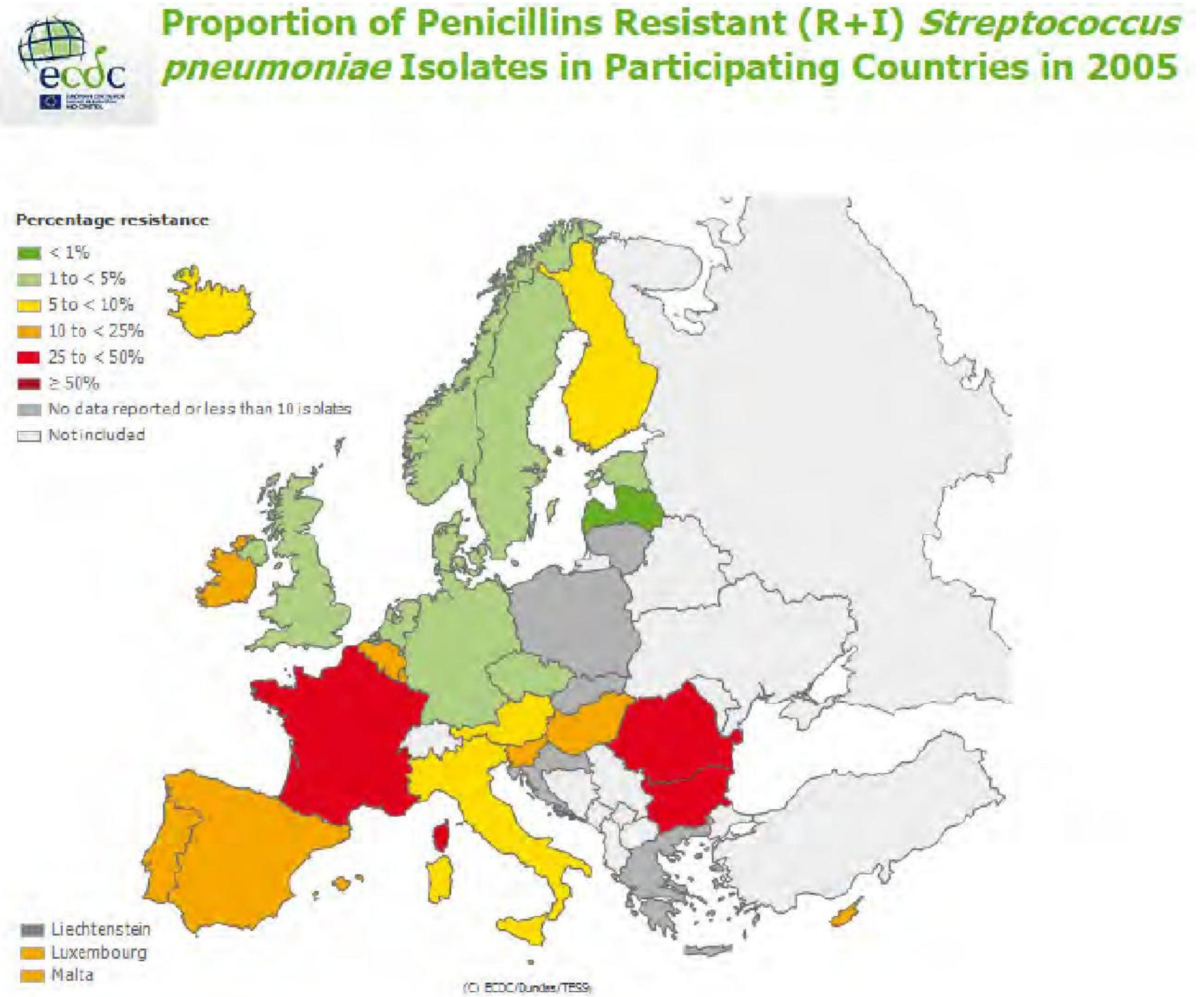
**2013 : 17,1%**

European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

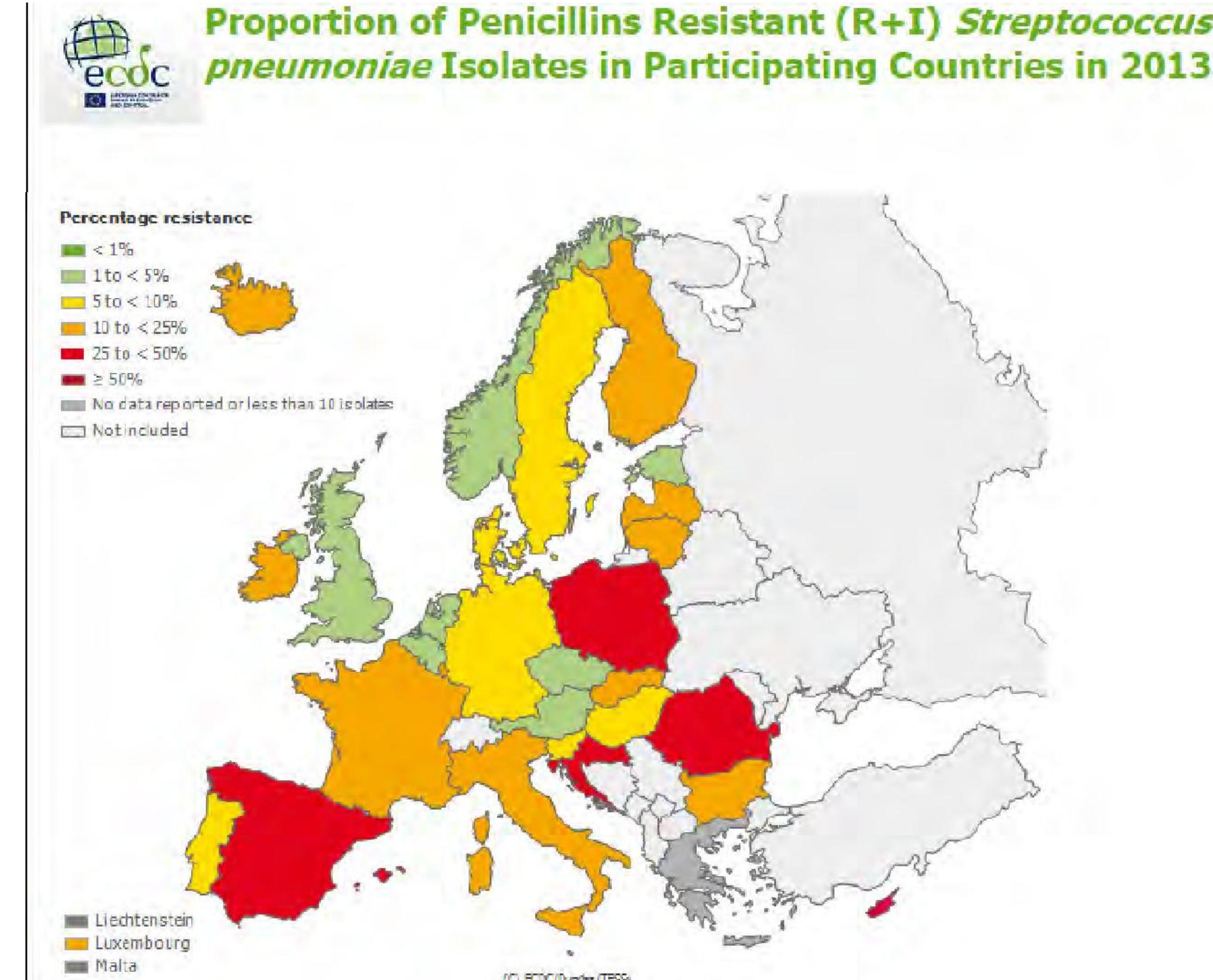
# *S. aureus* résistant à la méthicilline



# Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline



2005 : 36%



2013 : 22%

European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

**Vaccination et réduction de la consommation antibiotiques chez l'enfant**

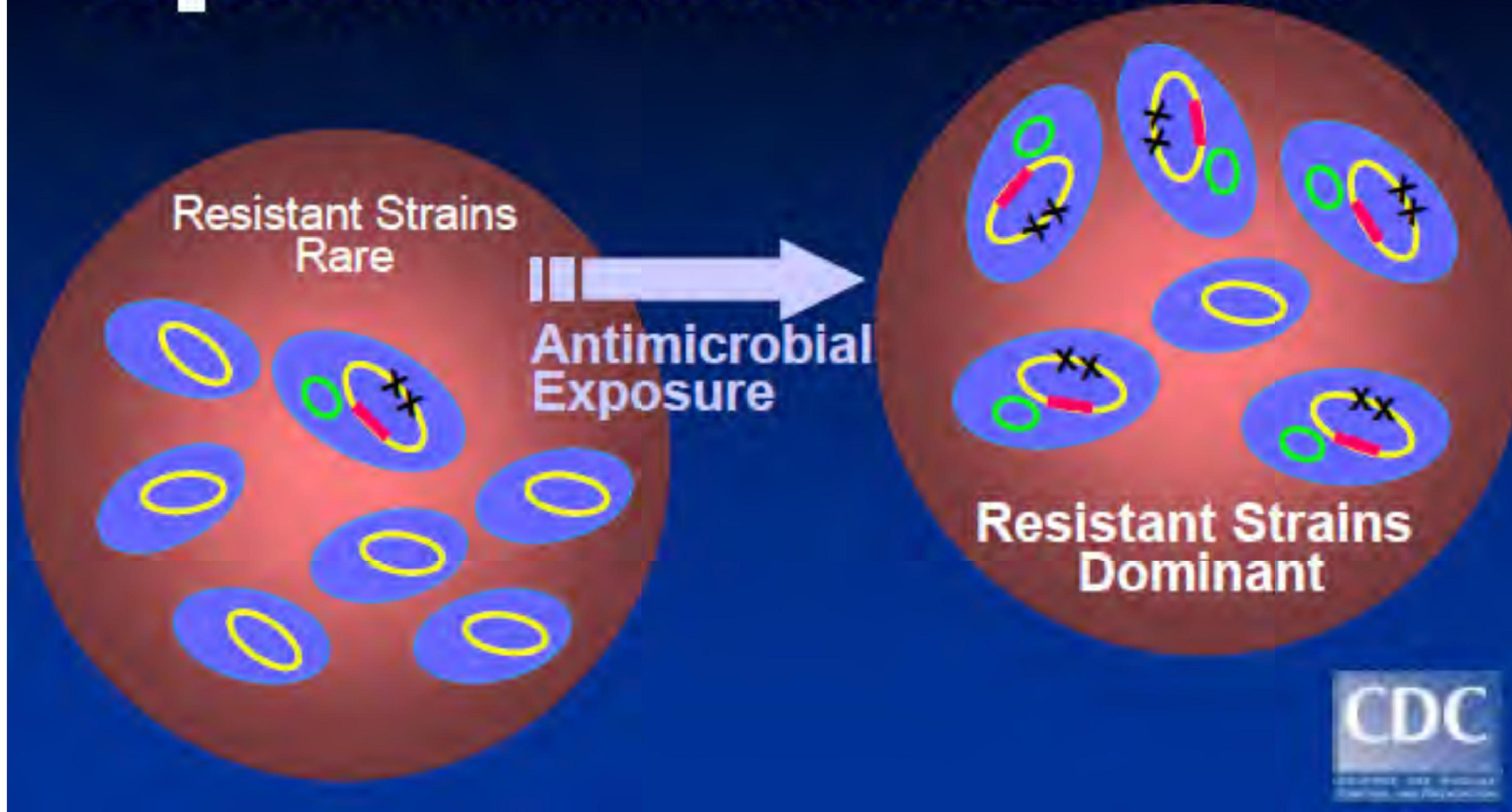
**LA RÉSISTANCE COMMENT ÇA  
MARCHE ?**

# **La consommation des antibiotiques est responsable de la sélection des résistances**

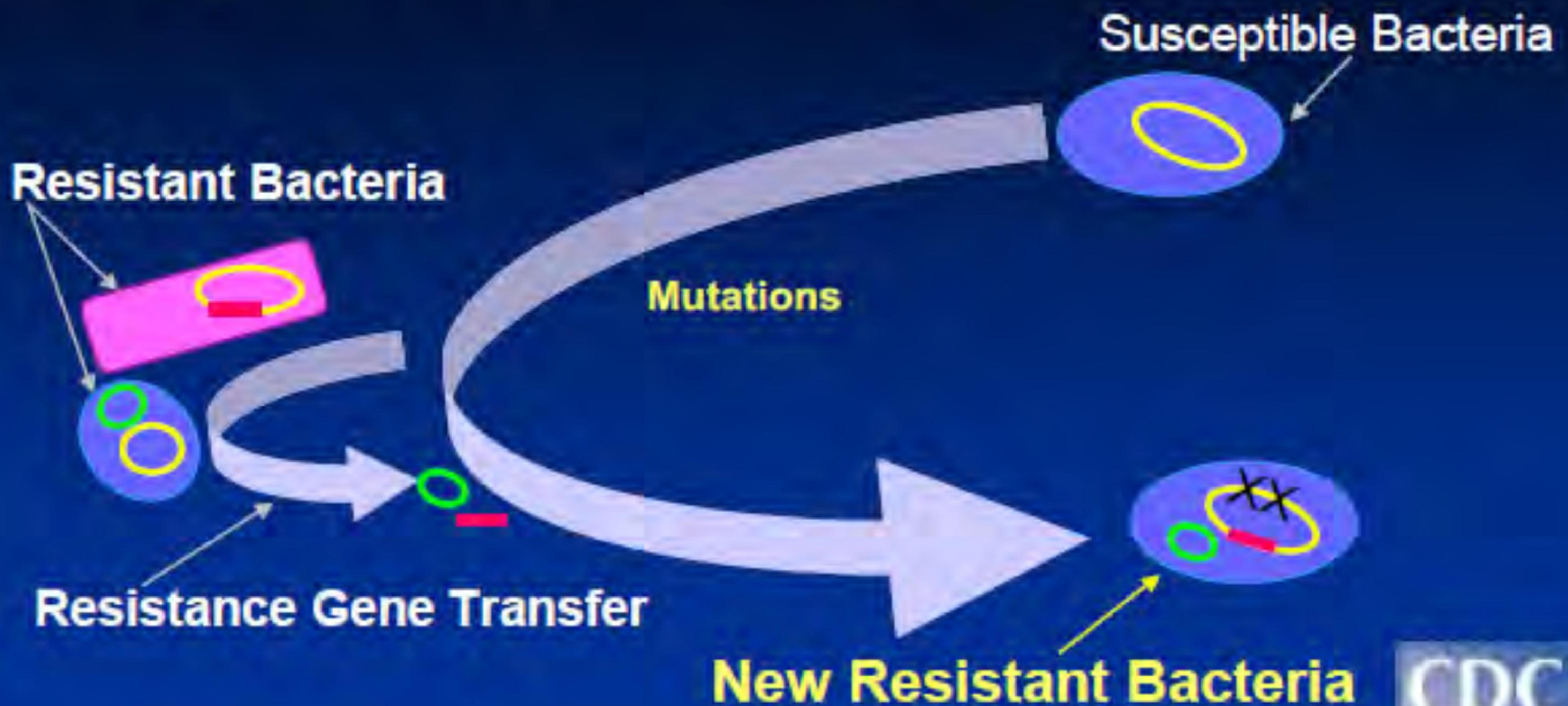
De nombreuses études montrent une association entre consommation d'AB et prévalence de la résistance aux AB:

- Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et consommation de céphalosporines orales chez les enfants (années 1990)
- Entérobactéries (*E. coli* et *K. pneumoniae*) résistantes aux C3G (BLSE) et consommation de fluroquinolones et de C3G

## Selection for antimicrobial-resistant Strains



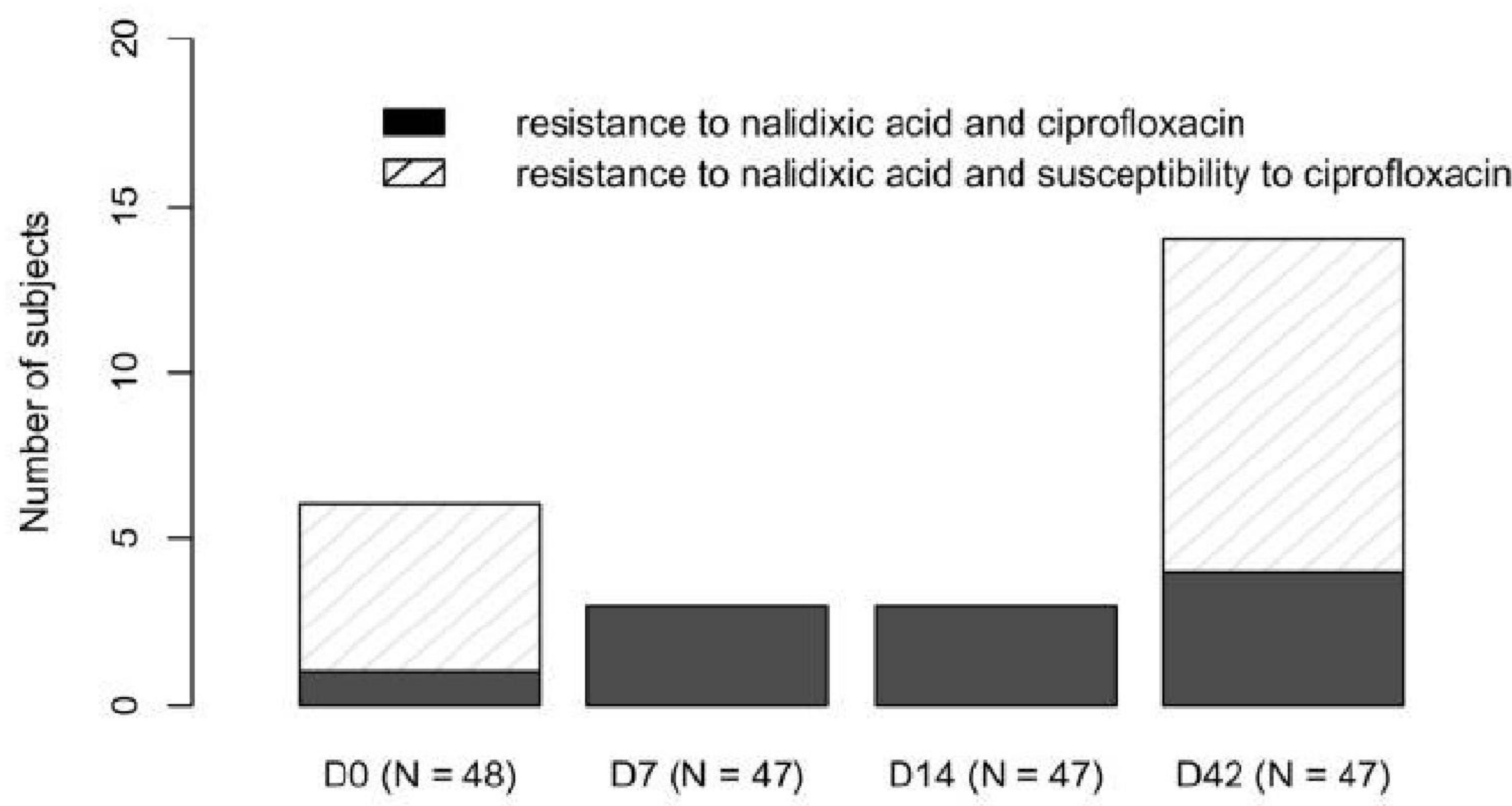
# Emergence of Antimicrobial Resistance



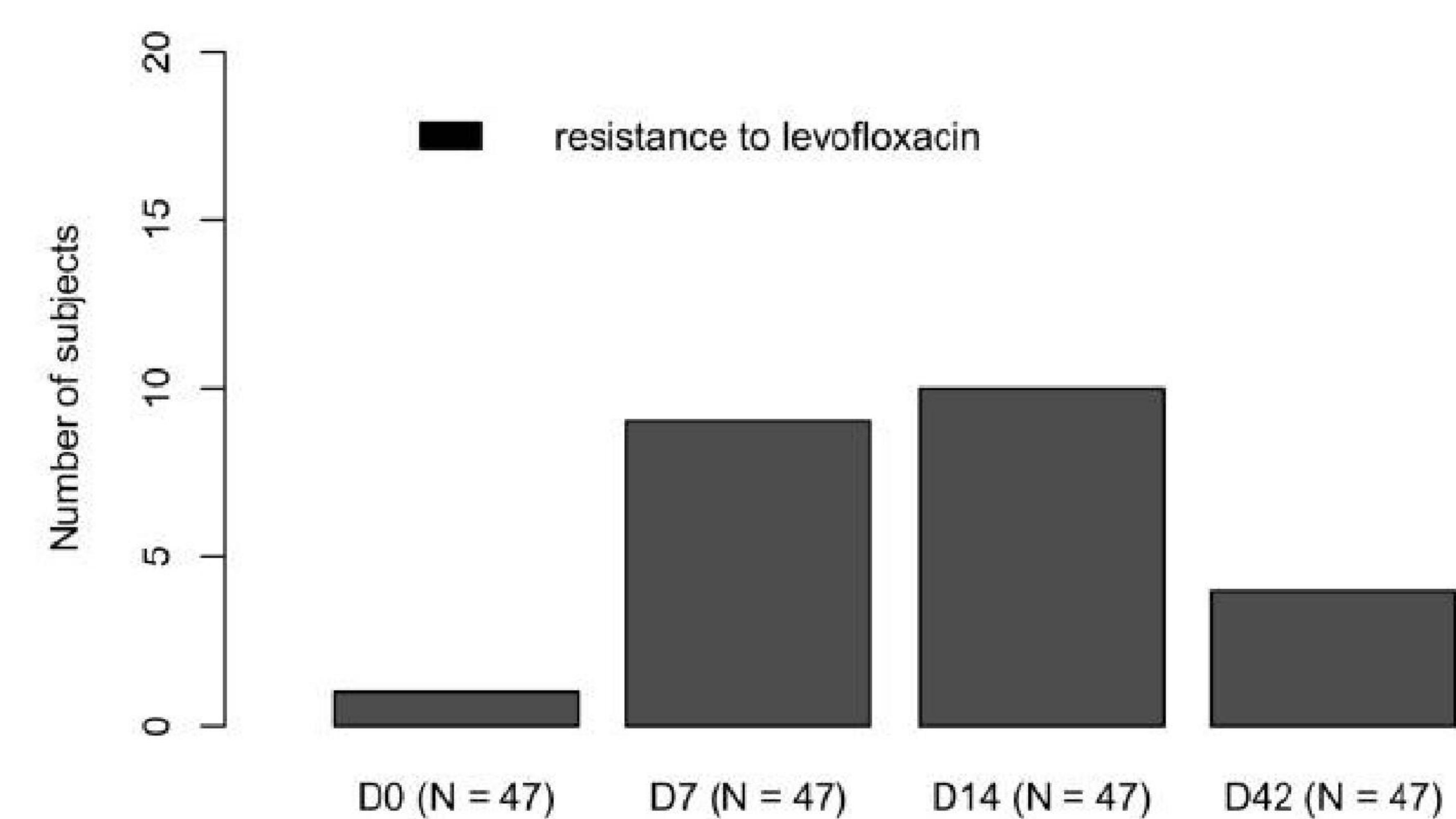
# Les fluoroquinolones ont un impact rémanent sur le microbiote des sujets traités

Fantin B. et al., J Infect Dis 2009

48 volontaires sains traités par 14 jours de ciprofloxacine à posologies variables



Microbiote fécal



Microbiote pharyngé

# Effet des antibiotiques sur le microbiote fécal

- Diminution de l'**effet barrière**, principalement des bactéries anaérobies, contre la colonisation par des bactéries exogènes, comme les entérobactéries résistantes
- **Sélection des gènes de résistance présents** dans le microbiote par élimination des bactéries sensibles
- Ces effets dépendent:
  - de la diffusion des antibiotiques dans les selles
  - du spectre des antibiotiques

# Dissémination environnementale des gènes de résistance

Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study

*Lancet Infect Dis 2011;  
11: 355–62*

Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore, Mark A Toleman

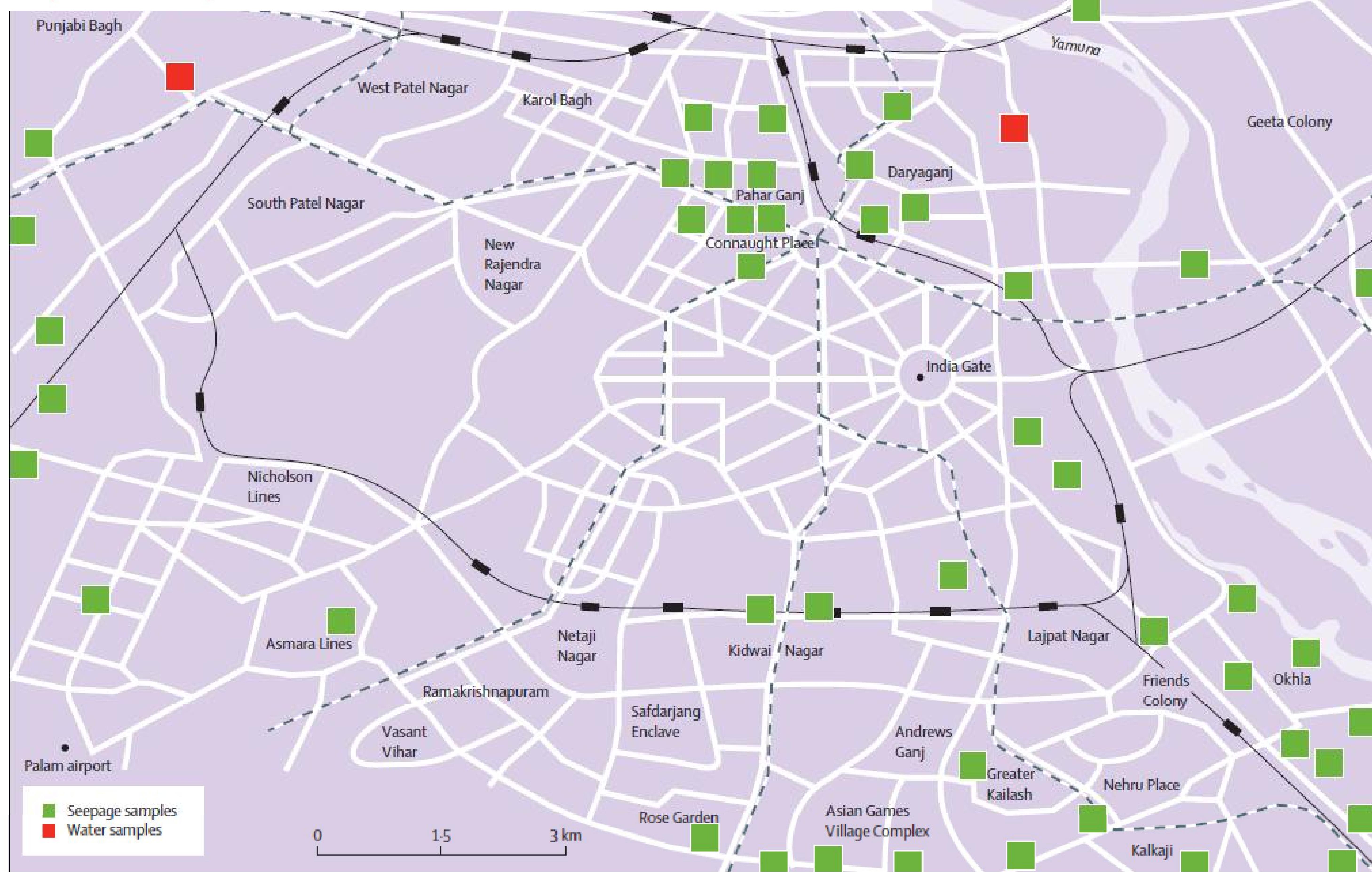
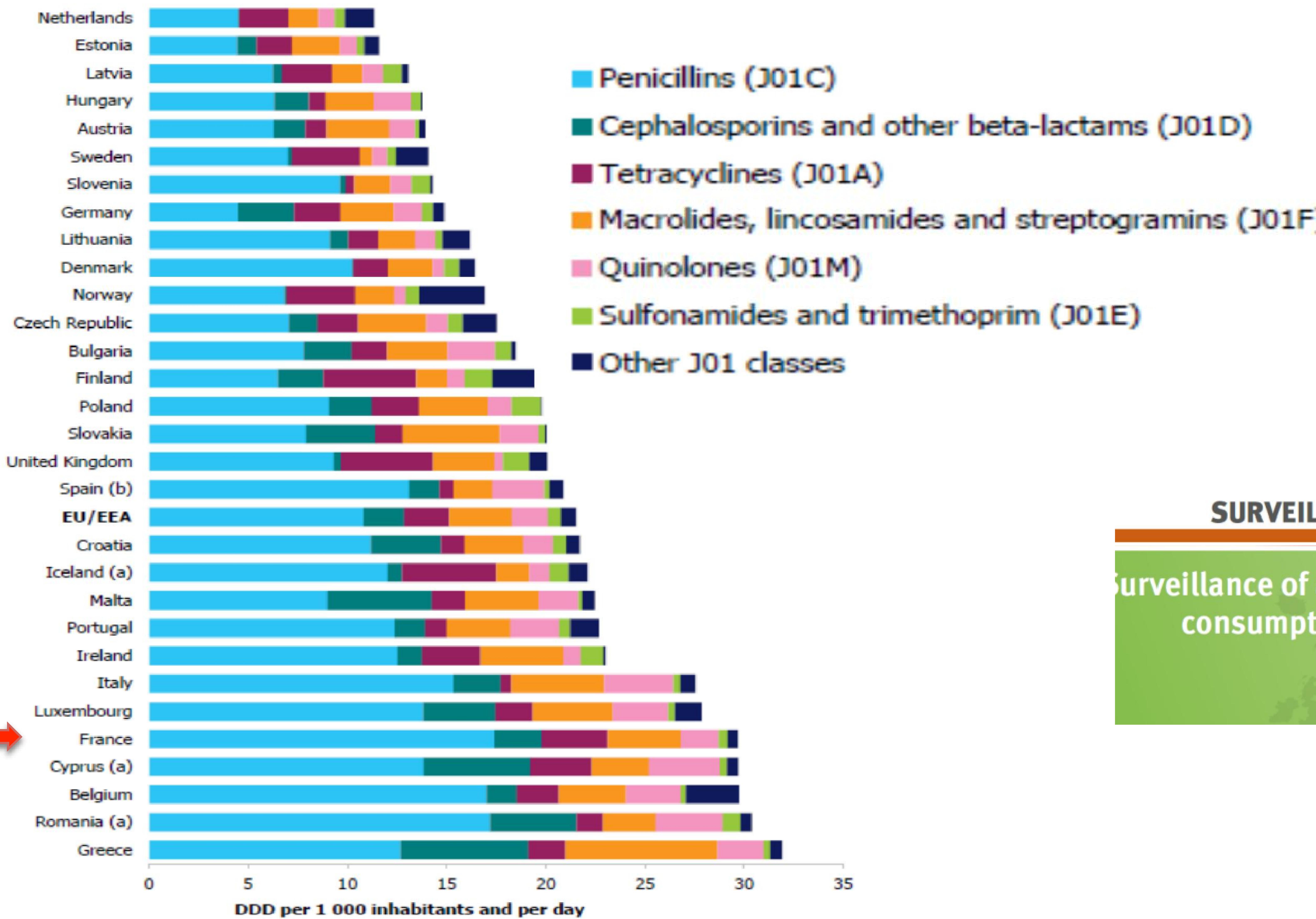


Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

# Consommation en DDJ/1000 habitants/jours 2012 des antibiotiques systémiques utilisés dans les pays de l'Union Européenne (en ville)

**Figure 3.1. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2012, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day**



**SURVEILLANCE REPORT**

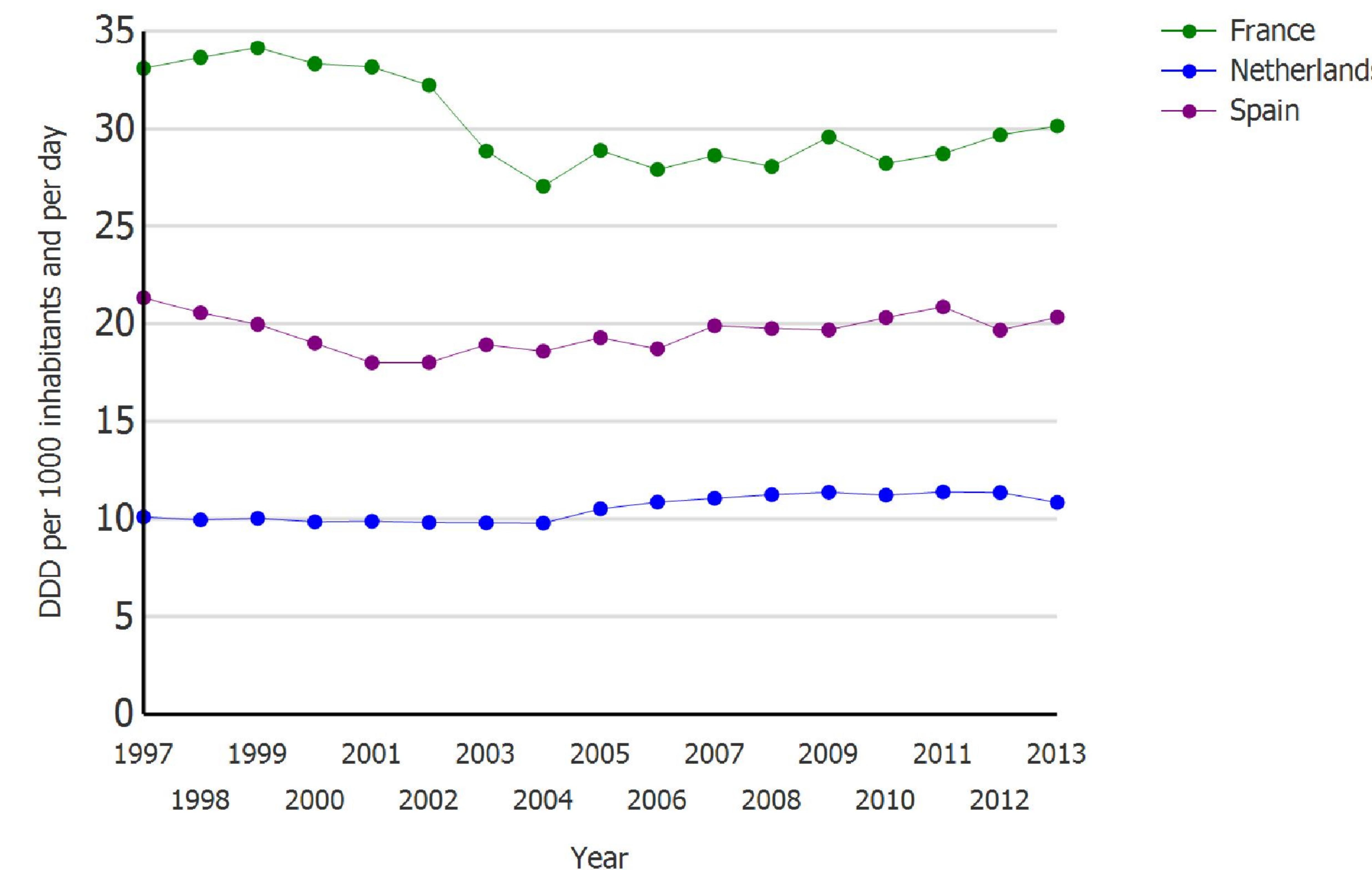
**Surveillance of antimicrobial consumption in Europe**

**2012**

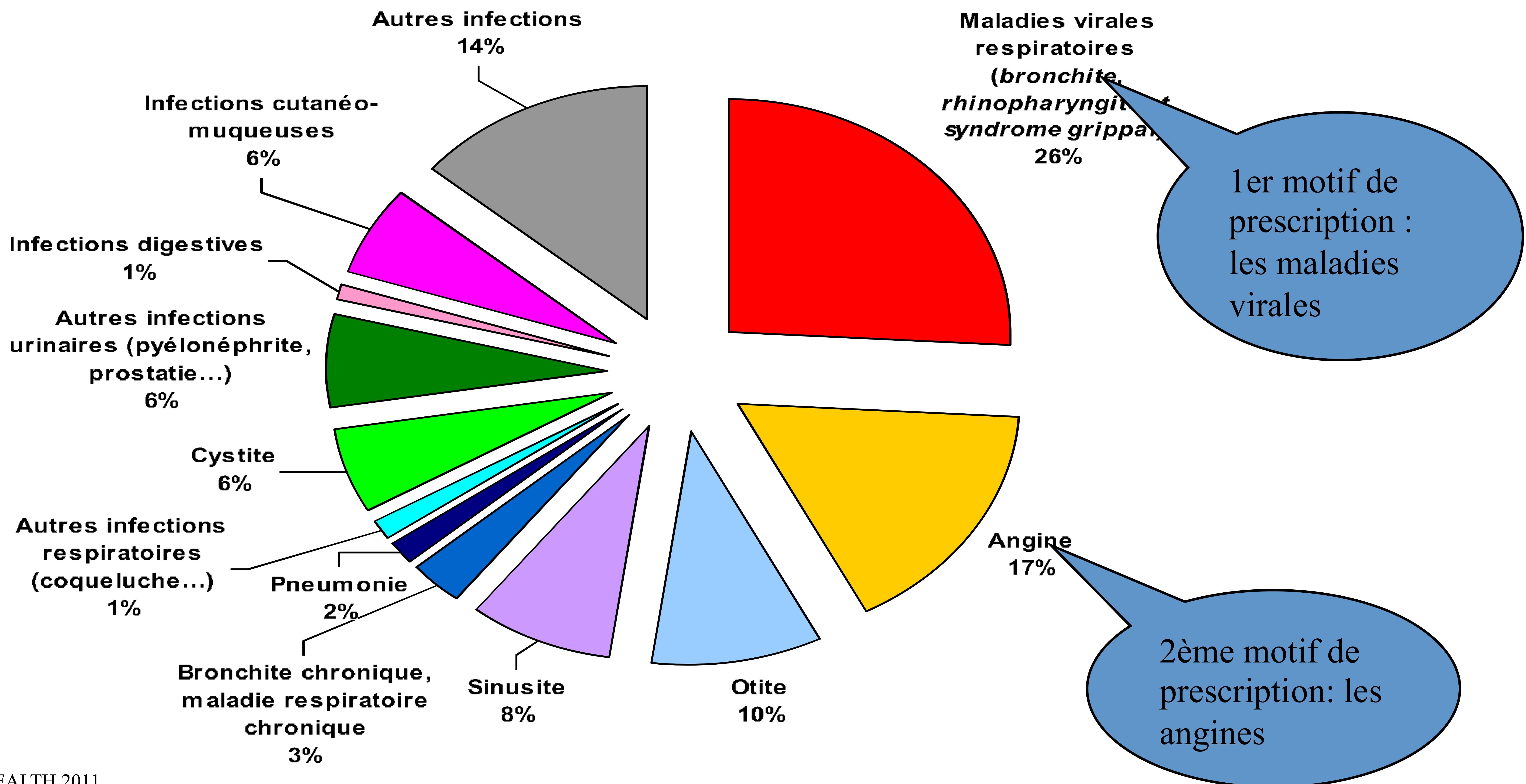


# Trend of antimicrobial consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in France, Spain and Netherlands from 1997 to 2013

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in France, Spain and Netherlands from 1997 to 2013

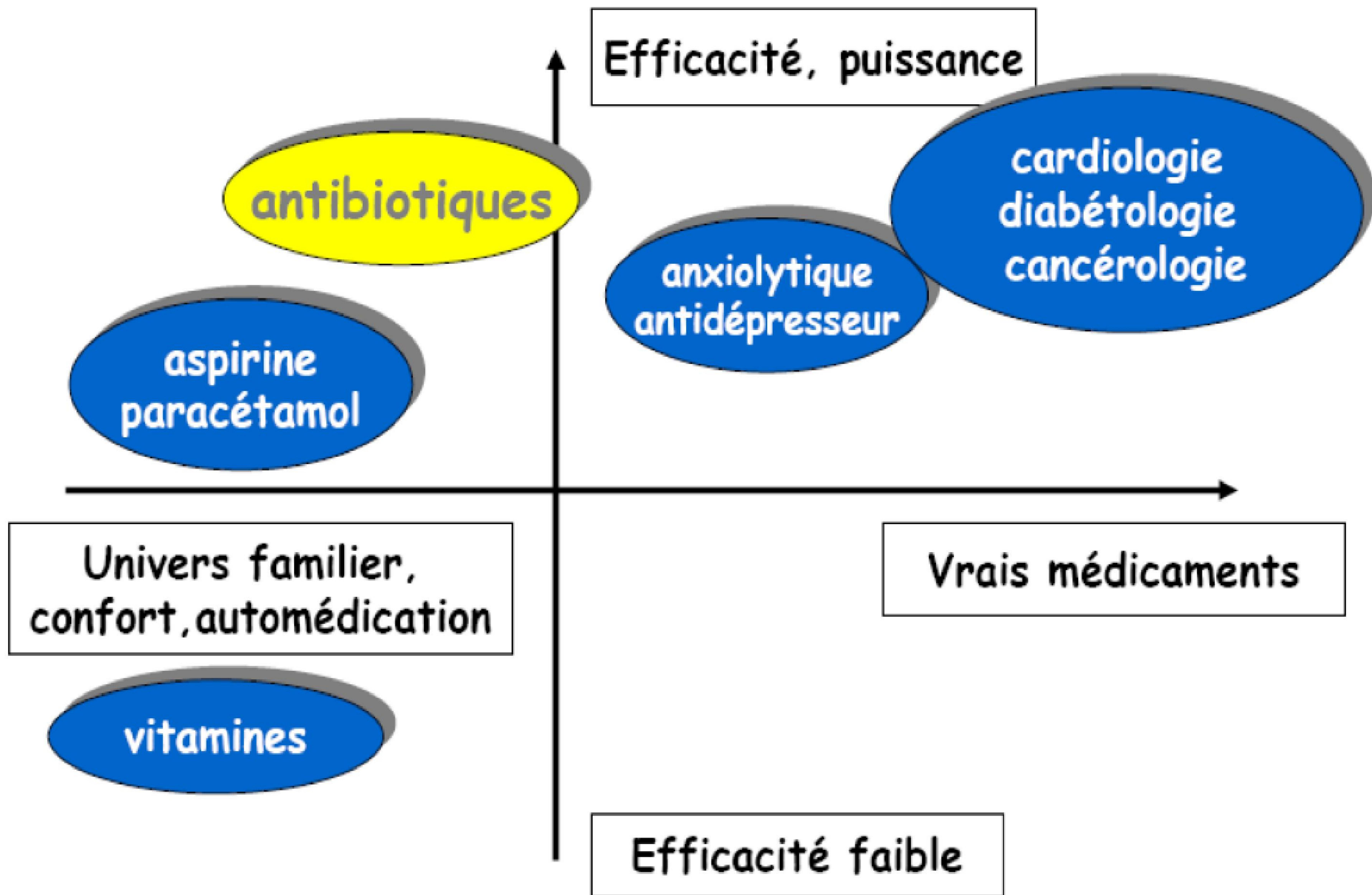


# Répartition des prescriptions d'antibiotiques en ville, par diagnostic (année 2011)



Source : IMS HEALTH 2011

# Image des antibiotiques



# Antibiotiques patrimoine de l'humanité



- En l'absence d'antibiotiques, la vie quotidienne deviendrait plus dangereuse:
  - accidents de la vie courante
  - infections communautaires banales
  - chirurgie, notamment prothétique ou réparatrice
- Mais surtout, impossibilité de recourir aux thérapeutiques immunosuppressives agressives:
  - maladies inflammatoires
  - cancers
  - greffes d'organe

# Le pipeline antibiotique s'assèche

- Développement d'anti-SARM dans les années 2000: oxazolidinones, datomycine, C5G
- Les armes contre les BGN résistants aux bétalactamines sont moins nombreuses
  - améliorations de molécules déjà existantes: inhibiteurs de bétalactamases (IBL), céphalosporines, cyclines, aminosides
  - spectre relativement étroit et usage complexe (ex: IBL spécifiques de certaines carbapénémases)
  - sélection rapide de résistance (ex: avibactam)
  - coût prohibitif

# Activité des inhibiteurs sur les bétalactamases des entérobactéries

| Inhibiteur  | Classe A<br>(BLSE) | Classe A<br>(KPC) | Classe B<br>(NDM) | Classe C<br>(Amp C) | Classe D<br>(Oxa-48) |
|-------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Clavulanate | +                  | -                 | -                 | -                   | -                    |
| Tazobactam  | +                  | -                 | -                 | -                   | -                    |
| Avibactam   | +                  | +                 | -                 | +                   | +                    |
| Relebactam  | +                  | +                 | -                 | +                   | +/-                  |
| Zidebactam  | +                  | +                 | +                 | +                   | +/-                  |
| Vaborbactam | +                  | +                 | -                 | +                   | -                    |

Zidebactam: pas d'inhibition des classes B mais activité antibiotique propre => synergie avec céf épime sur souche MBL+ par inhibition conjointe de différentes PLP

# Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016



## POUR UNE JUSTE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

**Axe stratégique I**  
Renforcer l'efficacité  
de la prise en charge  
des patients

**Axe stratégique II**  
Préserver l'efficacité  
des antibiotiques  
existants

**Axe stratégique III**  
Promouvoir la recherche

**Mesure I.1.** Améliorer  
les règles de prise en  
charge  
par les antibiotiques

**Mesure II.1.** Renforcer  
la surveillance  
des consommations  
et des résistances

**Mesure III.1.**  
Définir les priorités  
en matière de recherche

**Mesure I.2.**  
Informer et former  
les professionnels de  
santé

**Mesure II.2.** Réduire  
la pression de sélection  
des agents antimicrobiens et  
prévenir la diffusion des  
bactéries multi-résistantes

**Mesure I.3.** Sensibiliser  
la population aux enjeux  
d'une bonne prise en  
charge

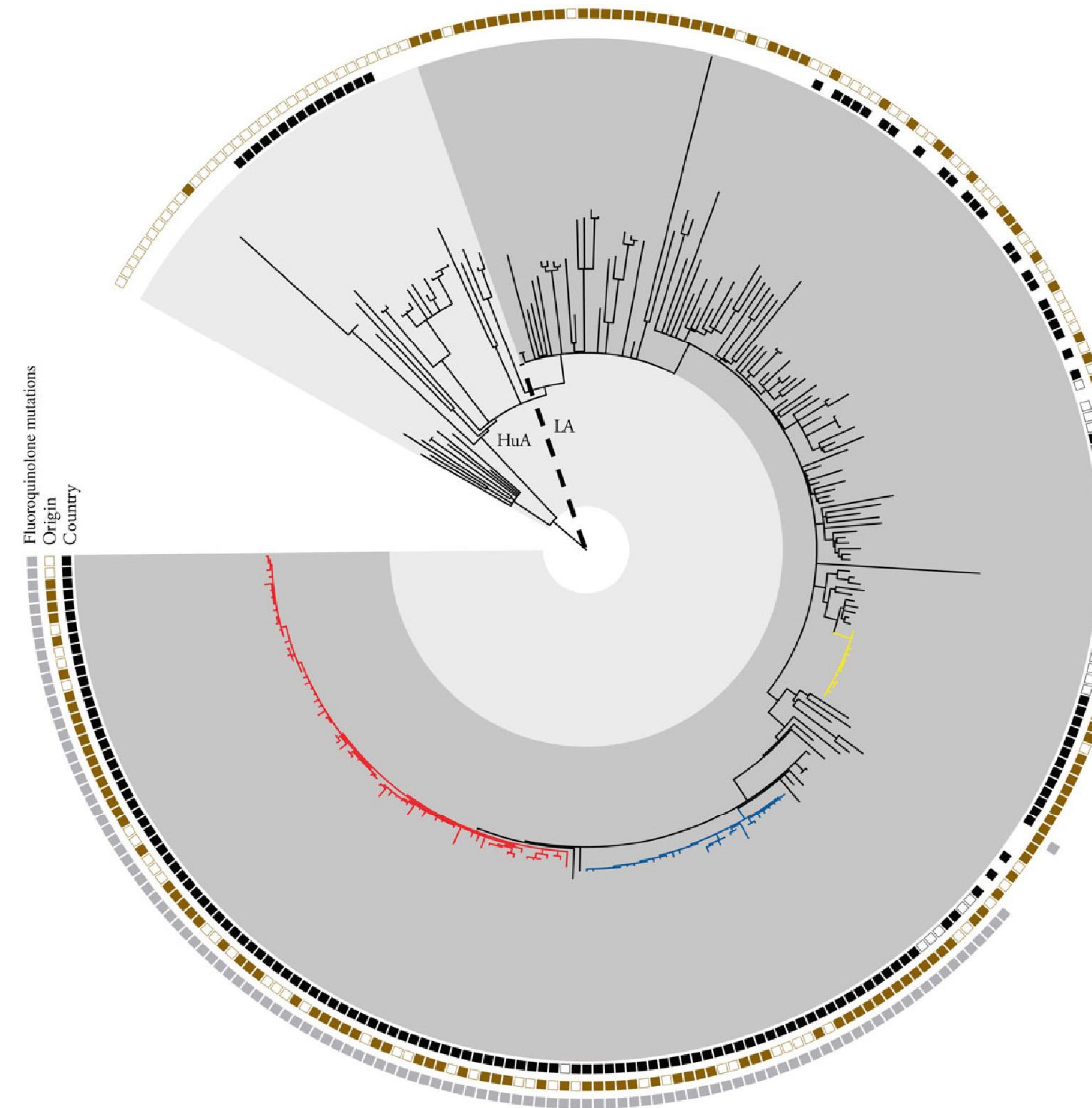
**Mesure II.3.** Encadrer  
les modalités de  
dispensation  
des antibiotiques

# **TRANSMISSION DE LA RÉSISTANCE ENTRE HOMMES ET ANIMAUX**

# La transmission de bactéries résistantes de l'animal à l'homme est possible

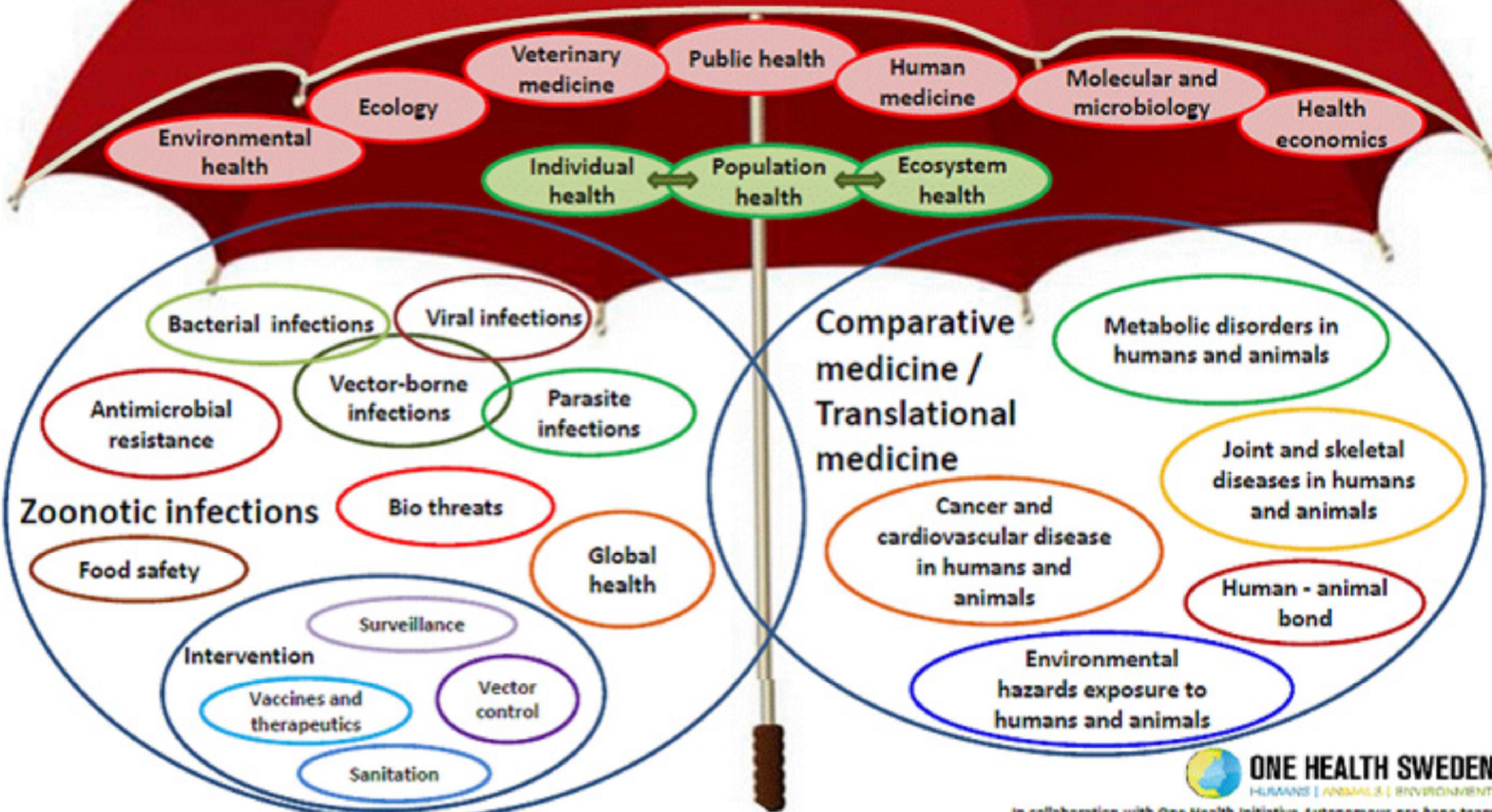
- La transmission des staphylocoques entre hommes et animaux est connue de longue date; celle des entérobactéries est moins connue
- En France, en 2001, les éleveurs de porcs avaient un risque plus élevé d'être porteurs de bactéries résistantes que la population générale
  - *Staphylococcus aureus* résistants aux macrolides OR= 9
  - Streptocoques oraux résistants à l'ampicilline OR = 2
  - *Escherichia coli* résistants au cotrimoxazole OR = 3
- On peut isoler des gènes de résistance (BLSE, carbapénémase) dans les produits alimentaires d'origine animale, notamment d'importation et des cas de transmission par l'alimentation ont été décrits
- On isole également ces gènes chez les animaux de compagnie mais on ne sait pas s'ils constituent un réservoir de bactéries transmissibles à l'homme
- Les données globales en Europe ne montrent pas d'association statistique entre la consommation antibiotique chez l'animal d'élevage (stable ou en baisse) et la résistance chez l'homme (en augmentation)

# Transmission de l'homme à l'animal ?



Norvège 2013; transmission de *Staphylococcus aureus* méticillino-R (clone ST398) dans des élevages de porcs par des travailleurs venant du Danemark

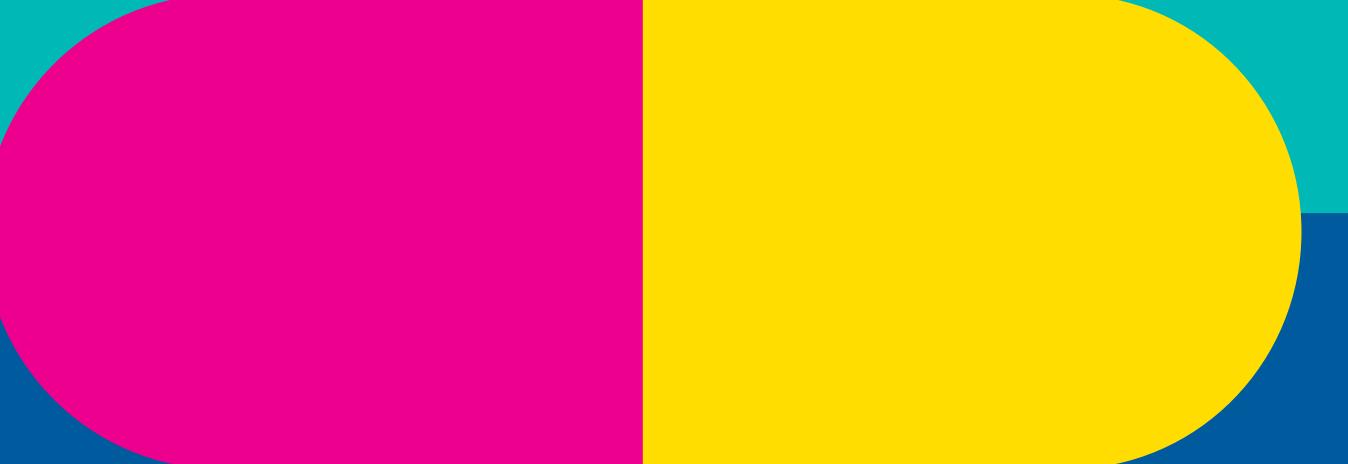
# One Health



ONE HEALTH SWEDEN  
HUMANS | ANIMALS | ENVIRONMENT

In collaboration with One Health Initiative Autonomous pro bono team

*les*  
**ANTIBIOS**



**juste  
ce qu'il faut**