



# Usage des antibiotiques et émergence de la résistance

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation thoracique**  
**Equipe mobile transversale d'infectiologie**  
**CHU Cochin - Paris V**



## Déclaration des liens d'intérêts 2011 – 2015

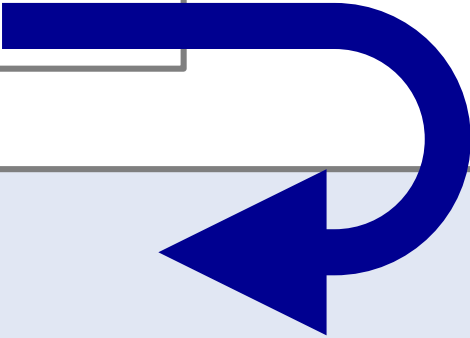
- **Vice-président de la Spilf**
- **Intervenant au titre d'orateur**  
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,  
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Participation à des groupes de travail**  
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,  
Astra-Zeneca;, Eumédica
- **Invitation congrès/journées scientifiques**  
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,  
Pfizer, Astra-Zeneca, Eumédica

**Merci à Antoine Andremont,  
sans qui, ce qui suit aurait été beaucoup  
plus difficile à faire...**

# Antibiothérapie

## 3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

- Interactions avec :
    - ✓ le patient : toxicité
    - ✓ la bactérie :
      - efficacité thérapeutique
      - émergence/sélection de résistances
- 

# Le monde bactérien

	<b>bactéries</b>	<b>humains</b>	<b>facteur</b>
<b>Nb sur terre</b>	<b><math>5 \times 10^{31}</math></b>	<b><math>6 \times 10^9</math></b>	<b><math>10^{22}</math></b>
<b>Masse(tonne)</b>	<b><math>5 \times 10^{16}</math></b>	<b><math>3 \times 10^8</math></b>	<b><math>10^8</math></b>
<b>Tps génération</b>	<b>30 mn</b>	<b>30 ans</b>	<b><math>5 \times 10^5</math></b>
<b>Durée sur terre</b>	<b><math>3.5 \times 10^9</math></b>	<b><math>4 \times 10^6</math></b>	<b><math>10^3</math></b>

**Comparées à l'homme les bactéries sont**

- plus anciennes**
- plus nombreuses**
- mieux adaptées**

# La résistance aux antibiotiques

- **Résistance naturelle** : existait bien avant utilisation ATB chez l'homme
  - ✓ Bactéries environnementales produisant des ATB
  - ✓ Habitants de l'île Malaïta (Archipel Salomon) "à l'abri » de la civilisation moderne sauf rares missionnaires"

**1 habitant sur 21 avait dans les selles une souche de *E.coli* avec plasmide de résistance à la streptomycine**

*(Etude anthropologique, Harvard, 1968)*

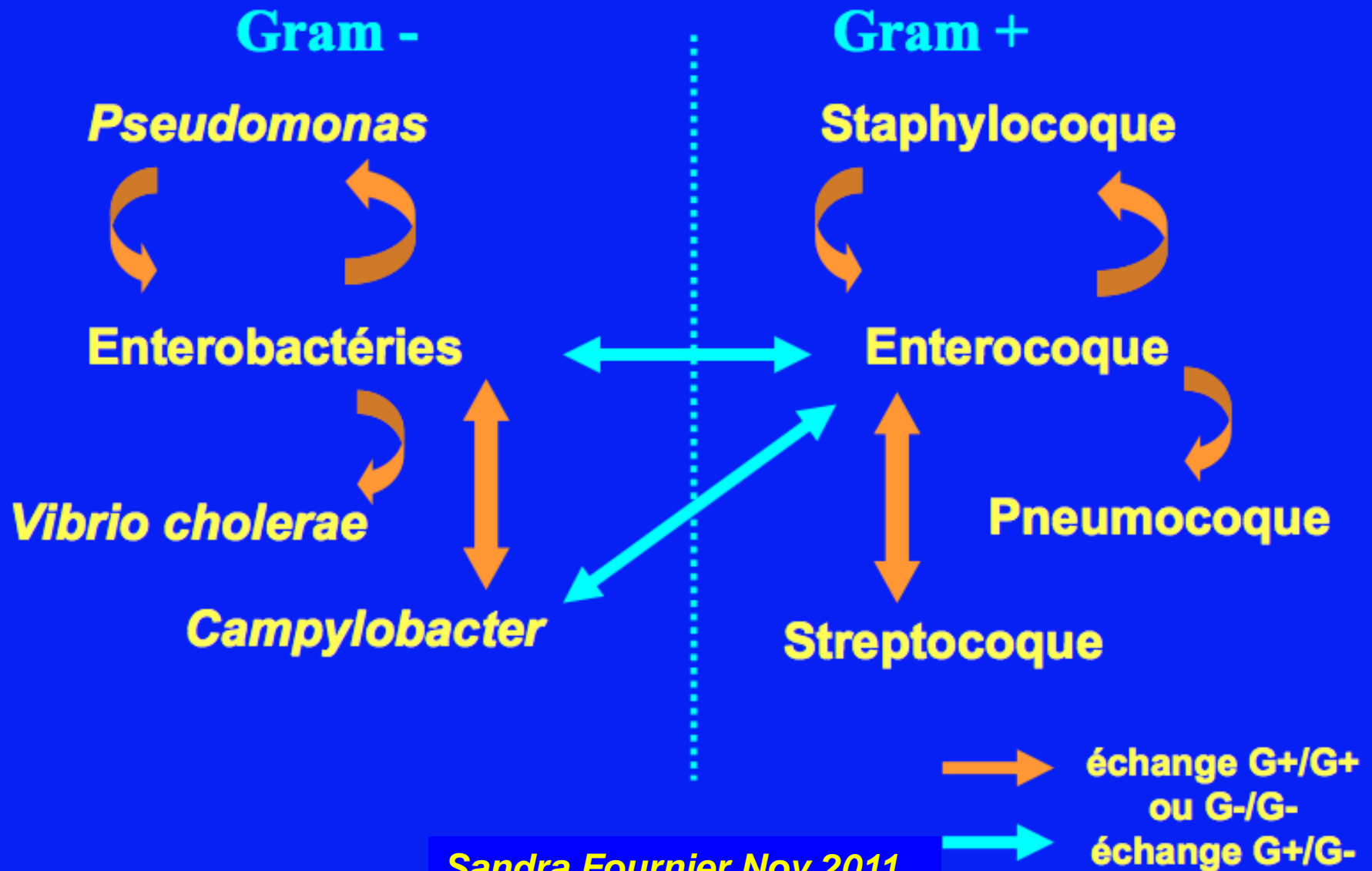
# La résistance aux antibiotiques

- **Résistance acquise** : est un fait inéluctable lié à la grande adaptabilité des bactéries

## Plasticité du génome bactérien

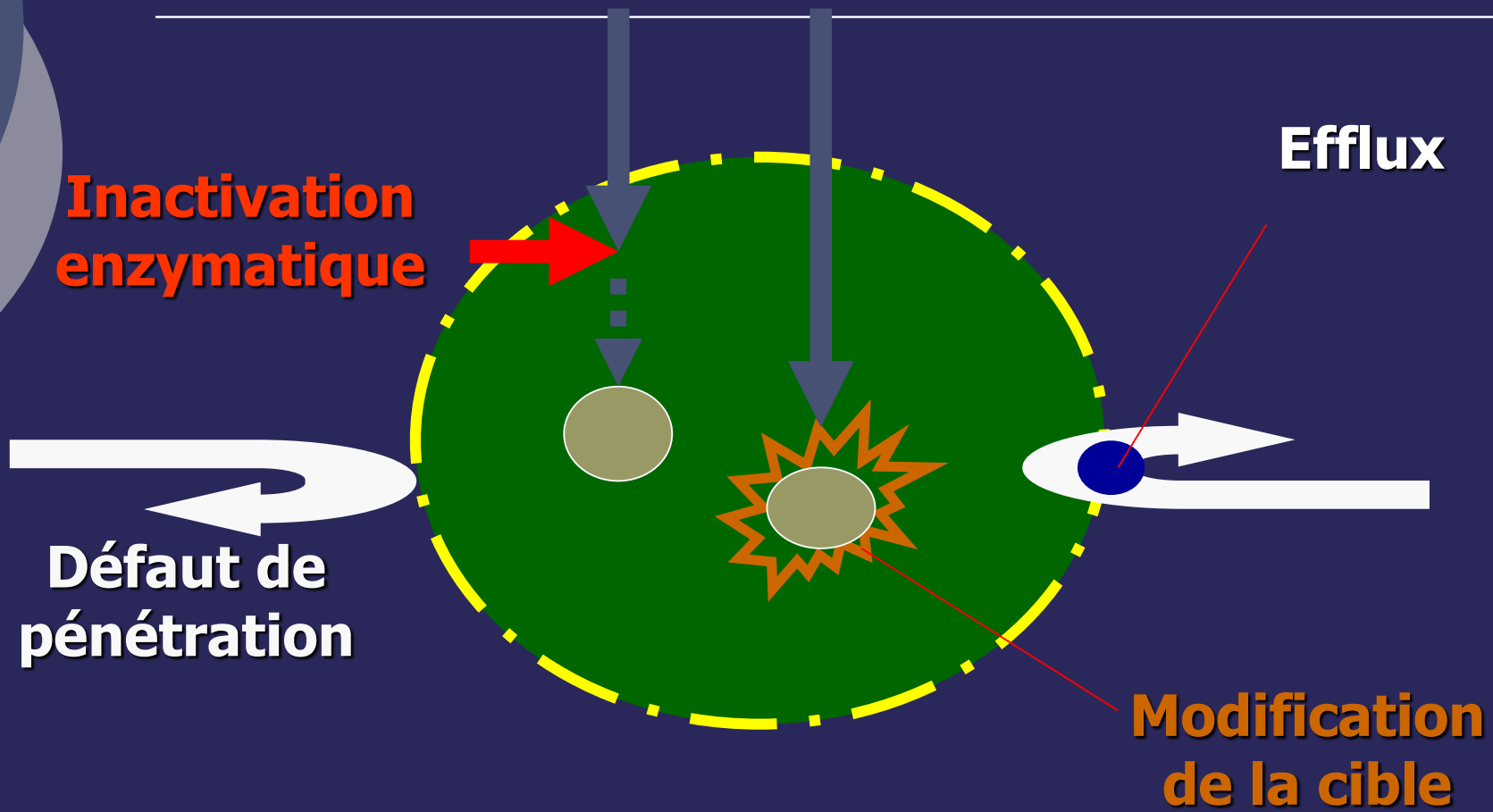
- Imagination des bactéries pour trouver des solutions à des pressions de sélection environnementales
  - ✓ Mutations (transfert uniquement vertical → descendance)
  - ✓ Acquisition de matériel de résistance (transfert vertical ET horizontal → « les voisines »)
    - Plasmides, transposon, intégrons
    - éléments composites (multifonctions)

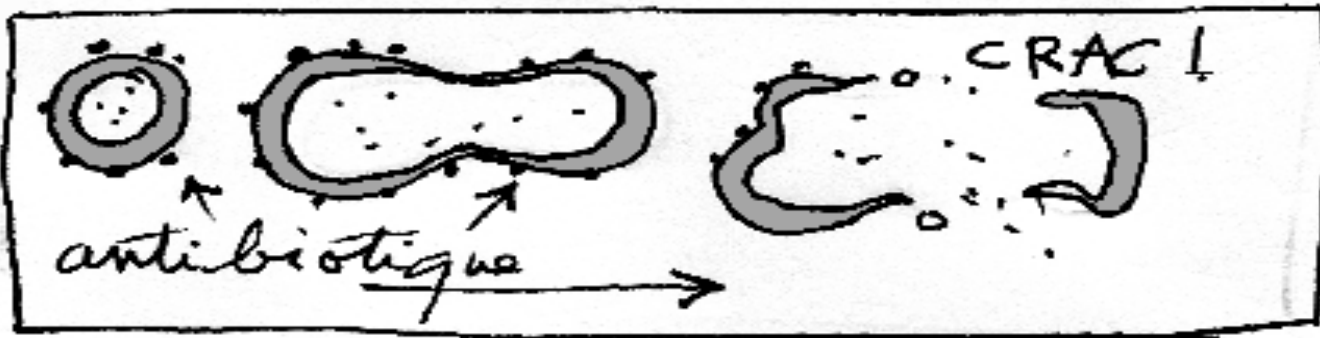
# Echange connu de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes (Tenover CID 2001)



Sandra Fournier Nov 2011

# Mécanismes de la résistance :





## Les ATB : ne font pas de détail

- Bactéries de l'environnement
- Flores commensales
- Bactéries pathogènes

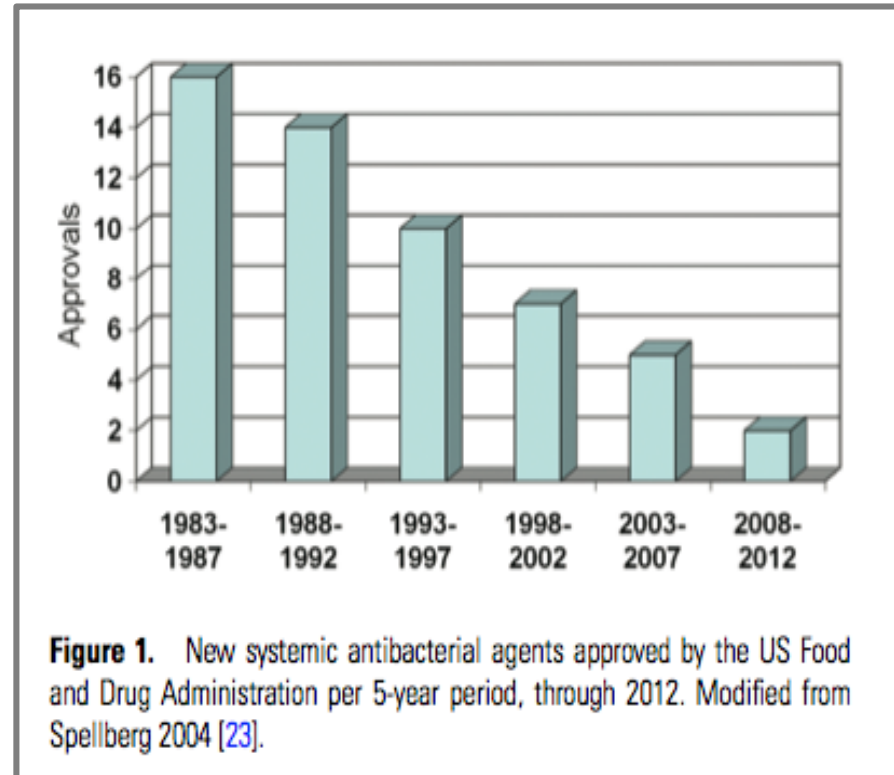
## Consommation ATB

- **Massive** : homme, animal, agriculture
- **Evolutive** : ↗ régulière de la consommation

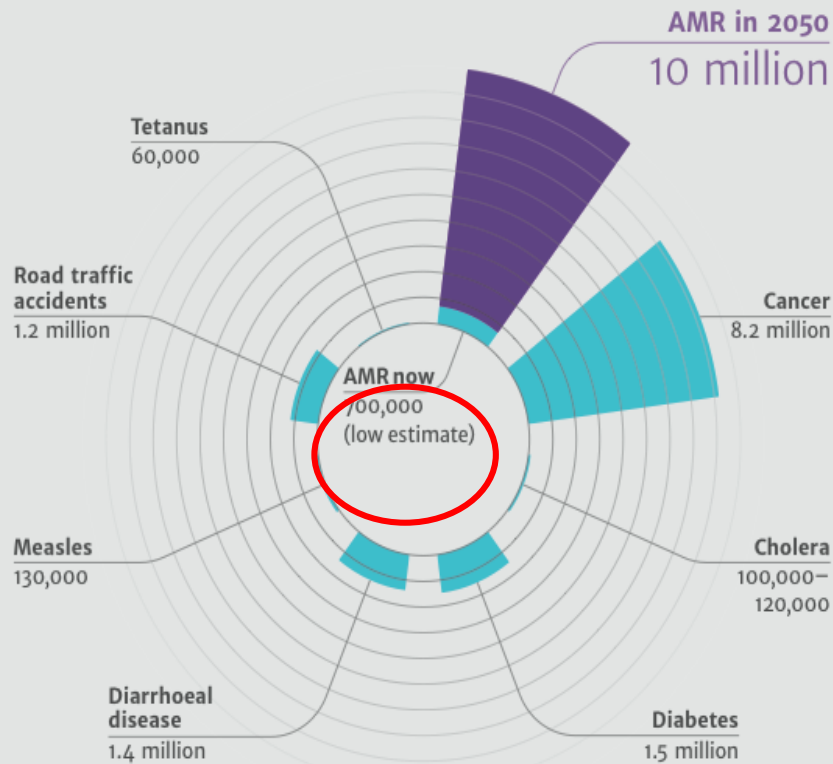
- Dans ce contexte, les bactéries se sont facilement «adaptées» : les solutions de résistance étaient déjà toutes trouvées ou presque...
- Il n'y a pas une bactérie de plus sur terre (ni probablement une de moins) qu'avant l'utilisation des ATB...
- **MAIS** elles sont plus résistantes, avec transfert de résistance aux bactéries pathogènes...

# Situation dangereuse

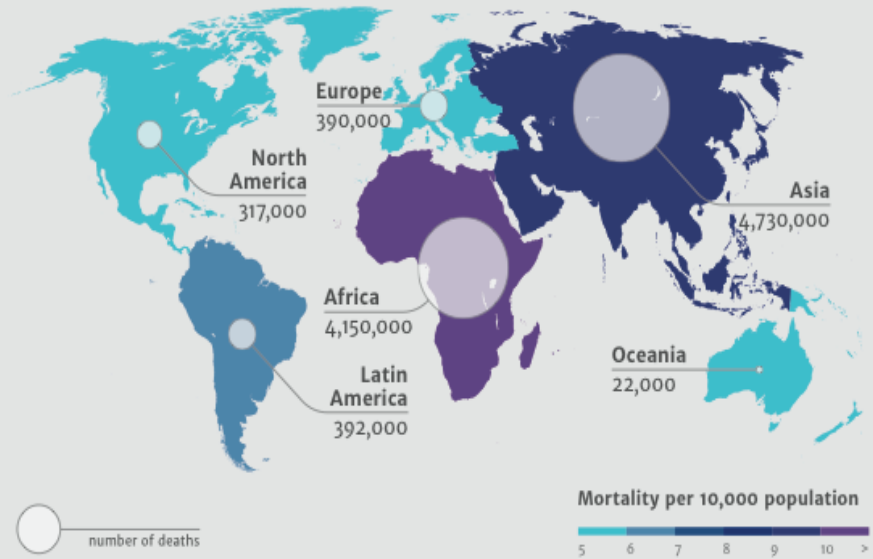
- Efficacité des ATB s'érode progressivement
- Mais temps qu'il existe 1 ATB actif, les cliniciens peuvent soigner les patients
- Comme s'est presque toujours encore le cas la situation n'est **en apparence pas trop inquiétante**  
**Sauf que...**



## Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



## Deaths attributable to AMR every year by 2050



***Antimicrobial resistance : Tackling a crisis for health and wealth of nations  
J O'Neil – Décembre 2014***

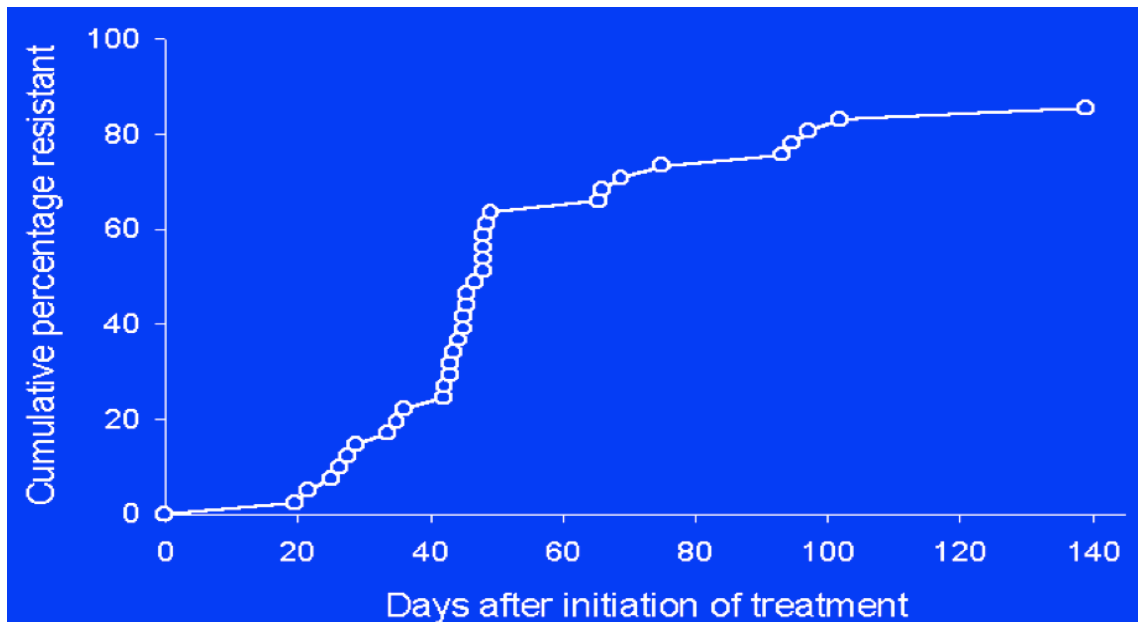
# **Deux mécanismes de fabrication de bactéries résistantes pathogènes**

## **Direct**

**Sélection de bactéries  
résistantes au sein du  
foyer infectieux**

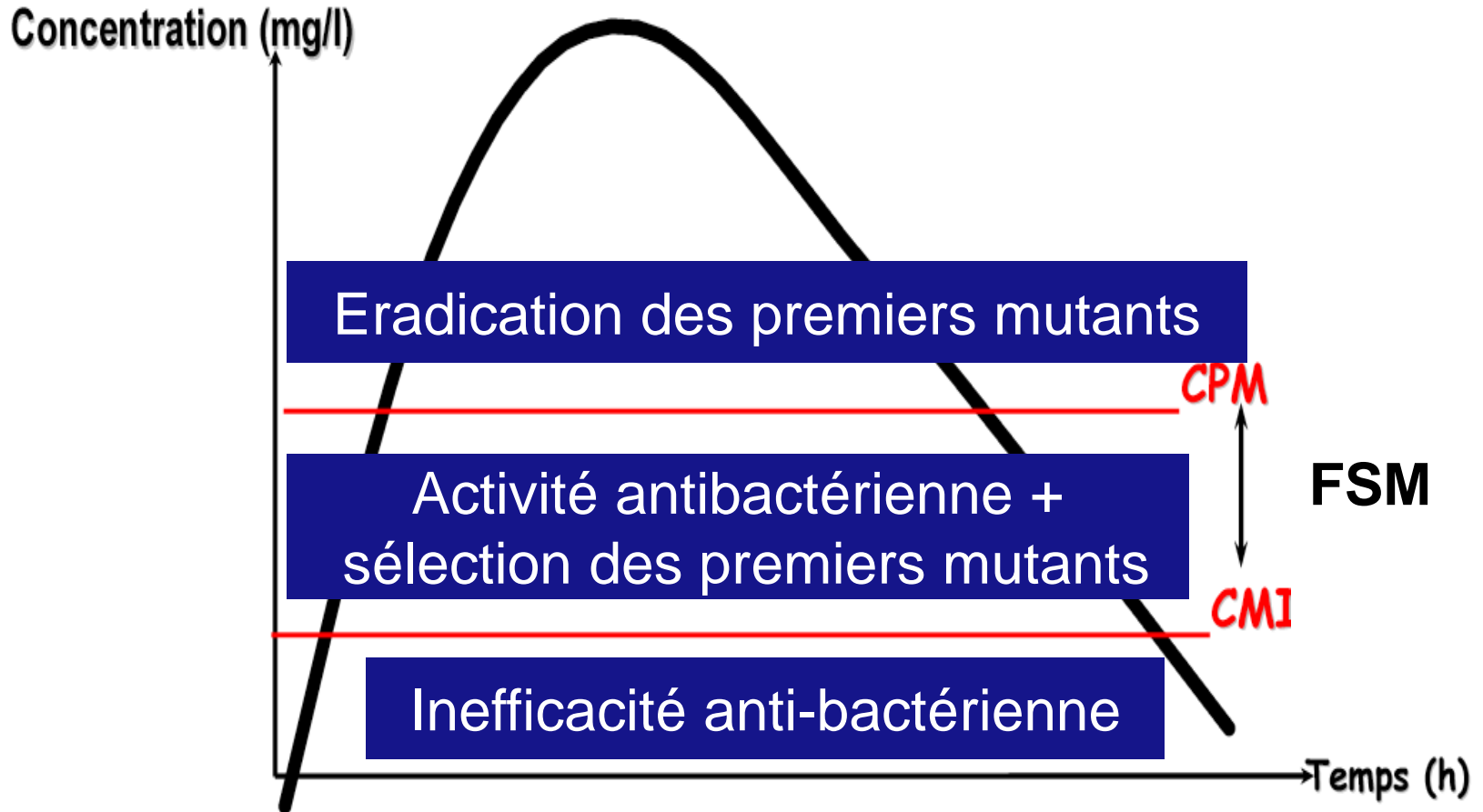
# Apparition de la résistance par sélection de mutant au sein du foyer infectieux

- **Connu depuis les 1<sup>ers</sup> essais de la streptomycine (1947) dans la méningite tuberculeuse**
  - ✓ 100 % mortalité
  - ✓ miracle des premiers patients qui « ressuscitent »
  - ✓ MAIS rechute rapide chez la plupart d'entre eux



*BMJ 1948; 2 . 769*

# Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



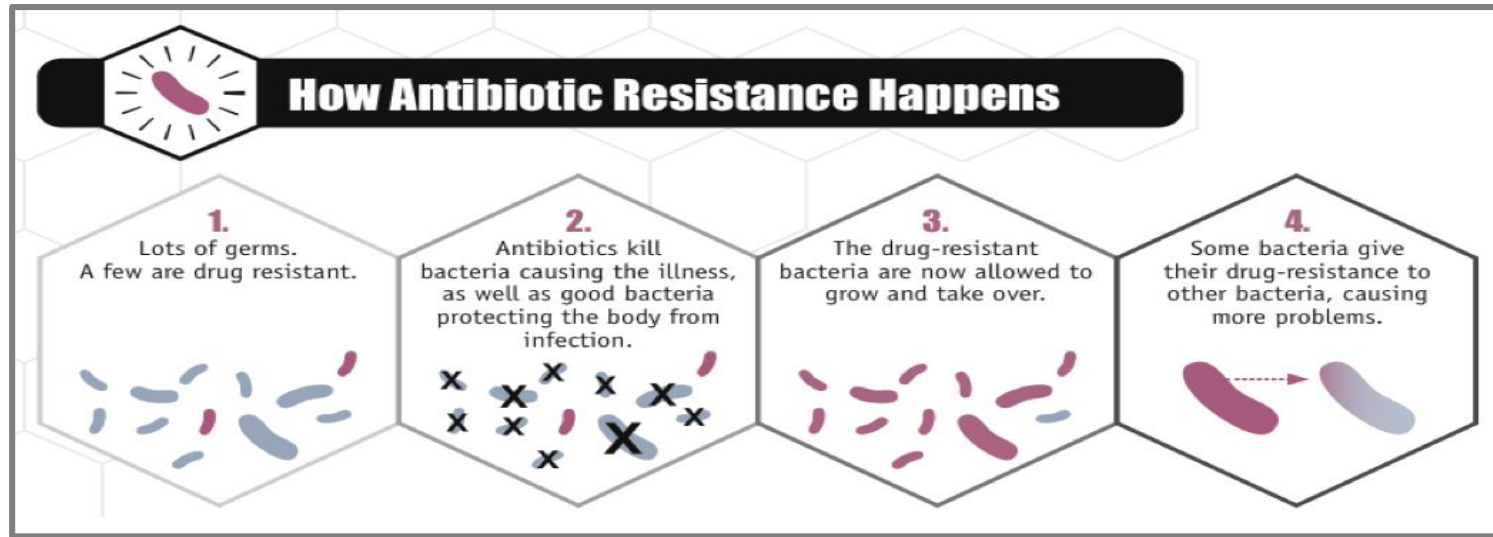
# **Deux mécanismes de fabrication de bactéries résistantes pathogènes**

## **Direct**

**Sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux**

## **Indirect**

**Sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales, puis transfert aux bactéries pathogènes**



- **Taille de la population bactérienne** : conditionne la probabilité de présence de mutants-R au sein de la population-S
- **Importance de la posologie de la PK de diffusion ATB dans le foyer**  
→ **Optimisation Pk/Pd**

# Emergence de la résistance au niveau du site infectieux et de la flore commensale

## Site infectieux

1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries ( $10^8$ - $10^{10}$ )
3. Un seul mécanisme de résistance (mutations)
4. Seulement chez les patients réellement infectés.

## Flore commensale

1. Des centaines d'espèces
2. Grand nombre de bactéries ( $10^8$ - $10^{10}$ )
3. Mécanisme multiples de résistance
4. Tous les sujets traités

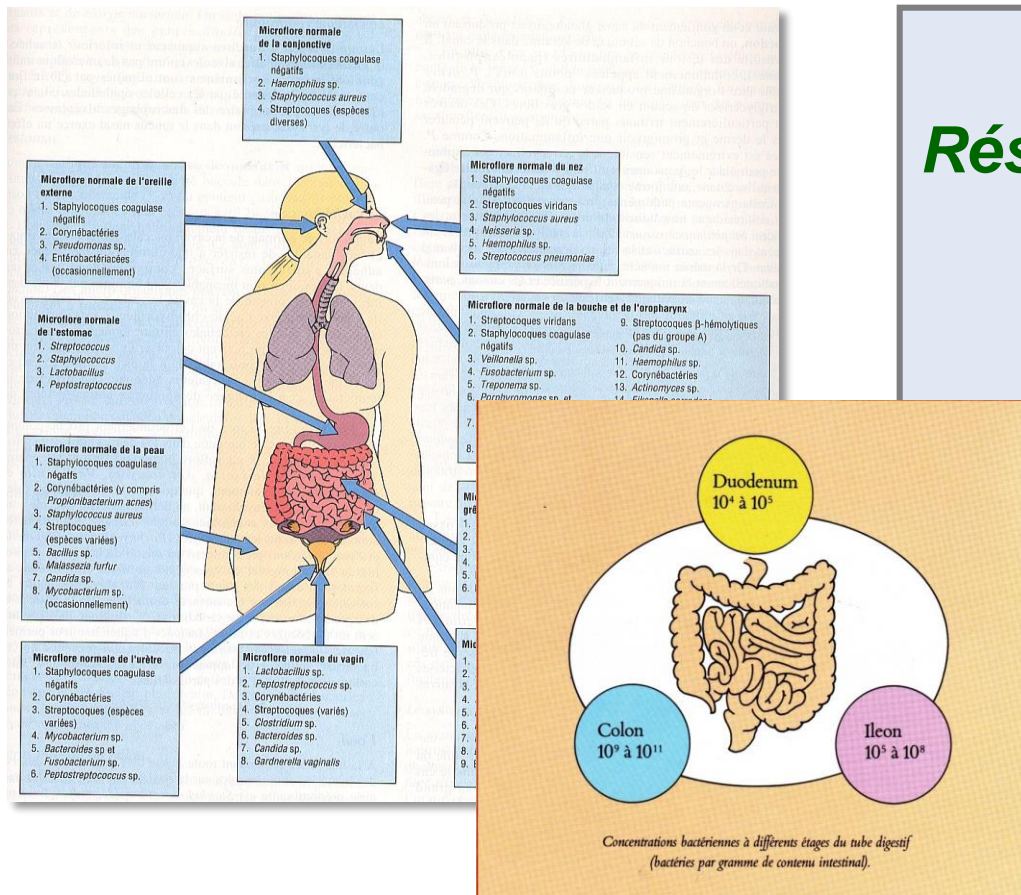
# Flores humaines

- Corps humain :  $10^{13}$  cellules
- Flores de la peau et des cavités :  $10^{14}$  bactéries

## Notre « Microbiome »

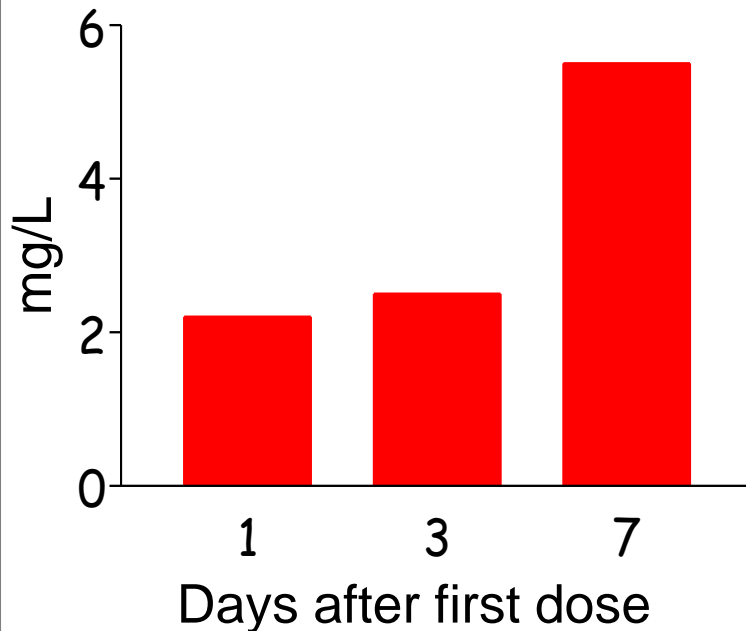
### Réservoir de gènes microbiens

- 100 000 milliards bactéries/1 humain !
- 500 à  $10^3$  espèces
- Qui interagissent...



# Les antibiotiques diffusent au niveau de tous les écosystèmes : la ciprofloxacine

## Sweat levels 750 mg bid X 7d



*Hoiby et al. Lancet 1997 349 :167*

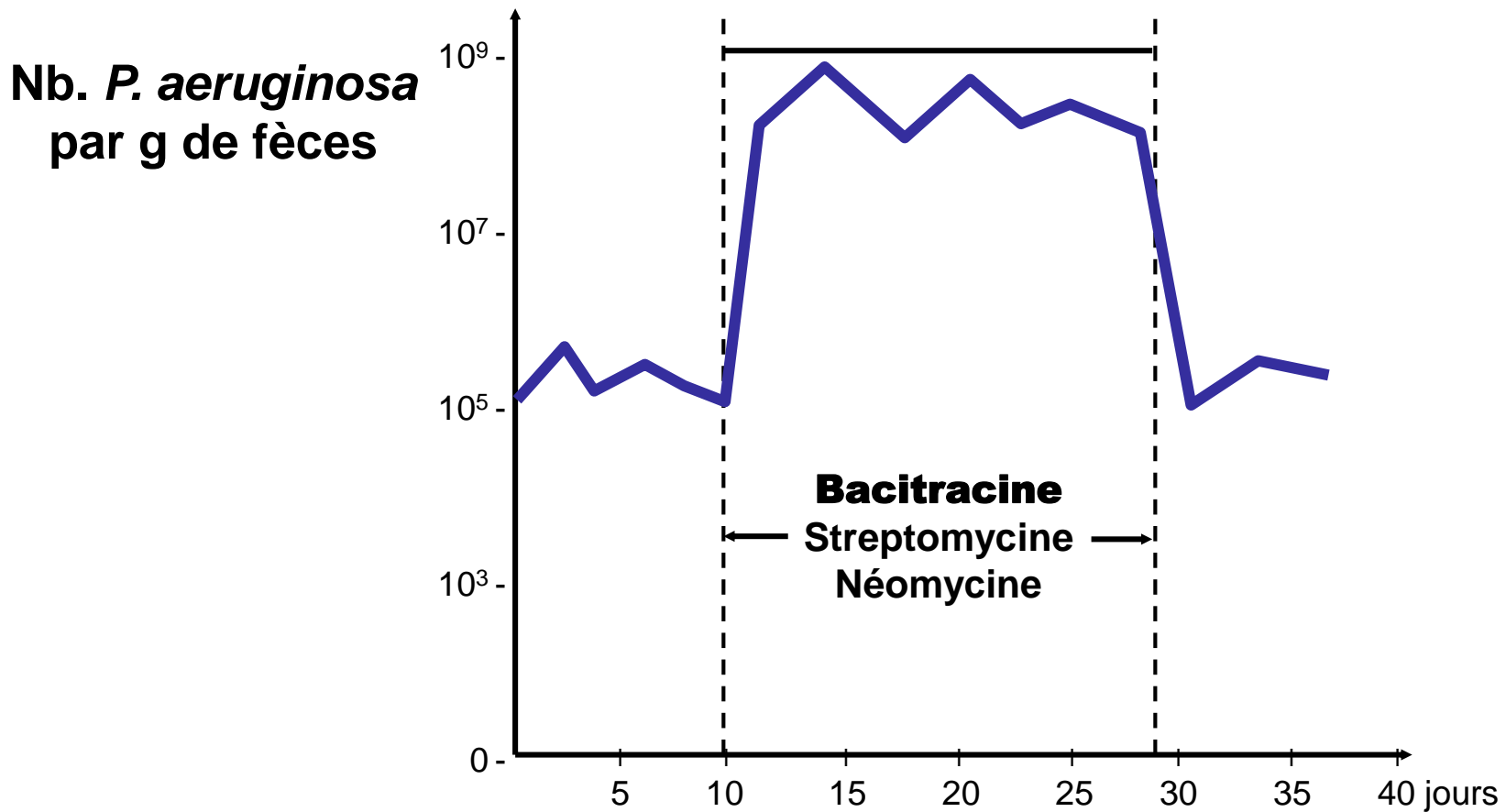
## Fecal levels 750 mg **once**



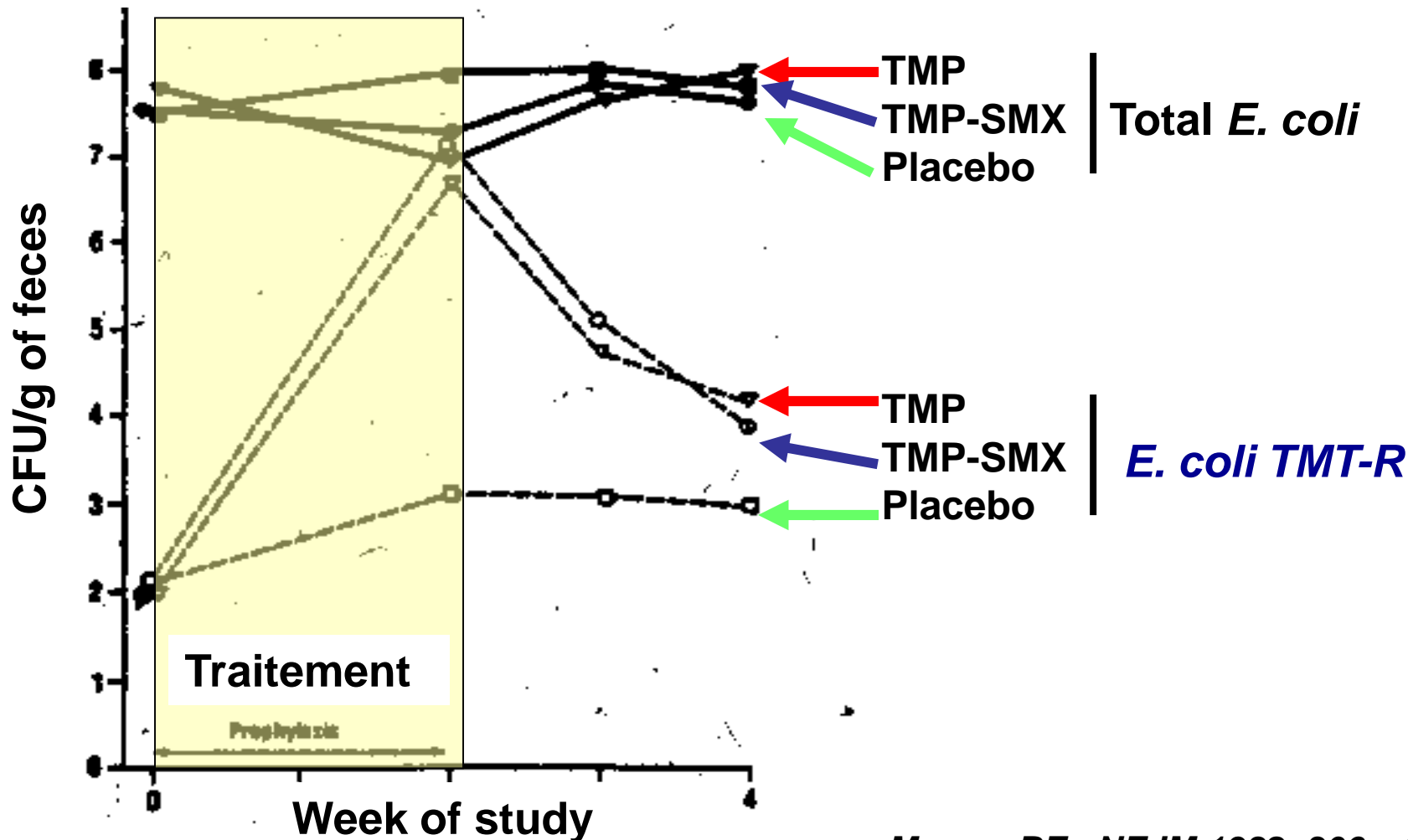
*Pecquet et al JAC 1990 26 : 125*

**Bien entendu, l'indication (justifiée ou non) de la prescription n'a rien à voir dans l'affaire...**

# Influence du traitement antibiotique *per os* (bacitracine-streptomycine-néomycine) sur la population de *P. aeruginosa* dans les fèces de la souris

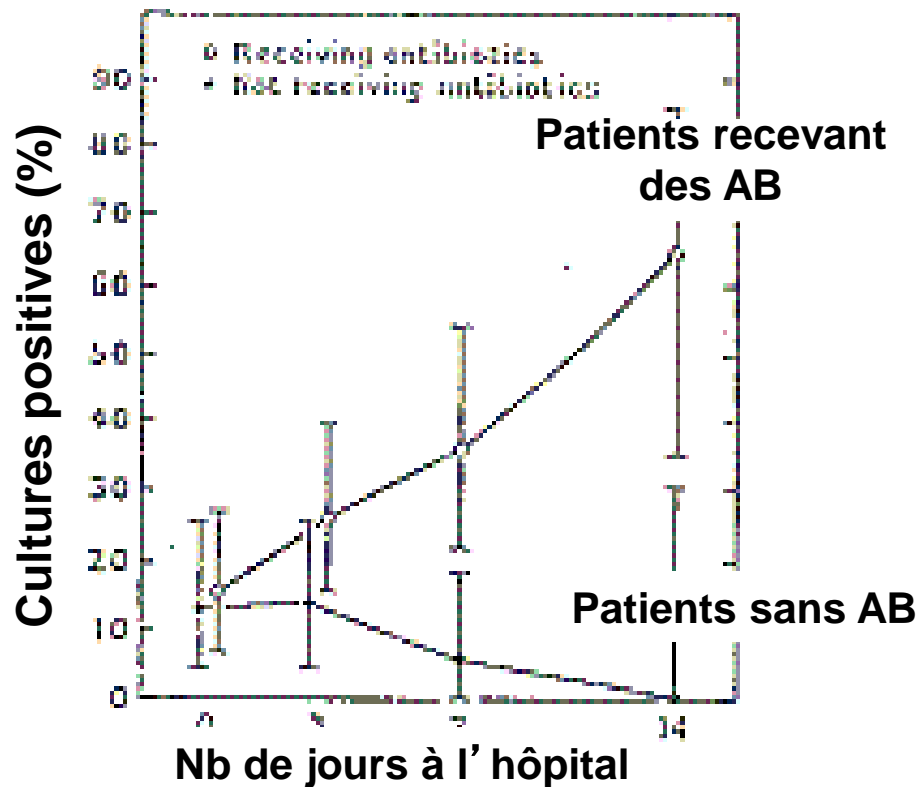


# Emergence of High-Level Trimethoprim Resistance in Fecal *Escherichia coli* during Oral Administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole



# FACTORS INFLUENCING COLONISATION AND ANTIBIOTIC-RESISTANCE PATTERNS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN HOSPITAL PATIENTS

- 56 patients admis en médecine
- Colonisation mains et gorge par *Klebsiella spp*



Sur les 15 souches R



14 sont isolées chez patients recevant des AB

# Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients

## Réanimations CHU Bichat

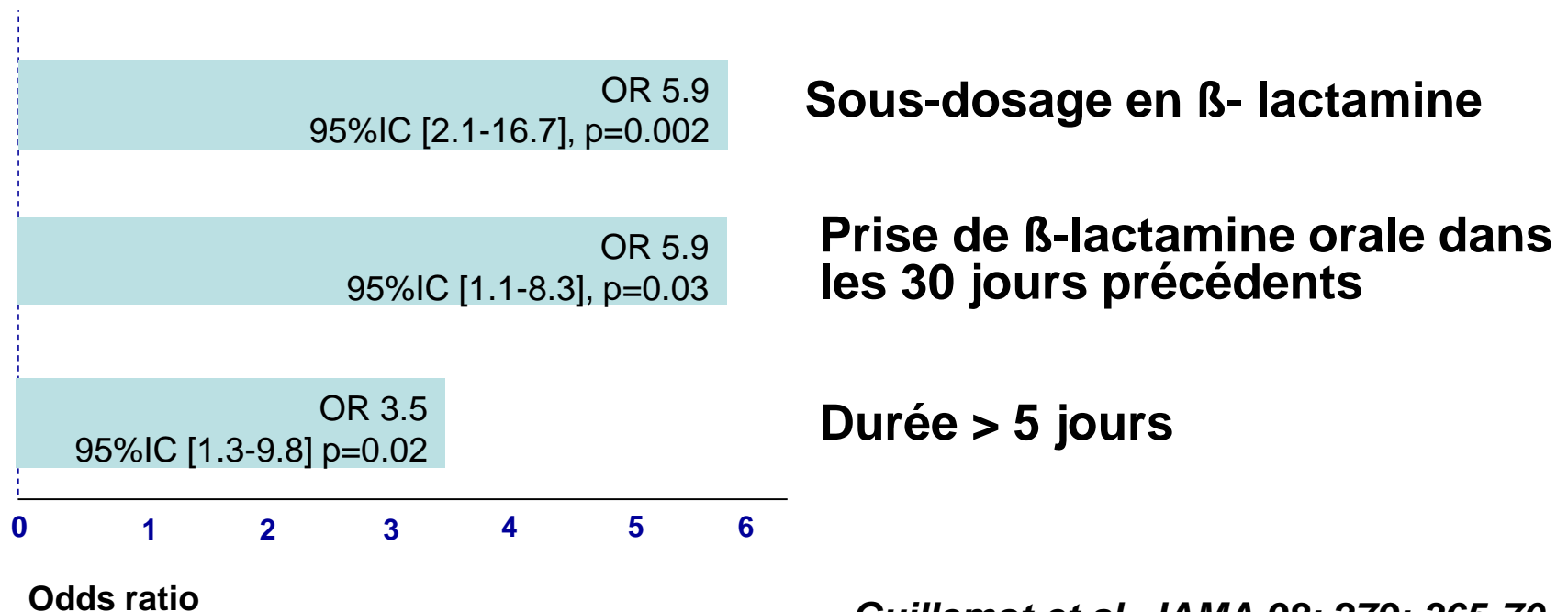
- Etude cas/témoin
- 36 pts ayant acquis colonisation intestinal à BGN pénèmes-R

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR <sup>b</sup>	Univariate P <sup>c</sup>	Multivariate OR <sup>d</sup>
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)

# Low Dosage and Long Treatment Duration of $\beta$ -Lactam

Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

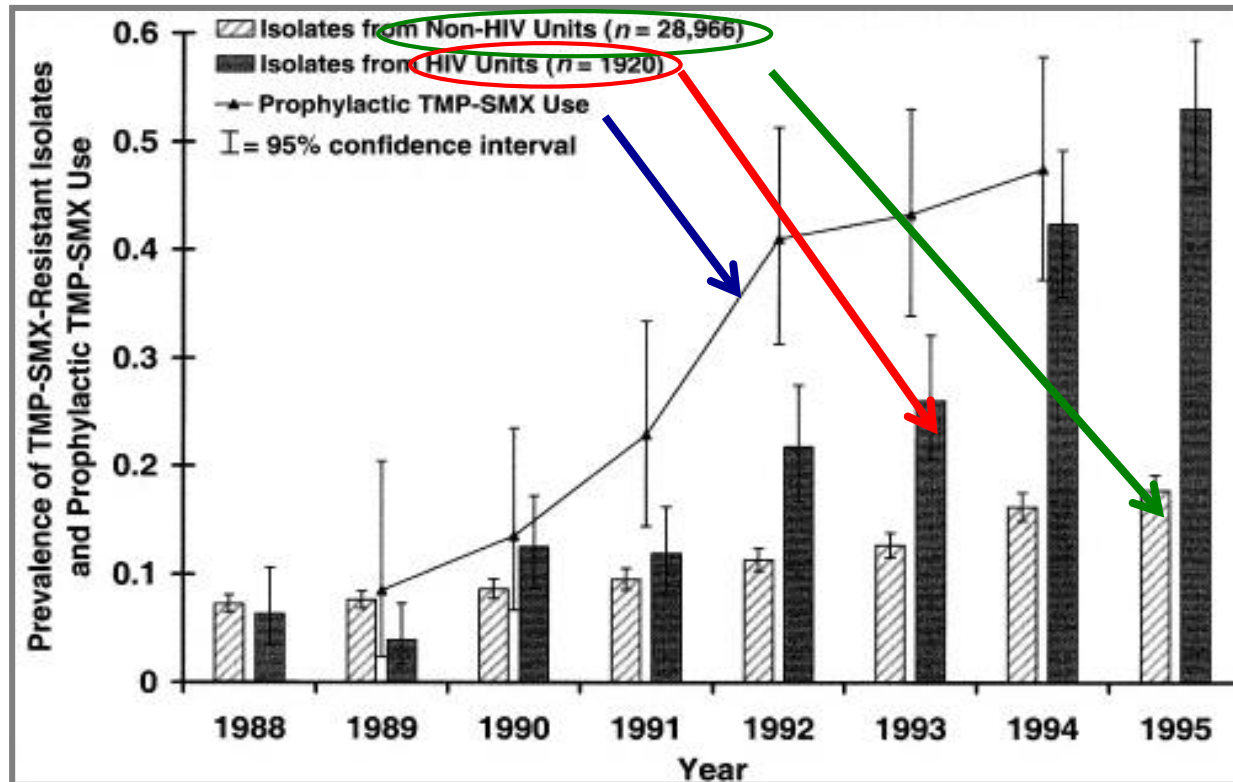
- Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans  
Augmentation du risque de portage de PRP avec



**Relation entre résistance  
bactérienne et consommation  
d'antibiotiques à l'échelon  
collectif**

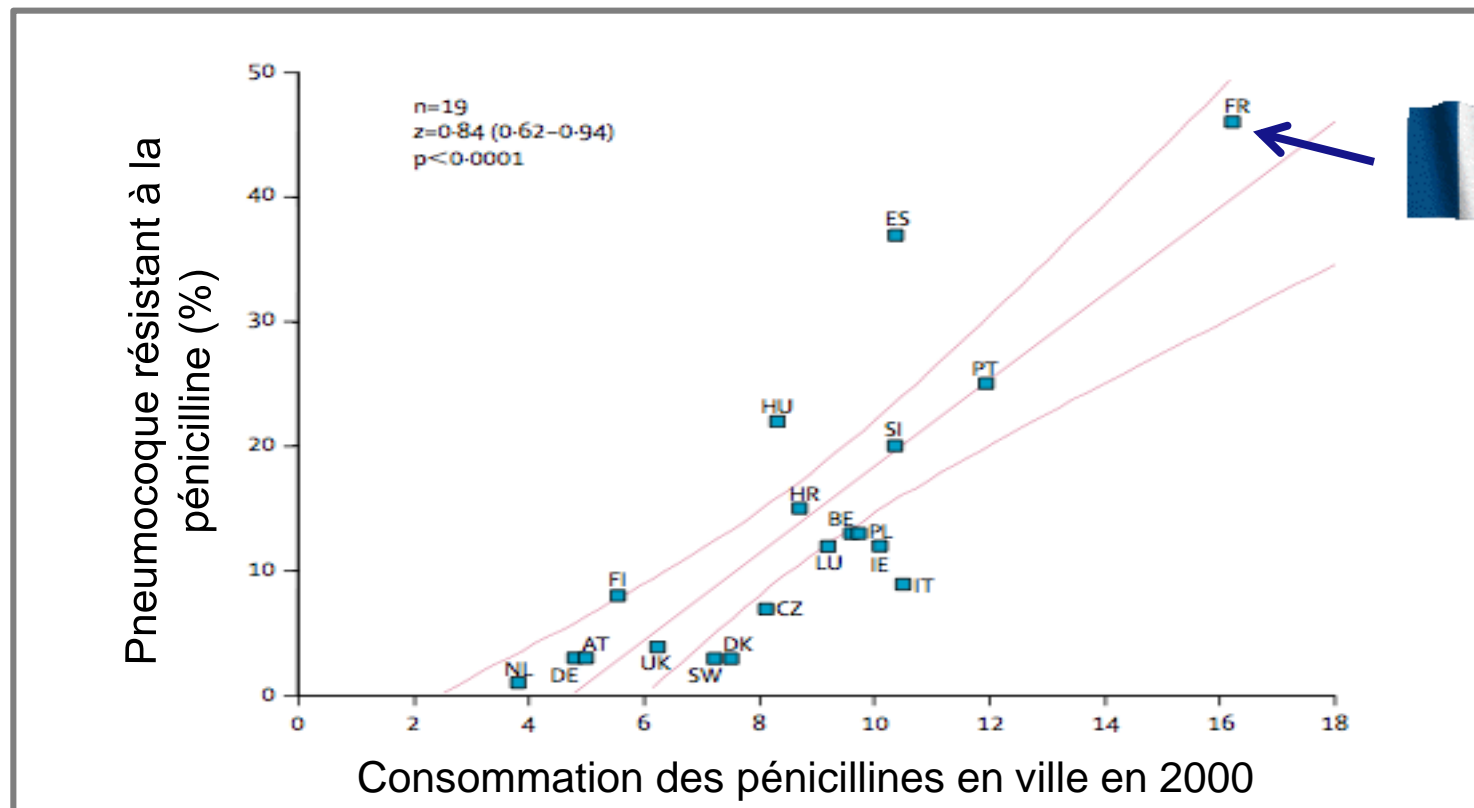
## Emergence of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance in the AIDS Era

- San Francisco General Hospital
- Prophylaxie de la pneumocystose et prévalence des *S. aureus* et de 7 entérobactérie TMP/SMX – R



# Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study

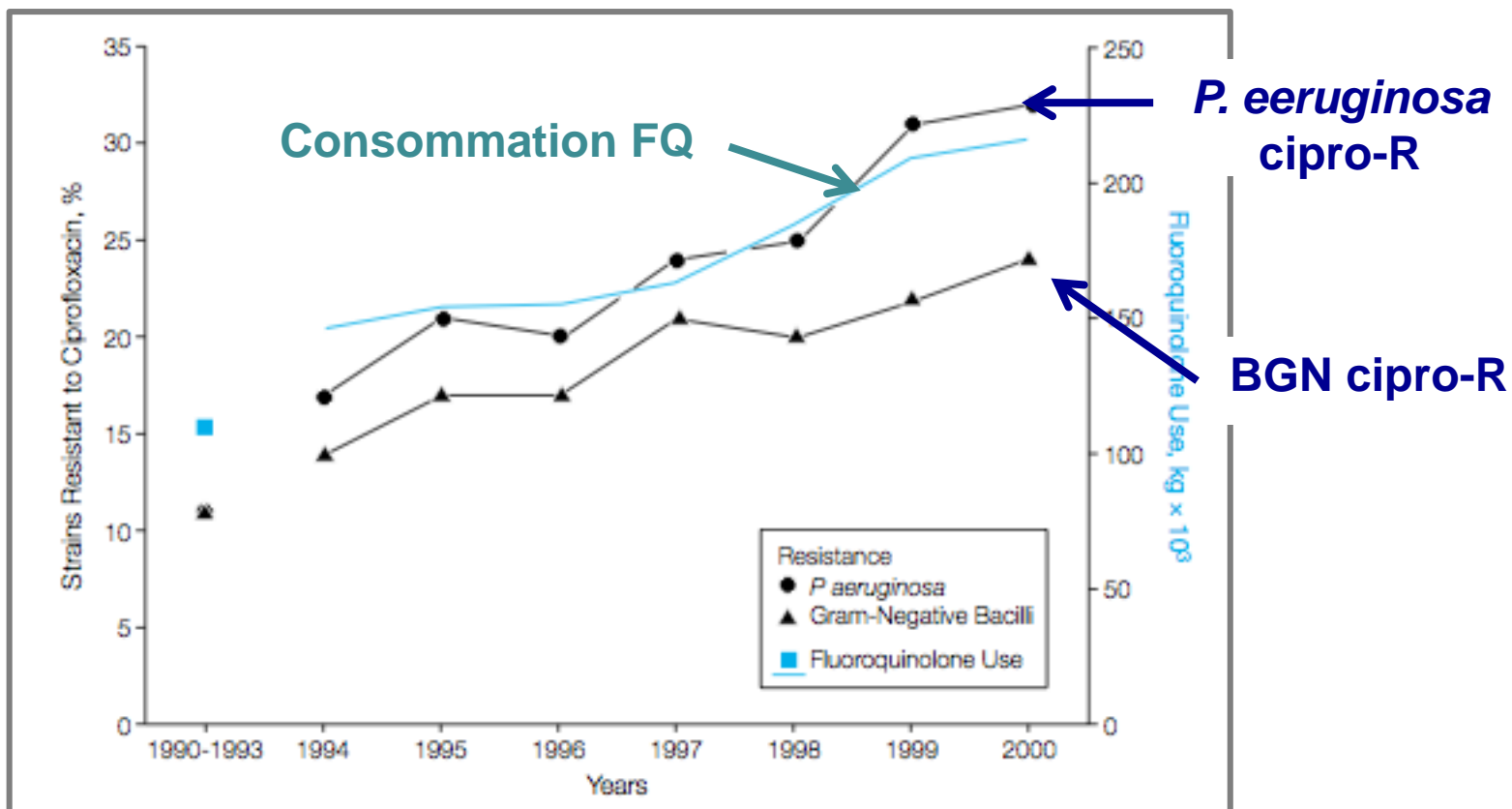
## Pneumocoque pénicilline-R et consommation des pénicillines en Europe



# Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units

## Implications for Fluoroquinolone Use

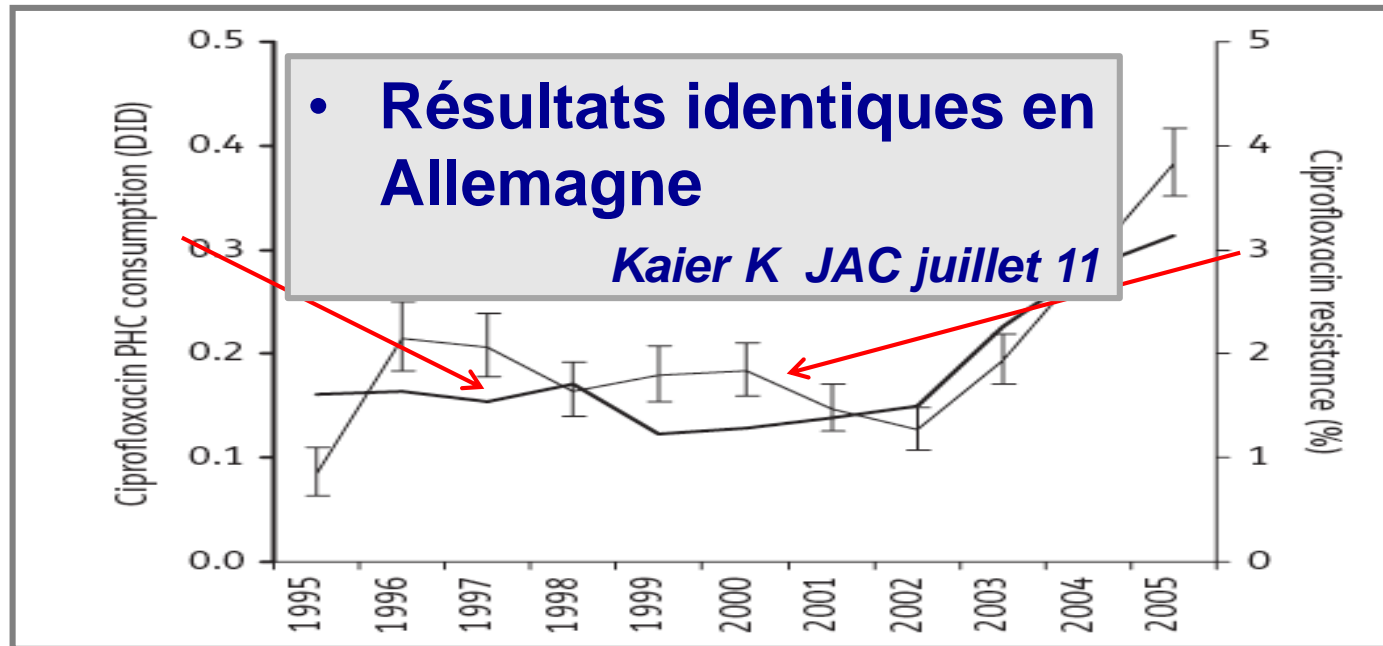
77 services de réanimation



# Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance

## Danemark

- 2000 : ↗ du remboursement des médicaments
- 2001 : 1<sup>er</sup> générique de ciprofloxacine
- 2002-2003 : 10 génériques sur le marché  
prix médian ciprofloxacine ↘ de 53 %



# **Contrôle de l'émergence de la résistance dans les flores commensales**

- **Il est peu probable que l'on revienne en arrière**
- **Choisir l'ATB**

# Le Dictionnaire VIDAL 2015

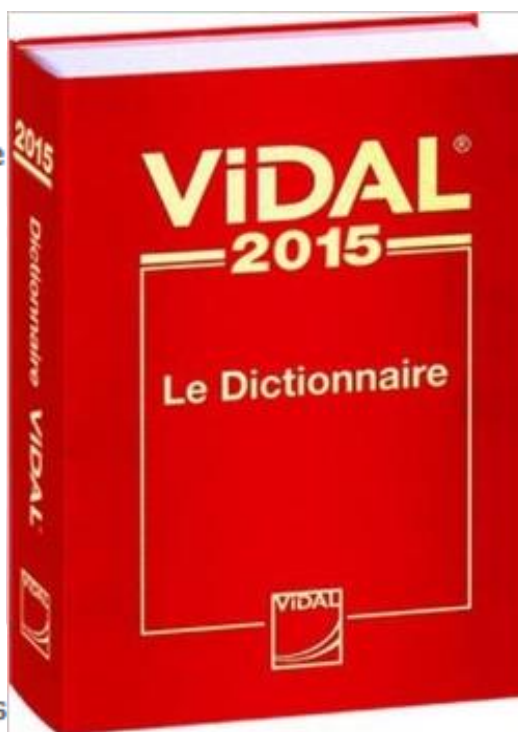
La référence en matière d'information sur le médicament

## La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88<sup>e</sup> édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

**Les monographies VIDAL** sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les lectures sont rapides et pratiques.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



# Contrôle de l'émergence de la résistance dans les flores commensales

- Il est peu probable que l'on revienne en arrière
- Choisir l'ATB
  - ✓ limiter « en priorité » l'utilisation des carbapénèmes et des FQ
  - ✓ pas de FQ si 1er niveau de R
  - ✓ pas de C3G orale
  - ✓ réduire la consommation des C3G
  - ✓ céfotaxime plutôt que ceftriaxone
  - ✓ ...
- Optimiser les prescriptions (posologie, Pk/Pd, dosages, durée de traitement...)
- Diminuer la consommation ATB

Role +++ du référent ATB

# Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 14*

1. **Comment suivre le lien existant entre la résistance des bactéries et la consommation des antibiotiques en réanimation ?**
2. **Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ?**
3. **Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ?**
4. **Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?**
5. **Comment réévaluer(désescalade) et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?**



**EVALUATION DES PRESCRIPTIONS  
DE CARBAPENEMES  
GUIDE METHODOLOGIQUE  
VERSION 14 MAI 2014**

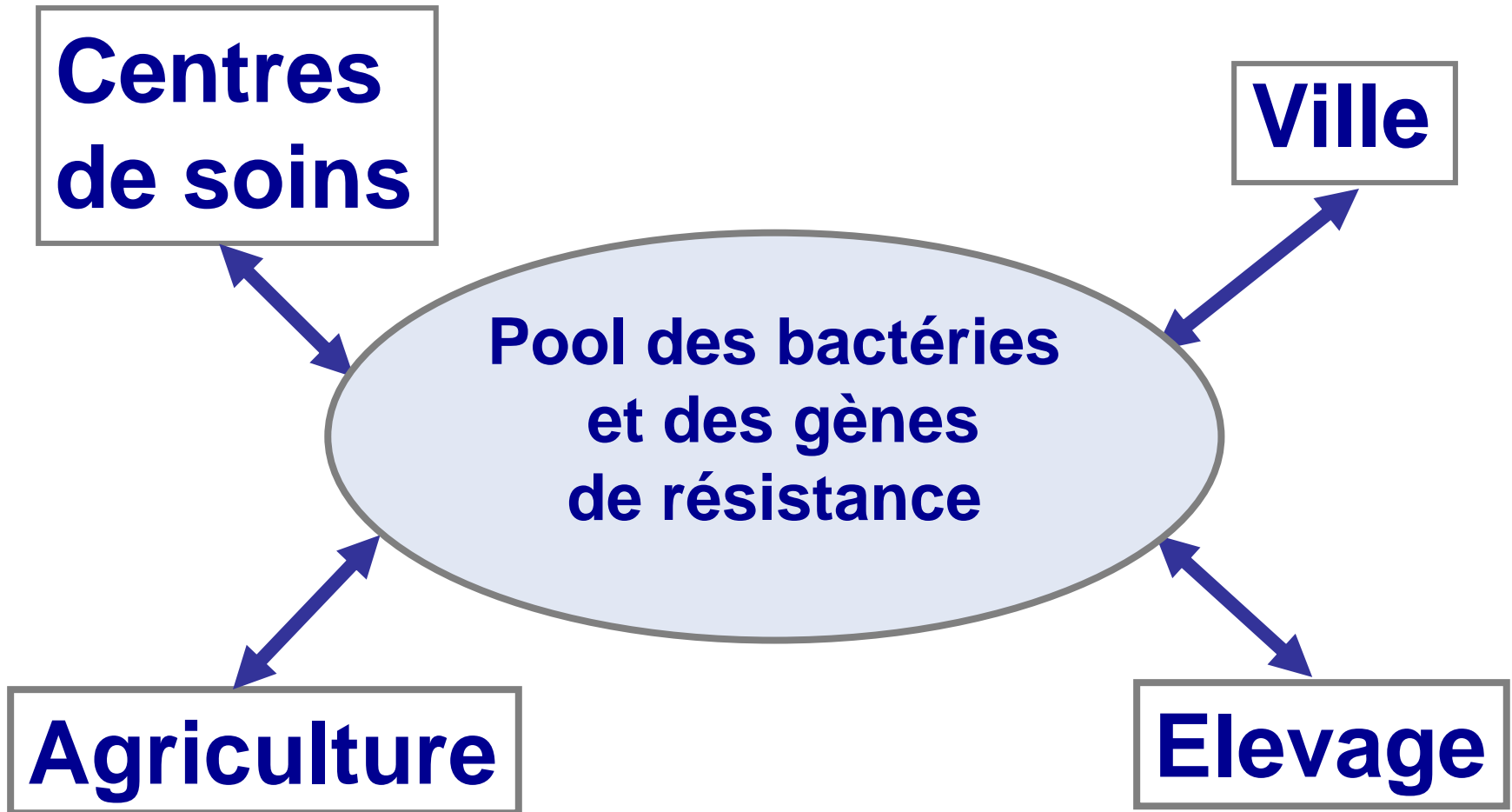


**GROUPE DE TRAVAIL CCLIN SUD-OUEST/SPILF/ONERBA:** S. ALFANDARI, C. BERVAS, C. CALAS, B. CASTAN, C. DUMARTIN, R. GAUZIT, A. LEPAPE, PH. LESPRIT, Y. PÉAN , M. PEFAU, A. RICHÉ, J. ROBERT, E. VARON.

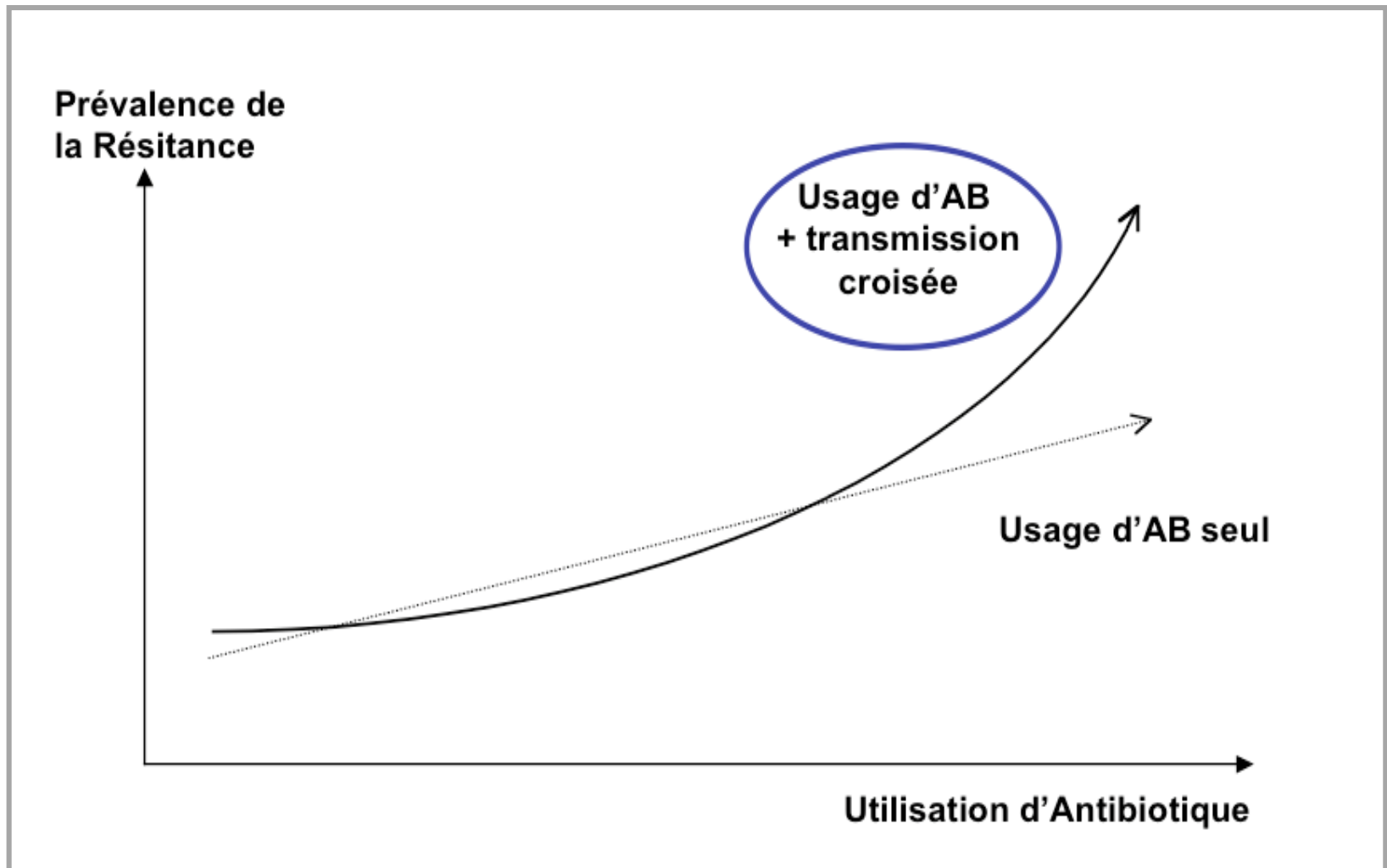
**GROUPE DE LECTURE :** C. BRUN-BUISSON, C. CORDONNIER, E. LENGLINE, PF. PERRIGAULT

- **Objectifs : analyser la conformité de 2 critères :**
  - ✓ **indication des prescriptions CBP**
  - ✓ **ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme**
- **Identifier les axes de travail pour réduire ou améliorer la prescription de carbapénèmes**
- **Sensibiliser au bon usage des CBP,**

# Les écosystèmes microbiens interagissent



# Transmission croisée et hygiène



Comparaison de la résistance chez les entérobactéries fécales de porchers et de non porchers n'ayant pas pris d'antibiotiques depuis un mois .



VS



Sujets appariés pour le sexe, l'âge, le canton de résidence (n=112/groupe).

## Rapport de prévalence du portage d'entérobactéries résistantes porchers/non porchers

Antibiotique	Rapport de prévalence	95% CI	P
A. nalidixique	7.45	2.31-24.03	<0.01
Gentamicine	4.86	1.09-21.62	0.02
Chloramph.	2.08	1.17-3.69	<0.01
Streptomycine	1.42	1.11-1.81	<0.01
Ampicilline	1.25	0.99-1.59	0.06
Kanamycine	1.15	0.70-1.89	0.59

# Relation entre usage des antibiotiques et résistance bactérienne

- **Au niveau bactérien : relation évidente**  
Sélection de mutants, transconjugants, transformants
- **Au niveau individuel : relation évidente** (homme, animal)  
Dans le foyer infectieux : sélection de mutants  
Dans les flores (digestive, ORL, peau) sélection :
  - d'espèces,
  - de mutants, transconjugants, transformants
- **Au niveau collectif : relation qualitative nette**  
Relation quantitative plus difficile à établir  
Autre facteur essentiel : transmission croisée