

**Résistance
bactérienne
et consommation des
antibiotiques**

Les débuts

- 1928: Fleming découvre la pénicilline
- 1940 : production industrielle de la pénicilline
- 1944 : production de la streptomycine

- 1944 : résistance de *S.aureus* à la pénicilline
- 1947: résistance de *M.tuberculosis* à la
streptomycine

Résistance acquise plasmidique de *E.coli* dans des populations non exposées aux antibiotiques

- Habitants de l'île Malaïta (Archipel Salomon), "à l'abri de la civilisation moderne sauf rares missionnaires" (étude anthropologique, Harvard, 1968)
- 1/21 avait dans les selles une souche de *E.coli* avec plasmide de résistance streptomycine.

Résistance bactérienne et consommation des antibiotiques

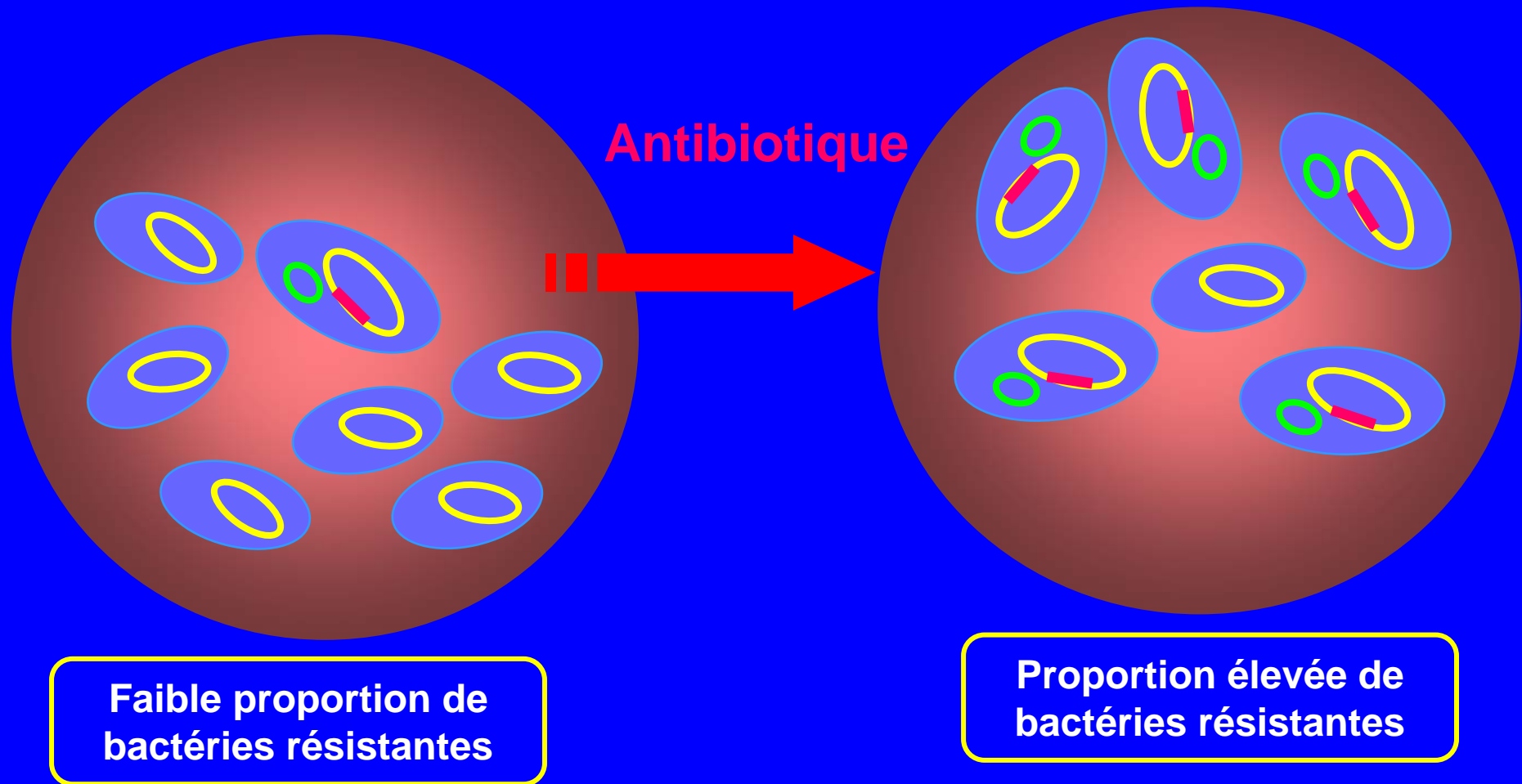
- A l'échelon de la bactérie
- A l'échelon individuel
- A l'échelon collectif
- Un retour en arrière est-il possible ?

**Résistance bactérienne et
consommation des antibiotiques**
Echelon de la bactérie

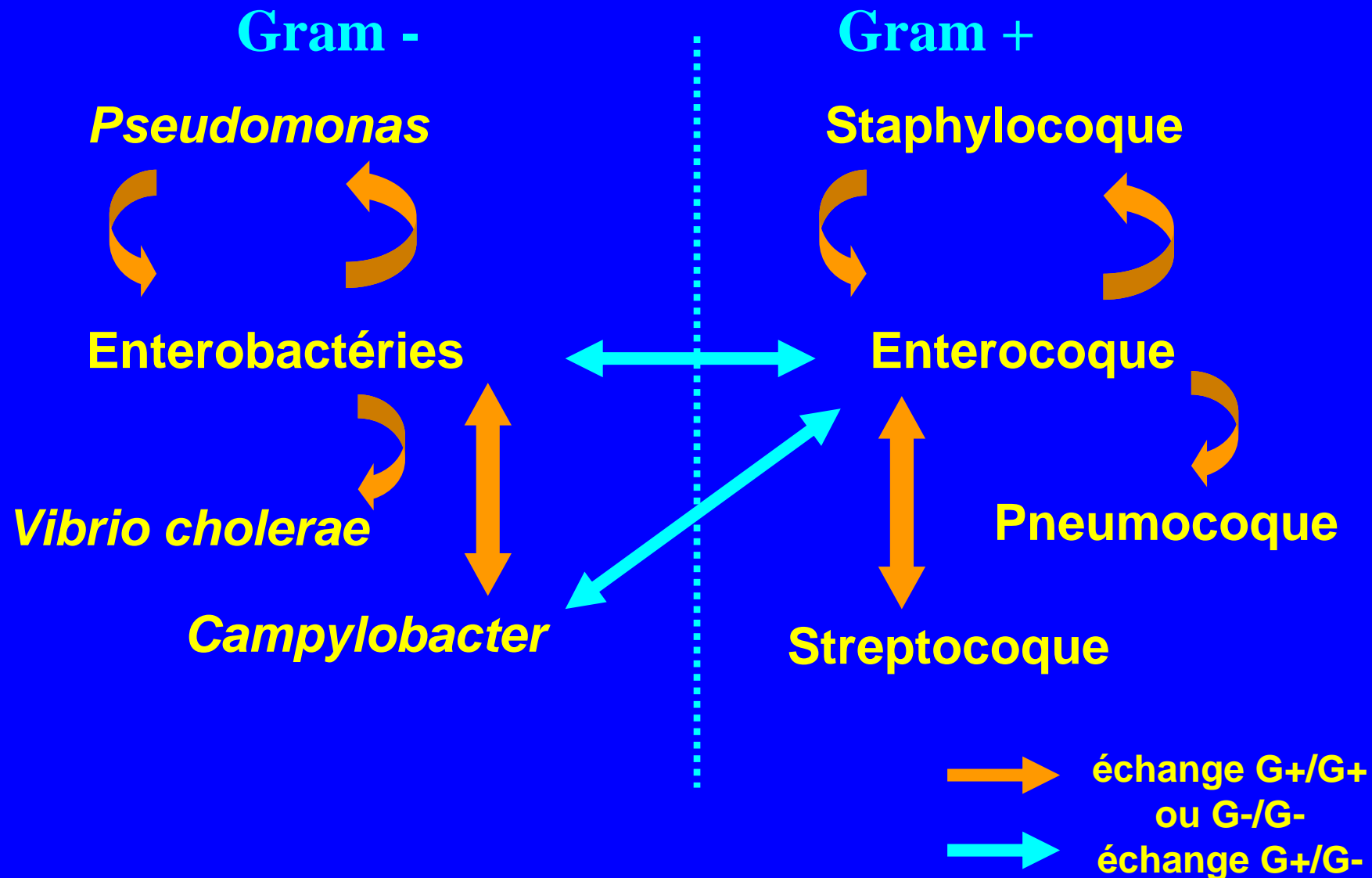
Support génétique de la résistance

- **Résistance naturelle** : patrimoine génétique de l'espèce
- **Résistance acquise chromosomique** par mutation : stable, transmise aux cellules filles, peu transférable d'une bactérie à une autre, concerne souvent une seule famille d'antibiotiques
- **Résistance acquise par élément génétique mobile** (plasmide, transposon..) : instable en l'absence de facteurs de sélection, transférable d'une bactérie à une autre, appartenant parfois à des espèces différentes, concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques

Sélection in vitro de bactéries résistantes (mutation ou R plasmidique) sous pression de sélection antibiotique



Echanges in vitro de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes (Tenover CID 2001)



**Résistance bactérienne et
consommation des
antibiotiques**
Echelon individuel

Sélection de bactéries résistantes sous traitement

- Dans le foyer infectieux (cible du traitement) : sélection de mutants résistants au sein de la population bactérienne responsable de l'infection et initialement sensible
- Dans la flore commensale :
 - espèce naturellement résistante (ex. levures, *C.difficile*, entérocoques et céphalosporines...)
 - mutants résistants (ex. quinolones et entérobactéries digestives ou SCN cutanés)
 - bactéries porteuses de gènes mobiles de résistance (ex. *E.coli* R ampi....)

Flores commensales

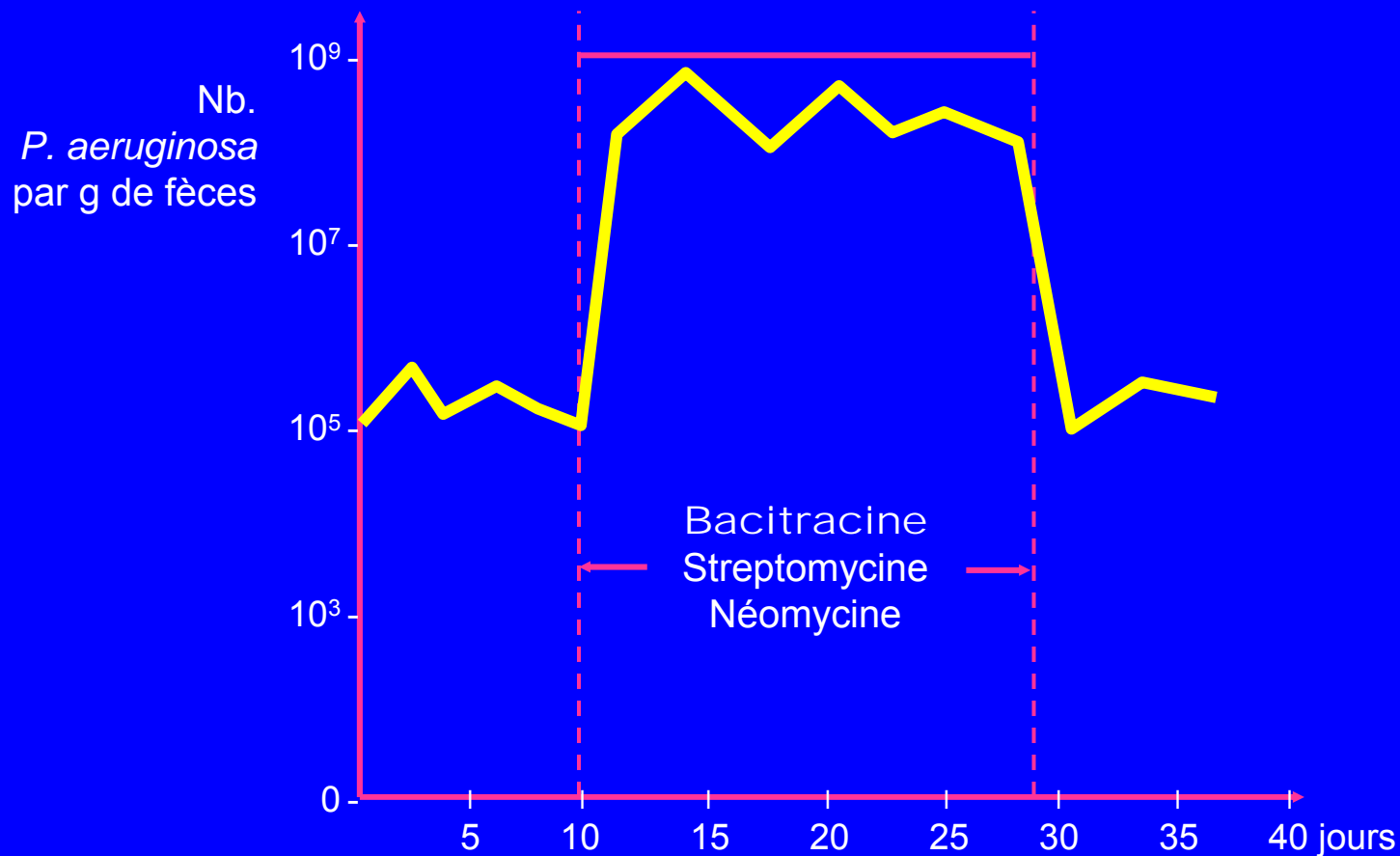
- 10^{14} bactéries (10^{13} cellules eucaryotes)
- Des centaines d'espèces bactériennes
- 3 réservoirs principaux
 - **Tube digestif** : 10^{11} – 10^{12} bactéries/g
 - Prédominance des anaérobies (>99%)
 - *E.coli* : $10^8/g$
 - **Sphère ORL** : 10^8 bactéries/ml
 - Prédominance des anaérobies
 - *Streptococcus viridans* et *S. pneumoniae* : échanges génétiques
 - **Peau** : 10^2 à $10^5/cm^2$
 - « résidents » : corynébactéries, SCN...
 - « transitoires » : *S.aureus*, *E.coli*....

Bactéries sélectionnées in vivo sous traitement antibiotique

1. Espèces naturellement résistantes (flores commensales)

- *Klebsiella* / pénicilline A
- *Enterobacter cloacae* / céphalosporines de 1ère génération
- Entérocoques / céphalosporines
-

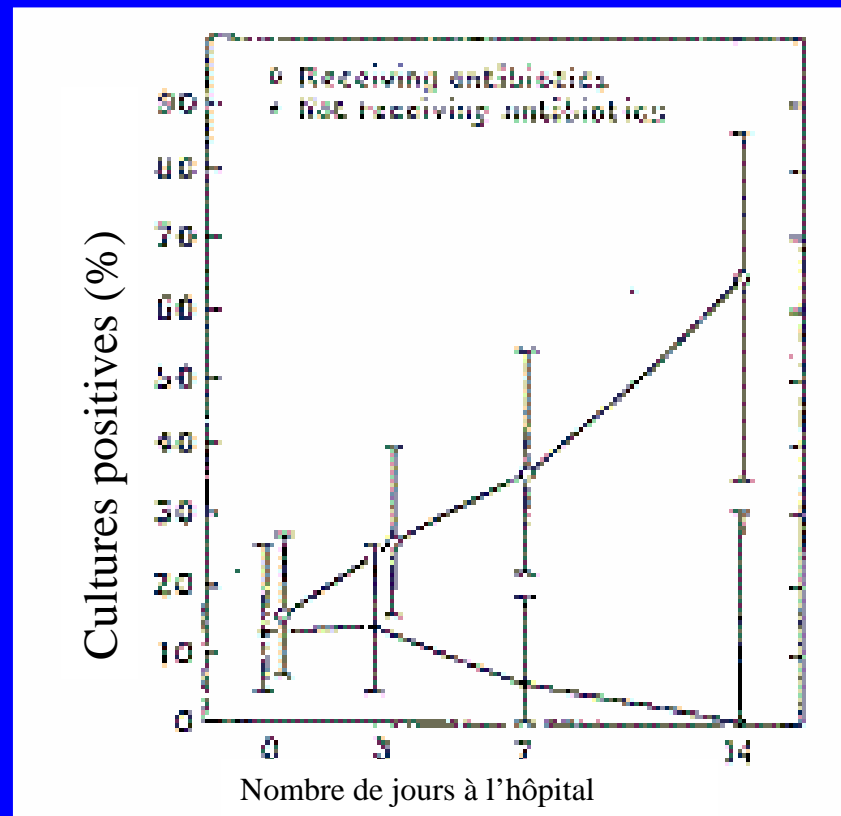
Influence du traitement antibiotique *per os* (bacitracine-streptomycine-néomycine) sur la population de *P. aeruginosa* dans les fèces de la souris



Colonisation par *Klebsiella* en milieu hospitalier

Pollack, Lancet 1972

Colonisation des mains et de la gorge chez 56 patients admis en médecine



Patients recevant des AB

Patients ne recevant pas d'AB

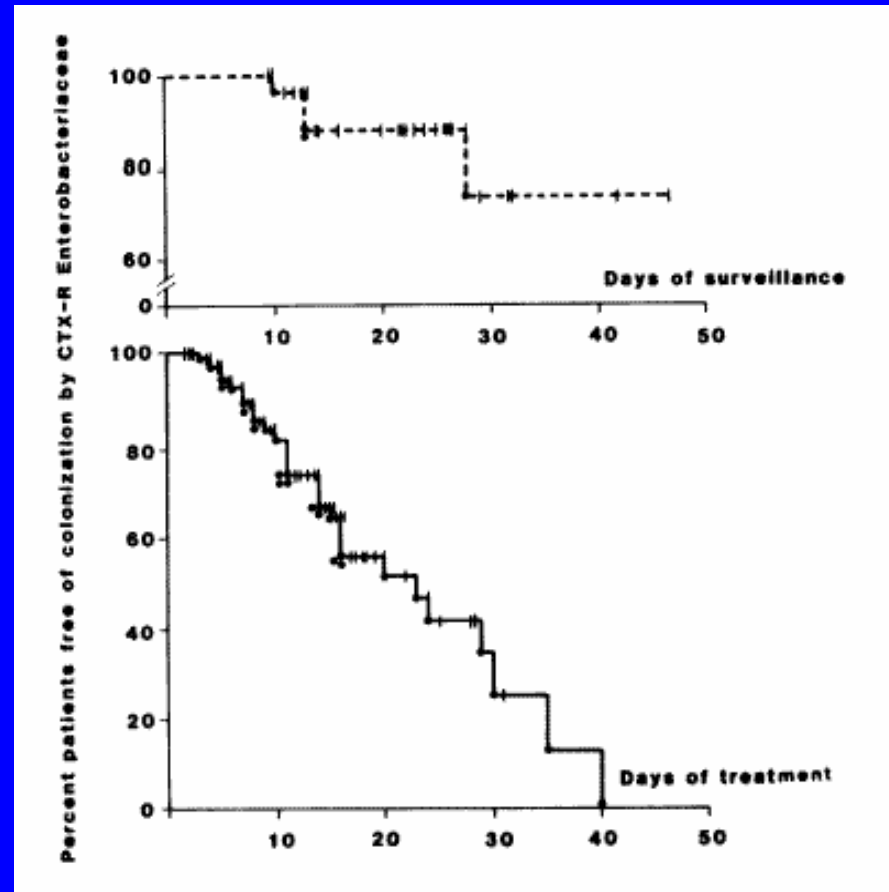
Bactéries sélectionnées in vivo sous traitement antibiotique

2. Mutants résistants

- **Foyer infectieux**
 - *M. tuberculosis* / antituberculeux
- **Foyer infectieux et flores commensales**
 - *S. aureus* / rifampicine, fluoroquinolones
 - *Serratia, Enterobacter...* /C3G
 - *P. aeruginosa* / fluoroquinolones, C3G, imipenème
 -

Durée de traitement par cefotaxime et probabilité d'émergence d'entérobactéries résistantes dans la flore fécale

% de patients sans entérobactéries résistantes au céfotaxime



31 patients non traités par cefotaxime

68 patients traités par cefotaxime

Prévoit et al, AAC,1986;30:945-7

Sélection de SCN mutants résistants dans la flore cutanée sous traitement par fluoroquinolones

(Hoiby, Lancet, 1997;349:167)

- Ciprofloxacine 750 mgX2/j PO 7 jours
- Concentration dans la sueur : 2 à 2,5 mg/l
- Sélection de *S. epidermidis* résistants (CMI > 4 mg/l) chez les 7/7 volontaires sains
- Aisselles (3 jours) avant narines (11 jours)
- Persistance \geq 1 mois après traitement

Sélection de streptocoques buccaux résistants aux antibiotiques après antibioprophylaxie

- Amoxicilline (3 g x 2/ 1 jour/semaine, 5 semaines)
Southall, JAC 1983
 - pré-prophylaxie : 0/11 porteur de strepto. R amox. (CMI > 0,5 mg/l)
 - 1 semaine après : 1/11
 - 5 semaines après : 11/11
 - 13 semaines après fin : 0/11
- Erythromycine (1 g X 2/ 1 jour/semaine)
Harrison, JAC 1985
 - pré-prophylaxie : 0/10 porteur de strepto. R érythro (CMI ≥ 1 mg/l)
 - 2 semaines : 10/10
 - 23 sem. après fin : 8/10
 - 43 sem. après fin : 5/8

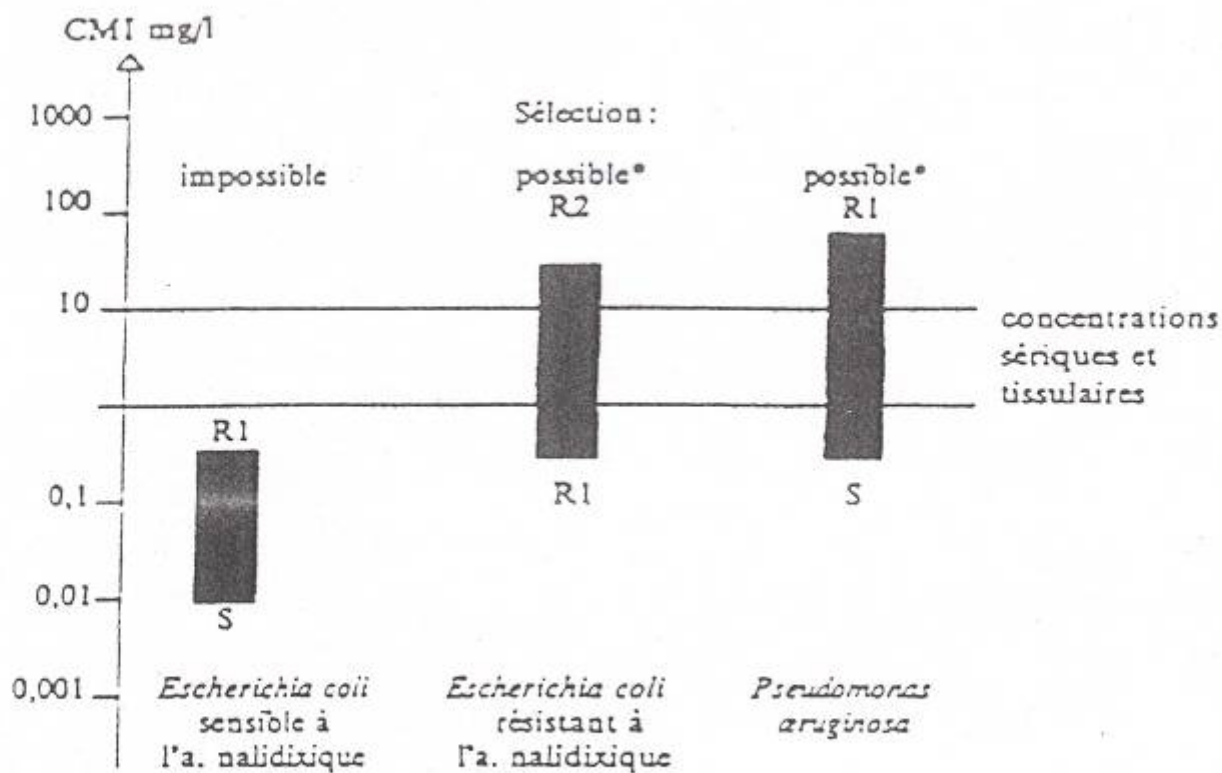
Proportion de mutants résistants au sein de populations sensibles

- *M. tuberculosis* / streptomycine : $1/10^5$
- *E. coli* / acide nalidixique : $1/10^6$
- *P. aeruginosa* / imipenème : $1/10^7$
- *S. aureus* / rifampicine, *M. tuberculosis* / rifampicine : $1/10^8$
- *E. coli* / fluoroquinolones $1/10^{10}$

Facteurs de risque de sélection de mutants résistants sous traitement antibiotique

- **Antibiotique**
 - Pharmacocinétique : foyer, flores commensales
- **Bactéries**
 - CMI sur les mutants résistants
 - CMI sur la population sensible
- **Taille des populations bactériennes**
 - foyer, flores commensales
 - >> nombre de mutants résistants

Sélection* in vivo de mutants résistants lors du traitement par fluoroquinolones



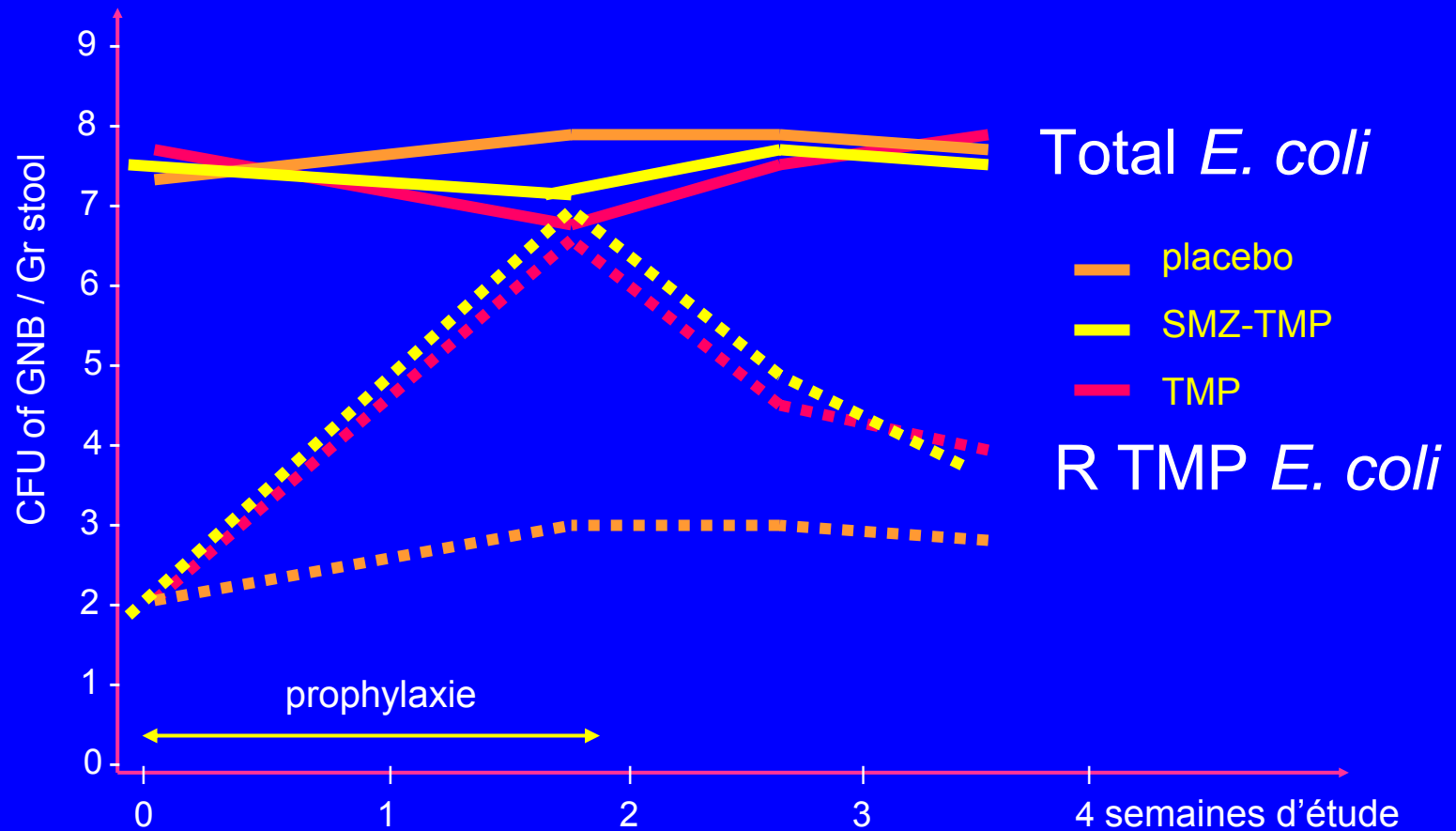
* Dépend de l'espèce bactérienne, de la souche, la taille de la population bactérienne, de la localisation de l'infection, de l'état des défenses immunitaires

Bactéries sélectionnées in vivo sous traitement antibiotique

3. Souches porteuses de gènes plasmidiques de résistance

- *E. coli* / ampicilline
- *E. coli* / tétracyclines
- *E. coli* / triméthoprime
- *E. coli* / macrolides
-

Sélection de *E. coli* fécal résistant au triméthoprimine sous traitement oral par triméthoprimine ou cotrimoxazole



Murray et al, NEJM, 1982, 306 : 130

Vincent Jarlier 2007

Durée de traitement par érythromycine et probabilité d'émergence d'entérobactéries résistantes à cet antibiotique dans la flore fécale

Andremont AAC 1986

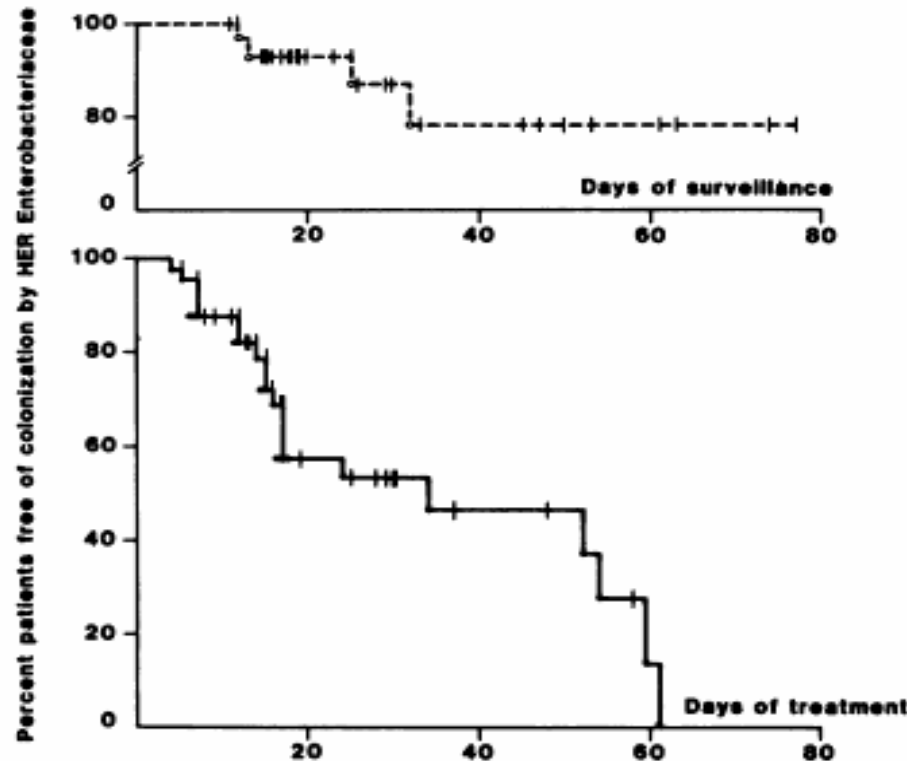


FIG. 1. Kaplan-Meier curves for intestinal colonization by HER members of the *Enterobacteriaceae* in 42 patients exposed (—) or in 30 patients not exposed (---) to erythromycin in a hematology-oncology unit. Status at the end of the follow-up period: ○, colonized by HER members of the *Enterobacteriaceae*; | not colonized.

Sélection sous traitement par tétracyclines de *E. coli* porteur de résistance plasmidique (flore fécale, population générale)

Moller AAC, 1977

Traitement (Nb patients)	% R tétra	% R>3 ATB
J0 (18)	50	0
1 semaine (13)	69	0
4 semaines (16)	75	38
> 4 semaines (41)	88	49

AB : tétracyclines, triméthoprime, streptomycine, kanamycine,
ampicilline, chloramphenicol

VRE AP-HP 2004-05 : Antécédents antibiothérapie

- P. Brousse : **14/27 (52 %) glycopeptides**
- C.Foix : enquête cas-témoins (1ère épidémie)
 - **Nombre d'antibiotiques reçus** : $p = 0,03$
 - **Durée antibiothérapie** : **32 vs. 8 jours** ($p < 0,01$)

**Résistance bactérienne à
l'échelon individuel :
consommation des antibiotiques
= élément clef**

E. coli : sensibilité (%)
infections urinaires communautaires selon les
antécédents d'antibiothérapie
(Réseau Aforcopi-Bio 2000)

	β -lactamines < 6 mois		Quinolones < 6 mois	
	oui n = 66	non n = 340	oui n = 56	non n = 354
AMX	41*	64*	54	60
NAL	83	87	63**	91**
CIP	94	94	78**	97**

* et ** : p < 0,05

Une antibiothérapie prolongée favorise la sélection de souches résistantes

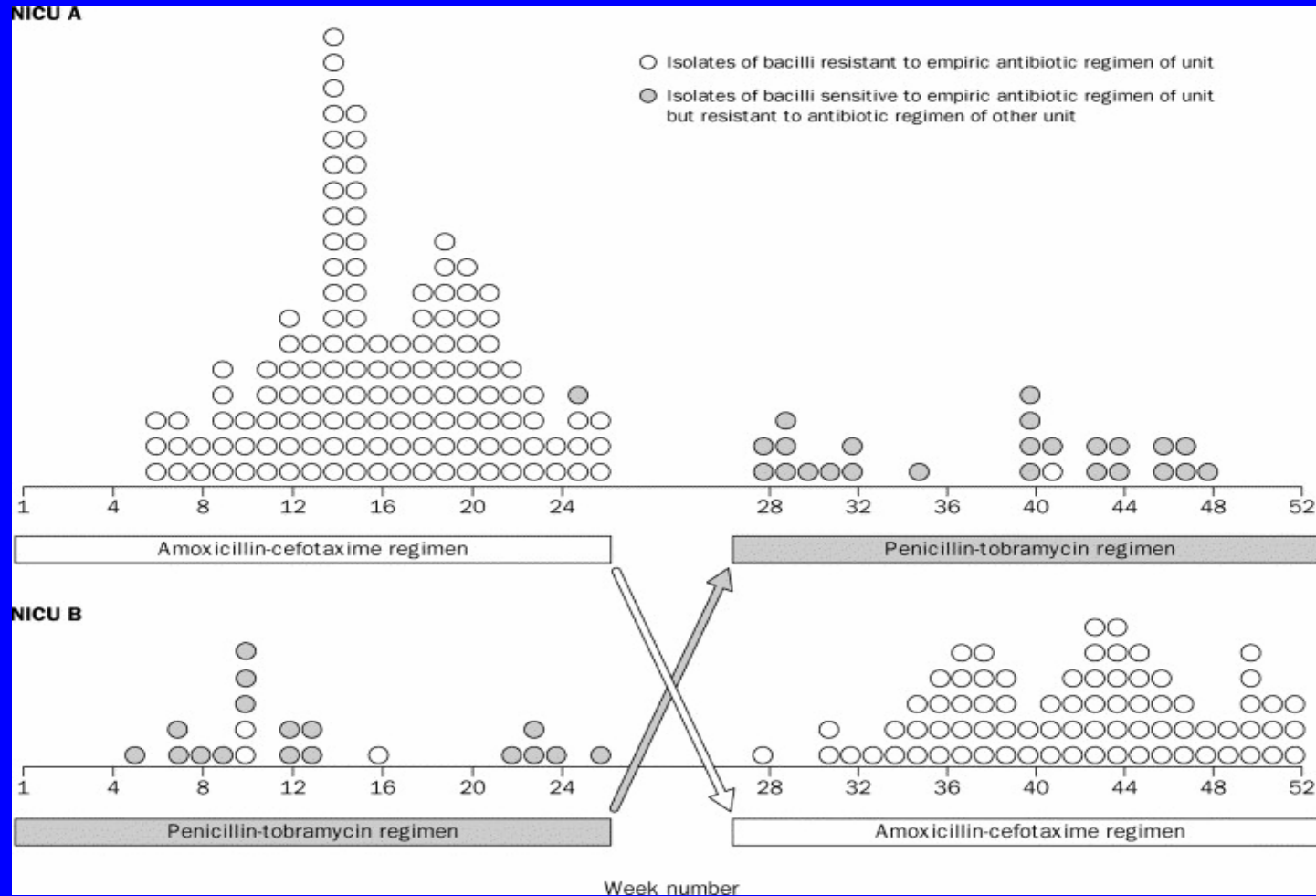
- Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans
- **Augmentation du risque de portage de PRP si**
 - Prise de β -lactamine orale dans les 30 jours précédents : OR 5.9, 95%IC [1.1-8.3], p=0.03
 - Sous-dosage en β - lactamine : OR 5.9, 95%IC [2.1-16.7], p=0.002
 - **Durée >5 jours : OR 3.5, 95%IC [1.3-9.8] p=0.02**

Guillemot et al; *JAMA* 98; 279: 365-70

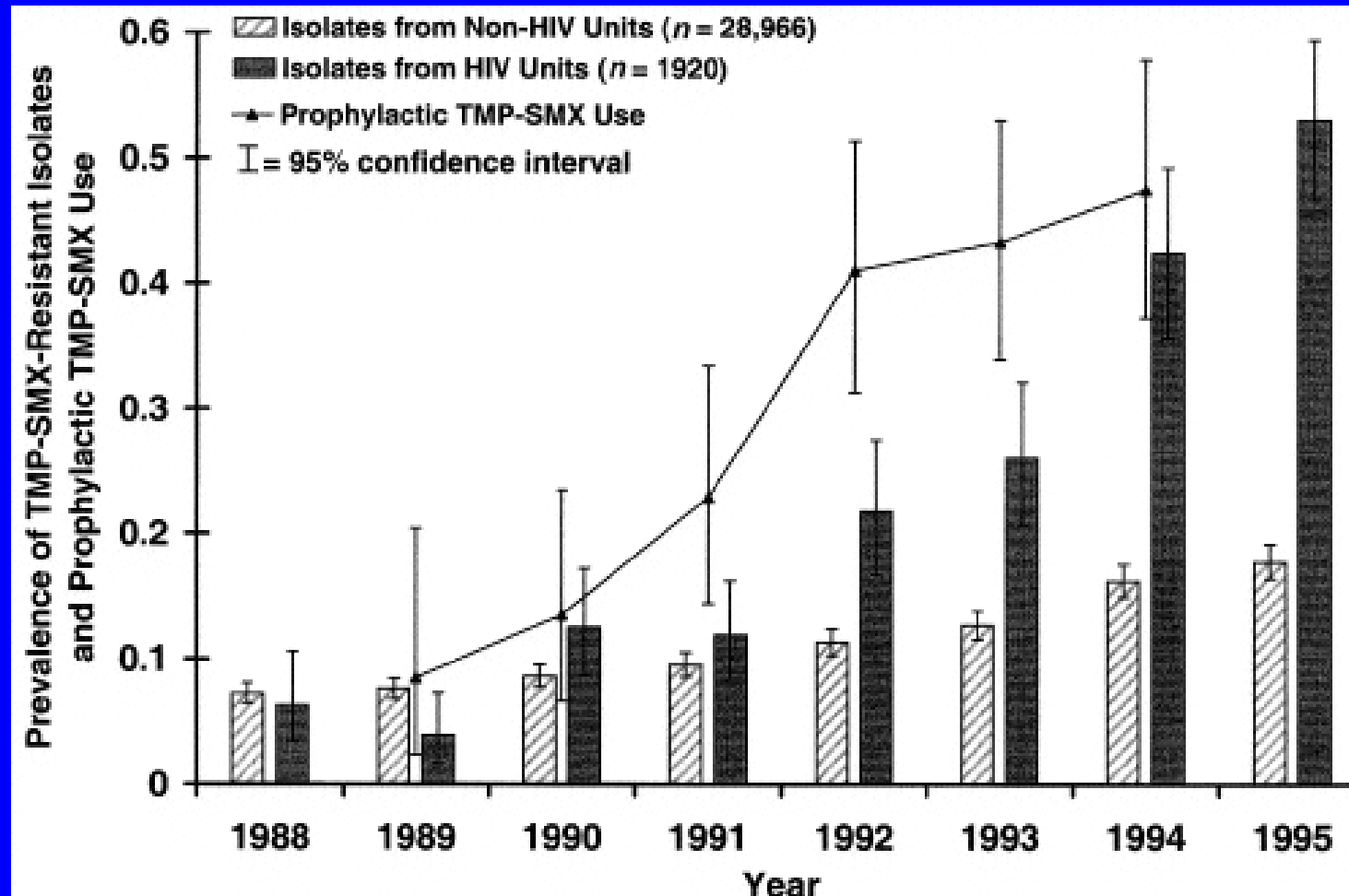
**Résistance bactérienne et
consommation des
antibiotiques
Echelon collectif**

Sélection des bactéries résistantes sous la pression de sélection des antibiotiques

Nb d'enfants colonisés par des BGN résistants selon le traitement empirique des infections néonatales

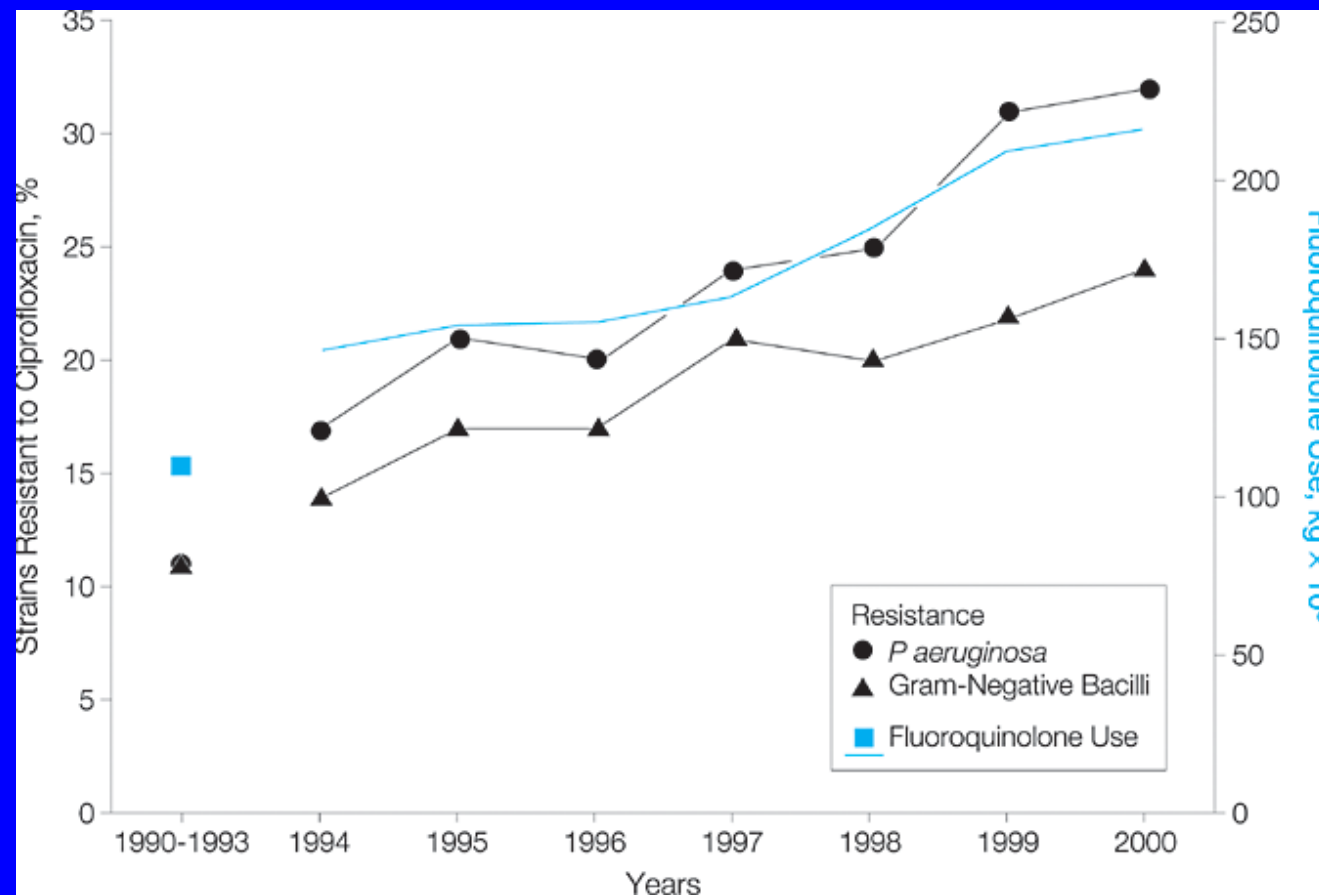


Prévalence de la résistance au TMP-SMX au sein de bactéries isolées du San Francisco General Hospital



Sélection des bactéries résistantes sous la pression de sélection des antibiotiques

Utilisation des fluoroquinolones et résistance des bacilles à Gram négatif, 77 réanimations, USA

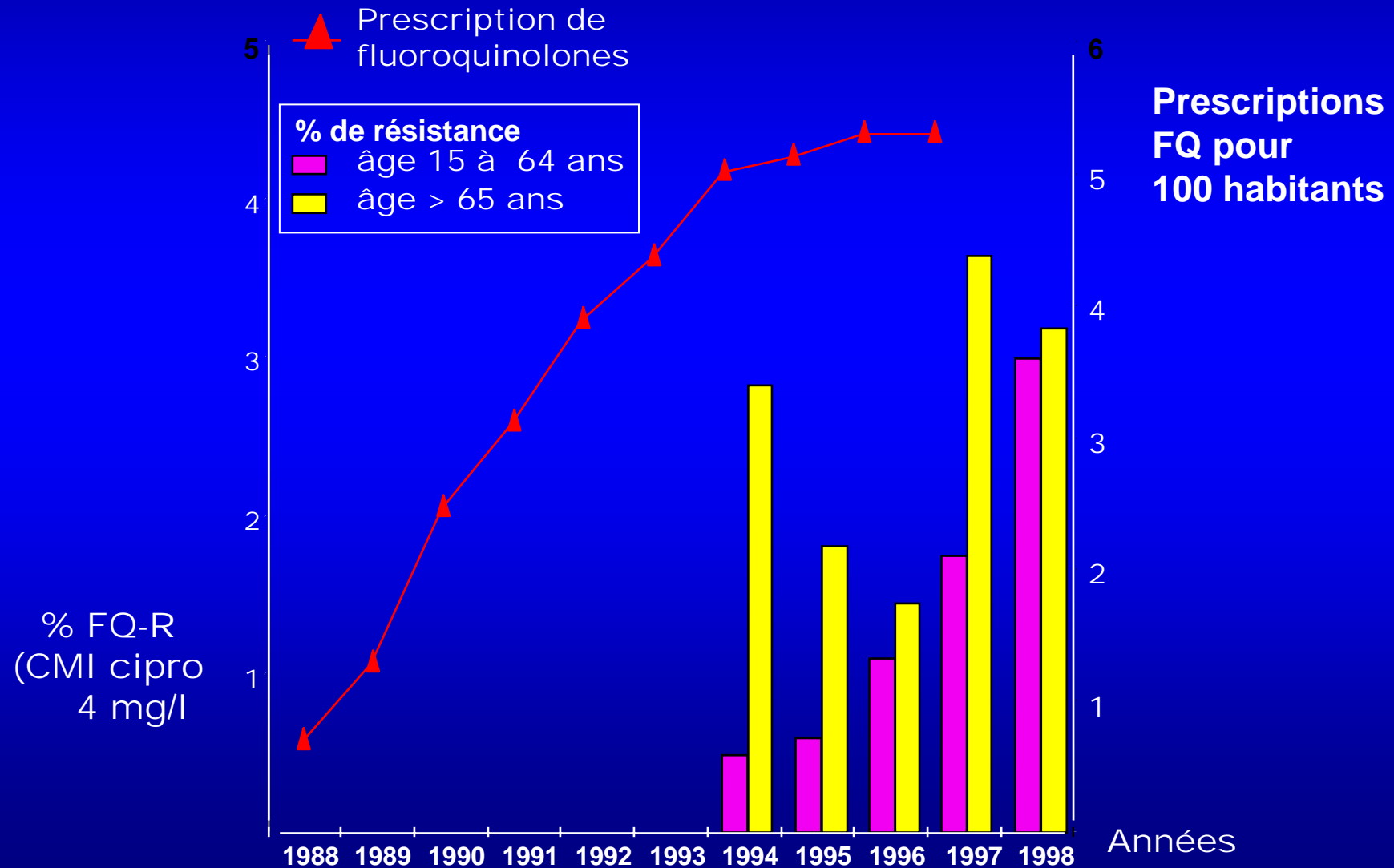


Neuhauser et al. JAMA 2003;289:885-888.

Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* (1)

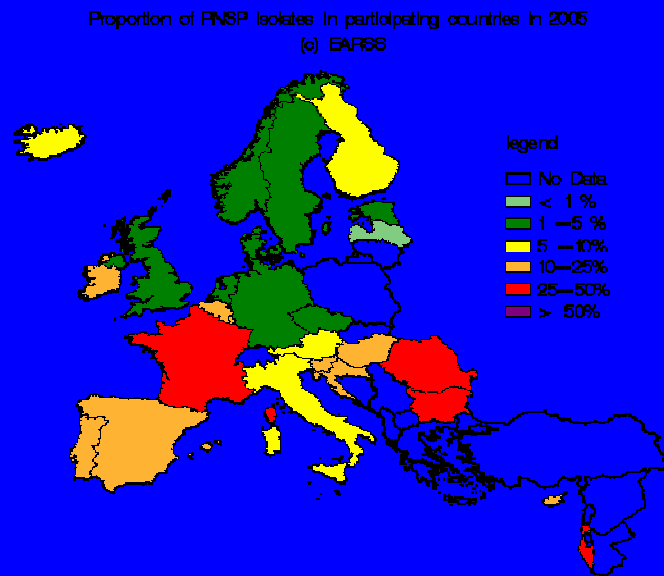
■ Evolution 1988 - 1998 (Canada)

Chen, NEJM, 1999; 341: 233-9



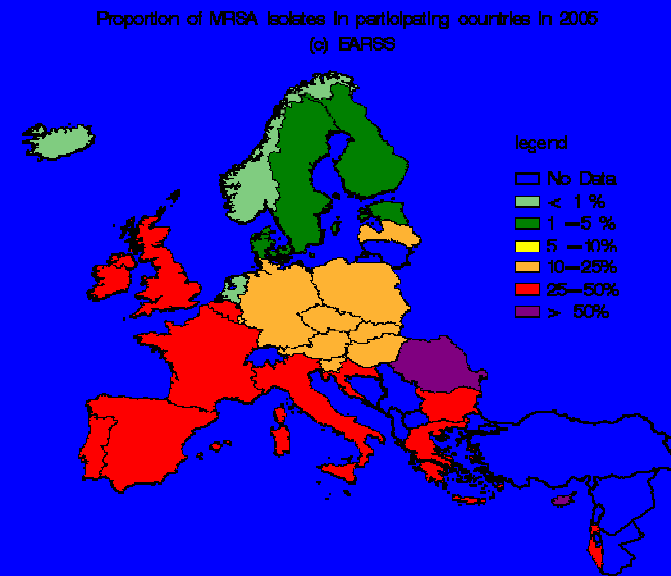
Taux de résistance de deux pathogènes majeurs en Europe en 2005

S. pneumoniae et penicilline G



Souches de sensibilité diminuée ou résistantes

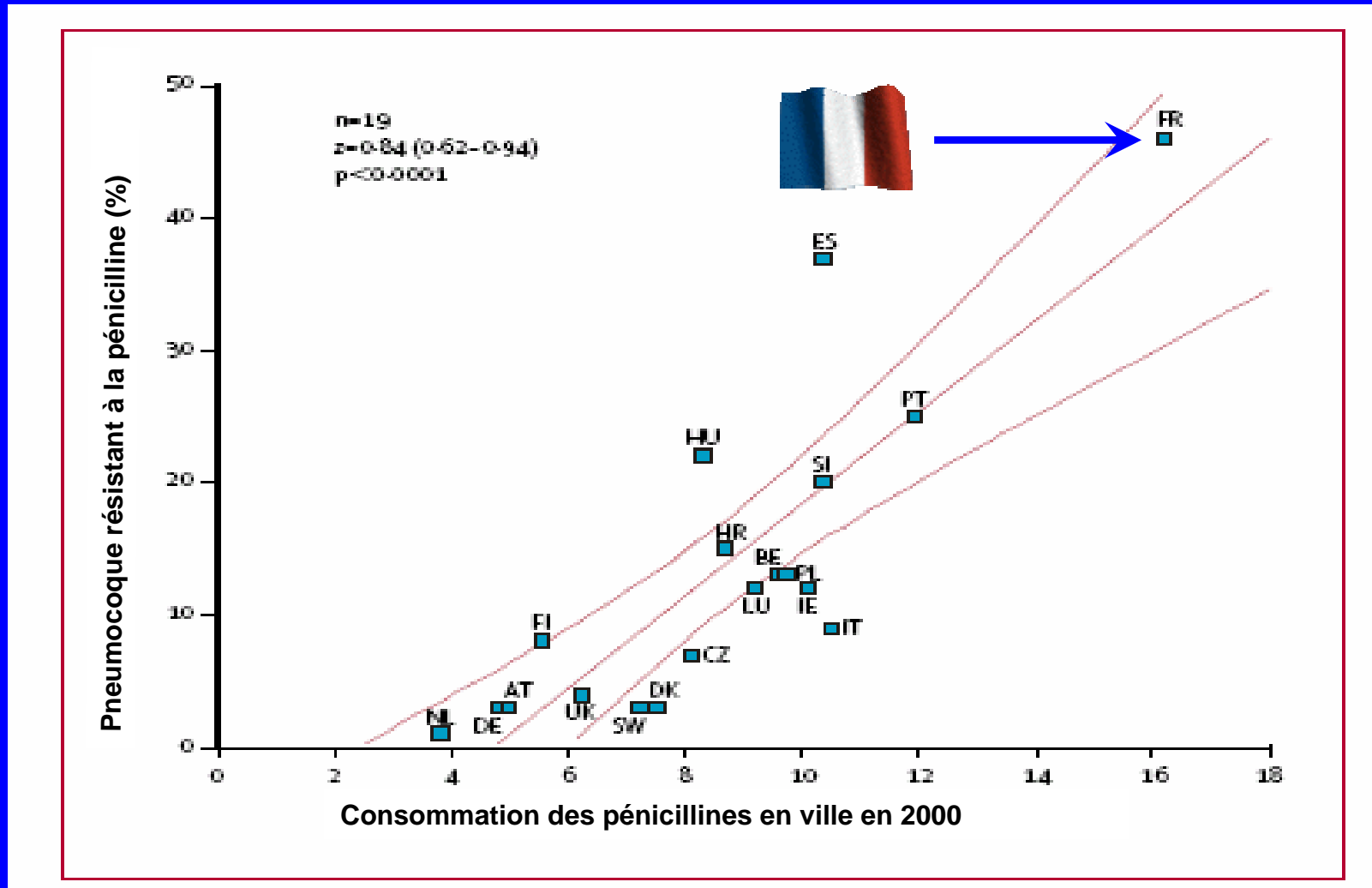
S. aureus et méticilline



Souches résistantes

EARSS annual report 2005. www.earss.rivm.nl

Pneumocoque résistant à la pénicilline et usage des pénicillines dans 19 pays européens



ESAC Goossens et al, *Lancet* 2005;365:579-87

Vincent Jarlier 2007

Relation entre usage des antibiotiques et résistance bactérienne

- **1. Au niveau bactérien** : relation évidente
 - sélection de mutants, transconjugants, transformants....
- **2. Au niveau individuel** (animal, homme) : relation évidente
 - dans le foyer infectieux : sélection de mutants
 - dans les flores commensales (digestive, rhinopharyngée, cutanée) : sélection d'espèces, mutants, transconjugants, transformants.
- **3. Au niveau collectif** :
 - relation historique et qualitative nette
 - relation quantitative plus difficile à établir
 - autre facteur essentiel : transmission croisée des bactéries résistantes (SARM...)

Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones

S. aureus à l'hôpital

(Blumberg, JID, 1991; 163: 1279-85)

- Introduction des FQ en 1988 (Atlanta VAMC)
- Prévalence FQ-R
 - SARM : 0% en 1985-87, 79% en 1988-89, 100% en juin/juillet 1989
 - SASM : 0% en 1985-87, 14% en juin/juillet 1989
- Marqueurs (lysotype, plasmides) :
diversité des souches mais aussi souches clonales
- Antécédents de traitement FQ (aucun pour SARM)
 - 2/3 cas pendant 6 premiers mois
 - 1/3 cas pendant 6 mois suivants**

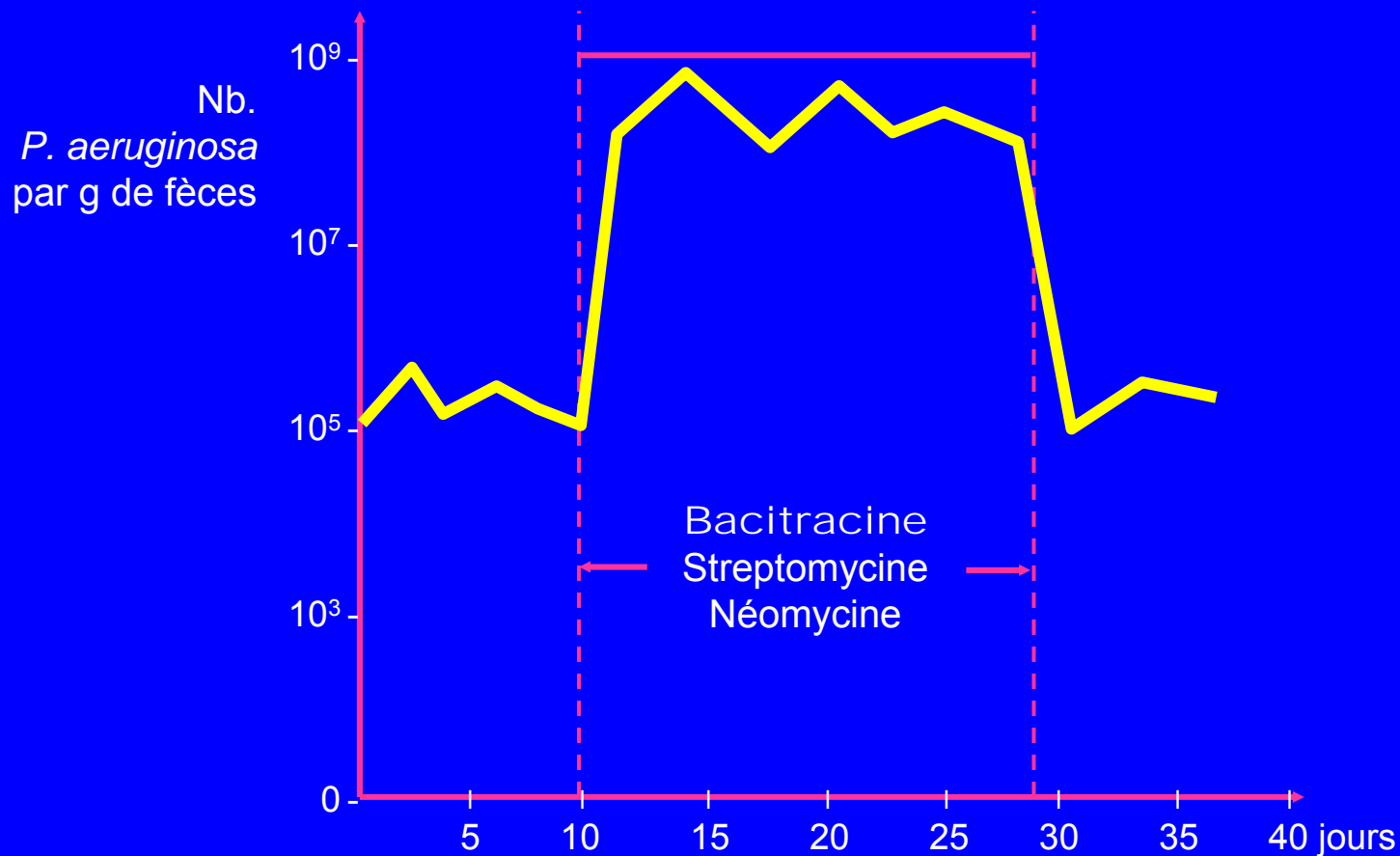
Résistance bactérienne

Une catastrophe annoncée ?

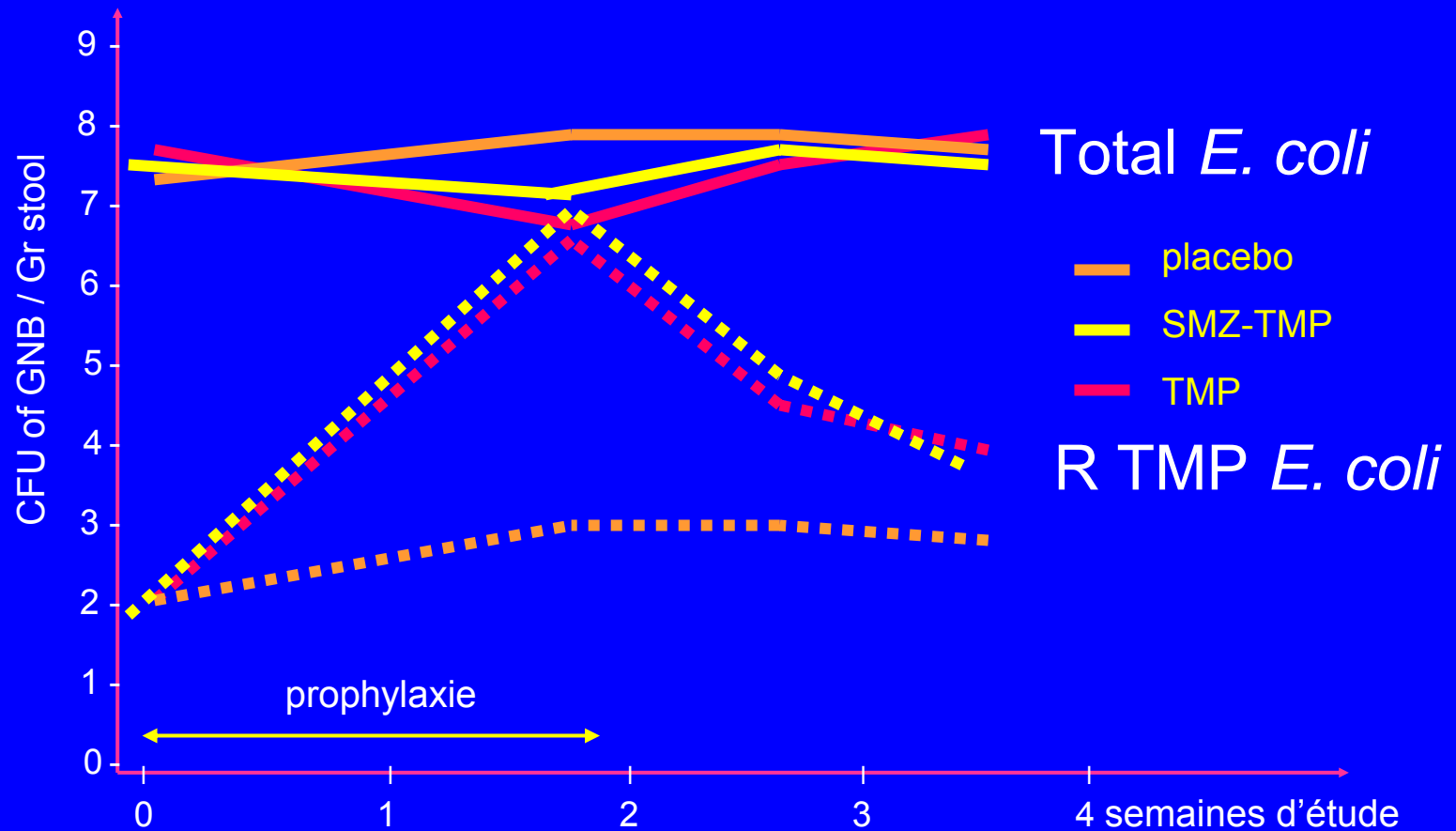
- *S. aureus* → SARM → GISA
- Entérocoques → VRE
- Entérobactéries → BLSE, imipénèmases, céphalosporinases plasmidiques
- Pneumocoque → PSDP, PRP, résistance FQ
- *M. tuberculosis* → MDR → XDR
- ... et d'autres (gonocoque, méningocoque...)

Un retour à la sensibilité bactérienne
est-il possible ?

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



Sélection de *E. coli* fécal résistant au triméthoprimine sous traitement oral par triméthoprimine ou cotrimoxazole

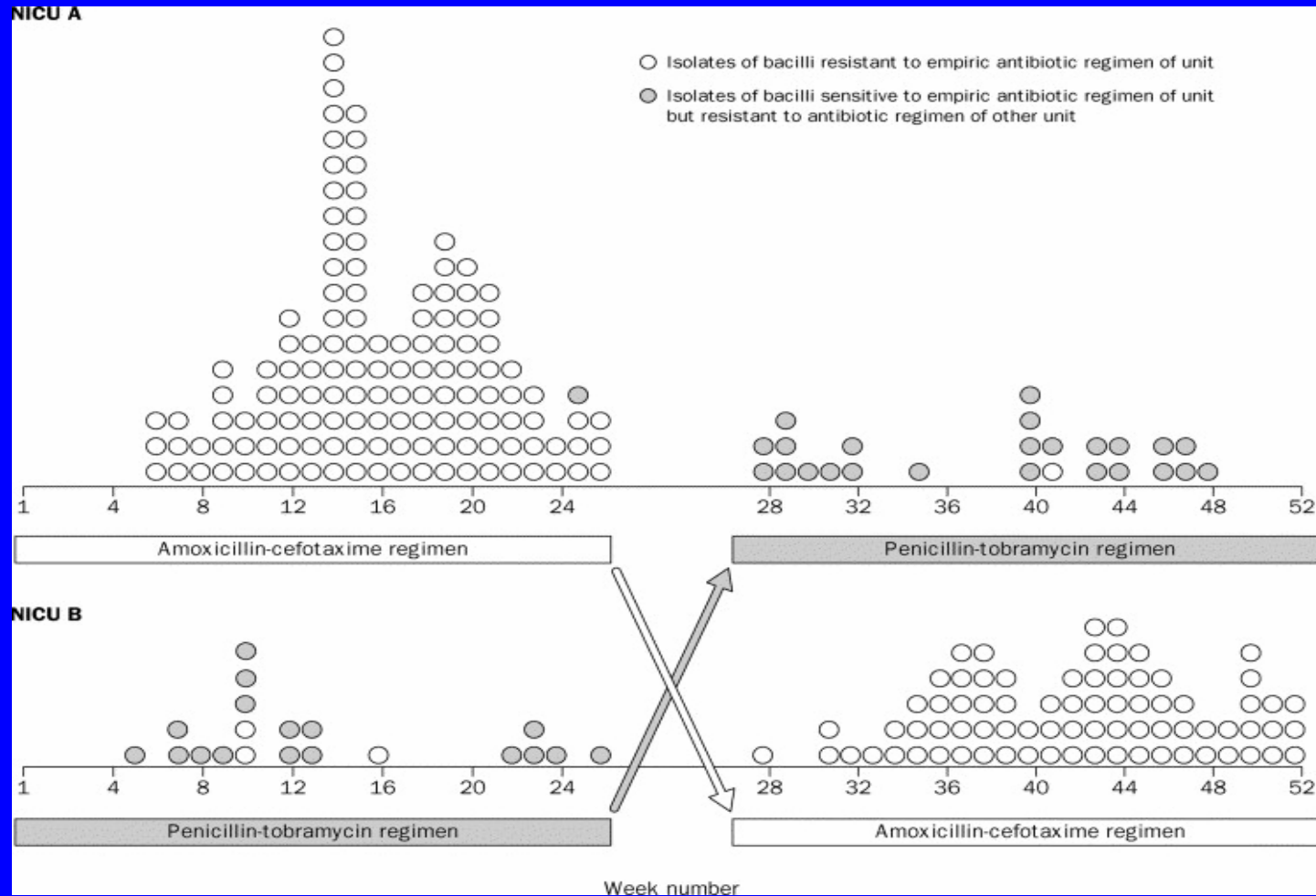


Murray et al, NEJM, 1982, 306 : 130

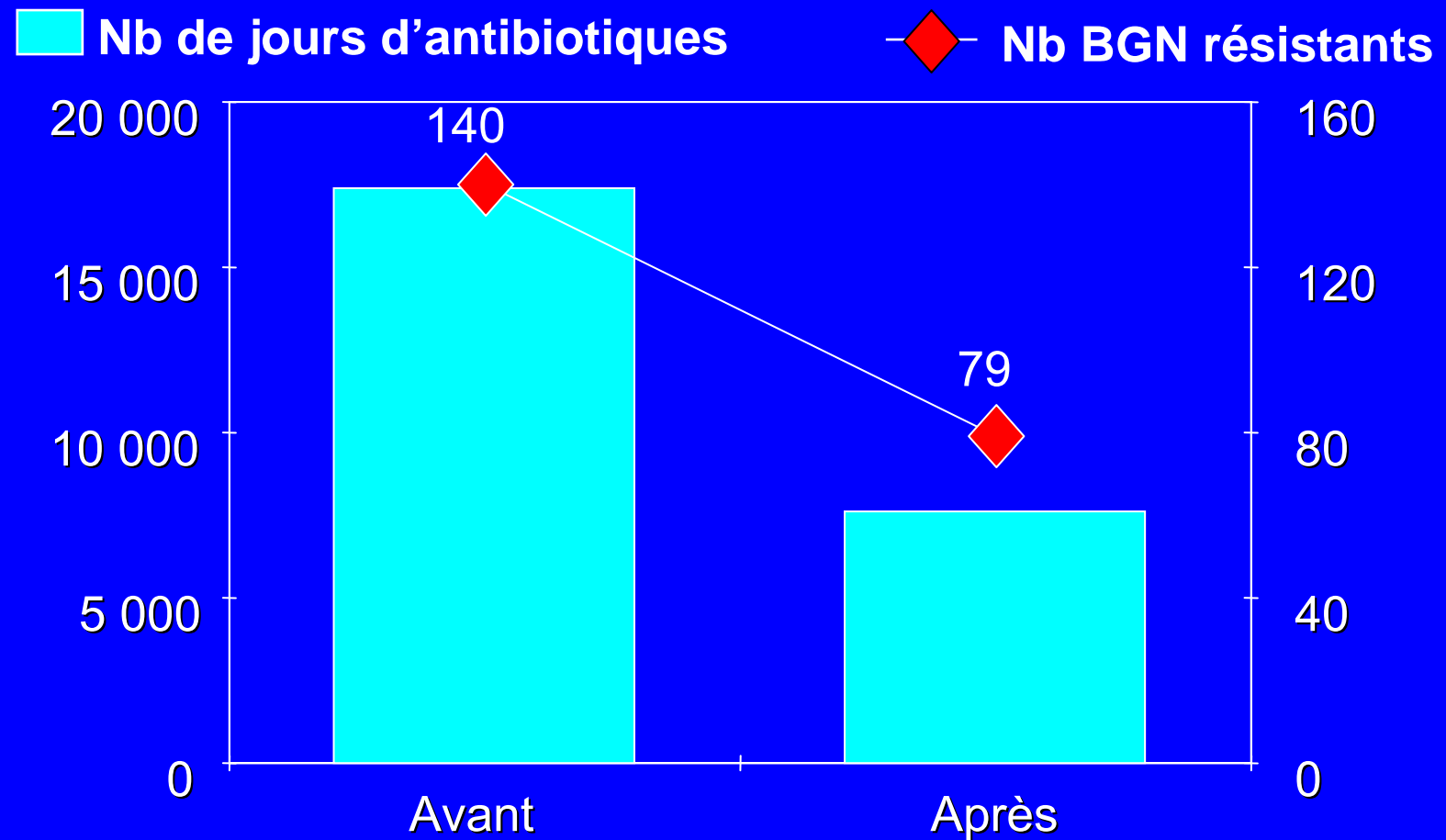
Vincent Jarlier 2007

Sélection des bactéries résistantes sous la pression de sélection des antibiotiques

Nb d'enfants colonisés par des BGN résistants selon le traitement empirique des infections néonatales



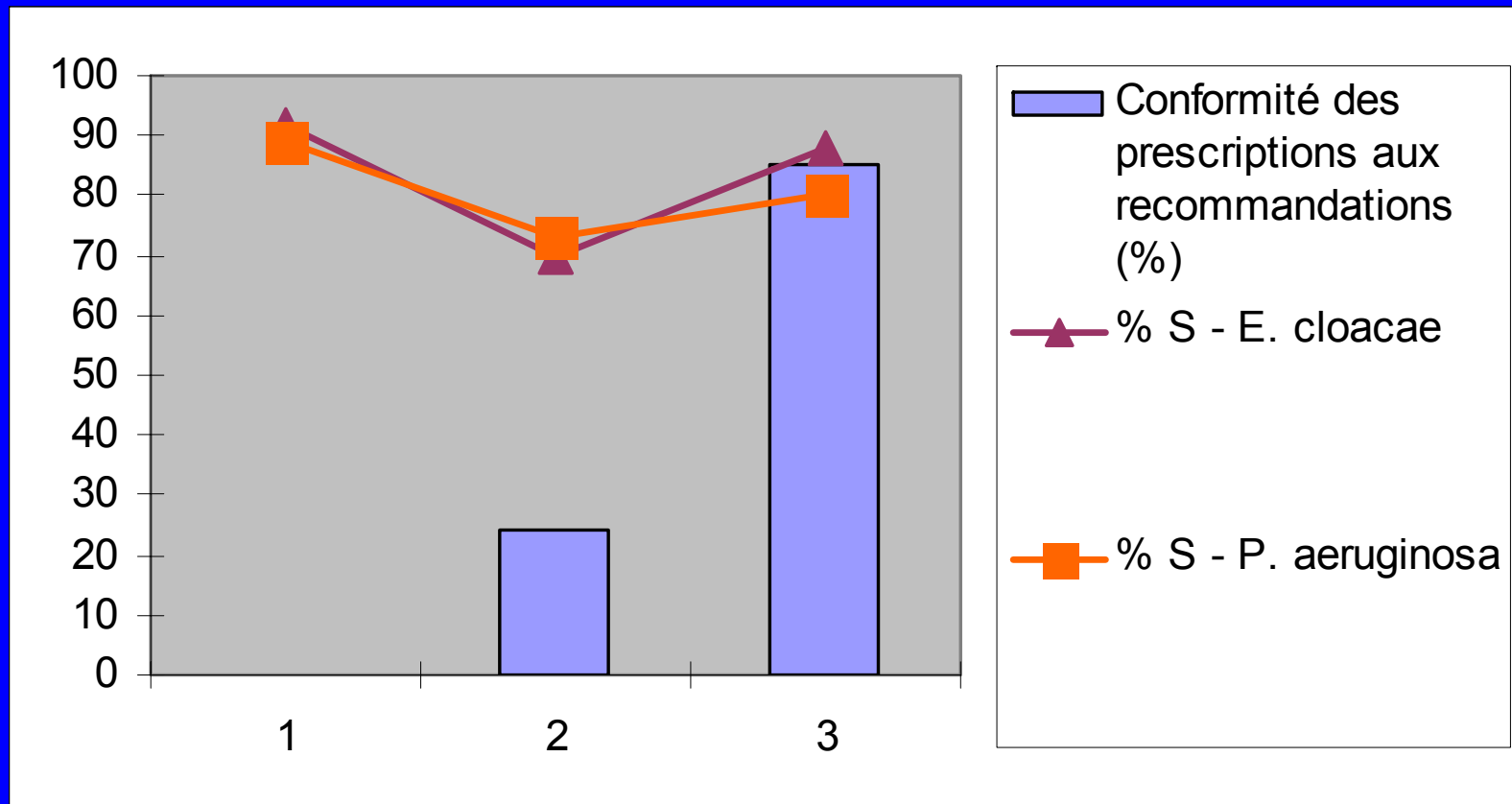
Impact d'un programme de maîtrise de la consommation d'antibiotiques sur les taux de résistance



Gruson et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43

Pression de sélection et résistance bactérienne à l'hôpital

Impact de programmes de contrôle de l'utilisation des C3G
Bamberger, Arch Int Med, 1992



Portage de pneumocoque résistant à la pénicilline chez 1906 enfants

Cohen, *Pediatr Infect Dis J*, 2006

	2001	2002	2003
Enfants vaccinés	8.2%	19.9%	61.4%
Consommation d'antibiotiques dans les 3 mois précédents	51.5%	44.5%	40.7%

Risque de portage de pneumocoque résistant à la pénicilline

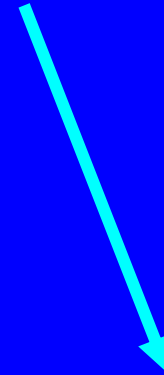
Vaccin

		oui	non
Antibiotique dans les 3 mois	non	4.2%	10.3%
	oui	8.6%	16.2%

Prévenir les infections

Infection

Eviter la
transmission
croisée



Résistance
bactérienne



Antibiotique

Diminuer la
consommation

3 notions clés pour bien utiliser les antibiotiques

1

Uniquement pour combattre les infections bactériennes

2

Seulement sur prescription du médecin

3

À condition de suivre l'ordonnance à la lettre



Parlez-en avec votre médecin



Rhinopharyngites, angines, bronchites : aider son corps à se défendre, ça s'apprend

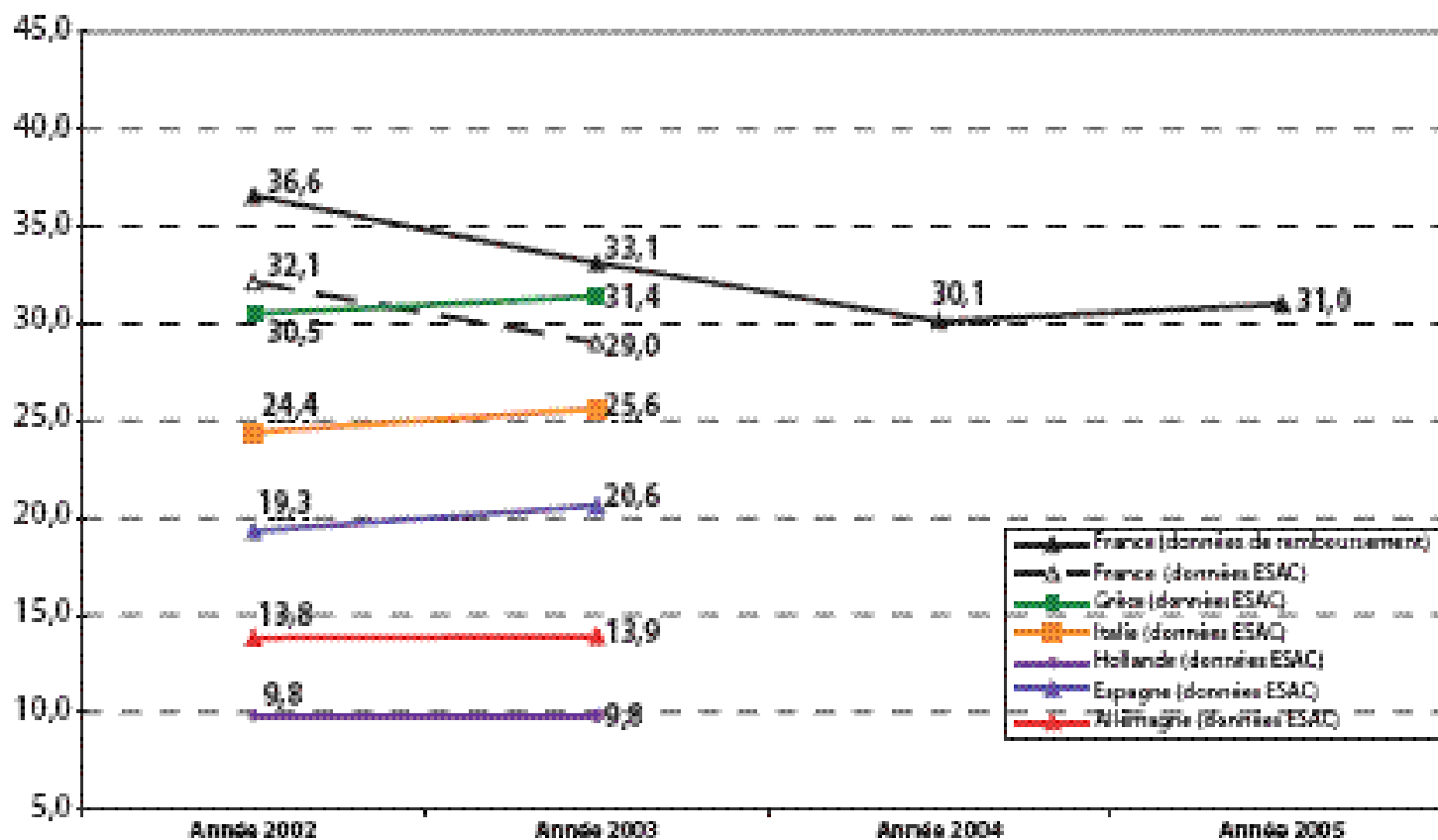


RHINOPHARYNGITES, ANGINES, BRONCHITES
LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE

Les antibiotiques, c'est pas automatique

Graphique 1

Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville, en France, exprimée en DDD/1000 personnes et par jour. Données de remboursement, rapprochées des données européennes publiées par l'ESAC.

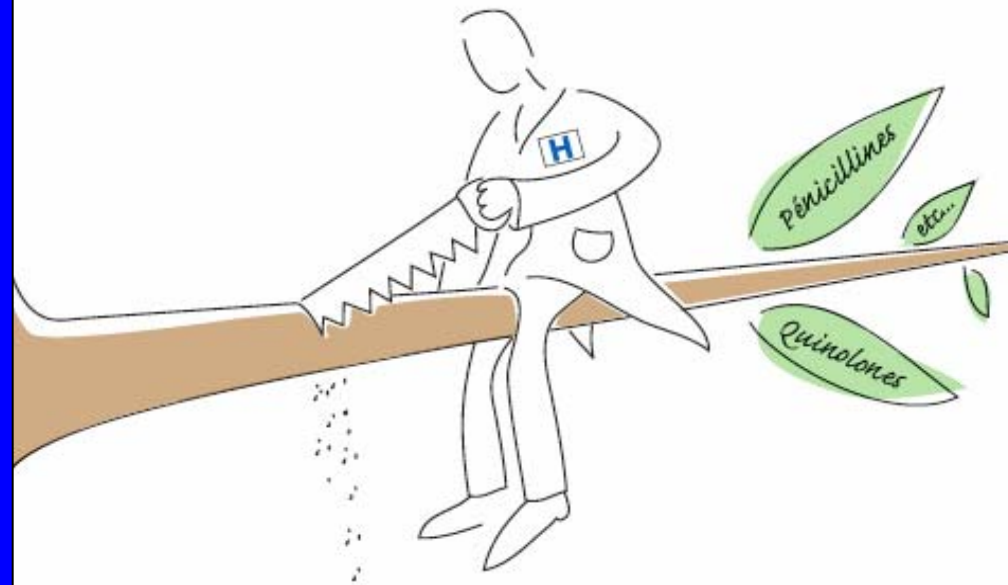


Source CNAMTS

Campagne antibiotiques AP-HP 2006-08

Vincent Jarlier 2007

**LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE**



**Mieux utiliser les antibiotiques
pour préserver leur efficacité.**

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS