

La dynamique de l'évolution de la résistance bactérienne

Antoine Andremont
Groupe Hospitalier Bichat
Claude Bernard
Paris, France

jeudi 15 mars 2007 - 21h20:50

[se connecter](#)

CANAL INFOS

BELGIQUE >

MULTIMÉDIA >

INSOLITE >

MONDE >

SCIENCES >

SANTÉ >

> ♥ RENCONTRES

CANAL SPORTS

CANAL FEMME

CANAL SHOWBIZ

CANAL MÉTÉO

CANAL FINANCE NOUVEAU

CANAL FUN

Vous êtes ici: [home](#) > [Canal Infos](#) > [Santé](#)

Une bactérie mortelle sème la panique en Israël



Une bactérie mortelle résistante aux antibiotiques a fait des dizaines de morts et contaminé des centaines de malades dans les hôpitaux israéliens, semant la peur dans le pays. Cinq cents personnes, hospitalisés dans une dizaine d'établissements, ont été contaminées par la bactérie Klebsiella au cours des six derniers mois et 30% d'entre

elles en sont mortes, a déclaré Yair Amikam, chargé de la communication du ministère israélien de la Santé.

30% des patients décédés

Selon les spécialistes, cette bactérie provoque de graves infections pulmonaires et urinaires qui ne peuvent être traitées en raison de sa résistance aux antibiotiques utilisés sur le marché. "Il y a eu 500 cas de contamination au cours des six derniers mois, dont 30% se sont terminés par le décès des patients. Tous étaient des patients âgés qui étaient atteints de plusieurs maladies et leur contamination par la bactérie n'est pas la seule raison de leur mort", a expliqué Yair Amikam.

CANAL INFOS



ISRAËL - PALESTINE

- » [2% seulement des Israéliens jugent leur 1er ministre crédible](#)
- » [Un ministre israélien traite Olmert d'autocrate](#)
- » [Israël et l'Iran sont les pays à l'influence la plus négative](#)
- » [le dossier complet](#)

MOYEN-ORIENT

- » [Les Talibans menacent de tuer le journaliste](#)



Démarrer

5 Micr...

Outlook ...

État des ...

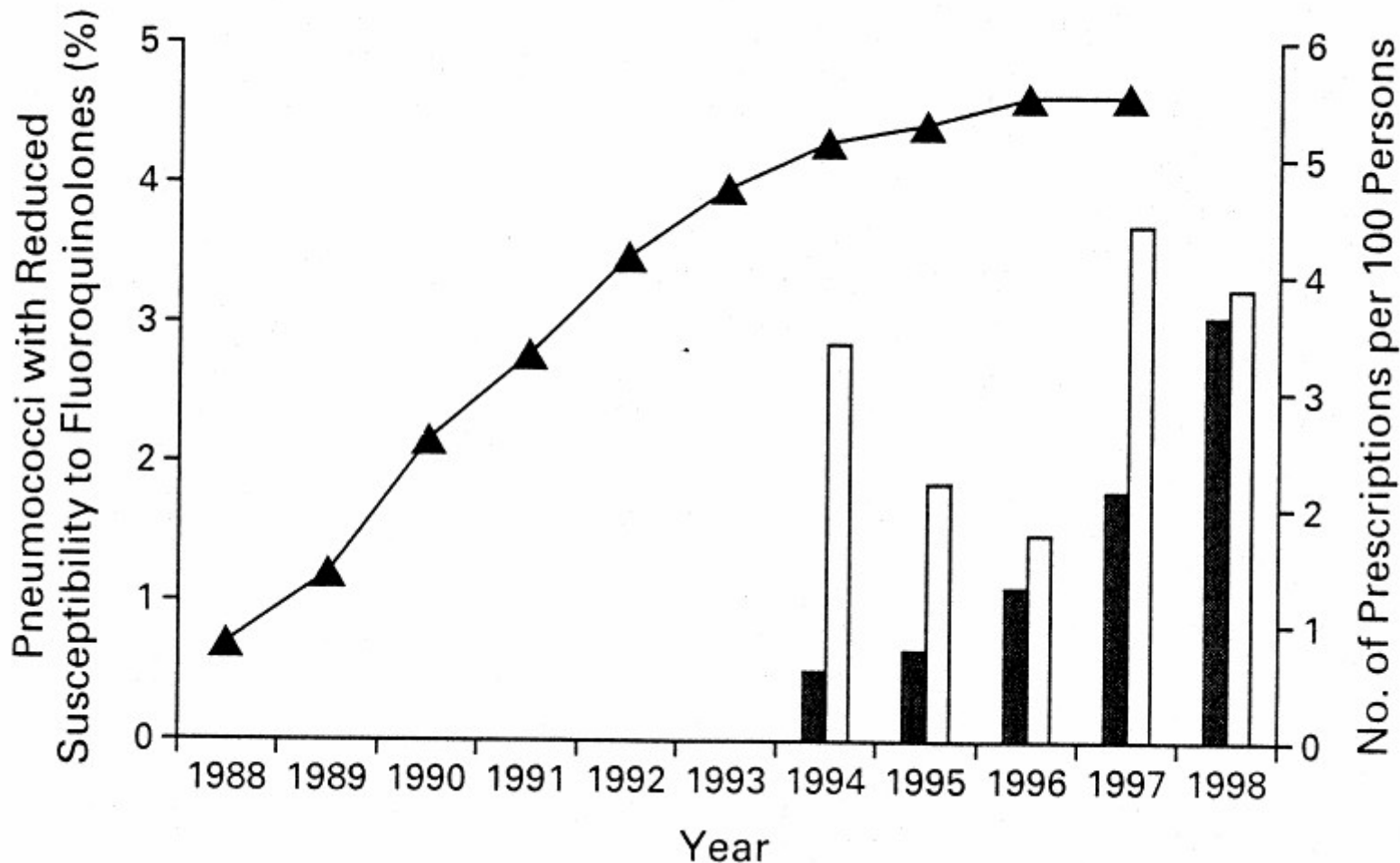
7SUR7....

Un phénomène *écologique*

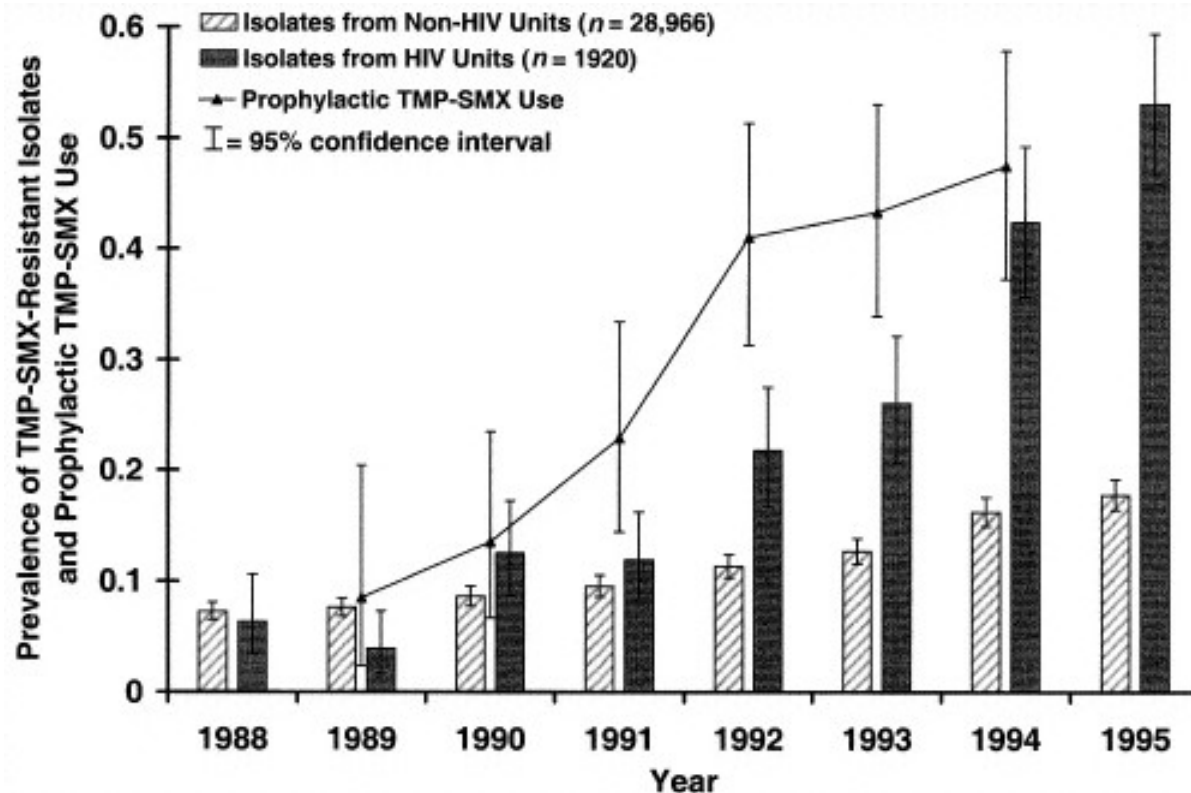
1. Rôles essentiel des flores commensales
2. Le tarissement de la découverte de nouveaux antibiotiques

Fluoroquinolone prescriptions per capita (curve) and frequency of *S.pneumoniae* with decrease susceptibility to fluoroquinolones in Canada in patients 15-64 (■) and > 65 (□) years old.

(Adapted from Chen DK *et al.* NEJM. 1999. 341. 233-9)



Trends in prevalence of TMP-SMX resistance in 8 common bacterial isolates from San Francisco General Hospital



(from Martin J.M. *et al.*, JID, 1999, 180 : 1809-18)

Infection with levo-R *H. pylori* and the number of FQ treatments in the previous 10 years in 125 Alaska native pts.

No. of courses of fluoroquinolone	Patients with levofloxacin-resistant <i>H. pylori</i> infection, % (proportion)
0	2 (2/97)
1	17 (3/18)
2	25 (1/4)
3	50 (1/2)
4	100 (1/1)
5	100 (3/3)

NOTE. $P < .001$ by logistic regression.

Plan

- Le monde bactérien
- La pression de sélection par les antibiotiques
- La rencontre des deux
- Les moyens d'action

Le monde bactérien

- Age des bactéries : 3.5 milliards d'années
- Les premiers hommes : 3.5 millions d'années (Mille fois moins longtemps)
- Bactéries hautement adaptables (« tous terrains »)
 - Plasticité du génome (éléments mobiles)
 - Nombre (des milliers d'espèces)
 - Lieux (partout)

Plasticité du génome bactérien:

C'est l'imagination des
bactéries pour trouver
des solutions à des
pressions de sélection
environnementales

Les mécanismes de la plasticité du génome

- Les mutations : survenue constante, simplicité et rapidité pour modifier une fonction mais système simple (pas de solution complexe), transfert vertical uniquement
- L'acquisition de « nouveaux » gènes : survenue rare, long pour « fabriquer les premiers éléments », mais permet des solutions complexes et multiples, transfert vertical et horizontal.
 - Éléments génétique mobiles (plasmides, transposons, intégrons)
 - Éléments composites (multiples fonctions).

Les divers types de bactéries

- De l'environnement, partout et les plus anciennes
- Commensales, aucun être vivant n'y échappe
- Pathogènes, en fait très peu nombreuses.
Intérêt médiocre pour les bactéries, peut-être sont-ce des impasses évolutives ?

Dans ce contexte d'évolutivité bactérienne....

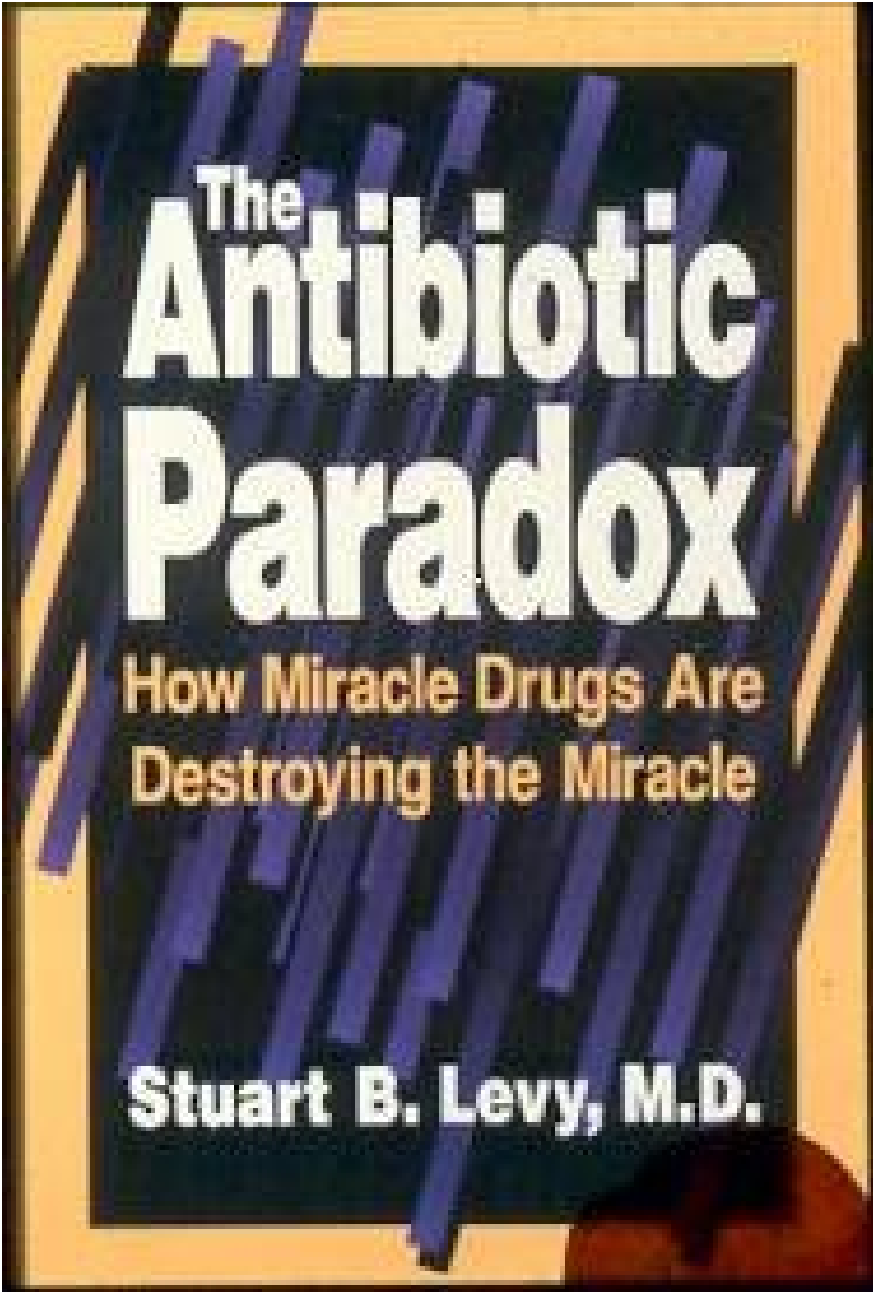
- La pression de sélection par les antibiotiques n'est qu'un « avatar » de plus...
- Les solutions de résistance étaient déjà toutes trouvées ou presque...
- Les bactéries se sont facilement « adaptées »
- Il n'y a pas une bactérie de plus sur terre (ni probablement une de moins) qu'avant l'utilisation des antibiotiques....

Mais elles sont plus résistantes !

Et elles peuvent transférer
leur résistance aux
bactéries pathogènes

La pression de sélection par les antibiotiques

- Phénomène récent : pénicilline 1945
- Phénomène enthousiasmant : les antibiotiques sont d'abord des médicaments miracles...
- Phénomène très diversifié :
 - Antibiotiques naturels (ex : pénicilline, érythromycine)
 - Antibiotiques synthétiques (ex : acide nalidixique)
 - Antibiotiques semi-synthétiques (ex : CIIIG)



The
**Antibiotic
Paradox**

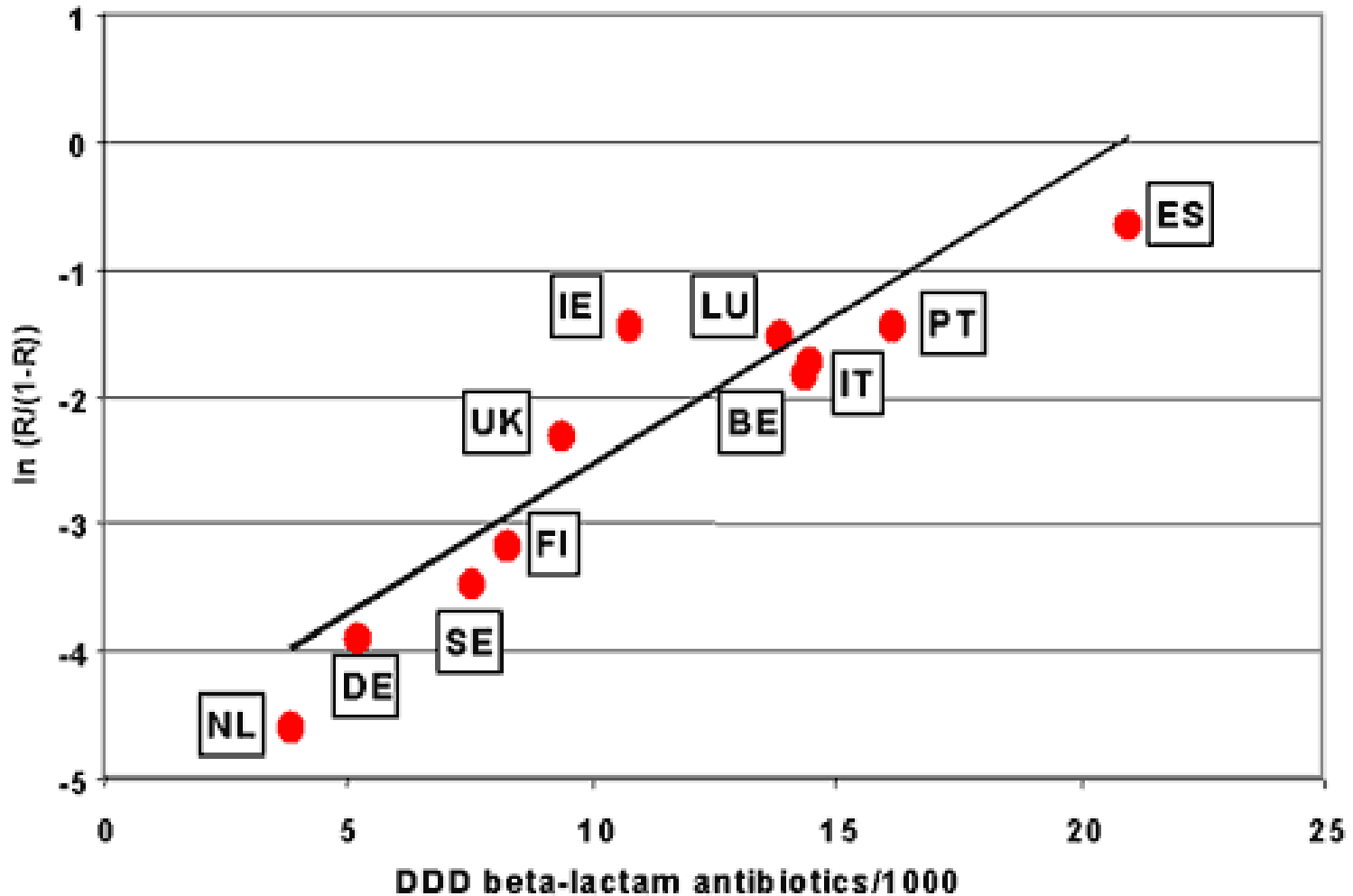
**How Miracle Drugs Are
Destroying the Miracle**

Stuart B. Levy, M.D.

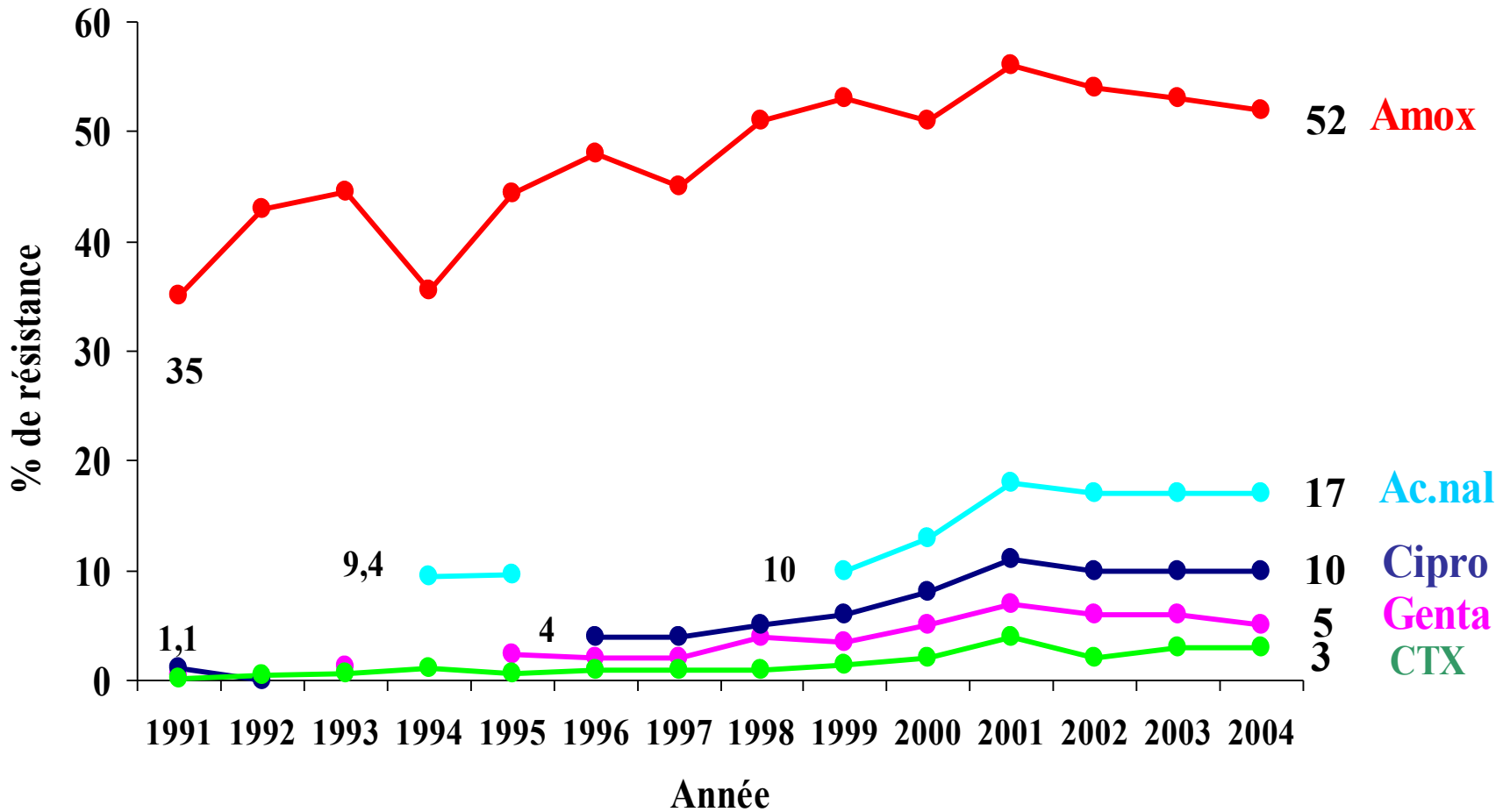
Surtout :

- **Phénomène massif :**
 - Homme, animal, agriculture
- **Phénomène évolutif :**
 - La consommation s'accroît régulièrement
 - Et entraîne un accroissement de la résistance

Correlation between resistance to B-lactam in *S. pneumoniae* and B-lactam use in various european countries. (S. Bronzwater *et al.* EID 2002, 8)



EVOLUTION DE LA RESISTANCE DE *ESCHERICHIA COLI* AUX ANTIBIOTIQUES BICHAT - CLAUDE BERNARD 1991-2004



Une situation de crise

- Une évolution générale inquiétante
- Des bactéries presque « totorésistantes »

Les espèces contre lesquelles nos possibilités thérapeutiques sont maintenant très réduites, voire nulles

Gram négatif :

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Gram positif :

Staphylococcus aureus (MétR-VancoR)

Streptococcus pneumoniae

Global use of antibiotics

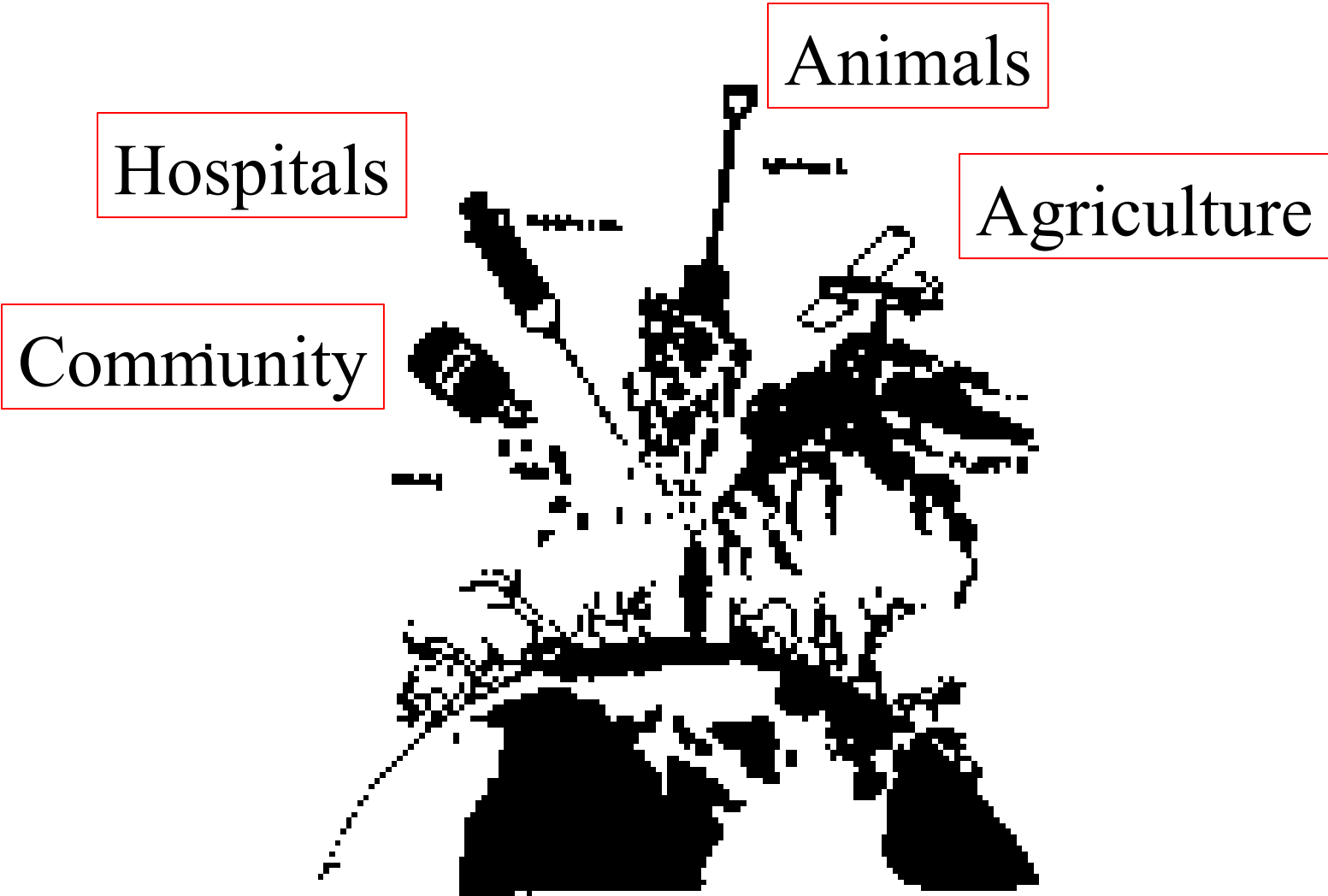
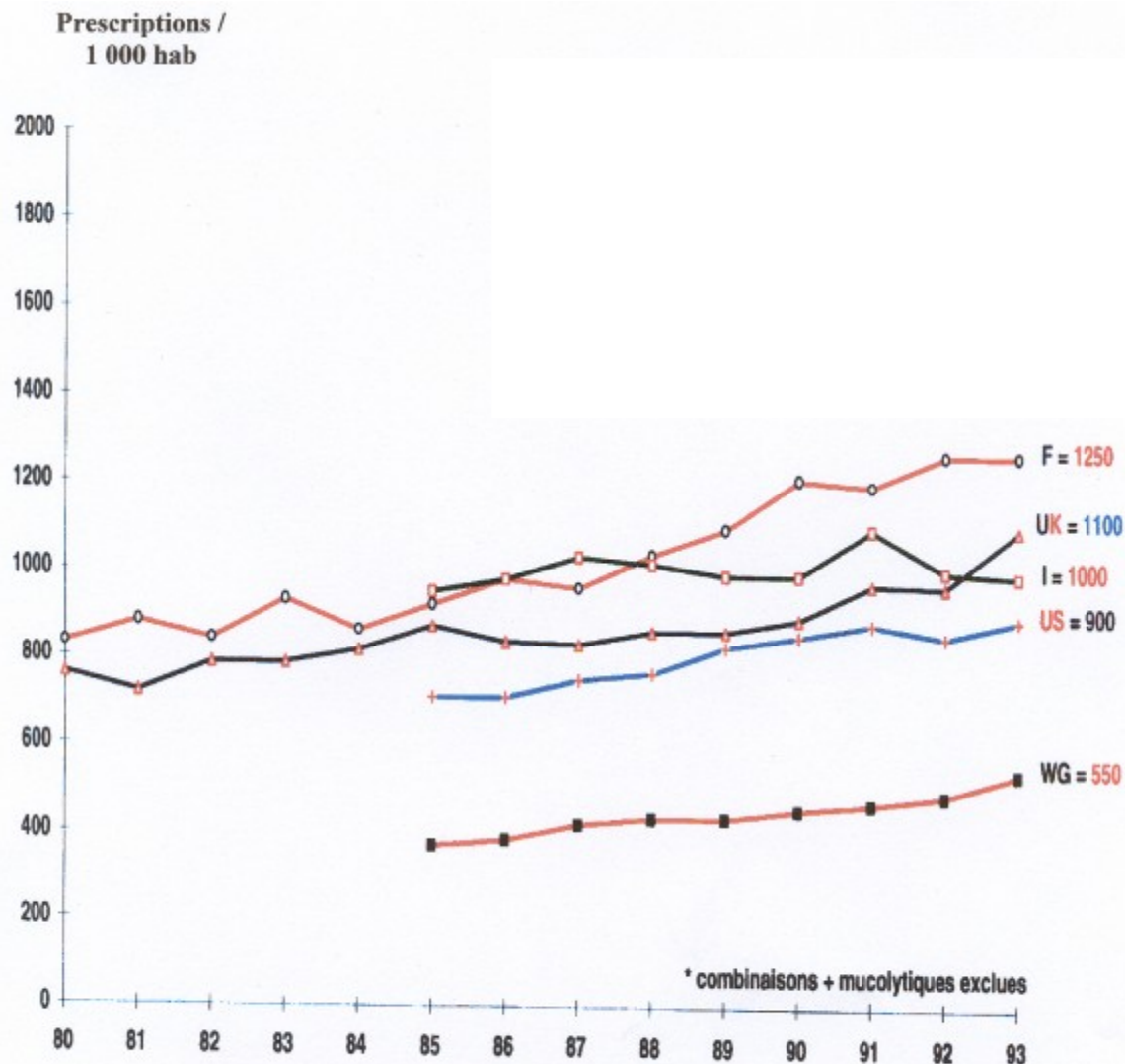


Figure 1.4. Antibiotic use in different settings. Data from World Health Organization (2014).

Evolution de la prescription d'antibiotiques par pays



France

(Source IMS)

Percentages of subjects taking antibiotics and β -lactams in the community in France

	All antibacterials	β -lactams (% all)
1980-81 (n = 20,072)*	17.1	5.9 (35)
1991-92 (n = 21,441)	25.4	16.0 (63)
Annual increase rate % /year (95% CI)	3.7 (3.3 - 4)	9.3 (8.7 - 10)

*n = number of subjects

(from Guillemot *et al.*, JID, 1998, 17 : 492.)

Estimation du volume d'antibiotiques utilisés en médecine humaine en France

- **Consommation :**

1 traitement / habitant / an

- Si 10 g / traitement x $50 \cdot 10^6$ habitants

≈ 500 tonnes

Utilisation des antibiotiques dans l'UE en 1997

	Tons of active ingredient (%)	
Human use	5 400	(52 %)
Animal use :		
♦ Therapeutic	3 494	(33 %)
♦ Feed additive	1 599	(15 %)
Total	10 493	(100 %)

Source : FDESA et FEFANA, 1998

Consommation antibiotique en dehors de l'hôpital en médecine humaine en 1997 dans l'UE. (autres : sulphonamides, penicillinase-resistant penicillines, chloramphenicol, aminoglycosides, et glycopeptides).

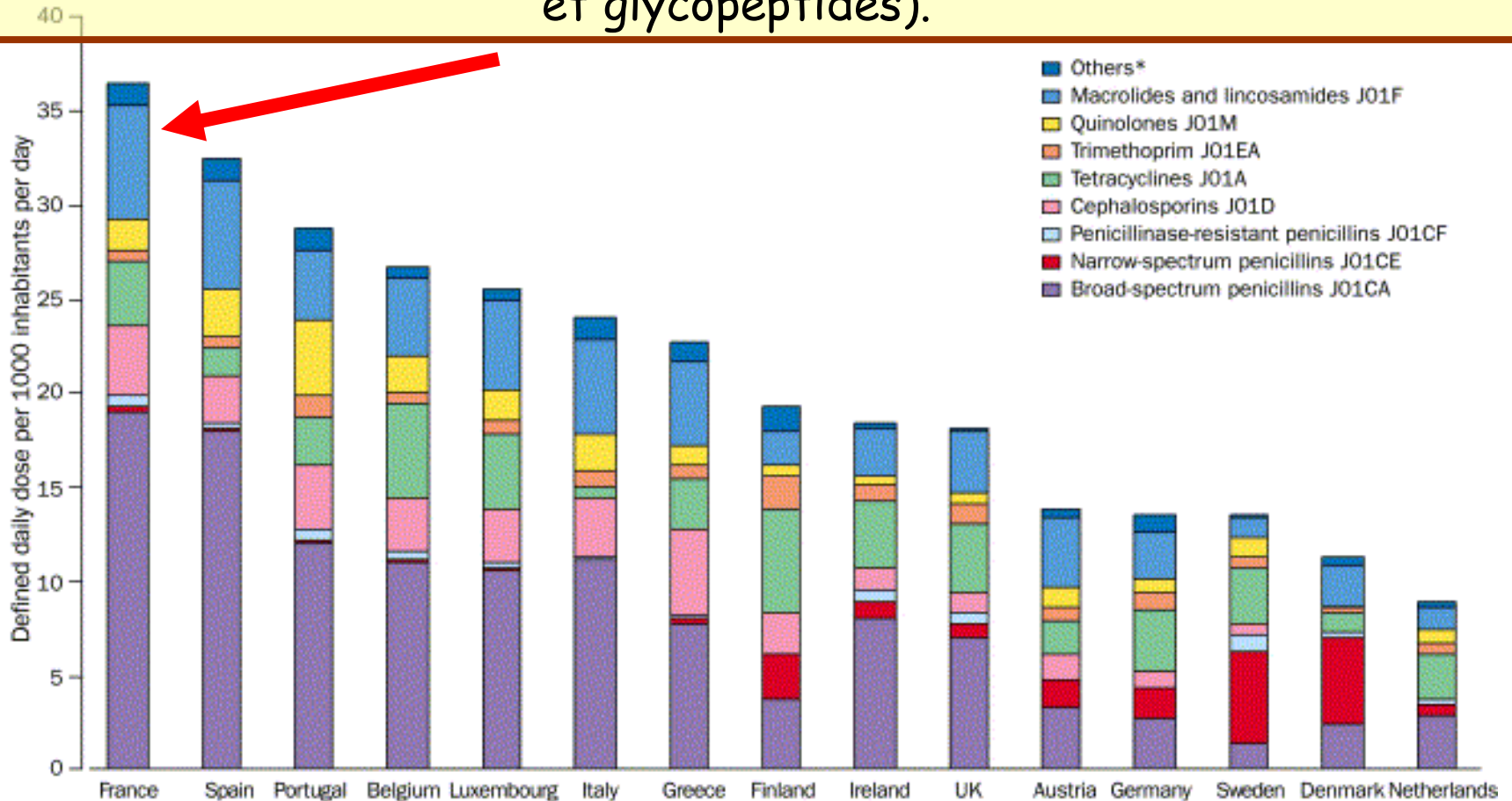
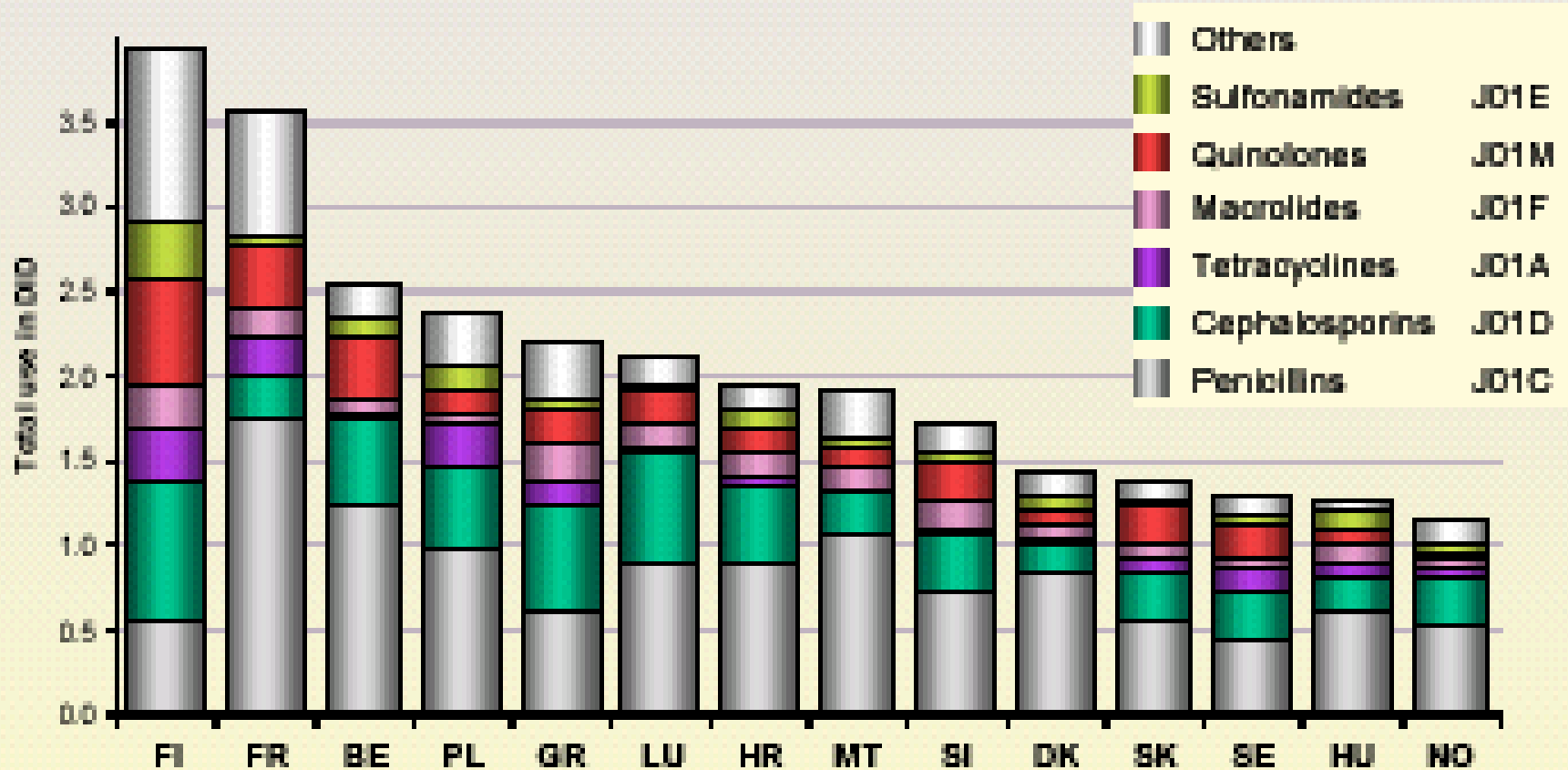


Fig 6: Total antibiotic use per country in hospital care



CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS IN EUROPE

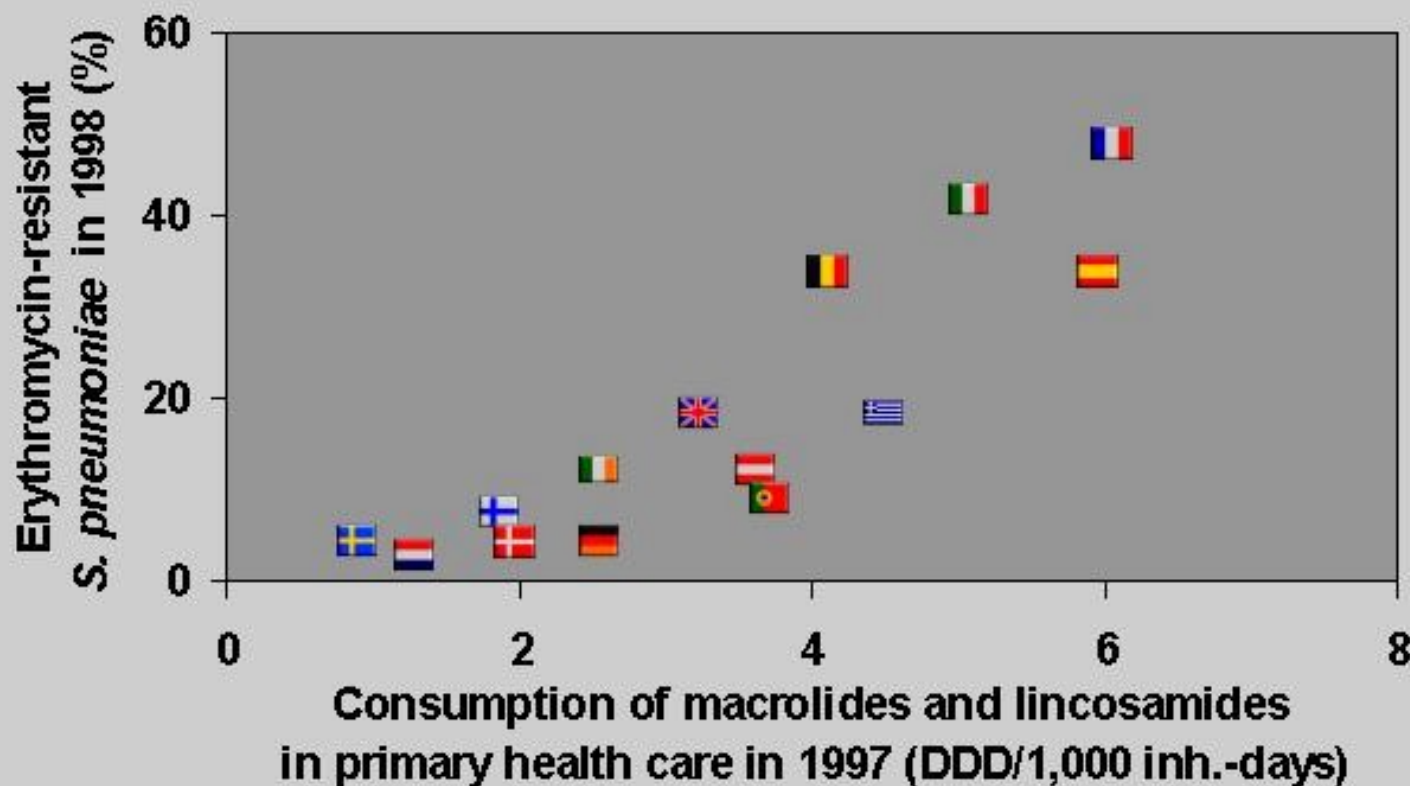
Results of the ESAC Retrospective Data Collection

The ESAC Management Team, University of Antwerp, Belgium.

M. Ferech, M. Elseviers, R. Vander Stichele and H. Goossens

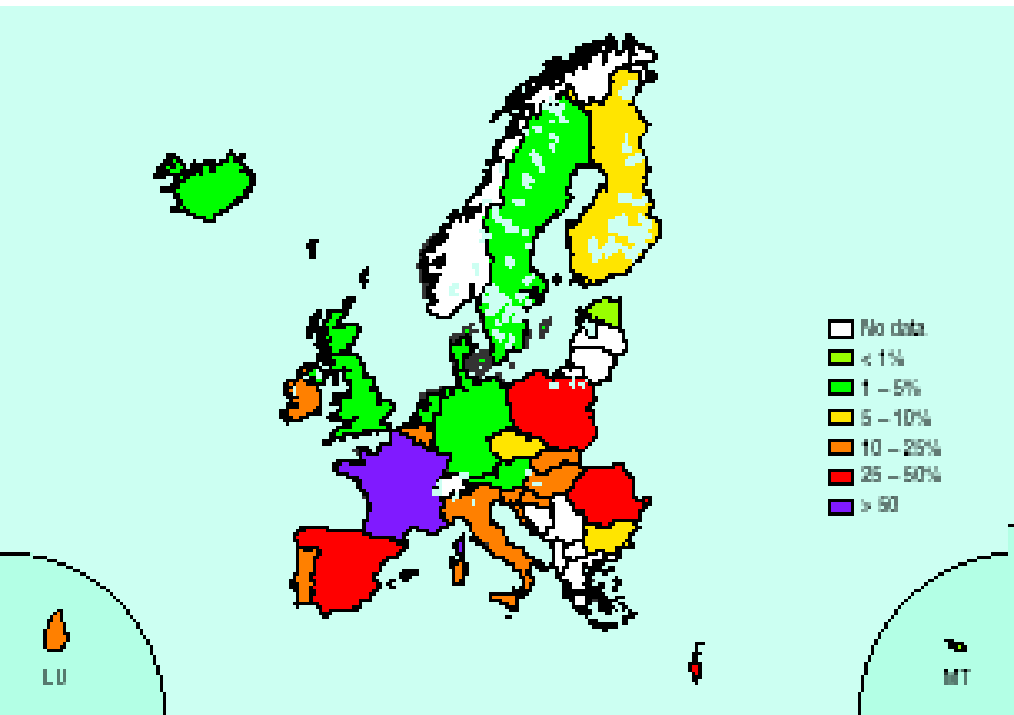


Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* and Macrolide Consumption in EU Member States, 1997-1998

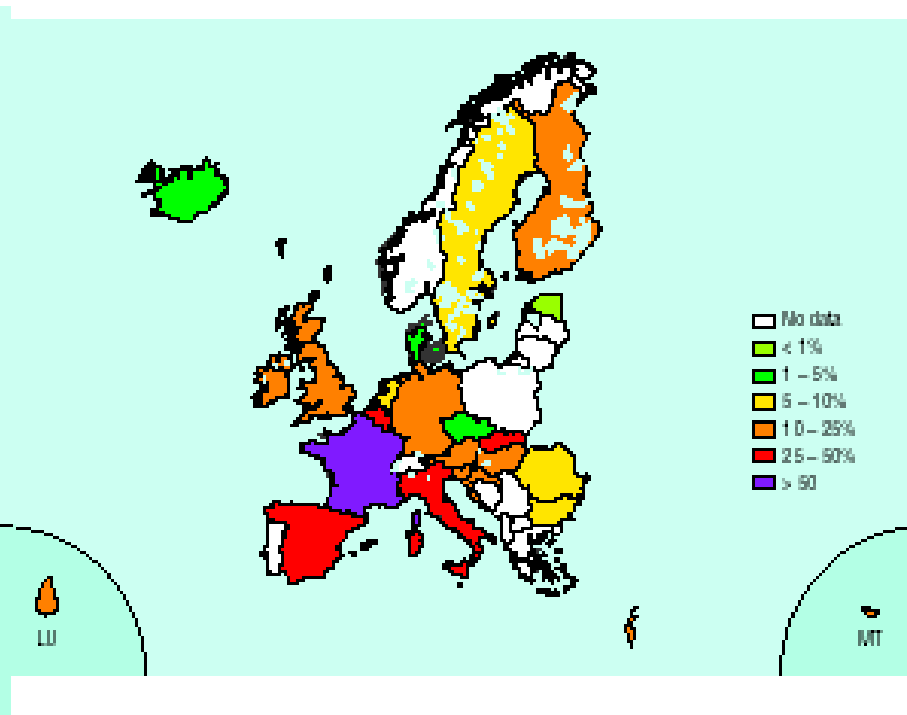


Sources: Alexander Project, FINRES, STRAMA, DANMAP, and Cars O, et al. Lancet 2001; 357: 1851-3.

Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin and erythromycin in Europe (EARSS, 2002)



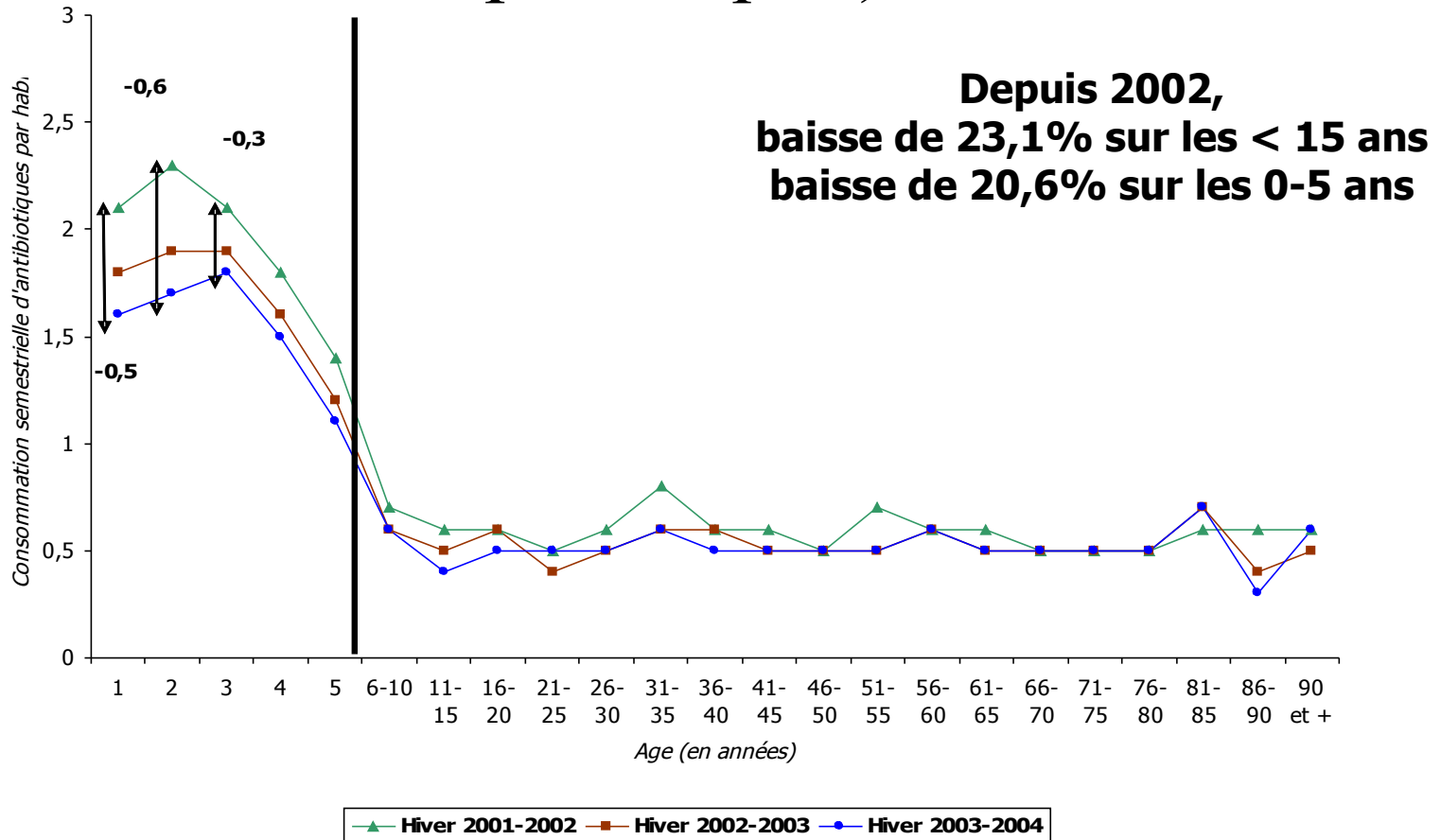
Penicillin



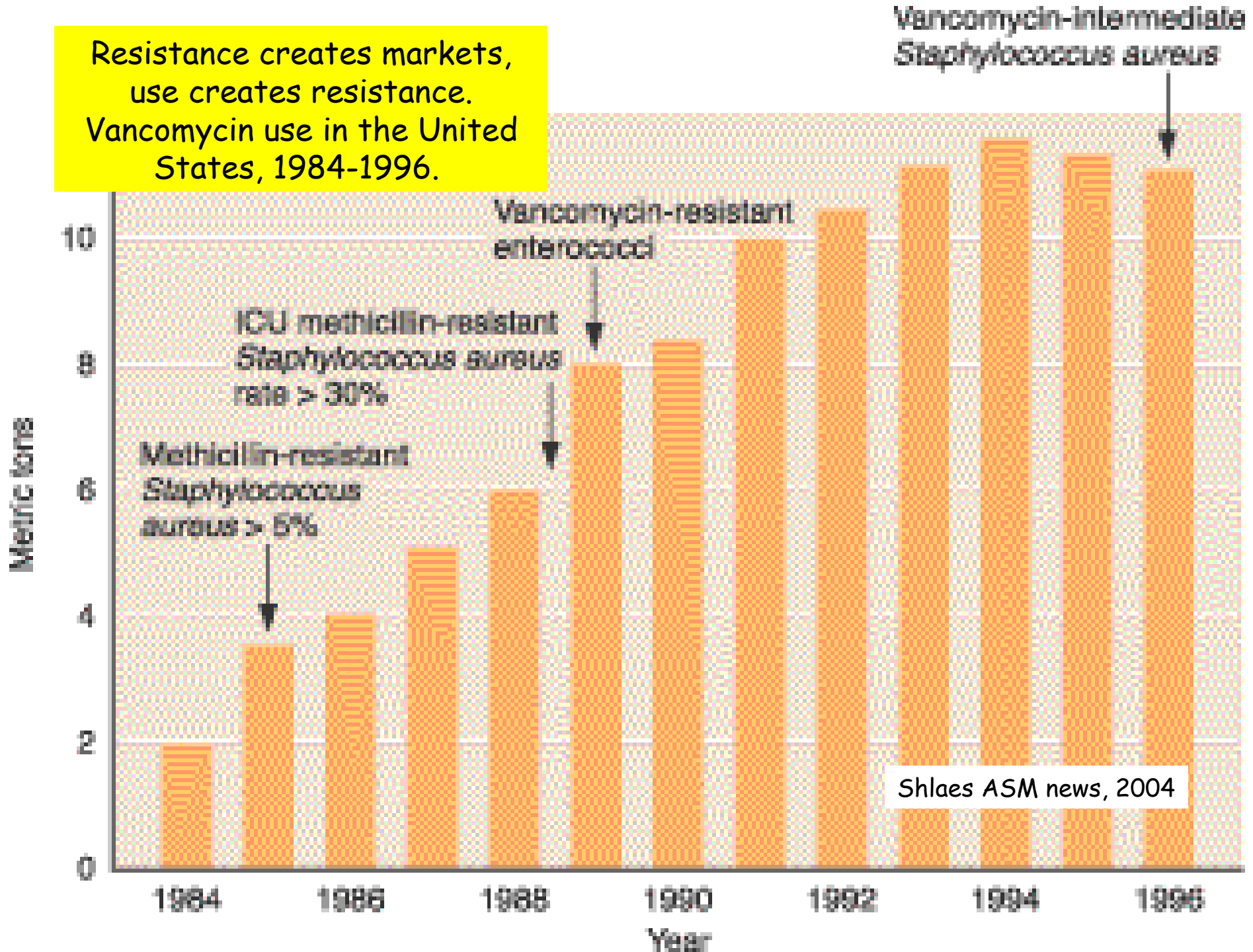
Erythromycin

Consommation des antibiotiques en fonction de l'âge

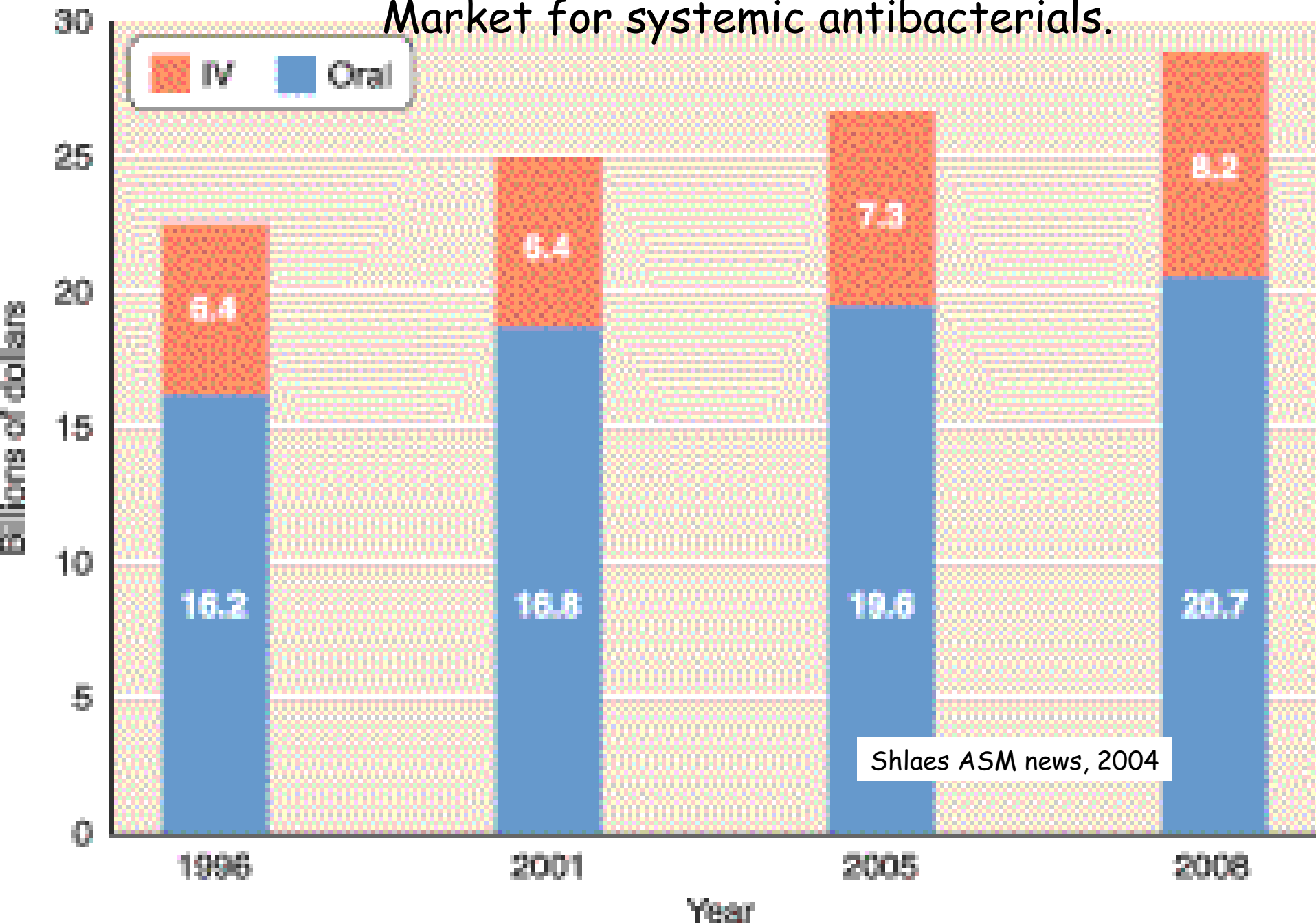
(Données corrigées des fluctuations épidémiques)



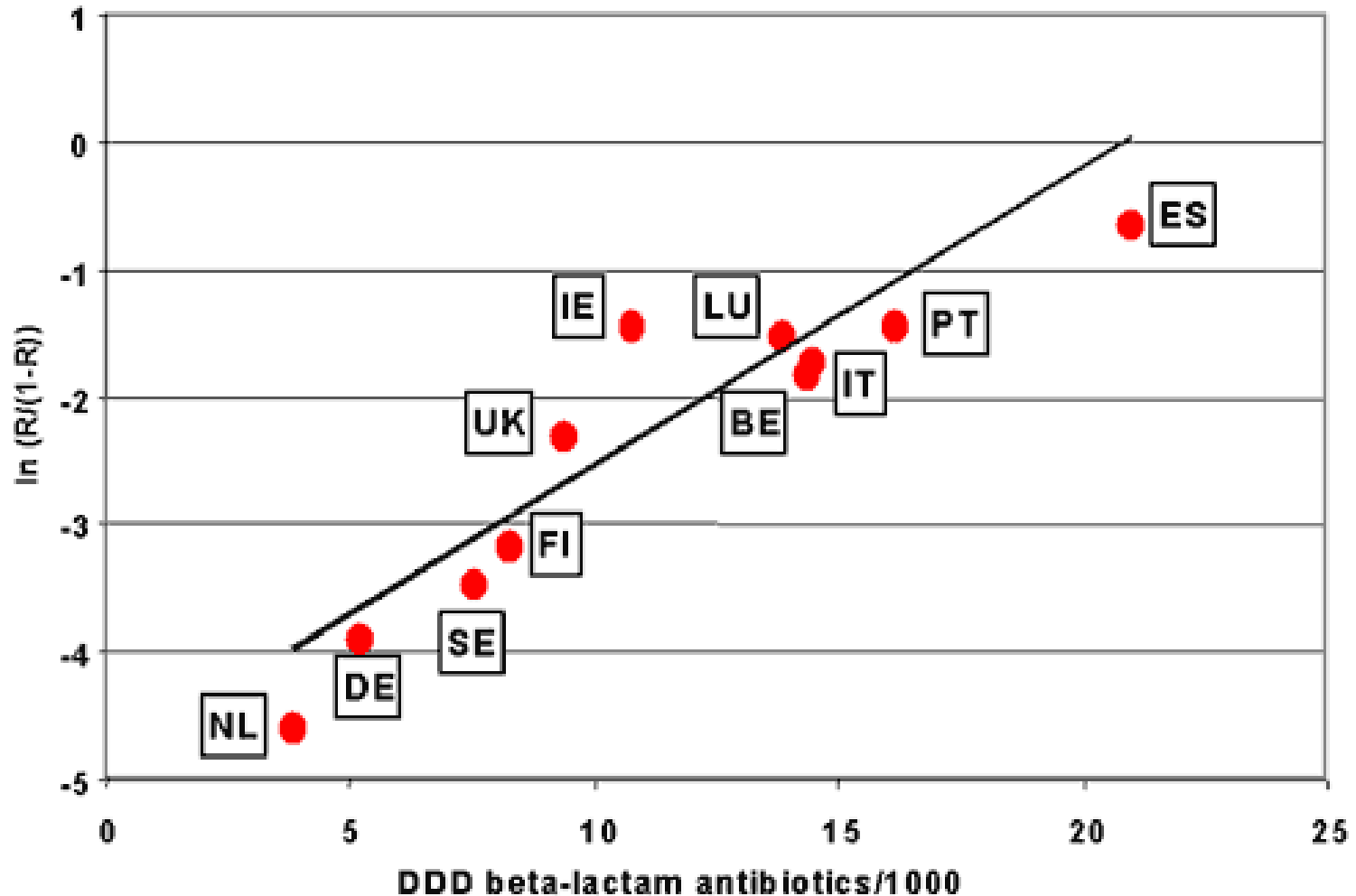
Resistance creates markets,
use creates resistance.
Vancomycin use in the United
States, 1984-1996.

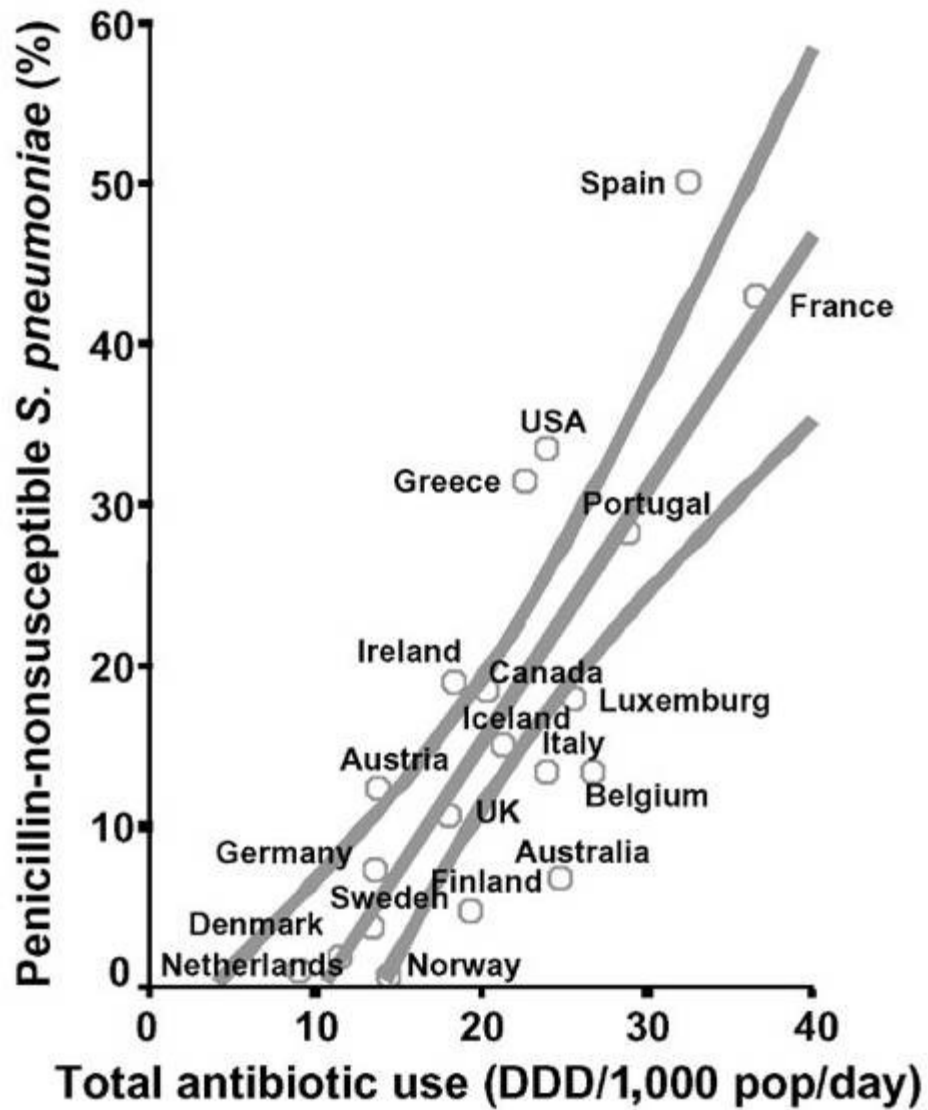


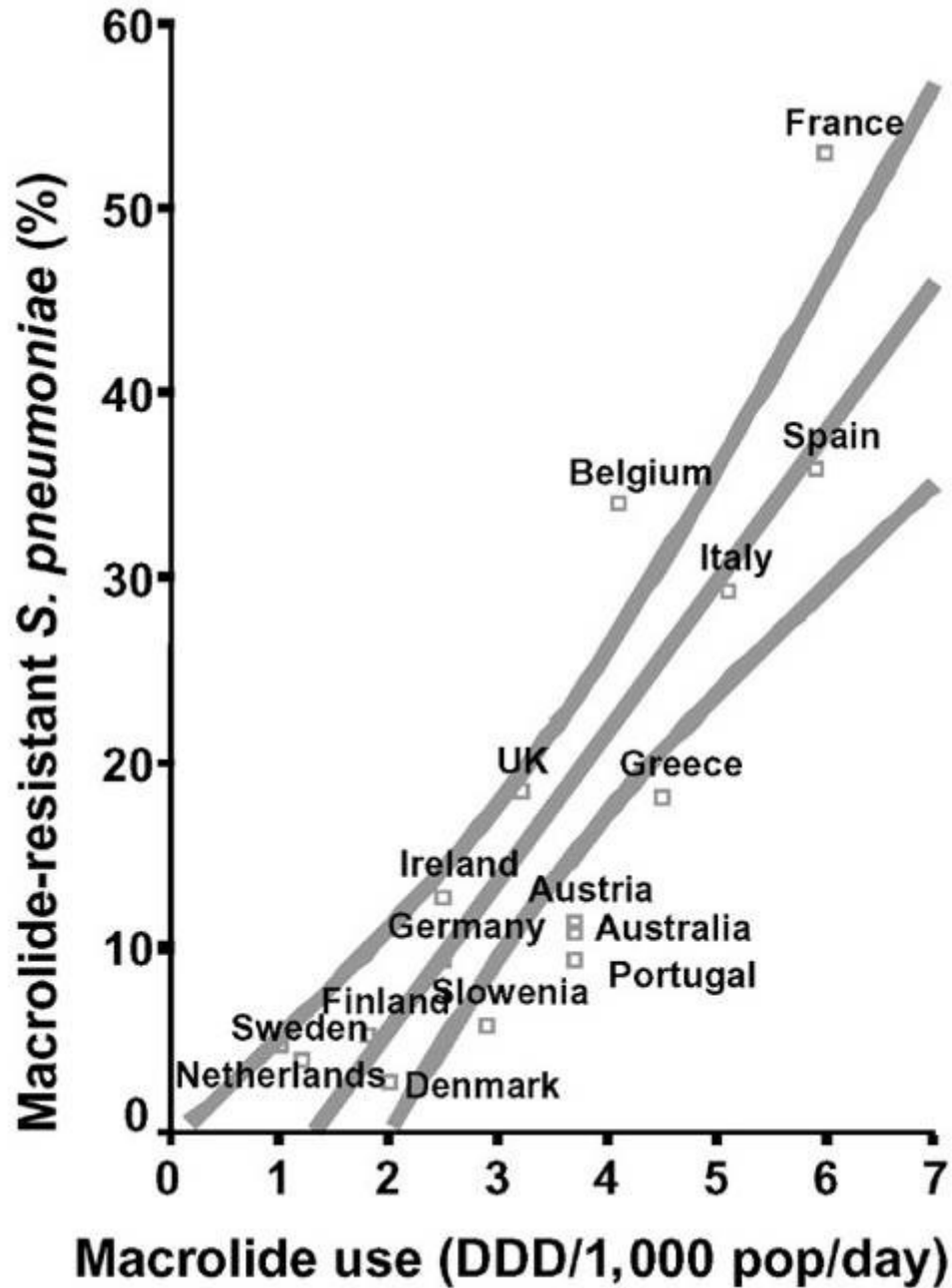
Market for systemic antibacterials.

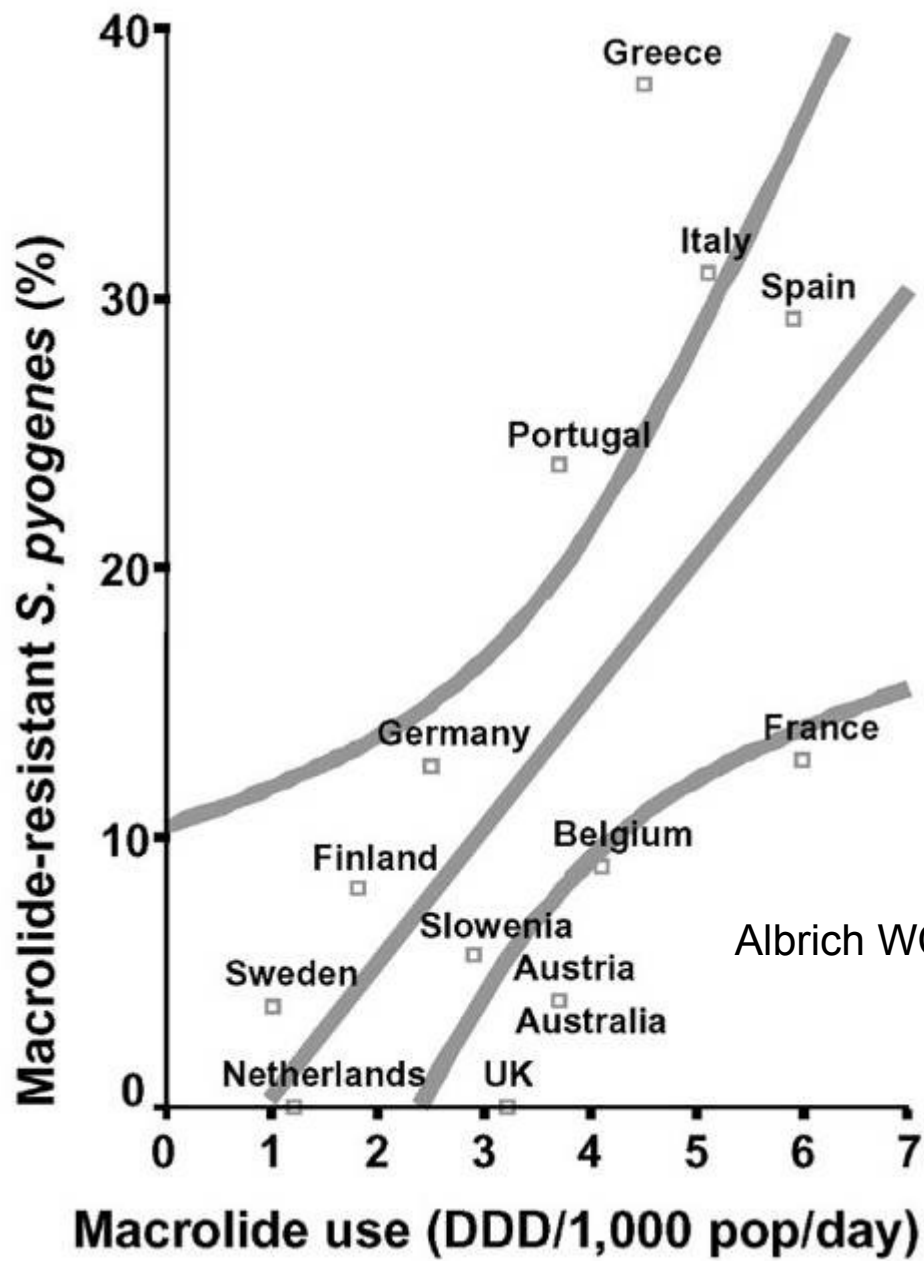


Correlation between resistance to B-lactam in *S. pneumoniae* and and B-lactam use in various european countries. (S. Bronzwater *et al.* EID 2002, 8)



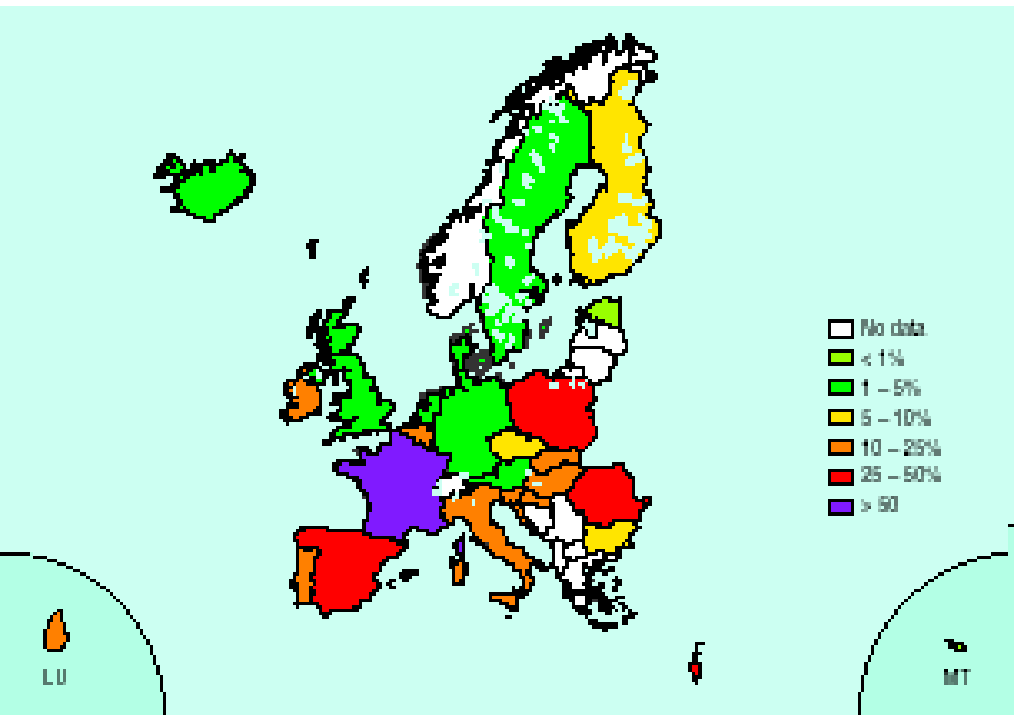




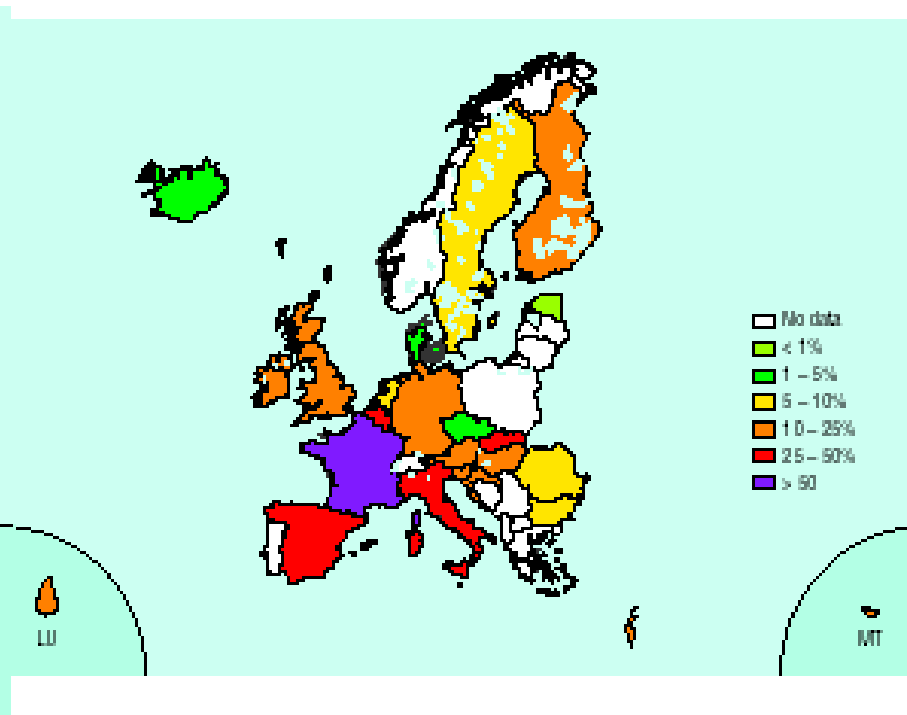


Albrich WC et al; EID 2004

Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin and erythromycin in Europe (EARSS, 2002)

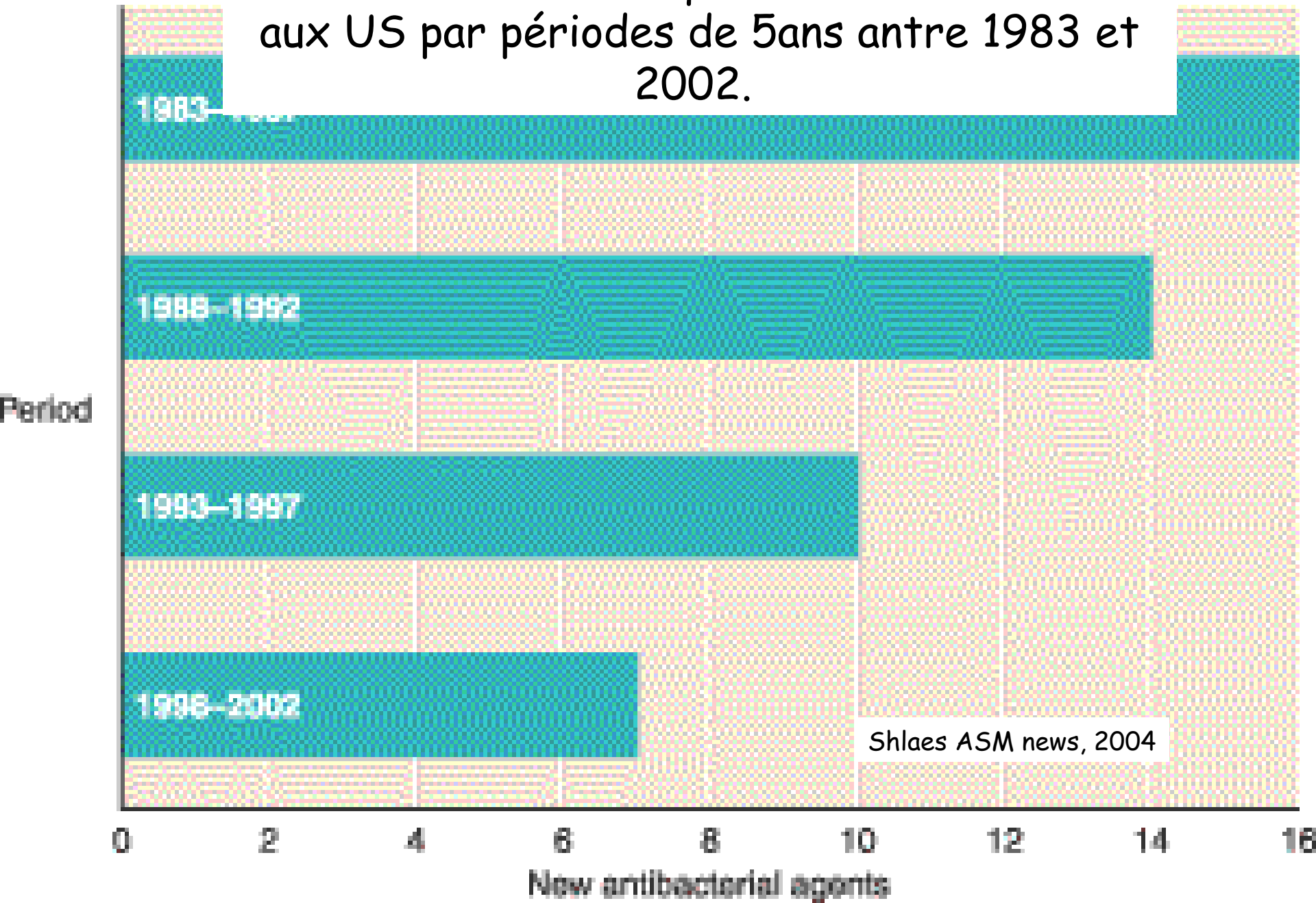


Penicillin




Erythromycin

Nouveaux antibiotiques mis sur le marché aux US par périodes de 5ans entre 1983 et 2002.



Les bénéfices attendus des diverses classes de médicaments

Project therapeutic class	Risk adjusted NPV x\$1,000,000
Musculoskeletal	1,150
Neuroscience	720
Oncology	300
Vaccines	160
Injectable Antibiotic (Gm+)	100 
MS- Psoriasis	60
Liver Transplant	20
Oral Contraceptive	10

Les deux mécanismes de fabrication de bactéries résistantes pathogènes

Direct

Sélection de
bactéries
résistantes au
sein du foyer
infectieux

Durée de traitement de la tuberculose et rechute à bacilles résistants sous monothérapie

Année*	Antibiotiques (n patients)	% de rechute à souche R à (mois)					
		1	2	3	4	5	≥ 6
1948	Streptomycine (41)	12	63	73	82	85	-
1960	Isoniazide (87)	10	-	36	-	-	52
1972	Rifampicine (85)	-	-	-	48	-	-
1985	Ofloxacine (19)	-	5	26	58	63	-

*Publications (ordre chronol) : BMRC ; Fox ; Tsukamura ; Tsukamura

Dissémination mondiale des bactéries pathogènes résistantes

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- Et bien d'autres...

Les 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

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

Site infectieux

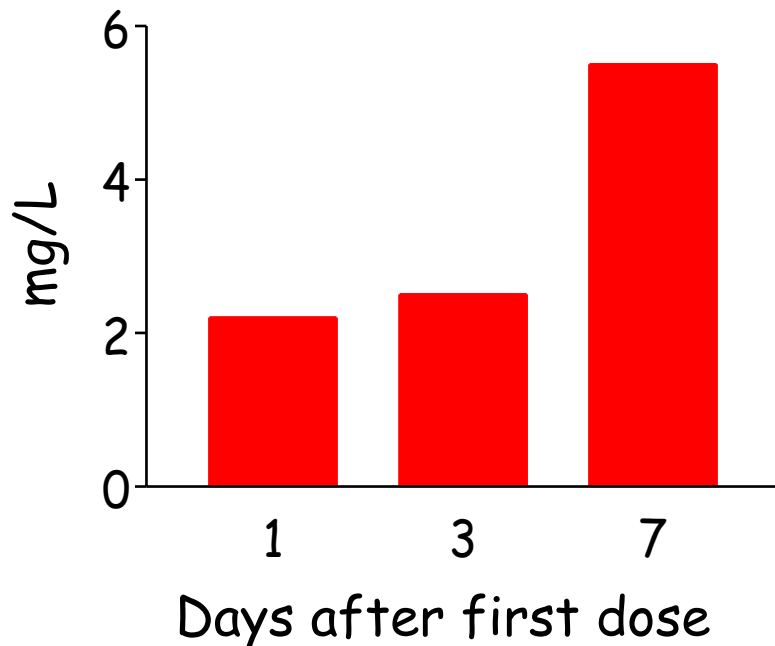
1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries (10^8 - 10^{10})
3. Un seul mécanisme de résistance (mutations)
4. Seulement chez les patients réellement infectés.

Flore commensale

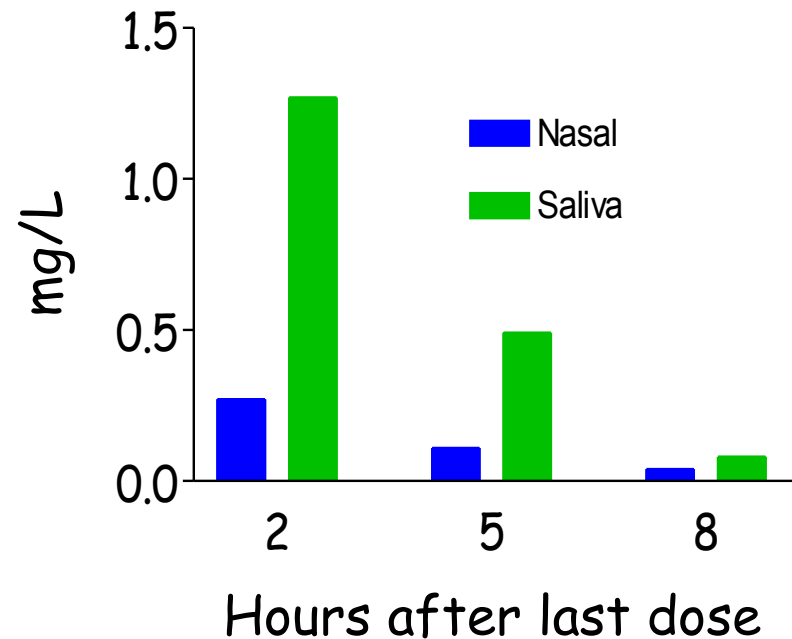
1. Plusieurs centaines d'espèces
2. Grand nombre de bactéries (10^{14})
3. Mécanismes multiples de résistance
4. Tous les sujets traités

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

Sweat levels
750 mg bid X 7d

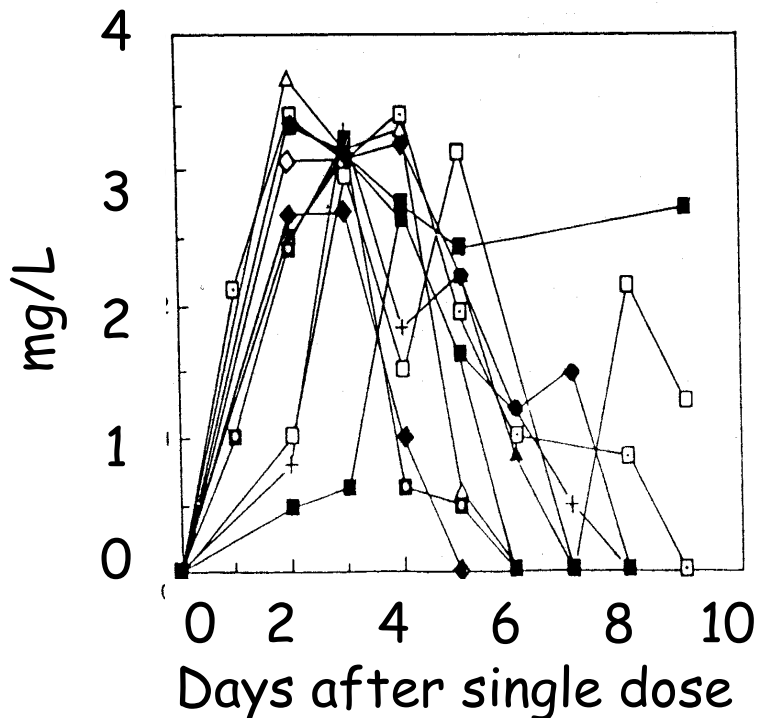


Nasal and saliva levels
750 mg bid X 3d



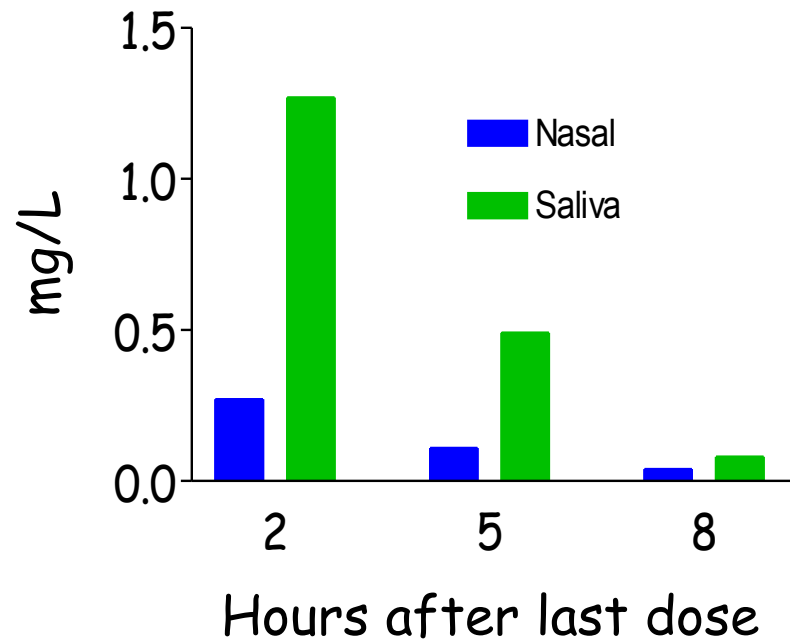
Les antibiotiques diffusent au niveau de tous les écosystèmes : la ciprofloxacin

Fecal levels
750 mg **once**



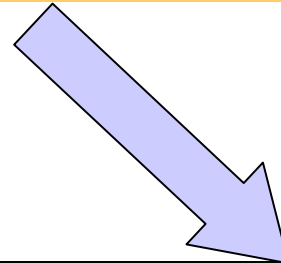
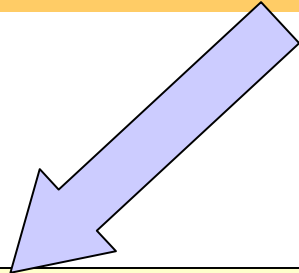
Pecquet *et al* JAC 1990 26 : 125

Nasal and saliva levels
750 mg bid X 3d



Darouiche *et al* JID 1990 162 : 1124

L'impact écologique est fonction de la rencontre entre



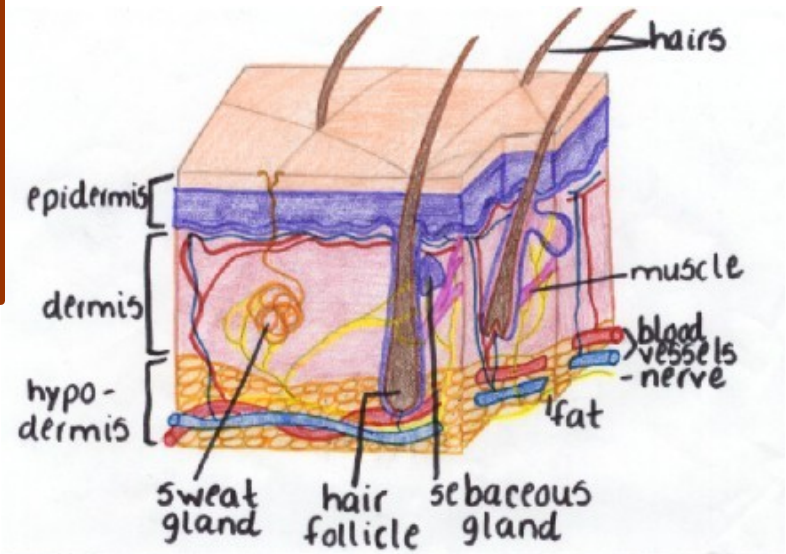
- **Des micro-organismes au sein des écosystèmes**

- **Des quantités d'antibiotiques**

« L'universalité » de l'impact

- « *Bien entendu, l'indication de la prescription n'a rien à voir dans l'affaire... »*

Les trois écosystèmes bactériens principaux de l'homme



Les trois écosystèmes bactériens principaux de l'homme

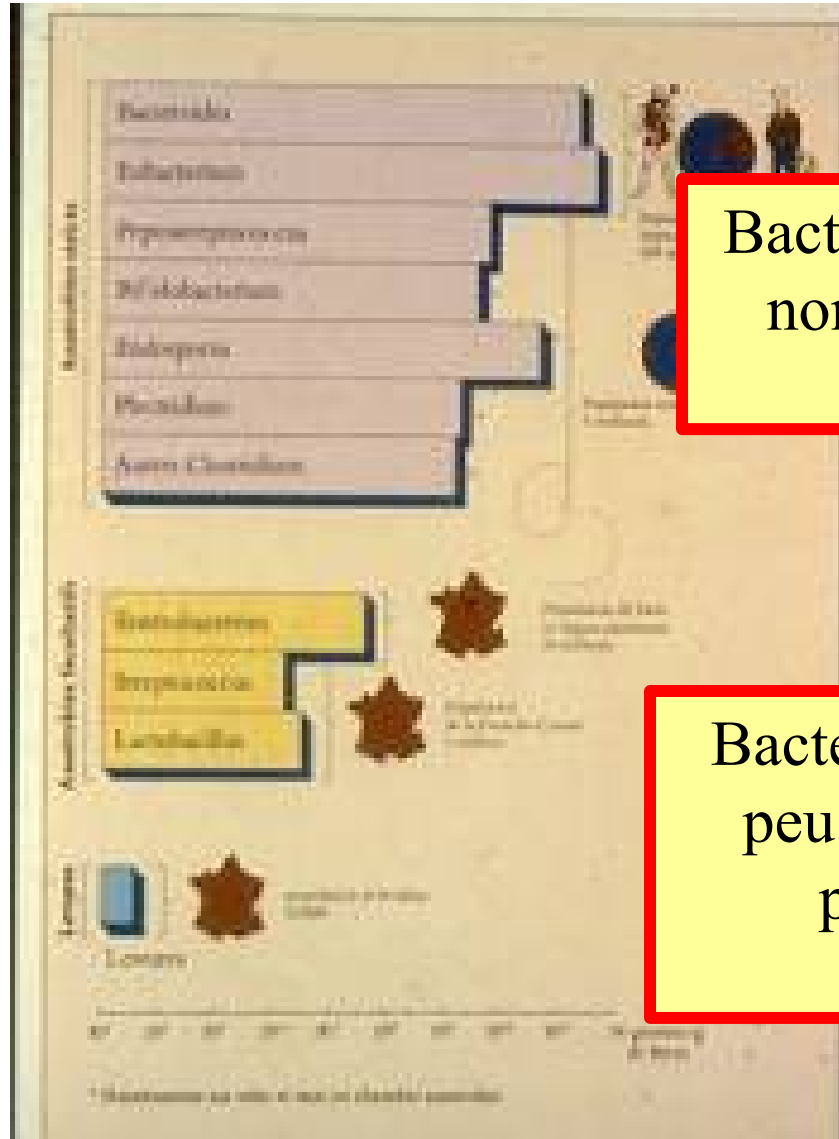


Flore colique

- ✓ 10^{14} CFU
- ✓ Nombreuse espèces (X100)
- ✓ Anaérobies dominantes (10^{12} - 10^{14})
- ✓ Enterobacteria et enterococci en faible nombre (10^8 - 10^{10})
- ✓ Très stable
- ✓ Résistante à la colonisation.



La flore intestinale humaine

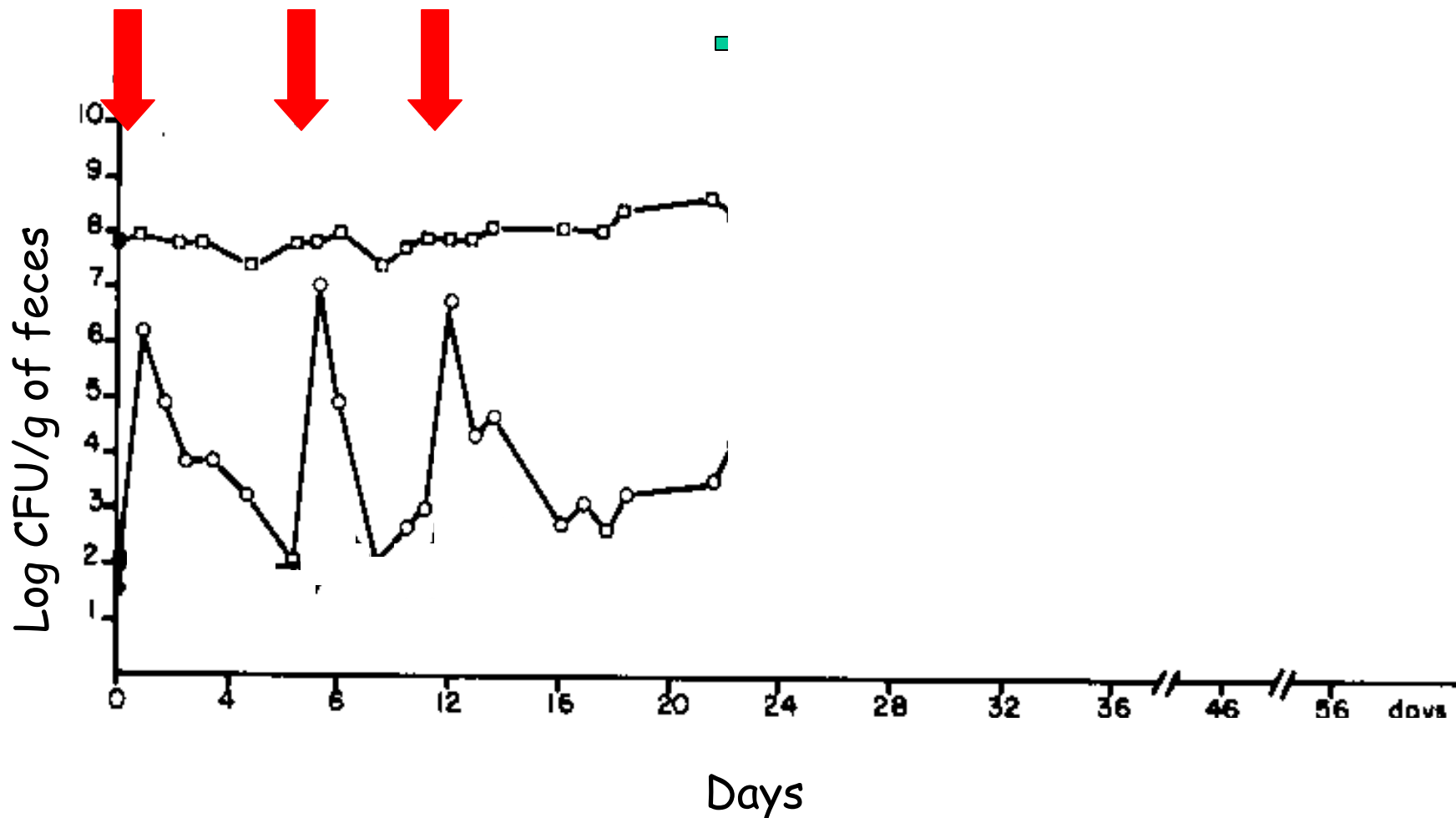


Bactéries anaérobies très nombreuses mais peu pathogènes

Bactéries aéro-tolérantes peu nombreuses mais potentiellement pathogènes

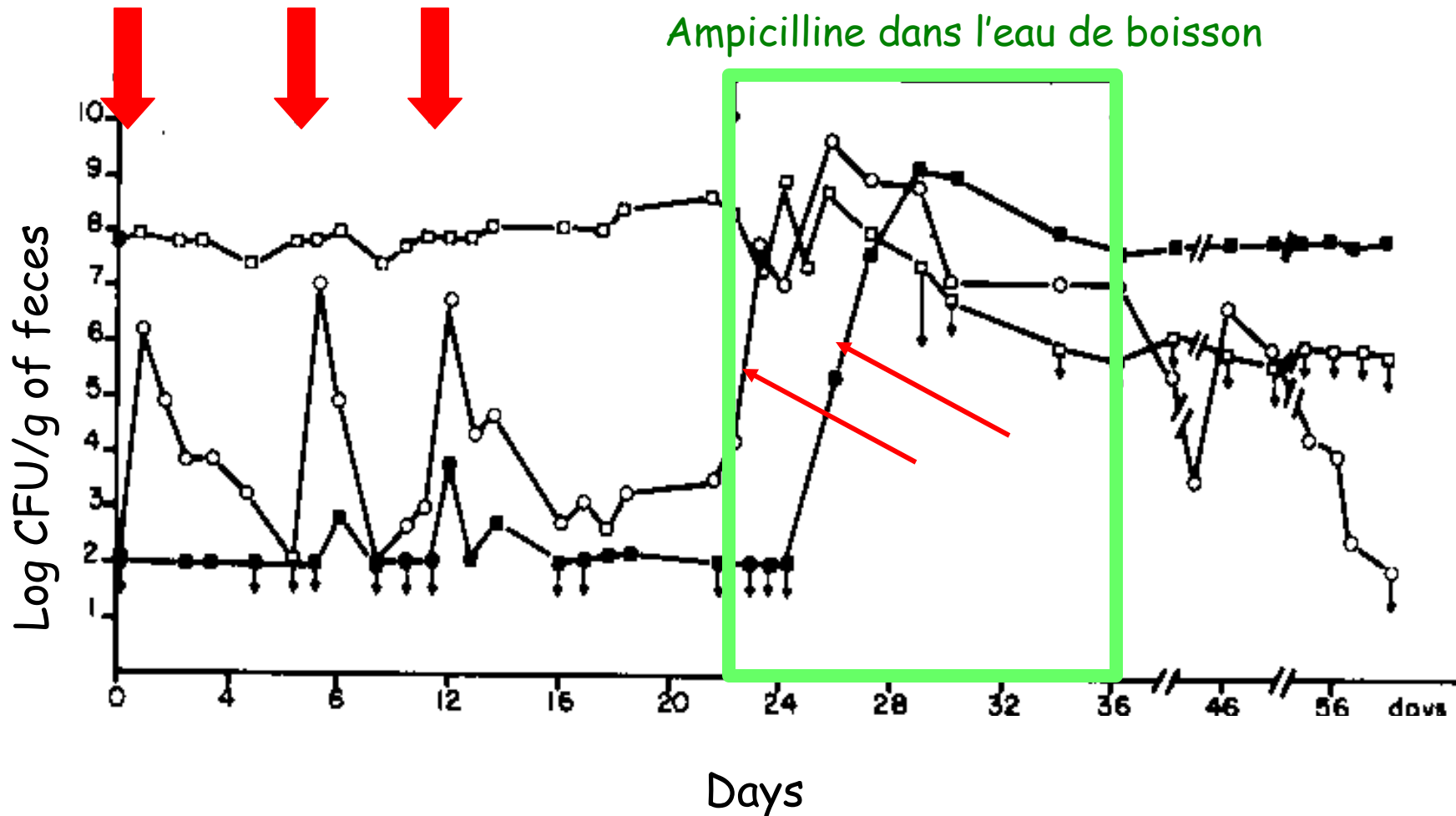
Résistance à la colonisation par *S. liquefaciens* multirésistant (○) in vivo dans le tube digestif de souris gnotaxéniques associées à une flore humaine [*E. coli* (□)].

Inoculation de *S. liquefaciens*

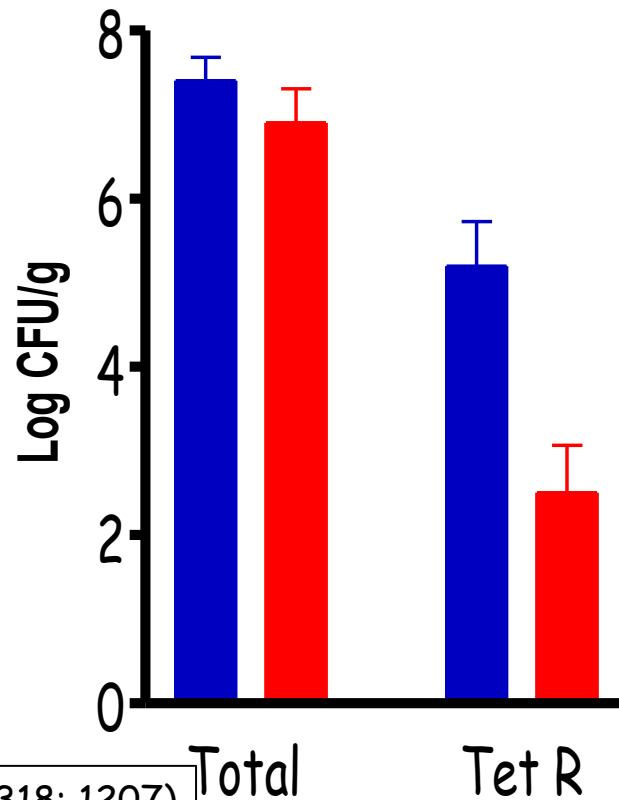


Tranfert plasmidique *in vivo* entre une souche de *S. liquefaciens* multirésistante (○) à *E. coli* commensal (□) dans le tube digestif de souris gnotoxéniques à flore humaine. Transconjugants (■).

Inoculation de *S. liquefaciens*

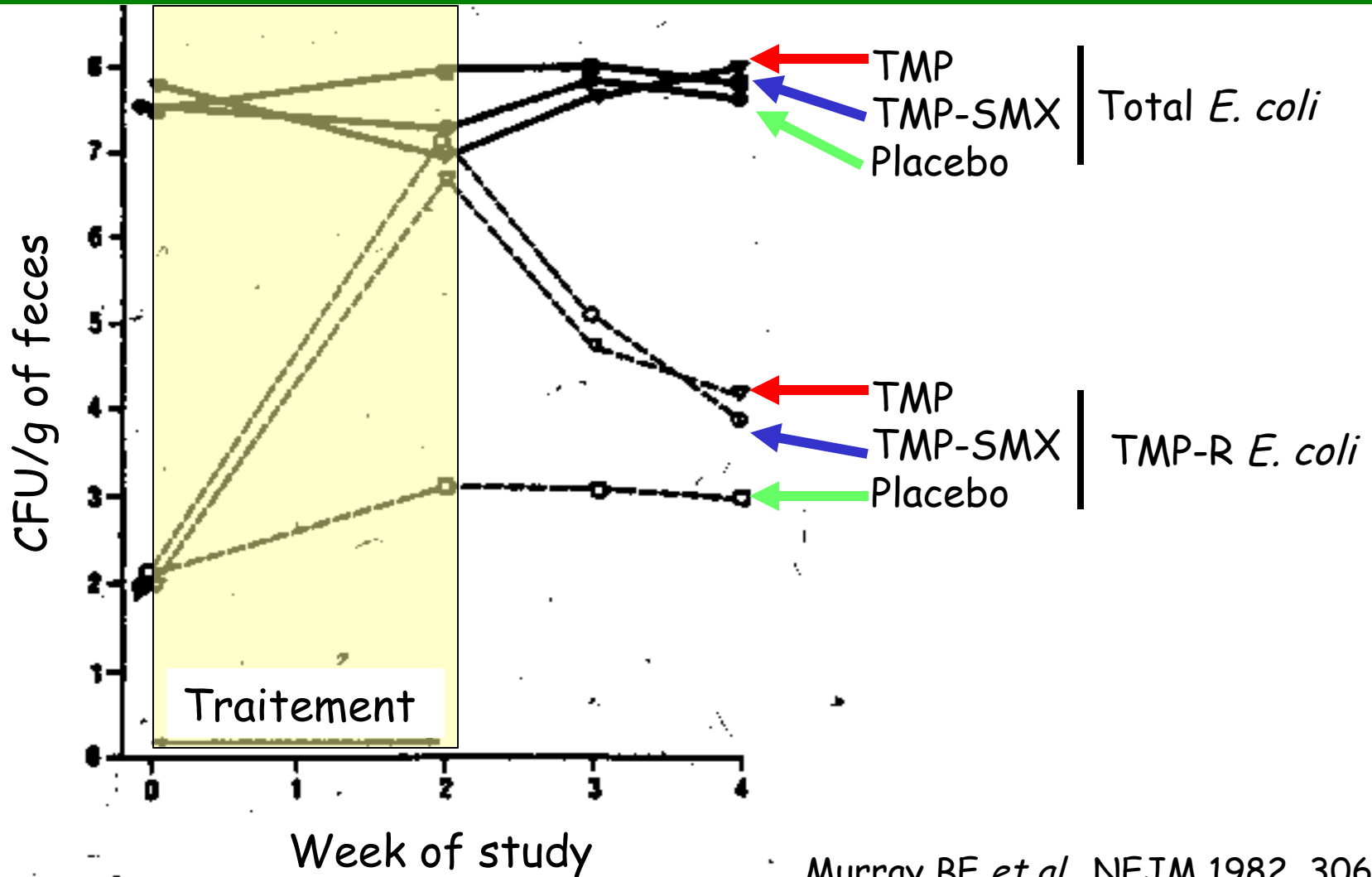


Influence de l'alimentation stérile (■) ou normale (■) sur la concentration des entérobactéries résistantes dans la flore intestinale de volontaires.

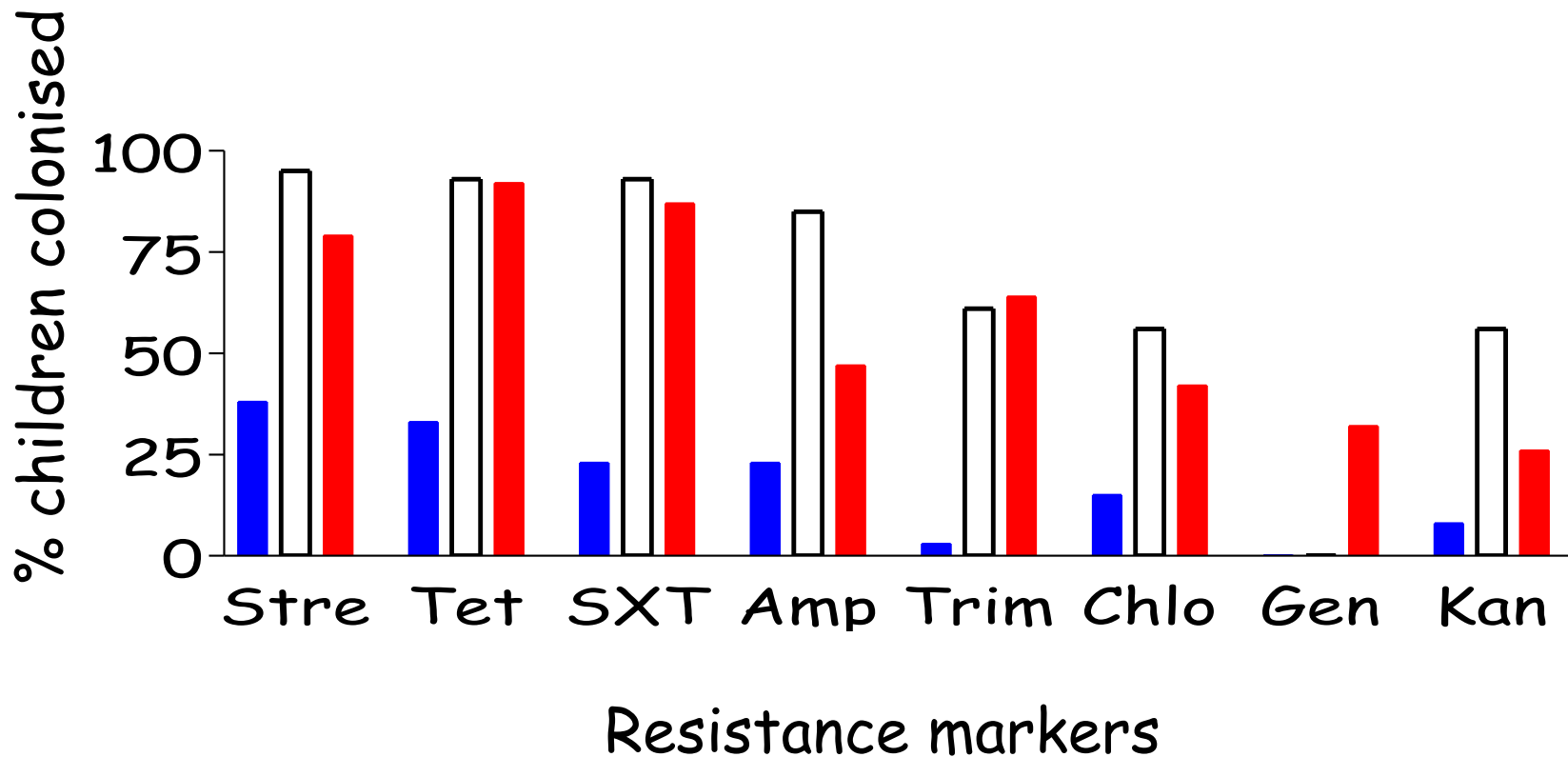


(Corpet D. *et al.* NEJM. 1988, 318: 1207)

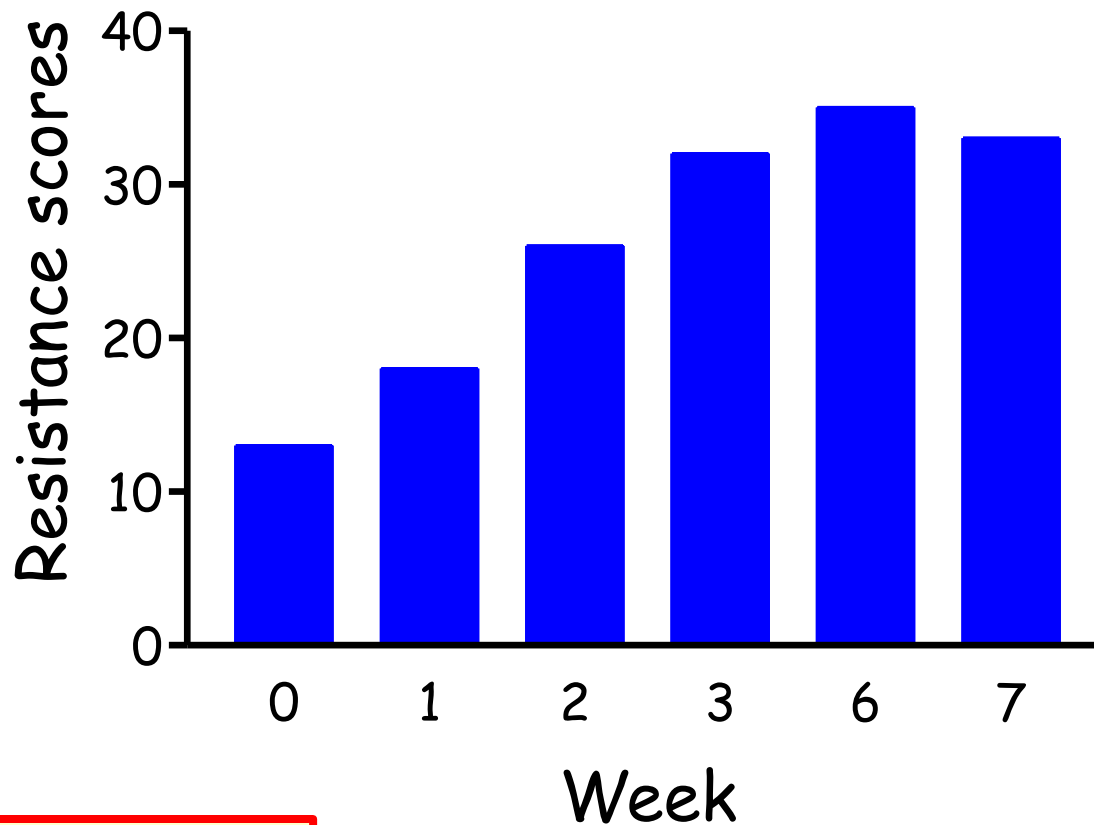
Emergence de la résistance au TMP chez les *E. coli* fécaux après administration orale de TMP ou de TMP-SMX ou de Placebo.



Prevalence of resistance in fecal *E. coli* of healthy children from Boston (■), Caracas (□), and Qin Pu (■).



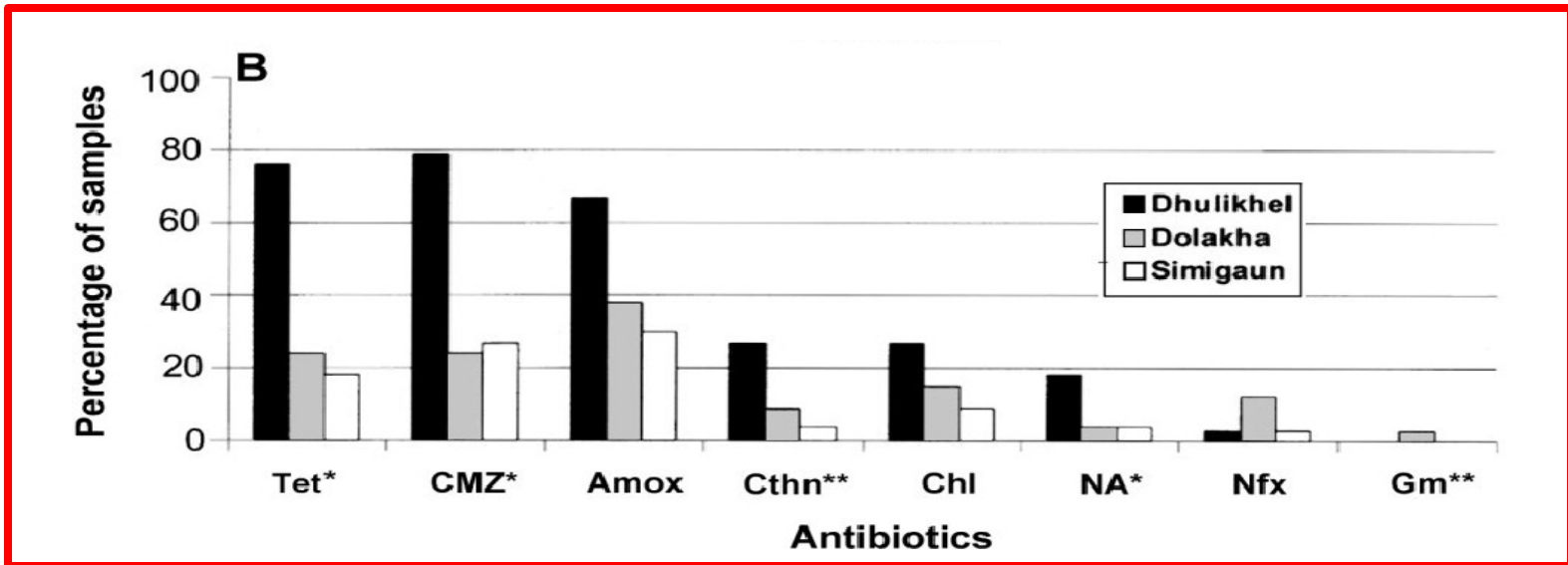
Augmentation de la résistance des *E. coli* intestinaux de voyageurs américains se rendant au Mexique et ne prenant pas d'antibiotiques.



P for trends $<10^{-4}$

Résistance des entérobactéries fécales au Népal. (Walson JL *et al.*, JID; 2001;184:1163)

Village (population)	Distance from Kathmandu (km)	No. hospitals	No. health posts	No. pharmacies
Dhulikhel (10 ⁴)	31	6	>10	>50
Dolakha (10 ³)	133	2	1	6
Simigaun (10 ²)	170	0	0	0



Comparaison de la résistance des entérobactéries intestinales chez des Wayampis et chez des bretons n'ayant pas pris d'antibiotiques depuis un mois.

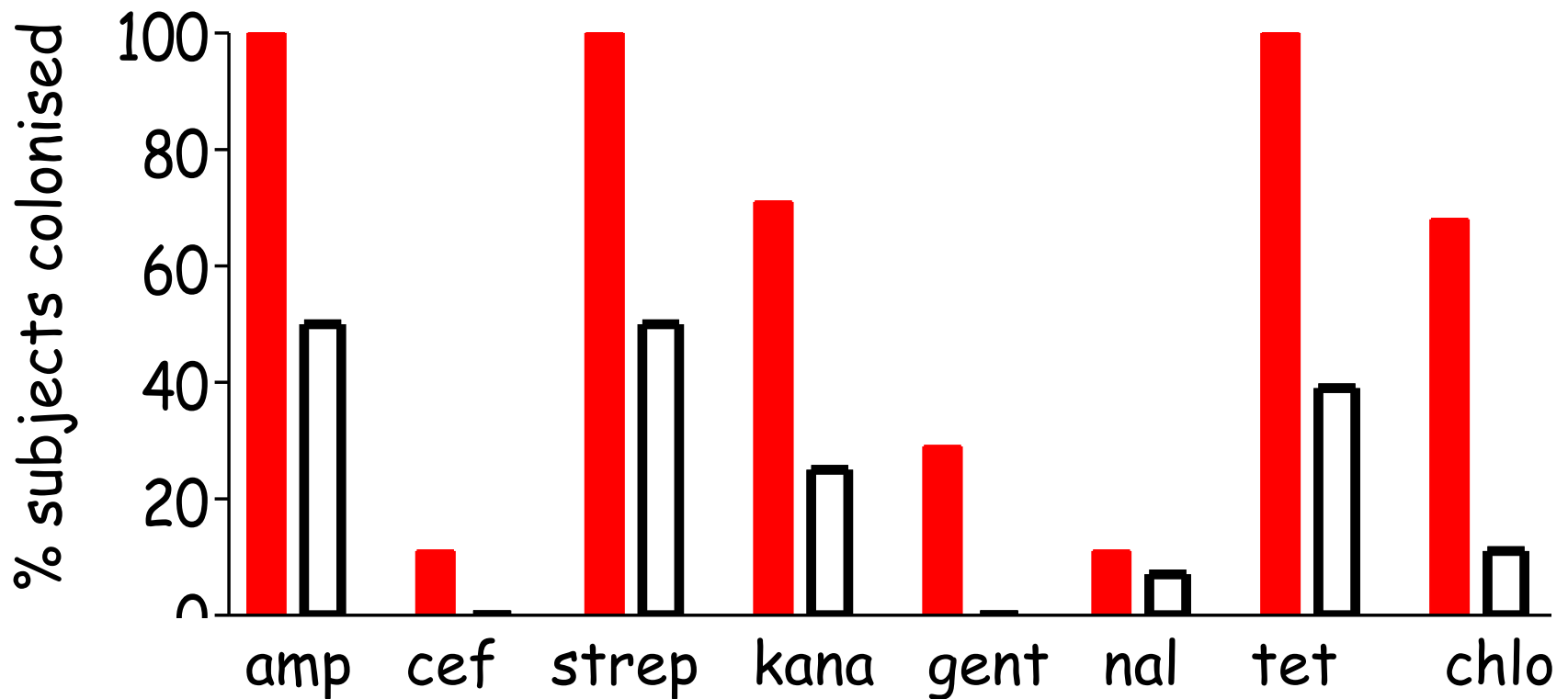


VS



Sujets appariés pour le sexe et l'âge (n=28/groupe).

Prévalence de la résistance chez les amérindiens [■] et chez les bretons[□].



Moreau *et al.* ICAAC 2001 and Aubry-Damon *et al.* ICAAC 2002

Exposition globale aux antibiotiques :

- Wayampis 0.65 Tts/an.
- Bretons: 1.2 Tts/an.



L'augmentation de la prévalence est probablement due à la promiscuité et aux conditions de vie.

Dissémination des entérobactéries résistantes dans la famille d'enfants colonisés par des entérobactéries résistantes (SXT)

Augmentation du risque de colonisation	95% CI	P
13.3	1.3-172.6	<.01

Les bactéries résistantes peuvent disséminer entre espèces hôtes

- Expérience « historique » d'introduction d'un nouvel antibiotique (streptothrycine) chez les porcs comme promoteur de croissance; des souches porteuses d'un gène de résistance à cet antibiotique ont été retrouvées ensuite dans tout l'élevage (6 mois), puis chez les éleveurs puis dans leur famille, puis dans le village (16-18% à deux ans), et sans pression de sélection particulière. Et chez 1% des souches d'infections urinaires. En revanche rien dans les autres villages....

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

Les bactéries
peuvent échanger
des gènes dans le
tube digestif

Les plasmides de résistance ont été découverts chez *Shigella*.

- Le transfert de gènes in vivo à été découvert entre *E. coli* et *Shigella* (Akiba T. et al. 1959 and Ochiai K et al. 1959).

Aquisition de résistance in vivo par les bactéries entéropathogènes

- *Shigella* from *E. coli* in humans (Taux R. *et al.*, JID 1989, and Btratoeva M *et al.*, Epid Infect. 1994)
- *E. coli* O157:H7 from commensal *E. coli* in calves's rumen (Mizan S. *et al.* J Food Prot. 2002).
- *Salmonella arizonae* from *E. coli* in turkeys (Gast R. *et al.* Poultr. Sci. 1986).
- *Salmonella typhimurium* from *E. coli* in calves (Hunter J. *et al.* Epid. Infect. 1992)

Des transferts extensifs
de gènes de résistance
surviennent dans le tube
digestif entre bactéries
d'espèces proches et aussi
d'espèces
phylogénétiquement
éloignées.

Exemples de transfert *in vivo* de gènes de résistance entre des espèces bactériennes différentes. (souris à flore humaine)

Element mobile	Type de résistance	Gène	Souche donatrice	Souche réceptrice	Taux de transfert
pAT191	Kanamycine	aphA-3	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	5×10^{-9}
Tn1545	Kanamycine Erythro. Tetra.	aphA-3 ermAM tetM	<i>E. faecalis</i>	<i>L. monocytogenes</i>	1.1×10^{-8} 1.3×10^{-7}

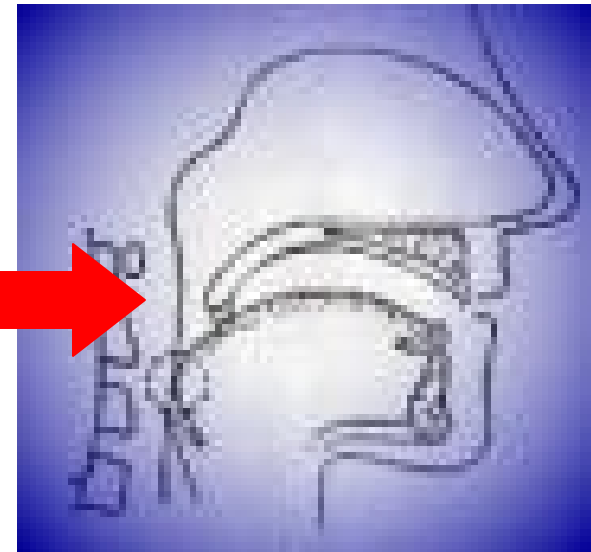
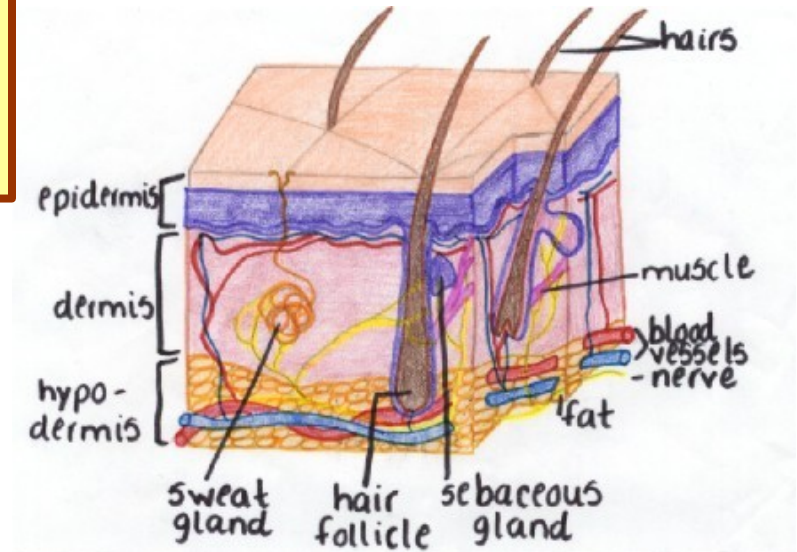
Doucet-Populaire F. *et al.* AAC, 1991;35:185
 Doucet-Populaire F. *et al.* AAC, 1992;36:502

Avec tétracycline dans l'eau (1mg/l)

The three main ecosystems of humans

Pharyngeal flora

- ✓ Counts ?
- ✓ Number of species ?
- ✓ Anaerobes dominant
- ✓ Viridans group streptococci (VGS)
- ✓ Carriage of *S. pneumoniae*.
- ✓ Intense gene exchange between VGS and *S. pneumoniae*.



The three main

eco

VGS source of resistance
for *S. pneumoniae* :

✓ Co

✓ Nu

✓ Ar

✓ Vir

stre

✓ Ca

✓ Intense gene exchange
between VGS and *S.*
pneumoniae.

- Penicillin (mosaic PBP)
- Quinolones (Gutmann and Varon)



cle
els
re



Oropharyngeal counts of ampicillin and telithromycin-resistant **streptococci** before, during and after a 7-day treatment with amoxi/clav (■) or telithromycin (■).

Ampi R streptococci

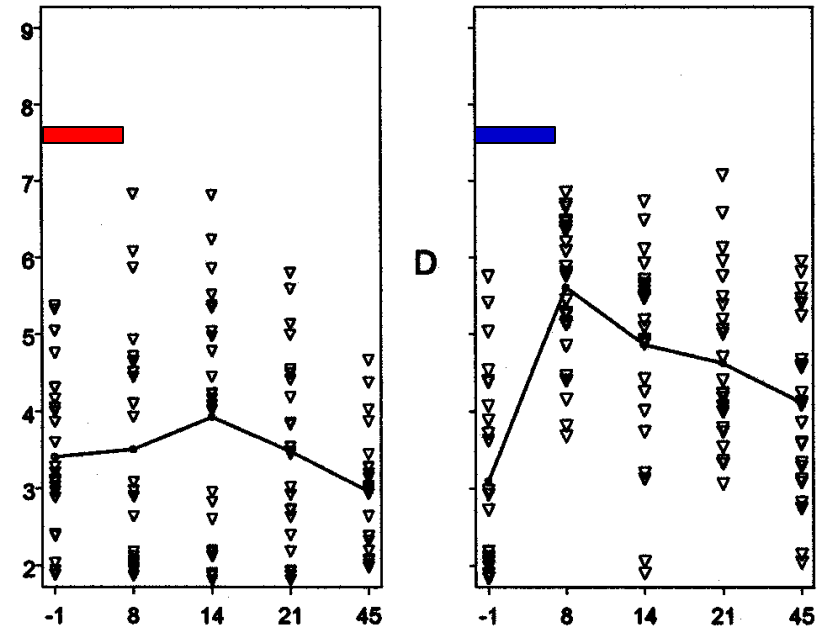
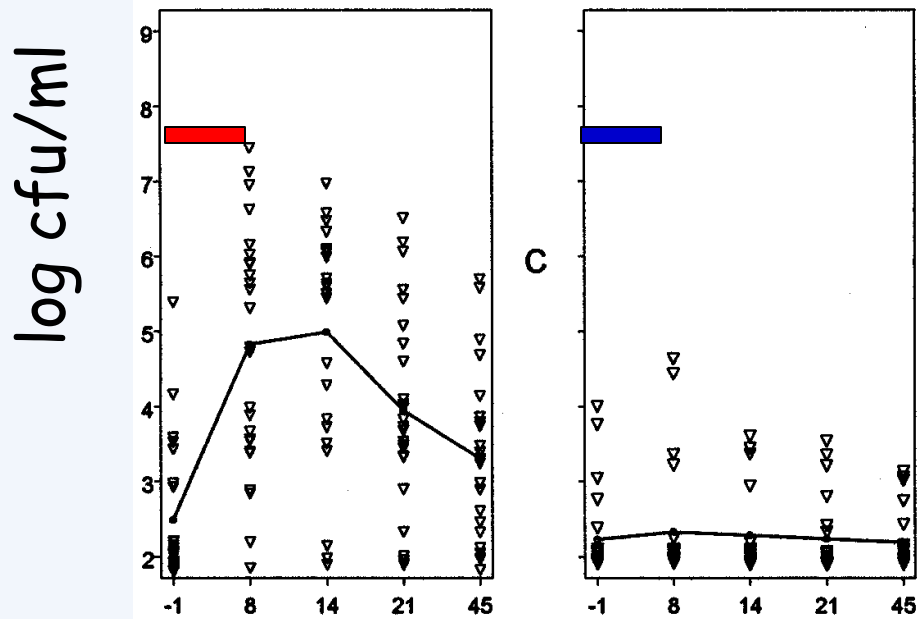
Teli R streptococci

Amoxi/clav

Telithromycin

Amoxi/clav

Telithromycin



Days

Crémieux et al., ICAAC 2001

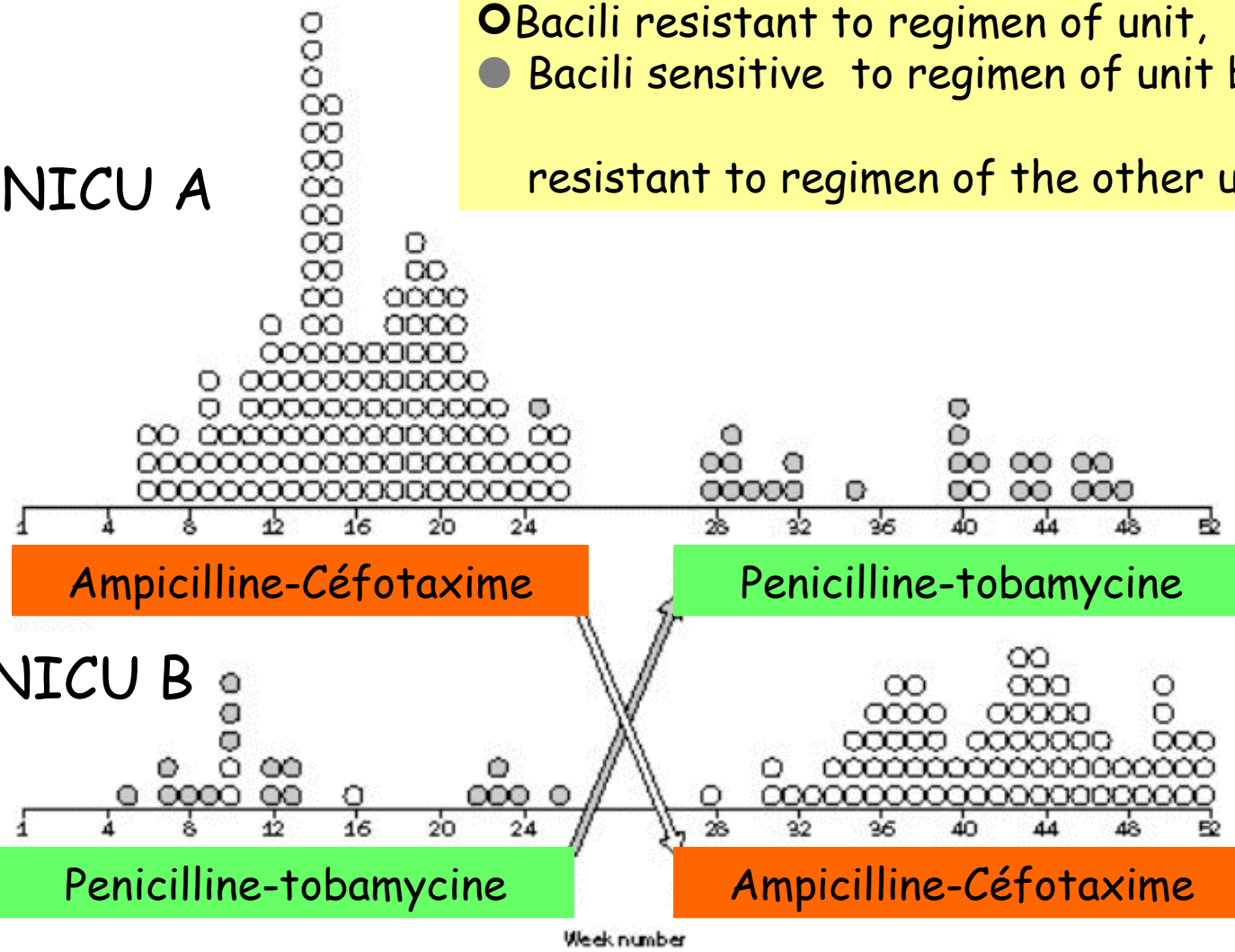
Comment contrôler l'émergence de la résistance dans les flores commensales

1. Choisir l'antibiothérapie.
2. Diminuer la consommation des antibiotiques.

Antibiothérapie empirique et colonisation intestinale chez des nouveaux-nés de réanimation

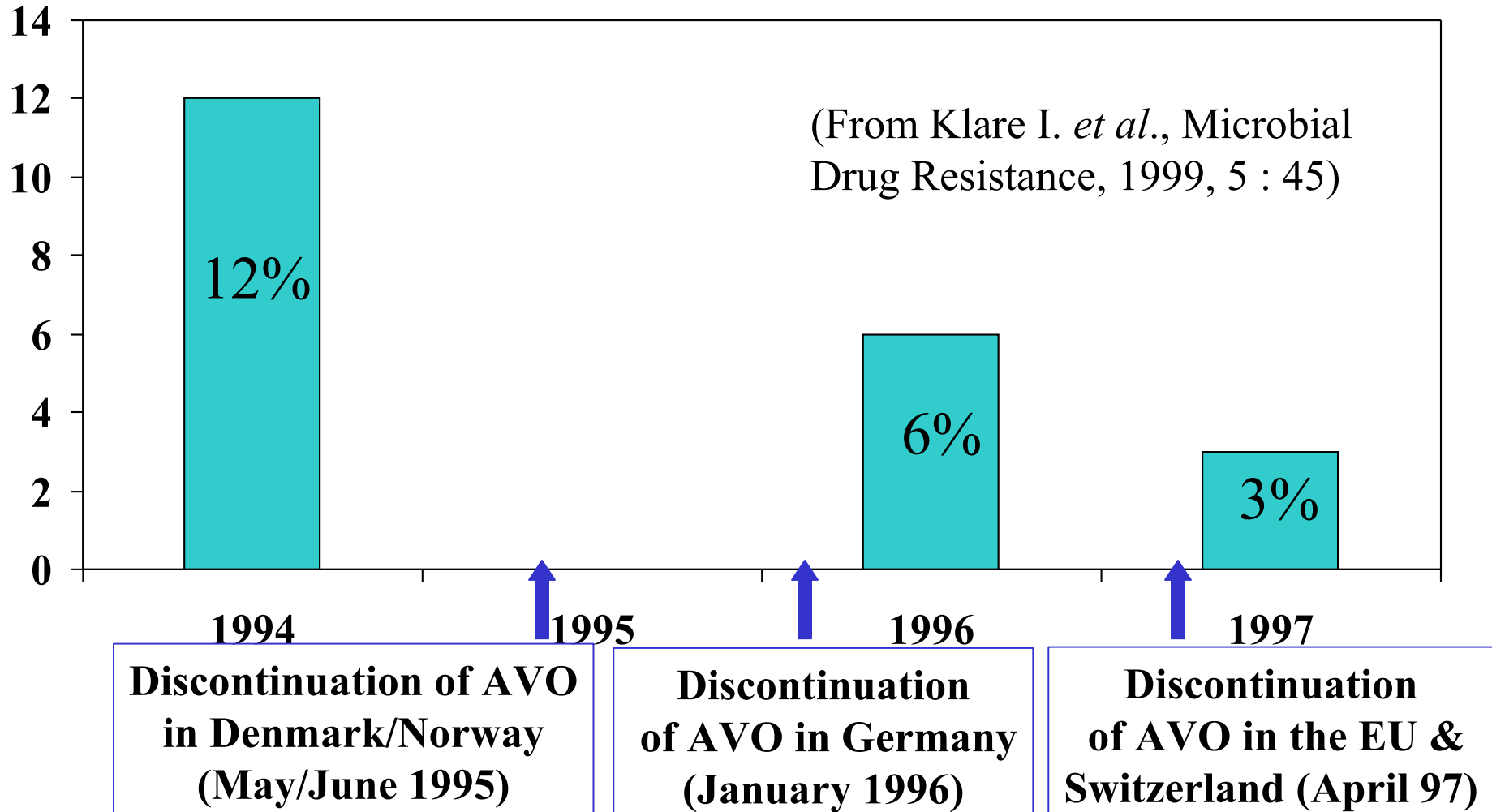
NICU A

○ Bacili resistant to regimen of unit,
 ● Bacili sensitive to regimen of unit but resistant to regimen of the other unit

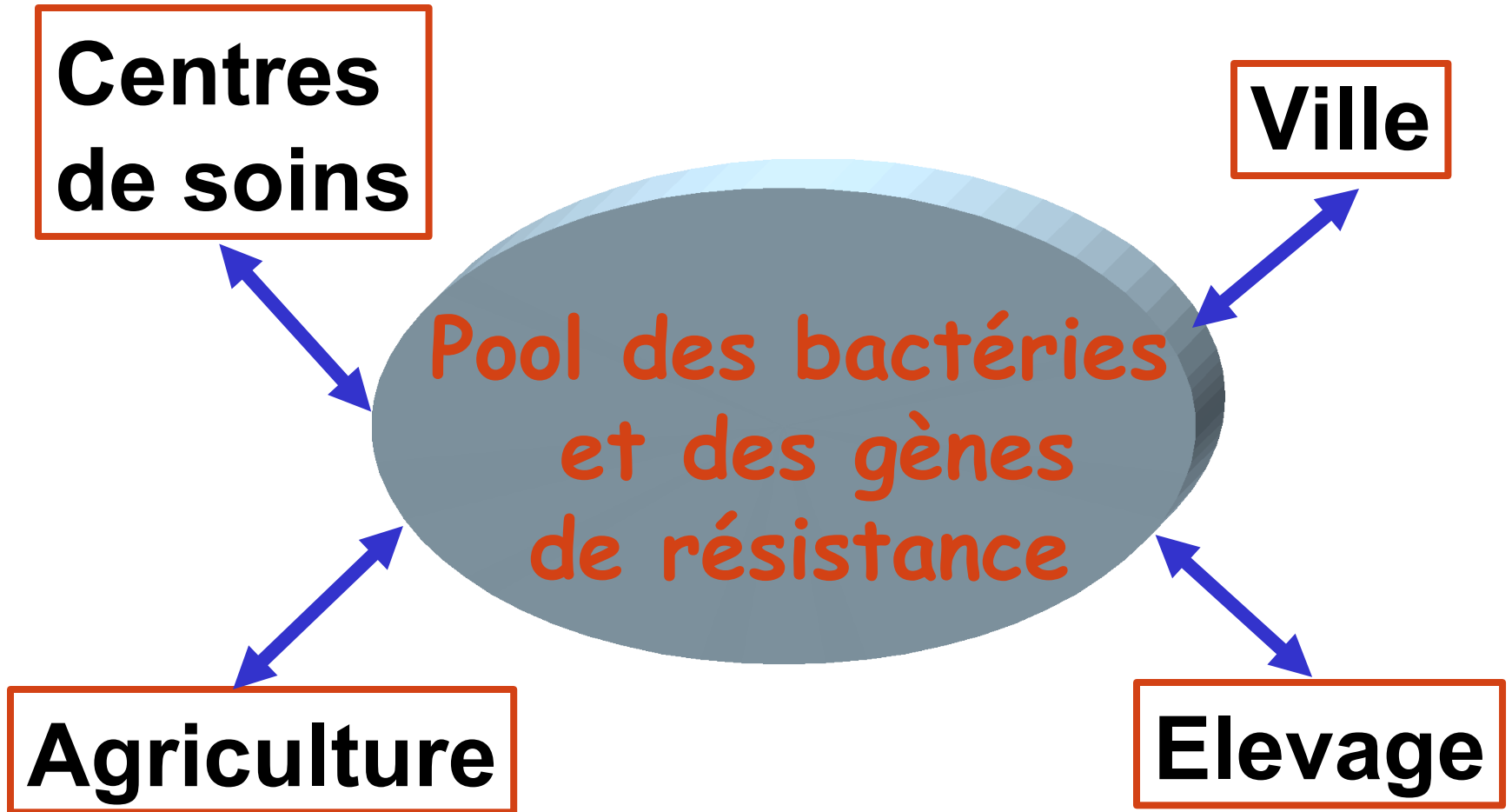


(from De Man P. *et al.*, Lancet 2000, 355 : 973)

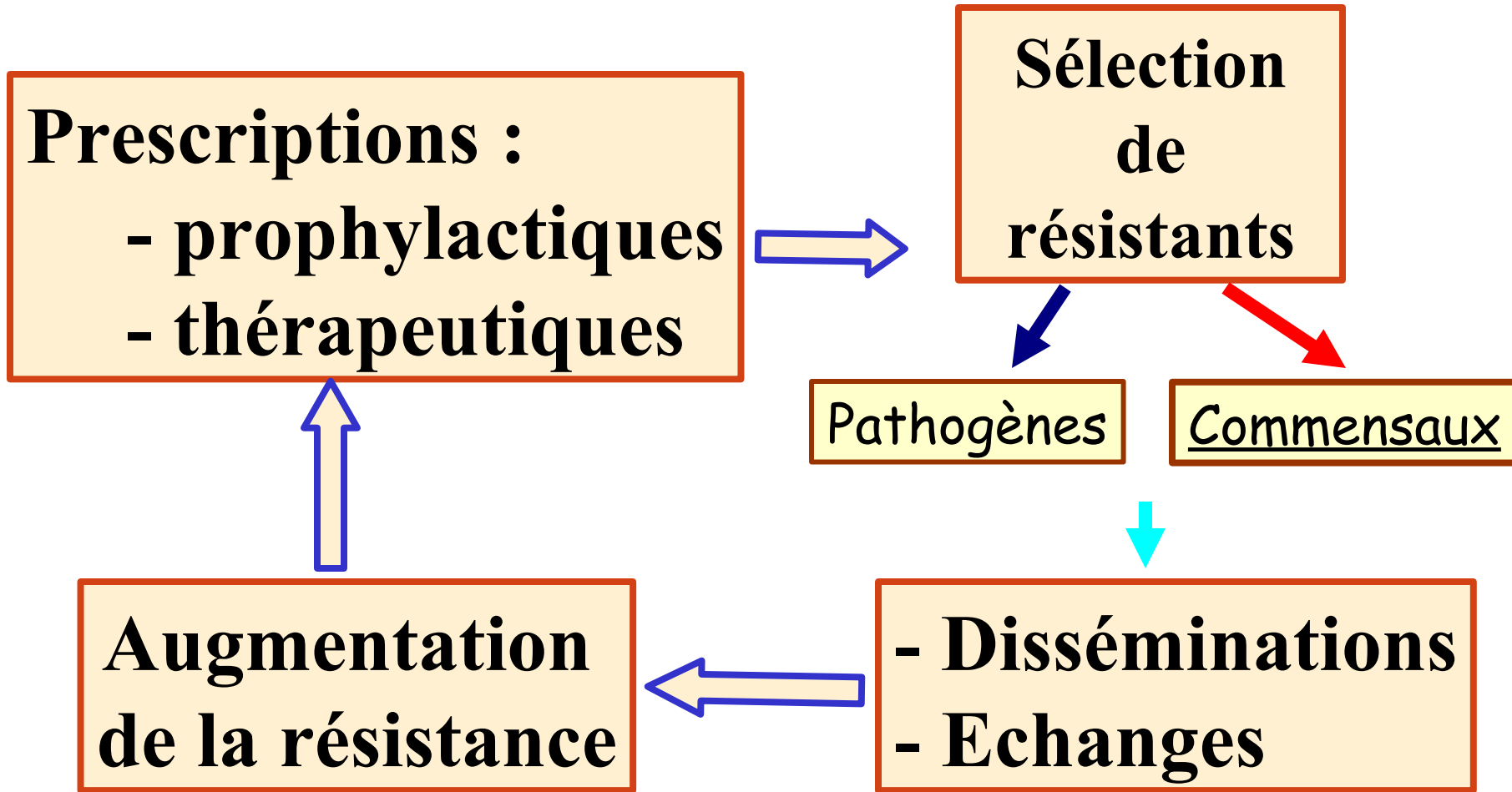
Prévalence du portage des entérocoques résistants aux glycopeptides chez les habitants de Saxe avant et après l'élimination de l'avoparcine de l'agriculture en Europe



Les écosystèmes microbiens interagissent :



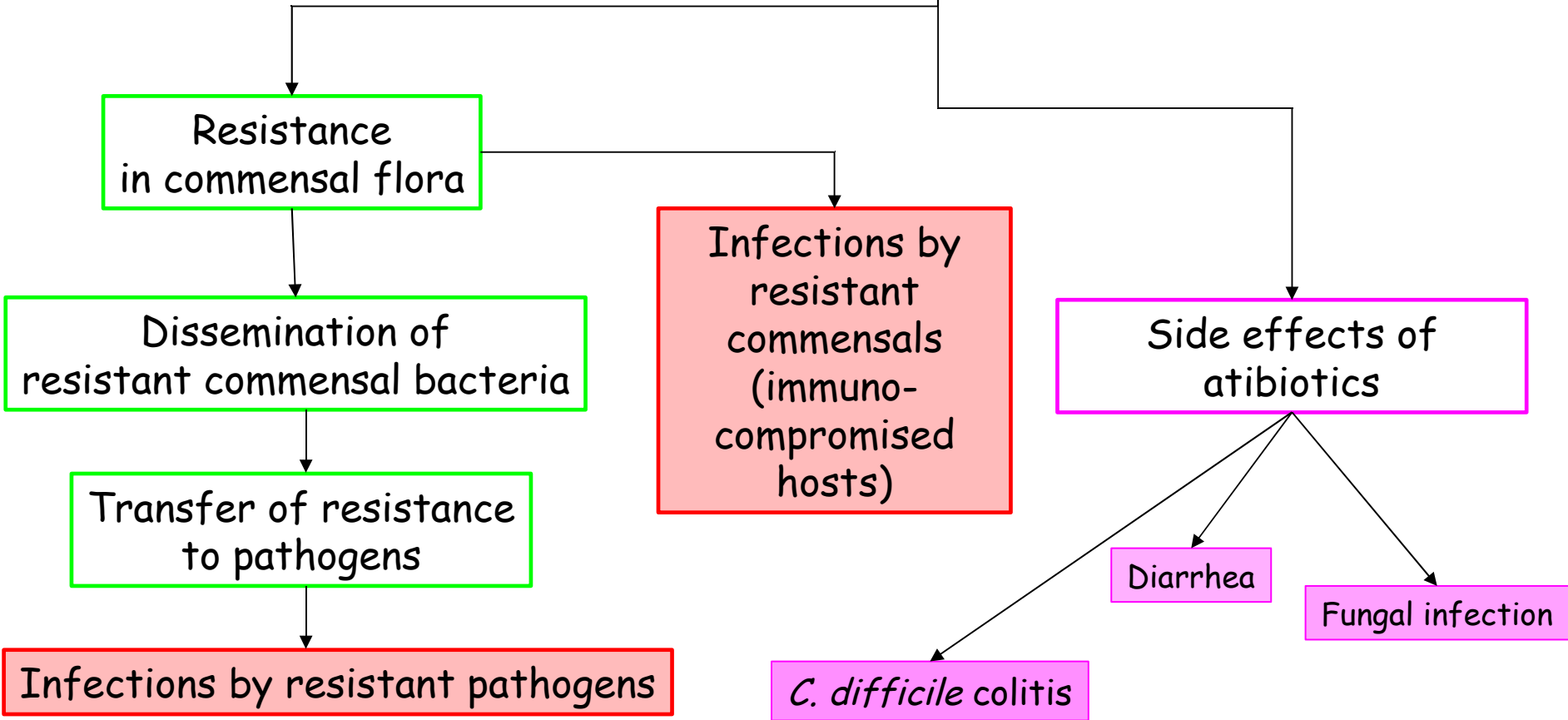
L'inter-relation des systèmes



Proven or suspected bacterial infection

Réduire l'antibiothérapie inutile →

Antibiotic treatments



Proven or suspected bacterial infection

Réduire l'antibiothérapie inutile →

Antibiotic treatments

Resistance in commensal flora

← Renforcer les mesures d'hygiène

Dissemination of resistant commensal bacteria

commensals (immuno-compromised hosts)

Side effects of antibiotics

Transfer of resistance to pathogens

Diarrhea

Fungal infection

Infections by resistant pathogens

C. difficile colitis

Deux périodes en rupture

< 1980

- Une évolution assez lente de la résistance
- Des molécules nouvelles lancées régulièrement.

> 1980

- Une explosion des résistances
- L'assèchement des filières classiques de découverte de nouveaux antibiotiques

 **Gérer une fenêtre de vulnérabilité**

Un problème « janusien » à deux faces....



Encyclopedia Mythica
<http://www.pantheon.org/>

Un problème « janusien » à deux faces....

Traiter
chaque
patient
avec le
meilleur
antibiotique



Contrôler
la résistance
au sein des
écosystèmes.

Encyclopedia of Bioethics
http://www.ebioethics.org/



Paraphrasant André
Malraux :

« ...en terme
d'antibiothérapie, le
XXI^{ème} siècle sera
écologique ou ne sera
pas.... »