

Quel avenir pour la résistance bactérienne aux antibiotiques ?

*Jean-Christophe Lucet
UHLIN
Hôpital Bichat – Cl Bernard, AP-HP
Université Paris 7 Denis Diderot,*

RICAI, 17-18 décembre 2018

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

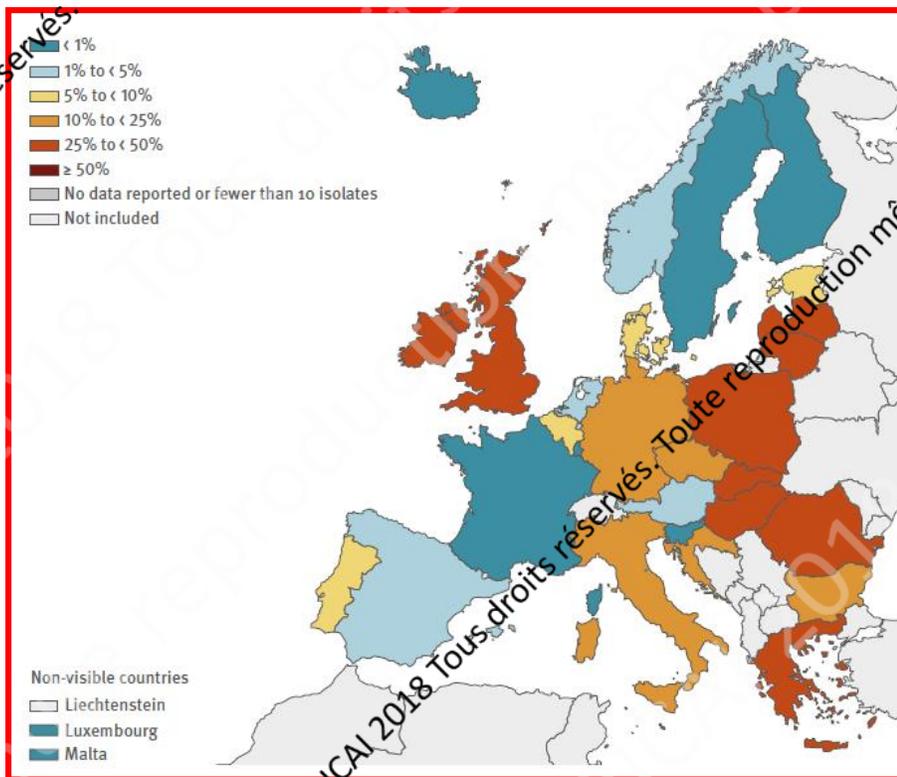
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Quelles résistances ?

Les BHR

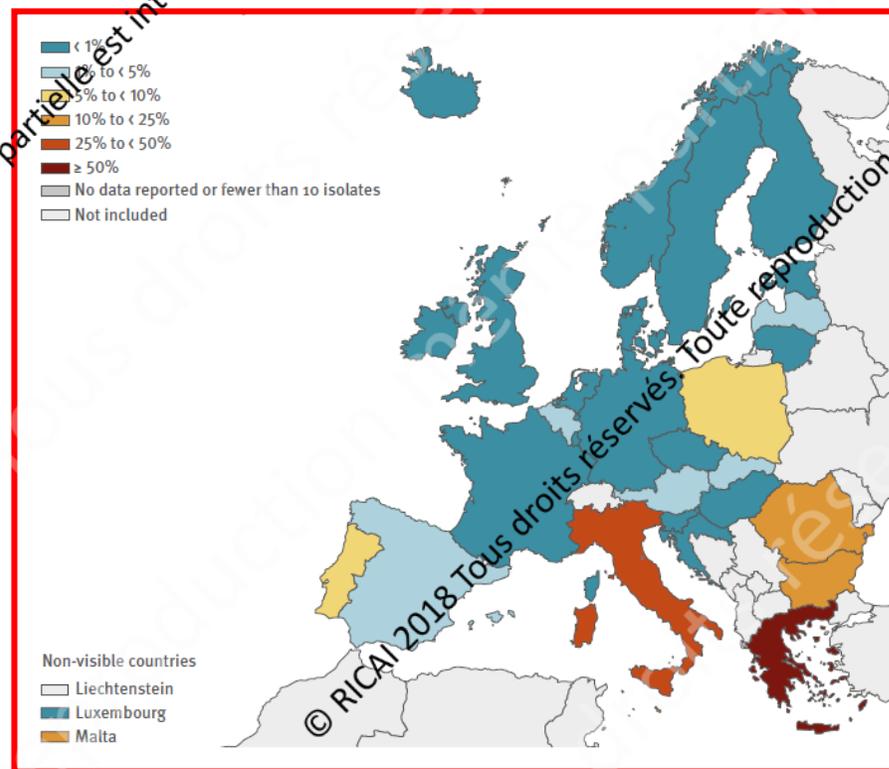
E. faecium R vancomycine

- France : 0,5 (2014) → 0,8% (2017)



K. Pneumoniae R Carbap

- France : 0,5% (2014) → 0,7% (2017)



Données EARSS 2017

Quels indicateurs ?

Portage → infection → bactériémie

EPC

- 10 études, 1806 patients colonisés
 - 16% avec infection, dont
 - 13% avec bactériémie
- ~ 2% des porteurs bactériémiques

(Tischendorf J et al, Am J Infect Control
2016)

Données Bichat 2005-2017 :

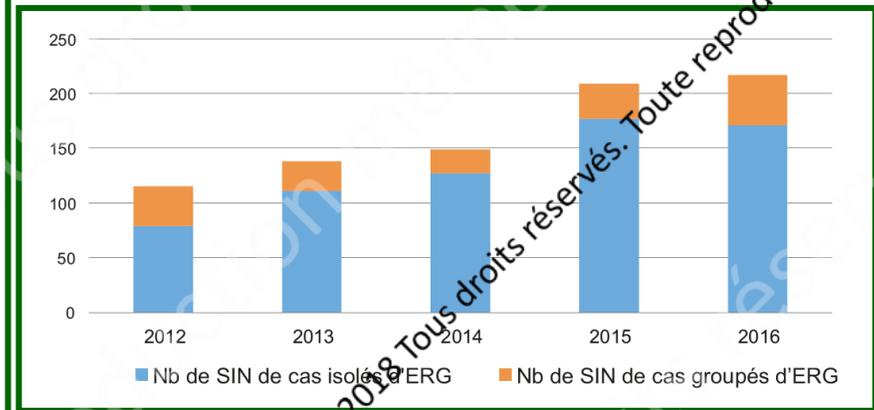
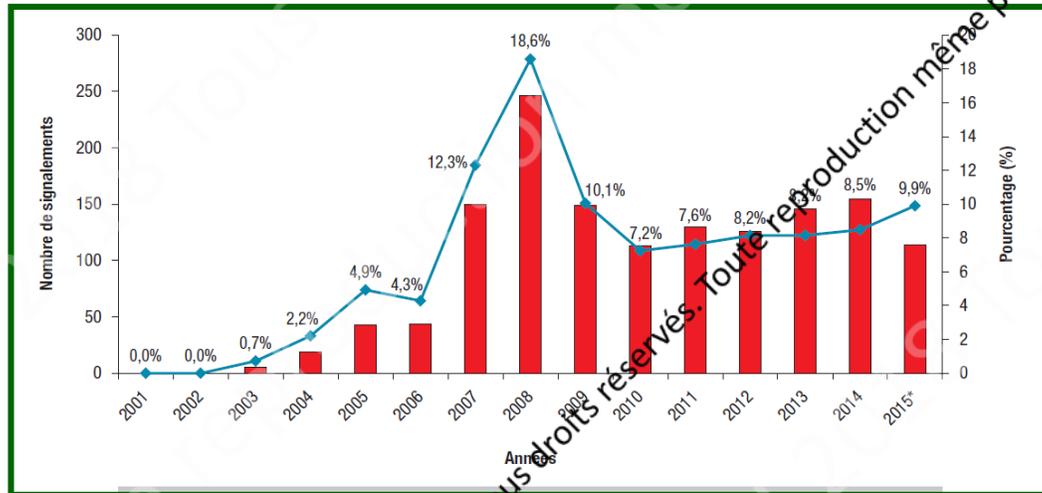
- ERV : 185 → 15 → 2 (1%)
1 bactériémique /100 porteurs
- EPC : 216 → 66 → 8 (3,7%)
1 bactériémique /27 porteurs

ERV, France, 2003-2016

Les ERG, une épidémie sous contrôle (relatif)

- Transmission « facile »

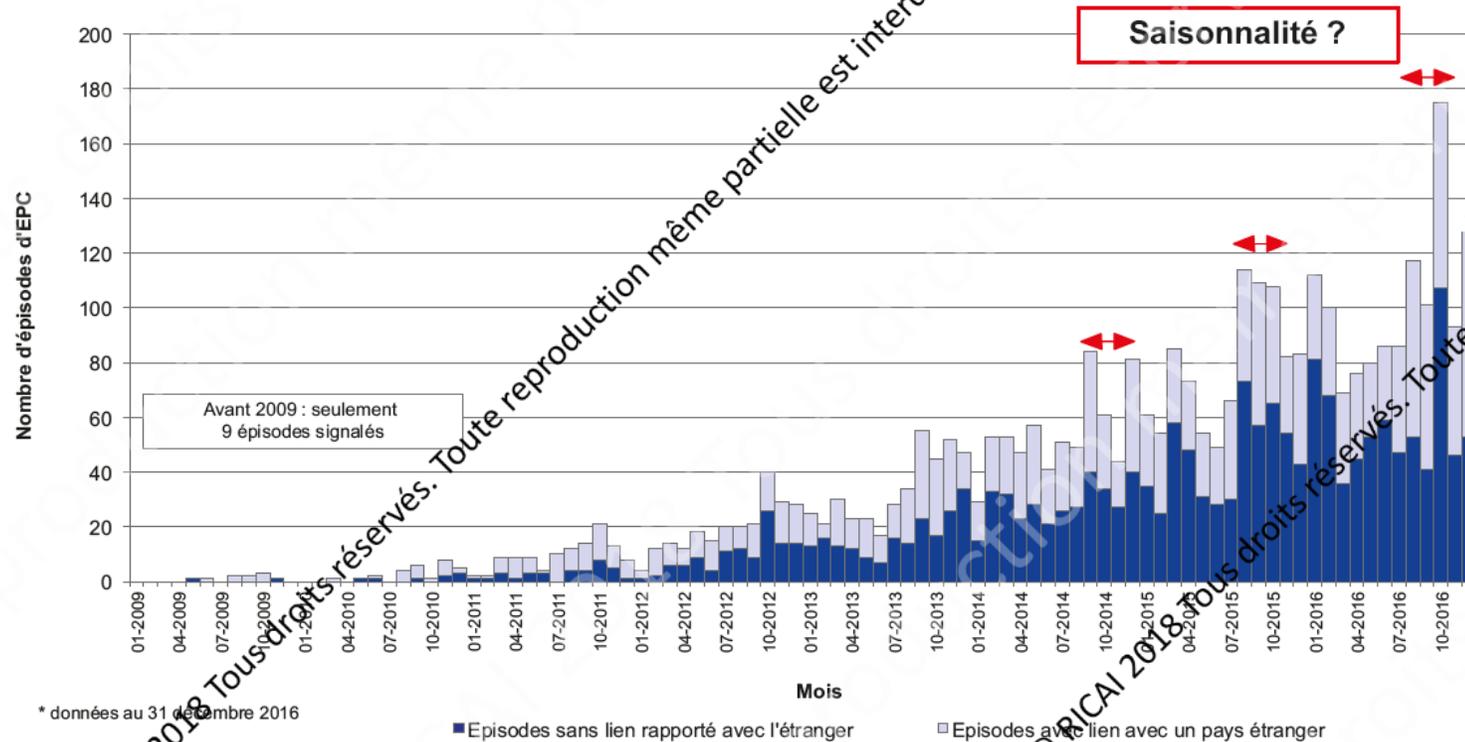
Mais une diffusion quasiment exclusivement hospitalière



EPC, France, 2004-2016

Les EPC, une épidémie en expansion rapide

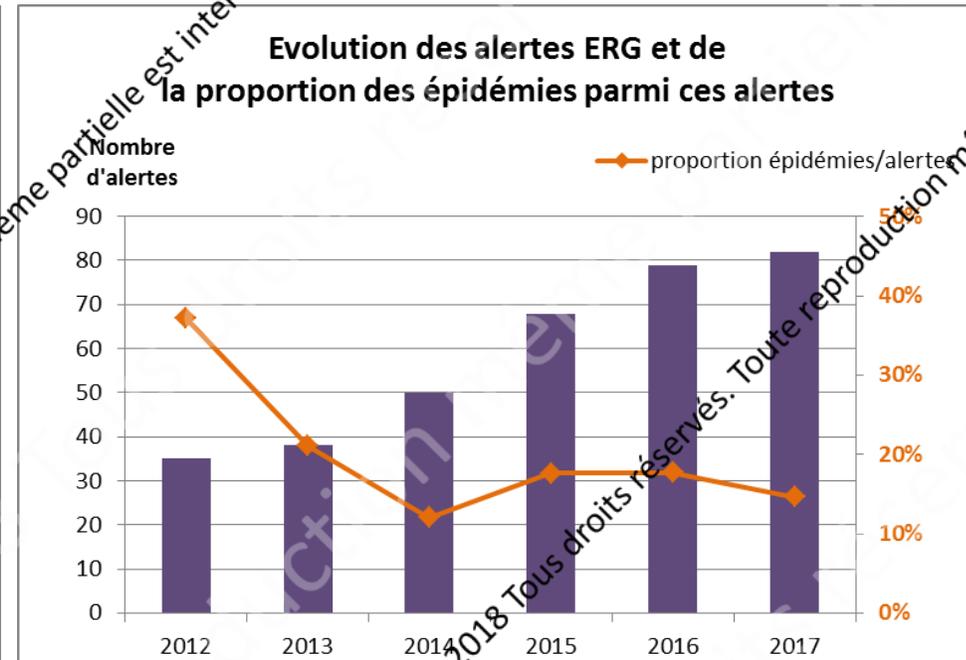
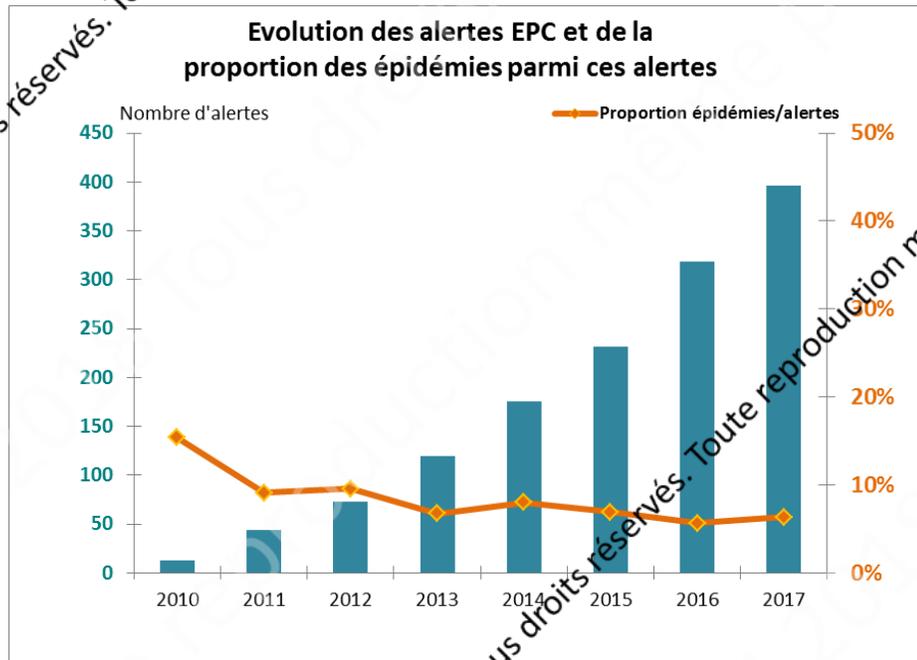
- Communautaire et hospitalier, commensal



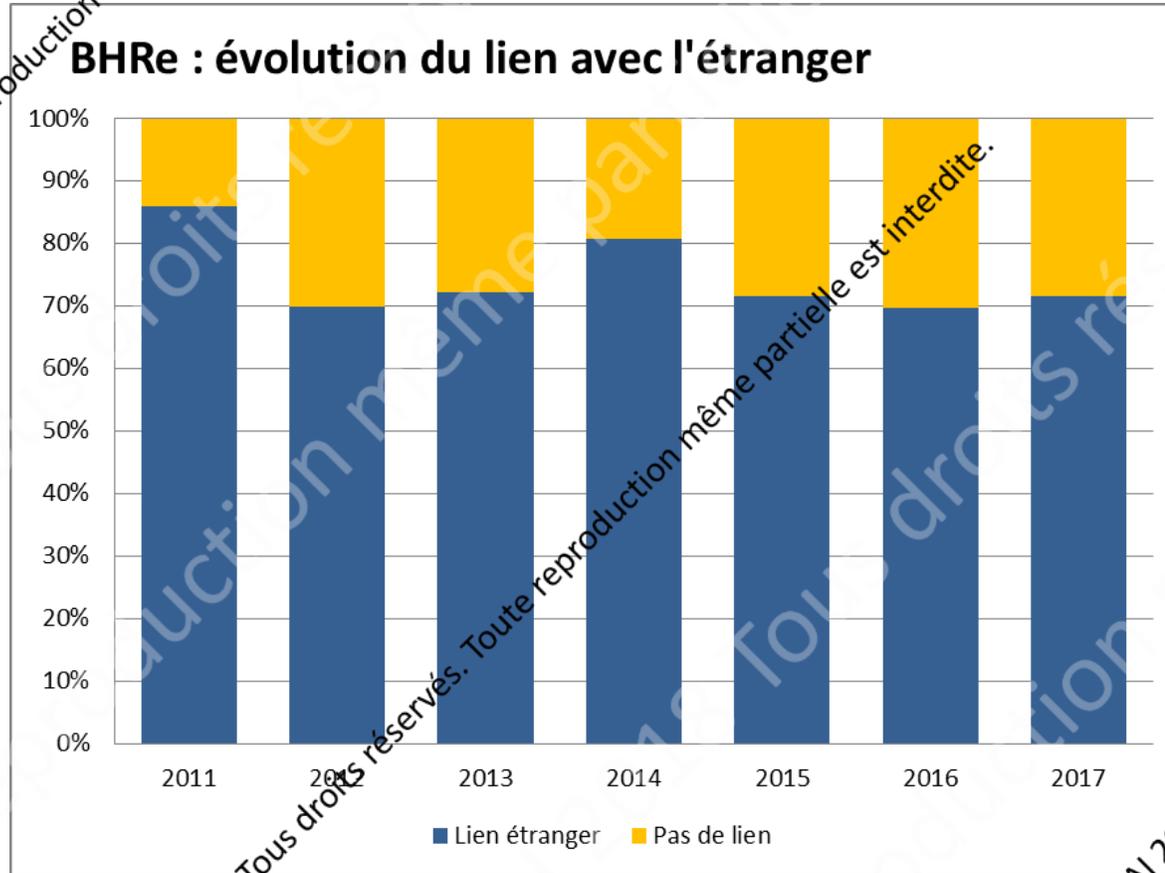
La maîtrise de la diffusion des BHRé est possible

EPC : 396 nouveaux porteurs, 25 épidémies (6%), 41 cas secondaires

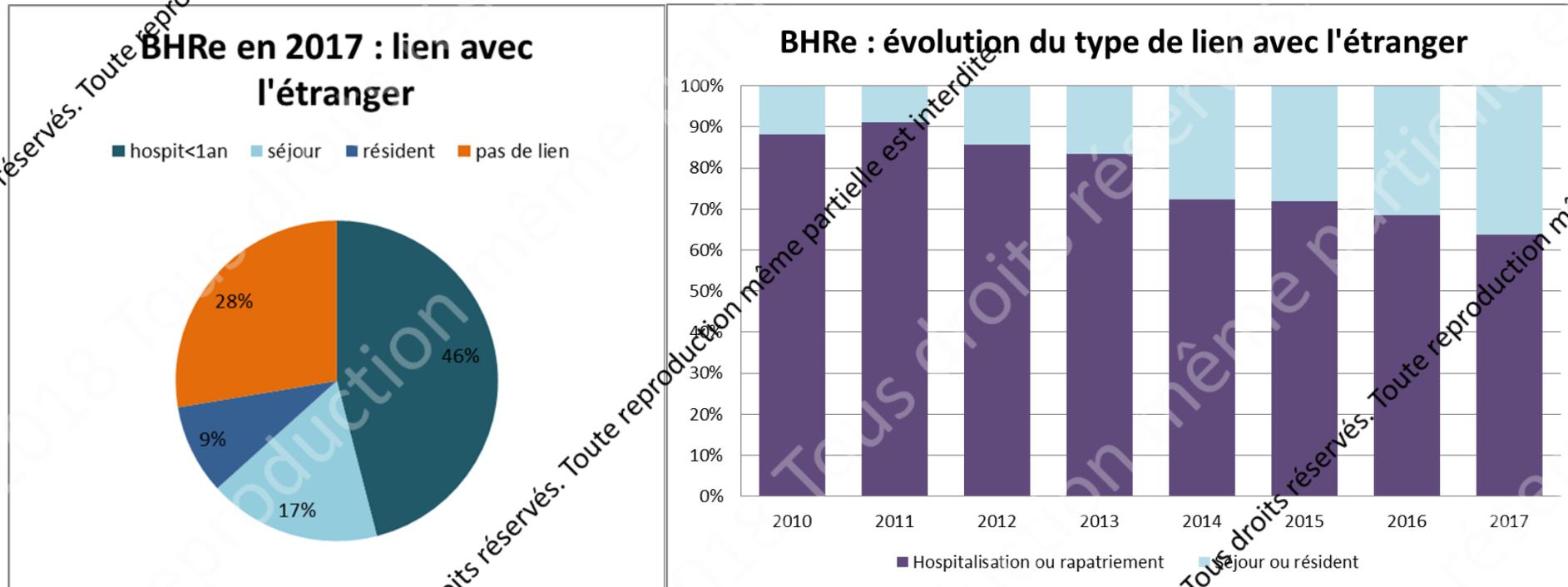
ERV : 82 nouveaux patients, 12 épidémies (15%), 41 cas secondaires



Lien avec l'étranger ?



Lien avec l'étranger



EPC : idem BLSE ?

Janus : don de la « double science »

Maîtrise de la
science du passé

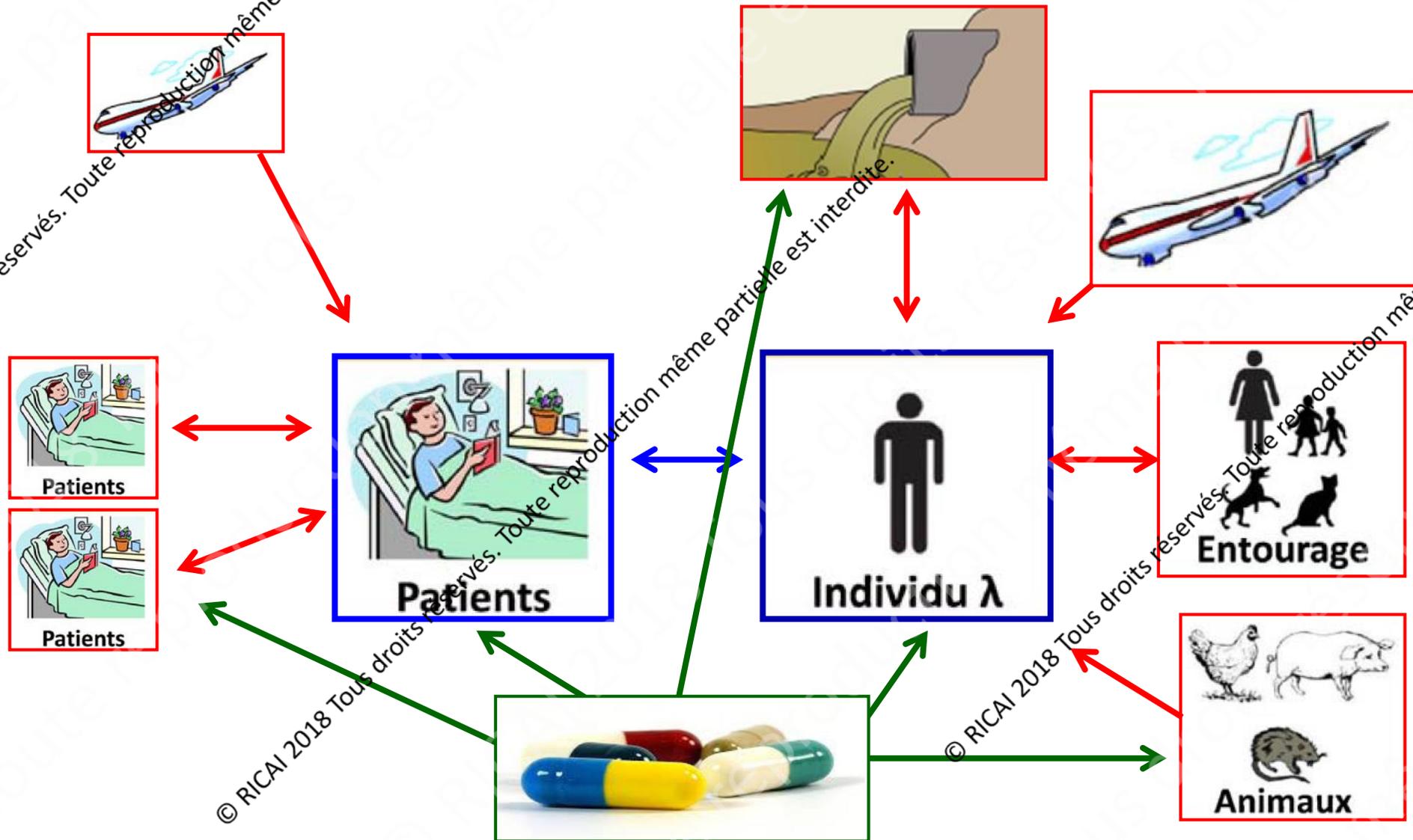
Connaître la
science de l'avenir

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Epidémiologie de la résistance des EBLSE



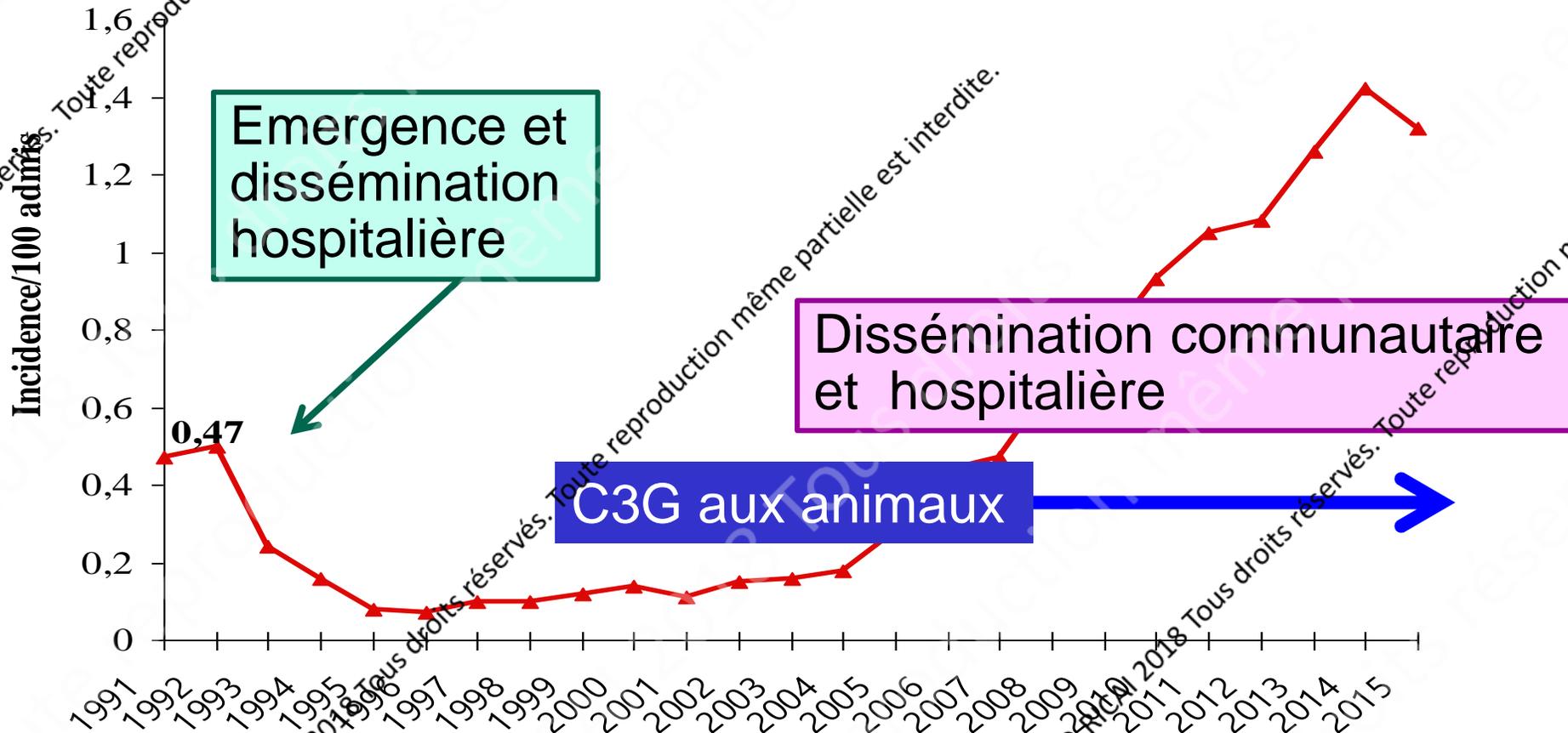
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Epidémiologie des EBLSE

EBLSE, Bichat – Claude Bernard, 1991-2017



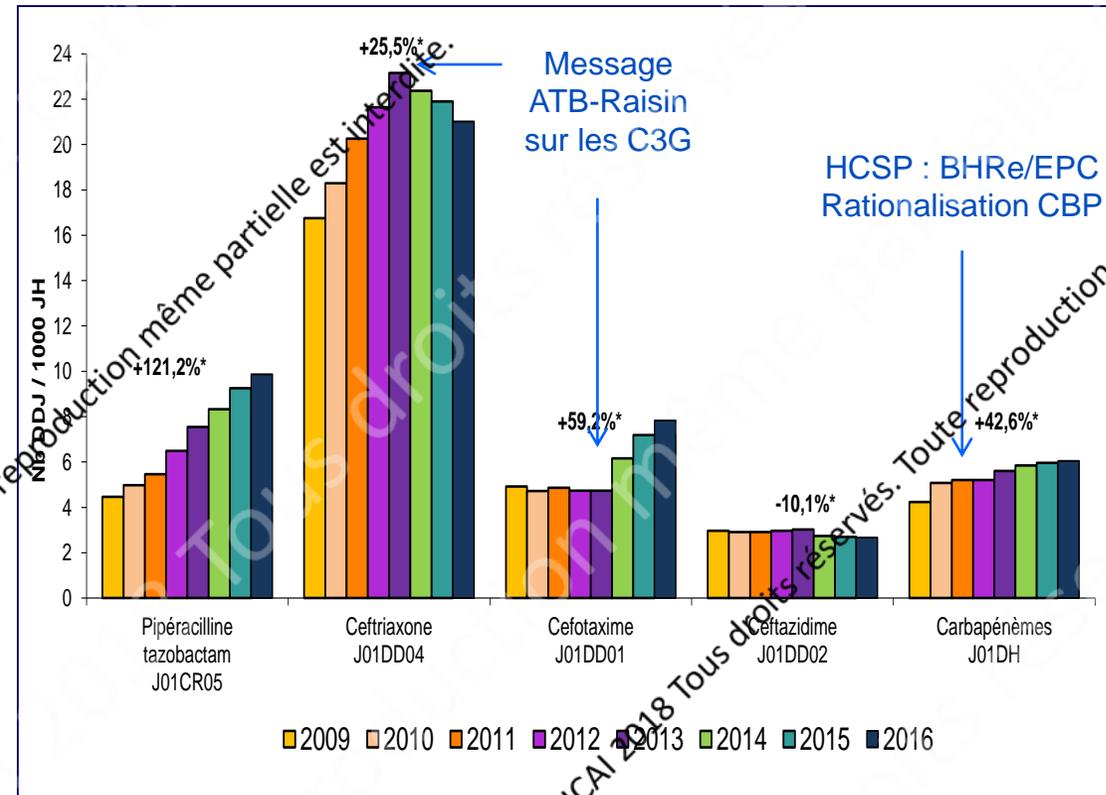
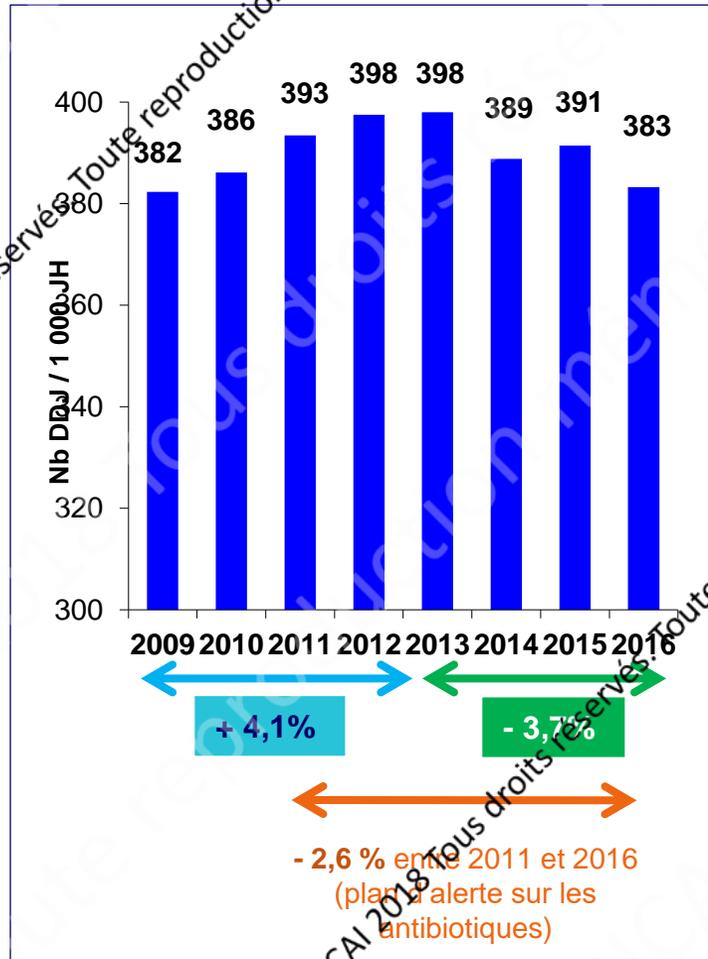
Consommation des ATB en ville

La consommation a diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015, mais une tendance à la reprise se confirme depuis 2010



Données : ANSM

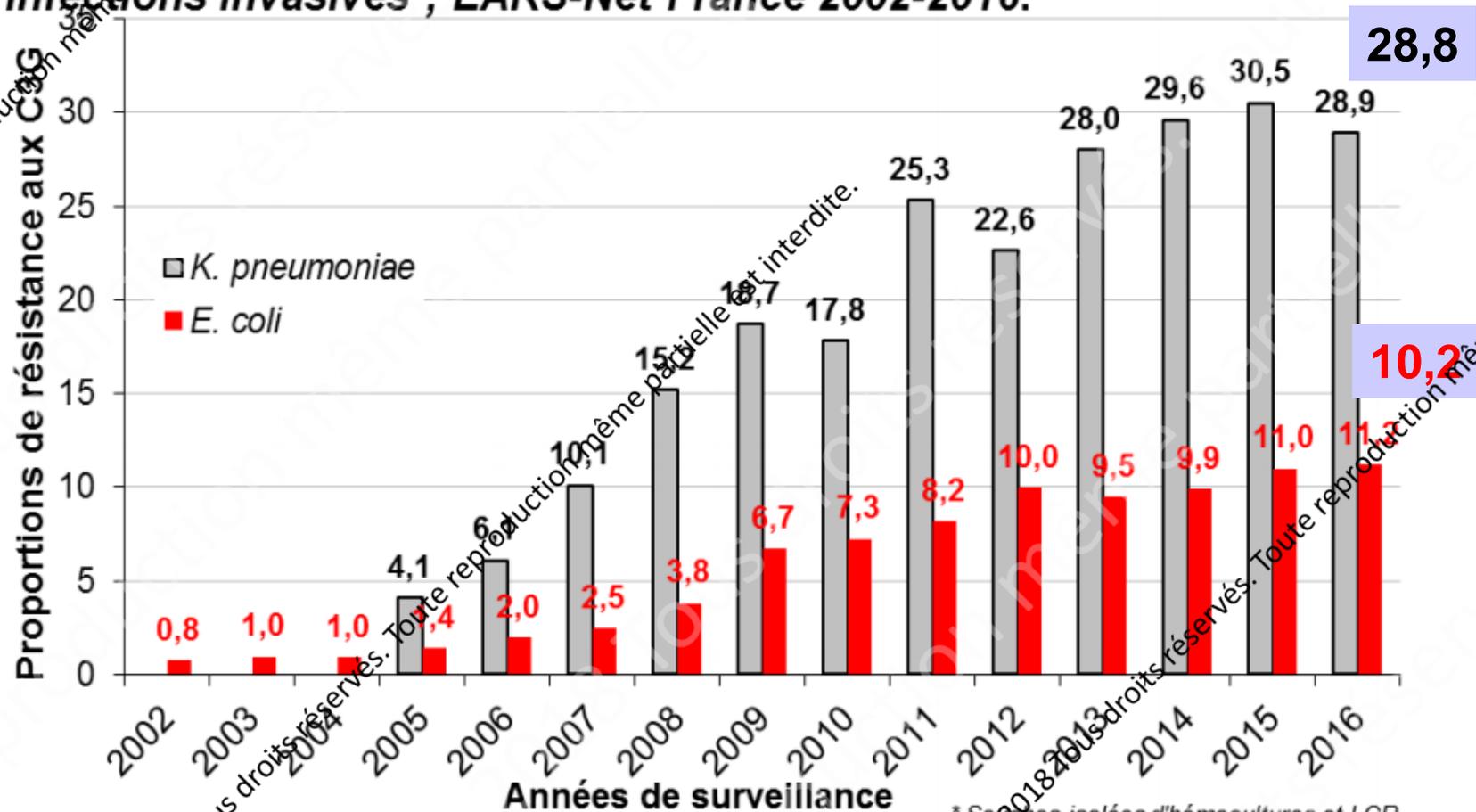
Consommation des ATB à l'hôpital



Remerciements : C Dumartin

Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération et production de BLSE

Infections invasives*, EARS-Net France 2002-2016.

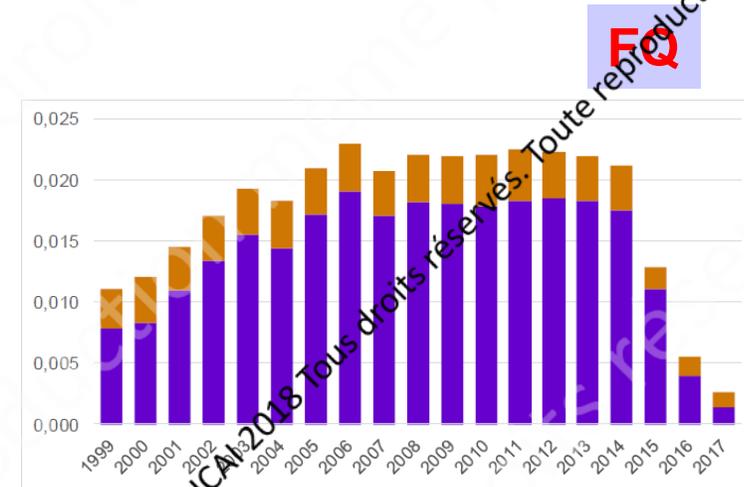
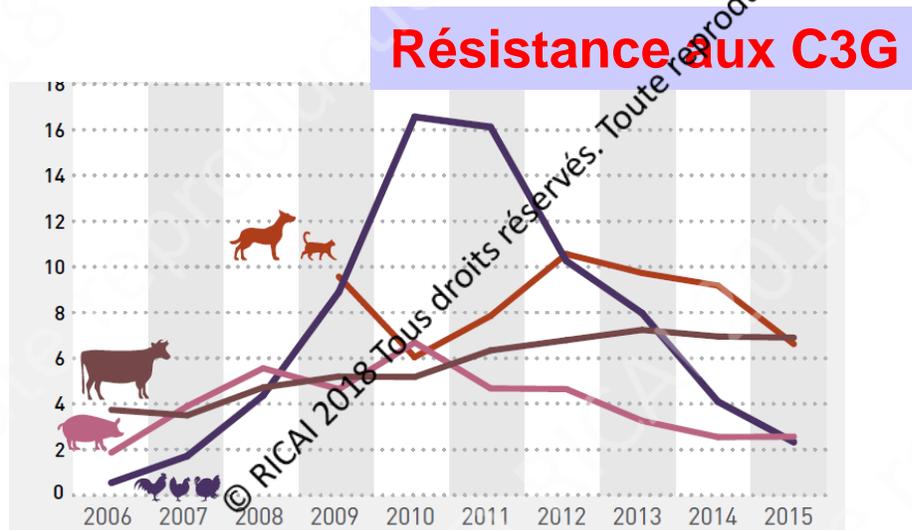
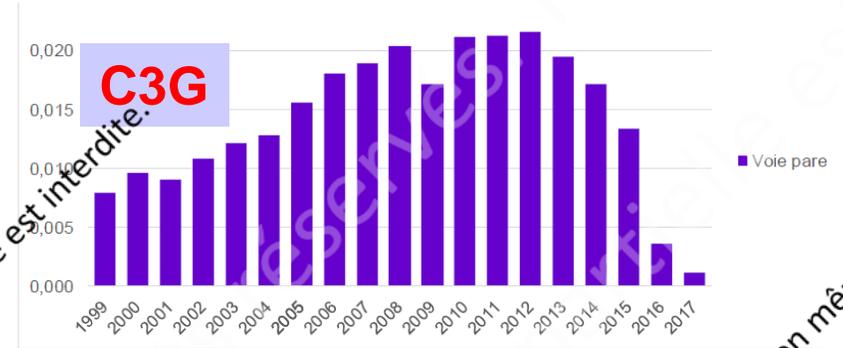
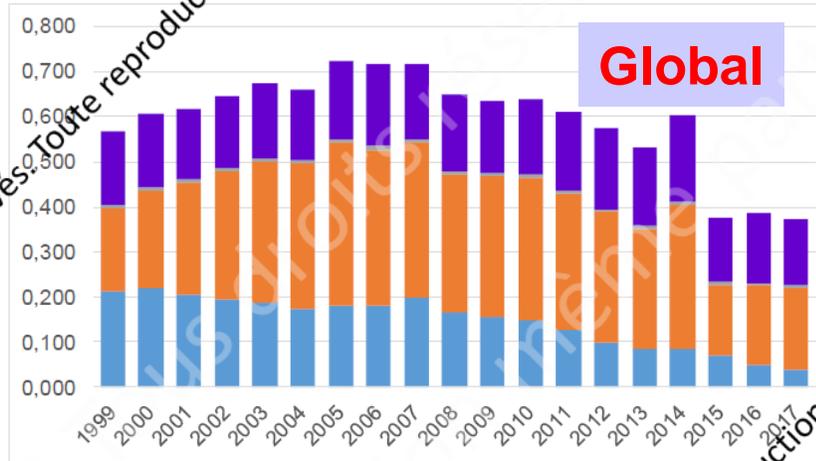


* Sources isolées d'hémocultures et LCR

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

Consommation des ATB

Antibiotiques chez l'animal d'élevage



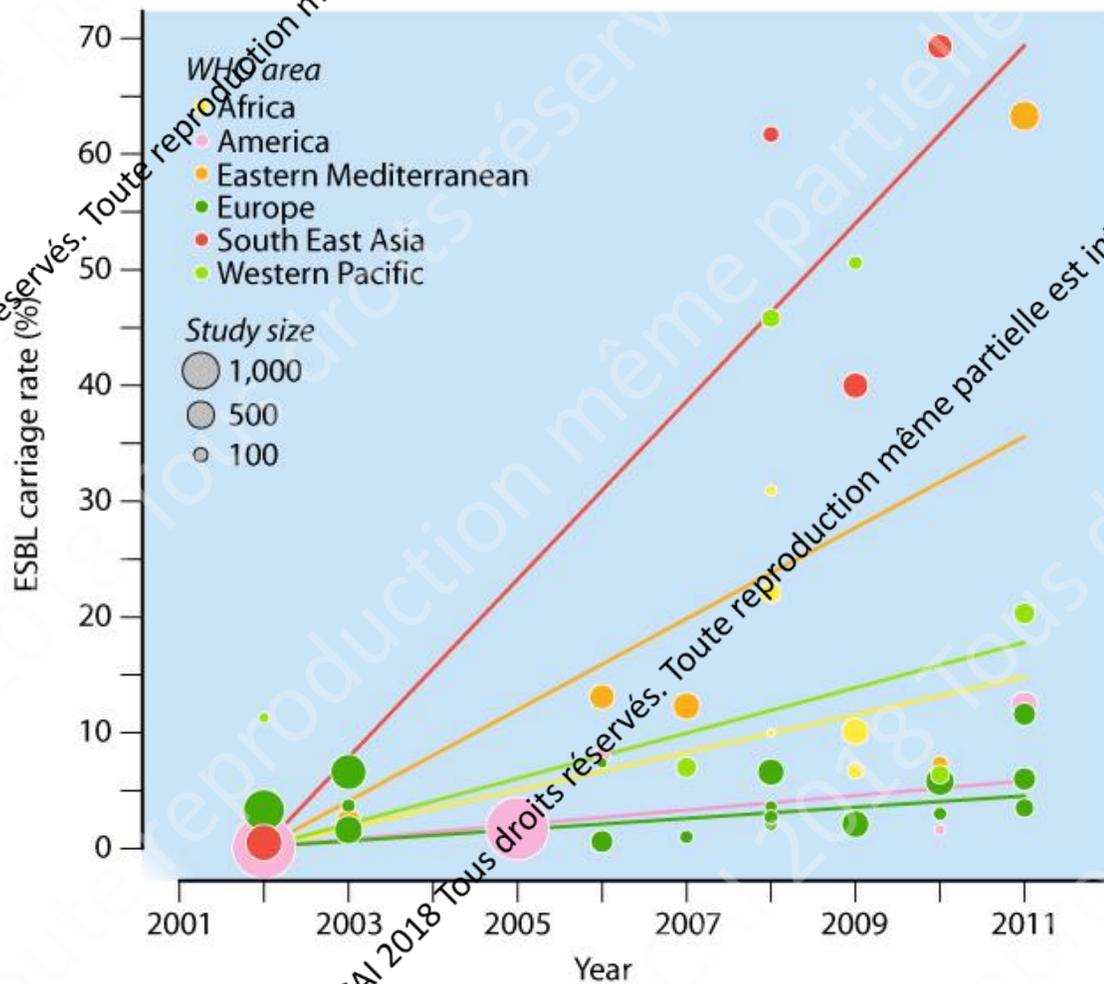
Données : ANSES

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

BLSE : situation mondiale

Prévalence des *E. coli* BLSE dans la communauté

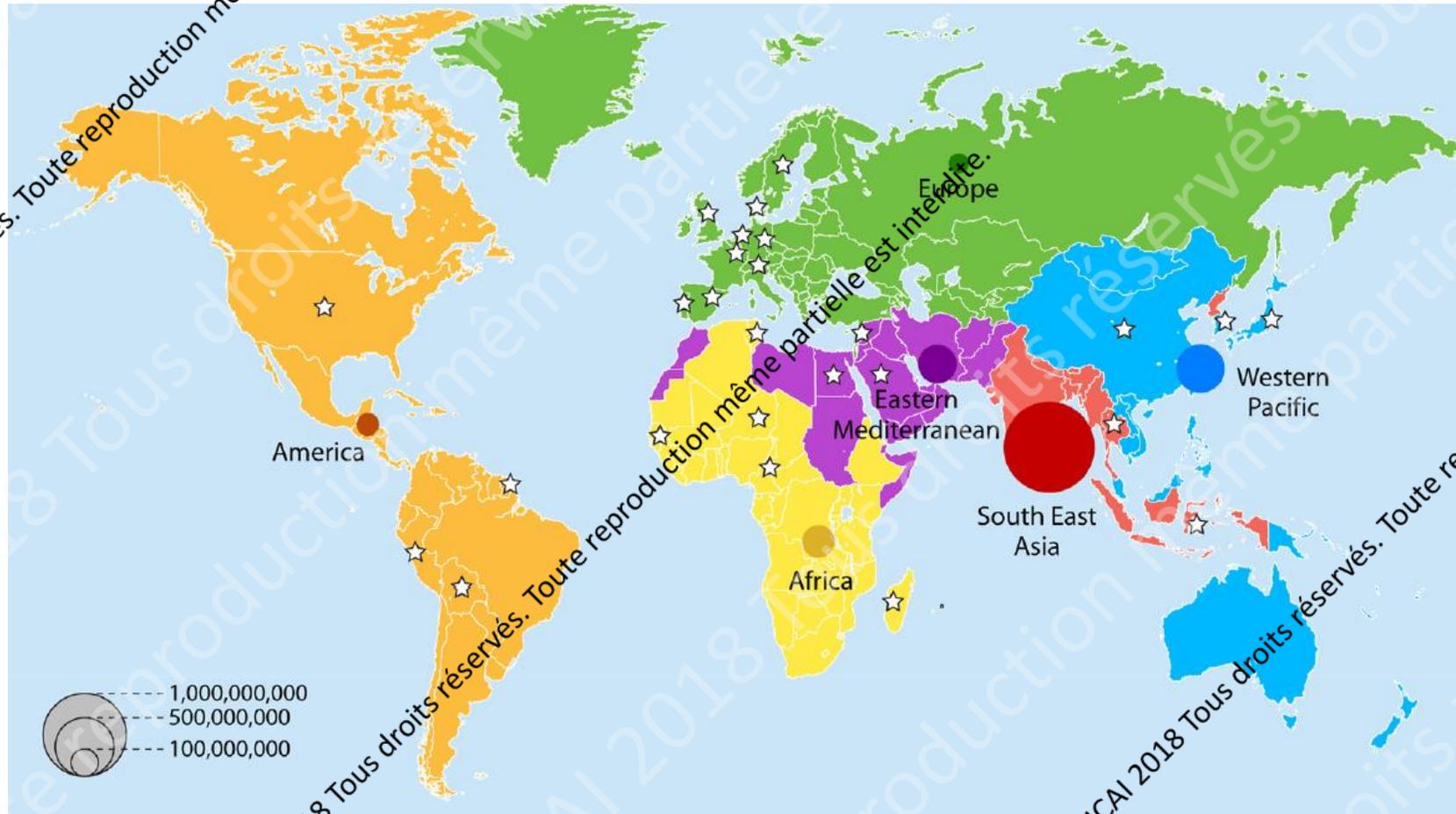


South East Asia

Eastern Medit.

Europe

Poids des EBLSE dans le monde



Portage d'EBLSE au retour de voyage

Voyageurs en zone intertropicale (Cs voyageurs)

- 81/700 (11,6%) porteurs d'EBLSE avant le départ
- Au retour : 293/574 porteurs (**51%**) :
 - Amérique latine : 32%
 - Afrique sub-saharienne : 48%
 - ASE : 72% (91% en Inde)
- Facteurs de risque :
 - **Diarrhée**
 - **Prise d'antibiotiques**
 - Type de voyage
 - Zone visitée (ASE)
- Durée médiane de portage : < 2 mois

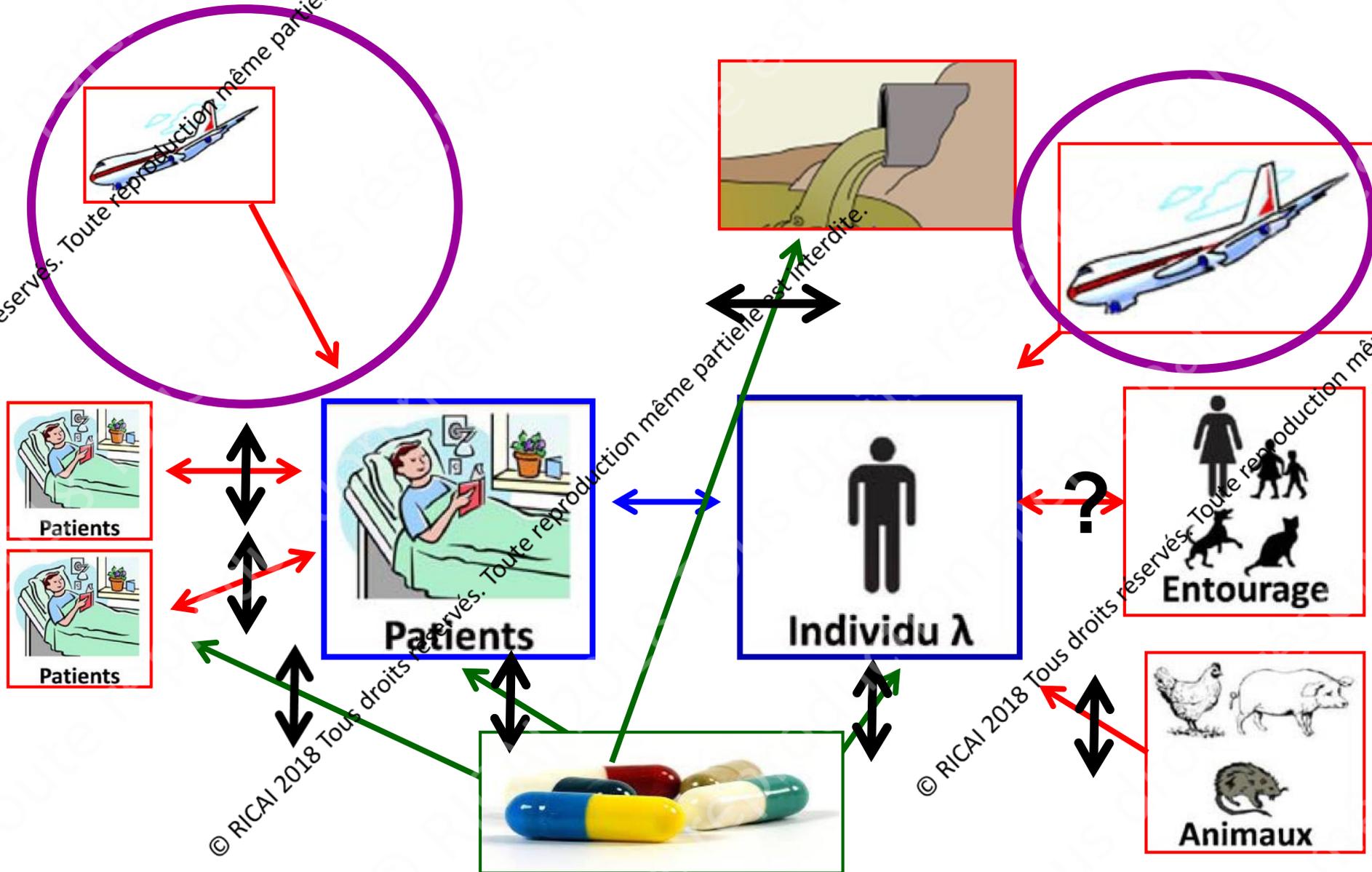
Facteurs de risque de colonisation à E-BLSE à l'admission à l'hôpital

- Méthode : 4 mois, patients admis dans un hôpital londonien,
- dépistage de portage digestif d'E-BLSE
- 360/4006 (**9 %**) patients positifs pour E-BLSE

	Port E-BLSE	Analyse multivariée (réf : pop globale)	
		p	OR (IC 95 %)
Origine asiatique, n = 98	22,8 %	< 10 ⁻⁵	3,2 (1,9 - 5,3)
Origine africaine, n = 469	11,2 %	0,045	1,4 (1,0 - 2,1)
Voyage en Asie (< 12 mois), n = 189	17,8 %	0,003	2,1 (1,3 - 3,4)
Voyage en Afrique (< 12 mois), n = 128	16,3 %	0,026	1,9 (1,1 - 3,5)
Voyage en Europe (< 12 mois), n = 790	6,5 %	0,020	0,6 (0,4 - 0,9)
Hospitalisation à l'étranger, n = 31	24,4 %	0,005	5,3 (1,6 - 16,7)
≥ 2 cures d'ATB dans les 6 mois, n = 136	13,5 %	< 10 ⁻⁵	2,1 (1,6 - 2,9)

EBLSE-EPC au nord

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

EBLSE-EPC au Sud

Transmission oro-fécale



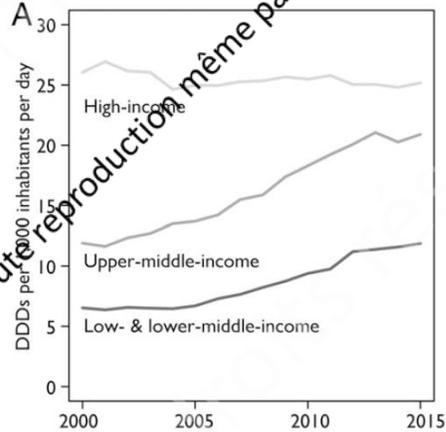
Eaux usées, eaux de boisson
(Walsh TR et al, LID 2016)



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

EBLSE-EPC au Sud

Production et utilisation des antibiotiques



(Klein EI et al, PNAS 2018)

Conséquences des BLSE

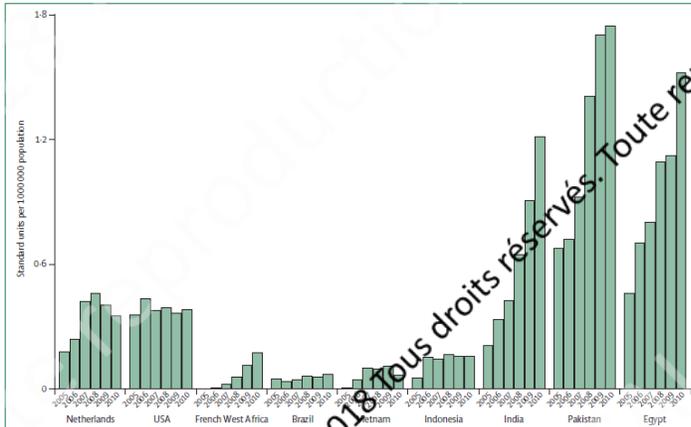
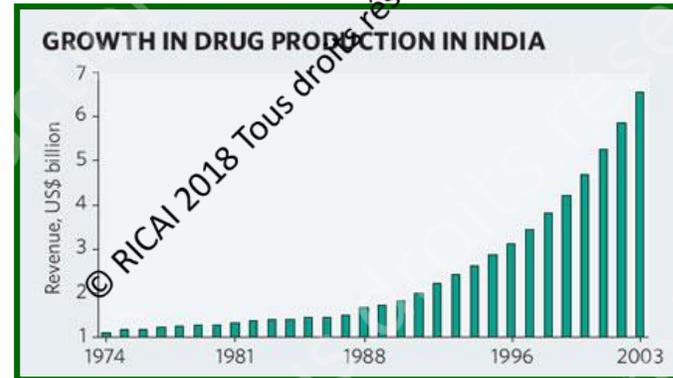
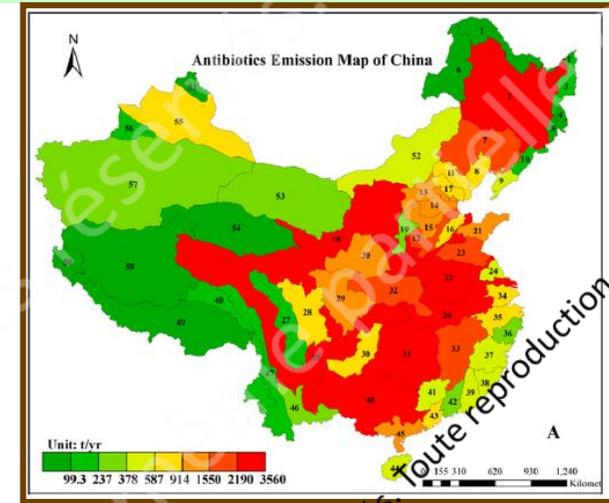


Figure 1: Trends in retail sales of carbapenem antibiotics for Gram-negative bacteria. Based on data obtained from IMS Health's MIDAS™ database. *An IMS listing of Benin, Burkina Faso, Cameroon, Congo (Brazzaville), Gabon, Guinea, Ivory Coast, Mali, Senegal, and Togo.

(Laxminarayan R et al, Lancet ID 2013)

Antibiotiques dans les eaux de rivières (tonnes/an)



Prévalence des EPC dans la communauté

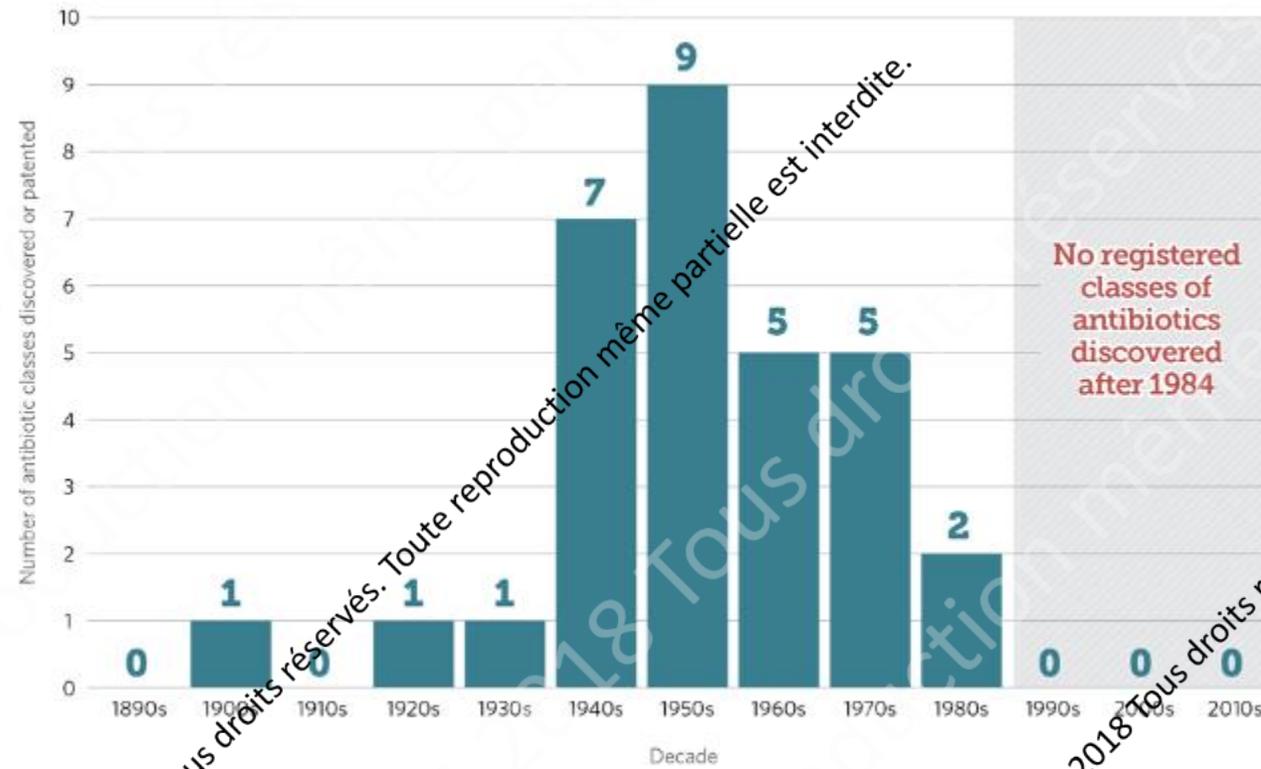
Selles, population générale

- Inde, 2014 : 24/242 (9,9%)
- Argentine 2013 : 8/164 (4,9%)
- Espagne, 2012 : 11/1043 (1,1%)

Kelly AM et al, Int J Antimicrob Agents 2017

Nouvelles classes antibiotiques ?

Figure 1
More than 30-Year Void in Discovery of New Types of Antibiotics



Source: Adapted from Lynn L. Silver, "Challenges of Antibacterial Discovery," *Clinical Microbiology Review* (2011)

© 2016 The Pew Charitable Trusts

Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014

M. Monaco^{1,2}, T Giacchino³, M Raffone^{1,4}, F Arena³, A Garcia-Fernandez¹, S Pollini³, Network EuSCAPE-Italy⁵, H Grundmann⁶, A Pantosti (annalisa.pantosti@iss.it)¹, G M Rossolini^{3,7,8}



178 Kp-KPC dans 21 laboratoires
43% R à la colimycine

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yong Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Ye, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

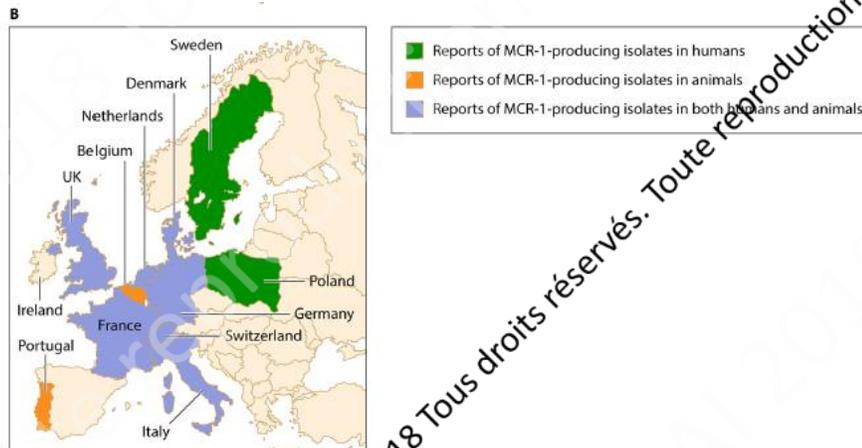
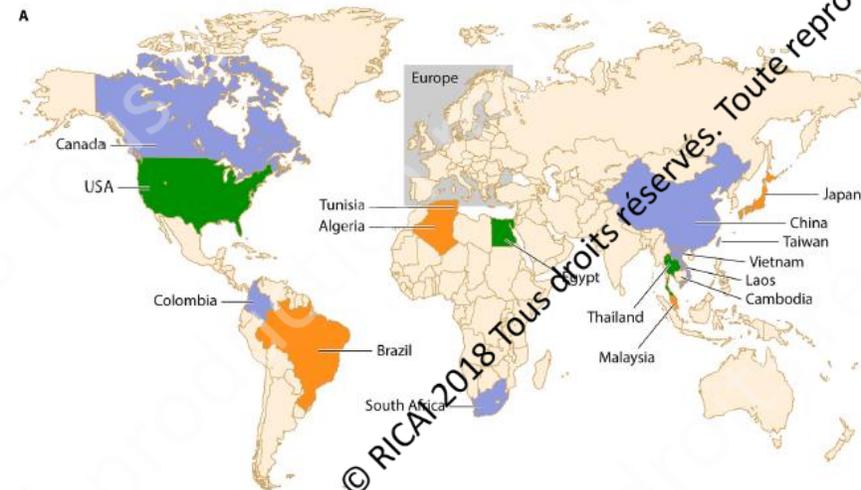


FIG 4 Reports of MCR-1-producing isolates in humans, animals, and both humans and animals.



Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in *bla*_{KPC-2}-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates

AAC 2018

Marla J. Giddins,^{a,b} Nihad Macesic,^{a,c} Medini K. Annavajhala,^{a,b} Stephania Stump,^{a,b} Sabrina Khan,^a Thomas H. McConville,^a Monica Mehta,^d Angela Gomez-Simmonds,^a Anne-Catrin Uhlemann^{a,b}

Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance and Restoration of Carbapenem Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K pneumoniae*: A Case Report and Review of Literature

OFID 2017

Ryan K. Shields,^{1,2} M. Hong Nguyen,^{1,2} Barry N. Kreiswirth,¹ and Cornelius J.

Emergence of Ceftolozane-Tazobactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* during Treatment Is Mediated by a Single AmpC Structural Mutation

AAC 2017

Shawn H. MacVane,^{a,b} Ruchi Pandey,^c Lisa L. Steed,^d Barry N. Kreiswirth,^c Liang Chen^c

Mechanisms leading to *in vivo* ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*

JAC 2018

Pablo A. Fraile-Ribot¹, Gabriel Cabot¹, Xavier Mulet¹, Leonor Periañez², M. Luisa Martín José L. Pérez¹ and Antonio Oliver^{1*}

« Méta-analyse »

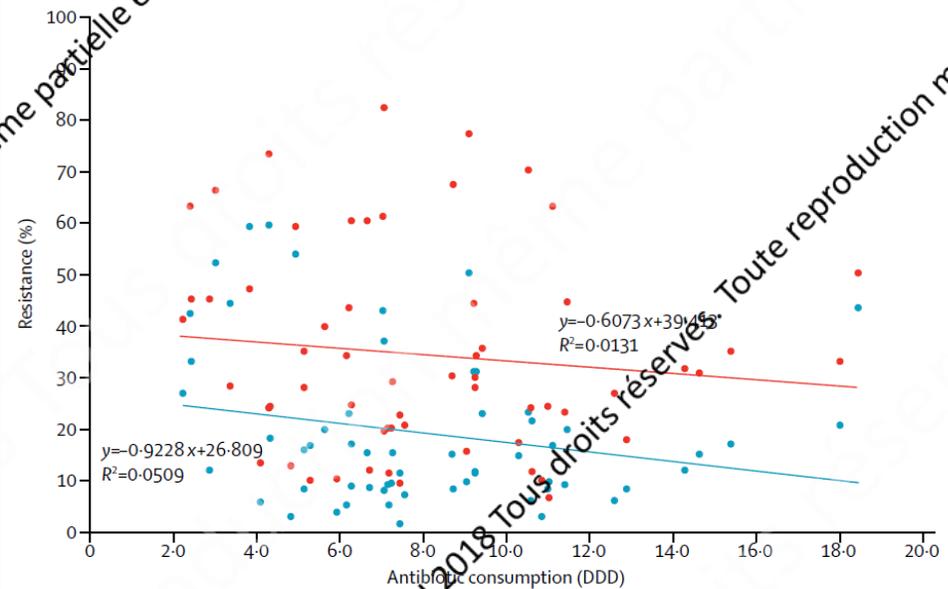
Une approche écologique (au sens statistique ...)

- Six mesures globales par pays : gouvernance/corruption, éducation, PIB, dépenses de santé, infrastructures, climat
- Résistance agrégée (*E. coli*, Kp et SA)
- 103 pays, 73 avec consommations ATB

	Effect on resistance rate of 1 SD increase in each explanatory variable (logit)	p value
Usage (standardised)	2.36	0.070
Governance index	-11.18	<0.0001
Health expenditure index	-6.34	0.0065
GDP per capita index (standardised)	3.36	0.11
Education index	8.59	0.0035
Infrastructure index	-13.24	0.0052
Climate index	-0.25	0.86
R ²	0.75	..

GDP=gross domestic product. R²=coefficient of determination.

Table 3: Effect of changes in indices on the aggregate resistance rate



India's antibiotic use doubles in 15 years, common infections harder to treat: Study

Can China kick its animal antibiotic habit?

China tackles antimicrobial resistance

By Kathleen McLaughlin | Aug. 31, 2016, 10:30 AM

Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different?

J.A. Cox ¹, C. Vlieghe ^{1,2,*}, M. Mendelson ³, H. Wertheim ^{4,5,6}, L. Ndegwa ⁷, M.V. Villegas ⁸, I. Gould ⁹, G. Levy Hara ¹⁰

JAC 2017



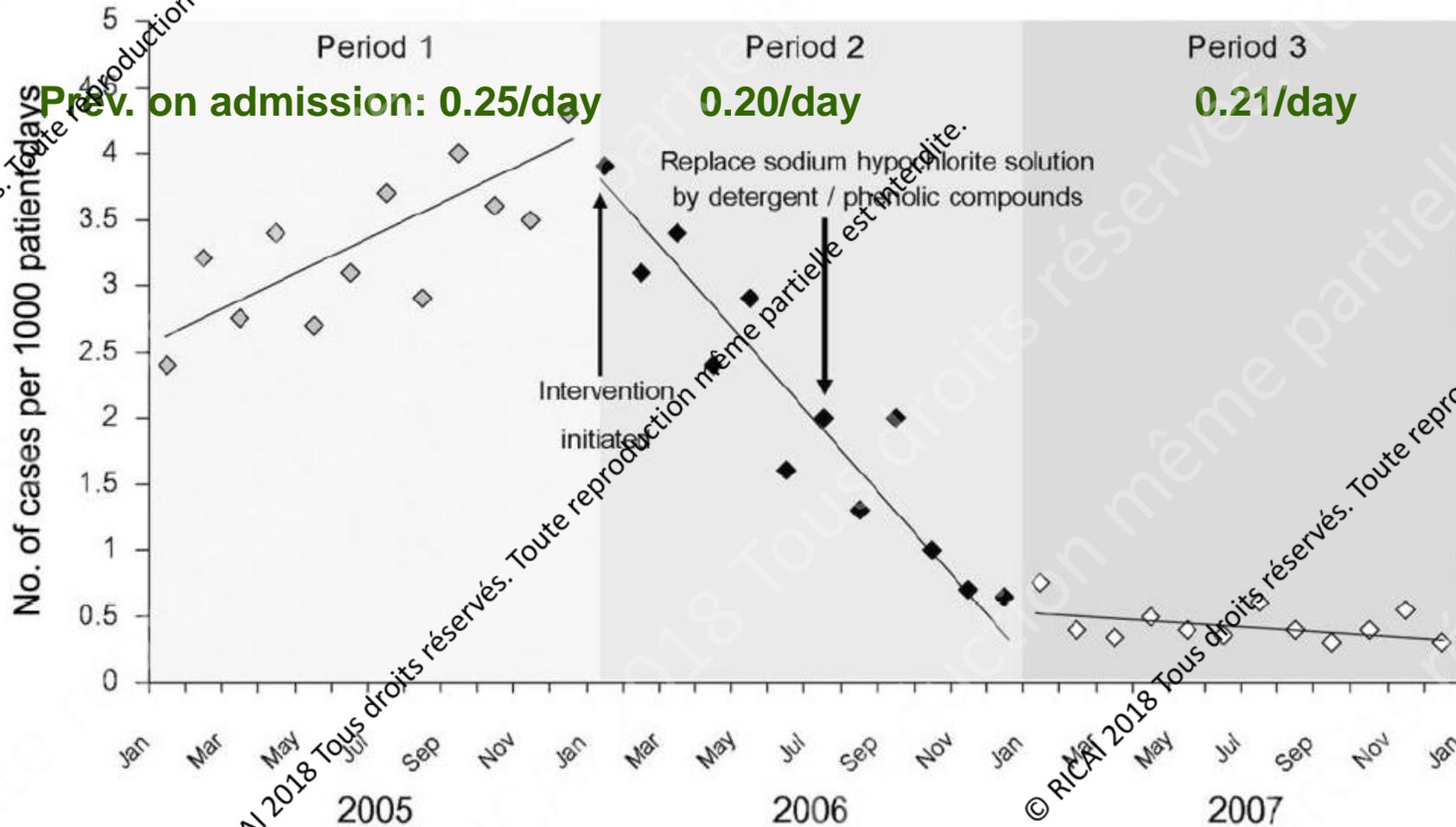
USA TODAY

The New York Times

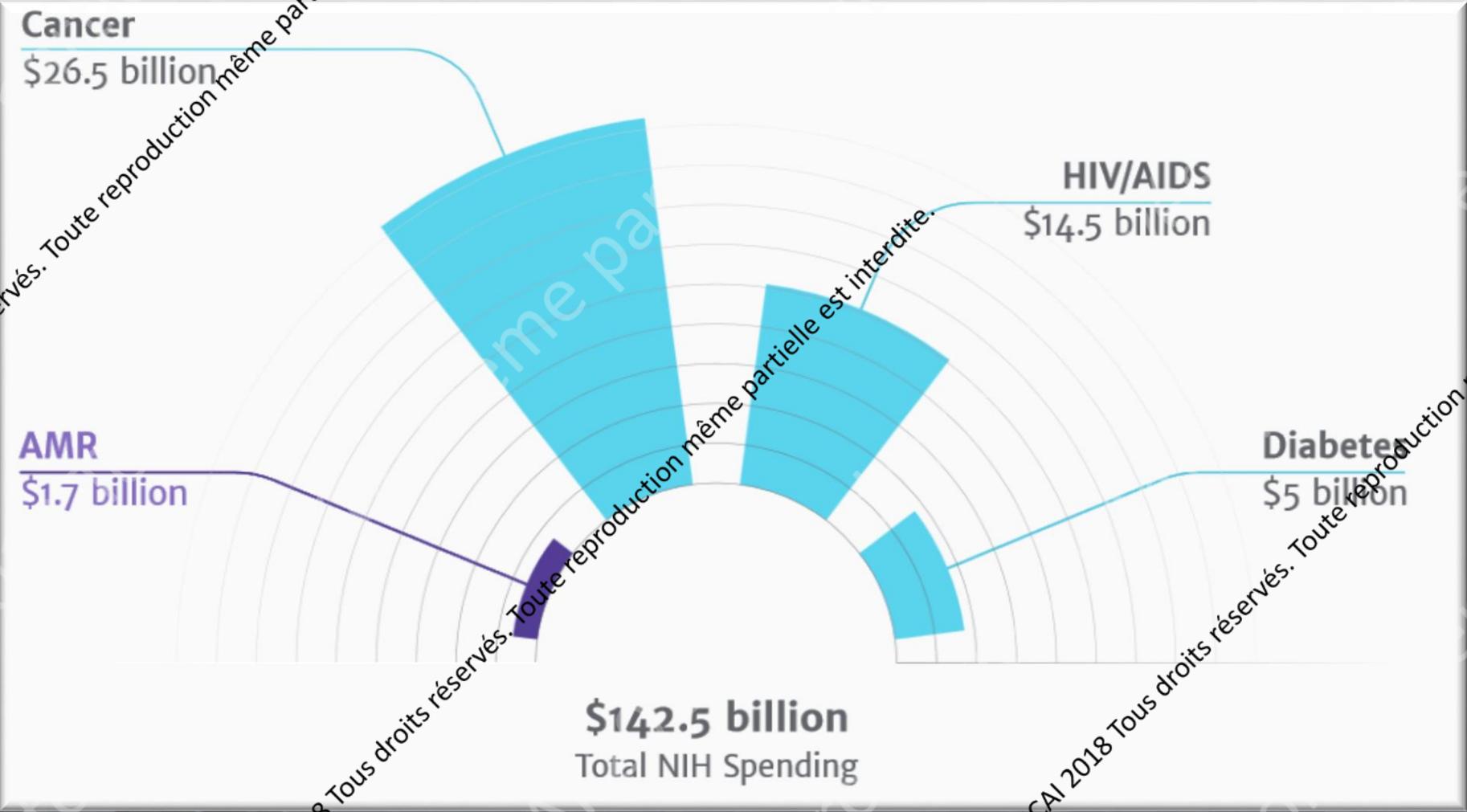
India steps up efforts to encourage use of toilets

For India, Toilets Are a (Mostly) Serious Issue

Contrôle hospitalier de *A. baumannii*



Budgets pour le contrôle de la résistance



AMR reviews, J O'Neill, 2016

Nouveaux agents anti-infectieux ?

ALTERNATIVE PRODUCTS TO TACKLE INFECTIONS

A selection of alternative products that are under development, which could be used for prevention or therapy.

- Phage therapy**
Natural or engineered viruses that attack and kill bacteria
- Lysins**
Enzymes that directly and quickly act on bacteria
- Antibodies**
Bind to particular bacteria or their products, restricting their ability to cause disease
- Probiotics**
Prevent pathogenic bacteria colonising the gut
- Immune stimulation**
Boosts the patient's natural immune system
- Peptides**
Non-mammalian animals' natural defences against infection

Review on Antimicrobial Resistance

Conclusions

- Les enjeux collectifs sont aux entérobactéries résistantes
- Il n'y a pas de raison que les EPC ne suivent pas l'épidémiologie des EBLSE
- Pour les pays du nord :
 - Les moyens de maîtrise sont disponibles, et en partie activés à l'hôpital et en médecine vétérinaire : il faut les augmenter
 - Mais les enjeux du contrôle sont aussi en ville
- Pour les pays du sud :
 - Enjeux en ville >> hôpital
 - L'hôpital amplifie les problèmes communautaires
- Concept « one health » :
 - Certes « homme-animal- environnement »
 - Mais surtout « pays du nord-pays du sud »

= Changement climatique