

# 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 ?

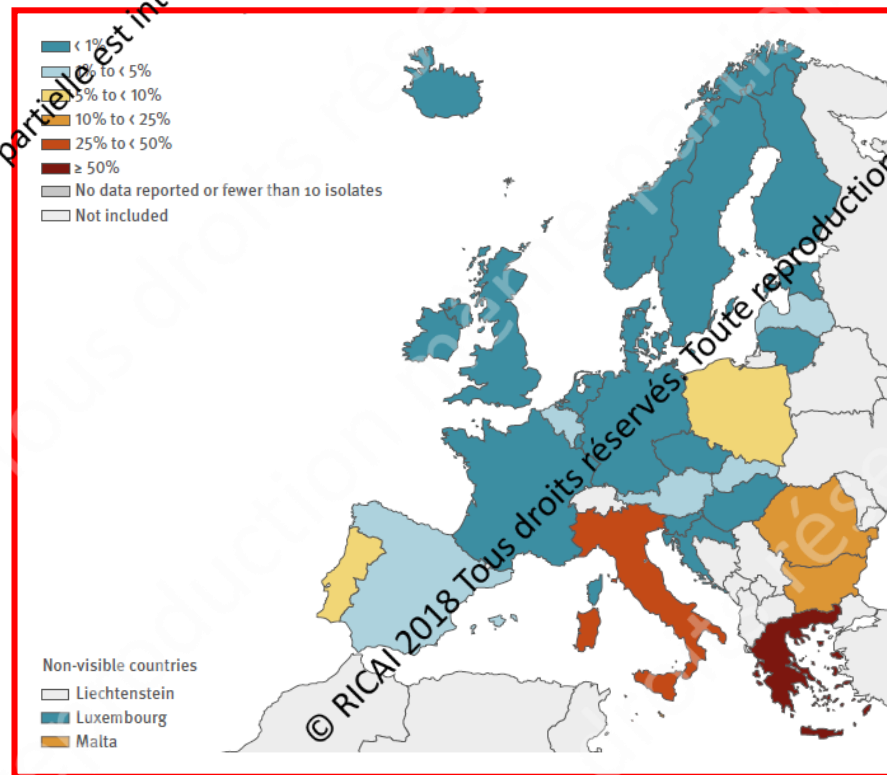
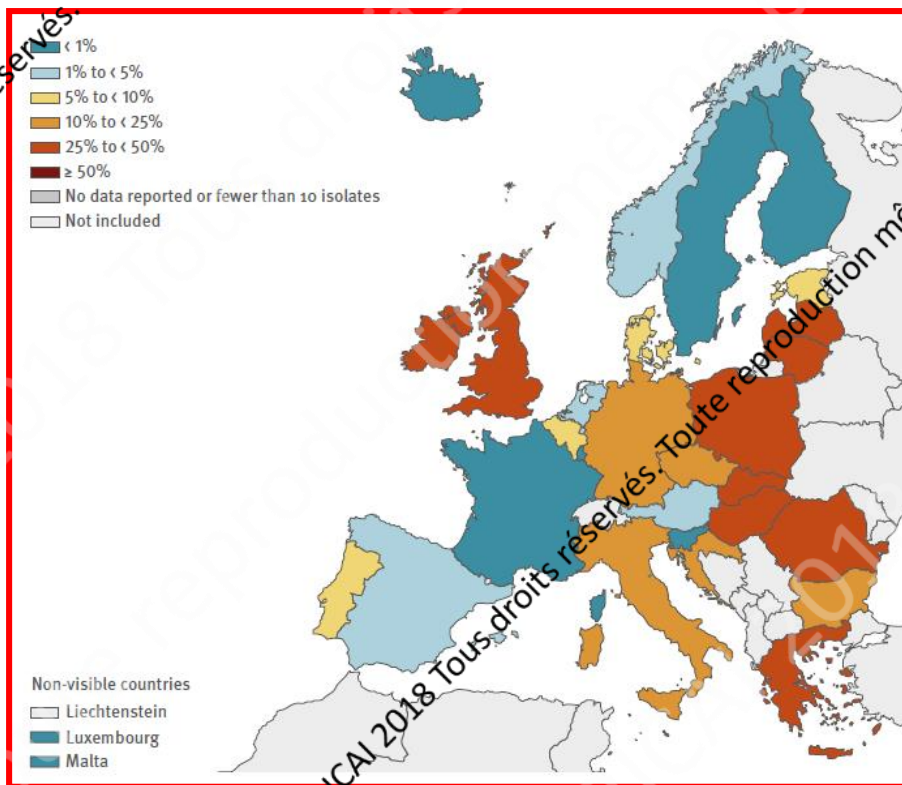
## Les BHR

*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 :

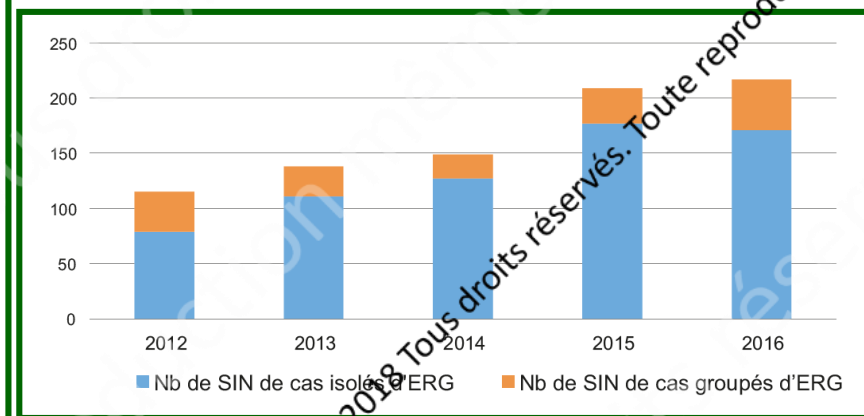
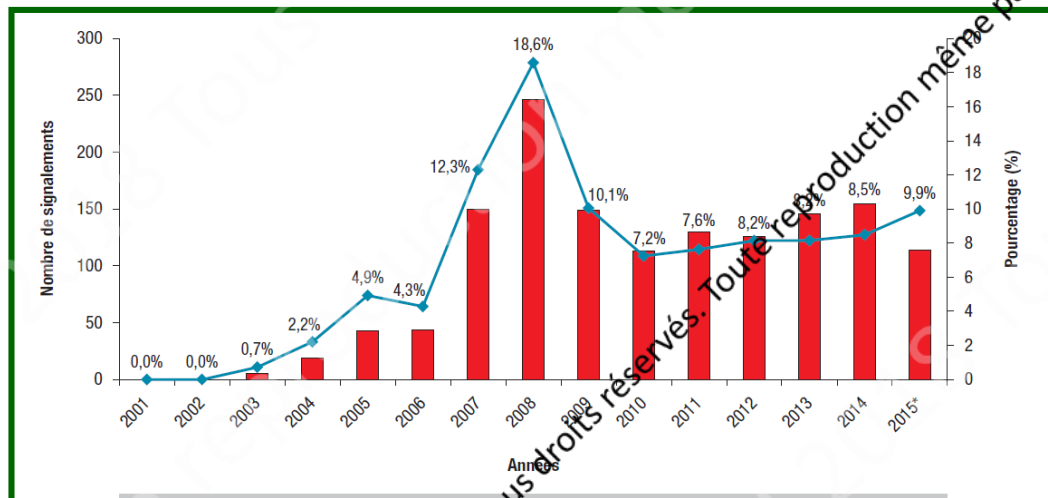
- ERV : 185 → 15 → 2 (1%)  
**1 bactériémique /100 porteurs**
- EPC : 216 → 66 → 8 (3,7%)  
**1 bactériémique /27 porteurs**

# ERV, France, 2003-2016

## Les ERG, une épidémie sous contrôle (relatif)

- Transmission « facile »

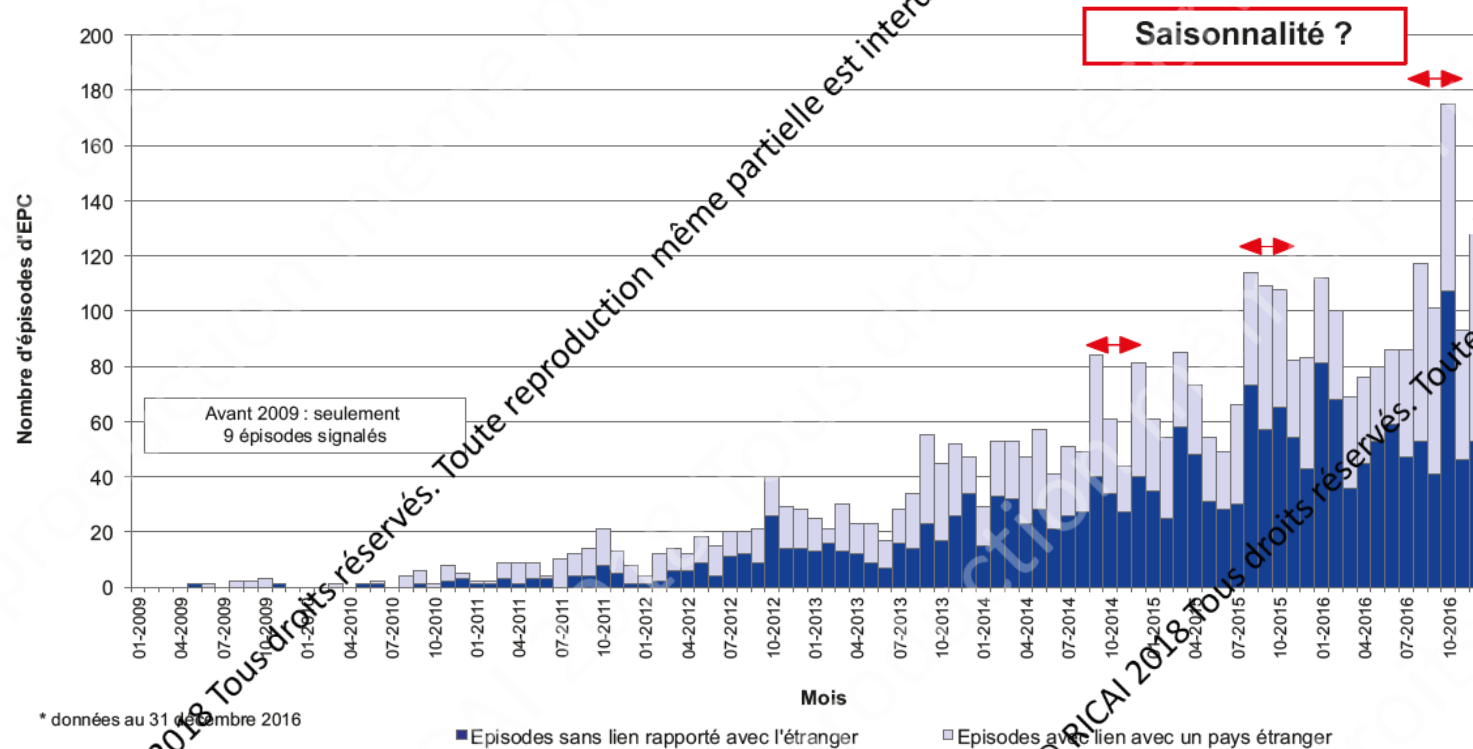
Mais une diffusion quasiment exclusivement hospitalière



# EPC, France, 2004-2016

*Les EPC, une épidémie en expansion rapide*

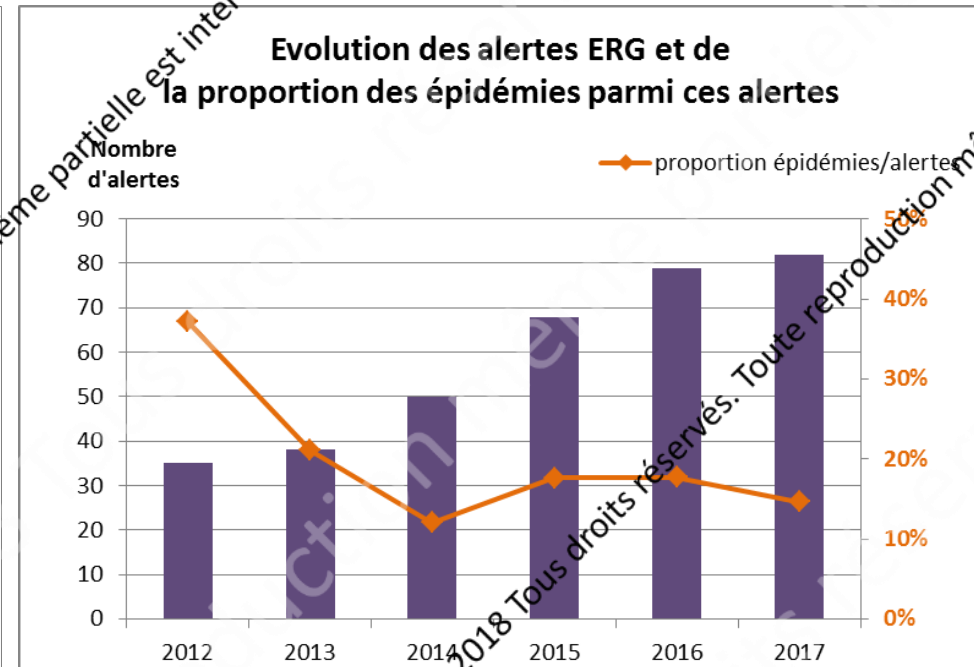
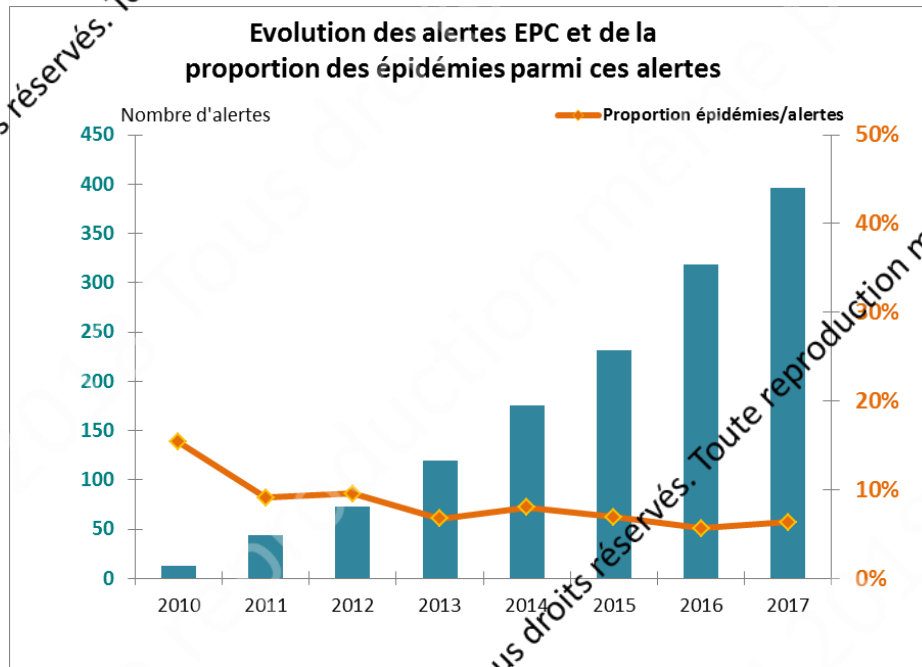
- Communautaire et hospitalier, commensal



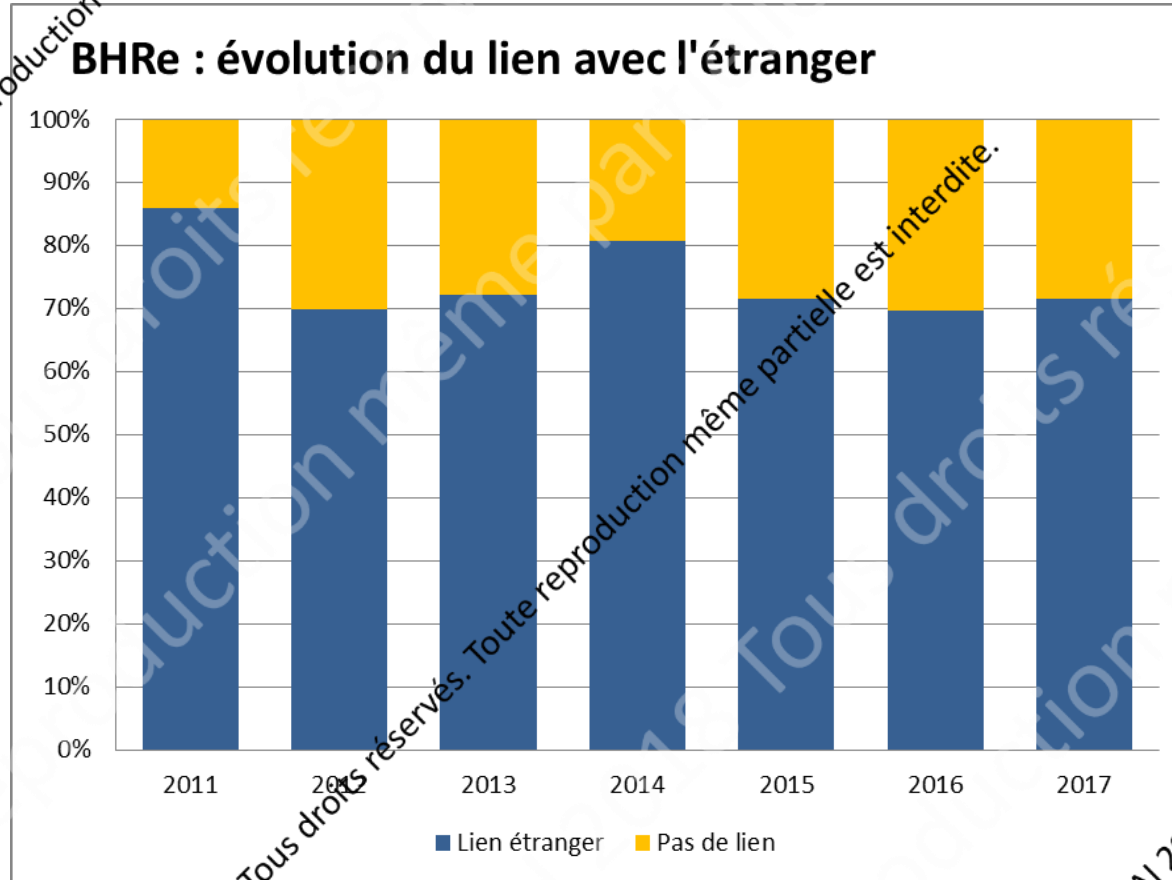
# La maîtrise de la diffusion des BHRé est possible

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

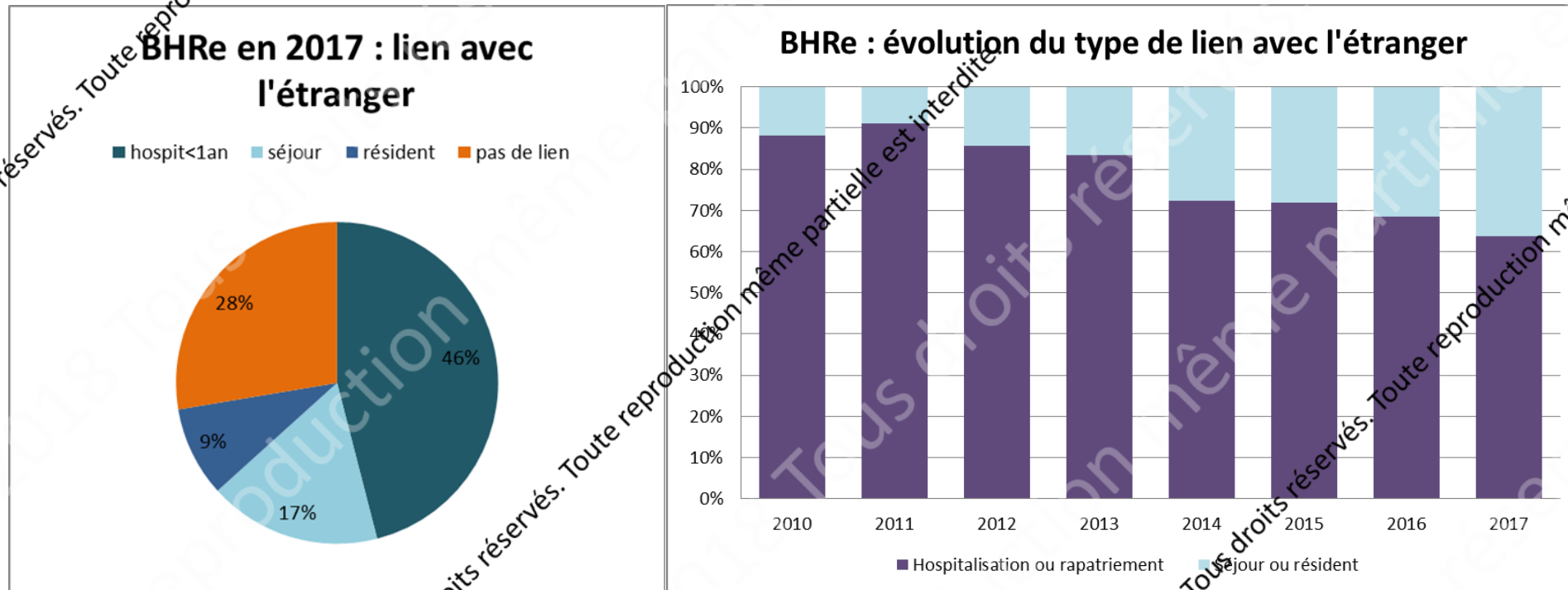
**ERV** : 82 nouveaux patients, 12 épidémies (15%), 41 cas secondaires



# Lien avec l'étranger ?



# Lien avec l'étranger





EPC : idem BLSE ?

Janus : don de la « double science »

Maîtrise de la  
science du passé

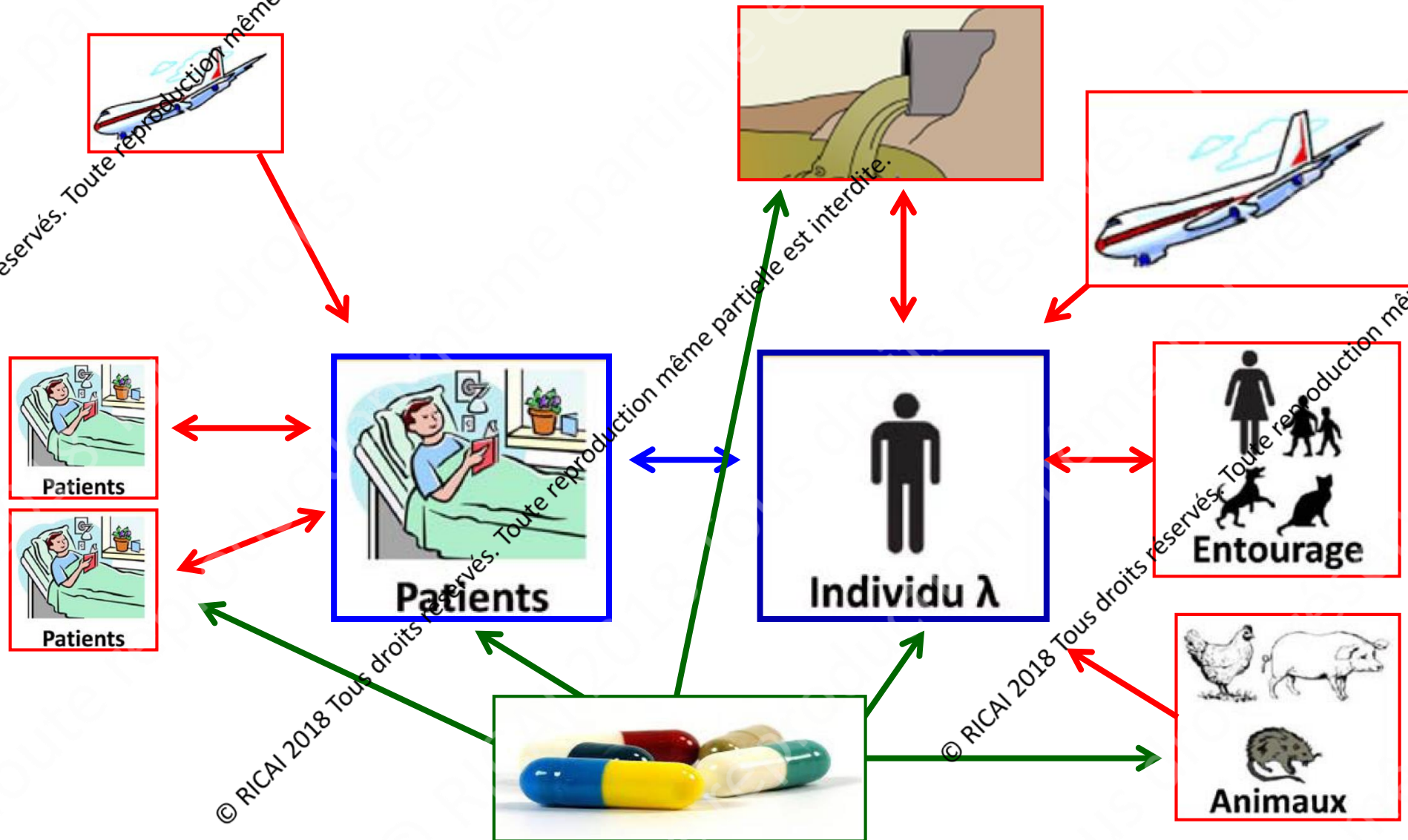
Connaître la  
science de l'avenir

© 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

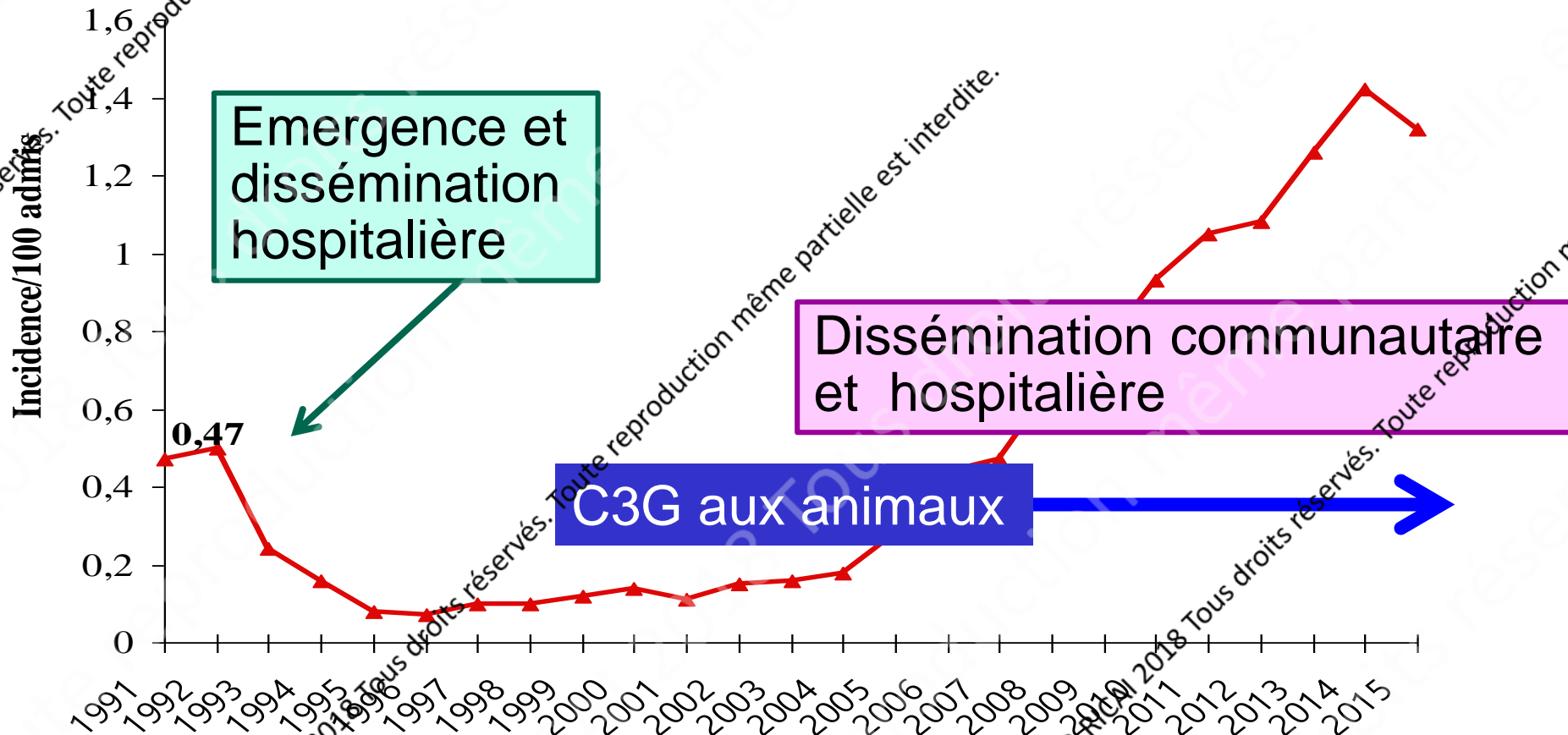


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

# Epidémiologie des EBLSE

*EBLSE, Bichat – Claude Bernard, 1991-2017*



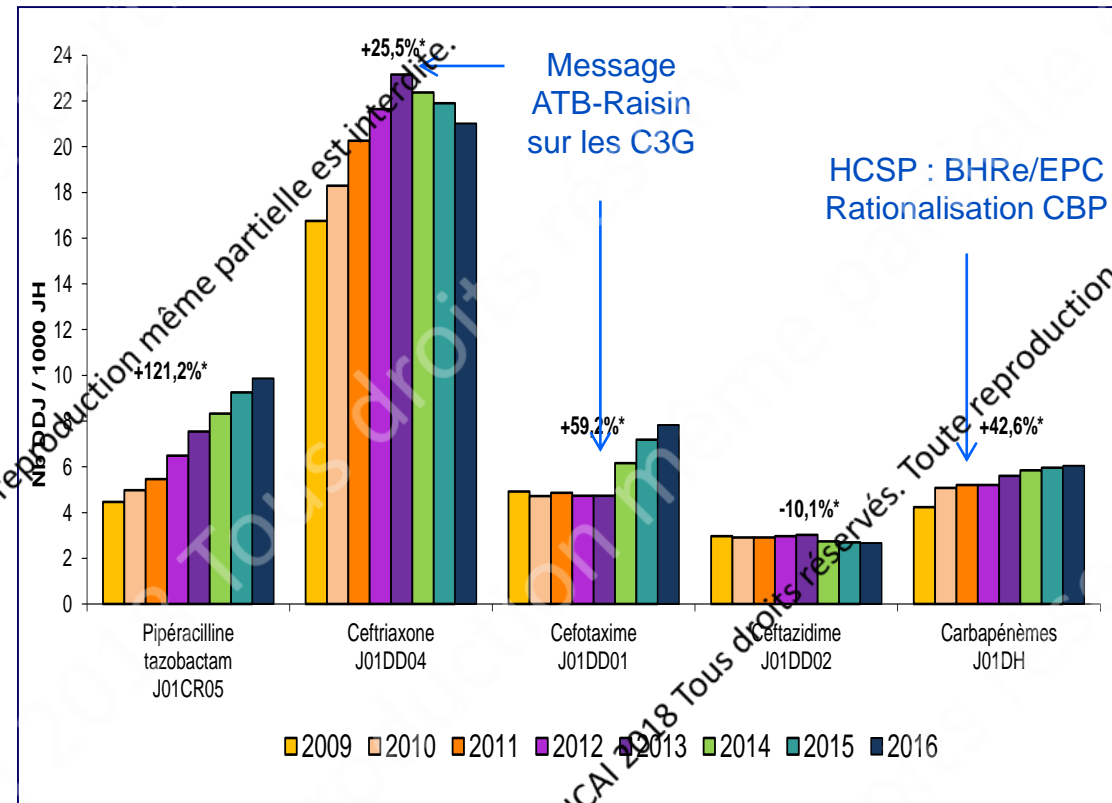
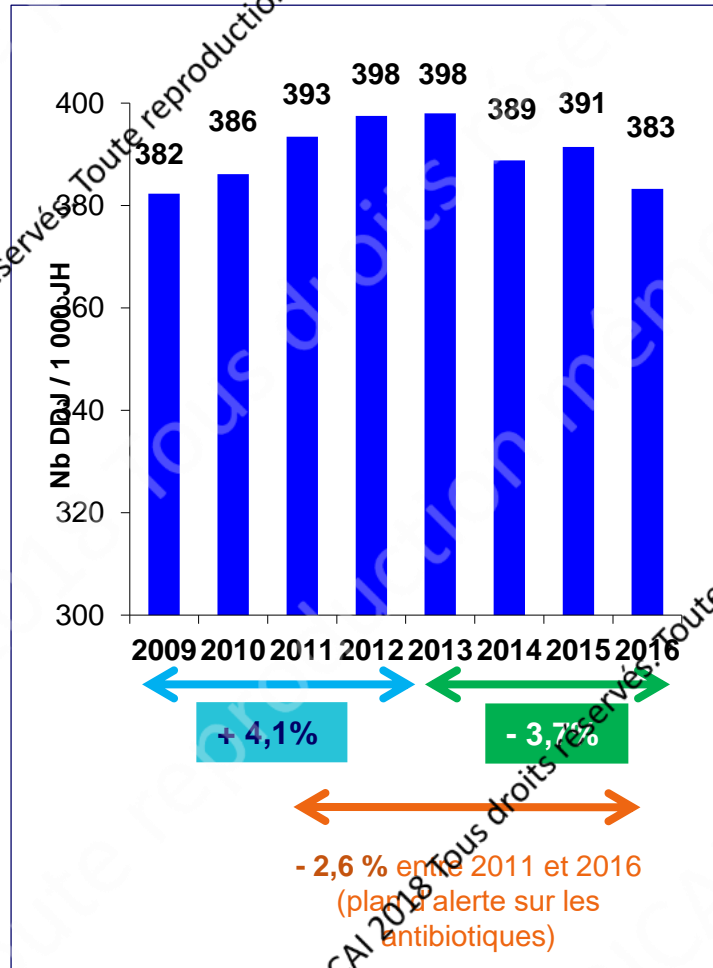
# Consommation des ATB en ville

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



Données : ANSM

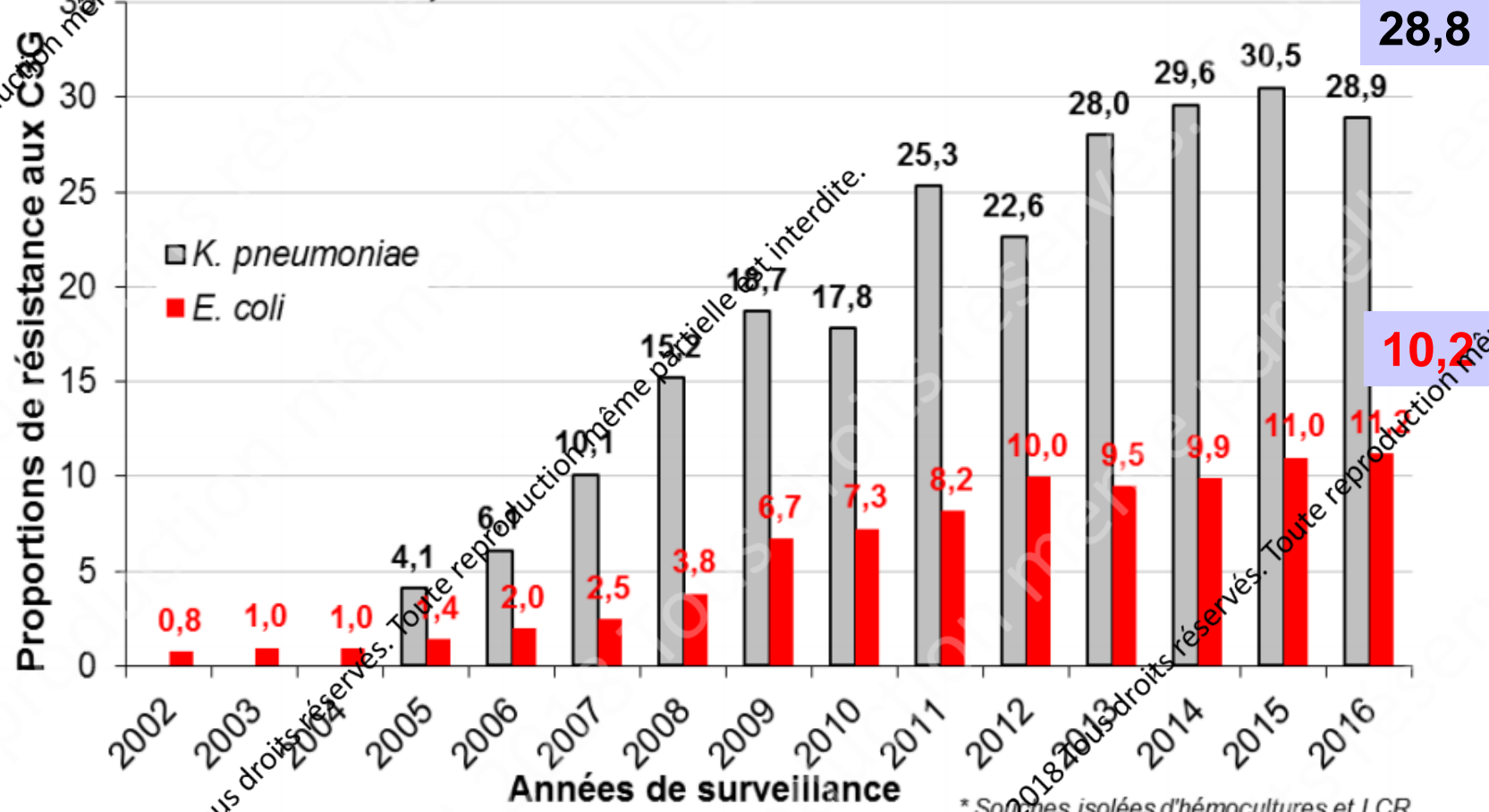
# Consommation des ATB à l'hôpital



Remerciements : C Dumartin

# Résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et production de BLSE

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

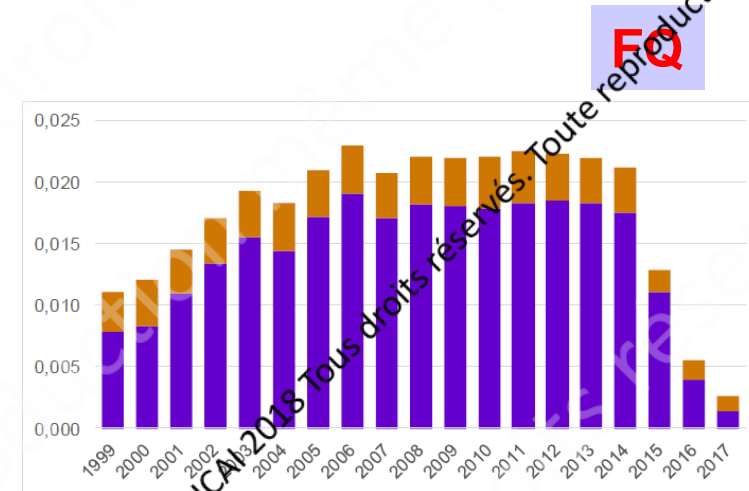
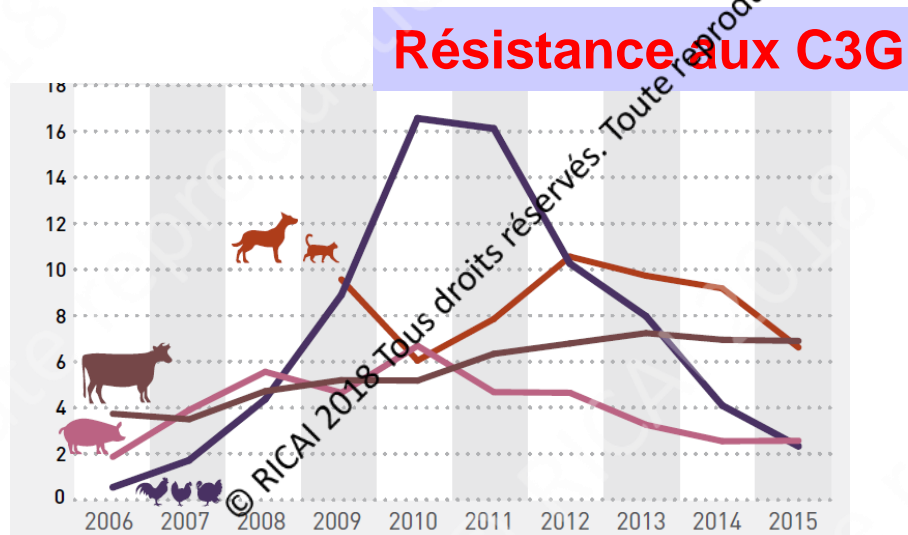
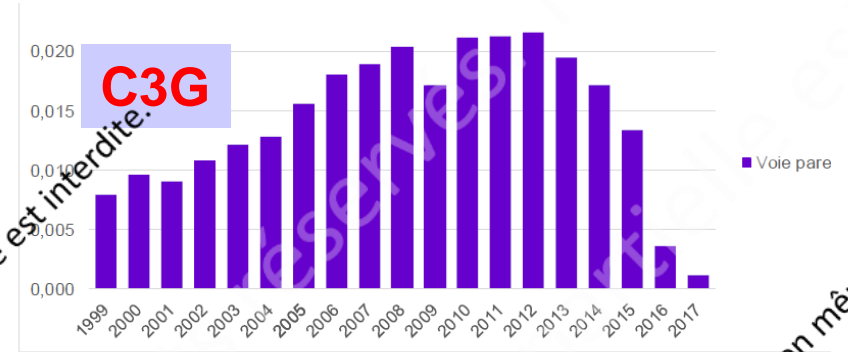
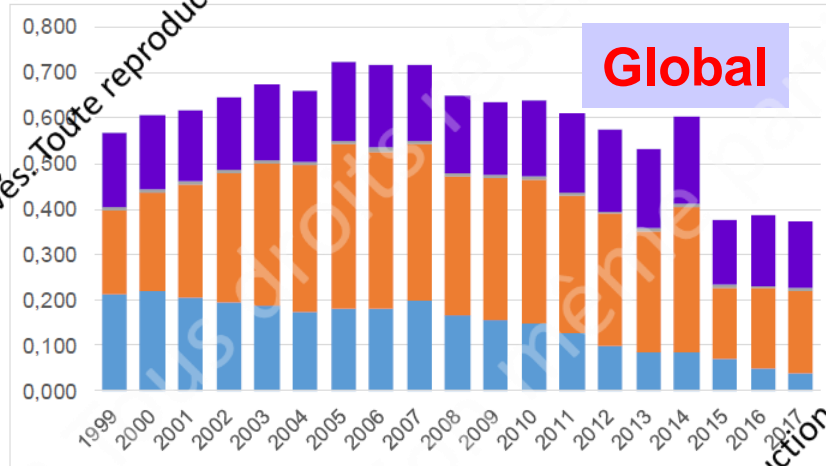


\* Sources isolées d'hémocultures et LCR

C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; BLSE : bêta lactamase à spectre étendu

# Consommation des ATB

## Antibiotiques chez l'animal d'élevage



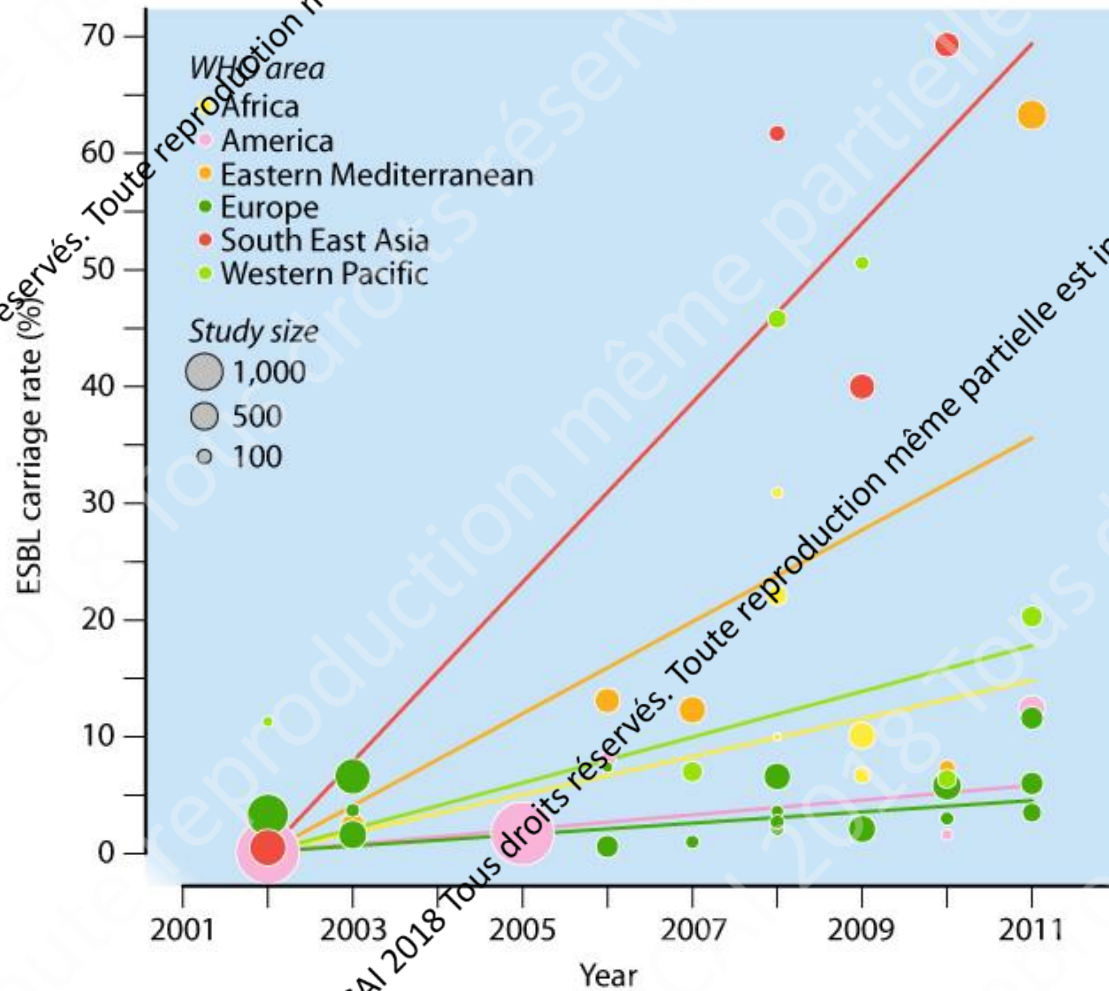
Données : ANSES

© 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



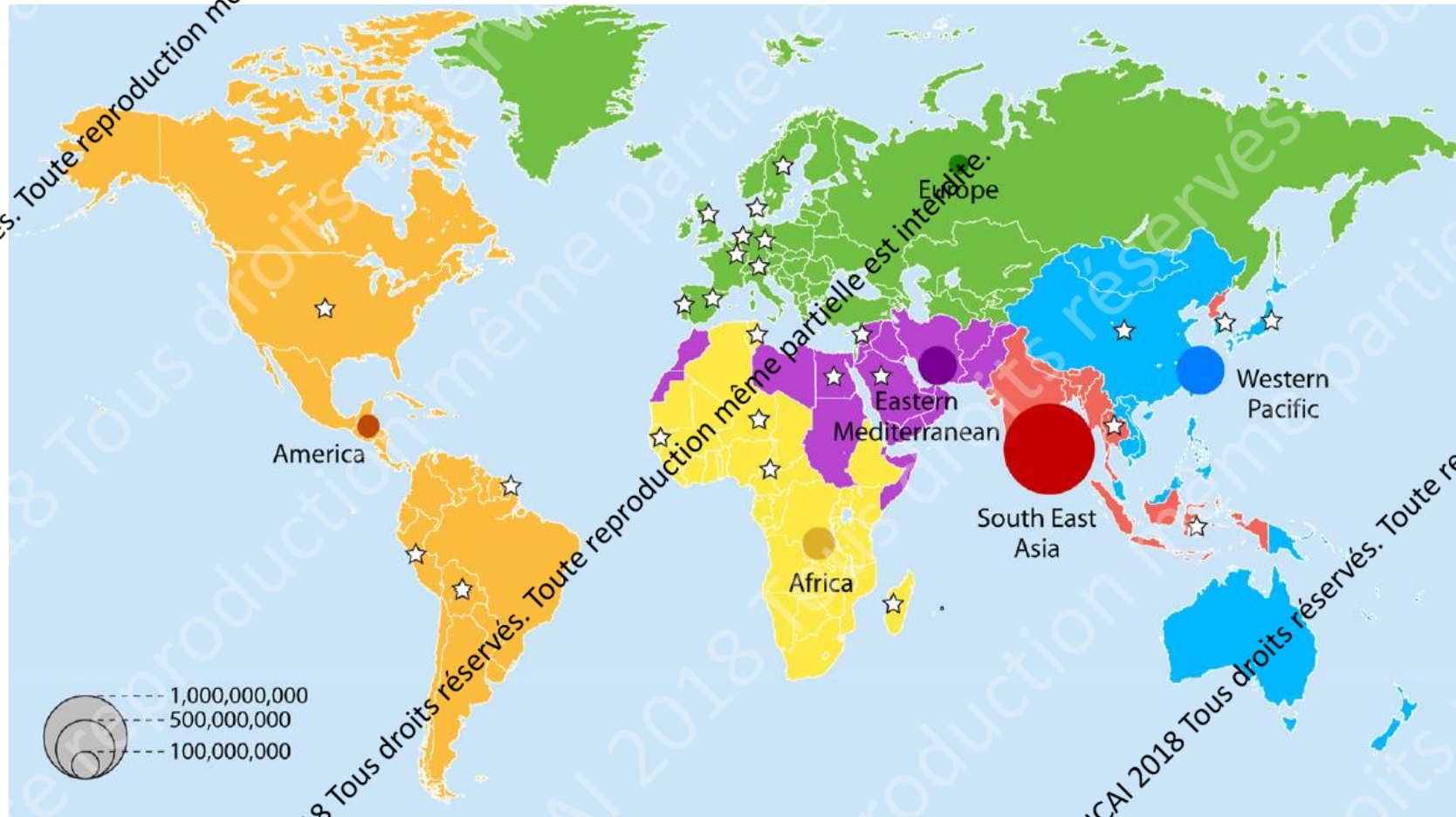
South East Asia

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

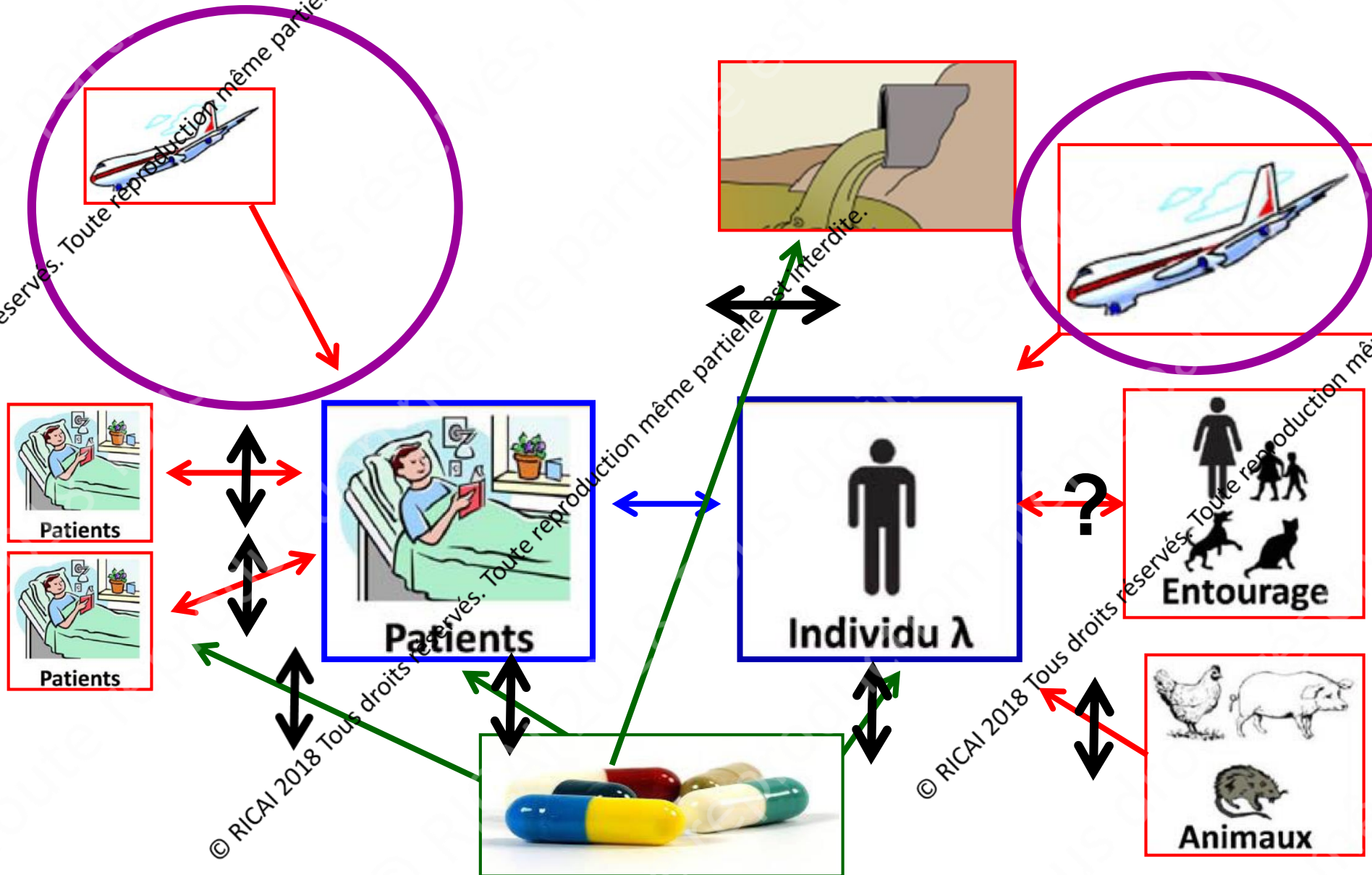
# Facteurs de risque de colonisation à E-BLSE à l'admission à l'hôpital

- 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	<b>22,8 %</b>	< 10 <sup>-5</sup>	3,2 (1,9 - 5,3)
Origine africaine, n = 469	<b>11,2 %</b>	0,045	1,4 (1,0 - 2,1)
Voyage en Asie (< 12 mois), n = 189	<b>17,8 %</b>	0,003	2,1 (1,3 - 3,4)
Voyage en Afrique (< 12 mois), n = 128	<b>16,3 %</b>	0,026	1,9 (1,1 - 3,5)
Voyage en Europe (< 12 mois), n = 790	<b>6,5 %</b>	0,020	0,6 (0,4 - 0,9)
Hospitalisation à l'étranger, n = 31	<b>24,4 %</b>	0,005	5,3 (1,6 - 16,7)
≥ 2 cures d'ATB dans les 6 mois, n = 136	<b>13,5 %</b>	< 10 <sup>-5</sup>	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)



Figure 2. Map of NDM-5 positive samples from New Delhi centre and surrounding areas



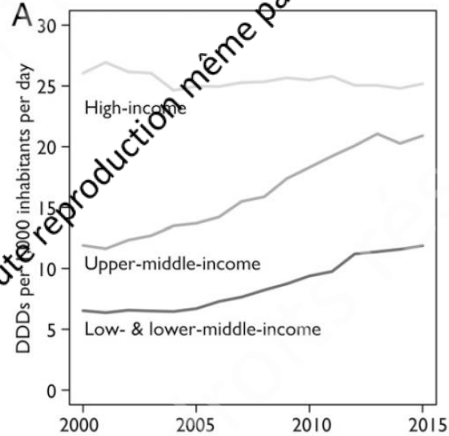
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© 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

## Production et utilisation des antibiotiques



(Klein EI et al, PNAS 2018)

### Conséquences des BLSE

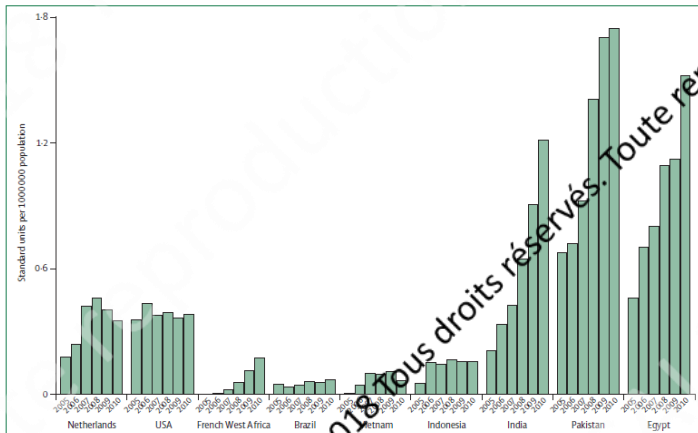
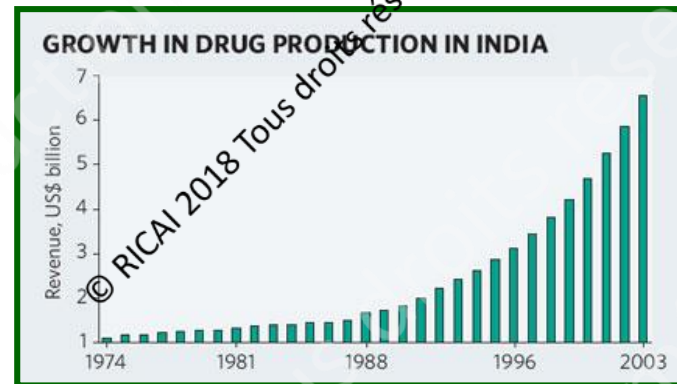
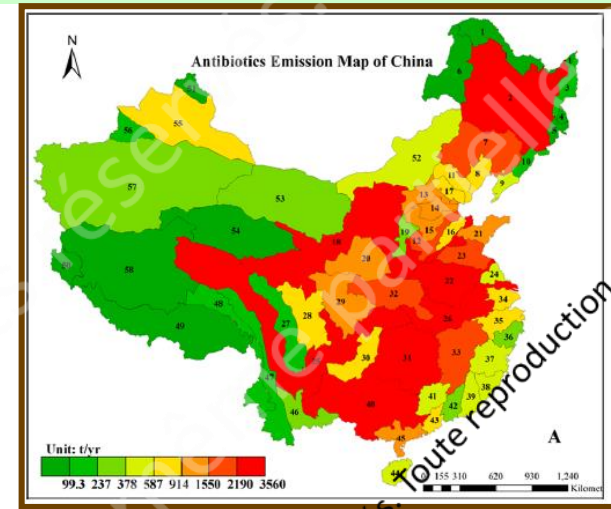


Figure 1: Trends in retail sales of carbapenem antibiotics for Gram-negative bacteria. Based on data obtained from IMS Health's MIDAS™ database. \*An IMS listing of Benin, Burkina Faso, Cameroon, Congo (Brazzaville), Gabon, Guinea, Ivory Coast, Mali, Senegal, and Togo.

(Laxminarayan R et al, Lancet ID 2013)

### Antibiotiques dans les eaux de rivières (tonnes/an)



# Prévalence des EPC dans la communauté

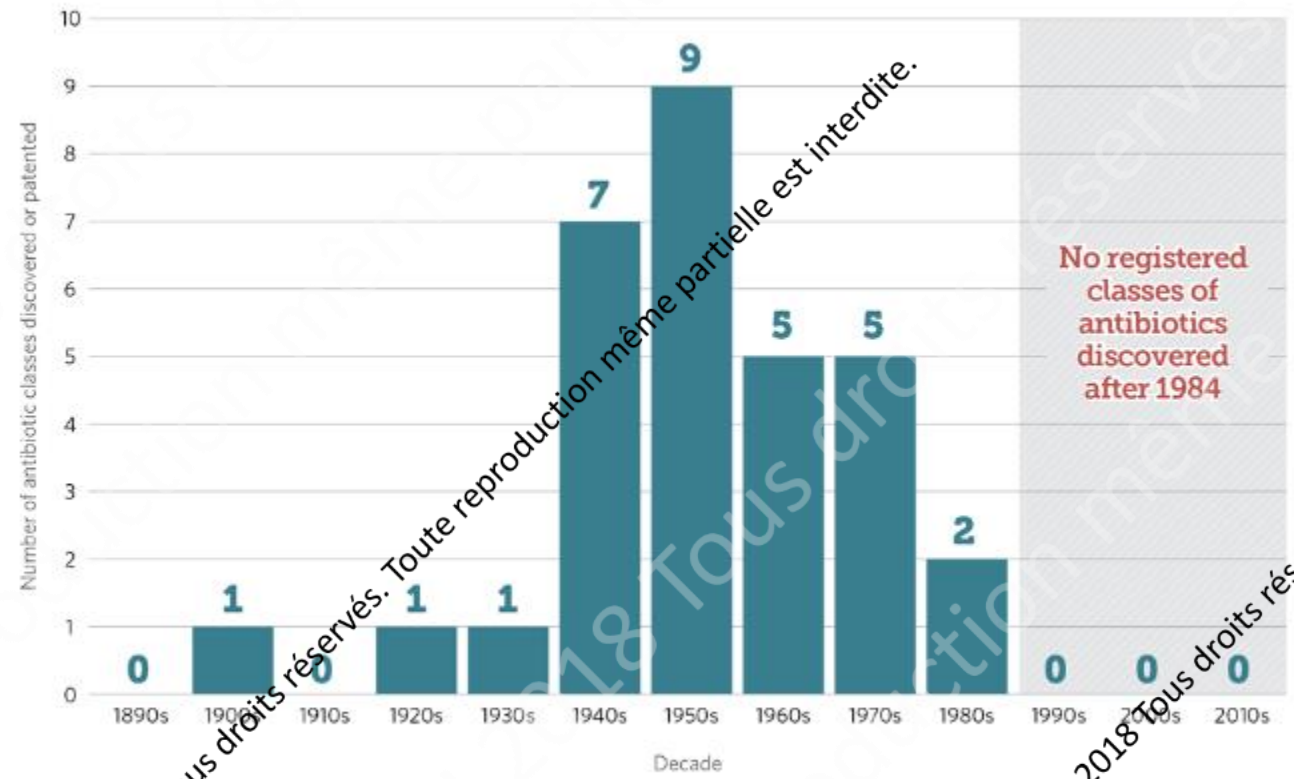
## *Selles, population générale*

- 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<sup>1,2</sup>, T Giacchino<sup>3</sup>, M Raffone<sup>1,4</sup>, F Arena<sup>3</sup>, A Garcia-Fernandez<sup>1</sup>, S Pollini<sup>3</sup>, Network EuSCAPE-Italy<sup>5</sup>, H Grundmann<sup>6</sup>, A Pantosti (annalisa.pantosti@iss.it)<sup>1</sup>, G M Rossolini<sup>3,7,8</sup>



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

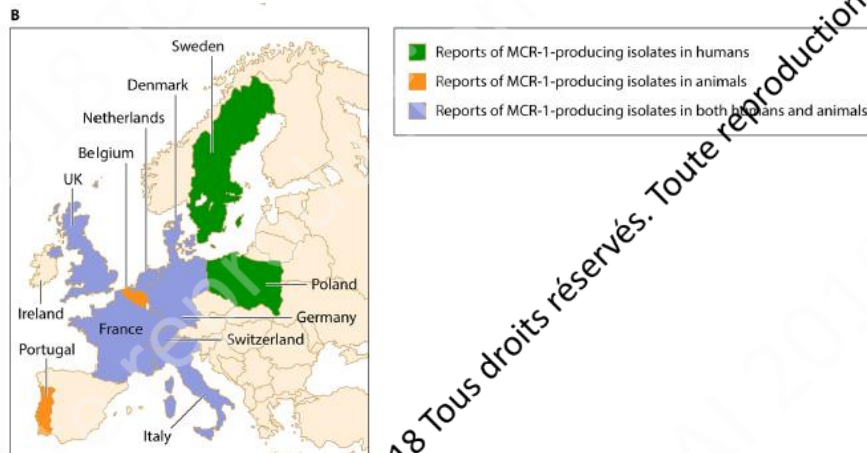
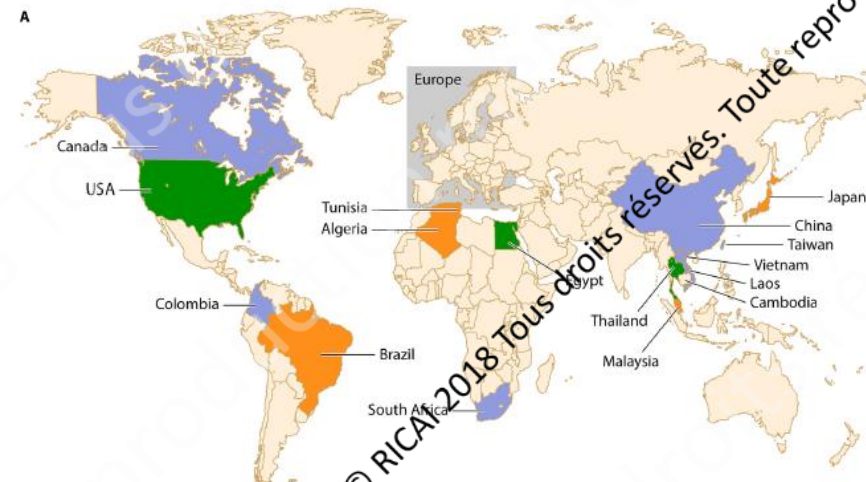


FIG 4 Reports of MCR-1-producing isolates in humans, animals, and both humans and animals.



Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in *bla*<sub>KPC-2</sub>-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates

AAC 2018

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

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,<sup>1,2</sup> M. Hong Nguyen,<sup>1,2</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>1</sup> 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,<sup>a,b</sup> Ruchi Pandey,<sup>c</sup> Lisa L. Steed,<sup>d</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>c</sup> Liang Chen<sup>c</sup>

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

JAC 2018

Pablo A. Fraile-Ribot<sup>1</sup>, Gabriel Cabot<sup>1</sup>, Xavier Mulet<sup>1</sup>, Leonor Periañez<sup>2</sup>, M. Luisa Martín José L. Pérez<sup>1</sup> and Antonio Oliver<sup>1\*</sup>

# « Méta-analyse »

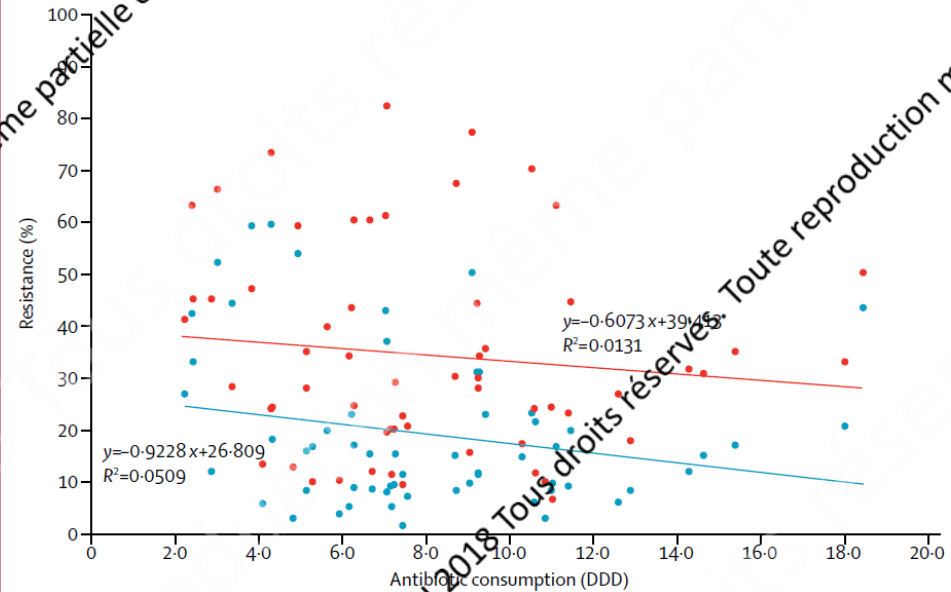
## Une approche écologique (au sens statistique ...)

- 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 <sup>2</sup>	0.75	..

GDP=gross domestic product. R<sup>2</sup>=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 <sup>1</sup>, C. Vlieghe <sup>1,2,\*</sup>, M. Mendelson <sup>3</sup>, H. Wertheim <sup>4,5,6</sup>, L. Ndegwa <sup>7</sup>, M.V. Villegas <sup>8</sup>, I. Gould <sup>9</sup>, G. Levy Hara <sup>10</sup>

JAC 2017



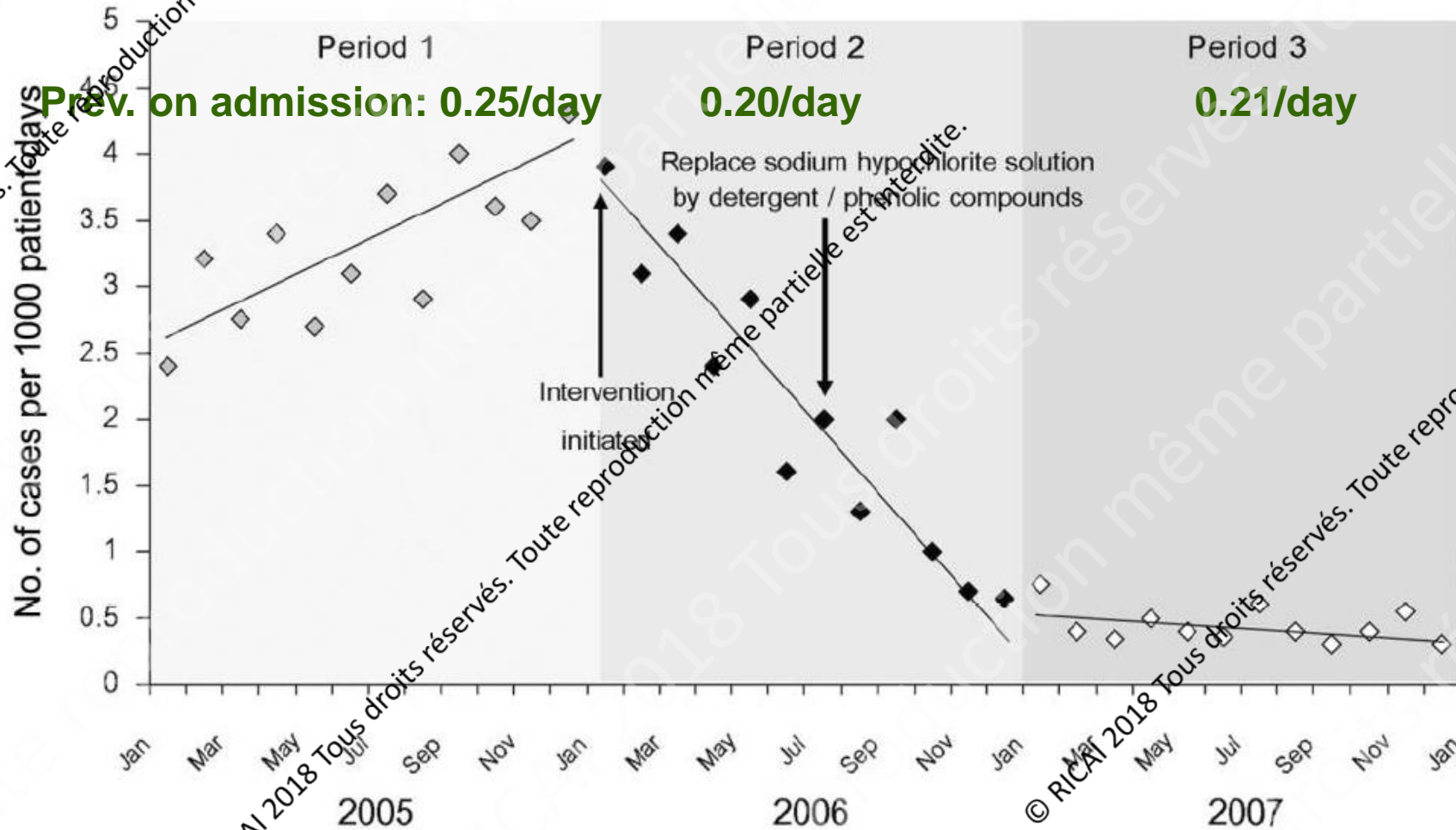
USA TODAY

The New York Times

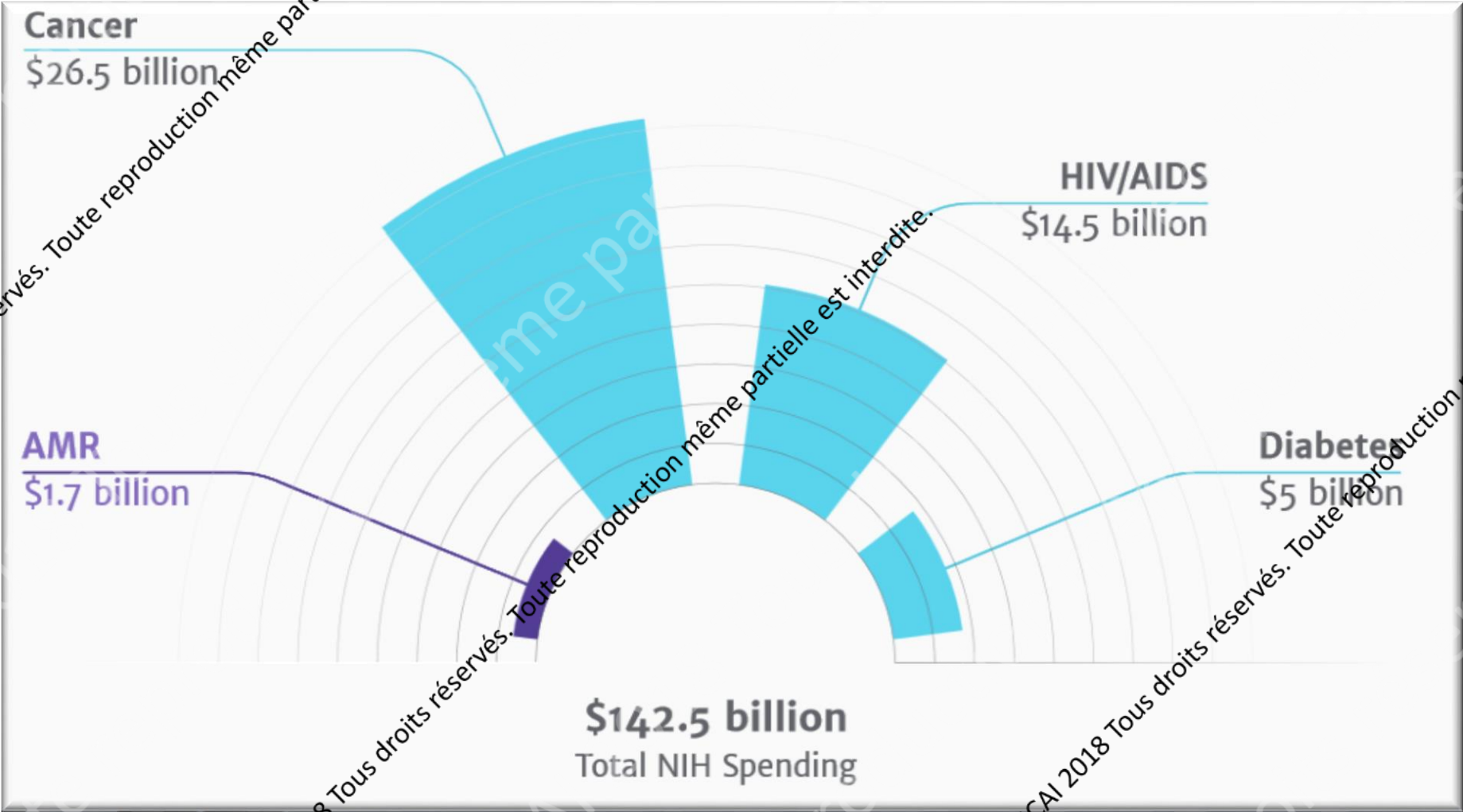
## India steps up efforts to encourage use of toilets

## 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