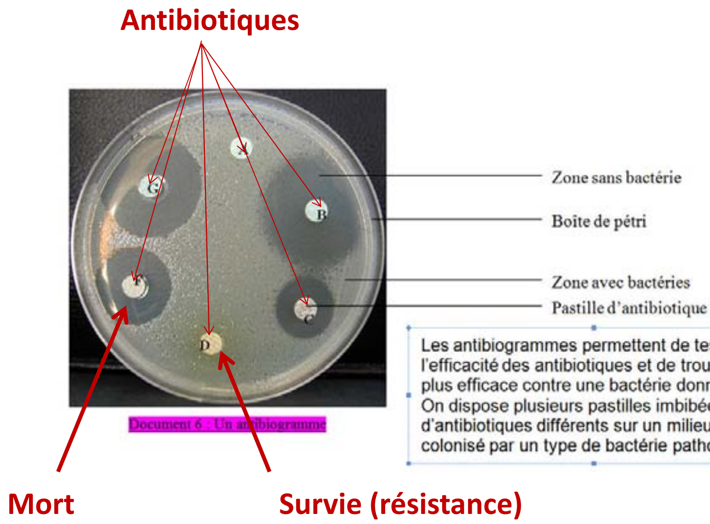
Les résistances aux antibiotiques

Jean-Luc Pellegrin

Effet des antibiotiques



Les antibiogrammes permettent de tester l'efficacité des antibiotiques et de trouver le plus efficace contre une bactérie donnée. On dispose plusieurs pastilles imbibées d'antibiotiques différents sur un milieu colonisé par un type de bactérie pathogène.

Aspect historique

No. 3713, DEC. 28, 1940 NATURE 837

LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. They cannot undertake to return, or to correspond with the writers of, rejected manuscripts intended for this or any other part of NATURE. *No notice is taken of anonymous communications.*

IN THE PRESENT CIRCUMSTANCES, PROOFS OF "LETTERS" WILL NOT BE SUBMITTED TO CORRESPONDENTS OUTSIDE GREAT BRITAIN.

An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin

FLEMING[1] noted that the growth of *B. coli* and a number of other bacteria belonging to the coli-typhoid group was not inhibited by penicillin. This observation has been confirmed. Further work has been done to find the cause of the resistance of these organisms to the action of penicillin.

An extract of *B. coli* was made by crushing a suspension of the organisms in the bacterial crushing mill of Booth and Green[2]. This extract was found to contain a substance destroying the growth-inhibiting property of penicillin. The destruction took place on incubating the penicillin preparation with the bacterial extract at 37°, or at room temperature for a longer time. The following is a typical experiment showing the penicillin-destroying effect of *B. coli* extracts. A solution of 1 mgm. penicillin in 0·8 c.c. of water was incubated with 0·2 c.c. of centrifuged and dialysed bacterial extract at 37° for 3 hours, in the presence of ether, and a control solution of penicillin of equal concentration was incubated without enzyme for the same time. (The penicillin used was extracted from cultures of *Penicillium notatum* by a method to be described in detail later. It possessed a degree of purity similar to that of the samples used in the chemotherapeutic experiments recorded in a preliminary report[3].) The growth-inhibiting activity of the solutions was then tested quantitatively on agar plates against *Staphylococcus aureus*. The penicillin solution incubated with the enzyme had entirely lost its growth-inhibiting activity, whereas the control solution had retained its full strength.

The conclusion that the active substance is an

B. coli, it was not necessary to crush the organism in the bacterial mill in order to obtain the enzyme from it; the latter appeared in the culture fluid. The enzyme was also found in *M. lysodeikticus*, an organism sensitive to the action of penicillin, though less so than *Staphylococcus aureus*. Thus, the presence or absence of the enzyme in a bacterium may not be the sole factor determining its insensitivity or sensitivity to penicillin.

The tissue extracts and tissue autolysates that have been tested were found to be without action on the growth-inhibiting power of penicillin. Prof. A. D. Gardner has found staphylococcal pus to be devoid of inhibiting action, but has demonstrated a slight inhibition by the pus from a case of *B. coli* cystitis. The bacteriostatic action of the sulphonamide drugs is known to be inhibited in the presence of tissue constituents and pus.[4] That the anti-bacterial activity of penicillin is not affected under these conditions gives this substance a definite advantage over the sulphonamide drugs from the chemotherapeutic point of view. The fact that a number of bacteria contain an enzyme acting on penicillin points to the possibility that this substance may have a function in their metabolism.

E. P. ABRAHAM.
E. CHAIN.

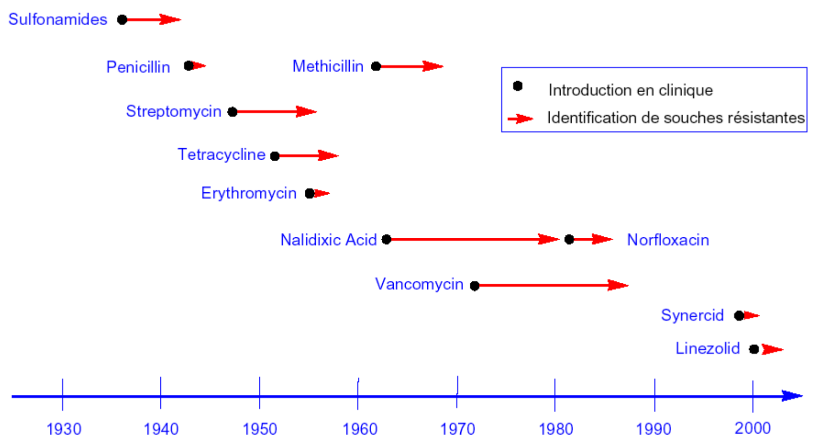
Sir William Dunn School of Pathology,
Oxford.
Dec. 5.

[1] Fleming, A., *Brit. J. Exp. Path.*, **10**, 226 (1929).
[2] Booth, V. H., and Green, D. E., *Biochem. J.*, **32**, 855 (1938).
[3] Chain, E., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings, M. A., Orr-Ewing, J., and Sanders, A. G., *Lancet*, 226 (1940).
[4] MacLeod, C., *J. Exp. Med.*, **72**, 217 (1940).

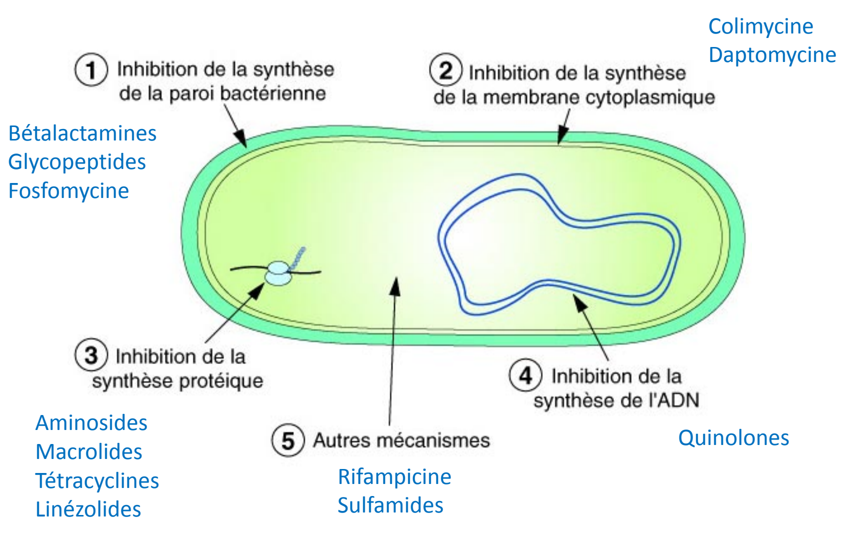
Antibiotique	Année de mise sur le marché	Année de détection des premières résistances acquises (espèces concernées)
Pénicilline	1943	1940 *(Staphylococcus aureus)*
Streptomycine	1947	1946 *(Shigella spp)*
Tétracycline	1952	1953 *(Shigella dysenteriae)*
Méticilline	1960	1961 *(Staph. aureus)*
Acide nalidixique	1964	1966 *(Escherichia coli, Shigella spp)*
Gentamicine	1967	1969 *(Staph. aureus)*
Vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
Céfotaxime	1981	1981 *(Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa)** 1983 *(Klebsiella pneumoniae)***
Linézolide	2000	1999 *(Enterococcus faecium)*
Daptomycine	2003	1991 *(Staph. aureus)*

* Hyperproduction de céphalosporinase AmpC
** Bêta-lactamase à spectre étendu

Développement de mécanismes de résistance



Mécanismes d’action des antibiotiques



Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Effet des antibiotiques

Antibiotiques

Mort **Survie / Résistance**

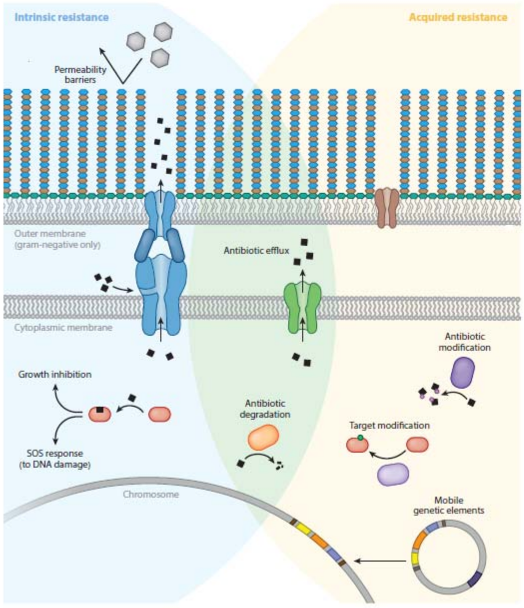


Figure 2
The intrinsic and acquired antibiotic resistomes. Bacteria can be resistant to antibiotics via intrinsic mechanisms, including drug permeability, efflux, degradation, and upregulation of genomic mutation. Acquired resistance includes altered targets, drug inactivation, and efflux, most often acquired through the horizontal transfer of resistance elements from other species and genera.

Mécanismes de résistance

♦ Diminution de perméabilité
Aminosides, B-lactamines, Fluoroquinolones

♦ Efflux
Fluoroquinolones, Blactamines, Macrolides, Aminosides, Tétracyclines,

♦ Modification de la cible .
Fluoroquinolones, Macrolides, B-lactamines, Aminosides, Sulfamides, Triméthoprim,. Acide Fusidique

♦ Inactivation de l'antibiotique
Aminosides, B-lactamines,…….

Surette M, Wright G, Ann.Rev.Microb., 2017

Caractère naturel ou acquis de la resistance

Résistance naturelle

Caractéristique d'une espèce bactérienne

Phénotype normal
« sauvage »

➥ Définit le spectre d'activité des ATB

➥ Espèces habituellement sensibles,
I ou R

Résistance acquise

Comportement « anormal » de certaines souches d'une espèce
R évolutives, fréquence variable

Phénotype résistant

➥ Modifications génétiques
➔ mutations
➔ acquisition de gènes étrangers
➢ Gènes intégrés au chromosome
➢ Éléments mobiles
(plasmides, transposons, intégrons)

Effet des antibiotiques

Antibiotiques

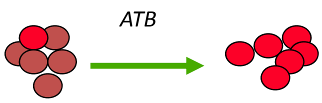
Survie / Résistance

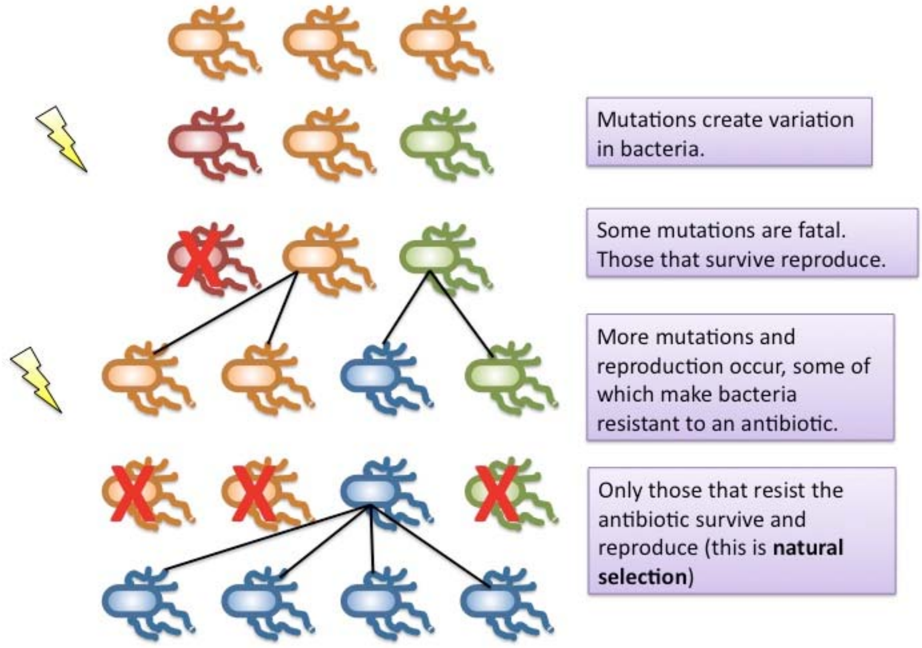
Mutation

Acquisition de gène échange de matériel génétique

Mécanismes génétiques d'acquisition de résistance

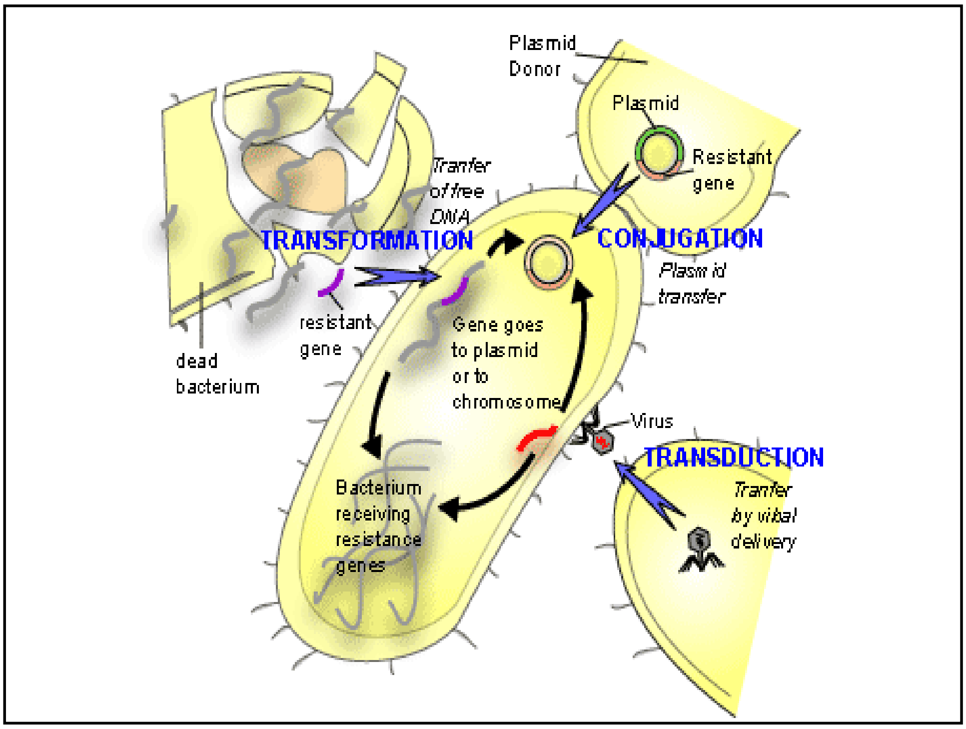
- **Mutation**



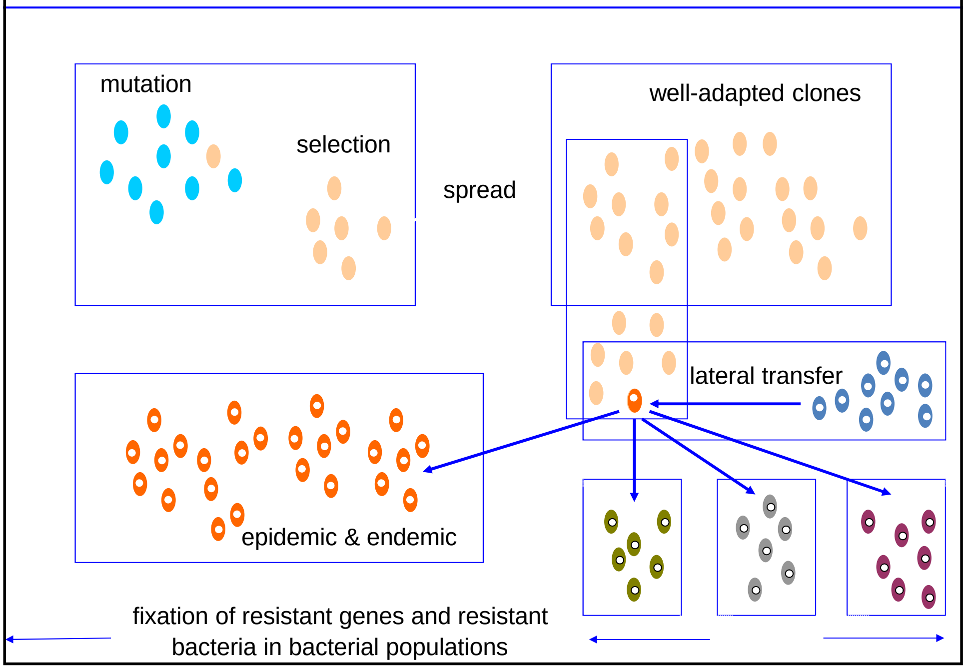


Mécanismes génétiques d'acquisition de résistance

- **Mutation**
- **Acquisition de matériel génétique**



Diffusion des bactéries résistantes



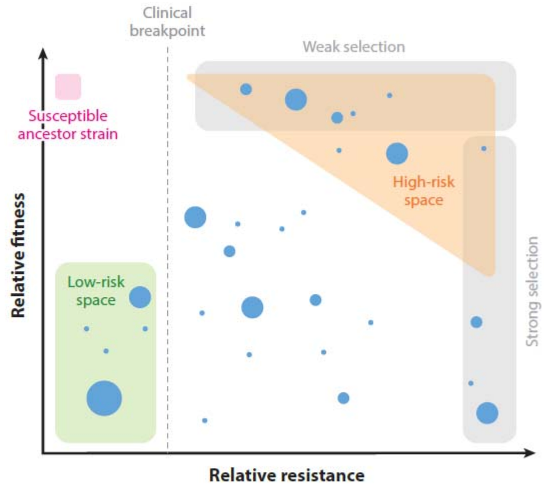
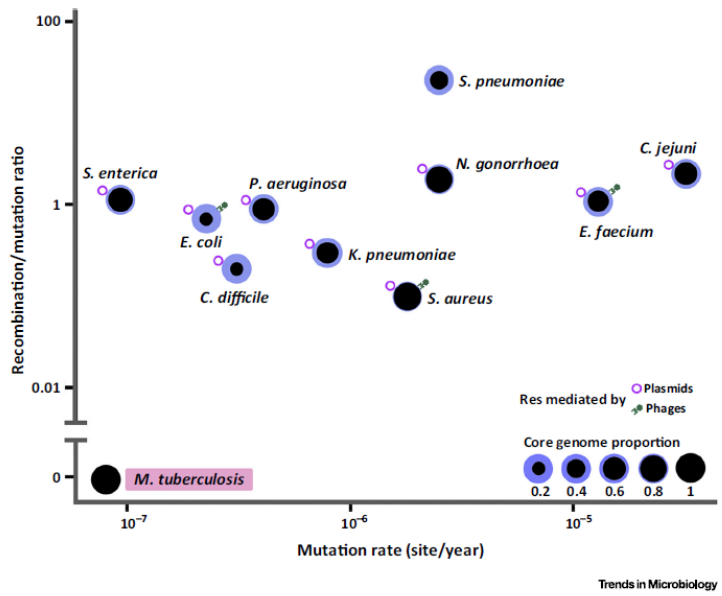


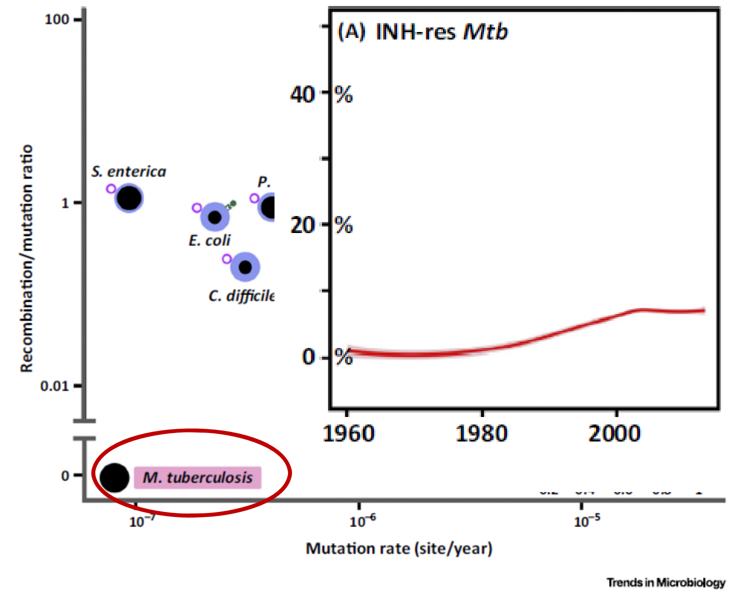
Figure 1

Mutational space. This plot shows all types of mutations or horizontal gene transfer events that can generate a specific drug resistance and their characteristics with regard to rate of appearance (lower or higher rates of appearance are illustrated as blue circles of smaller or larger size), level of resistance conferred, and fitness in relevant environments as a function of selective pressure. If we had complete knowledge of the mutational space and how selection pressures vary over time, we could predict which resistant mutants would be likely to emerge and spread.

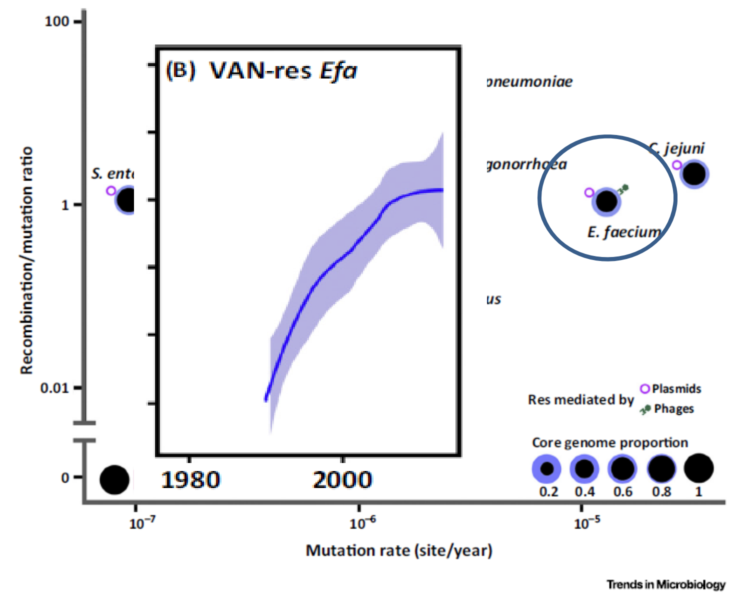
Hughes D, Andersson D, Ann. Rev. Microb., 2017



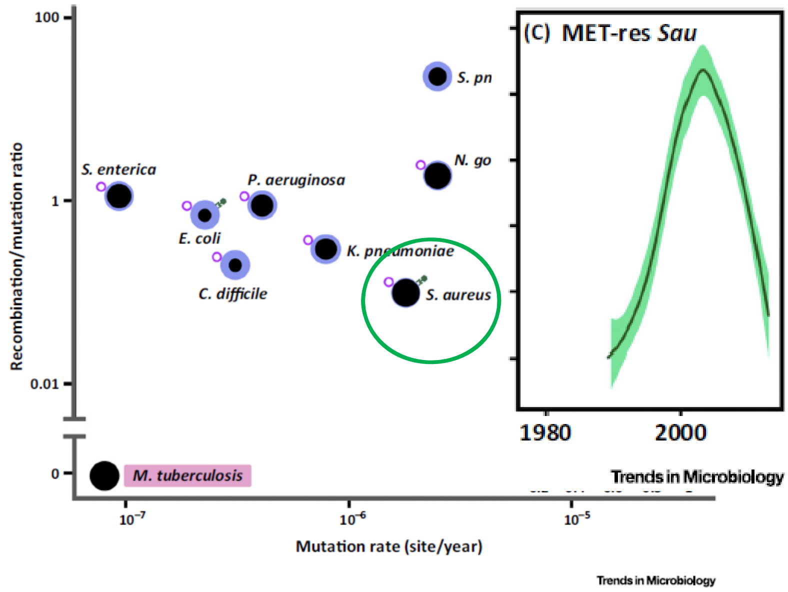
Eldholm V, Balloux F, Trends Microb., 2017



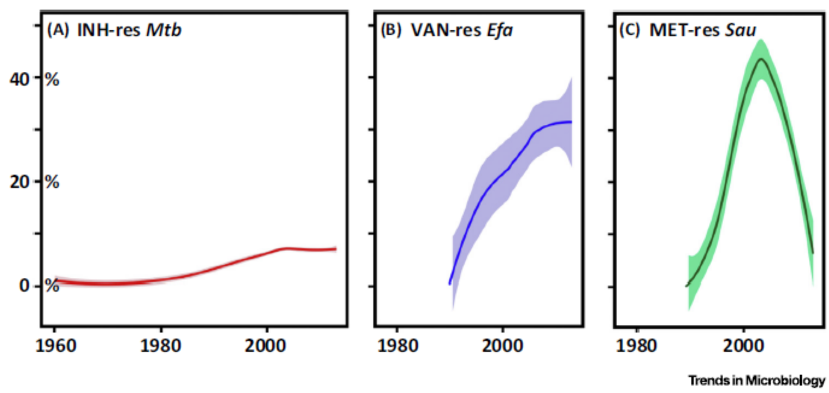
Eldholm V, Balloux F, Trends Microb., 2017



Eldholm V, Balloux F, Trends Microb., 2017



Eldholm V, Balloux F, Trends Microb., 2017



Eldholm V, Balloux F, Trends Microb., 2017

Les bactéries virulentes sont-elles plus résistantes ?
A priori non: méningocoque, salmonelles

Les bactéries résistantes sont-elles plus virulentes ?
A priori non . Mais l'échec des antibiothérapies augmente la mortalité.

Attention à la pression de sélection prolongée

La notion de « Resistome »

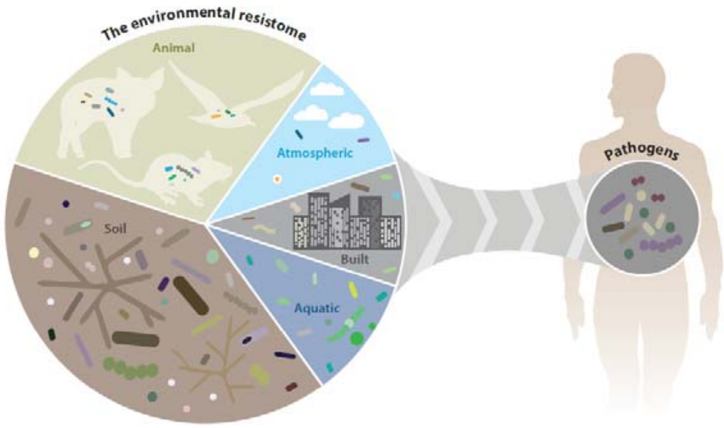


Figure 1

Resistance is readily detected in soil, aquatic, atmospheric, and built environments. Soils are likely the major reservoir of resistance genes and source of their diversity, given the density of microbial species there. Wild and domestic animals are also sources of resistance genes and microbial species that are shared with humans, including many that cause disease. The selection and mobilization of resistance elements coincident with antibiotic use results in gene flow from the environment to the pathogens that cause disease.

Surette M, Wright G, Ann.Rev.Microb., 2017

Hoelzer *et al. BMC Veterinary Research* (2017) 13:211
DOI 10.1186/s12917-017-1131-3

BMC Veterinary Research

REVIEW Open Access

Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?

Karin Hoelzer*, Nora Wong, Joe Thomas, Kathy Talkington, Elizabeth Jungman and Allan Coukell

Conséquences cliniques de la résistance aux antibiotiques

TABLE 1. Effects of antibiotic resistance

The effect	Examples
Morbidity and mortality	All-cause Attributable to infection Increased length of hospital stay Increased length of mechanical ventilation Increased need for intensive care and invasive devices Excess surgery Functional decline and need for post-acute care Need for contact isolation Loss of work
Increased resource utilization and cost	Hospital, intensive-care unit and post-acute care beds Additional nursing care, support services, diagnostic tests and imaging Additional use of isolation rooms and consumables (gloves, gowns) Cost of targeted infection control programmes including screening and isolation
Guideline alterations	Loss of narrow-spectrum antibiotic classes Altered empiric therapy regimens Use of agents with reduced efficacy Use of agents with increased toxicity
Reduced hospital activity	Unit closures Cancellation of surgery

Friedman N.D., Clin Microbiol Infect 2016

TABLE 2. Examples of the consequences of antibiotic resistance

Problem	Example	Consequences	Responses to mitigate the impact of resistance	Problems associated with mitigating responses
Infections caused by MDR bacteria	ESBL *Escherichia coli* bacteraemia treated empirically with ceftriaxone	Inadequate therapy/delay in effective therapy [15–17,26]	Guideline alteration, with carbapenems for empiric therapy Implementing rapid diagnosis and reporting	Overuse of broader spectrum agents for all patients Increased cost, only minimally reducing the delay
	Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection [35,36]	Less efficacious or more toxic agents	Treatment with polymixins	Reduced efficacy, increased toxicity
	Infection with colistin-resistant *A. baumannii*	Infection with limited or no therapeutic options	Treatment with combination of agents each likely to be ineffective alone Surgical management	Likely ineffective therapy Toxicity Cost Resource utilization
Colonization with MDR bacteria	Failure of fluoroquinolone prophylaxis to prevent infection by resistant strains of *E. coli* after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy [23,24]	Additional infections	Guideline alteration, with fosfomycin, carbapenems or amikacin for prophylaxis Screening of all patients pre-biopsy and targeted prophylaxis	Overuse of broader spectrum agents and use of toxic agents for all patients Increased cost and burden on the healthcare system
Infections caused by non-MDR bacteria	Vancomycin for MSSA [7]	Less efficacious treatment	Antimicrobial stewardship to limit use of vancomycin	Cost Under-treatment of MRSA
	Piperacillin/tazobactam empiric treatment for neutropenic sepsis where the causative organism is MSSA	Excessively broad-spectrum treatment	Antimicrobial stewardship to de-escalate from piperacillin/tazobactam	Under-treatment of MDR organisms
Hospitalization	Spread of epidemic/virulent VRE clones in a unit [40]	Additional infections Lack of access to optimal or lifesaving procedures	VRE targeted infection control measures to prevent transmission	Cost, use of hospital resources such as isolation beds, negative effects on patients related to isolation Limitation of procedures such as transplantation
	Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. in a unit [42]	Lack of access to optimal or lifesaving procedures	Need for unit closure	Interruption of hospital activity Limitation of procedures

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β-lactamase; MDR, multidrug-resistant; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*.

Friedman N.D., Clin Microbiol Infect 2016

Consommation d'antibiotiques et résistances aux antibiotiques

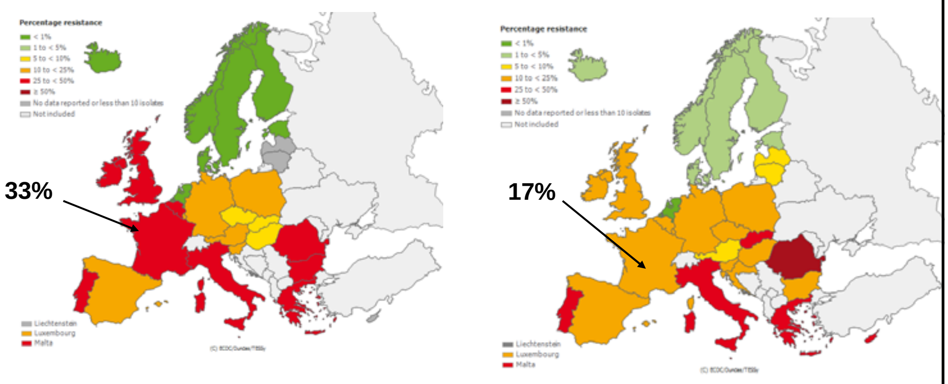
La résistance aux antibiotiques – un problème du présent et du futur

- La progression de la résistance aux antibiotiques est un problème important de santé publique : les bactéries résistantes sont devenues une préoccupation quotidienne dans les établissements de santé en Europe.
  - *Selon l'étude Burden BMR*, conduite en France (établissements de santé et ville, données 2012)*
    - *158 000 cas d'infections à bactéries résistantes aux antibiotiques (BMR) par an*
      - *dont 16 000 infections invasives (infections graves : méningites, bactériémies/septicémies)*
      - *12 500 décès par an directement associés à ces infections*
- Les données présentées ci-après proviennent du réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, EARS-Net et du réseau français de surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé BMR-Raisin

*InVS. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. http://invs.santepubliquefrance.fr//fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM),
isolés d'infections invasives (bactériémies et méningites)

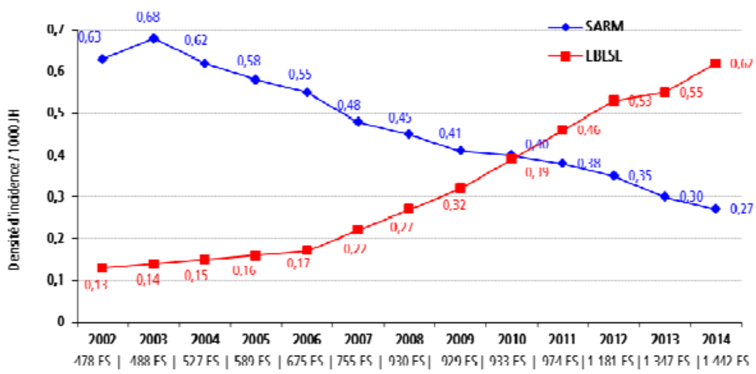
2002 | 2014



Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance - Network (EARS-Net)

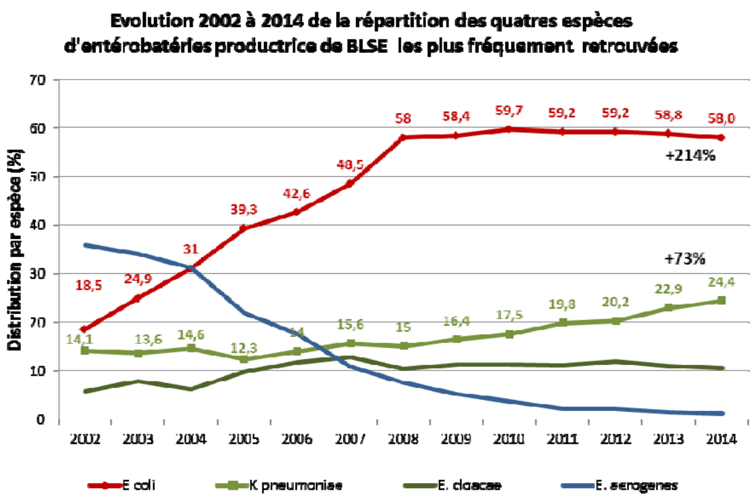
Evolution de l'incidence SARM et EBLSE dans les établissements de santé français, Réseau BMR-Raisin

Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation (incidence globale par année).



Source : Rapport BMR-Raisin : Surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : réseau BMR-Raisin.
Disponible sous : http://invs.santepubliquefrance.fr//bmr-raisin

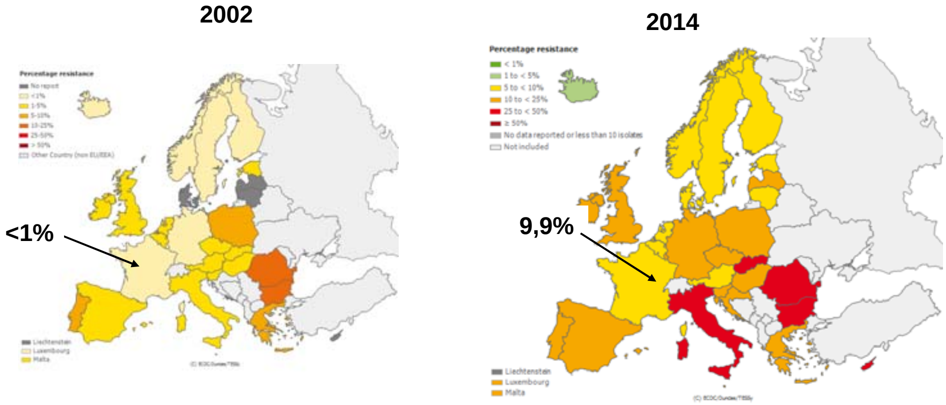
Evolution de la répartition des espèces de EBLSE dans les établissements de santé français, Réseau BMR-Raisin



Source : Rapport BMR-Raisin : Surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : réseau BMR-Raisin.
Disponible sous : http://invs.santepubliquefrance.fr//bmr-raisin

Résistance de *E. coli* aux céphalosporines de 3ème génération

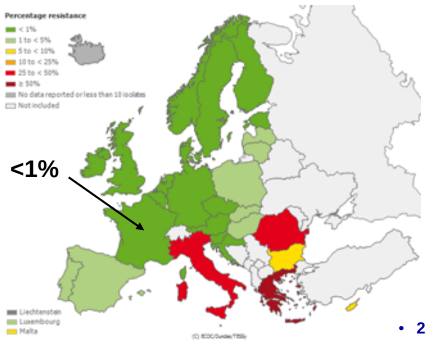
- Disparités importantes entre pays européens
- Nette augmentation en France entre 2002 et 2013



Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

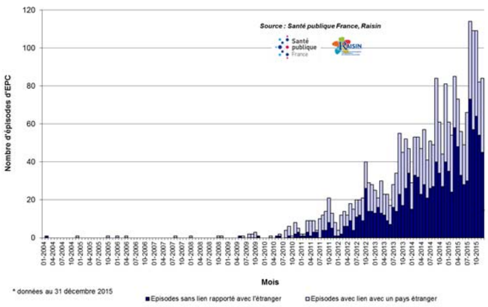
Enterobactéries résistantes aux carbapénèmes

% d' isolats de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, 2014



Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net).

Episodes à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) signalés en France de 2004 - 2015



- **2 385 épisodes impliquant des EPC depuis 2004 (bilan au 31.12.2015)**
- **Forte augmentation des épisodes signalés pendant l'été 2015**
- **Lien avec un voyage à l'étranger rapporté pour 1 131 épisodes (47%) depuis 2004 (sous estimation probable)**

Source : InVS, signalement des infections nosocomiales
http://invs.santepubliquefrance.fr//epc

Santé publique France

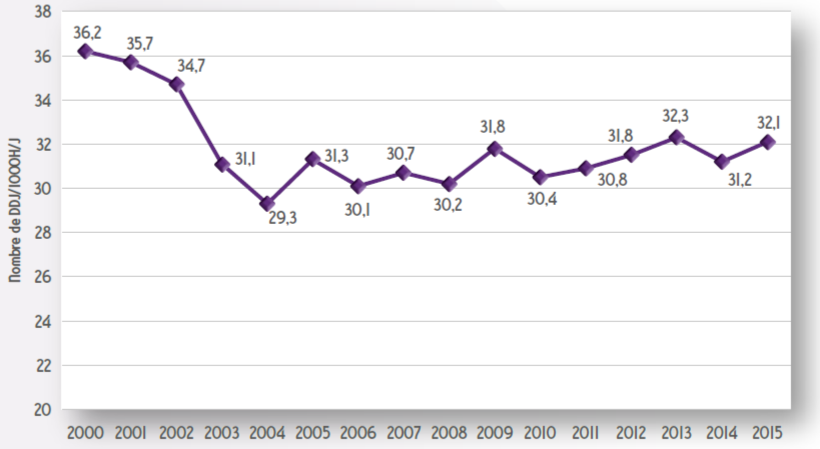
Consommation d'antibiotiques en France

Faits marquants en chiffres

- Entre 2000 et 2015, la consommation d'antibiotiques a baissé de 11,4 %, mais elle a augmenté de 5,4 % depuis 2010. Cette augmentation provient du secteur de ville, car dans les établissements hospitaliers, la consommation est stabilisée.
- En volume, 93 % de la consommation d'antibiotiques provient du secteur de ville et 7 % des établissements hospitaliers.
- À l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée.
- En 2015, les génériques d'antibiotiques ont représenté 84,5 % de la consommation d'antibiotiques en ville.
- En 2015, 76,5 % des prescriptions indiquaient une durée de traitement comprise entre 5 et 8 jours. La moyenne se situait à 9,2 jours et la médiane à 6 jours.
- 67 % des prescriptions faites en ville se rapportent à des affections des voies respiratoires :
  - 42 % des prescriptions se rapportent à des affections ORL,
  - 25 % à des affections des voies respiratoires basses.

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

Figure n° I : évolution de la consommation d'antibiotiques en France

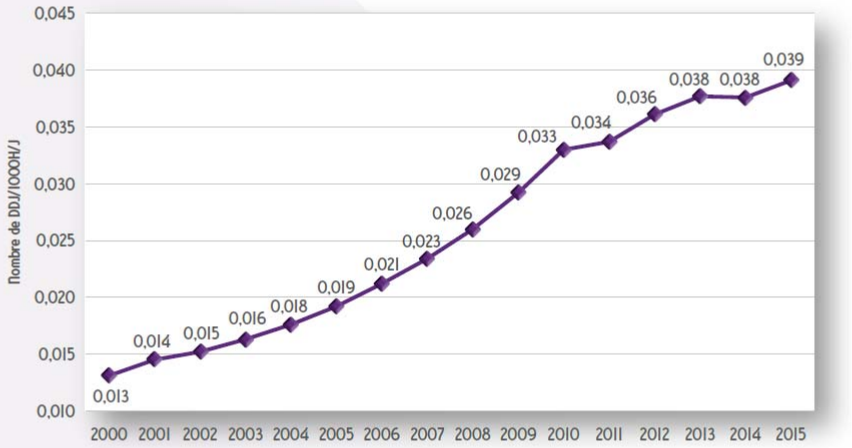


Source : ANSM

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1 000 habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

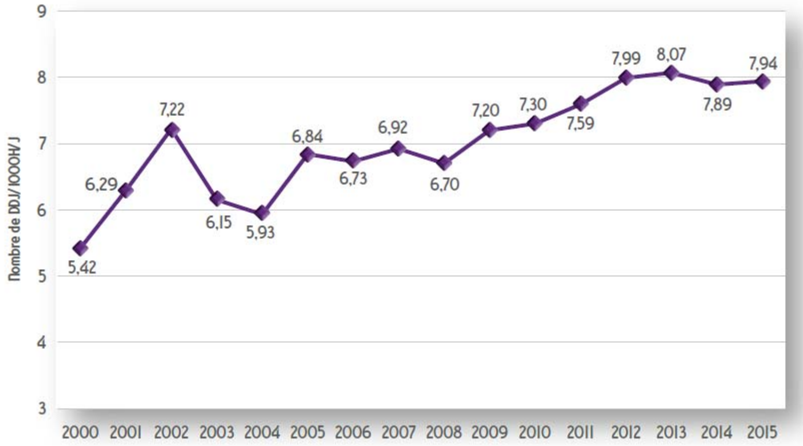
I.4. Les antibiotiques critiques : évolution de leur consommation

Figure n° 3 : évolution de la consommation de pénèmes



Source : ANSM

Figure n° 5 : évolution de la consommation d'amoxicilline en association avec un inhibiteur d'enzymes



Source : ANSM

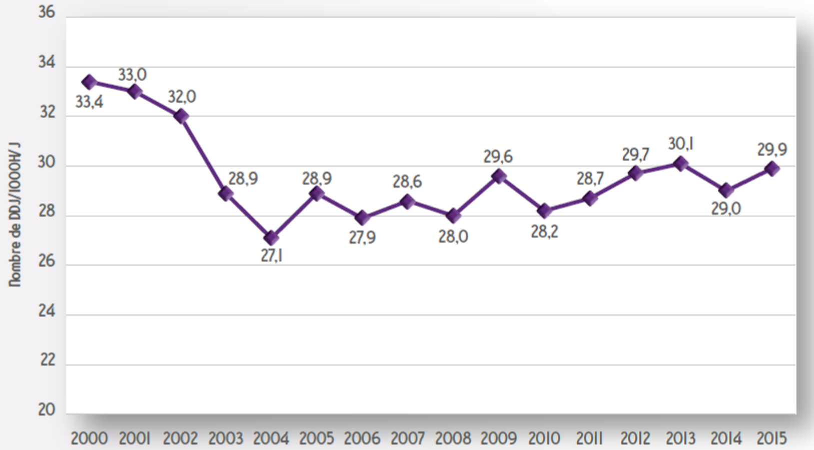
Figure n° 6 : évolution de la consommation de la ceftriaxone

Source : ANSM

2. La consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville

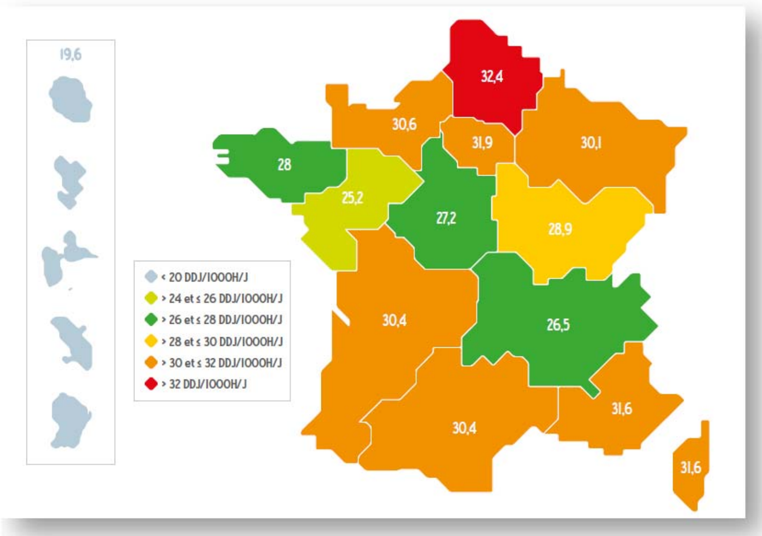
2.1. La baisse de consommation a surtout porté sur le début de la dernière décennie

Figure n° 7 : évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ



2.3. La consommation d'antibiotiques par région en 2015

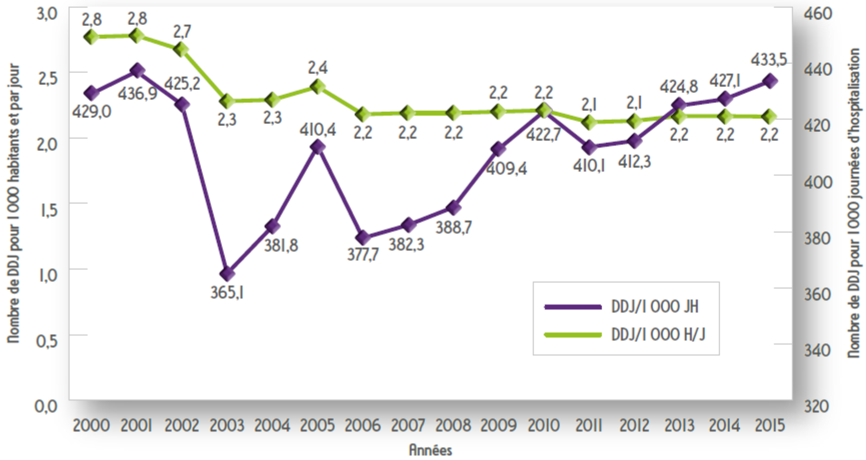
Carte n° 1 : La consommation régionale d'antibiotiques



3. La consommation d'antibiotiques à l'hôpital

3. 1. Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers

Figure n° 16 : Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital



4. La consommation d'antibiotiques en Europe

Tableau n° III : comparaison des consommations antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,9	14,5	14,9	
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4	29,0	29,8	
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2	19,5	18,5	
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3	20,9	20,9	
France	**33,4**	**33,0**	**32,0**	**28,9**	**27,1**	**28,9**	**27,9**	**28,6**	**28,0**	**29,6**	**28,2**	**28,7**	**29,7**	**30,1**
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4	35,1	31,9	
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4	27,6	27,6	
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2	11,4	11,3	
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0	21,9	19,8	
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9	18,5	17,5	
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	17,0	17,3	18,6	18,8	20,1	
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2	14,3	14,1	

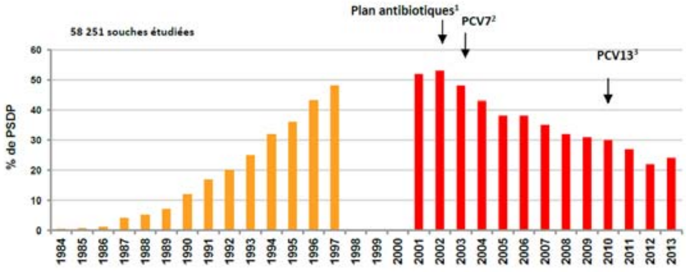
Source: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC). Le rapport publié en 2014 présente des données actualisées pour 30 pays.

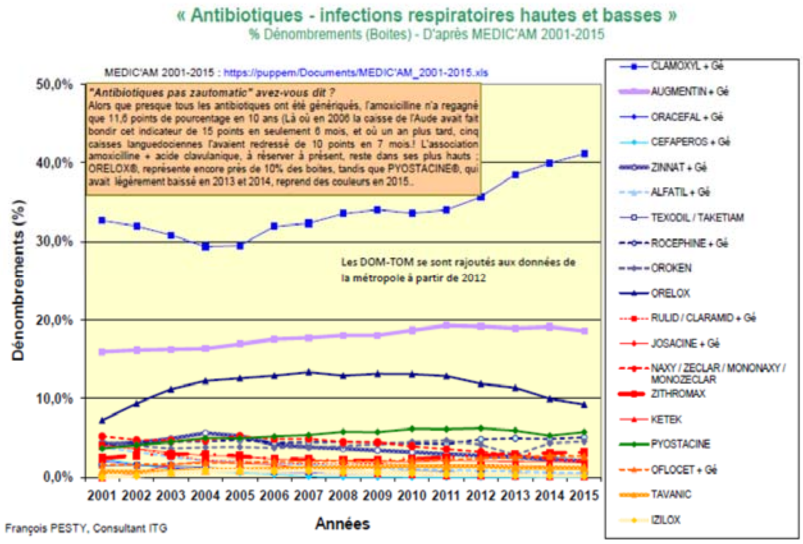
Ce qu'il ne faut pas faire,

ce qu'il faut faire

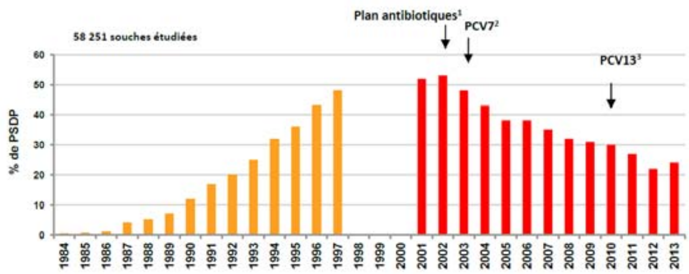
L'histoire du pneumocoque

Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France





Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France



PUBLIC HEALTH ETHICS VOLUME 8 • NUMBER 3 • 2015 • 209–224 209

The Ethical Significance of Antimicrobial Resistance

Jasper Littmann*, Institute of Experimental Medicine, Christian-Albrechts University Kiel
A. M. Viens, Southampton Law School, University of Southampton

écoantibio2017

Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires :
diminuer, c'est possible

Limiter l'antibiorésistance

Un enjeu de santé animale et de santé publique

“Antibiotic resistance, similar to climate change, is a shared global problem, but unlike climate change, national and local action produces direct localized benefits in addition to improving the global situation”.

Tackling antimicrobial resistance at global and local scales Hellen Gelband and Ramanan Laxminarayan Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 1616 P St NW, Suite 430, Washington, DC 20036, USA