

Quels éléments démontrent l'efficacité de la réduction du nombre et/ou spectre des antibiotiques sur la résistance ?



Benoit Pilmis - JARI 01/12/2016

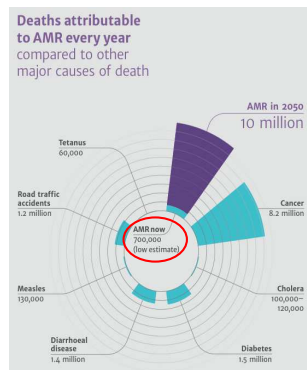


Plan

- La résistance bactérienne et son coût
- La résistance corrélée à l'antibiothérapie
- La diminution de l'antibiothérapie diminue la résistance ?
- La question est plus complexe

Résistance

- ✓ La résistance augmente pour toutes les bactéries (Gram négatif, Gram positif, BAAR)
- ✓ Il s'agit d'un problème de santé publique



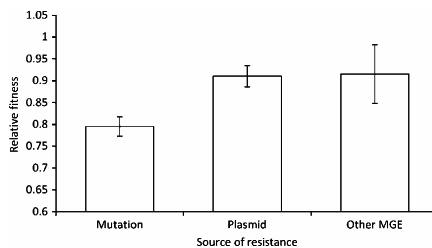
OMS 2015

Résistance

- Naturelle (chromosomique et touche un ATB ou une famille)
- Acquisée (chromosomique ou extra-chromosomique)
- Plasticité du génome bactérien
 - Mutations: survenue constante, simple et rapide – Transfert verticaux
 - Acquisition de « nouveaux » gènes: survenue rare, long, solutions complexes – Transfert verticaux et horizontaux
 - Eléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons)
- Conséquence de la mise en place des mécanismes de résistance
 - Rarement positive sauf en présence d'antibiotique
 - Désavantage en terme de croissance

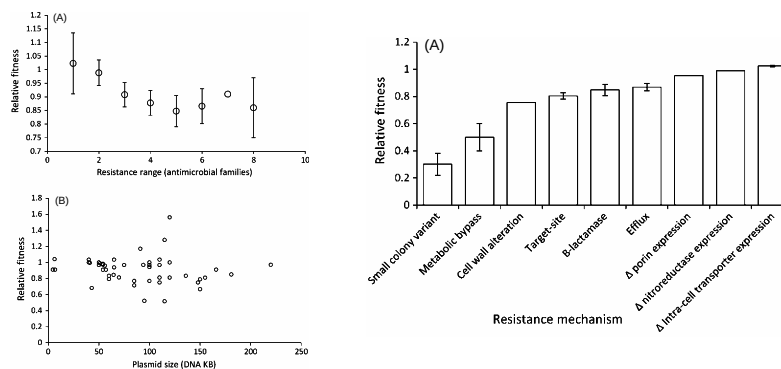
L'acquisition de la résistance à une conséquence

- L'apparition de résistance s'accompagne d'une modification du « fitness » de la bactérie
- Cette modification du « fitness » est génétique



Vogwill T., *Evolutionary Applications*; 2015, 8: 284-295

Chaque mécanisme de résistance à un « fitness cost »



- ✓ La production d'une bêta lactamase « coûte moins » que les modifications de cible ou de paroi
- ✓ Mutations compensatrices

Vogwill T., *Evolutionary Applications*; 2015, 8: 284-295

La résistance est réversible

- ✓ Administration d'antibiotiques dans 9 cheptels
- ✓ Fluméquine durant 5 jours PO
- ✓ Evaluation du taux d'*E. coli* résistants aux Fluoroquinolones dans les selles

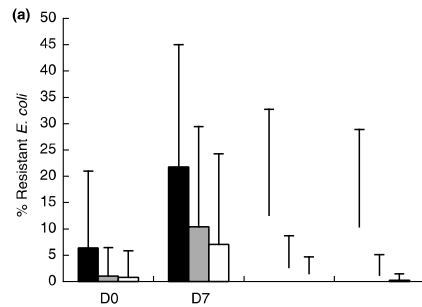


Fig. 2 Percentage of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the faeces of (a) sows and (b) their progeny before and after treatment of sows with flumequine. Tested quinolones were nalidixic acid (■), flumequine (■) and enrofloxacin (□)

Belloc C. , Journal of Applied Microbiology 2005, 99, 954-959

La résistance est réversible

- ✓ Administration d'antibiotiques dans 9 cheptels
- ✓ Fluméquine durant 5 jours PO
- ✓ Evaluation du taux d'*E. coli* résistants aux Fluoroquinolones dans les selles
- ✓ Apparition d'*E. coli* résistant mais ce phénomène est transitoire

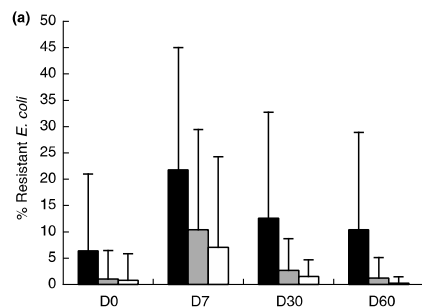
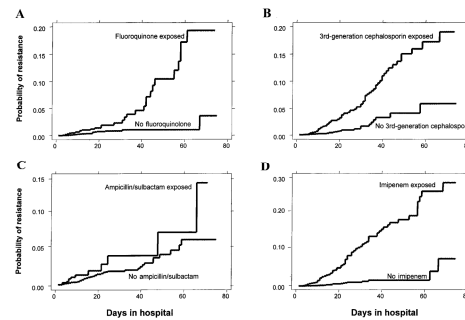


Fig. 2 Percentage of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the faeces of (a) sows and (b) their progeny before and after treatment of sows with flumequine. Tested quinolones were nalidixic acid (■), flumequine (■) and enrofloxacin (□)

Belloc C. , Journal of Applied Microbiology 2005, 99, 954-959

L'utilisation d'une molécule expose à la résistance

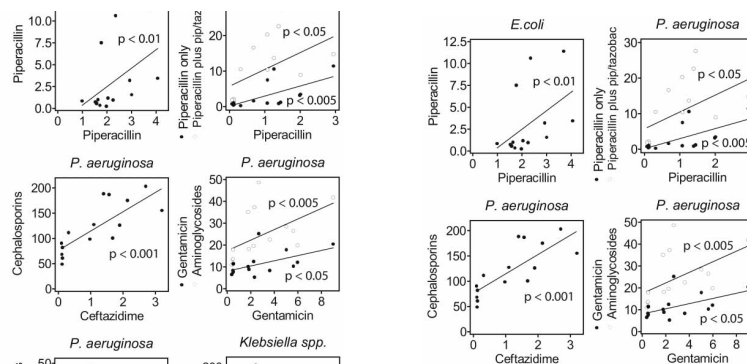
- ✓ Etude des prescriptions sur 35423 patients à l'hôpital de Salt Lake City
- ✓ 4 molécules: Fluoroquinolones, C3G, Impénème et Ampicilline-Sulbactam



Harbarth S, CID 2001; 33: 1462-1468

La résistance est également corrélée au volume de prescription

- ✓ Etude à l'hôpital de Genève de 1996 à 2000
- ✓ Etude du lien entre volume de prescription et antibio-résistance



Loeffler JM. Scand J Infect Dis, 2003, 35: 843-850

Peu d'étude et risque effet «squeezing the balloon »

- ✓ Etude prospective de type avant-après (1995 vs 1996)
- ✓ Restriction drastique de l'utilisation des C3G
- ✓ Survenue de colonisation/infection par *K. pneumoniae* résistante à la Ceftazidime

Antibiotics	Year	Unpaired Median Monthly Gram Use (Range)	Change, %	P	Paired Median Monthly Gram Use (Range)	P	Source of Patient Isolates	Ceftazidime-Resistant <i>Klebsiella</i>	
								1995	1996
All cephalosporins	1995	5558 (4452 to 8858)	-80.1	<.001	-4709 (-7168 to -3208)	<.001	Nosocomial	150	84
	1996	1106 (259 to 1690)							
Ceftazidime	1995	383 (60 to 523)	-72.5	<.001	-248 (-494 to 80)	<.001	Nursing home acquired*	27	31
	1996	66 (0 to 189)							
Cefotaxime	1995	253 (129 to 310)	-10.3	>.05	-96 (-750 to 208)	>.05	Outpatient	2	4
	1996	227 (6 to 350)							
Ceftriaxone sodium	1995	155 (61 to 296)	-39.4	<.05	-78 (-151 to 81)	<.05	Emergency	3	1
	1996	94 (8 to 249)							
Cefotetan	1995	1450 (1068 to 2443)	-95.7	<.001	-1390 (-2386 to 899)	<.001	Nursing home†	10	16
	1996	63 (5 to 187)							
Cefuroxime	1995	2210 (995 to 4494)	-91.3	<.001	-1926 (-4117 to -821)	<.001	Total	192	136
	1996	192 (34 to 377)							
Cefazolin	1995	1428 (1177 to 2145)	-69.2	<.001	-1050 (-1898 to 566)	<.001			
	1996	440 (106 to 676)							

Rahal J.J., JAMA 1998; 280(14): 1233-1237

Peu d'étude et risque effet «squeezing the balloon »

Antibiotics	Year	Unpaired Median Monthly Gram Use (Range)	Change, %	P	Paired Median Monthly Gram Use (Range)	P
All cephalosporins	1995	5558 (4452 to 8858)	-80.1	<.001	-4709 (-7168 to -3208)	<.001
	1996	1106 (259 to 1690)				
Ceftazidime	1995	383 (60 to 523)	-72.5	<.001	-248 (-494 to 80)	<.001
	1996	66 (0 to 189)				
Cefotaxime	1995	253 (129 to 310)	-10.3	>.05	-96 (-750 to 208)	>.05
	1996	227 (6 to 350)				

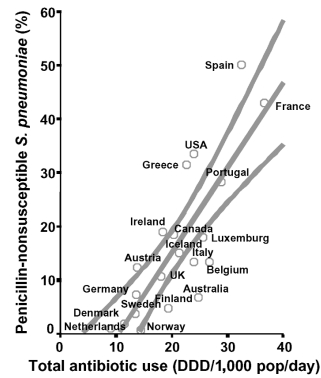
LA DIMINUTION DE LA CONSOMMATION D'UNE CLASSE D'ANTIBIOTIQUES EST ASSOCIEE A L'AUGMENTATION DE L'UTILISATION D'UNE AUTRE CLASSE

Source of Patient Isolates	Ceftazidime-Resistant <i>Klebsiella</i>		Imipenem-Resistant <i>P. aeruginosa</i>	
	1995	1996	1995	1996
Nosocomial	150	84	67	113
Nursing home acquired*	27	31	11	14
Outpatient	2	4	2	2
Emergency	3	1	1	3
Nursing home†	10	16	2	8
Total	192	136	83	140

Rahal J.J., JAMA 1998; 280(14): 1233-1237

Parmi les Gram positifs

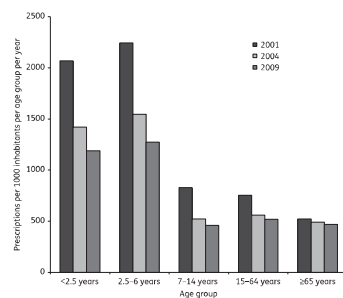
- La résistance de *S. pneumoniae* est corrélée à la « masse » de prescription des antibiotiques



Albrich WC. *Emerging Infectious Disease*; 2004, 10(3): 514-517

Diminution de la consommation et diminution de la résistance

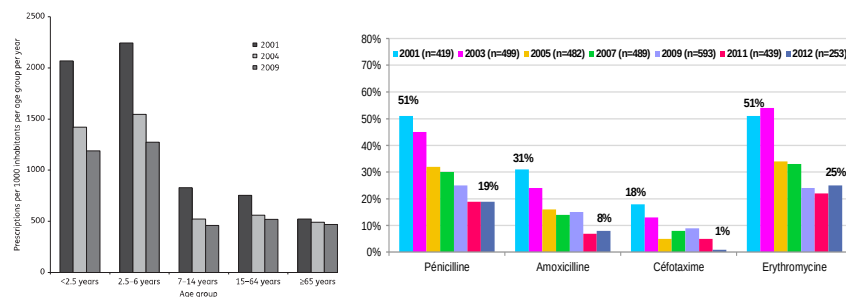
- ✓ Evaluation des prescriptions antibiotiques en médecine de ville
- ✓ Diminution de la consommation globale entre 2001 et 2009 puis stabilisation ⁽¹⁾



⁽¹⁾ Chahwakilian P. J. *Antimicrob. Chemother.* 2011; 66:2872-2879

Diminution de la consommation et diminution de la résistance

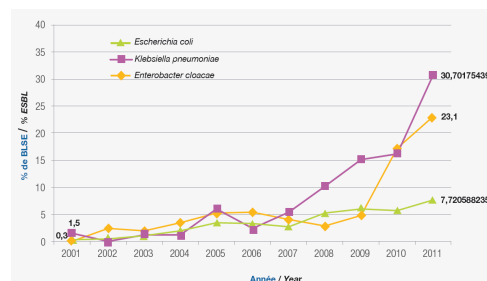
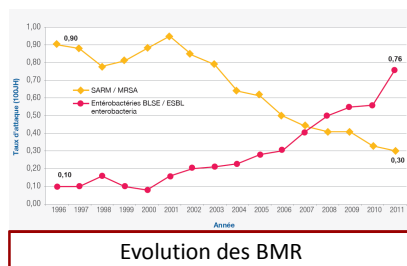
- ✓ Evaluation des prescriptions antibiotiques en médecine de ville
- ✓ Diminution de la consommation globale entre 2001 et 2009 puis stabilisation ⁽¹⁾
- ✓ Diminution de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* ⁽²⁾



⁽¹⁾ Chahwakilian P. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66:2872-2879

⁽²⁾ CNR Pneumocoque

Le problème actuel: les Gram négatifs



Données ONERBA

Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram

Paul P. Cook^{1*}, Paul G. Catrou², John D. Christie^{1,2}, Pamela D. Young^{3†} and Ronald E. Polk⁴

- Etude monocentrique aux USA
- 1999 – 2003
- Diminution de la consommation des ATB large spectre → - 28%
 - Cefotaxime, ceftriaxone, imipénème-cilastin, pipéracilline-tazobactam

Drug	DDD/1000 PD 1999	DDD/1000 PD 2000 ^a	DDD/1000 PD 2001	DDD/1000 PD 2002	DDD/1000 PD 2003	Pvalue
Amikacin	0.9	1.0	1.6	0.6	0.7	0.01
Ampicillin-sulbactam	195.5	198.1	193.3	116.5	66.1	0.0003
Azithromycin	38.1	38.6	29.7	34.1	42.3	NS
Aztreonam	2.2	2.0	1.5	1.7	0.8	0.01
Cefazolin	6.3	24.8	19.9	21.9	27.2	b
Cefotaxime	43.1	32.1	23.3	10.0	20.7	0.037
Ceftriaxone	128	114.9	137.8	94.5	81.1	0.004
Ciprofloxacin	54.2	124.0	87.8	88.2	77.0	0.029
Clindamycin	58.6	56.4	60.0	45.8	53.3	NS
Dalofopristin-quinupristin	0.04	1.2	2.8	0.4	0.1	a
Ertapenem	0	0	0	0.4	1.3	b
Gatifloxacin	0	20.5	11.3	2.7	0	b
Imipenem-cilastatin	9.4	11.2	4.3	4.3	6.1	0.01
Linezolid	0	0.9	3.7	8.4	6.6	a
Meropenem	1.6	0.9	1.5	1.8	0	b
Moxifloxacin	0	18.1	17.5	21.9	25.7	b
Piperacillin-tazobactam	27.3	39.7	29.1	25.2	27.1	0.04
Tobramycin	10.3	28.7	24.7	21.1	13.4	NS
Vancomycin	38.8	62.8	55.0	52.6	53.6	NS
Total	657.1	773.6	700.9	556.8	503.0	0.002

Cook PP, JCM 2004; 53: 853-859

Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram

Paul P. Cook^{1*}, Paul G. Catrou², John D. Christie^{1,2}, Pamela D. Young^{3†} and Ronald E. Polk⁴

PAS DE MODIFICATION DE LA SENSIBILITE SUR LES SOUCHES DE PATIENT

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>																													
ICU	143	176	195	239	91	85	88	85	90	93	92	93	63	74	66	69	79	90	85	85	84	86	83	84					
non-ICU	272	272	312	315	95	91	93	91	96	98	94	94	72	76	69	68	80	88	87	88	90	90	88	92					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>																													
ICU	109	140	117	112	93	99	96	89	99	100	96	96	96	95	89	92	98	97	92	95	100	100	100	100					
non-ICU	235	278	263	266	95	99	99	92	99	100	99	100	93	96	98	95	98	97	99	98	100	100	100	100					
<i>Serratia marcescens</i>																													
ICU	37	52	57	70	97	85	95	86	100	99	100	98	86	79	81	93	100	98	96	97	100	100	100	100					
non-ICU	46	56	69	76	100	97	100	95	100	100	100	100	96	88	94	89	96	92	95	97	100	98	100	100					
<i>Enterobacter spp.</i>																													
ICU	94	106	98	112											95	88	92	93	96	97	94	95	98	99	100	100			
non-ICU	106	143	134	138											100	96	96	94	98	99	97	95	99	100	100	100			

Cook PP, JCM 2004; 53: 853-859

Antibiotic consumption and resistance: results of the SPIN-UTI project of the GISIO-SItI

Consumo di antibiotici e resistenze:
i risultati del progetto SPIN-UTI del GISIO-SItI

- ✓ Etude italienne observationnelle prospective
- ✓ 2006-2013
- ✓ Suivi de la corrélation consommation antibiotique et résistance

PAS DE LIEN DIRECT ENTRE LES CONSOMMATIONS ET LES VARIATIONS DE CES CONSOMMATIONS ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

incidence density of resistant isolates (per 1,000 patient-days)					
3GC-resistant <i>K. pneumoniae</i>	0.4	1.3	1.1	2.3	0.085
carbapenem-resistant <i>E. pneumoniae</i>	0.1	0.3	0.8	1.5	0.072
carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>	1.1	2.3	3.8	3.0	0.487
carbapenem-resistant <i>E. coli</i>	0.1	0.04	0.1	0.03	0.533
3GC-resistant <i>E. coli</i>	0.3	0.3	1.1	0.5	0.533
methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	0.7	0.5	0.3	0.3	0.056
antimicrobial densities (ADs: DDD per 1,000 patient-days)					
aminoglycosides	384	441	124	237	0.318
carbapenems	345	189	222	283	0.713
3GCs	227	137	83	80	0.070
fluoroquinolones	469	338	531	387	0.920
glycopeptides	418	363	280	406	0.754
penicillins	1,101	541	646	516	0.218

*None reported

KPI: Intensive Care Unit, ICU; third-generation cephalosporins: 3GC; defined daily dose

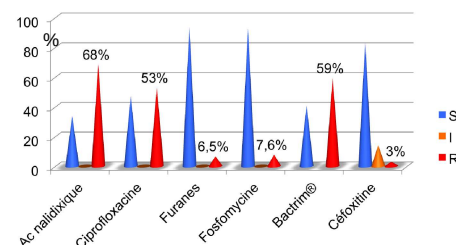
Significant values are indicated in color

Agodi A., Epidemiol Prev 2015; 39(4): 1-158

Co-résistance

- ✓ Mécanisme plasmidique: faible « fitness cost »
- ✓ Co-résistance fréquente
- ✓ Important avantage sélectif des bactéries résistantes

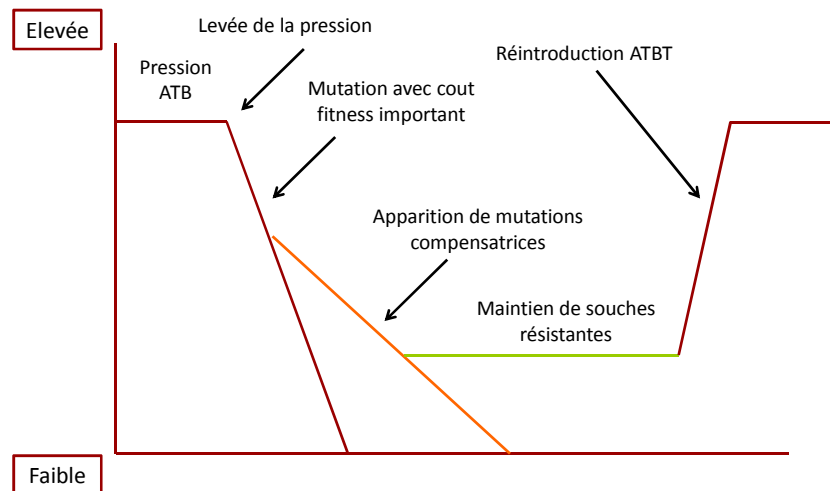
- ✓ Réseau Transville2012
- ✓ 16328 souches d'*E. coli* urinaire
- ✓ 3,8% de souches BLSE



Sensibilité aux ATB au sein des *E. coli* BLSE

ONERBA 2013

Pourquoi est-ce difficile de montrer la diminution de la résistance ?

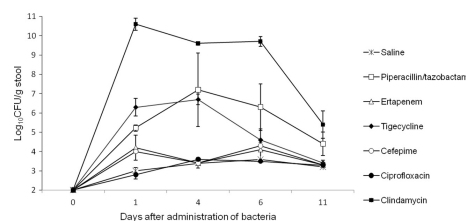


Une question de taille ?

Evaluation de l'implantation de KPC chez la souris

Antibiothérapie favorisant l'implantation:

- Clindamycine
- Pipéracilline-tazobactam
- Tigécycline
- Versus Ertapénème, Ciprofloxacine, céfépime



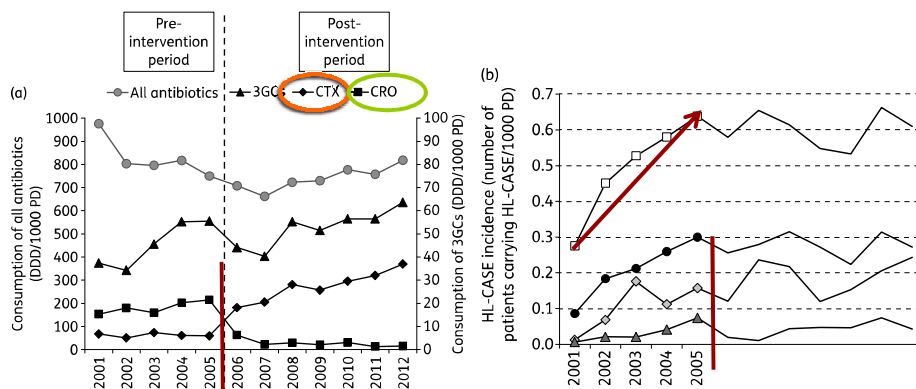
IMPACT SUR LES FLORES ANAEROBIES > SPECTRE

Perez F. PM. , AAC 2011; 55(6): 2585-2589

Tous les antibiotiques sélectionnent

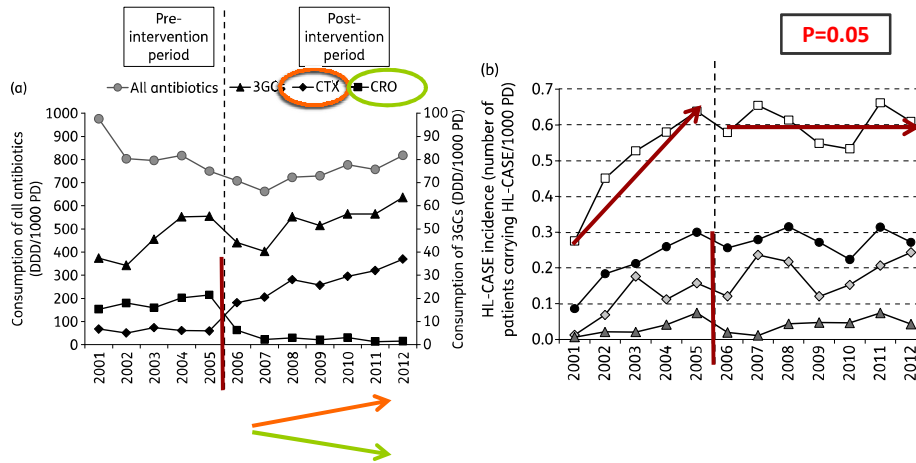
Auteurs	Antibiotique concerné	OR (95% CI)
Wang - 2016	C3G – C4G Carbapénèmes	4.557 [1.97-10.5] 4.058 [1.75-9.4]
Ling - 2015	Pénicillines Glycopeptides	5.640 [1.53 – 14.08] 5.162 [1.38-19.346]
Ahn - 2014	Fluoroquinolones Carbapénèmes	2.81 [1.14 – 6.99] 4.56 [1.44 – 14.46]
Papadimitriou - 2014	Bêta-lactamines/inhibiteur bêta-lactamase Carbapénèmes	6.7 [1 – 26.2] 5.2 [1 – 32.9]
Routsi – 2013	Carbapénèmes Colistine	1.0799 [1.02) 1.14] 1.113 [1.05 – 1.18]

Une question de pharmacocinétique ?



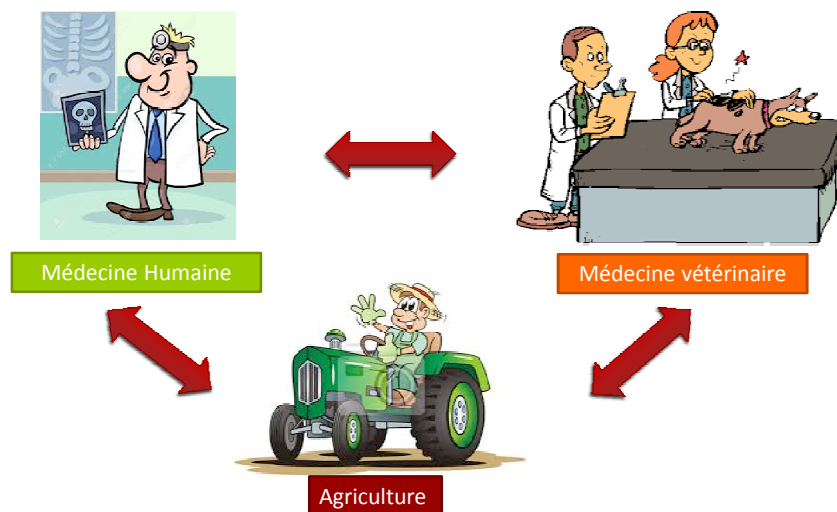
PL Grohs et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69(4): 786-89

Une question de pharmacocinétique ?



PL Grohs et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69(4): 786-89

Utilisation des antibiotiques



Antibiotic prescribing in Danish general practice 2004–13

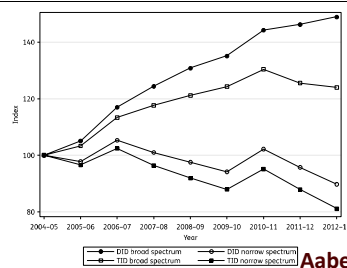
Rune Aabenhus^{1*}, Volkert Siersma¹, Malene Plejdrup Hansen^{2,3} and Lars Bjerrum¹

Table 1. Distribution of antibiotic groups (ATC4 level) in general practice and percentage change from 2004–05 to 2012–13

Antibiotic type (ATC4)	DDIs			TIDs		
	2004–05	2012–13	percentage change	2004–05	2012–13	percentage change
Tetracycline ^a	0.73	1.13	55	0.04	0.04	0
Penicillins with extended spectrum ^b	2.11	2.51	19	0.73	0.74	4
β -Lactamase-susceptible penicillins ^b	3.93	3.33	-15	0.49	0.37	-24
β -Lactamase-resistant penicillins ^b	0.65	0.79	22	0.08	0.08	0
Penicillin in combination with clavulanic acid ^b	0.02	0.74	3600	0.002	0.05	2400
Cephalosporin ^c	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0

On ne maîtrise pas l'antibiothérapie communautaire

Carbapenems ^d	0.20	0.25	75	0.08	0.04	33
Nitrofurantoin ^e	0.40	0.44	10	0.03	0.04	33



Aabenhus R, JAC 2016; 71: 2286-2294

Consommation ATB vétérinaire

Tétracyclines

Pénicillines

Céphalosporines

FQ

Macrolides

Table 1
Milligrams of antimicrobials used to produce one kilogram of meat in the nine European countries reporting to EMA during 2005–2011.

Country	Year	mg/kg TET	mg/kg PEN	mg/kg CPH	mg/kg QN-IQN	mg/kg MCR	mg/kg Total
Czech Rp	2005	40.4	30.6	0.4	1.4	10	102.8
	2006	57.8	26.5	0.3	1.3	9.6	112.6
	2007	50.6	16.1	0.5	1.2	7.4	100.5
	2008	53.4	22	0.6	1.7	6.8	113.6
	2009	46.9	24.9	0.6	1.6	6	106.4
	2010	37.6	22.6	0.6	1.5	7.5	94
	2011	38.2	16	0.5	1.8	5.8	83.3
Denmark	2005	12.1	14.1	0.2	0.2	4.9	45.6
	2006	12.5	13.4	0.2	0.2	4.4	44.7
	2007	14.4	13.9	0.3	0.1	5.2	46.9
	2008	14	13.9	0.2	0.3	4.9	46.5
	2009	15.7	15.8	0.2	0.3	5.9	52.9
	2010	14.7	12.8	0.07	0.3	5.7	47.5
	2011	12.4	14.3	0.08	0.2	4.4	42.7
Finland	2005	2.6	14	1.8	0.2	0.7	24.2
	2006	2.4	14.1	1.8	0.1	1.1	25.3
	2007	3.1	15.6	1.8	0.2	1.3	27.4
	2008	5.8	16.7	1.9	0.2	1.6	32
	2009	4.3	17.4	1.9	0.2	0.8	31.5
	2010	3.5	15.6	0.1	0.1	1.1	25.1
	2011	3.5	12.7	0.1	0.2	0.9	23.8
France	2005	85.2	13.9	1.1	2.8	12.9	169.5
	2006	78.5	14.7	1.1	3	13.6	164.4
	2007	87.2	14.4	1.2	2.5	12.2	172.9
	2008	75.9	13.5	1.1	2.2	12	154.1
	2009	64.6	14	1.1	1.6	10.7	141.2
	2010	62.2	11.9	0.4	1.6	10.6	132.3
	2011	51.6	11.1	0.5	1.4	9	117.2

L Garcia-Migura et al. Veterinary Microbiology 2014, 170: 1-9

Consommation ATB vétérinaire

Table 1
Milligrams of antimicrobials used to produce one kilogram of meat in the nine European countries reporting

Country	Year	Tétracyclines	Pénicillines	Céphalosporines	FQ	M
		mg/kg TET	mg/kg PEN	mg/kg CPH	mg/kg ON	mg/kg M
Czech Rep	2005	40.4	30.6	0.4	1.4	100.5
	2006	57.8	26.5	0.3	1.4	113.6
	2007	50.6	16.1	0.5	1.4	106.4
	2008	53.4	22	0.6	1.4	94
	2009	46.9	24.9	0.6	1.4	83.3
	2010	37.6	22.6	0.6	1.4	83.3
Denmark	2005	12.1	14.1	0.2	4.9	45.6
	2006	12.5	13.4	0.2	4.4	44.7
	2007	14.4	13.4	0.2	5.2	46.9
	2008	14	13.4	0.2	4.9	46.5
	2009	15.7	13.4	0.2	5.9	52.9
	2010	14.7	13.4	0.3	5.7	47.5
Finland	2005	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7
	2006	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7
	2007	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7
	2008	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7
	2009	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7
	2010	12.1	14.1	0.2	4.4	42.7

**CONSOMMATION 100 FOIS SUPERIEURE A
CELLE DE LA NORVEGE**

L Garcia-Migura et al. *Veterinary Microbiology* 2014, 170: 1-9

Take home message

- Résistance plasmidique ont un faible « fitness cost »
- Problématique complexe et multifactorielle
 - Nécessité de lutter contre les « volumes » au moins aussi important que de rétrécir les spectres
 - Monde vétérinaire
 - Agriculture
 - Médecine (communautaires +++)
 - Attention aux impacts sur les flores anaérobies
 - Attention à la pharmacocinétique des antibiotiques