

# **Contexte/enjeux historiques et actuels de la résistance aux antibiotiques**

**Vincent Jarlier**

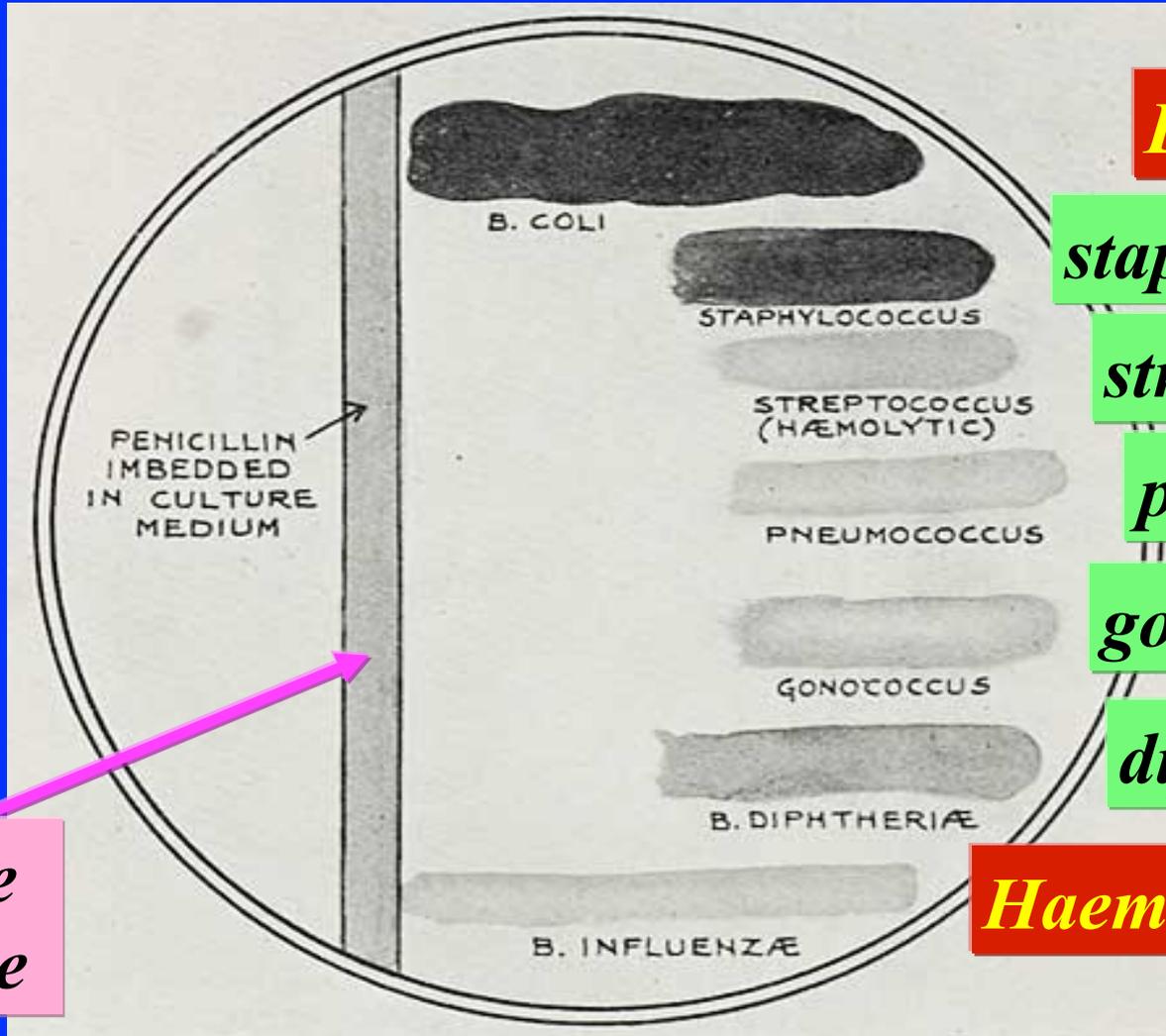
**Bactériologie-Hygiène**

**Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix**

**Délégué aux infections nosocomiales**

**Direction de la Politique Médicale, AP-HP**

# Pénicilline : dès le début, mise en évidence de la résistance naturelle



*E.coli*

*staphylocoque*

*streptocoque*

*pneumocoque*

*gonocoque*

*diphthérie*

*Haemophilus*

*Source de pénicilline*

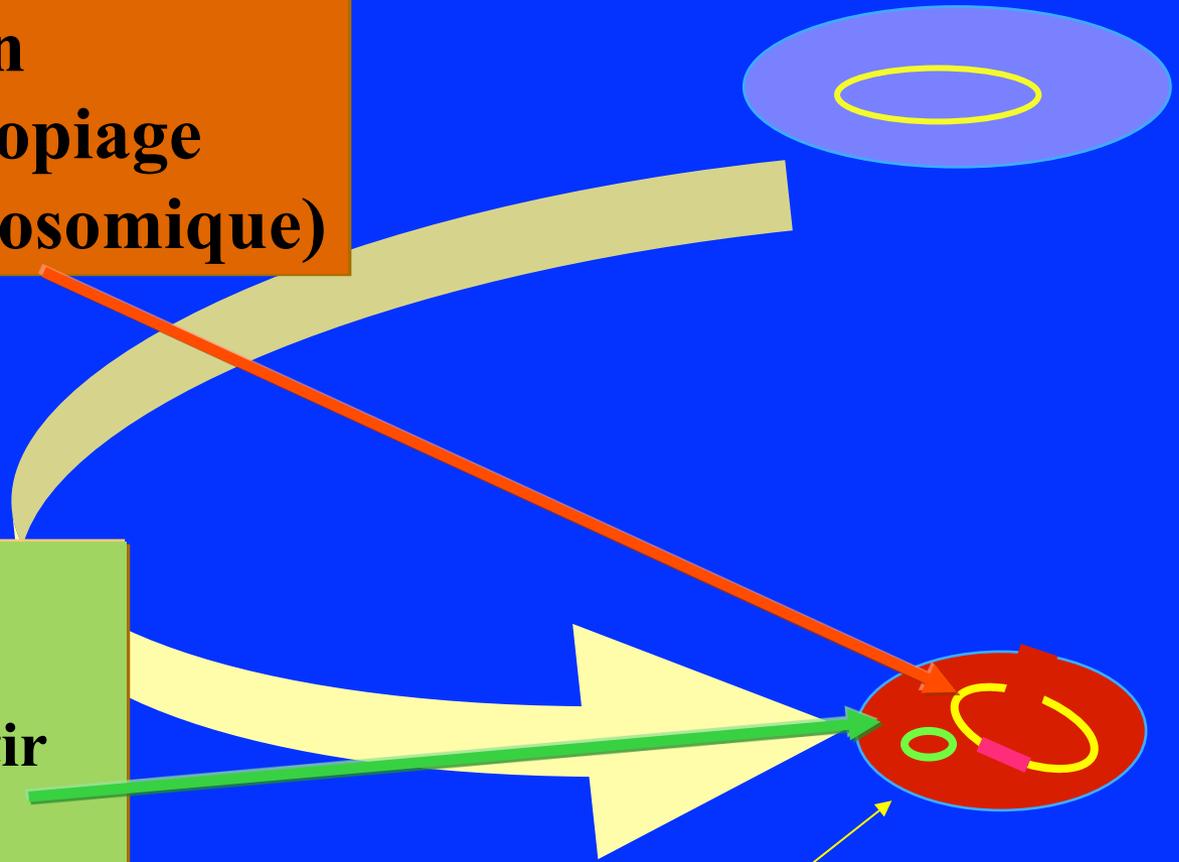
# Emergence de la résistance acquise

**Bactérie sensible**

**Mutation**  
(erreur de recopiage  
du génome chromosomique)

**Acquisition  
de gène étranger  
(plasmide...) à partir  
d'une bactérie R,  
(par ex. naturellement R)**

**Bactérie résistante**



# La résistance acquise suit de peu la mise sur le marché des antibiotiques

Antibiotique	Découverte/ Commercialisation	N années résistance acquise
Sulfamides	1908 1935	< 5
Pénicilline G	1929 1942	-3
Streptomycine	1944 1947	0
Tétracycline	1948 1952	0
Erythromycine	1952 1955	1
Vancomycine	1956 1972	16
Méticilline	1959 1961	0
Gentamicine	1963 1967	2
Acide nalidixique	1962 1964	2
Céphalosporines 3 <sup>ème</sup> gén.	1975 1981	1
Carbapénèmes	1976 1987	-2

# Le cercle infernal de l'acquisition de résistances

**Bactérie résistante  
1er + 2ème ATB**

**Acquisition  
R au 3ème  
ATB**

**Acquisition R  
au 2ème ATB**

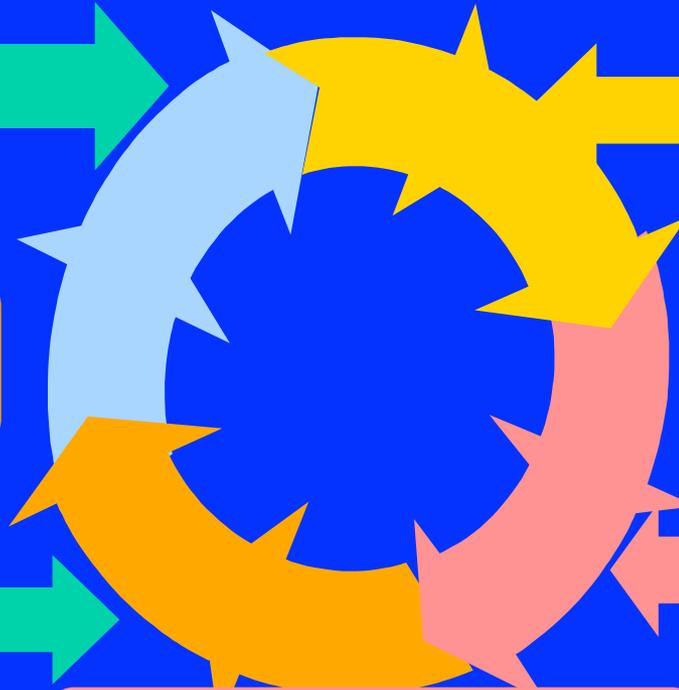
**Pression  
sélection  
3ème  
ATB**

**Pression sélection  
par 2ème ATB**

**Transmission  
bactérie R+R  
à autre patient**

**Usage 2ème ATB**

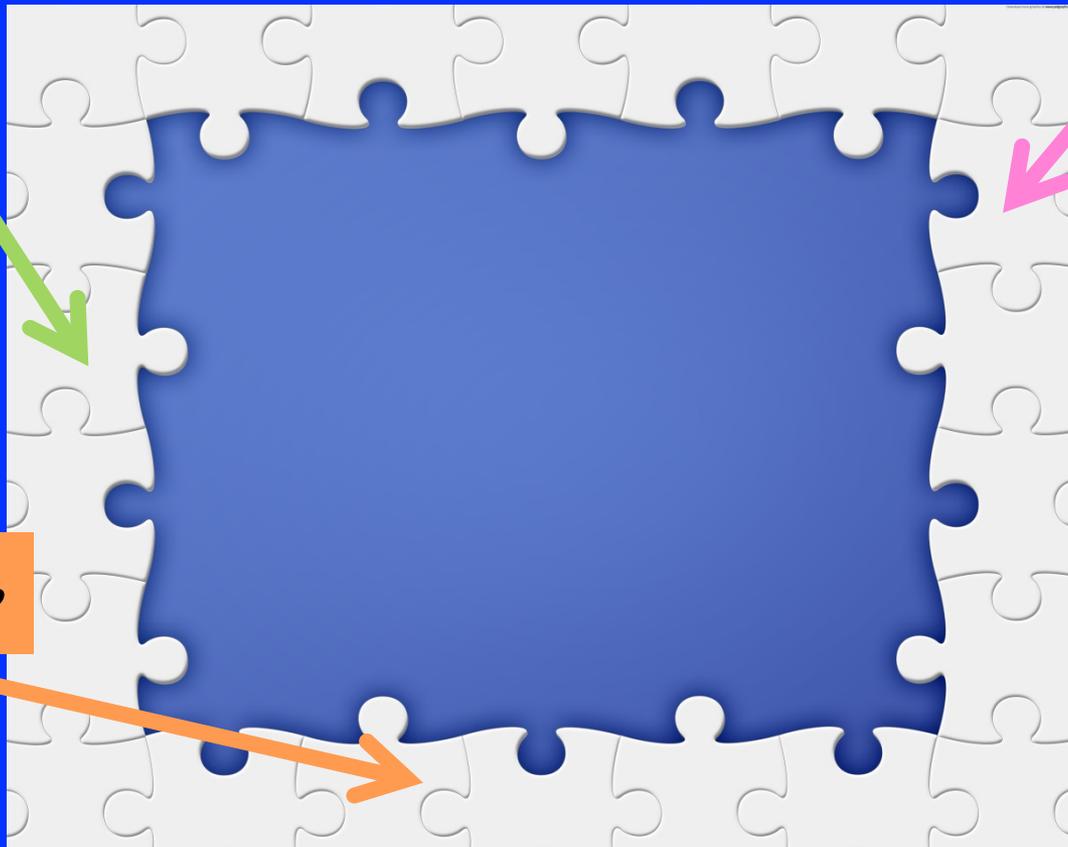
**Usage 3ème  
ATB chez  
nouveau  
patient**



# Du stade de quelques résistances...

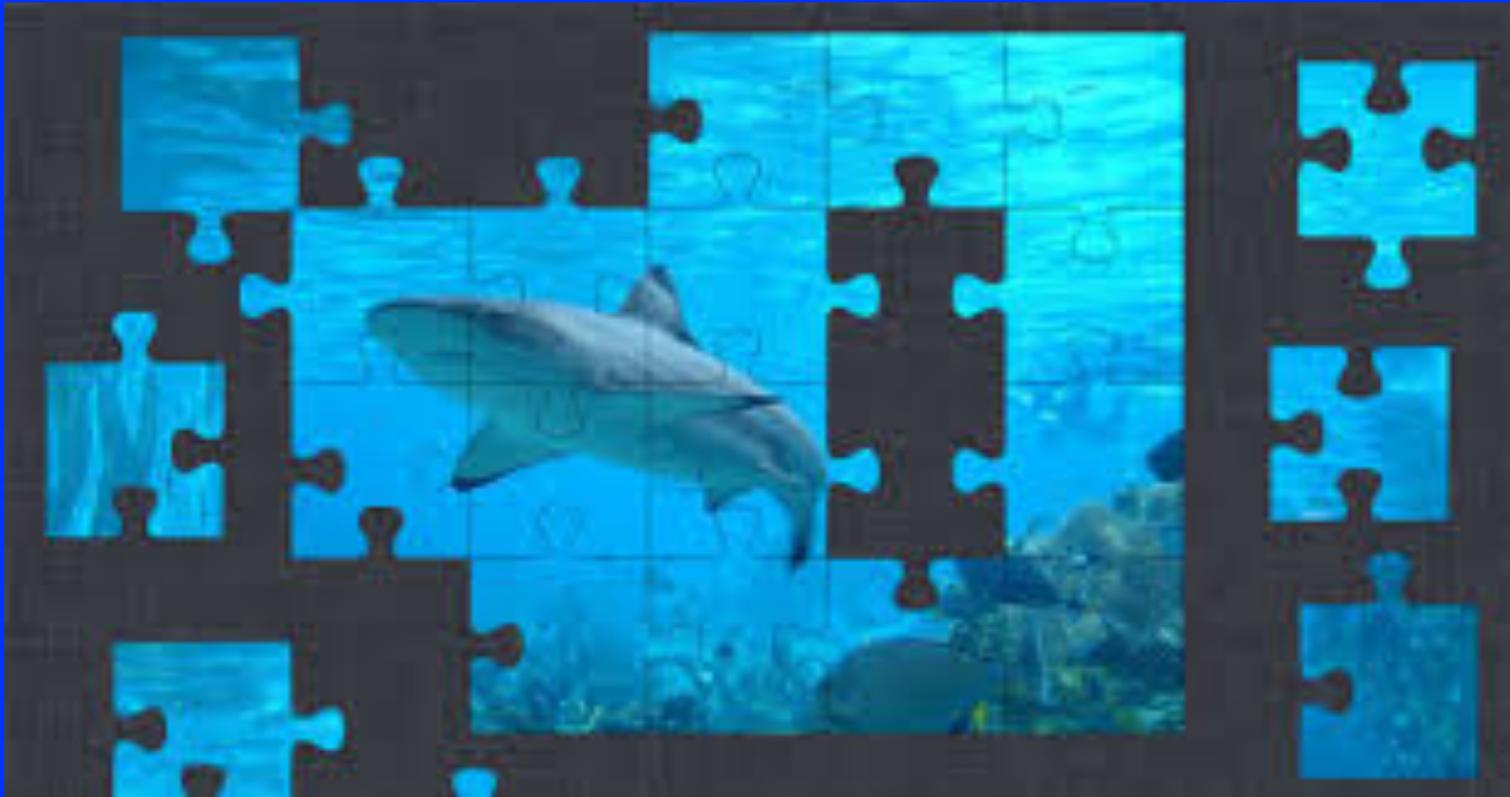
*sulfamides*

*tétracycline*

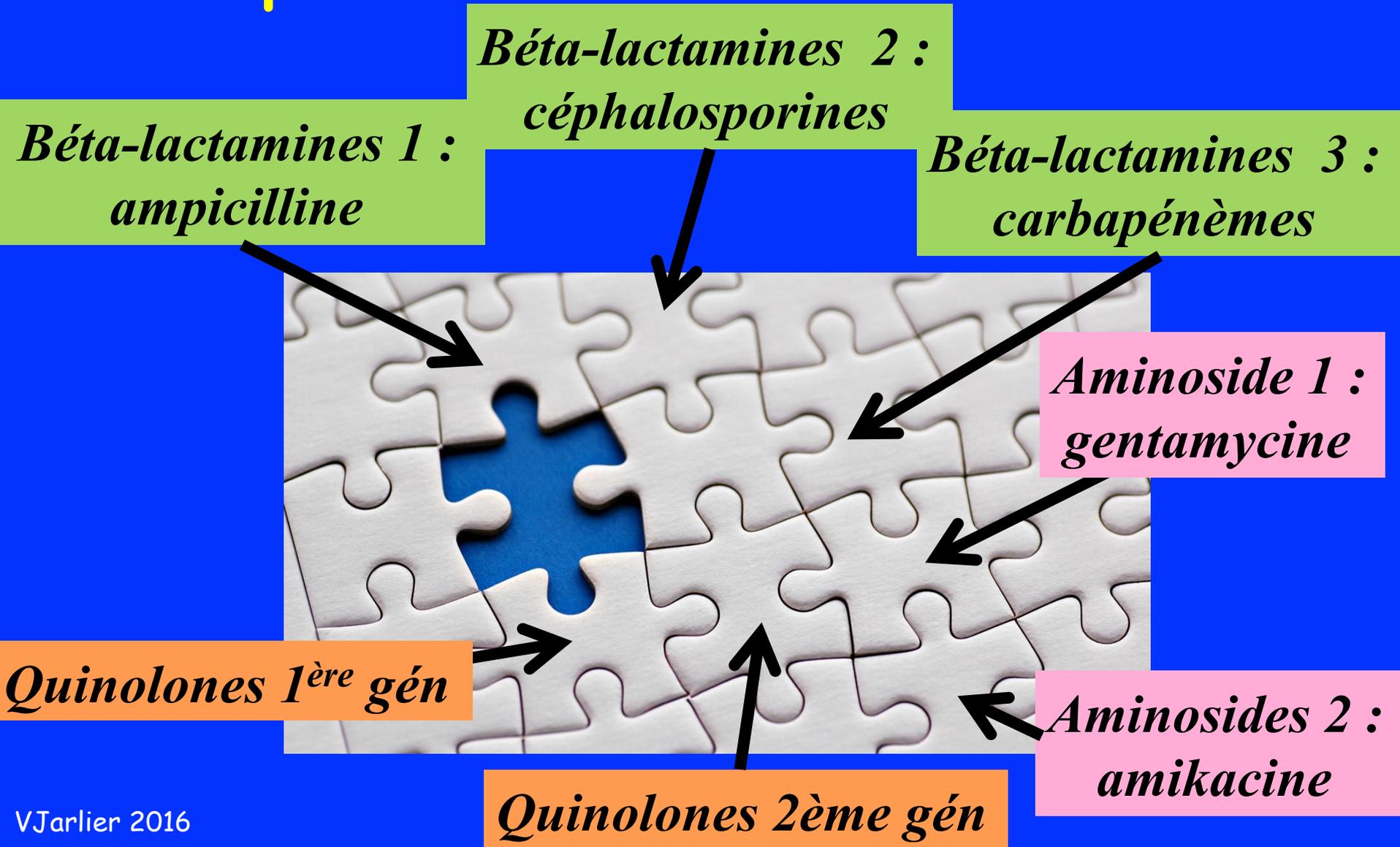


*ampicilline*

...à la multirésistance...



# ... puis l'ultrarésistance !!



... et la dernière pièce ??

*colistine*



*Lancet Infect Dis 2016;  
16: 161-68*

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

# Principales (quantitativement) bactéries multirésistantes en médecine humaine :

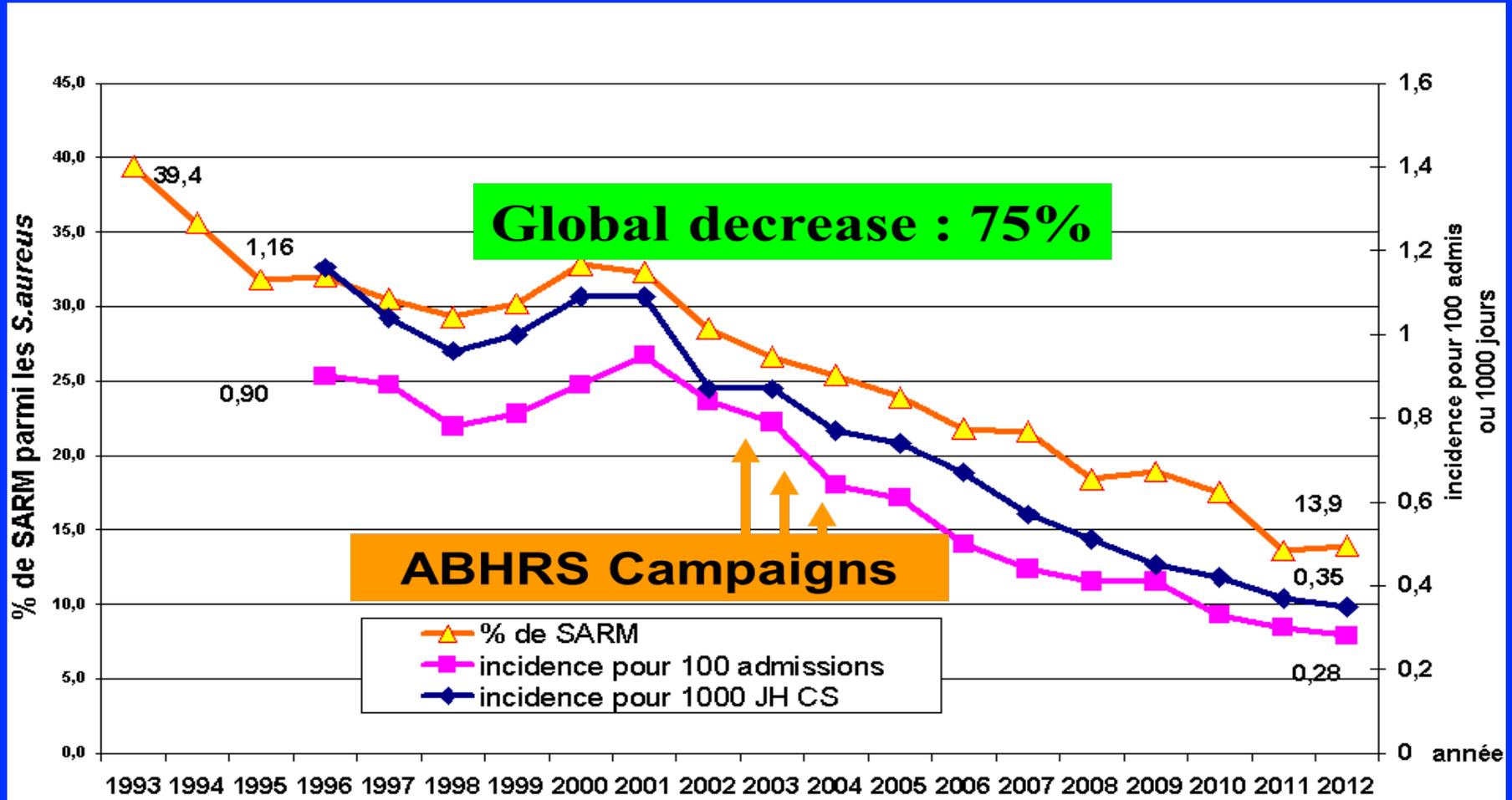
- staphylocoque doré
- entérobactéries

(famille de *Escherichia coli*)

**% *Staphylococcus aureus* multirésistants  
(SARM) en Europe 1990-1991  
(43 hôp, 7.354 souches)**

<b>Pays</b>	<b>%</b>	<b>Pays</b>	<b>%</b>
<b>Denmark</b>	<b>0,1</b>	<b>Austria</b>	<b>21,6</b>
<b>Sweden</b>	<b>0,3</b>	<b>Belgium</b>	<b>25,1</b>
<b>Netherland</b>	<b>1,5</b>	<b>Spain</b>	<b>30,3</b>
<b>Switzerland</b>	<b>1,8</b>	<b>France</b>	<b>33,6</b>
<b>Germany</b>	<b>5,5</b>	<b>Italy</b>	<b>34,3</b>

# % MRSA in *S.aureus* and MRSA incidence Acute care hospitals of Paris area (AP-HP) (n=38) 1993-2012



# MRSA in Europe (% in *S.aureus*) in bacteremias EARSS 2001-2014

45%

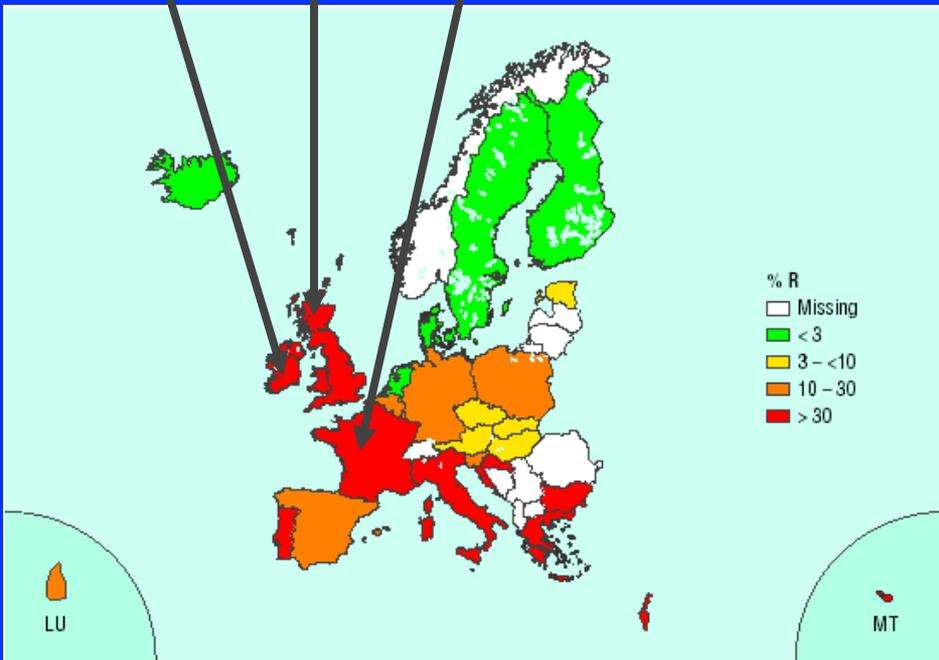
42%

33%

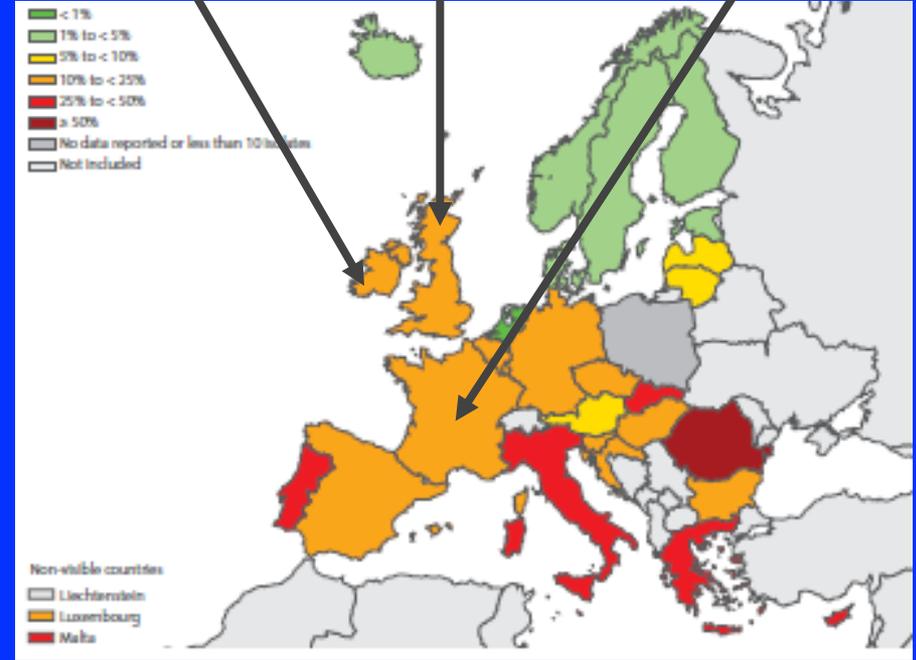
19%

11%

17%



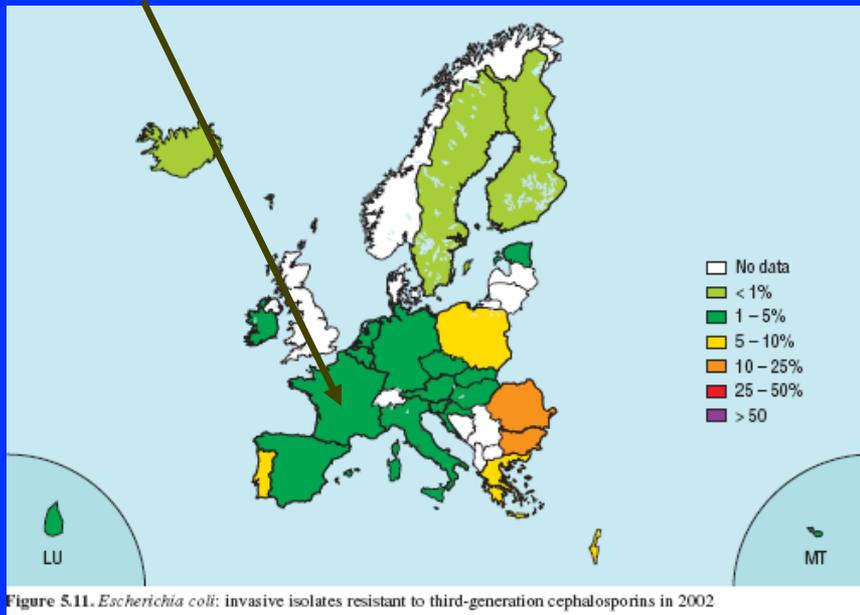
2001



2014

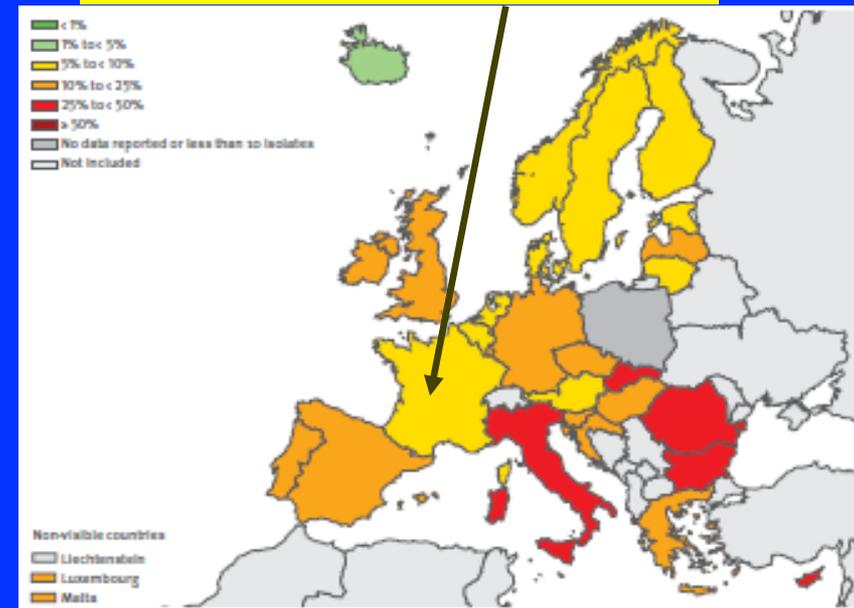
# EARS-net : E.coli resistant to 3rd gen. cephalosporins (%) in bacteremias

1%



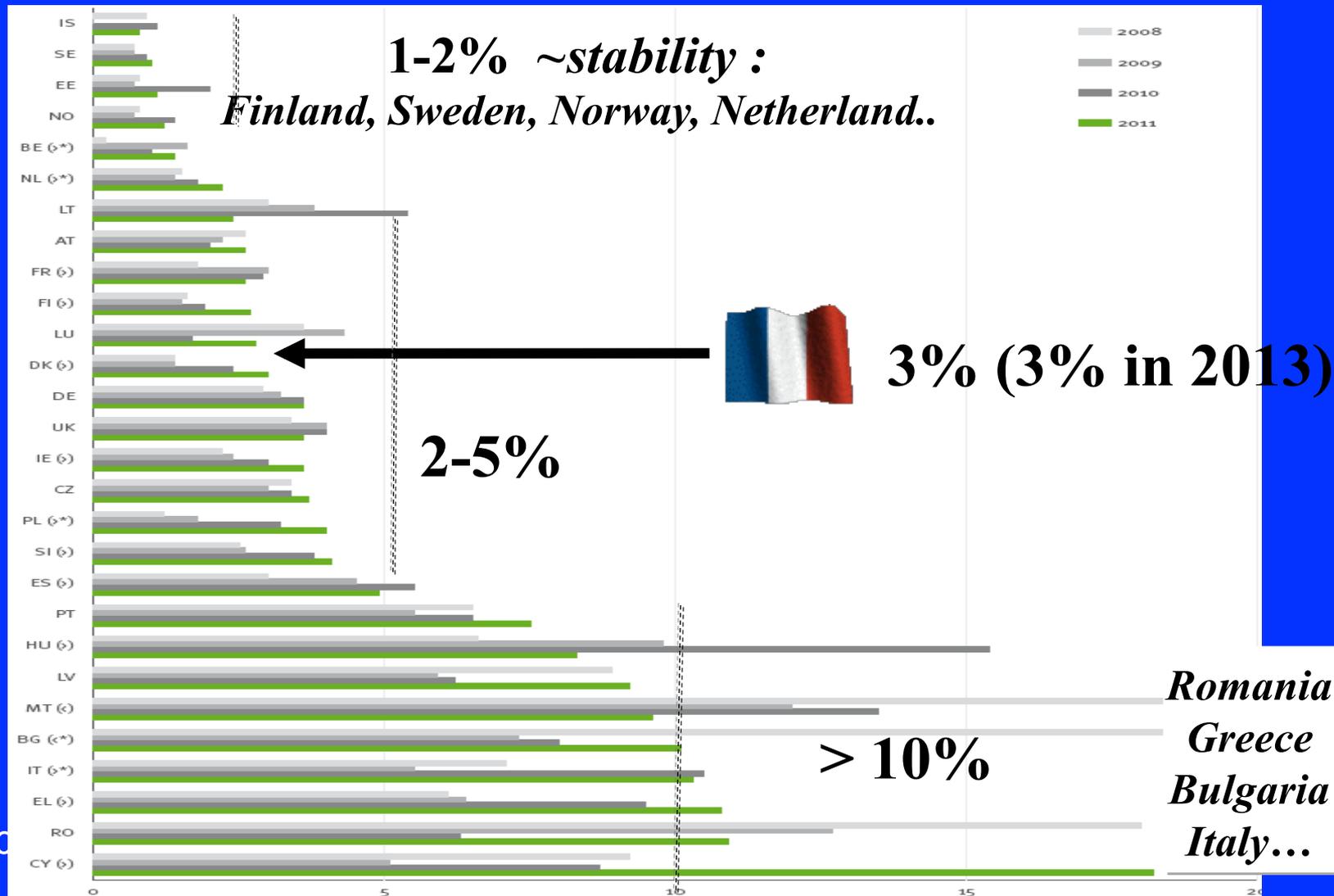
2002

9.9 %  
(3/4 = ESBL)



2014

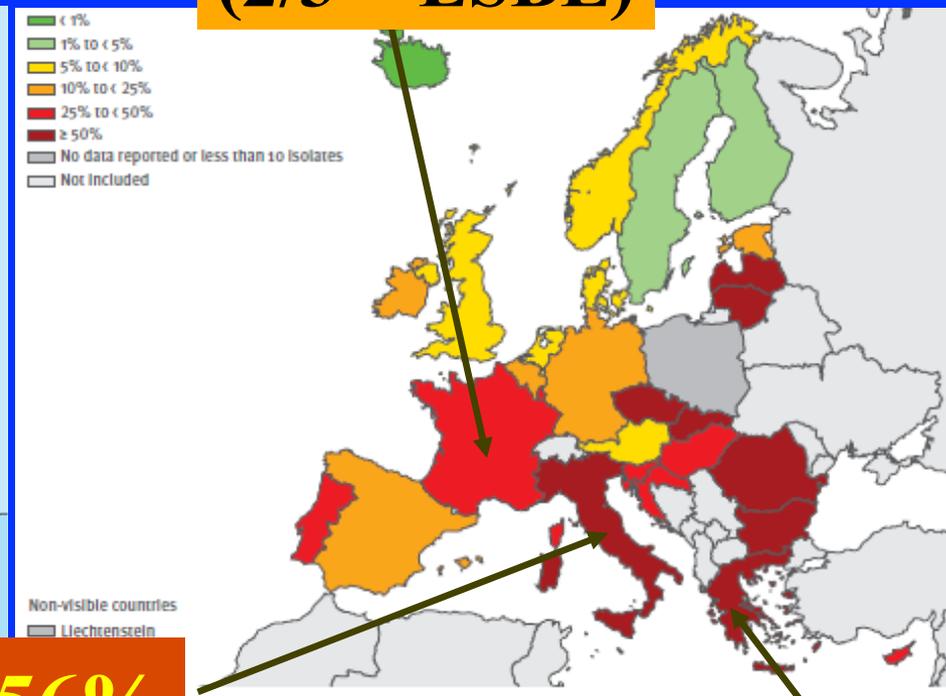
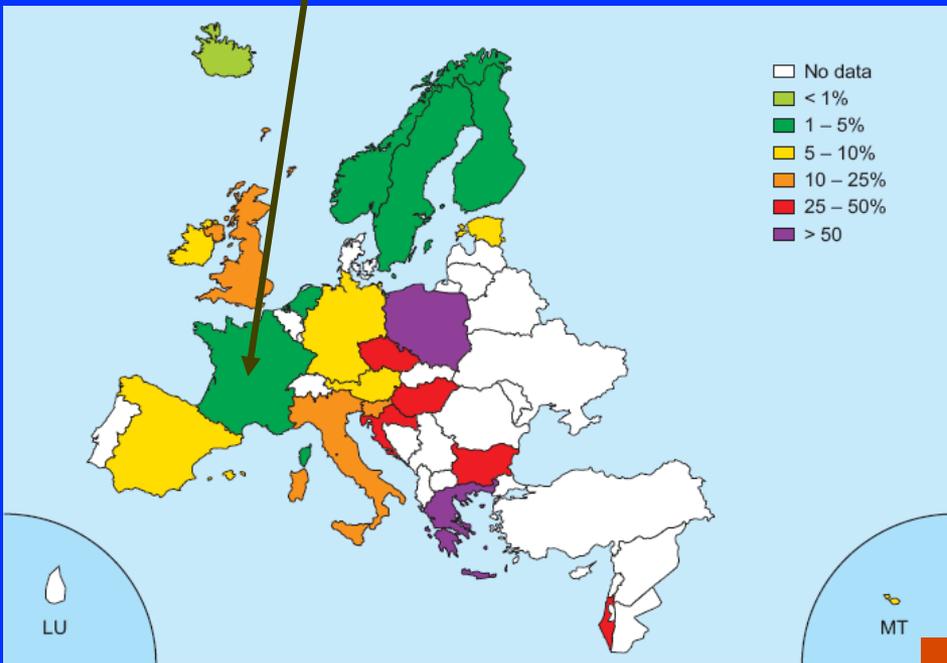
# % R 3rd gener. Cephalosporins + FQ + aminoglycosides in *E.coli* bacteremias in Europe, EARS-net 2008-11



# EARS-net : K.pneumoniae resistant to 3rd generation cephalosporins in bacteremias

4%

29%  
(2/3 = ESBL)



56%

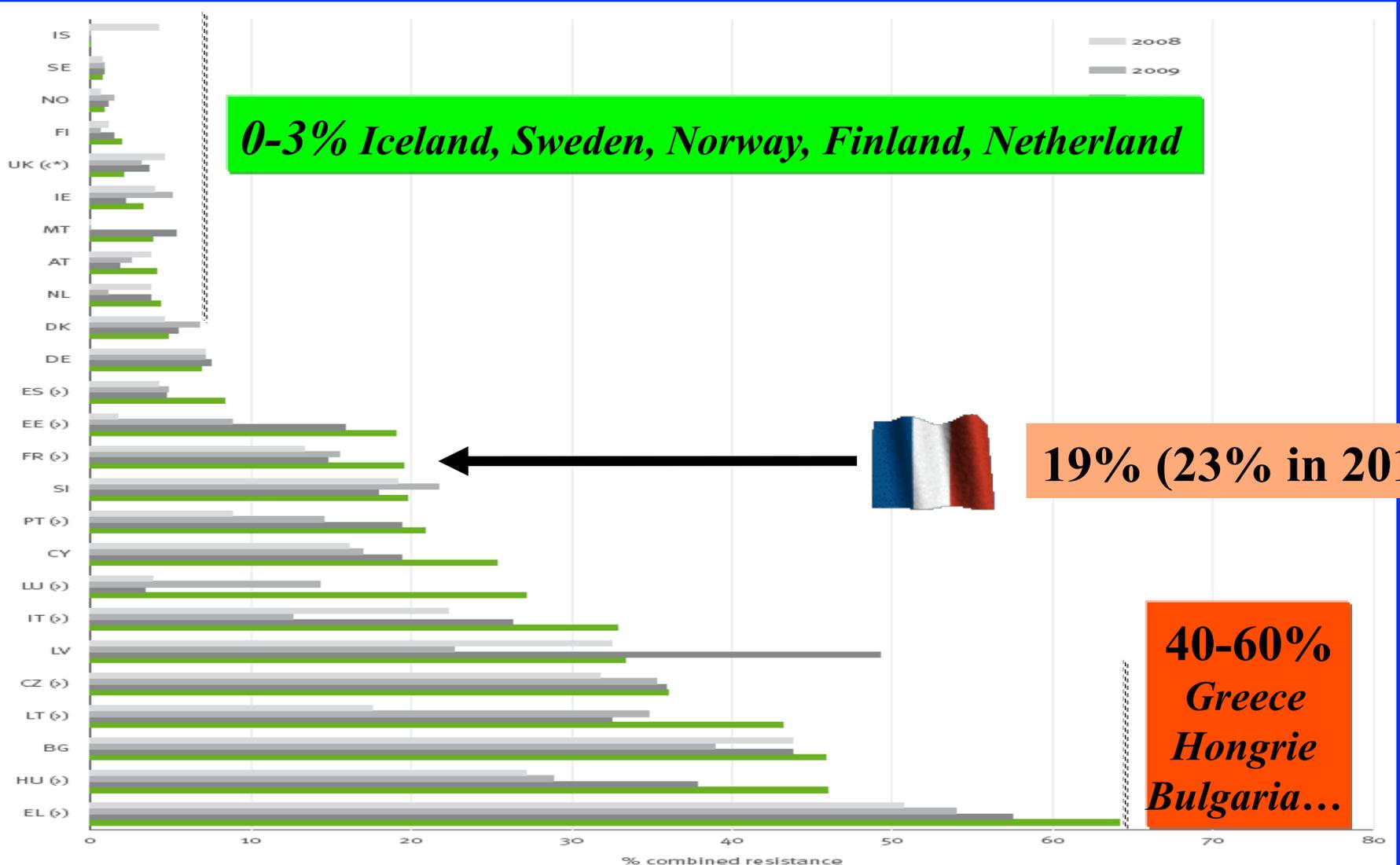
72%

2005

2014

Figure 4.22. *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to third generation cephalosporins in 2005

# % R 3rd gener. Cephalosporins + FQ + aminoglycosides in *K. pneumoniae* bacteremias in Europe, EARSS 2008-11



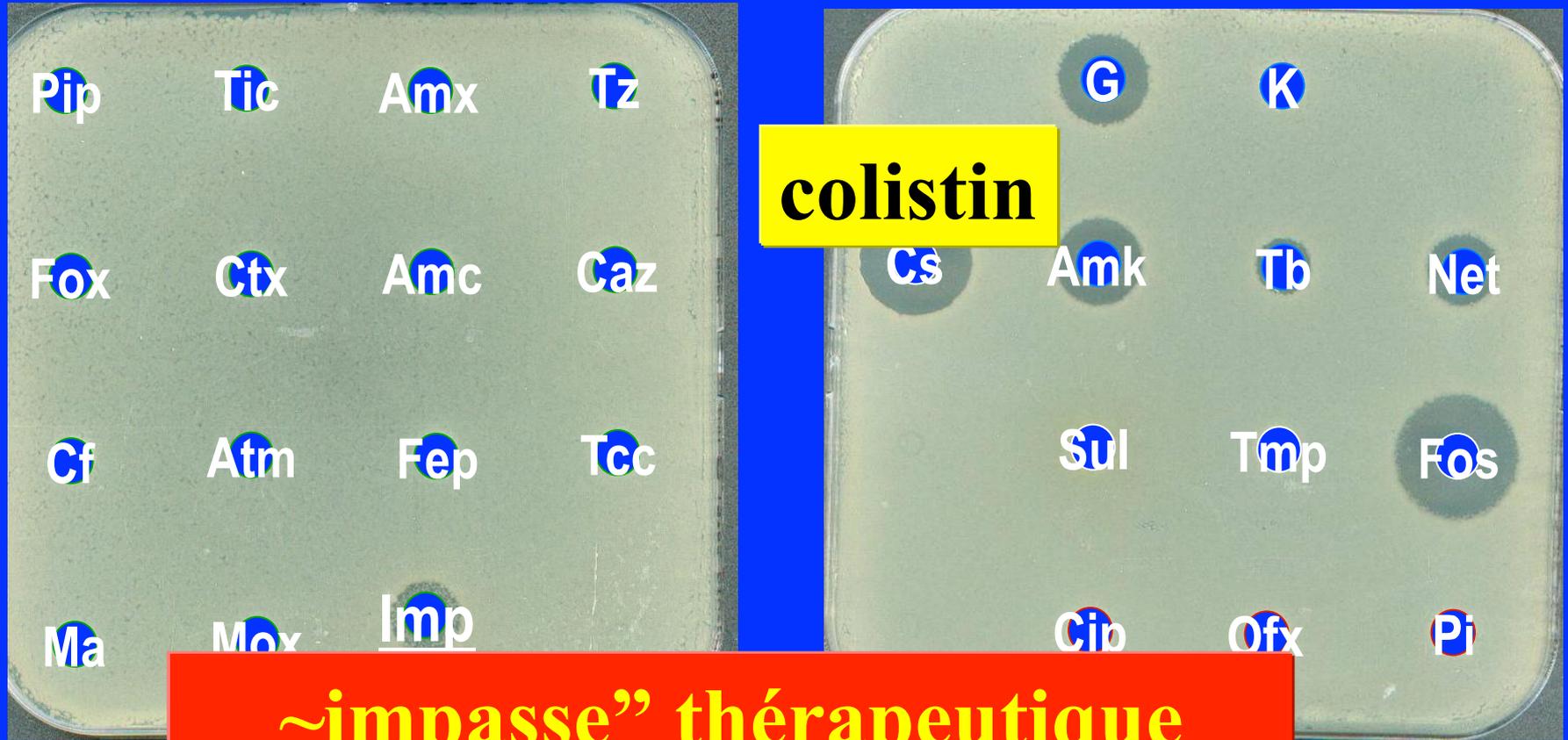


## Extrapolations France 2013

- à partir des données d'incidence et du nombre de JH dans les ES français (122 millions en 2013)
- nombre de cas d'infections à SARM :
  - total : 31 000 à 45 000
  - bactériémies : 4 000 à 5 000
- nombre de cas d'infections à EBLSE :
  - total 40 000 à 83 000
  - bactériémies 4 000 à 9 000

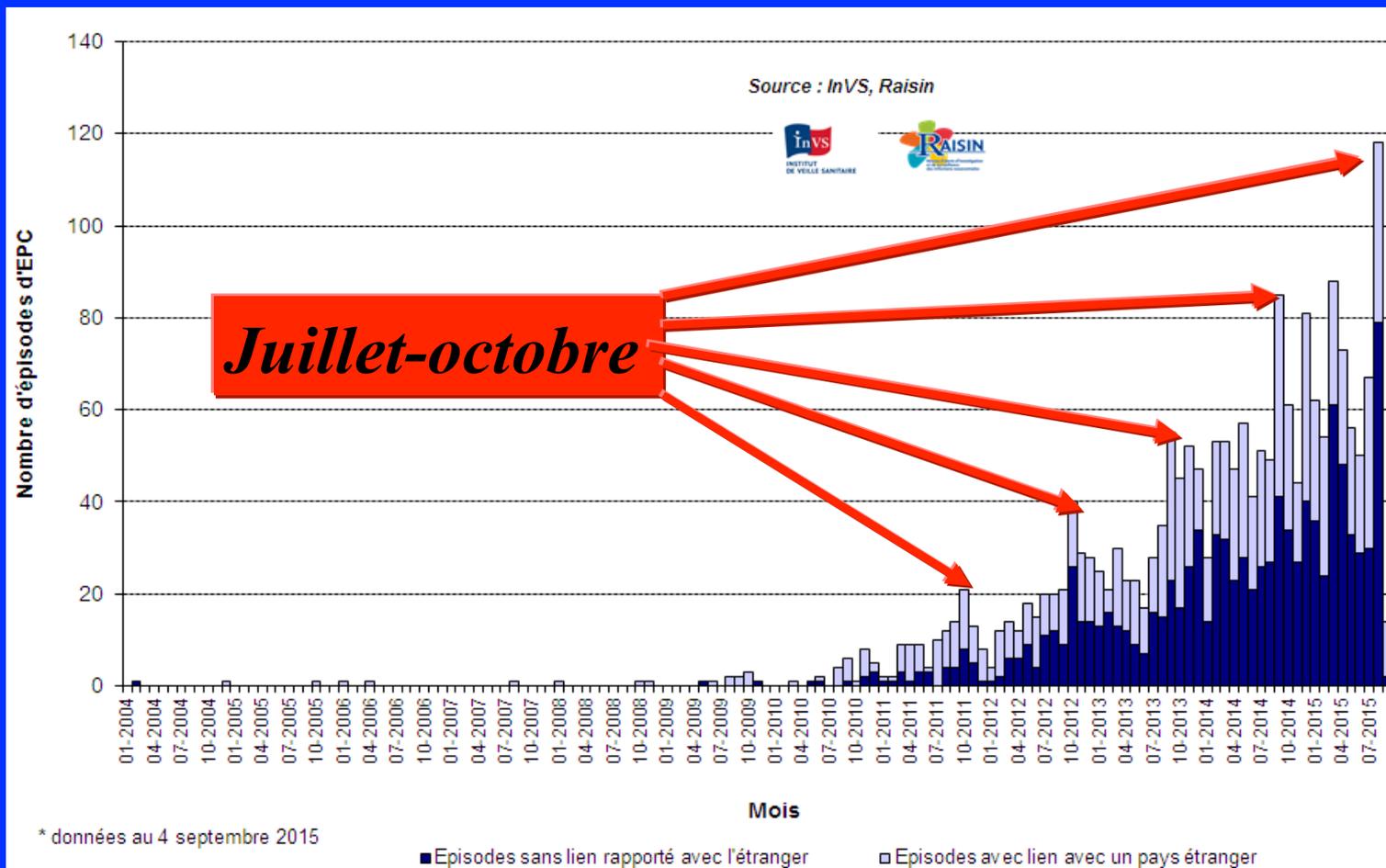
# Vers l'impasse thérapeutique pour les infections à entérobactéries

Hôpital parisien, 2004  
*Klebsiella pneumoniae* VIM-1 + SHV-5  
(cas index : transfer d'Athènes)



~impasse" thérapeutique

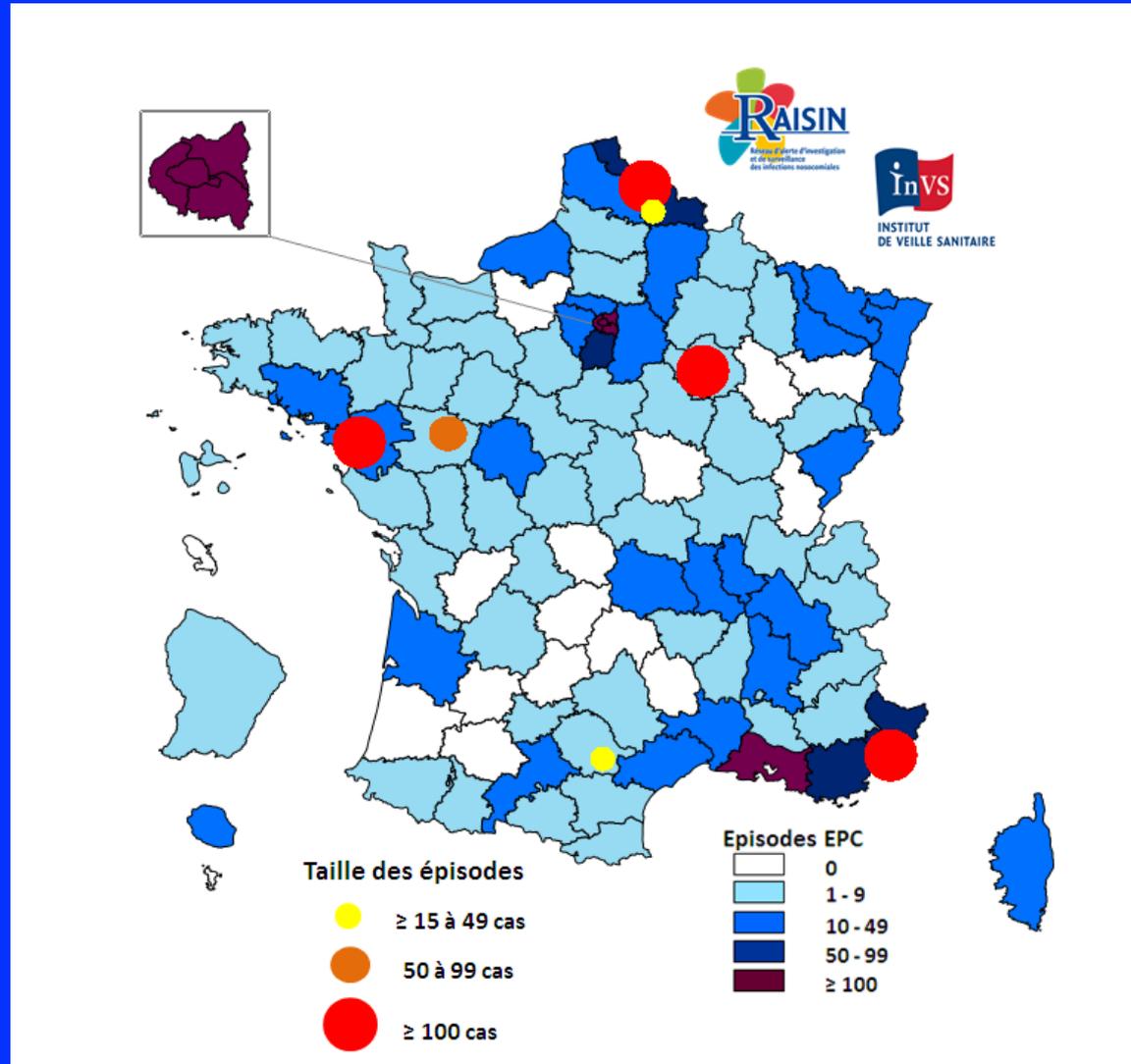
# Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par carbapéménase (EPC) France 2004 - septembre 2015 (n=2026)



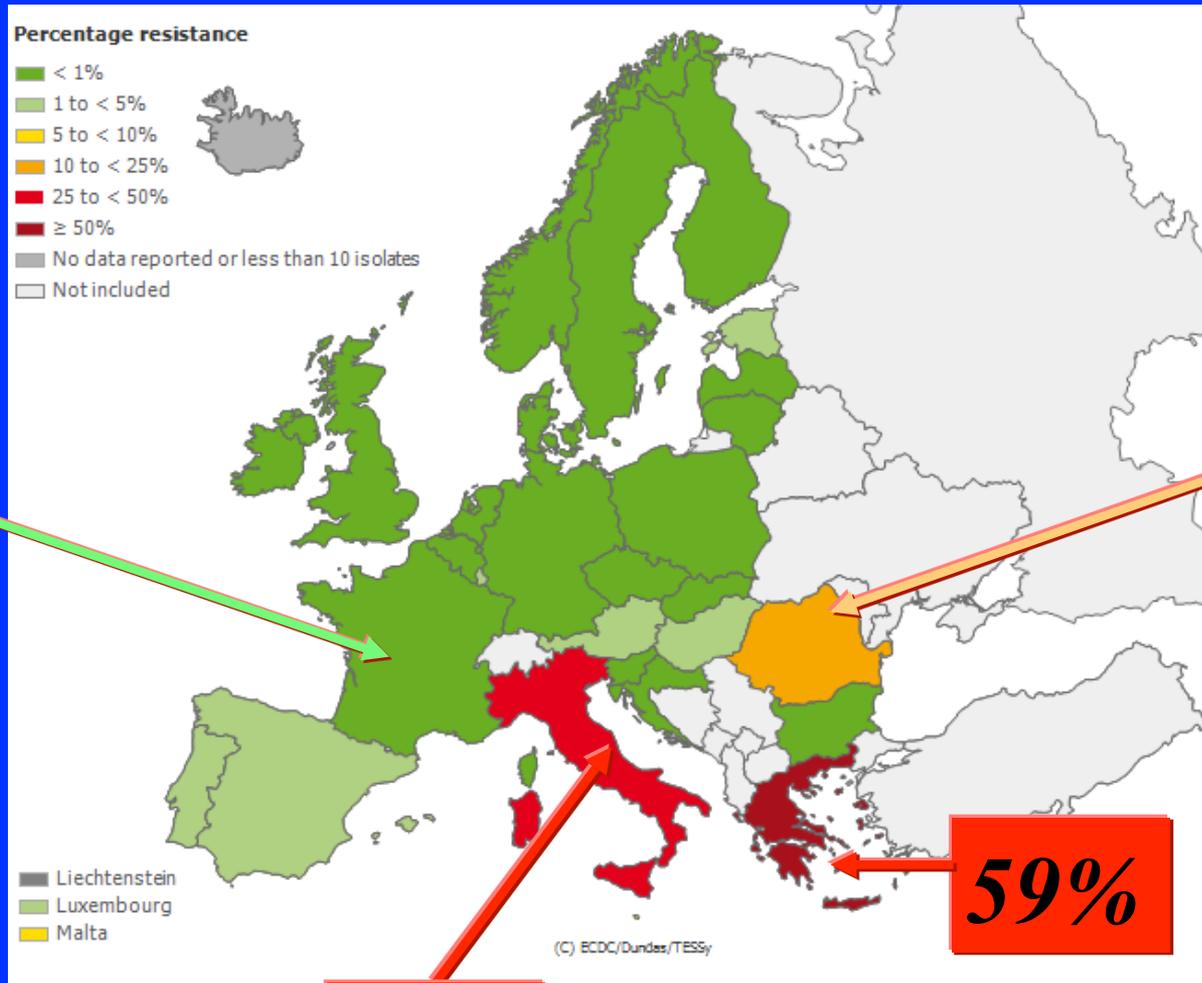
# Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2015, par département

## Taille des épisodes les plus importants (N = 7)

### Bilan au 4 septembre 2015 (N= 1 866 épisodes)



# % de résistance aux carbapénèmes Chez *Klebsiella pneumoniae* (bactériémies) Europe 2012/3



<1%

20%

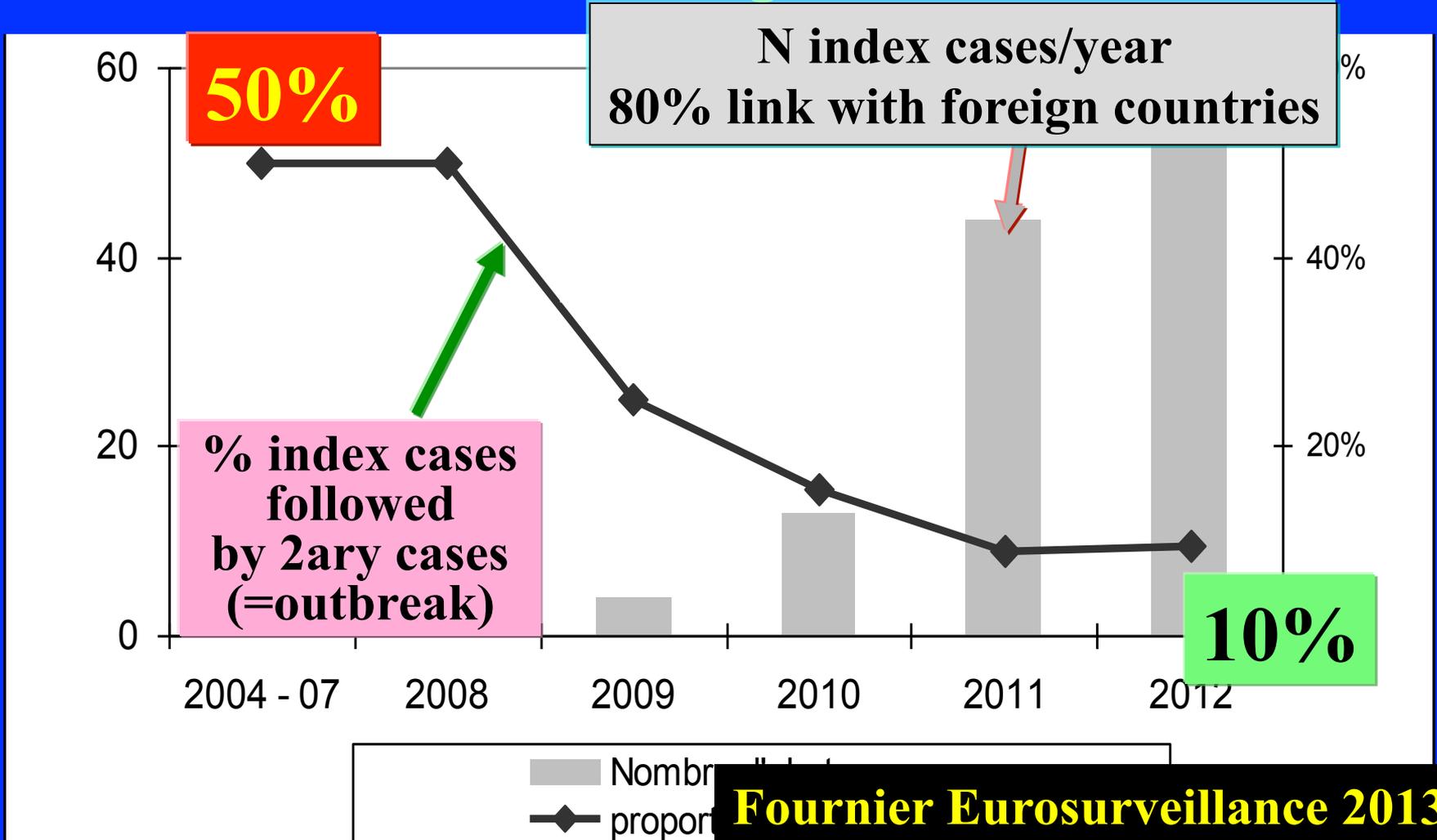
34%

59%

# Distribution (%) des évènements EPC France 2004-Mars 2015 liens avec pays étrangers

<b>Pays</b>	<b>N évènements</b>	<b>carbapéménases</b>
<b>Maroc</b>	185	OXA (NDM)
<b>Tunisie</b>	84	OXA (NDM)
<b>Algérie</b>	105	OXA
<b>Inde</b>	59	NDM (OXA)
<b>Grèce</b>	35	KPC (VIM)
<b>Egypte</b>	43	OXA (NDM)
<b>Italie</b>	29	KPC (VIM)
<b>Turquie</b>	32	OXA
<b>Libye</b>	21	OXA
<b>Sénégal</b>	21	OXA
<b>Roumanie</b>	17	OXA (NDM)

Progressive control (2004-2012)  
of CPE at AP-HP institution  
38 hospitals in Paris region  
23,000 beds, serving 12 millions inhab.



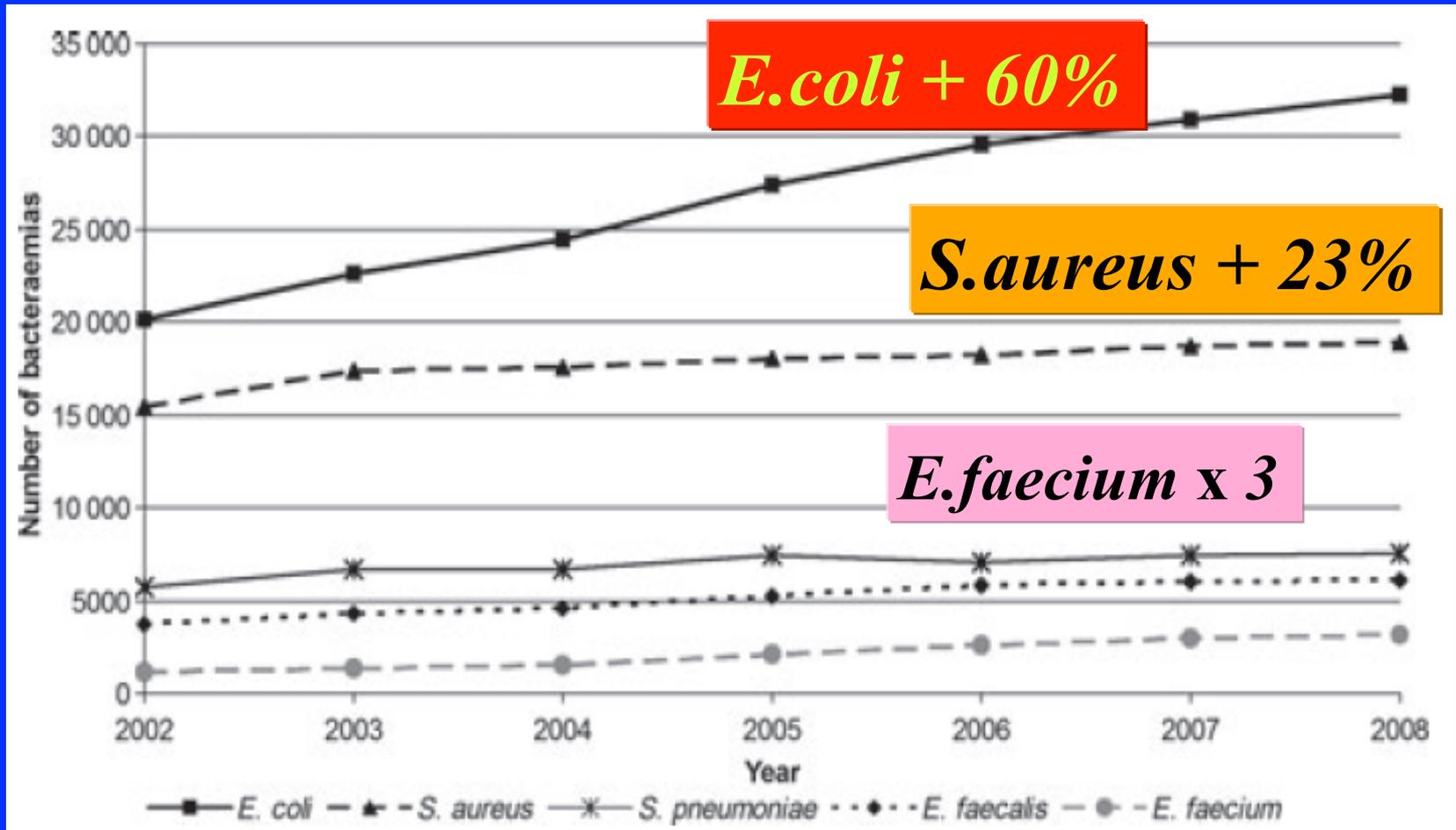
**Fournier Eurosurveillance 2013**

**Outbreak and 2ary cases according to measures implemented within 2 days after admission of a CPE index case  
APHP, 2010-2014**

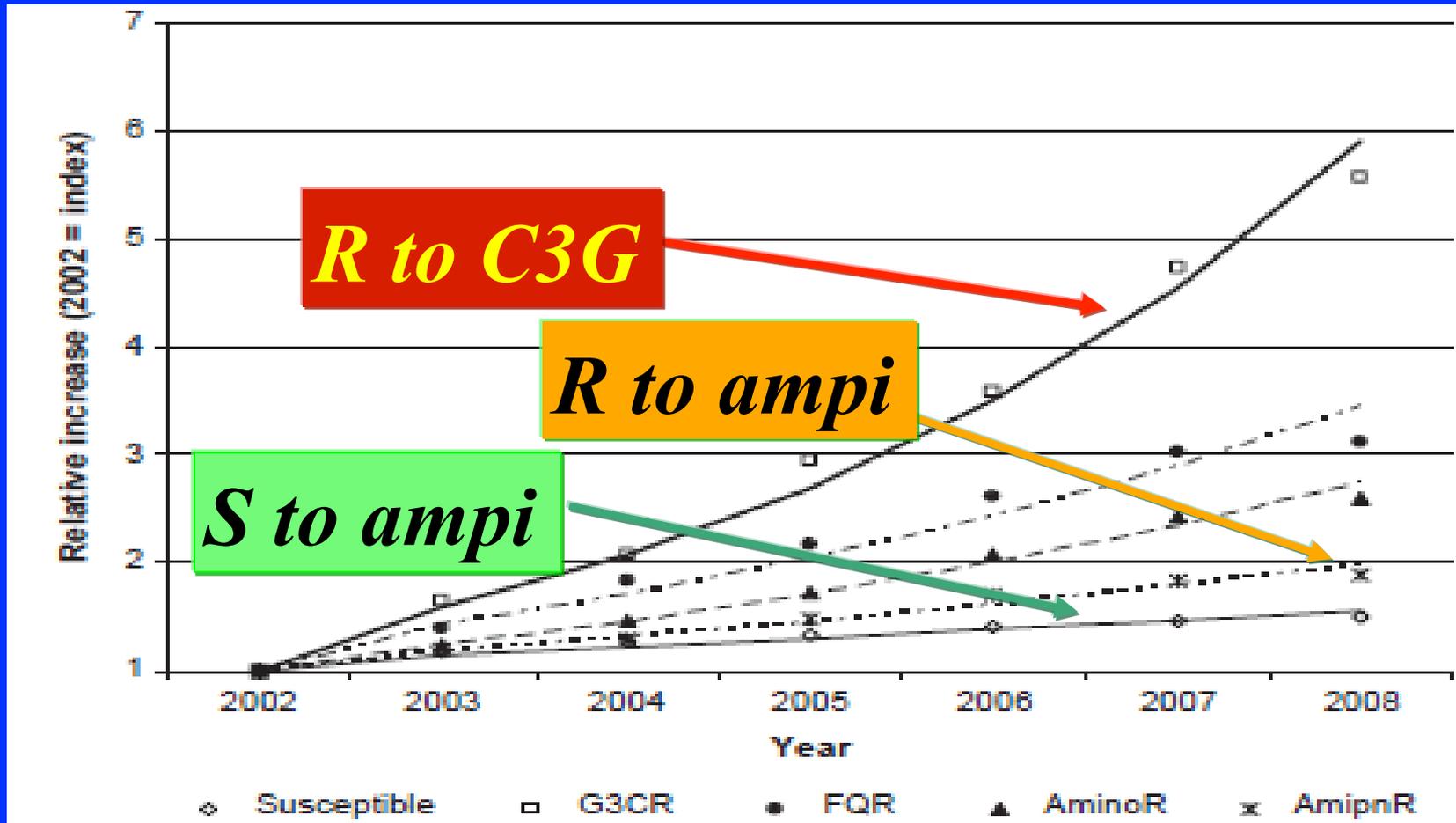
	<b>Dedicated nursing staff</b>	<b>Barrier precautions</b>	<b>Standard precautions</b>	<b>p</b>
<b>% outbreaks</b>	<b>3%</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b>	<b>0.07</b>
<b>% 2ary cases in all cases</b>	<b>3%</b>	<b>13%</b>	<b>22%</b>	<b>0.0016</b>

**Fournier 2016 submitted**

# Trends in bacteremias in Europe (labs constently reporting 2002-08)

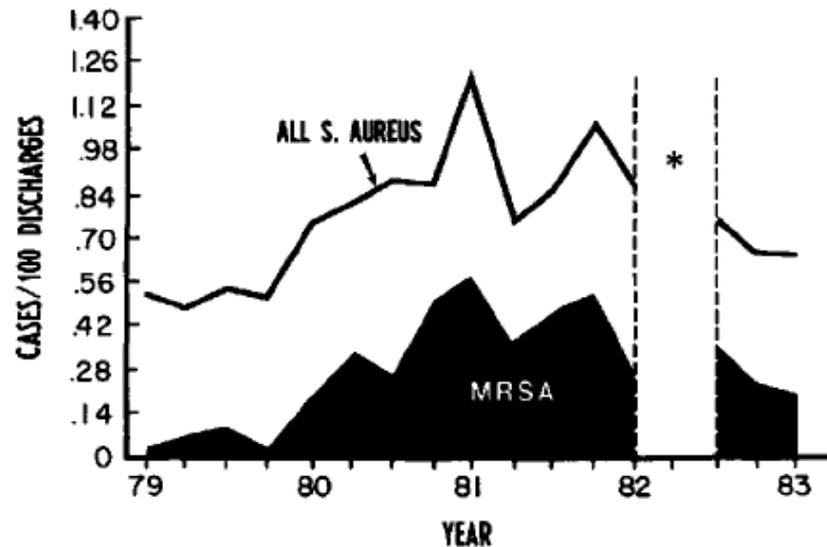


# Trends (relative increase) of *E.coli* bacteraemias by pattern of resistance in Europe (labs consistently reporting 2002-08)



JOHN M. BOYCE, REBECCA L. WHITE,  
EMILY Y. SPRUILL

*Department of Infection Control, University of  
Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi*

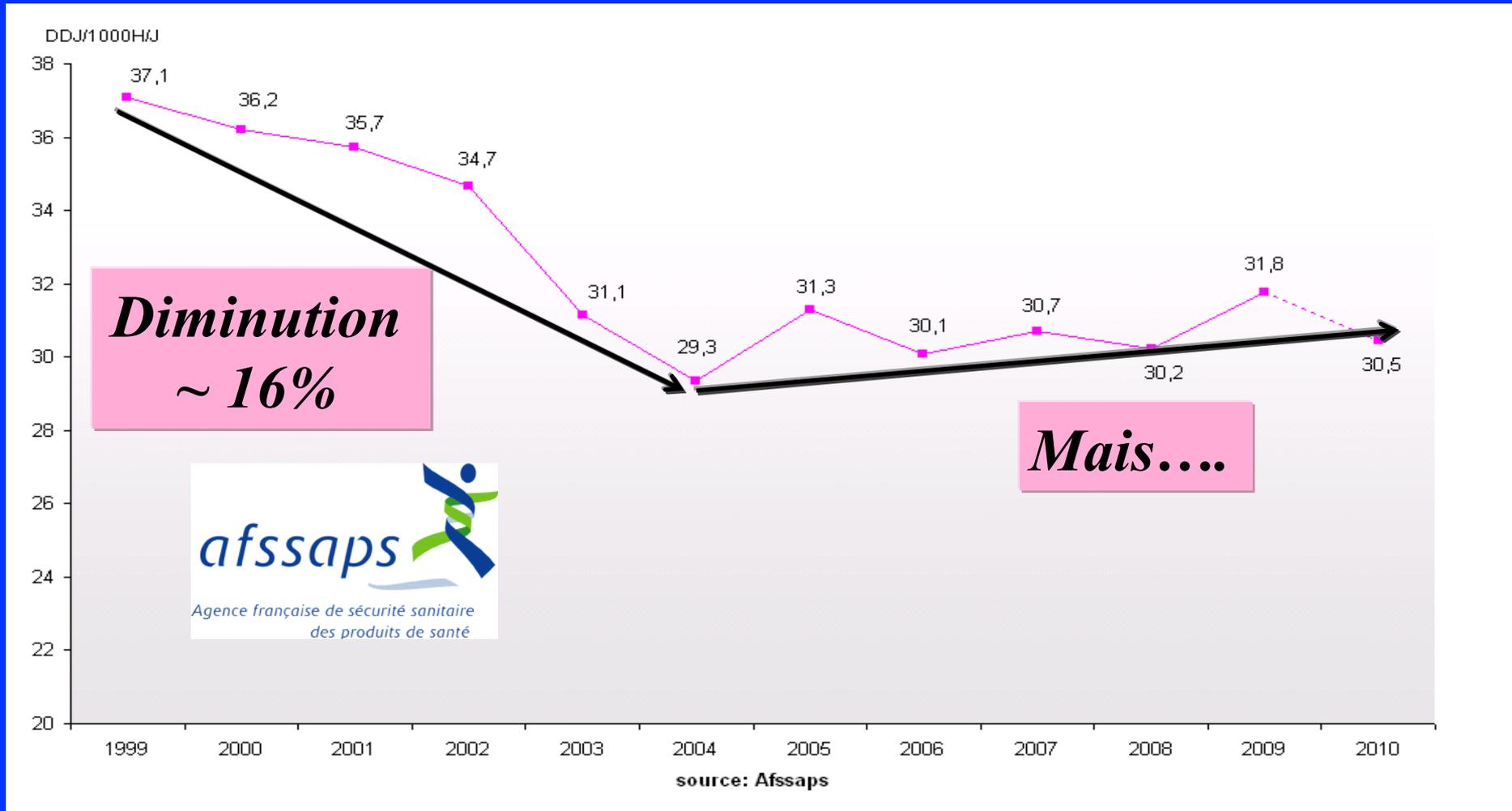


**Legend.** Incidence of nosocomial *Staphylococcus aureus* infections at the University of Mississippi Medical Center, January 1979–March 1983. Standard criteria for defining nosocomial infections and for identifying *S aureus* were used throughout the study period, and no changes were made in surveillance techniques. Hospital-wide prevalence surveys to identify patients with *S aureus* were not conducted. The asterisk indicates the period not surveyed. MRSA = methicillin-resistant *S aureus*.

Diminuer  
la pression de sélection  
par les antibiotiques →  
diminuer leur  
consommation



# Evolution de la consommation d'antibiotiques France 1999-2010



# Campagnes

## Pour diminuer la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris 2006-2015

**LES ANTIBIOTIQUES  
C'EST PAS AUTOMATIQUE**

**Mieux utiliser les antibiotiques pour préserver leur efficacité.**

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

**ANTIBIOTHÉRAPIE,  
JE RÉÉVALUE**

Toute antibiothérapie doit être **réévaluée à 48h**

Dans la grande majorité des infections, **il est inutile de prolonger l'antibiothérapie au-delà de 7 jours**

Moins prescrire d'antibiotiques pour préserver leur efficacité.

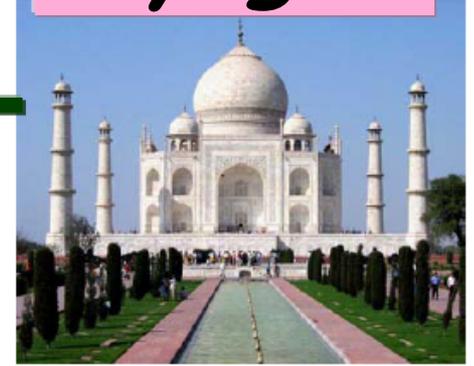
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Diminuer  
les transmissions  
croisées  
→ hygiène, sanitation

# Circulation des entérobactéries résistantes: transmission croisée

**Effluents**

**voyages**



travel

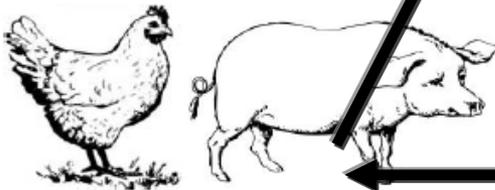
**alimentation**



**Homme**

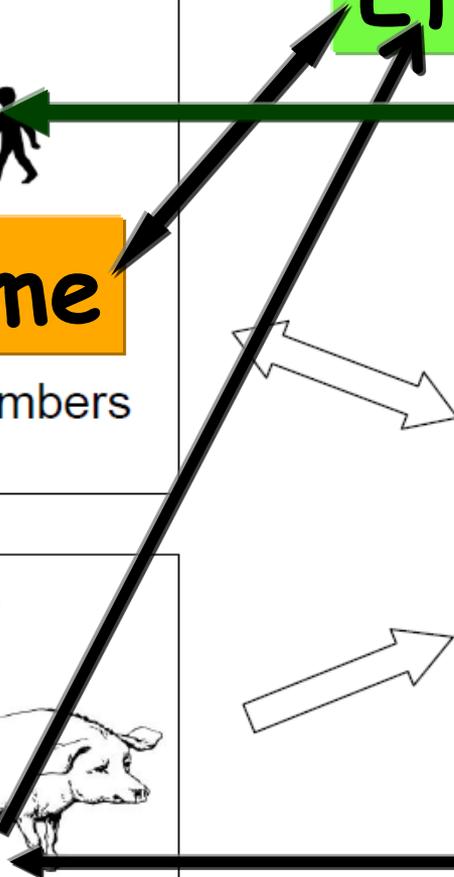
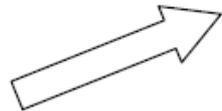
household members  
& pets

animals

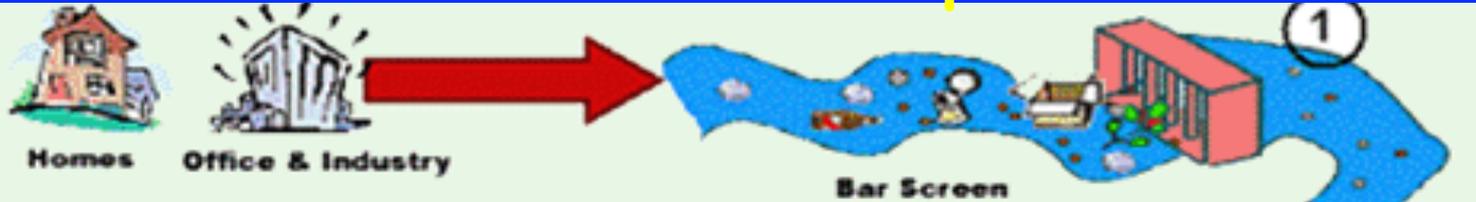


**Elevage**

**Hôpital**



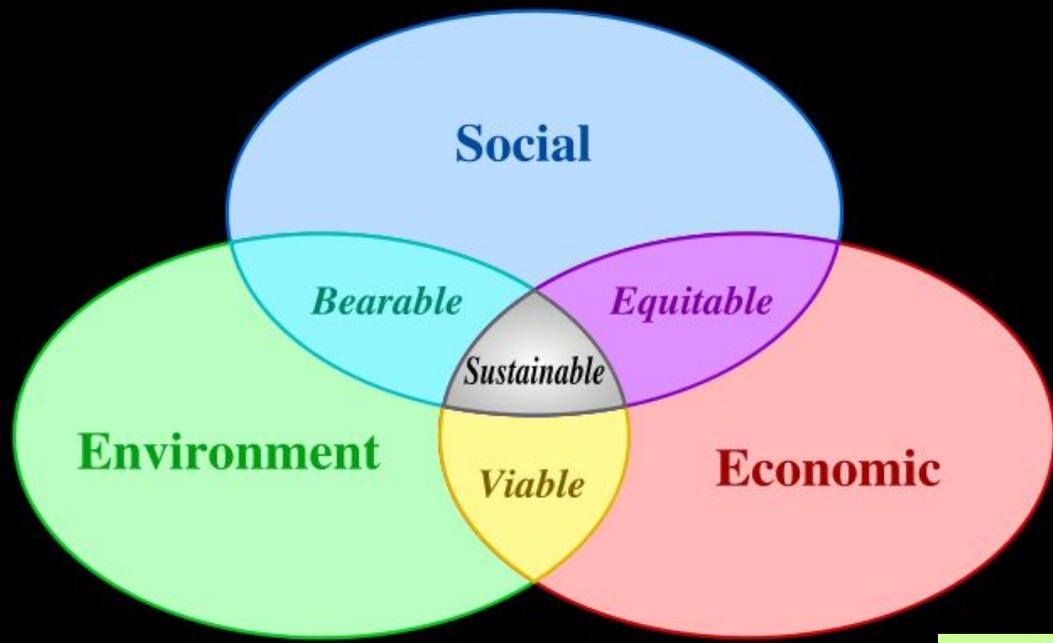
# Traitement de l'eau : devenir en aval des stations d'épuration



Eau pour agriculture ou vers rivières



Engrais pour agriculture



# Sustainable development

- Water & Forest
- Global warming
- Antibiotics

