

Les antibiorésistances : comment éviter de les générer ?

Marie-Cécile Ploy

UMR Inserm 1092 RESINFIT – Université de Limoges
Joint Action AMR and HCAI, Inserm, France



Carrefours de l'innovation
agronomique

21 juin 2018 | Lycée Descartes | TOURS



Résistance NATURELLE ou CONSTITUTIONNELLE

Caractère chromosomique

- concerne toutes les souches d'une même

espèce

Ex : - anaérobies et aminosides

- *Pseudomonas aeruginosa* et amoxicilline

Spectre d'activité d'un antibiotique

- liste des espèces sensibles à

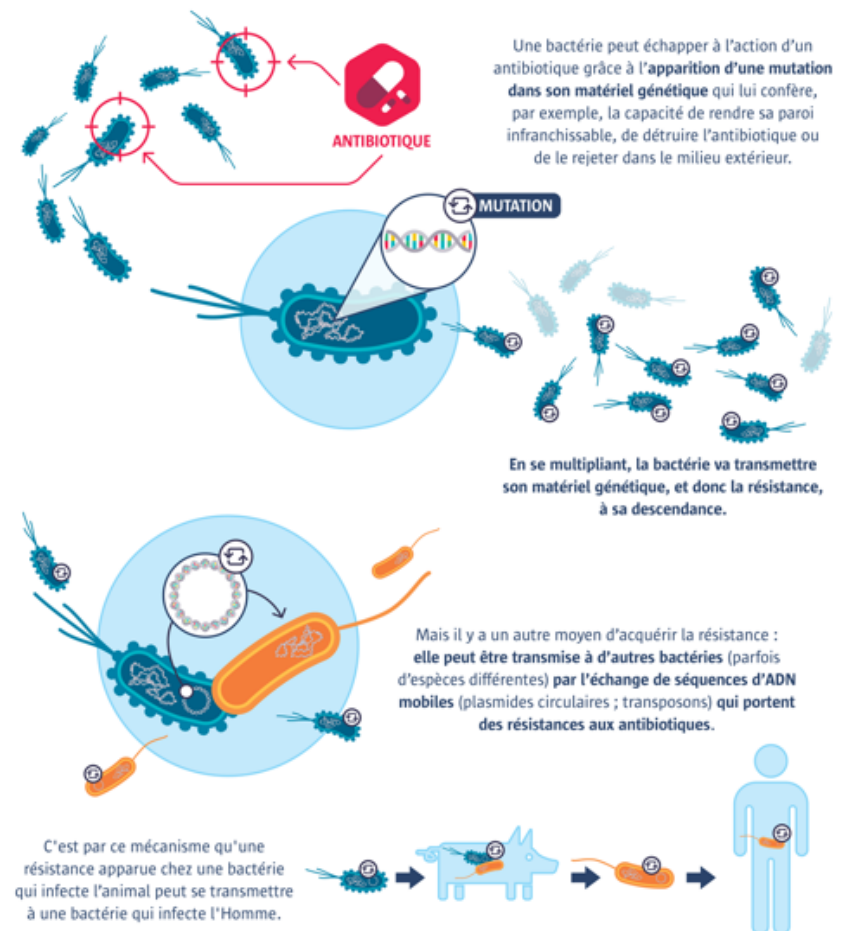
l'antibiotique

Résistance ACQUISE

- **Survenue d'une souche résistante dans une espèce naturellement sensible**

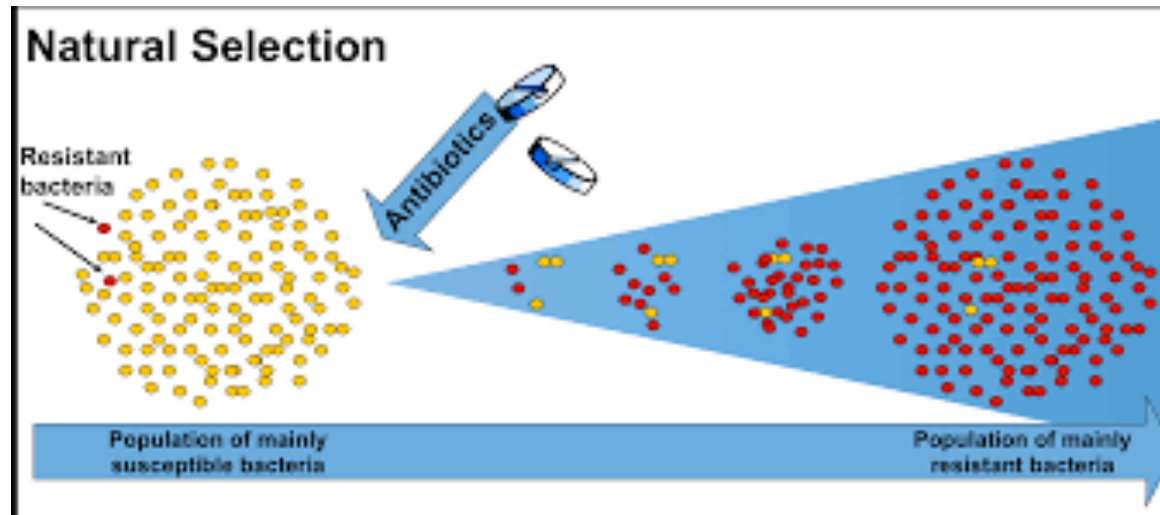
Ex : - Escherichia coli résistant à l'amoxicilline

- **Modification du patrimoine génétique**
 - mutations
 - acquisition de gènes via des éléments génétiques variés (plasmides, transposons, intégrons)



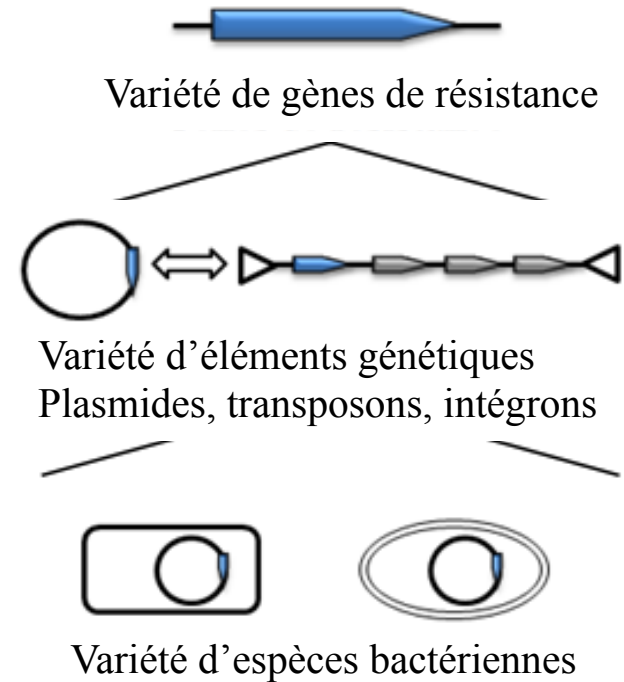
Les étapes de la résistance

- Emergence : au hasard
- Sélection
- Diffusion



Grande biodiversité

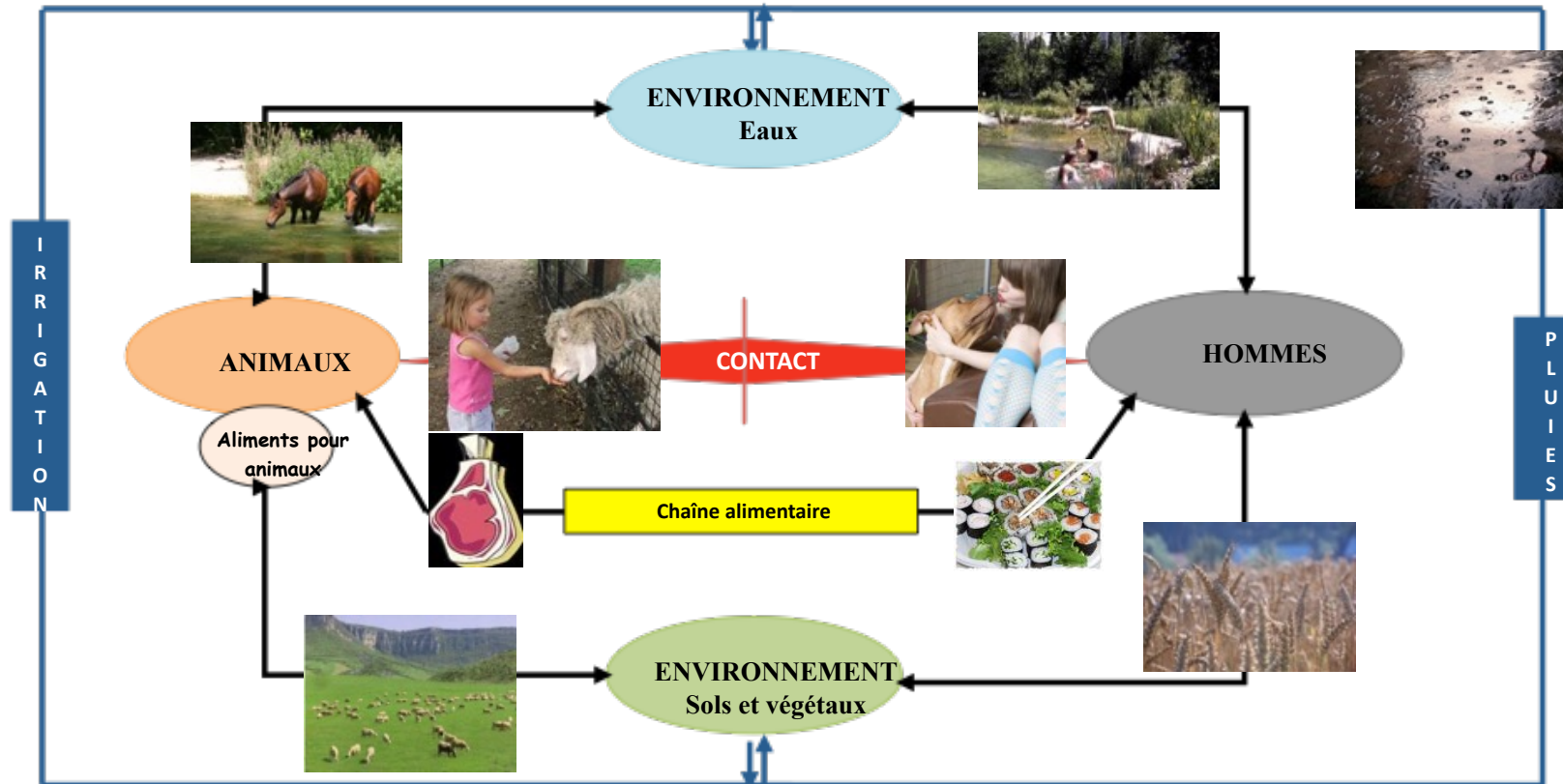
Antibiotiques	Gènes (n)
Aminosides	158
β -lactamines	1200
Chloramphénicol	22
Quinolones	40
Tétracyclines	37
Triméthopriime	41



- Microbiote humain \approx 400 espèces
- Stations d'épuration \approx 1000/3000 espèces
- Sol \approx 1000/10000 espèces

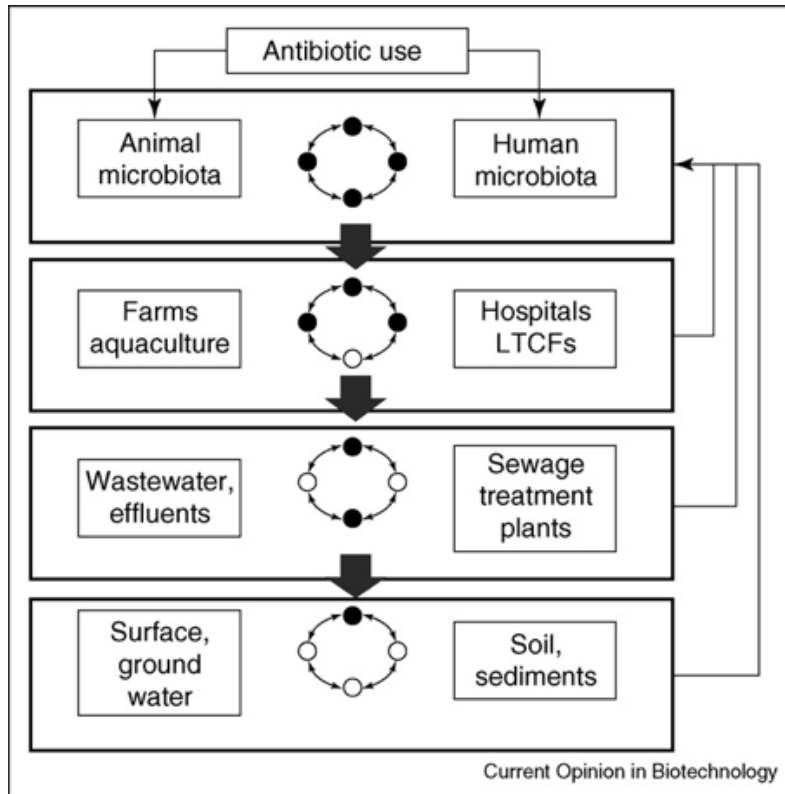
Delmont *et al.*, 2011
Eckburg *et al.*, 2005
Zang *et al.*, 2012
Mullany *et al.*, 2011

Echanges entre les différents écosystèmes



Dissémination des résistances. Inspiré de McNab, Alves, Lammerding, Stahevitch et Morely, 1996.

Echanges de gènes et de bactéries entre les différents écosystèmes



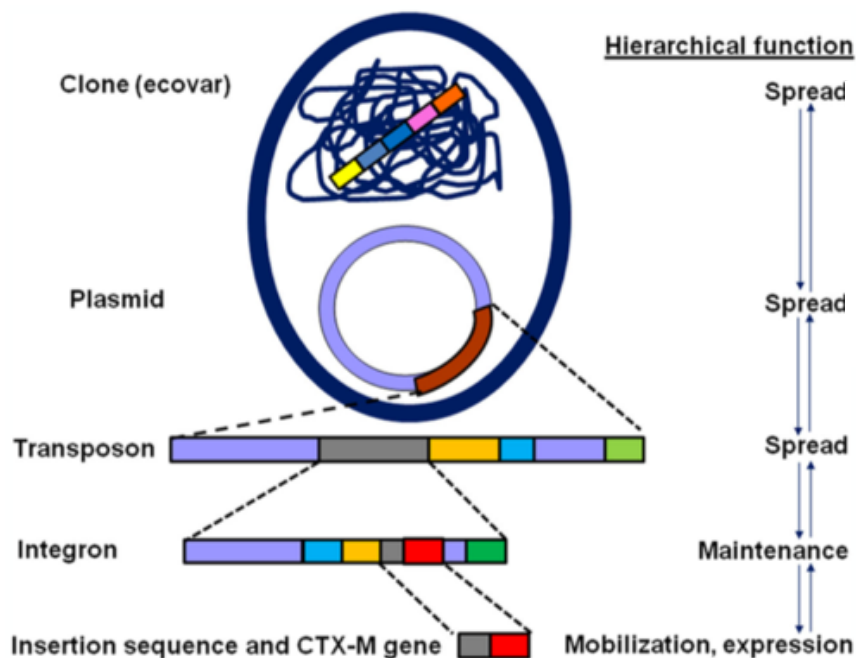
Baquero *et al.*, 2008

- = bacteria from human or animal microbiota
- o = environmental bacteria

- Augmentation de la variabilité génétique
- Apparition de nouvelles résistances en clinique, d'origine environnementale

CTX-M enzymes: origin and diffusion

Rafael Cantón^{1,2*}, José María González-Alba¹ and Juan Carlos Galán^{1,2}



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2006, p. 1282-1286
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.50.4.1282-1286.2006
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 4

In Vitro Analysis of *ISEcp1B*-Mediated Mobilization of Naturally Occurring β -Lactamase Gene *bla*_{CTX-M} of *Kluyvera ascorbata*

Marie-Frédérique Lartigue, Laurent Poirel, Daniel Aubert, and Patrice Nordmann*

Causes de l'antibiorésistance

?

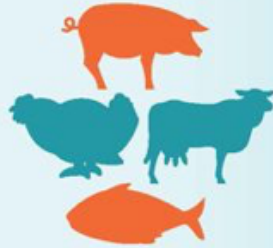
CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE



Over-prescribing of antibiotics



Patients not taking antibiotics as prescribed



Unnecessary antibiotics used in agriculture



Poor infection control in hospitals and clinics



Poor hygiene and sanitation practices



Lack of rapid laboratory tests



Antibiotic Resistance

CAUSES



Over-prescription of Antibiotics



Incomplete Treatment



Over-use of antibiotics in livestock



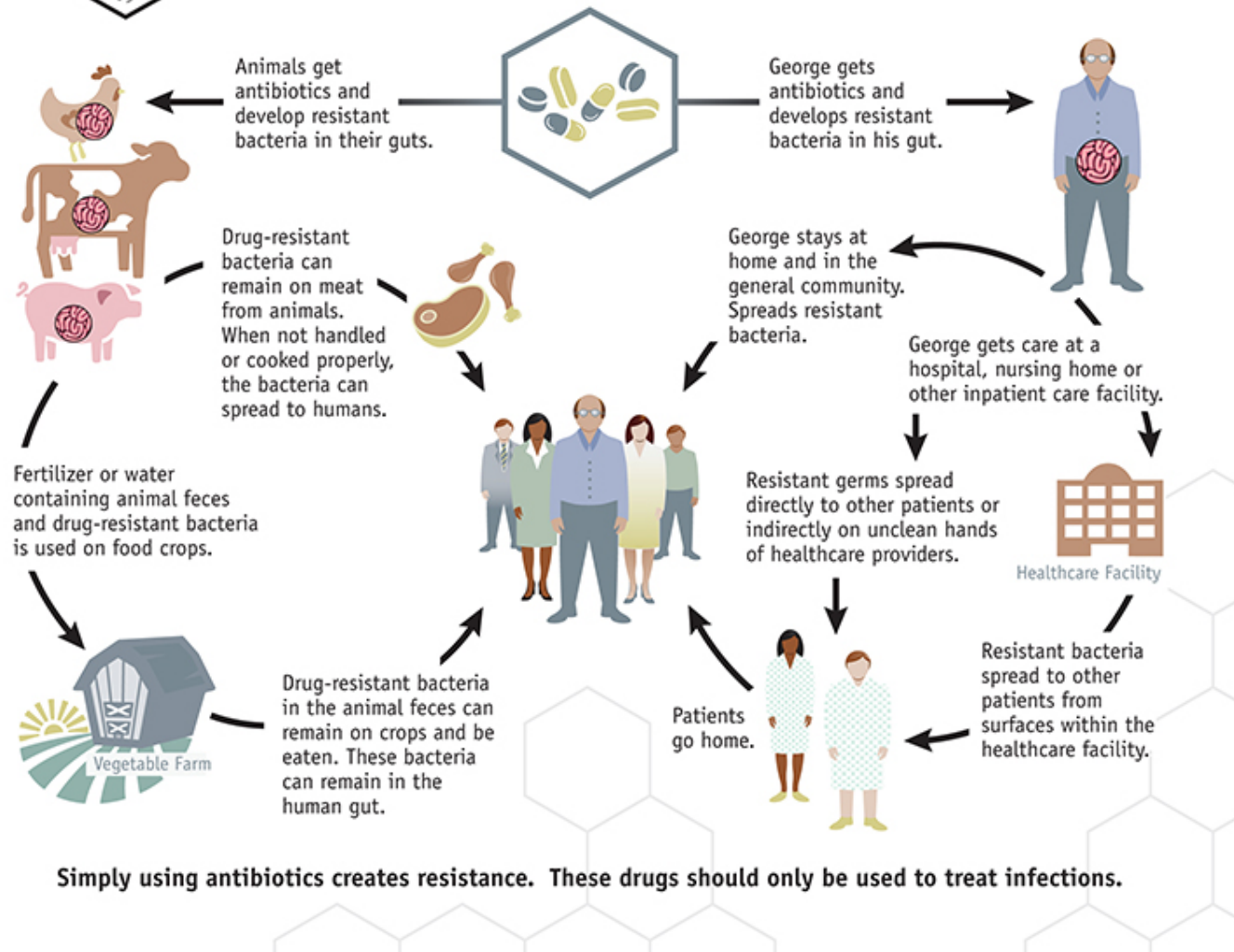
Poor sanitation and lack of hygiene



Lack of new antibiotics being developed

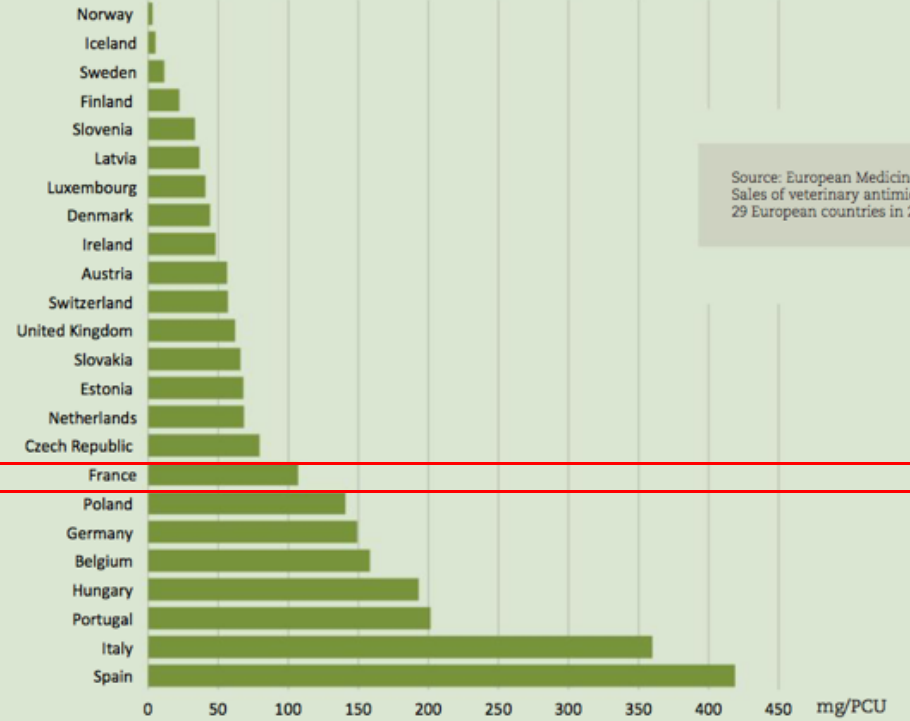


Examples of How Antibiotic Resistance Spreads

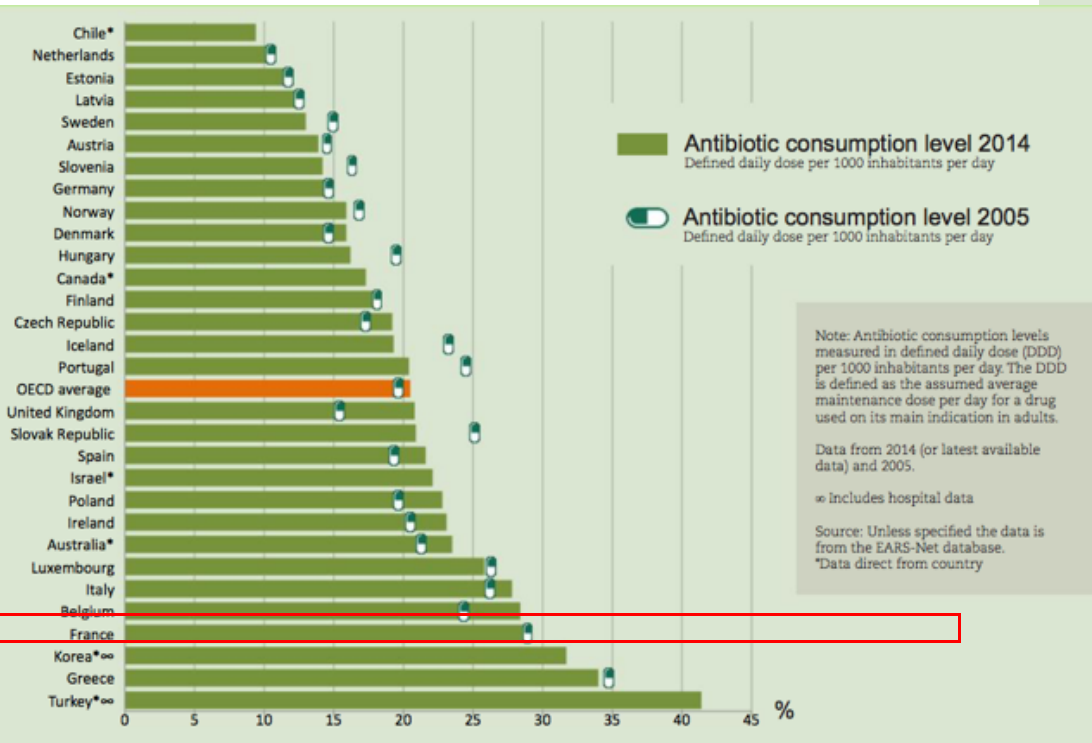




Sales of antimicrobial agents marketed mainly for food-producing animals in mg/population correction unit (PCU), 2014



Source: European Medicines Agency (2016). Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014.



Note: Antibiotic consumption levels measured in defined daily dose (DDD) per 1000 inhabitants per day. The DDD is defined as the assumed average maintenance dose per day for a drug used on its main indication in adults.

Data from 2014 (or latest available data) and 2005.

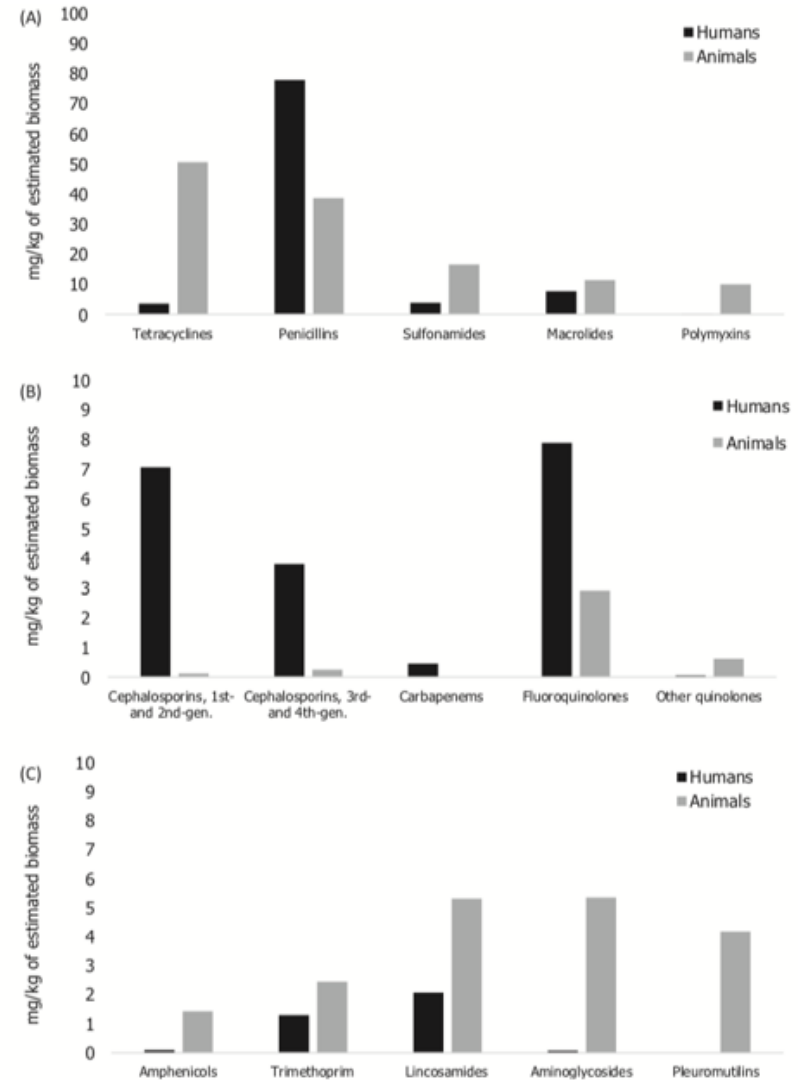
* Includes hospital data

Source: Unless specified the data is from the EARS-Net database. *Data direct from country

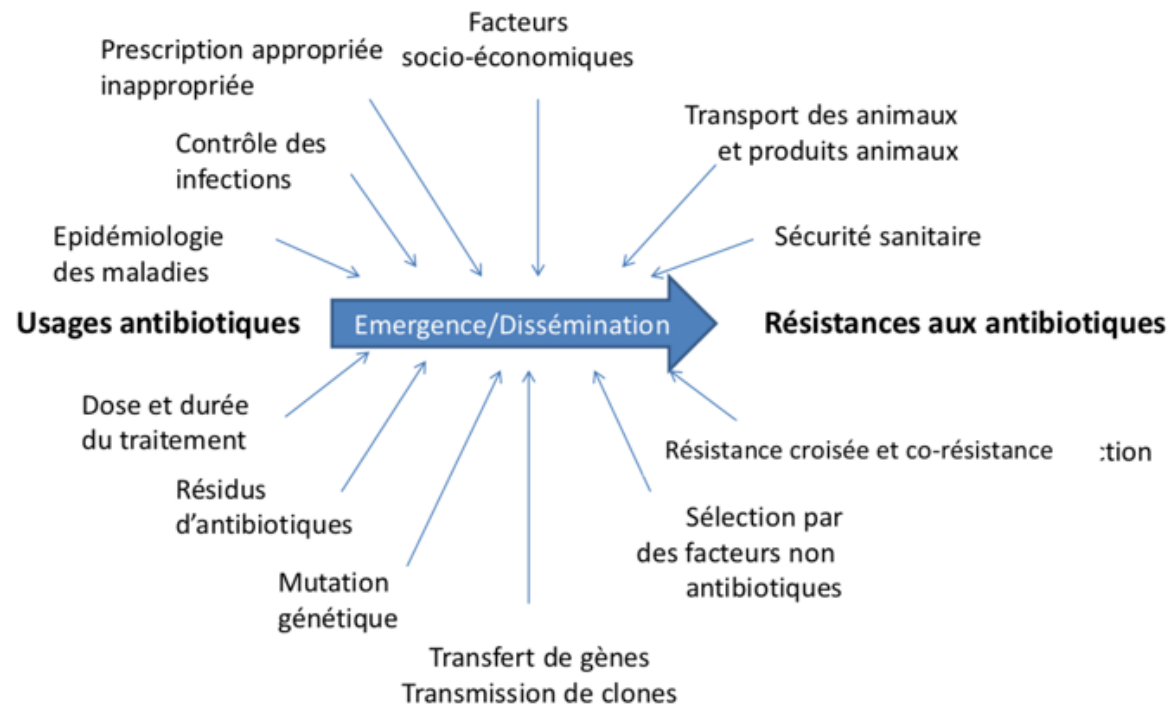
Consommation d'antibiotiques chez l'homme et l'animal



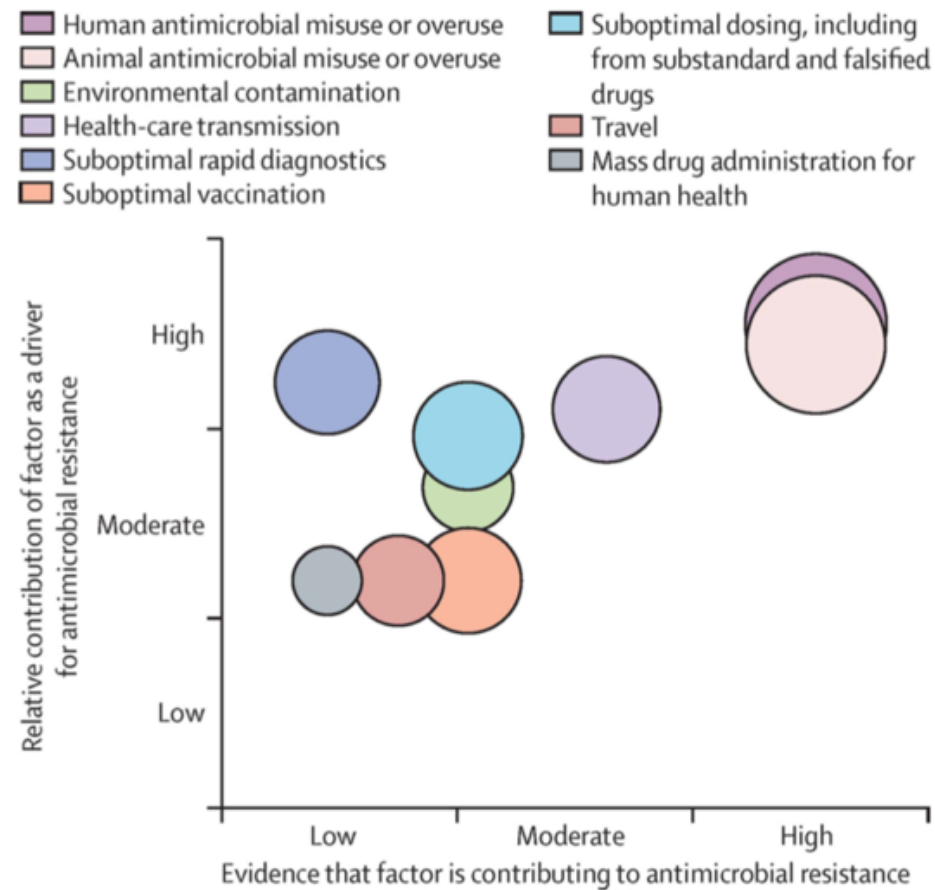
Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report 2017



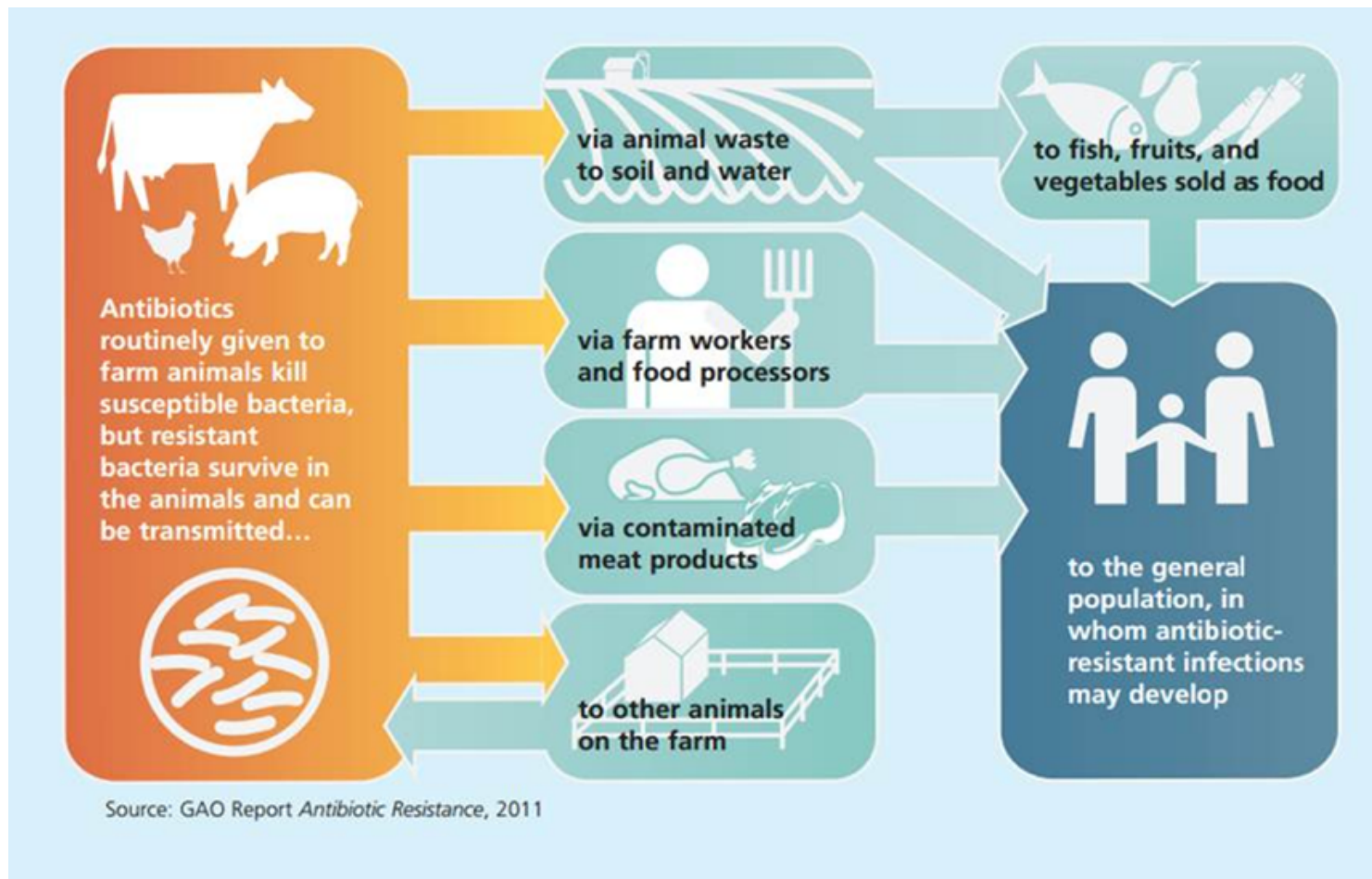
Les facteurs déterminants dans la dissémination de l'antibiorésistance

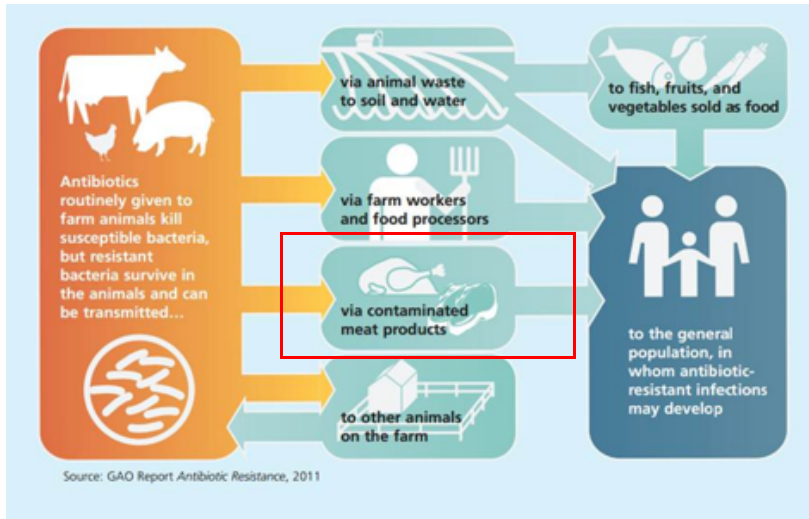


Les différentes contributions au développement de l'antibiorésistance



La consommation d'antibiotiques et la résistance chez l'animal : risques pour la santé humaine?





JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Dec. 2004, p. 5767-5773
 0095-1137/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/JCM.42.12.5767-5773.2004
 Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 42, No. 12

Emergence of Extended-Spectrum- β -Lactamase (CTX-M-9)-Producing Multiresistant Strains of *Salmonella enterica* Serotype Virchow in Poultry and Humans in France

François-Xavier Weill,^{1*} Renaud Lailier,² Karine Praud,³ Annaëlle Kérouanton,² Laëticia Fabre,¹ Anne Brisabois,² Patrick A. D. Grimont,¹ and Axel Cloeckaert³

Lien pression antibiotique chez l'animal et résistance chez l'homme?

Salmonella et *Campylobacter*

Data re-drawn from Gupta 2004 and Silbergeld 2008

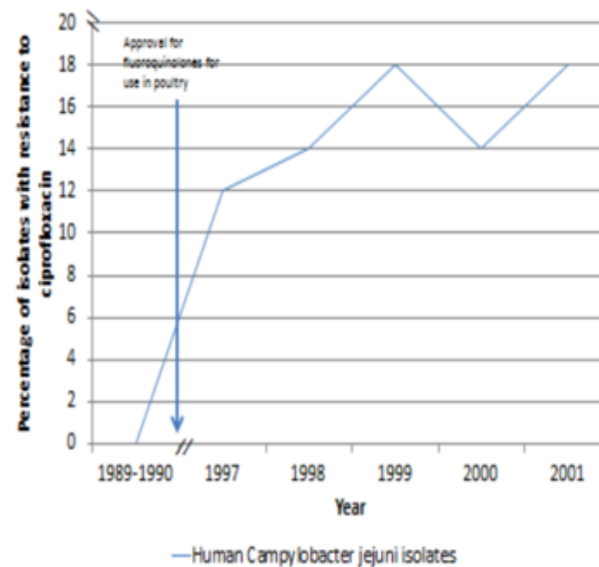


Figure R4. Resistance of *Campylobacter* to ciprofloxacin of clinical isolates in humans over time in the USA. Redrawn from Gupta 2004 (Fig 2).

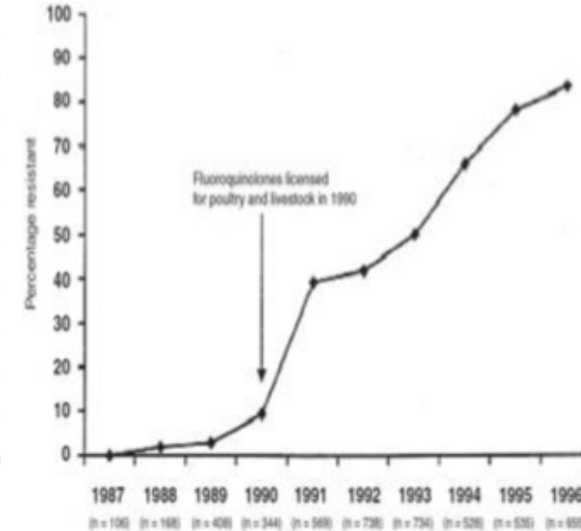
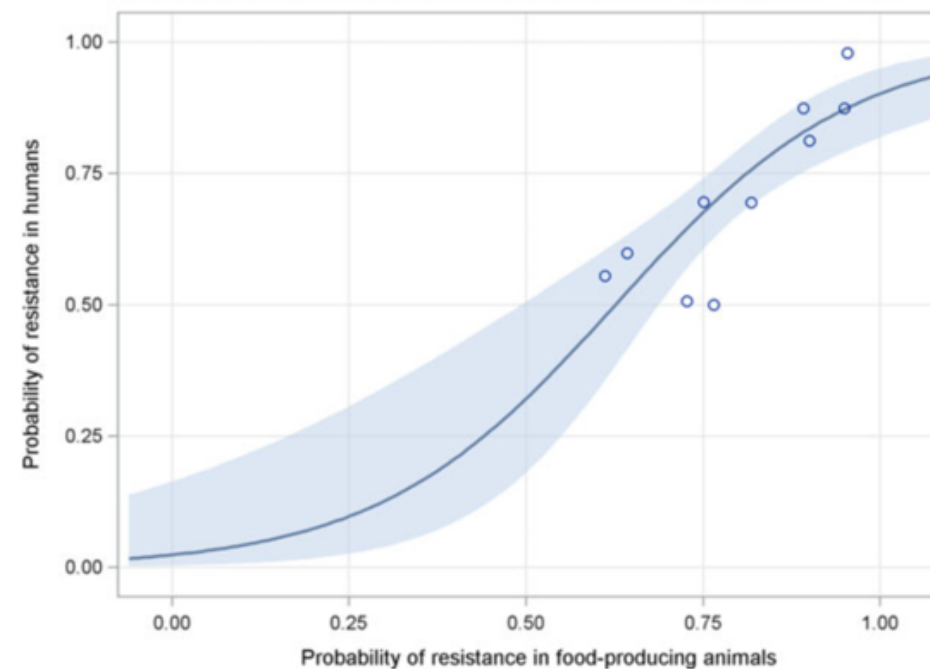


Figure R5. Resistance of *Campylobacter* to fluoroquinolones of clinical isolates in humans over time in Spain. Extract, Fig 3 from Silbergeld 2008.

Lien résistance chez l'animal et résistance chez l'homme?

Salmonella et *Campylobacter*

2) Resistance to fluoroquinolones in *C. jejuni* from broilers and humans, 2014



Escherichia coli
Enterococcus
Staphylococcus aureus

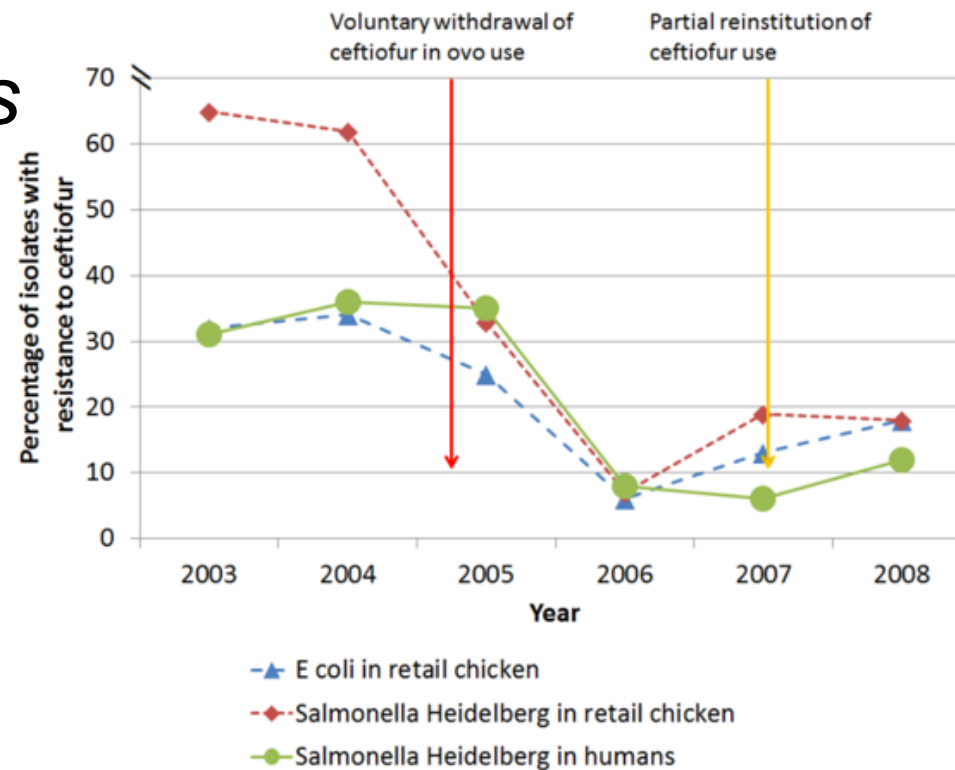


Figure R6. Resistance to ceftiofur over time in Quebec province, Canada. Redrawn from data in Dutil 2010.

This study shows how ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolated from retail chicken carcasses and clinical samples in humans varied with time during which ceftiofur was withdrawn and then re-introduced.

Staphylococcus aureus

A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France

Marisa Haenni^{1*}, Estelle Saras¹, Pierre Châtre¹, Christine Médaille², Michèle Bes^{3,4}, Jean-Yves Madec¹ and Frédéric Laurent^{3,4}

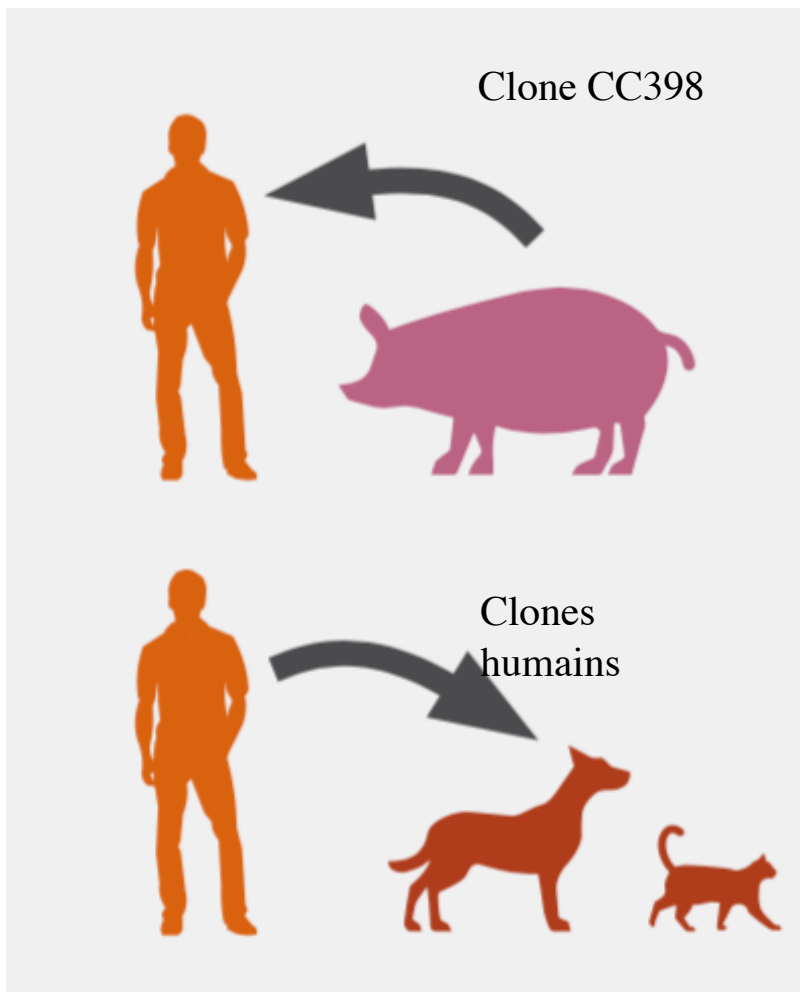
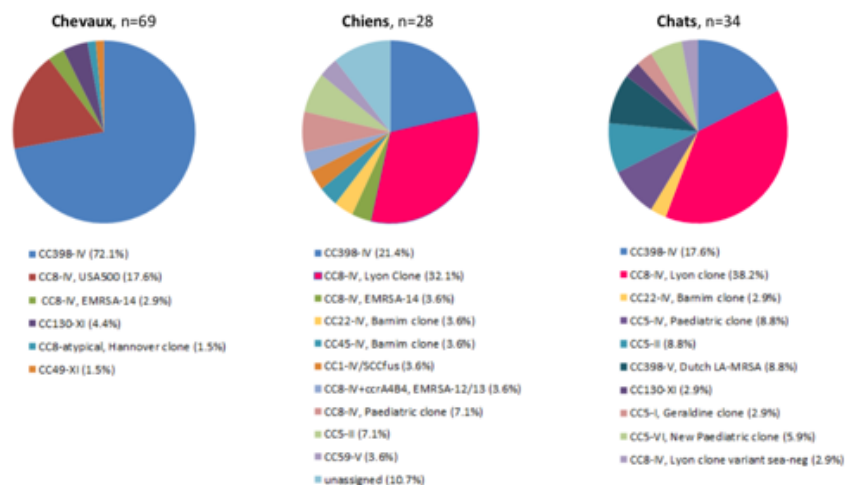


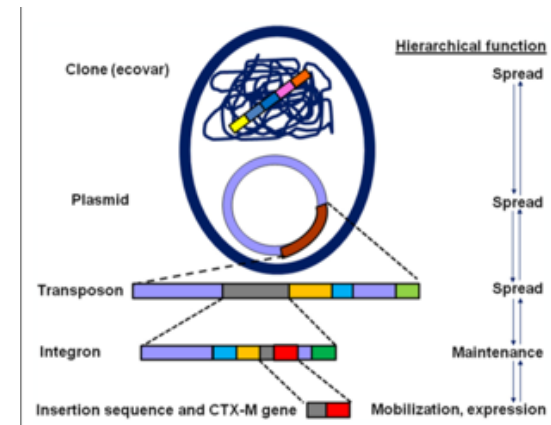
Figure 20 : Représentation schématique de tous les clones associés aux chevaux, aux chiens et aux chats



Transfert de matériel génétique

Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Entero-Aggregative-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC)

Elzbieta Brzuszkiewicz · Andrea Thürmer · Jörg Schuldes · Andreas Leimbach · Heiko Liesegang · Frauke-Dorothee Meyer · Jürgen Boelter · Heiko Petersen · Gerhard Gottschalk · Rolf Daniel



Plasmide CTX-M15/Incl

Madec, J.Y., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckert, A. et Haenni, M., 2011. Extended-spectrum beta-lactamase blaCTX-M-1 gene carried on an Incl1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J Antimicrob Chemother*, 66: 942-944.

Des solutions pour limiter la pression de sélection?

Tableau 21 : Pratiques à risque en filière ruminants « engraissement alloté »

	Voie parentérale			Voie orale (hors prémélange)			Voie orale-prémélange médicamenteux			Voie locale		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif*	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminolycosides 1	E. coli, Past., Mycopl.											
Aminoglycosides 2												
Bétalactamines 1	E. coli, Past., Mycopl.			E. coli, Past., Mycopl.								
Bétalactamines 2												
Bétalactamines 3												
Quinolones	E. coli, Past., Mycopl.											
Quinolones 2 et 3ème G												
Lincosamide												
Macrolides 1	E. coli, Past., Mycopl.											
Macrolides 2	E. coli, Past., Mycopl.											
Autres Sulfamides												
Polypeptide colistine				E. coli, Past., Mycopl.		Salm.						
Autres Polypeptides												
Phénicolés	E. coli, Past., Mycopl.											
Pleuromutiline												
Rifampicine												
Tétracyclines	E. coli, Past., Mycopl.											
Triméthoprime sulfamides				E. coli, Past., Mycopl.								
Furanes												
Spécialités humaines												
Préparation extemporanée												

	Pratique à abandonner sans délai		Pratique à encadrer		Pratique non recensée
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme		Pratique sans encadrement supplémentaire		
	Pratique à abandonner sans délai sau pour les infections liées aux bactéries citées dans des <u>situations précisées dans le texte</u> , pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée				*pas de traitement antibiotique des ruminants polygastriques par voie orale Salm. : administration de colistine par voie orale contre la salmonellose



Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2014 Edition scientifique



LIGNES DIRECTRICES DE L'OMS
POUR L'UTILISATION CHEZ LES ANIMAUX
DE RENTE DESTINÉS À L'ALIMENTATION
HUMAINE DES ANTIMICROBIENS
IMPORTANTES POUR LA MÉDECINE HUMAINE

RECOMMANDATION 1 : Usage général des antimicrobiens

Nous recommandons une réduction globale de l'utilisation chez les animaux de rente de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.

Recommandation forte, preuves de faible qualité

RECOMMANDATION 2 : Utilisation comme promoteurs de croissance

Nous recommandons de restreindre complètement chez les animaux de rente l'utilisation comme promoteurs de croissance de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.

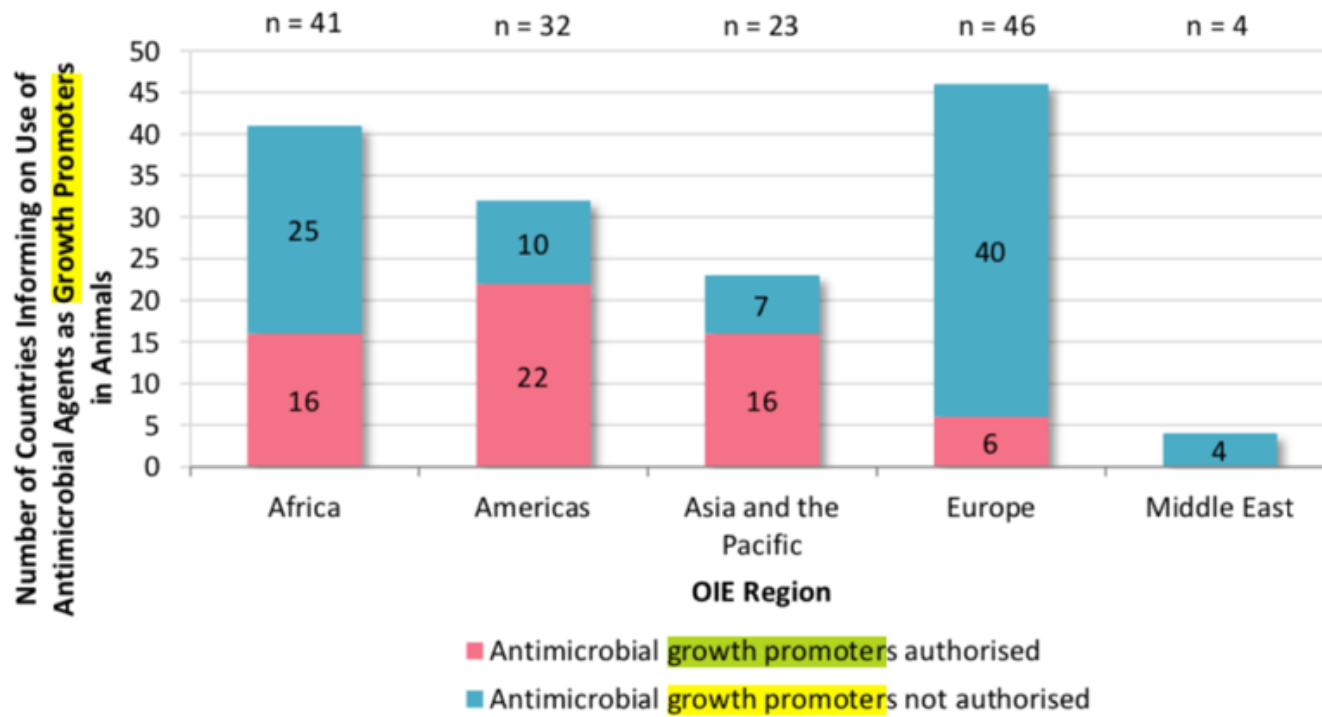
Recommandation forte, preuves de faible qualité

RECOMMANDATION 3 : Utilisation à titre préventif (en l'absence de maladie)

Nous recommandons de restreindre complètement l'utilisation de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical pour prévenir chez les animaux de rente la survenue de maladies infectieuses non encore cliniquement diagnostiquées.

Recommandation forte, preuves de faible qualité

Figure 19. Number of Countries Authorising Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion in Animals in 2016, of 146 Responding Countries, by OIE Region



Liste OMS antibiotiques critiques

	Classe d'antimicrobiens	Critère (Oui = ●)				
		C1	C2	P1	P2	P3
Antimicrobiens médicalement importants	ANTIMICROBIENS D'IMPORTANCE CRITIQUE	C1	C2	P1	P2	P3
	<i>PRIORITÉ MAJEURE</i>					
	Priorité majeure					
	Céphalosporines (3 ^e , 4 ^e et 5 ^e générations)	●	●	●	●	●
	Glycopeptides	●	●	●	●	●
	Macrolides et kétolides	●	●	●	●	●
	Polymyxines	●	●	●	●	●
	Quinolones	●	●	●	●	●
	<i>HAUTE PRIORITÉ</i>					
	Aminosides	●	●	●	●	●
	Ansamycines	●	●	●	●	●
	Carbapénèmes et autres pénèmes	●	●	●	●	●
	Glycylcyclines	●	●	●	●	●
	Lipopeptides	●	●	●	●	●
	Monobactames	●	●	●	●	●
	Oxazolidinones	●	●	●	●	●
	Pénicillines (naturelles, aminopénicillines, et anti-Pseudomonas)	●	●	●	●	●
	Dérivés d'acide phosphonique	●	●	●	●	●
Médicaments antituberculeux ou contre d'autres infections mycobactériennes	●	●	●	●	●	
Antimicrobiens d'importance élevée	C1	C2	P1	P2	P3	
Amidopénicillines	●	●	●	●	●	
Phénicoles	●	●	●	●	●	
Céphalosporines (1 ^e et 2 ^e générations) et céphamycines	●	●	●	●	●	
Lincosamides	●	●	●	●	●	
Pénicillines (antistaphylococciques)	●	●	●	●	●	
Acides pseudomoniques	●	●	●	●	●	
Riminoferazines	●	●	●	●	●	
Stéroïdes antibactériens	●	●	●	●	●	
Streptogramines	●	●	●	●	●	
Sulfamidés, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et associations	●	●	●	●	●	
Sulfones	●	●	●	●	●	
Tétracyclines	●	●	●	●	●	
Antimicrobiens importants	C1	C2	P1	P2	P3	
Aminocyclitols	●	●	●	●	●	
Peptides cycliques	●	●	●	●	●	
Nitrofurantoines	●	●	●	●	●	
Nitroimidazoles	●	●	●	●	●	
Pleuromutilines	●	●	●	●	●	

C1	Critère 1
Classe d'antibiotique qui est la seule, ou quasiment la seule, à permettre de traiter des infections humaines graves.	
C2	Critère 2
Classe d'antibiotiques utilisée pour traiter des infections humaines dues 1) à des bactéries qui sont d'origine non-humaine mais peuvent être transmises à l'homme, ou 2) à des bactéries qui peuvent acquérir des gènes de résistance d'une source non-humaine.	
P1	Critère de priorité 1
Classe d'antibiotique qui est la seule ou une des rares permettant de traiter des infections humaines sévères, soit présentes chez un grand nombre de patients, soit de façon fréquente chez des patients hospitalisés.	
P2	Critère de priorité 2
Classe d'antibiotiques utilisée fréquemment pour traiter des infections humaines sévères ou non, ou pour traiter des infections humaines sévères chez des patients hospitalisés, et dont l'utilisation peut dans tous les cas favoriser la sélection de résistance.	
P3	Critère de priorité 3
Classe d'antibiotiques utilisée pour traiter des infections humaines pour lesquelles la transmission de bactéries résistantes ou de gènes de résistance à partir de sources non-humaines est démontrée.	

Evolution des consommations antibiotiques 2006-2016

De 2006 à 2016 l'évolution sur 10 ans de la consommation par molécule en ville, en établissement de santé et en santé animale varie selon la molécule d'antibiotique considérée.

	EN VILLE	EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ	EN SANTÉ ANIMALE
CÉPHALOSPORINES DE 3 ^e ET 4 ^e GÉNÉRATIONS	-8,9 % ↓	+28,3 % ↑	-78 % ↓
FLUOROQUINOLONES	-30,5 % ↓	-32,2 % ↓	-74 % ↓
PÉNICILLINES	+35,3 % ↑	+5,5 % ↑	-8 % ↓
TETRACYCLINES	-2,6 % ↓	NE*	-56 % ↓

Source: ANSM Source: ANSM Source: Anses



Des efforts suivis d'effets chez l'animal en France

Figure 11 : Evolution des proportions de souches de *E. coli* non sensibles (I+R) à sept antibiotiques chez les poules et poulets (2006-2016)

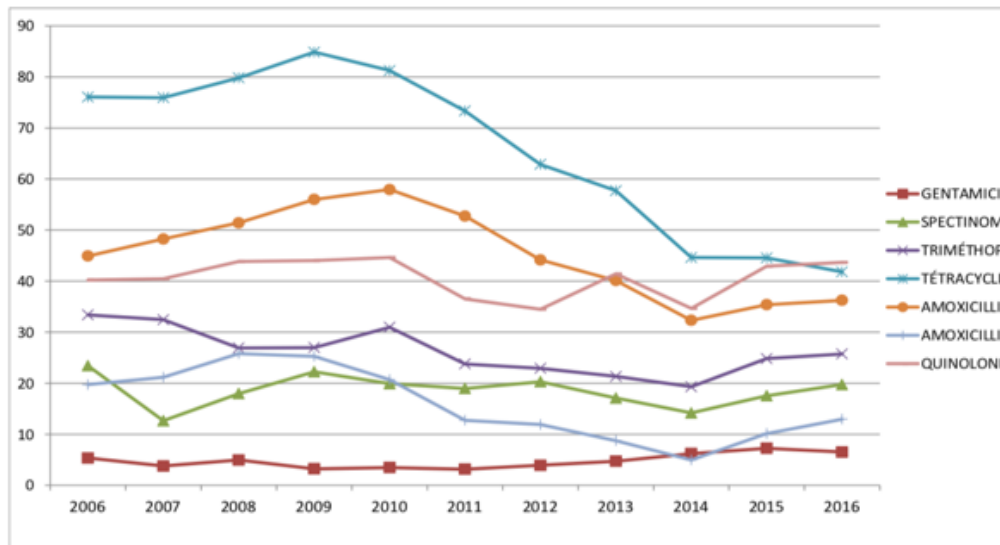
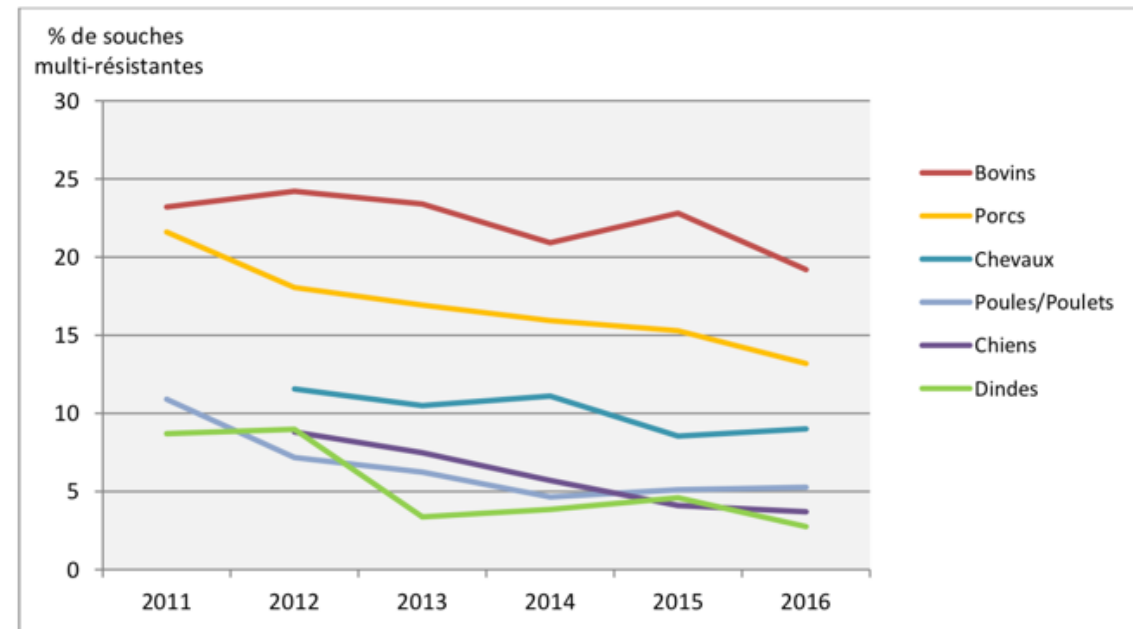


Figure 14 : Evolution des proportions de souches de *E. coli* multi-résistantes (au moins trois familles d'antibiotiques sur cinq testées ; sur quatre testées seulement pour les chiens) au sein des différentes filières d'animaux de production entre 2011 et 2016



Données Resapath 2016

Et en Europe

Fig.3.5 Annual sales of food animal antimicrobial classes in the Netherlands, 1999-2015.

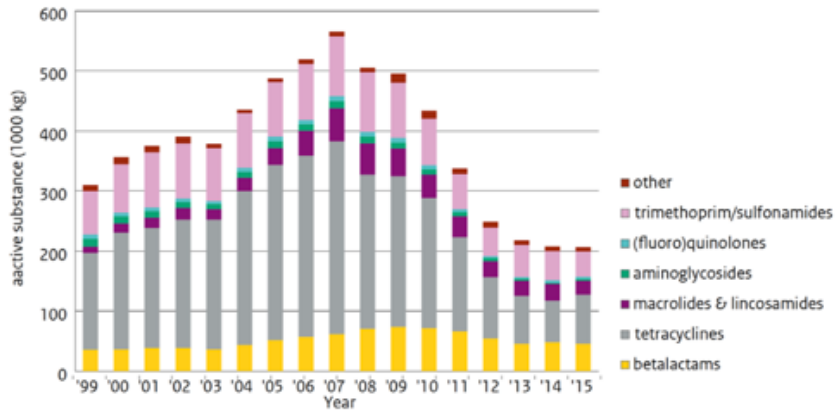


Fig.3.6 Defined Daily Doses for Animals, 2004-2015

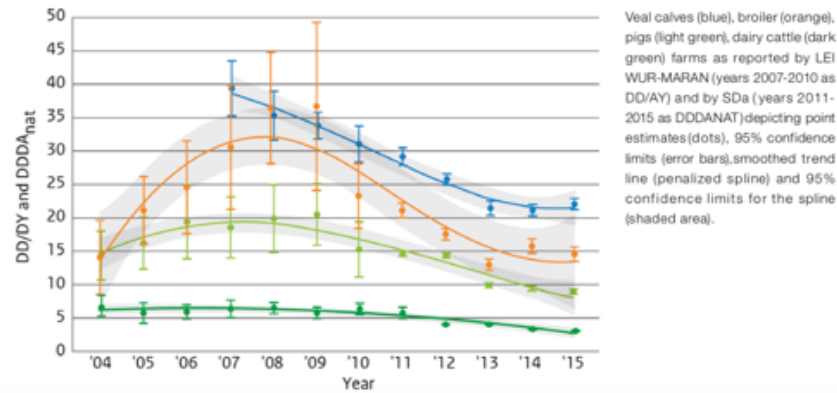
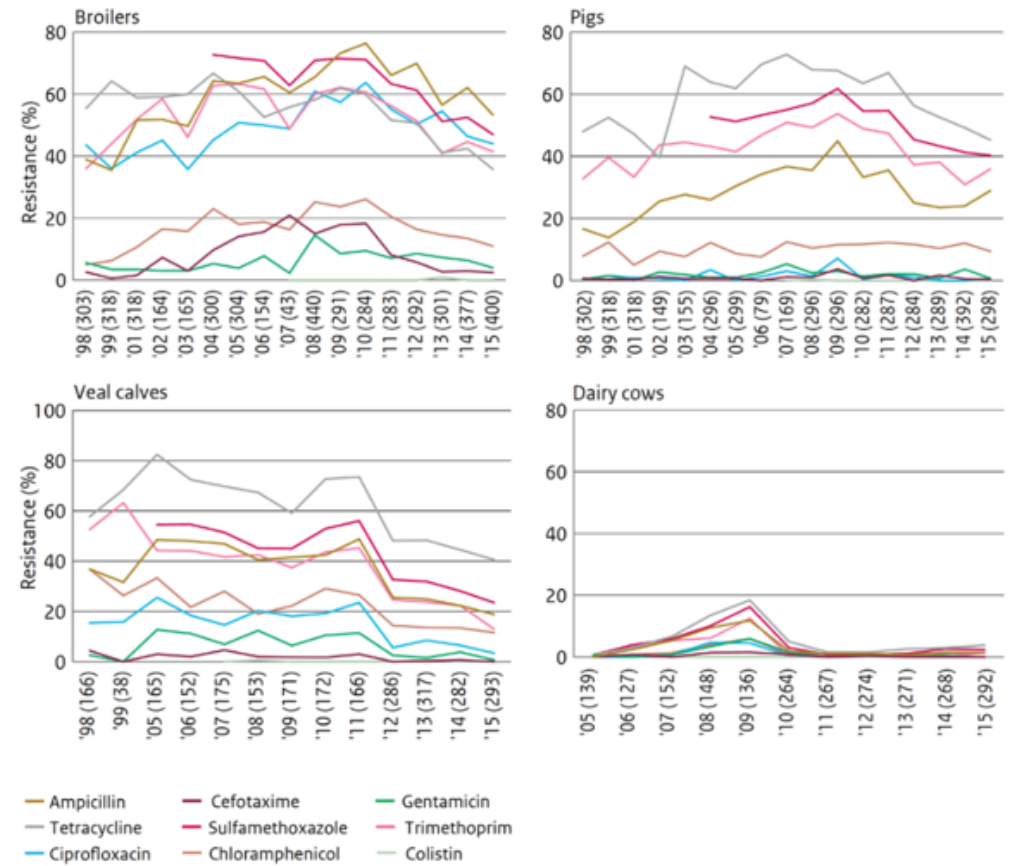
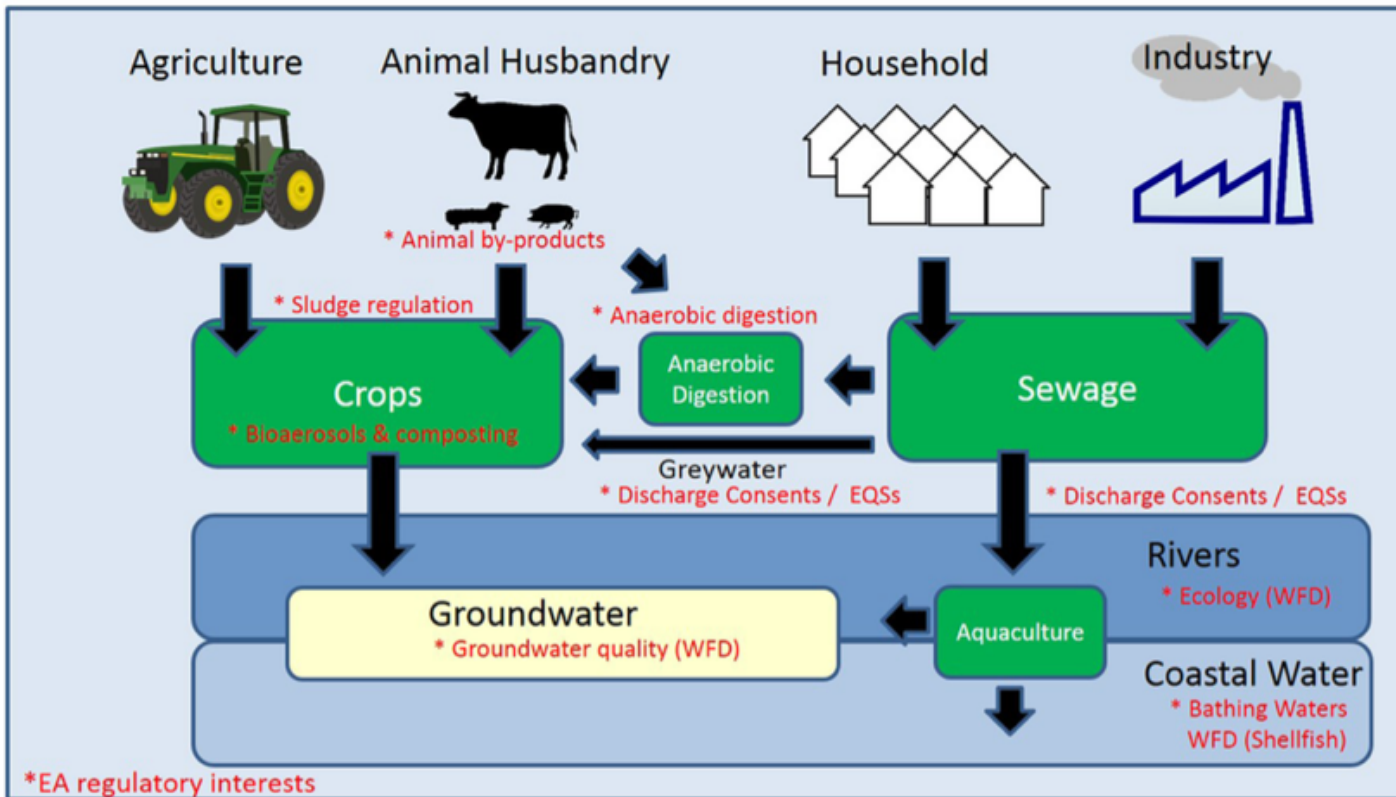
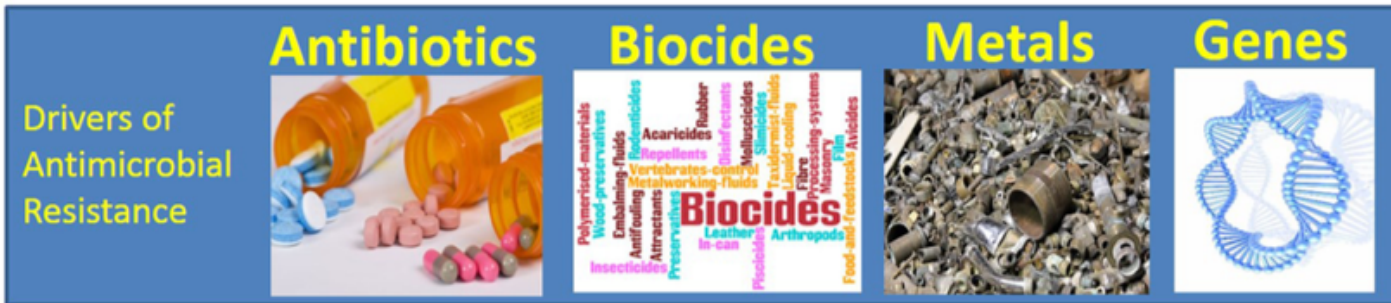


Fig.3.7 Trends for antimicrobial resistance among *Escherichia coli* in the Netherlands, by animal species, 1998-2015.









Animaux + humains = une seule santé

Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria

Surveillance of Antimicrobial Resistance



Surveillance of Antimicrobial Use



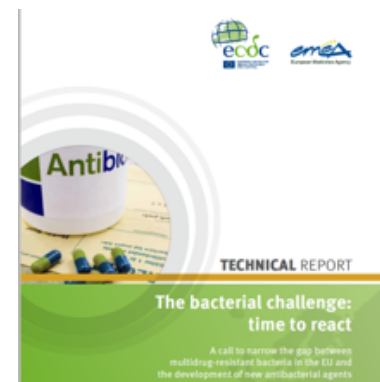
Combined Analysis and Reporting



L'approche One Health dans un contexte international

Antimicrobial Resistance

A MANUAL FOR DEVELOPING
NATIONAL ACTION PLANS



Passer des déclarations aux actions!



Hier

- Déclarations stratégiques
- Une forte volonté politique



Demain

- Actions concrètes à un niveau opérationnel
- Réduction du poids de l'antibiorésistance


Healthcare
professional


Hospital /
veterinary
clinic

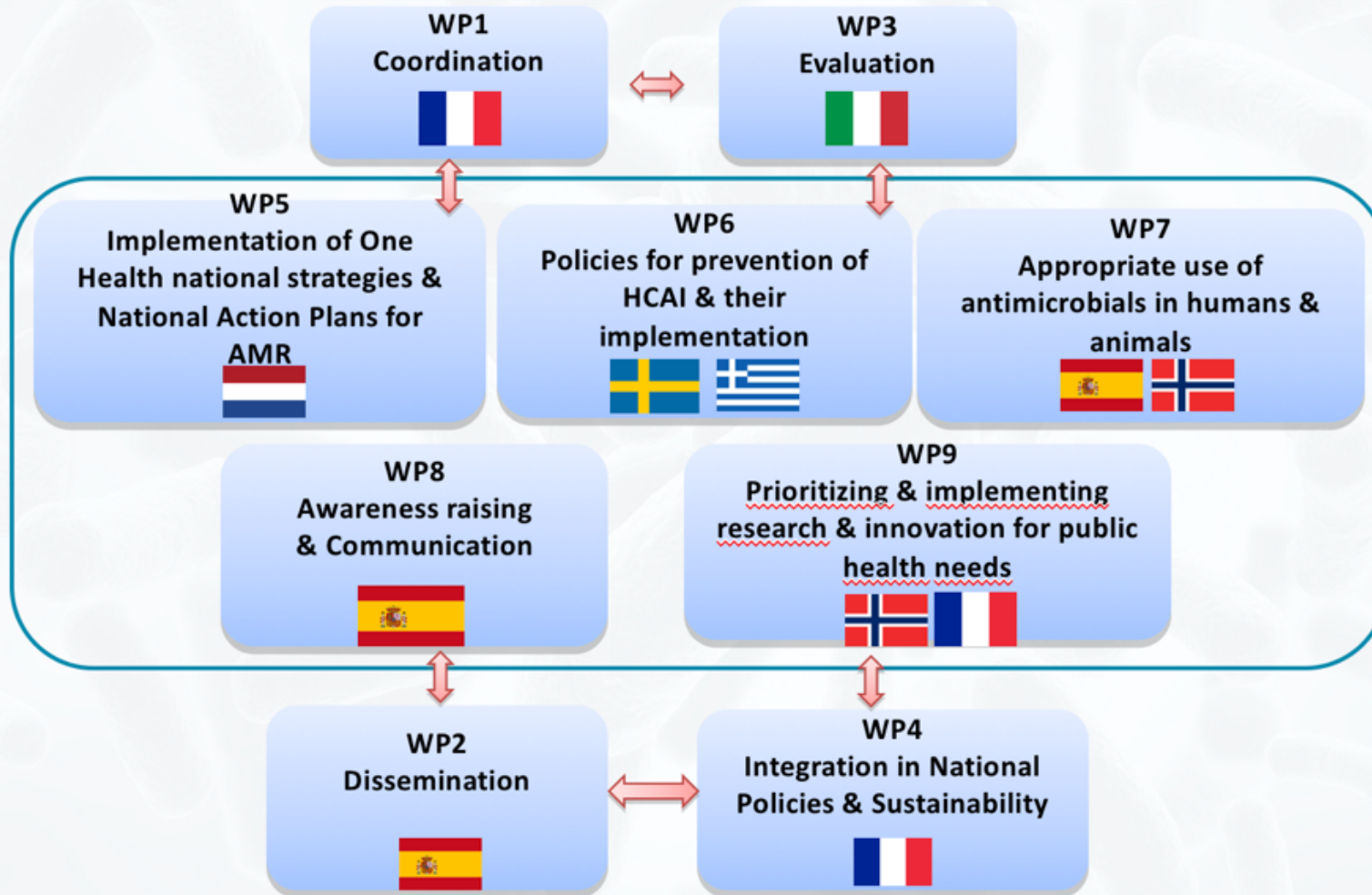

Patient


Animal
health




Environment

A consistency between the objectives of WHO, EU and the JA WPs



Co-funded by the Health Programme of the European Union

@EUjamrai

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES : NOUS POUVONS TOUS AGIR

En France, la consommation toujours élevée d'antibiotiques favorise l'apparition et la diffusion de bactéries de plus en plus résistantes. L'antibiorésistance concerne la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes qui sont interconnectées et forment un tout. Sa prévention repose en premier lieu sur le bon usage des antibiotiques, l'hygiène des mains et la prise en charge des facteurs favorisant les infections.

QU'EST-CE QUE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ?

La résistance aux antibiotiques ou antibiorésistance, c'est quand un antibiotique n'est pas efficace sur une infection bactérienne.

L'usage inadapté des antibiotiques augmente l'antibiorésistance.



En France, la consommation d'antibiotiques en santé humaine reste en augmentation et figure parmi les plus élevées en Europe.



Conséquence : des bactéries responsables de maladies graves plus difficiles à traiter qu'auparavant.

Exemple : la résistance de la bactérie *Escherichia coli* (E. coli) aux céphalosporines de 3^e génération** a fortement augmenté depuis 10 ans.



* Bactérie du tube digestif de l'homme et des animaux. Responsable d'infections, au premier plan des maladies infectieuses graves.
 ** Famille d'antibiotiques prescrits pour traiter les infections graves à E. coli.

COMMENT SE PROPAGENT LES BACTÉRIES RÉSISTANTES ?



QUE FAIRE POUR PRÉVENIR LA PROPAGATION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ?

