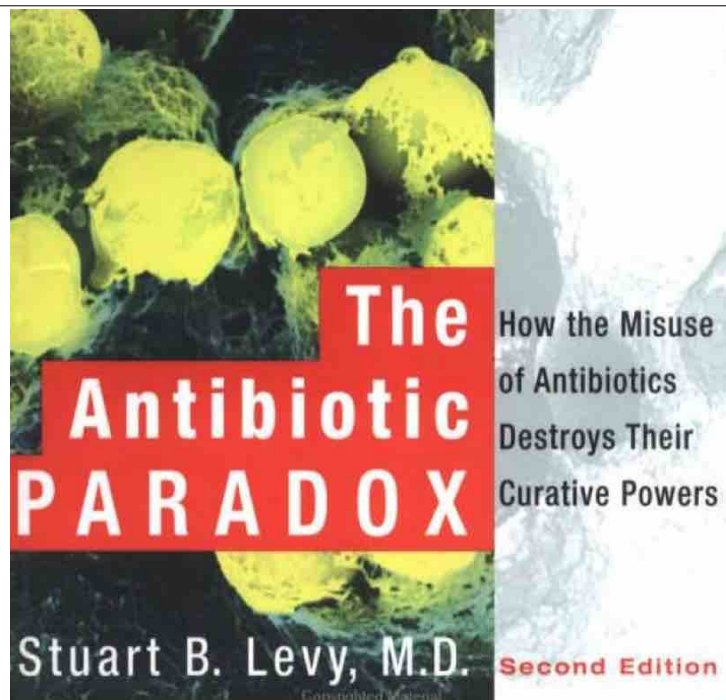


Maîtriser la résistance aux antibiotiques: quels moyens pour le futur proche ?

Bruno Fantin

Médecine Interne, Hôpital Beaujon, AP-HP
EA3964 « Emergence de la résistance bactérienne »

Université Denis Diderot, Paris



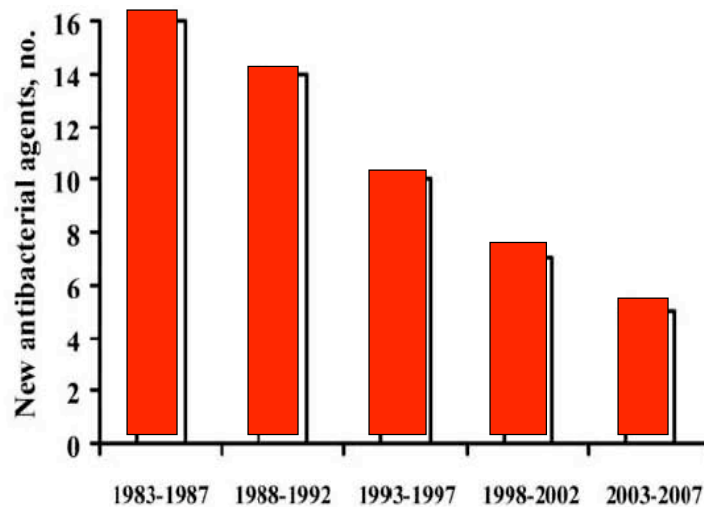
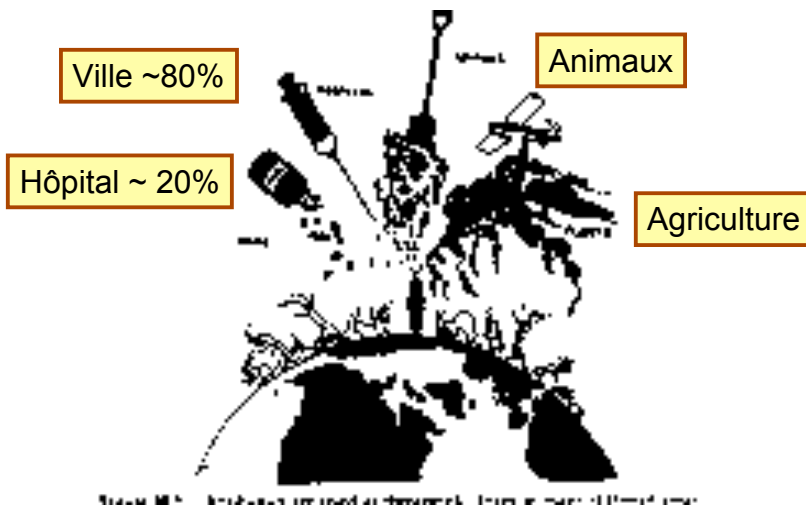


Figure 1. New antibacterial agents approved in the United States, 1983–2007, per 5-year period

Maîtrise de la résistance

1. Limiter l'usage non humain des AB
2. Limiter l'usage des AB pour les infections non bactériennes
3. Prévenir les infections bactériennes
4. Limiter la sélection de souches résistantes pendant le traitement
 - Foyer infectieux
 - Flores commensales
5. Limiter la dissémination des souches résistantes

1. Limiter la consommation des AB: Usage global des antibiotiques



Consommation AB, France, 2005

| | Usage Humain | Usage animal |
|--------------------|--------------|--------------|
| Quantité (tonnes) | 760 | 1320 |
| Dose (mg/kg) | 199 | 84 |
| Type d'AB | Tous | Tous |
| Classe majoritaire | B-lactamines | Cyclines |

Moulin et al, JAC 2008

2. Limiter la consommation d'AB pour des infections non bactériennes

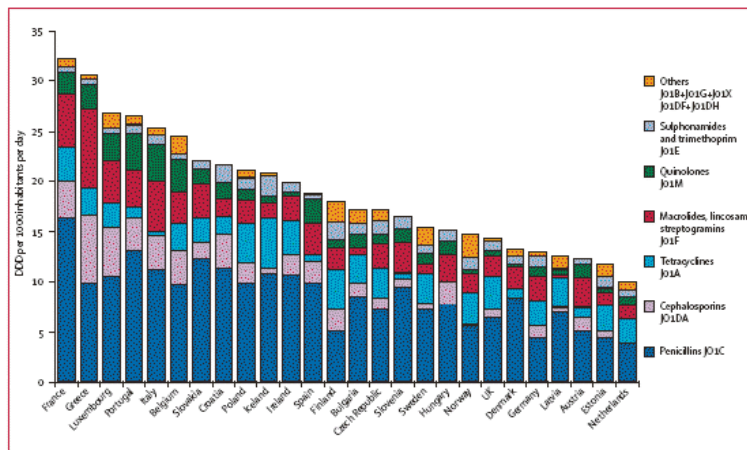
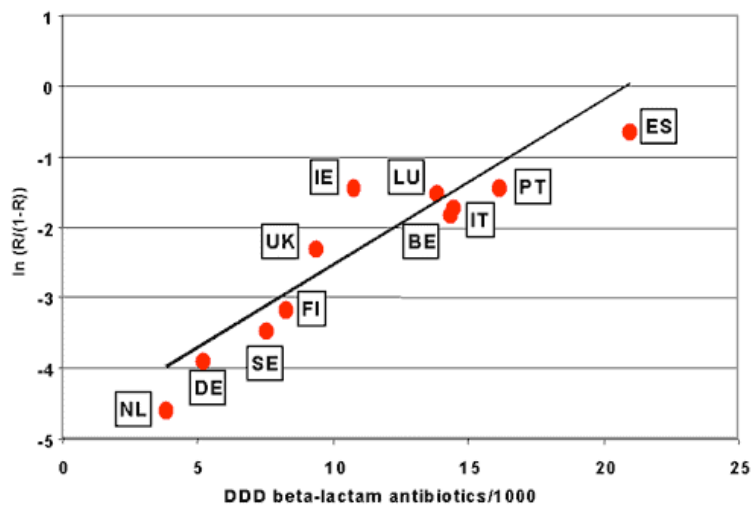


Figure 1: Total outpatient antibiotic use in 26 European countries in 2002

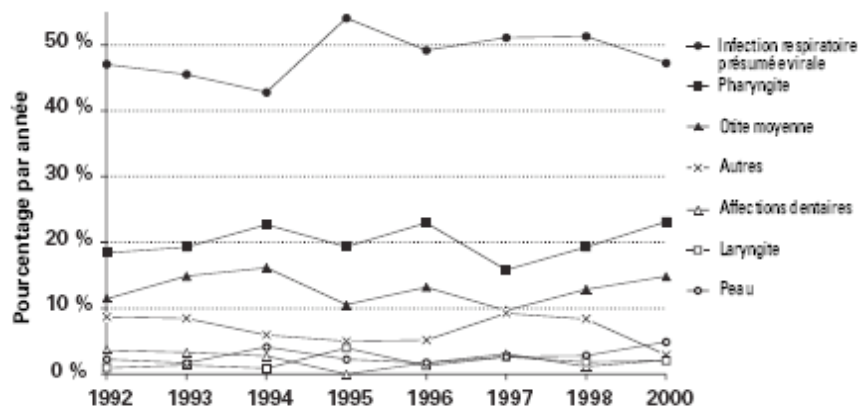
Goossens et al, Lancet, 2005

Relation consommation de B-lactamines et résistance du pneumocoque



Bronzwater et al. EID 2002

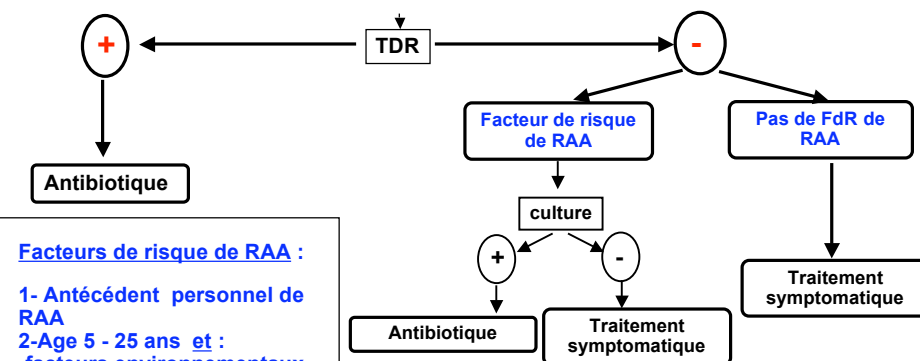
Évolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les enfants (< 15 ans)



BEH, 2004

ATTITUDE PRATIQUE SELON RESULTAT DU TDR

Angine érythémateuse ou érythémato-pultacée



Facteurs de risque de RAA :

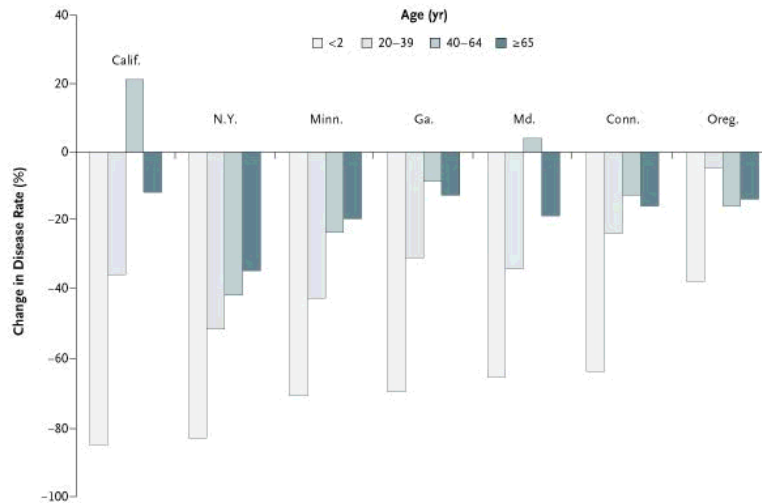
- 1- Antécédent personnel de RAA
- 2-Age 5 - 25 ans et :
 - facteurs environnementaux
 - multiplication des épisodes d'angine streptocoque
 - séjours en région d'endémie (Afrique, Antilles..)



3. Prévenir les infections bactériennes: rôle de la vaccination contre la résistance

- Prévenar: vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique
- 7 sérotypes: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
> 80% des souches impliquées avant 3 ans
~ 90% des souches résistantes
- Rôle de la vaccination pour lutter contre la résistance ?

Impact de l'utilisation du Prevenar dans différents états Américains



Whitney et al, NEJM, 2003

Impact de l'introduction du Prevenar sur l'incidence des méningites en fonction du sérotype

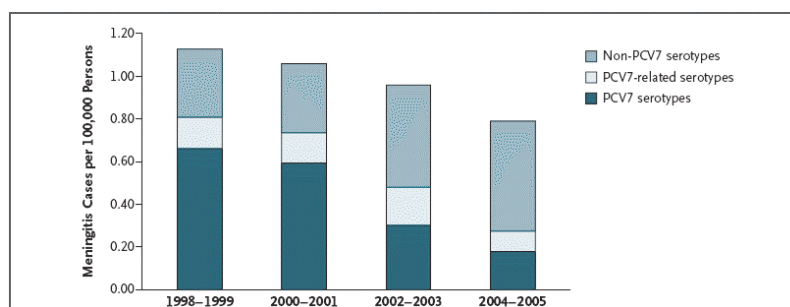


Figure 1. Mean Annual Incidence of Pneumococcal Meningitis, According to Serotype Group and Time Period.

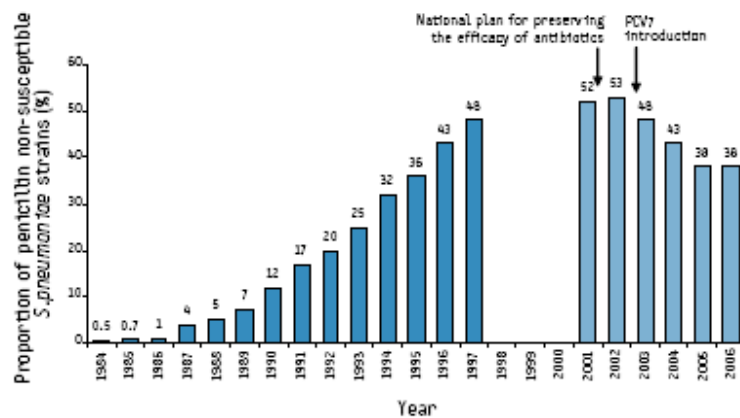
Serotypes of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) were 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F. PCV7-related serotypes were 6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, and 23B. Non-PCV7 serotypes were 3, 7F, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B/C, 16F, 19A, 22F, 33F, 35B, 35F, and 38.

Hsu et al., NEJM 2009

Prévenir et résistance bactérienne

- Diminution des infections invasives à pneumocoque
- Diminution de la transmission horizontale de souches vaccinales résistantes
- Remplacement des serotypes vaccinaux résistants par d'autres sérotypes

Proportion of penicillin non-susceptible *S. pneumoniae* among all strains studied by CNRP, France, 1984 to 2006 (n=50,300)



Eurosurveillance, 2008

4. Limiter la sélection de souches résistantes pendant le traitement d'une infection bactérienne

- Bénéfice thérapeutique individuel *versus* risque écologique individuel et collectif
- Foyer infectieux vs flores commensales

Émergence de la résistance: rôle des flores commensales

Foyer infectieux

1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries (10^6 - 10^8)
3. Un seul mécanisme de résistance
4. Seulement chez les patients infectés.

Flores commensales

1. Plusieurs centaines d'espèces
2. Grand nombre de bactéries (10^{14})
3. Mécanismes multiples de résistance
4. Tous les sujets recevant un antibiotique

4. Limiter la sélection de souches résistantes au foyer infectieux = bon usage des AB

1. Limiter le risque lié au foyer infectieux: drainage, KT, corps étranger....
2. Limiter le risque lié aux ABs:
 - Utiliser des AB robustes à la phase initiale de l'infection: BL, AG, vanco...
 - Utiliser une association pour les ABs à taux élevé de mutation: fosfo, rifam, FQ, fucidine...
 - Eviter le sous-dosage: objectifs PK/PD
3. Limiter le risque lié aux germes:
 - *P. aeruginosa*
 - Entérobactéries du groupe III

4. Limiter la sélection de souches résistantes dans les flores commensales pendant le traitement antibiotique

- Durée du traitement
- Posologie
- PK/PD
- Choix des molécules

Dose et durée du traitement et sélection de résistance dans la flore commensale

- 941 enfants, 3-6 ans, Loiret
- Portage pharyngé de PSDP associé à:
 - Prise de BL < 30 j : OR : 3.0 [1.1-8.3]
 - Dose de BL (amox < 50 mg/kg): OR 5.9 [2.1-16.7]
 - Durée de BL > 5 j : 3.5 [1.3-9.8]

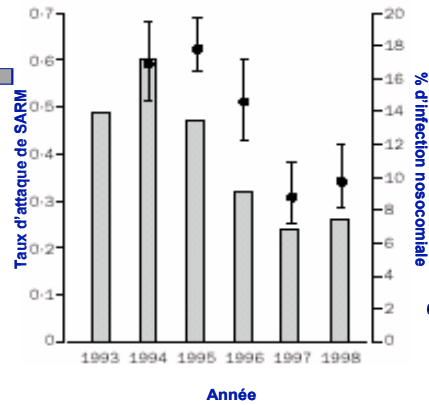
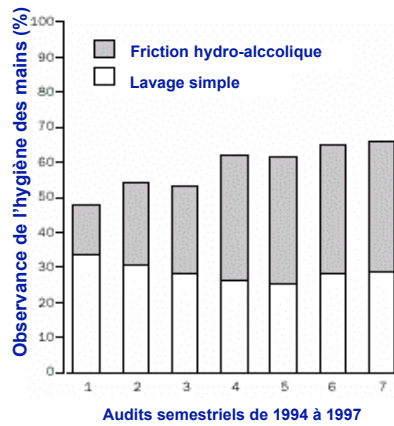
Guillemot et al, JAMA 1998

Ciprofloxacin et émergence de la résistance dans les flores commensales

- Emergence fréquente de résistance aux quinolones pendant un traitement de 14 j de :
 - 25% dans la flore fécale
 - 33% dans la flore pharyngée
- Optimisation PK/PD ne prévient pas l'émergence de la résistance dans les flores commensales
- Emergence de la résistance dans les flores commensales: effet secondaire inévitable des FQ ?

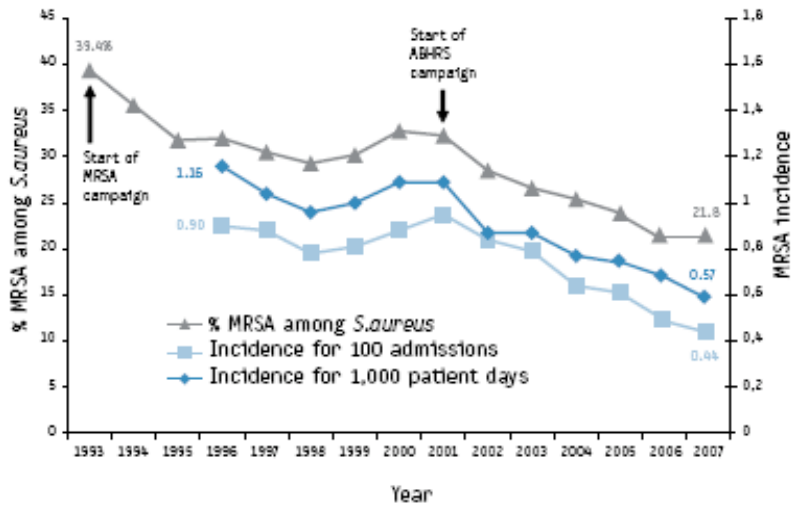
Fantin et al., J Infect Dis 2009

5. Limiter la dissémination des souches résistantes



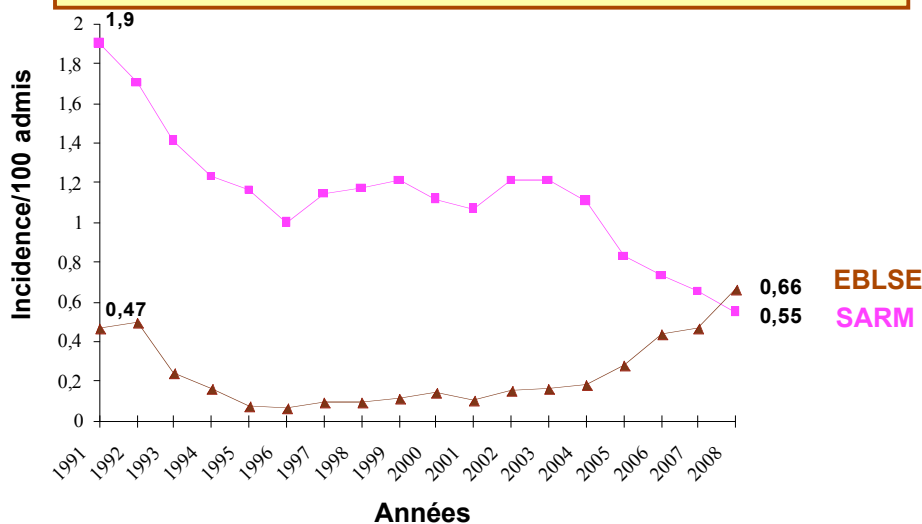
Pittet et al, Lancet 2000

MRSA proportion among *S. aureus*, and MRSA incidence, 39 teaching hospitals of the Paris area, 1993 to 2007



Eurosurveillance, 2008

EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES BMR POUR 100 ADMISSIONS BICHAT - CLAUDE BERNARD 1991-2008



Maîtrise de la résistance: quels moyens pour le futur proche

- Cibles à bénéfice collectif écologique attendu = objectifs prioritaires
 - Réduire la consommation inutile:
 - Formation MG
 - Campagnes grand public
 - Vaccinations (grippe et pneumocoque)
 - Réduire la durée de traitement antibiotique curatif
- Cibles à bénéfice collectif incertain = à évaluer
 - Impact de l'optimisation PK/PD sur l'écologie bactérienne
 - Choix des molécules au sein d'une classe sur l'écologie
 - Dépistage systématique des BMR à l'admission dans les services d'hospitalisation (BLSE+++)