

Mécanismes de défense des microbes : antibiorésistance, LE défi (2)

Prof. Philippe Sansonetti

Prévention & traitement de la résistance

AMX

TIC

PIP

FEP

CF

AMC

CAZ

TPZ

FOX

CXM

TCC

ATM

MEC

Leçon # 3

Collège de France

16 décembre 2015



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



INSTITUT PASTEUR

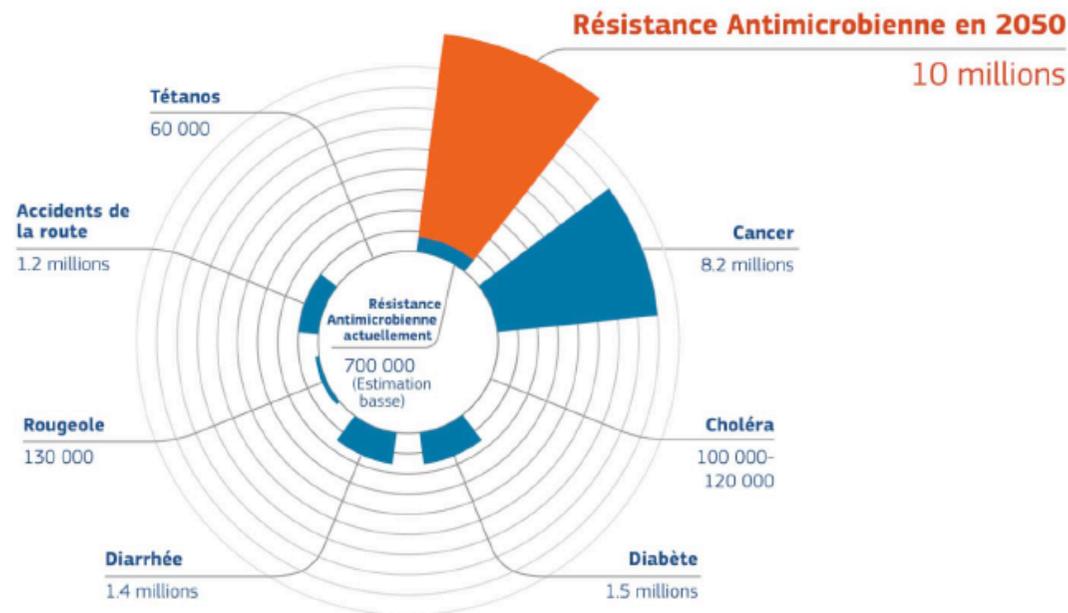
Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Mortalité dues aux infections à bactéries multirésistantes

Mortalité annuelle dans l'Union Européenne due à des infections à bactéries multirésistantes (ECDC/EMEA Working Group, 2009): 25 000 patients (USA > 23 000)

Nombre de morts attribuables à la RAM chaque année (comparé à d'autres causes majeures de décès)



Risque de mortalité accru chez les patients infectés par une souche bactérienne multirésistante

Outcome (number of studies included) <i>Escherichia coli</i> resistant to:		Resistant	Not resistant	RR (95% CI)
<i>3rd gen. cephalosporins</i>	Bacterium attributable mortality (n=4)	23.6	12.6	2.02 (1.41 to 2.90)
<i>Fluoroquinolones</i>	Bacterium attributable mortality (n=1)	0	0	1.93 (1.13 to 3.31)
<i>cephalosporins</i>	Bacterium attributable mortality (n=4)	20	10.1	1.98 (0.61 to 6.43)
<i>Carbapenems</i>	Bacterium attributable mortality (n=1)	27	13.6	1.64 (1.43 to 1.87)
<i>Methicillin (MRSA)</i>	Bacterium attributable mortality (n=46)	26.3	16.9	1.64 (1.43 to 1.87)

Estimation du coût de la résistance aux antibiotiques

European Union population 500m

25,000 deaths per year

2.5m extra hospital days

Overall societal costs
(€ 900 million, hosp. days)
Approx. €1.5 billion per year



Source: ECDC 2007

Thailand population 70m

>38,000 deaths

>3.2m hospital days

Overall societal costs
US\$ 84.6–202.8 mill. direct
>US\$1.3 billion indirect



Source: Pumart et al 2012

United States population 300m

>23,000 deaths

>2.0m illnesses

Overall societal costs
Up to \$20 billion direct
Up to \$35 billion indirect



Source: US CDC 2013

Trop d'antibiotiques tue l'antibiotique

Concept de "superbugs"

Gram +

Staphylococcus aureus Méthicilline R (MRSA)

Enterococcus (Vancomycine R)

= Contrôle relatif

Gram –

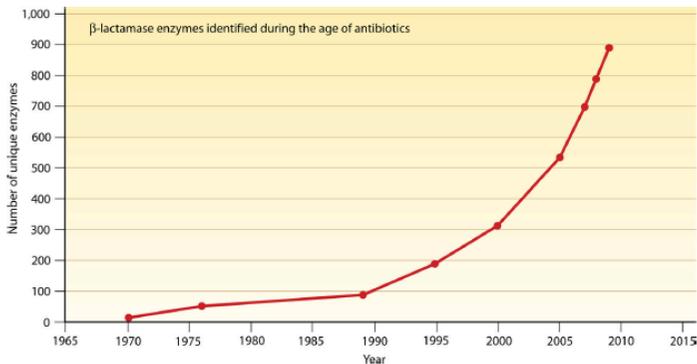
Entérobactéries (E. coli, Klebsiella, etc...)

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter

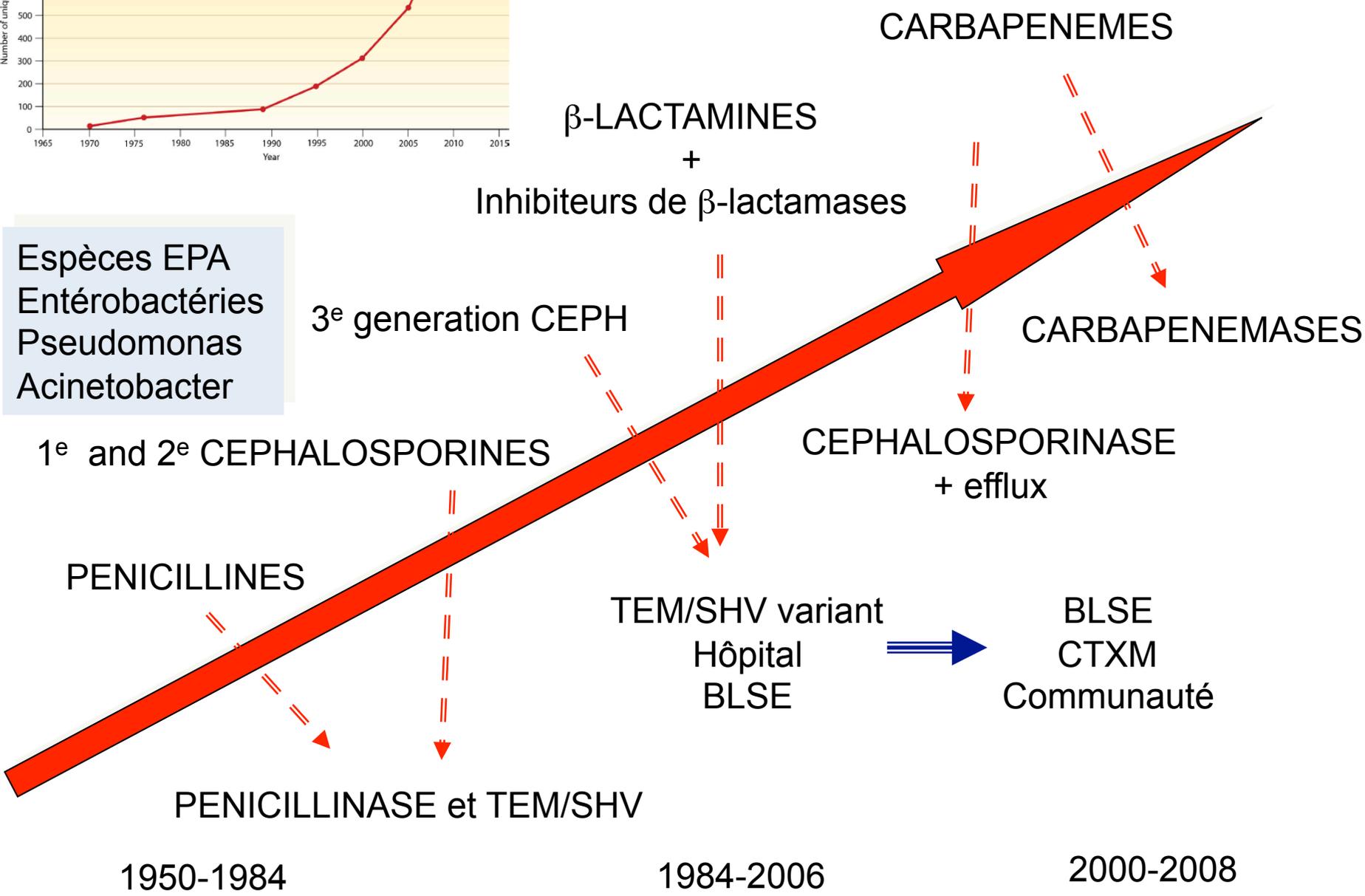
Résistance aux beta-lactamines et carbapénèmes

= Hors contrôle



> 1000 β-LACTAMASES

Espèces EPA
Entérobactéries
Pseudomonas
Acinetobacter



Spectre des Beta-lactamases

Classification fonctionnelle et moléculaire:

Fonctionnelle basée sur le profil des substrats

3 classes: 1, 2e-f, 3

+ une classe "en attente de classification..."

Moléculaire basée sur la séquence, la structure et le mode d'activation

A,C,D = Sérine dépendantes

B = Zinc/métal dépendantes (carbapénémases type NDM-1)

Correspond au groupe 3 fonctionnel

Problèmes majeurs en clinique:

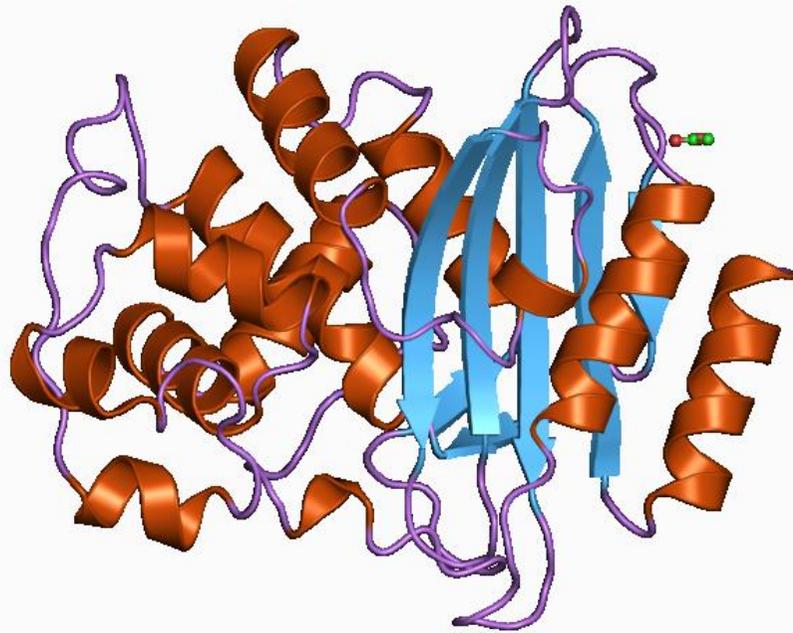
Beta-lactamases à spectre élargi = *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL)

Beta-lactamases résistantes aux inhibiteurs (Acide clavulanique)

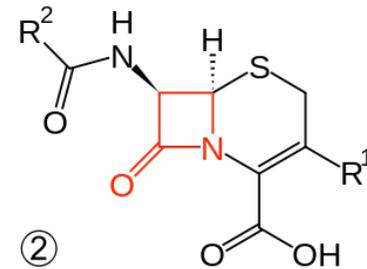
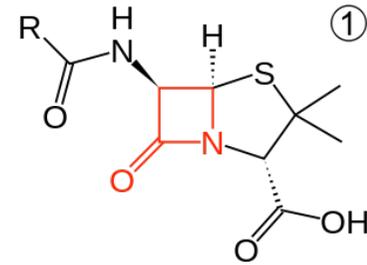
AmpC

Carbapénémases

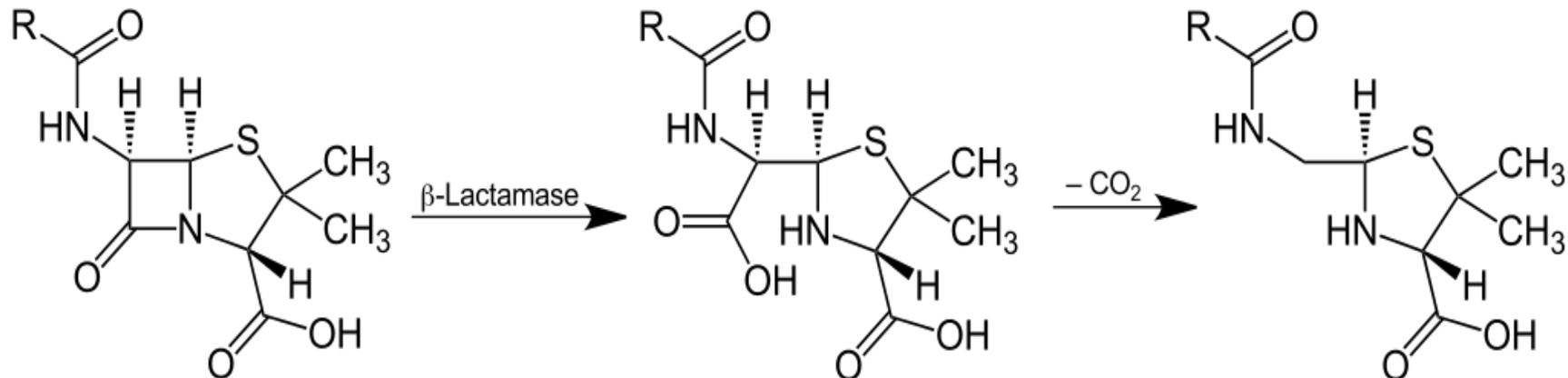
Hydrolyse du noyau beta-lactame



Structure d'une beta-lactamase de Streptomyces



Structure de base des beta-lactamines
Pénicillines (1) et céphalosporines (2)
Noyau beta-lactame en rouge



Hydrolyse puis décarboxylation du noyau beta-lactame

Substitutions d'acides aminés et extension du spectre des beta-lactamases

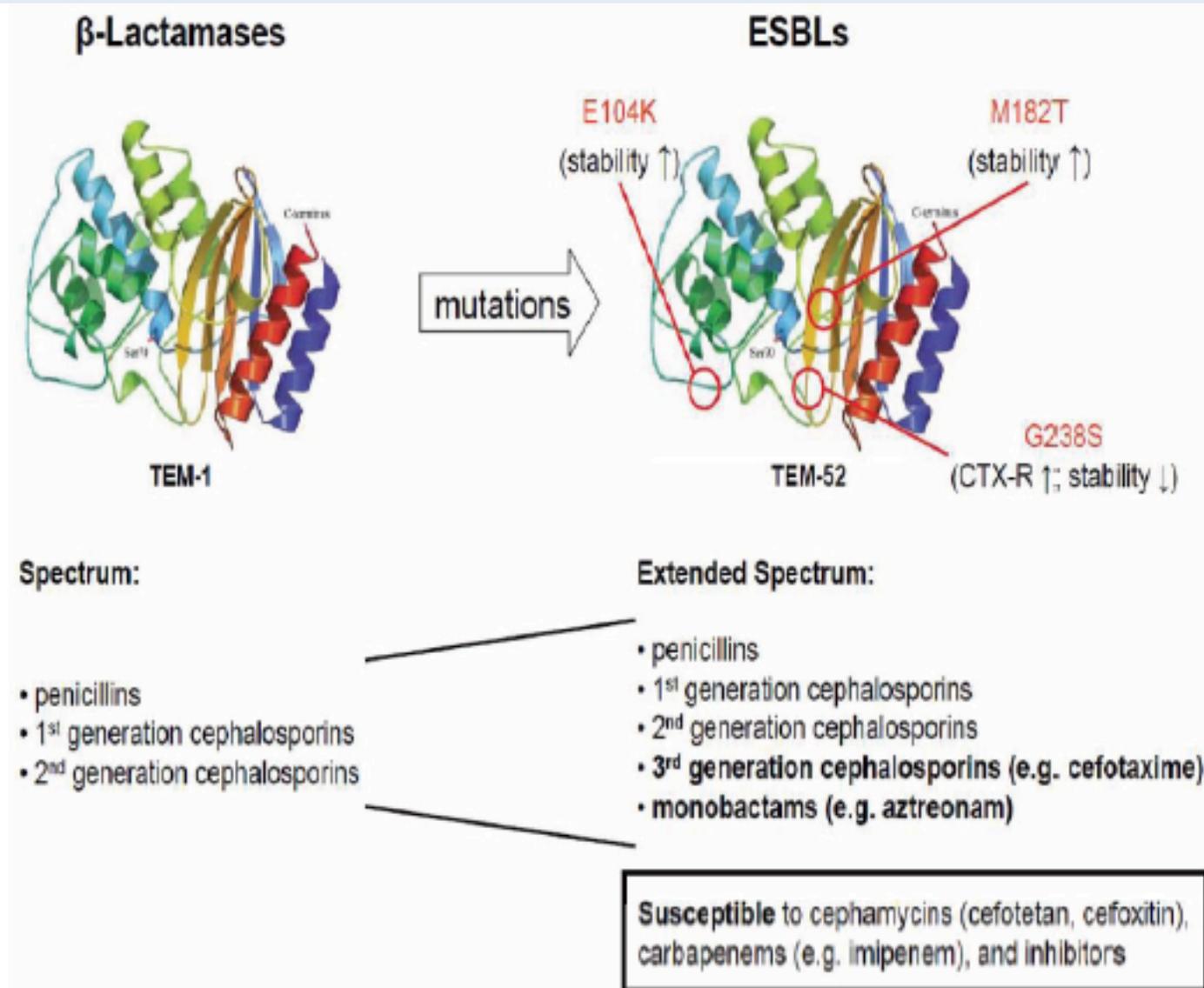
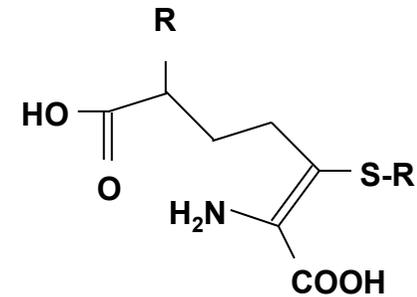
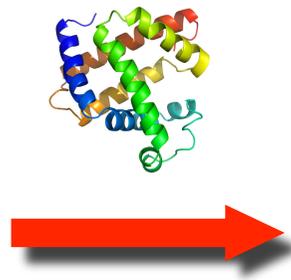
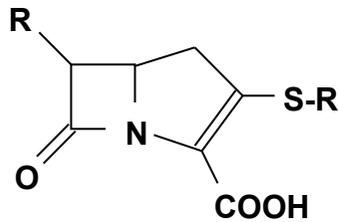


Figure 1. Amino acid substitution of TEM-1 and make new TEM-52.

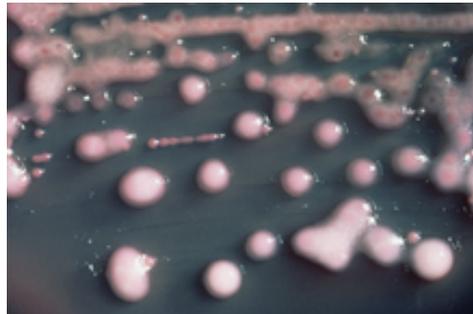
Emergence des carbapénèmes

Carbapénémase



Carbapénèmes

Imipénème
Meropénème
Ertapénème
Doripénème



Historique de la découverte des carbapénèmases

1-Métallo beta-lactamase (IMP-1) *P. aeruginosa* (Watanabe & coll, 1991, Antimicrob Agents Chemother)

2-Sérine Carbapénèmase (Oxa-23) *Acinetobacter baumannii* (Paton & coll, 1993, Int J Antimicrob Agents)

3-Sérine Carbapénèmase (KPC-1) *Klebsiella pneumoniae* (Ygit & coll, 2001, Antimicrob Agents Chemother)

Confèrent une résistance à quasiment toutes les beta-lactamines incluant les carbapénèmes

Restaient spécifiques d'espèces, ont acquis récemment une capacité de diffusion inter-espèces au sein des bactéries à Gram négatif, particulièrement les carbapénèmases de type KPC, VIM, Oxa et NDM (Corraglia & coll, 2011, Lancet Infect Dis)

Avait été anticipé !

Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. 2005. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev

Review

Ce
2005

Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!

Patrice Nordmann, Laurent Dortet and Laurent Poirel

Service de Bactériologie-Mycologie, INSERM U914 'Emerging Resistance to Antibiotics', Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique/ Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris Sud, K-Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France

Trends in Molecular Medicine. 2012

Saga NDM-1 (New Delhi métallo-beta-lactamase-1)

Décembre 2009, l'enzyme NDM-1 est décrit par le groupe de Tim Walsch (Yong et coll. 2009. AAC) chez un Suédois ayant présenté une infection urinaire multirésistante en Inde. Suite à un échec thérapeutique à Delhi, le patient est rapatrié en Suède où l'on identifie une souche de *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes portant le gène bla_{NDM-1} . Gène plasmidique (pNBD1) retrouvé sur un plasmide de 140 kb dans une souche d'*E. coli* isolée des selles du patient (transfert *E. coli*-*K. pneumoniae* ?)

L'article concluait : "the new resistance mechanisms clearly arose in India, but there are few data from India to suggest how widespread it is".

Mars 2010, une étude dans un hôpital de Bombay montrait que la plupart des souches résistantes aux carbapénèmes portaient le gène bla_{NDM-1} (Deshpande P et coll. 2010. J Assoc Phys India)

En mai 2010 un cas d'infection chez un habitant de Coventry d'origine indienne, ayant séjourné en Inde 18 mois auparavant où il avait été hémodialysé. Ttt Tigécycline + Colistine. Les auteurs préviennent du risque de "rapid spread of NDM-1 with potentially serious consequences" (Muir A et coll. 2010. J Hosp Infect)

NDM-1 = New Delhi Metallo beta-Lactamase

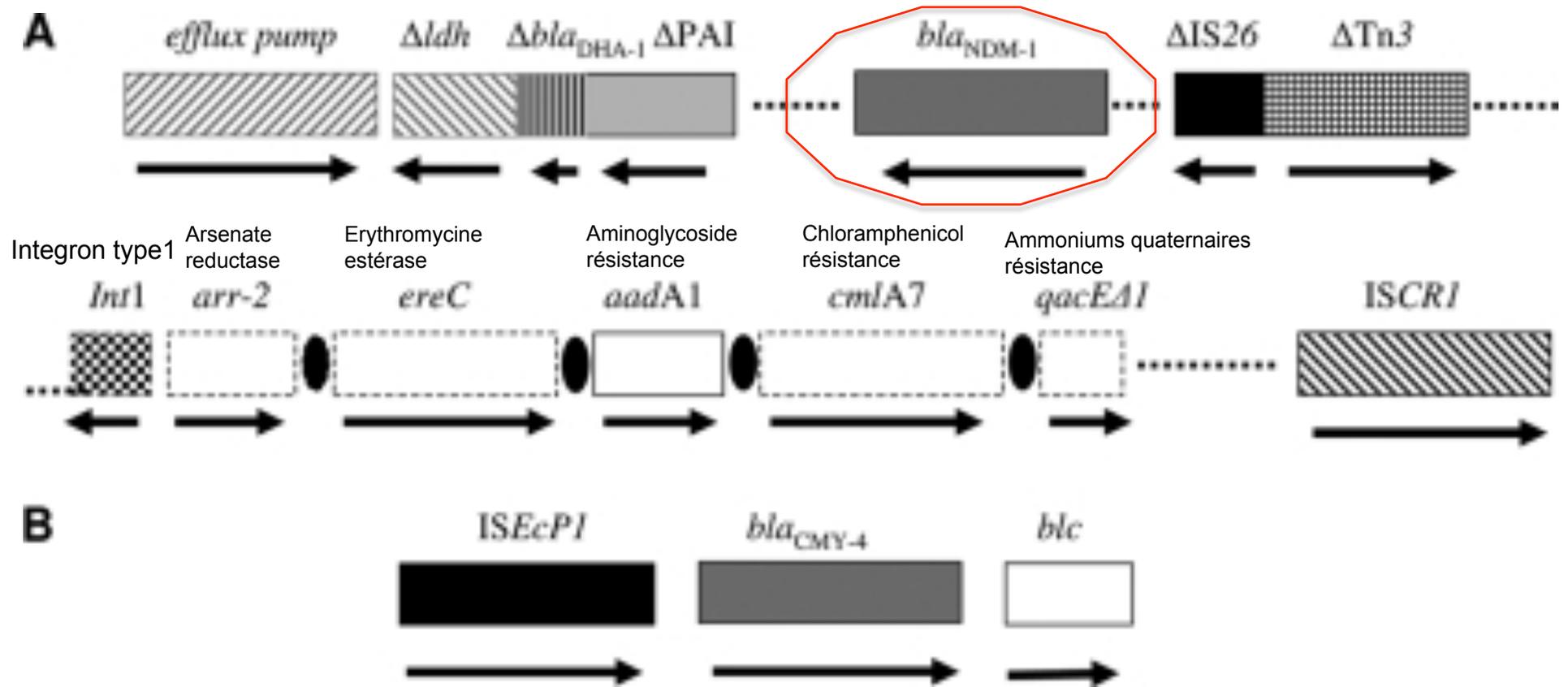
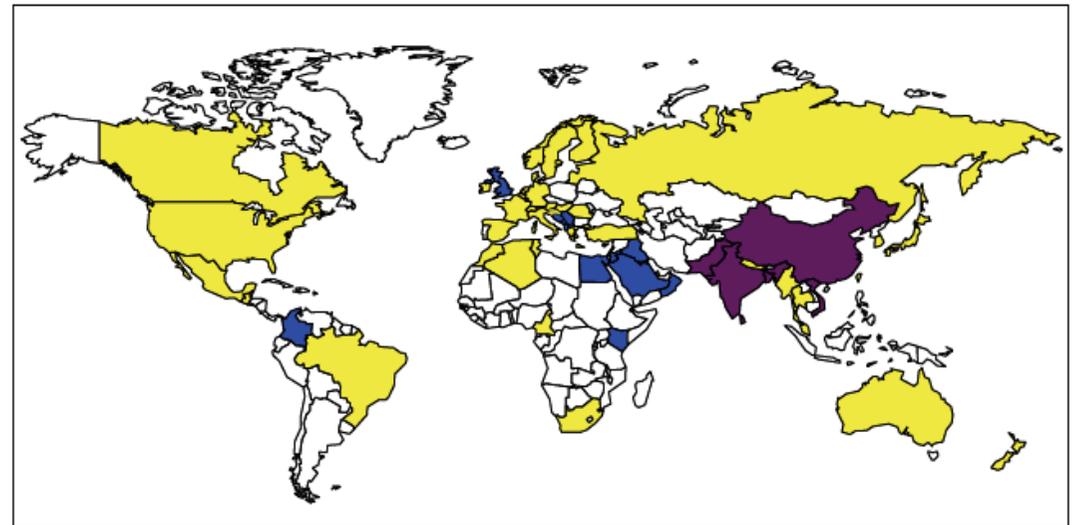


FIG. 2. Three characterized antibiotic resistance-conferring regions from *K. pneumoniae* 05-506. (A) The 4.3-kb region is linked to the 4.8-kb complex class 1 integron region. The genes encoding the efflux pump and lactate dehydrogenase (gray diagonal lines) are of *Klebsiella* origin. *bla*_{NDM-1} (dark gray) is flanked between the pathogenicity island (vertical black lines) and IS26/Tn3 (black small squares). This region lies downstream of the 4.8-kb complex class 1 integron containing *Int1* (checkered area), *arr-2*, *ere2A*, *aadA1*, and *cmlA7* as gene cassettes and *qacΔI* (white boxes). Downstream is an intact copy of ISCR1 (black and white diagonal lines). Arrows, direction of transcription; black ellipses, 59-base elements; Δ , genes that are truncated. (B) *bla*_{CMY-4} (gray) is located between ISEcPI (black) and *ble* (white), as reported previously (16).

Une crise globale

La résistance aux carbapénèmes concerne les bactéries à Gram négatif: Entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*), *Pseudomonas* et *Acinetobacter* (Walsh, 2010, J Antimicrob Agents; Nordmann & coll, 2011, Emerg Infect Dis)
Est devenue une crise mondiale dans les 10 années écoulées
Dispersion rapide, support génétique combinant des résistances multiples à d'autres antibiotiques en regard du manque de nouveaux antibiotiques (Rolain & coll, 2012, Clin Microbiol Infect).

Seule ressource = ancien antibiotique, Colistine, mais des résistances apparaissent (Lesho et coll, 2013, J Infect Dis)

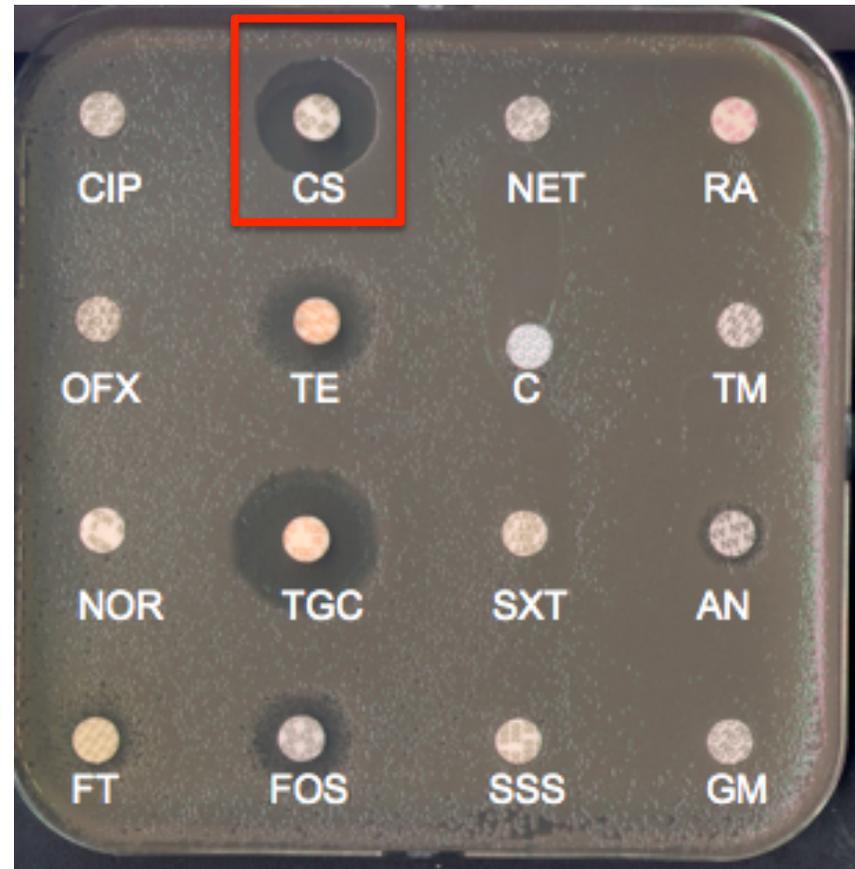
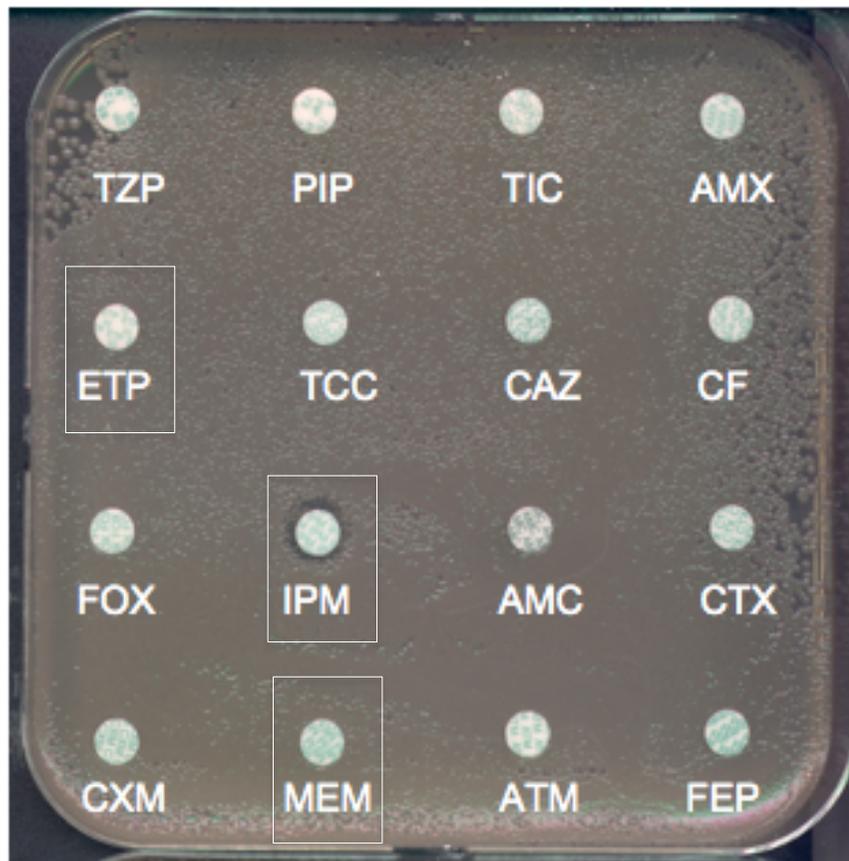


■ High prevalence of NDM producers (endemicity)
■ Outbreaks and interregional spread of NDM producers
■ Sporadic description of NDM producers

FIGURE 2: Geographical distribution of NDM producers.

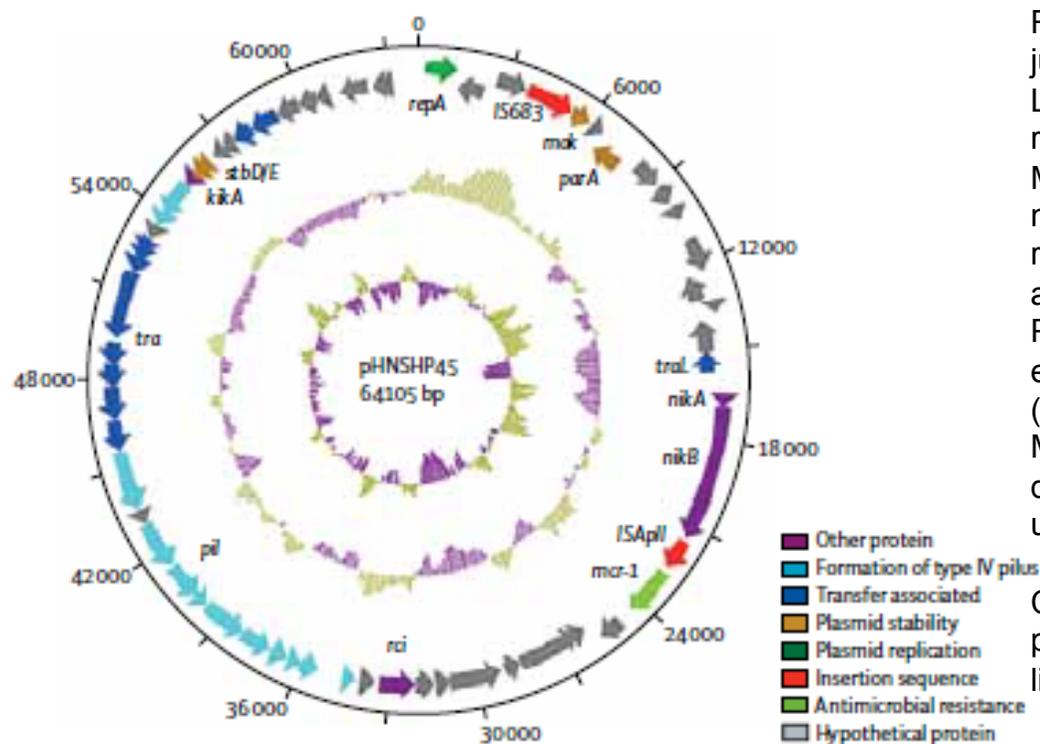
Analysis of the Resistome of a Multidrug-Resistant NDM-1-Producing *Escherichia coli* Strain by High-Throughput Genome Sequencing^V

Laurent Poirel, Rémy A. Bonnin, and Patrice Nordmann*



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, BS[†], Yang Wang, PhD[†], Prof Timothy R Walsh, DSc, Ling-Xian Yi, BS, Rong Zhang, PhD, James Spencer, PhD, Yohei Doi, MD, Guobao Tian, PhD, Baolei Dong, BS, Xianhui Huang, PhD, Lin-Feng Yu, BS, Danxia Gu, PhD, Hongwei Ren, BS, Xiaojie Chen, MS, Luchao Lv, MS, Dandan He, MS, Hongwei Zhou, PhD, Prof Zisen Liang, MS, Prof Jian-Hua Liu, PhD  , Prof Jianzhong Shen, PhD  



Résistance à la Polymixine B et E (Colistine) jusqu'à présent exclusivement chromosomique Liée à des modifications du lipide A entraînant une réduction d'affinité

Mutations dans pmrAB, phoPQ entraînant des modifications secondaires avec branchement de résidus phosphoéтанamine ou 4-amino-4 arabinose

Plasmide récemment démontré dans des entérobactéries dans l'environnement vétérinaire (Poulets, porcs, bovins) en Chine Maintenant retrouvé dans des souches humaines d'E. coli retrouvées en secteur hospitalier/zone urbaine

Code pour une enzyme de la famille des phosphoéтанamine-transférases qui altèrent le lipide A

Carbapénèmases: sombres perspectives

Carbapénèmases: scénario catastrophe ?

Contrairement à la réversion (partielle) de la résistance chez les bactéries à Gram + par un contrôle strict de l'utilisation des antibiotiques, il ne semble pas que l'on puisse envisager un scénario similaire avec les Entérobactéries.

Risque = évolution du statut de multirésistance à celui de panrésistance

La fragilité des patients s'accroît:

Soins intensifs

Transplantation d'organes et de moëlle,
traitement anticancéreux et immunosuppresseurs

Vieillesse générale de la population

Ces patients sont des cibles idéales pour les Entérobactéries productrices de carbapénèmases

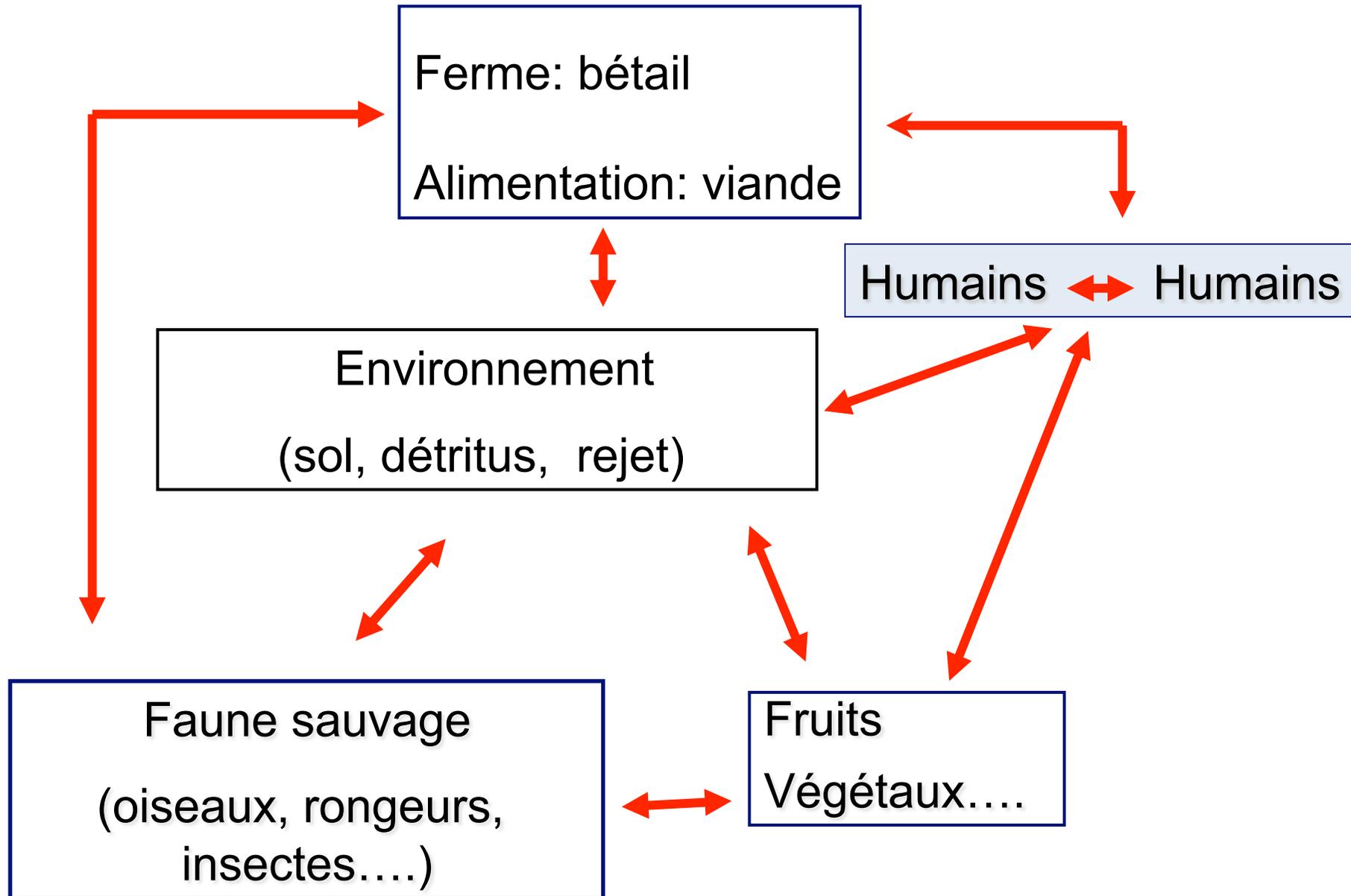
Risque supplémentaire du passage de ces souches de la sphère nosocomiale à la sphère communautaire rendant les mesures d'isolement des porteurs en milieu hospitalier inefficaces et inutiles

Peut-on offrir mieux que l'isolement ? Débat...

Mieux prendre la mesure de la menace

- Recherche fondamentale à consolider
- Comprendre la diffusion globalement ("one world-one health")
- Evaluation du résistome dans les niches avec lesquelles l'homme est en interaction

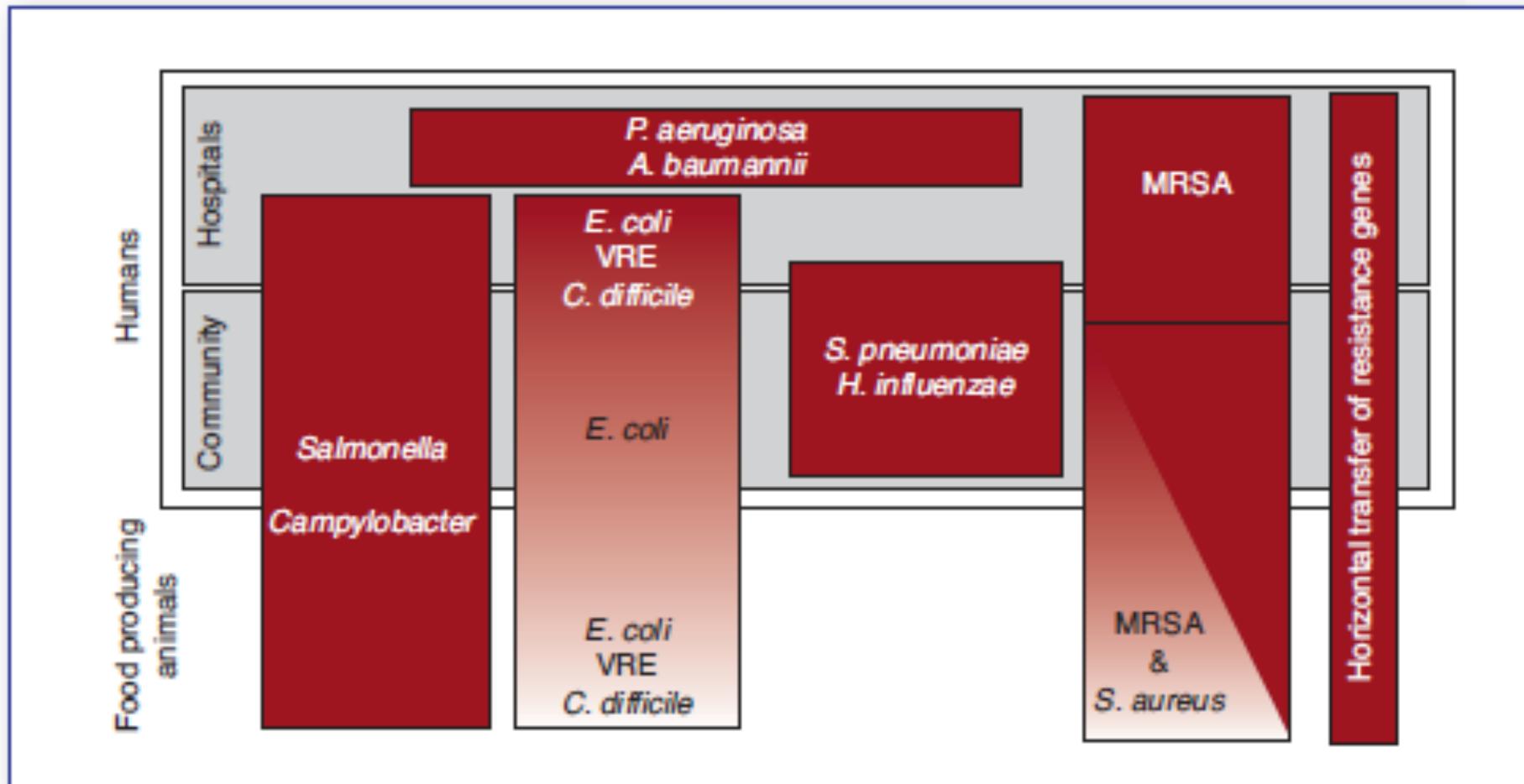
Pool de gènes de résistance aux antibiotiques



"One world-one health"

Antibiorésistance/pathogènes issus de l'élevage

Réservoir animal de pathogènes multirésistants infectant l'homme



Selection of a Multidrug Resistance Plasmid by Sublethal Levels of Antibiotics and Heavy Metals

Erik Gullberg, Lisa M. Albrecht, Christoffer Karlsson, Linus Sandegren, Dan I. Andersson

Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

E.G. and L.M.A. contributed equally to this article.

ABSTRACT How sublethal levels of antibiotics and heavy metals select for clinically important multidrug resistance plasmids is largely unknown. Carriage of plasmids generally confers substantial fitness costs, implying that for the plasmid-carrying bacte-

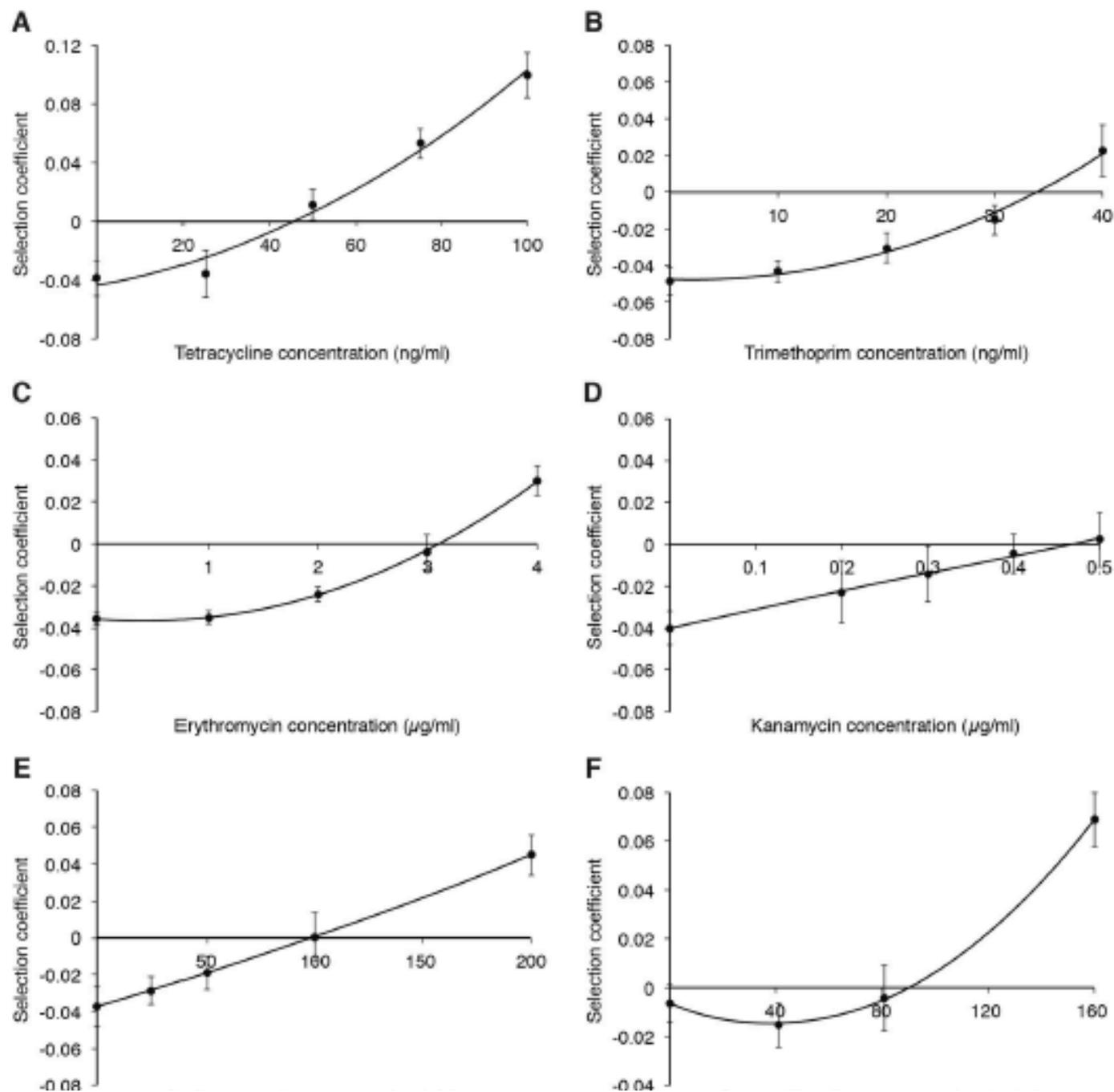
Maintenir un plasmide a un coût d'adaptation ("fitness cost") en l'absence de pression sélective.

Ce coût est compensé par la présence d'antibiotiques ou de métaux lourds dans l'environnement du microorganisme.

Mais à quelle concentration ? en regard de la CMI ?

Exemple = plasmide pUUH239.2 de multirésistance de *Klebsiella/E. coli* porteur de ESBL+ Tétracycline, Macrolides, Aminoglycosides, Sulfamides & Triméthoprim, Ciprofloxacine + résistance aux métaux lourds: argent, cuivre, arsenic

"Minimum Selective Concentration" (MSC) = concentration la plus faible d'antibiotique assurant une croissance identique à celle la même bactérie dénuée de plasmide = 1/140 MIC/CMI !



Downloaded from mbio.asm.org on May 11, 2015 - Published by mbio.asm.org
 FIG1 Selection coefficients as a function of antibiotic concentrations during competition experiments between strains carrying the pUHF239.2 plasmid and susceptible strains at low levels of antibiotics and heavy metals. Competitions in the presence of tetracycline (A), trimethoprim (B), erythromycin (C), kanamycin (D), arsenite (E), and copper (F). Data can be found in Table S3 in the supplemental material. Standard deviations are indicated.

Functional metagenomics for the investigation of antibiotic resistance

Peter Mullany

Department of Microbial Diseases; UCL Eastman Dental Institute; University College London; London, UK

Un meilleur contrôle de la résistance aux antibiotiques passera aussi par une connaissance du répertoire de gènes codant potentiellement pour des mécanismes de résistance = RESISTOME

Trois résistomes principaux pour ce qui concerne la médecine:

Le résistome intestinal humain

Le résistome intestinal animal

Le résistome environnemental

L'exercice ne vaut que si l'analyse est globale, or un fort pourcentage de ces microorganismes sont incultivables. Nécessité du métaséquençage par "deep-seq"

Base de donnée récente: annotation de l'ensemble des données de séquences disponibles de génomes microbiens = 20 000 gènes potentiels de résistance de 400 types différents (Liu & Pop, 2009, Nucleic Acid Res)

Génomique fonctionnelle et caractérisation du résistome

Génomique fonctionnelle permettant d'identifier des gènes/opérons de résistance et les éléments mobiles qui les portent

3 méthodes:

- Génomique ciblée sur des gènes connus par PCR/microarrays ou plutôt RT-PCR de manière à obtenir une évaluation semi-quantitative de la richesse en gènes d'intérêt. Ne retrouve que ce qui est connu.

- Séquençage de nouvelle génération (deep-seq) + annotation/algorithmes d'identification de gènes candidats donne une évaluation globale de la présence de gènes de résistance connus. Là aussi, a peu de chances d'identifier de nouveaux gènes/mécanismes de résistance

- Métagénomique fonctionnelle. Grande variété de vecteurs.

S'applique à la découverte de nouveaux systèmes de résistance et d'éléments génétiques mobiles

Limitations techniques (vecteurs, bactérie hôte)

Densité très élevée de bactériophages

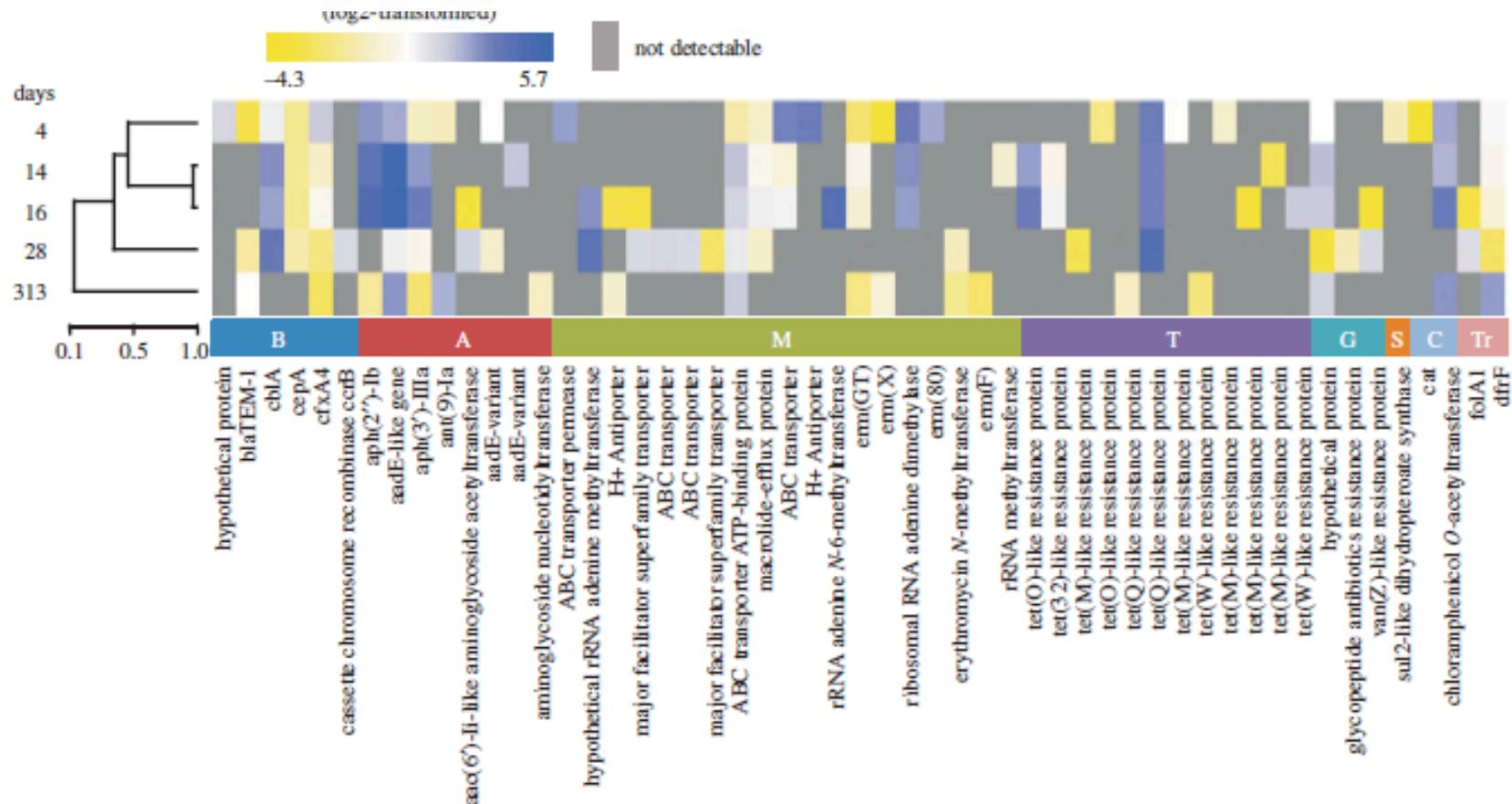


Figure 2. Resistome dynamics of a hospitalized patient. Metagenomic sequencing was performed on DNA that was isolated from faecal samples of a patient that was hospitalized in an ICU (days 4, 14 and 16). After ICU discharge at day 17, further faecal samples were collected during hospitalization in a medium-care ward (day 28) and 270 days after hospital discharge (day 313). The relative abundance of each resistance gene is indicated. Letter codes indicate resistance gene families (B, β-lactams; A, aminoglycosides; M, macrolides; T, tetracyclines; G, glycopeptides; S, sulfonamides; C, chloramphenicols; Tr, trimethoprim). Adapted from [32] with permission from Oxford University Press.

Intervenir contre la menace

Etablissement et respect des bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques, éviter les prescriptions empiriques qui pèsent très lourd dans l'utilisation excessive des antibiotiques

Diminuer la pression sélective thérapeutique humaine et animale

Sauvegarde d'un groupe restreint d'antibiotiques pour usage exclusif en médecine humaine hospitalière

Ca marche à condition de pérenniser les efforts de contrôle en médecine humaine et vétérinaire et de les intégrer dans une politique globale de prise en charge des maladies infectieuses

En médecine humaine:

Diagnostic au chevet du malade = pathogène bactérien vs virus

Si nécessité clinique d'antibiotique, choix de la molécule la mieux adaptée avec le spectre le plus étroit pour une durée optimale

Combinaison à une couverture vaccinale suivie (revaccinations)

Problème: doit être implémenté à l'échelle de la planète !



**World Health
Organization**

Propositions de l'OMS aux états-membres

Résolutions de la "World Health Assembly" et six points principaux de la stratégie de l'OMS proposée aux états pour engager le contrôle global de l'extension de la résistance aux agents antimicrobiens:

- 1 – Engagement dans un plan national de financement bénéficiant des financements nécessaires, s'accompagnant d'un suivi des actions et d'un engagement de la société civile
- 2 – Renforcement de la surveillance et de la capacité des laboratoires
- 3 – Assurer un accès ininterrompu aux soins et aux médicaments nécessaires et de qualité garantie.
- 4 – Réguler et promouvoir l'utilisation rationnelle des agents anti-infectieux en médecine humaine et vétérinaire et dans l'élevage**
- 5 – Accroître les mesures de prévention et de contrôle des infections
- 6 – Encourager la recherche et le développement de nouveaux outils**

Réseaux de surveillance de l'antibiorésistance

Table 2.2 AMR Surveillance networks for common bacterial pathogens in the WHO Regions				
Region	Programme name	Years of activity	Participants	Organisms under surveillance
AFR	Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR)	2002–present	43 countries	8 epidemic-prone pathogens
AMR	Red Latinoamericana de Vigilancia a las Resistencias Antimicrobianas (Re-LAVRA)	1996–present	21 countries 519 laboratories	16 pathogens All sample types
EMR	Antimicrobial Resistance in the Mediterranean (ARMed)	2001–2005	9 countries 27 laboratories	7 pathogens Blood and CSF
	Regional Programme for Surveillance of AMR	Proposed		28 species All sample types
EUR	European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARSS)	1999–2009	33 countries 917 laboratories	7 pathogens Blood and CSF
	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)	2010–present	28 countries 886 laboratories	
SEAR	National and regional surveillance system	Proposed in 2010		
WPR	Regional Programme for Surveillance of AMR	1990–2000	13 countries	22 species All sample types

AFR: African Region; AMR: Region of the Americas; EMR: Eastern Mediterranean Region; EUR: European Region; SEAR: South-East Asia Region; WPR: Western Pacific Region; CSF: Cerebrospinal fluid.
Source: Adapted from ⁴⁶ with permission from Elsevier.

Prévention de la résistance aux antibiotiques

Toute introduction d'un nouvel antibiotique ou d'une forme modifiée et redevenue active d'un antibiotique préexistant est suivie tôt ou tard par l'émergence d'isolats résistants.

Course aux armements d'issue plus qu'incertaine...

Comment protéger les antibiotiques existants et prolonger leur vie ?

Utilisation chez l'homme:

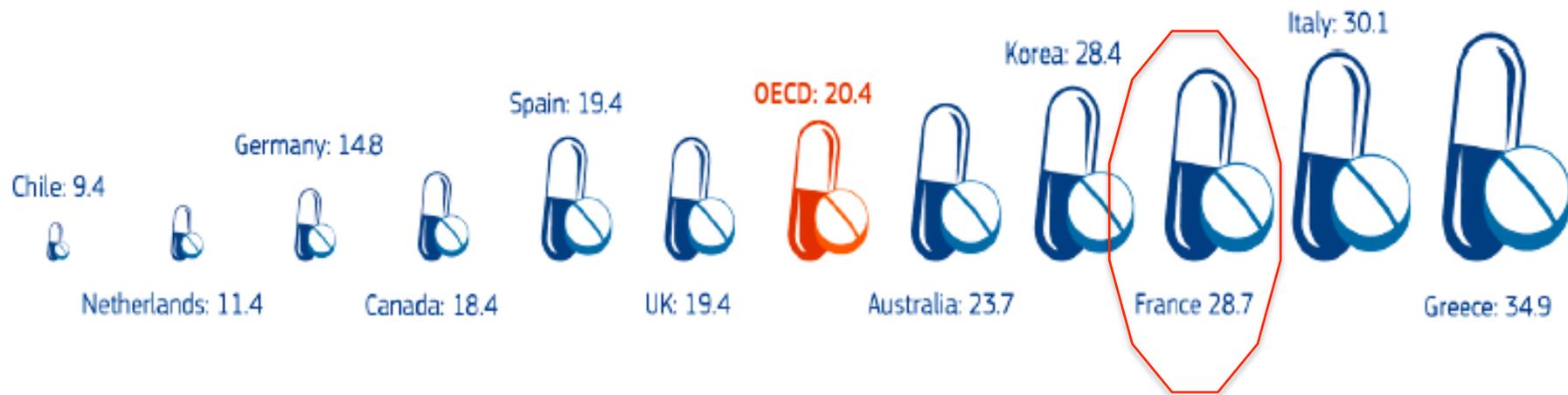
- Le niveau de résistance aux antibiotiques est strictement corrélé avec le niveau de consommation des antibiotiques (Goossens & coll, 2005)
- Le manque de (re)connaissance de la résistance est aussi corrélé à une prévalence plus élevée de l'antibiorésistance (Grigoryan & coll., 2007)

Utilisation chez l'animal:

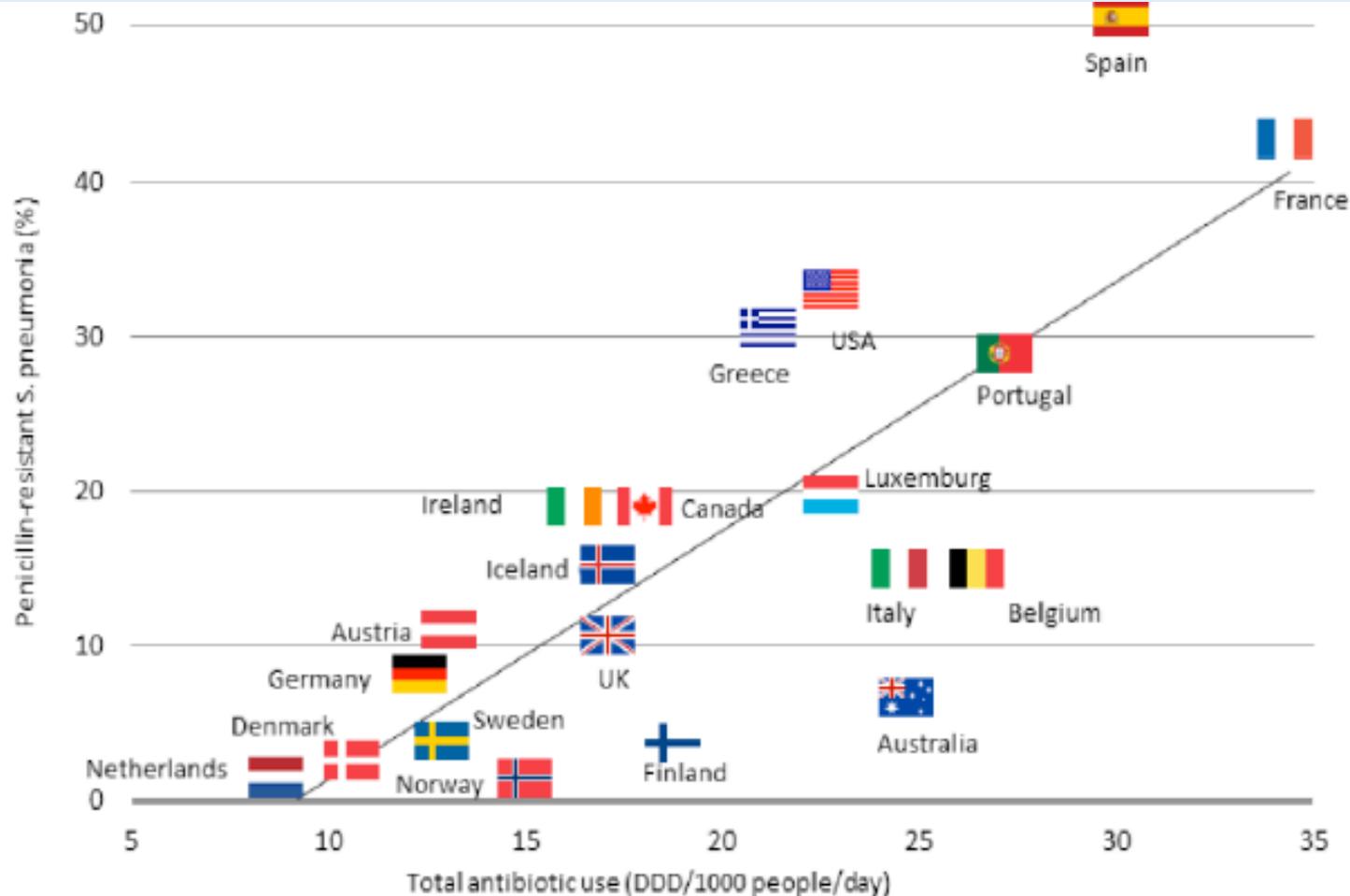
En réduisant la consommation inconsidérée

- L'utilisation à des fins d'augmentation des rendements de viande doit être bannie (UE = 2005),
- La consommation vétérinaire doit être plus parcimonieuse

Consommation des antibiotiques (médecine humaine) Exprimée en dose spécifique / 1000 habitants / jour



Lien entre consommation d'antibiotiques et résistance antimicrobienne



Source: OECD: *Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond*, 2015

Antibiorésistance: gradient Nord-Sud & Ouest-Est

Extended Spectrum Beta-lactamases

Ghafourian et al

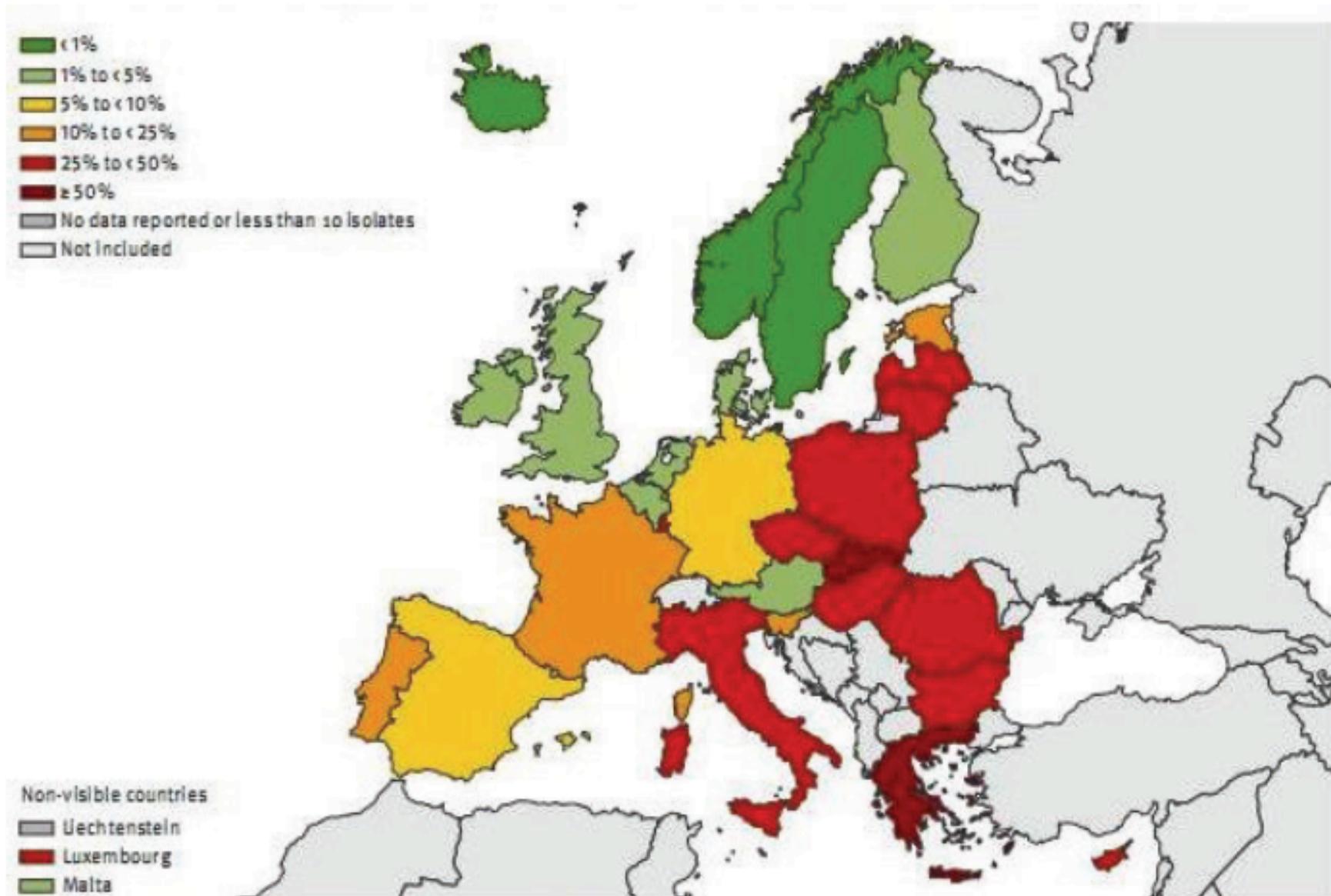
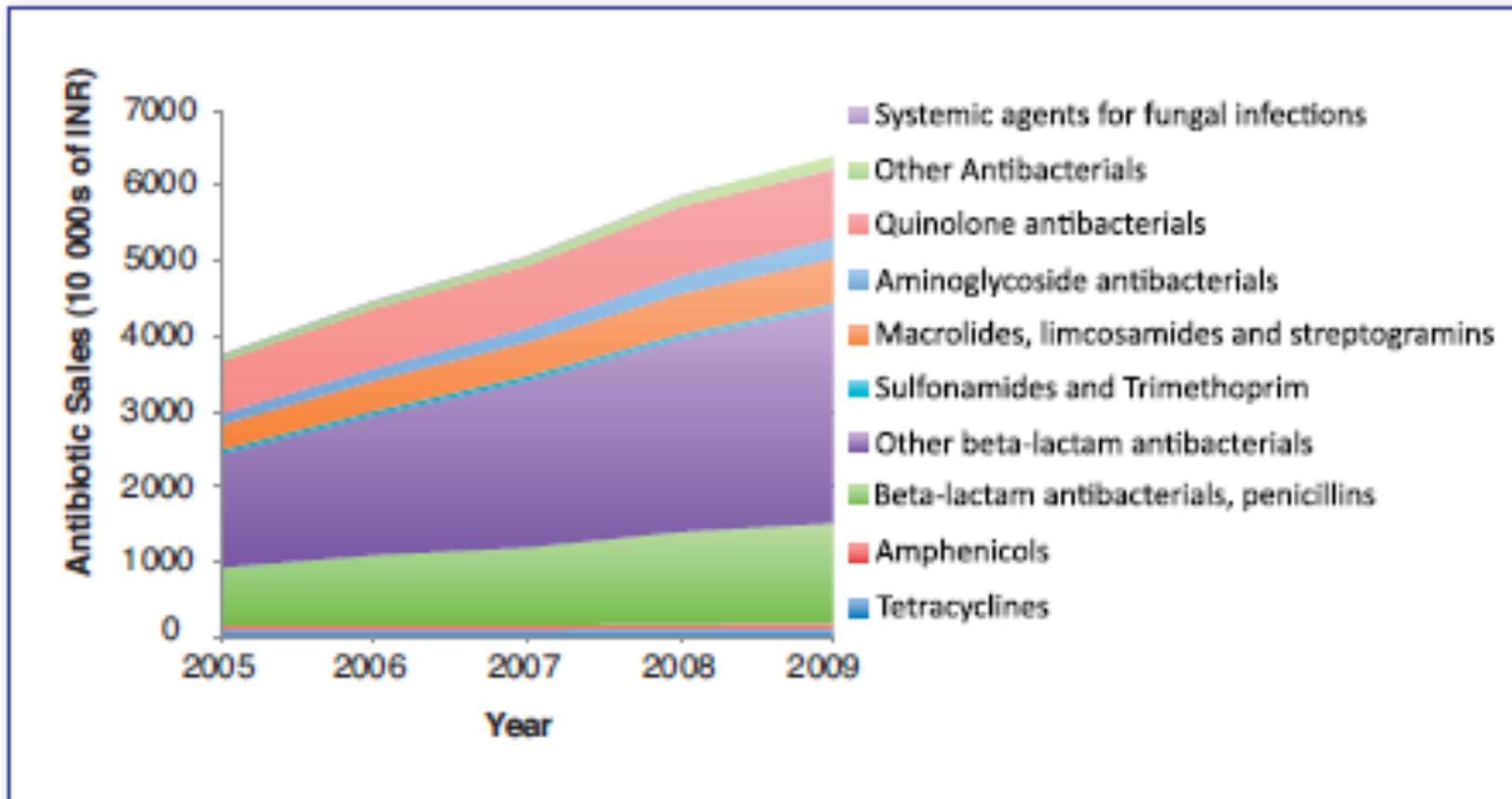


Figure 3. *K. pneumoniae*: percentage (%) of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins, EU/EEA, 2011.

Accroissement rapide de l'utilisation des antibiotiques dans les pays émergents: Inde comme modèle (2005-2009)



INR: Indian Rupee

Source: Reproduced from ³² with permission from The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy.

Box 3.1 France – turning the tide against AMR

In the late 1990s, the spread of antibiotic resistance in France became a major public health concern.⁷³ The situation was serious in both general practice and in hospitals. Rapid spread and hyper-endemic occurrence of MRSA was observed in hospitals. In general practice, the rate of *S. pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin G rose sharply from 5% in 1988 to 48% in 1997. During the year 2000, France had the highest outpatient antibiotic consumption per capita in the European Union.

In 1999, an extensive national consultation to define a coordinated scheme for the control of antibiotic resistance was launched by the Réseau National de Santé Publique. This consultative process involved health professionals in human and animal health from the public and private sectors, with experts in the use and the manufacturing of antibiotics and in resistance control. It resulted in proposals for a range of interventions to be incorporated in a national plan of action to control antibiotic resistance. The plan included surveillance of antibiotic consumption and bacterial resistance in humans and animals, control and prevention of AMR spread, and promotion of research on resistance (Table 3.1). In addition, annual public awareness campaigns on the prudent use of antibiotics, continuing education for health professionals, and promotion of rapid testing for *S. pyogenes* tonsillitis were introduced.

| 35 |



As a result of these measures, the consumption of antibiotics was reduced by 23% between 2002 and 2007. At the same time, a 7-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine for young children was introduced in 2002. The general decrease in antibiotic consumption combined with the introduction of the new pneumococcal vaccine resulted in reversing trends in penicillin resistance in *S. pneumoniae*.

Additionally, several data sources confirm a substantial decrease in incidence and prevalence of MRSA. Data from EARS-Net show a decrease in the proportion of MRSA among *S. aureus* from blood cultures in France, from 33% in 2001 to 26% in 2007.⁷⁴

Les antibiotiques, c'est pas automatique...

A la fin des années 1990, la situation en France était catastrophique à l'hôpital et en médecine générale

- Massive augmentation des *S. aureus* MéthiR (MRSA) dans les hôpitaux
- Augmentation de 5 % (1988) à 48 % (1997) des isolats de pneumocoques résistants à la Pénicilline

France = 1^{er} consommateur européen d'antibiotiques !

1999: lancement par le RNSP d'un plan national coordonné de contrôle de l'utilisation des antibiotiques avec les professionnels de santé en médecine humaine et vétérinaire du secteur public et privé. APPROCHE GLOBALE
Surveillance de la consommation humaine et animale

Stricte surveillance de la résistance en médecine humaine et vétérinaire

Contrôle strict et prévention de la dissémination des souches résistantes

Promotion de la recherche sur la résistance

Campagne publique de sensibilisation

Développement de l'usage des tests diagnostiques "point of care" (angines: Streptocoque A + ou -)

Introduction large de la vaccination antipneumococcique à partir de 2002

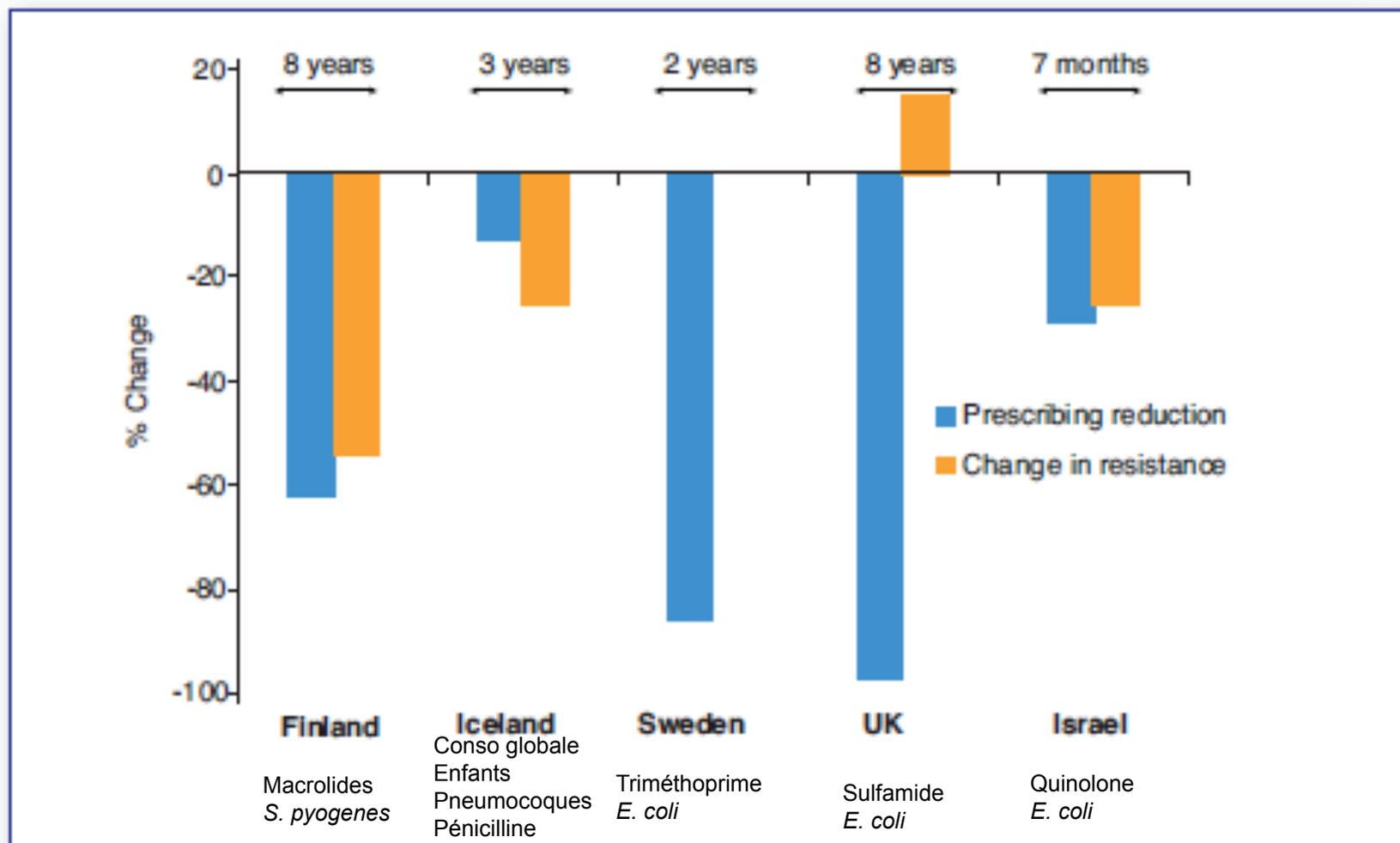
Résultats: diminution de 23 % de la consommation d'antibiotiques (2002 – 2007)

Réversion de la courbe de résistance des pneumocoques à la pénicilline

Diminution de 33 % à 26 % de l'incidence des MRSA dans les hémocultures entre 2001 et 2007

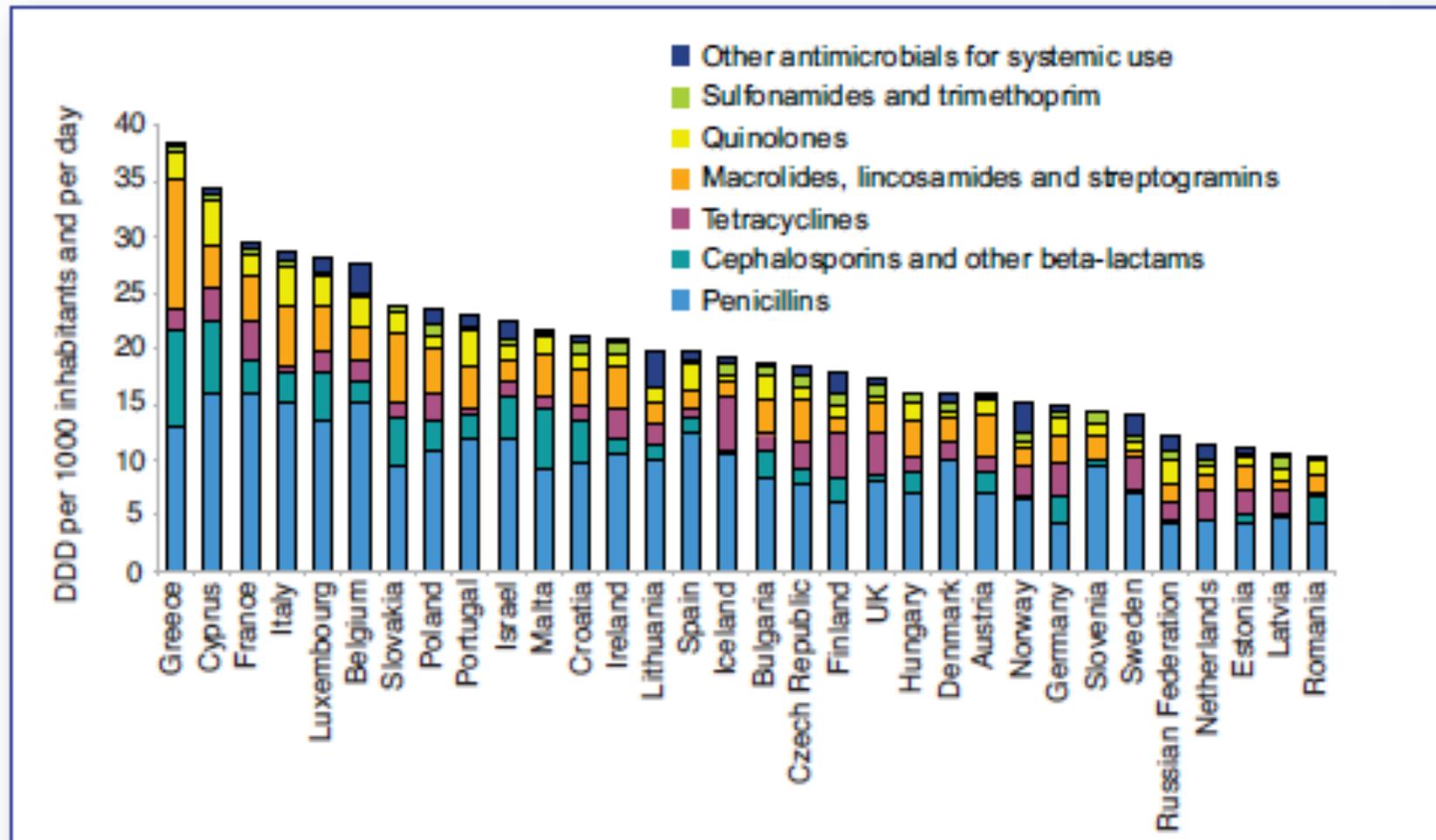
Effet pas toujours spectaculaire, mais... (Suède & UK)

Effet de la réduction de l'utilisation d'antibiotiques sur l'antibiorésistance (médecine générale)



La France reste un mauvais élève...

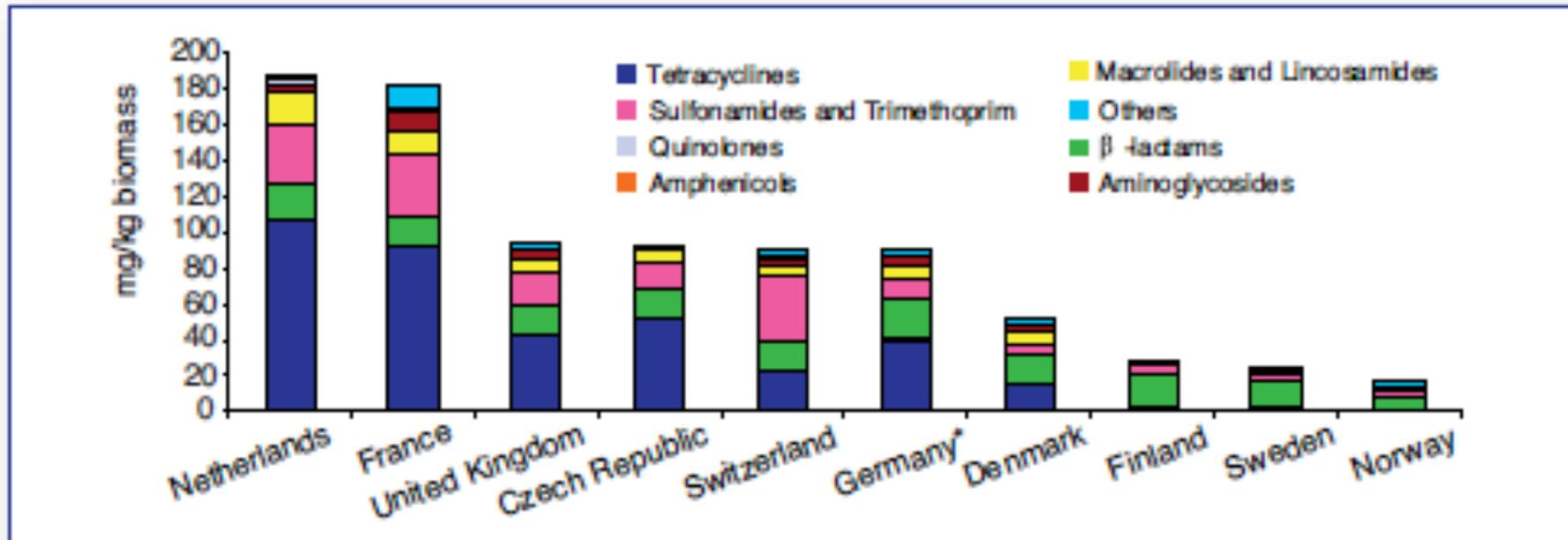
Figure 3.2 Outpatient use of selected antibiotics in 2009 in 32 countries



DDD: Defined Daily Doses

Source: Reproduced and adapted from ^a ^b with permission.

Utilisation estimée d'antibiotiques par kg de biomasse dans différents pays: porc, volaille, bétail



Amounts in mg of veterinary antibacterial agents sold in 2007 per kg biomass of pig meat, poultry meat and cattle meat produced plus estimated live weight of dairy cattle. *2005 data
Source: Reproduced from ¹²⁰ with permission from Oxford University Press.

Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire dans un contexte d'élimination de leur utilisation comme additifs alimentaires en élevage depuis 2005 en Europe

La France est aussi un mauvais élève en médecine vétérinaire...

Prévention de la résistance aux antibiotiques: les pays nordiques précurseurs

Antibiotiques et animaux domestiques

Antibiotiques et promoteurs de croissance + prophylaxie contre les infections

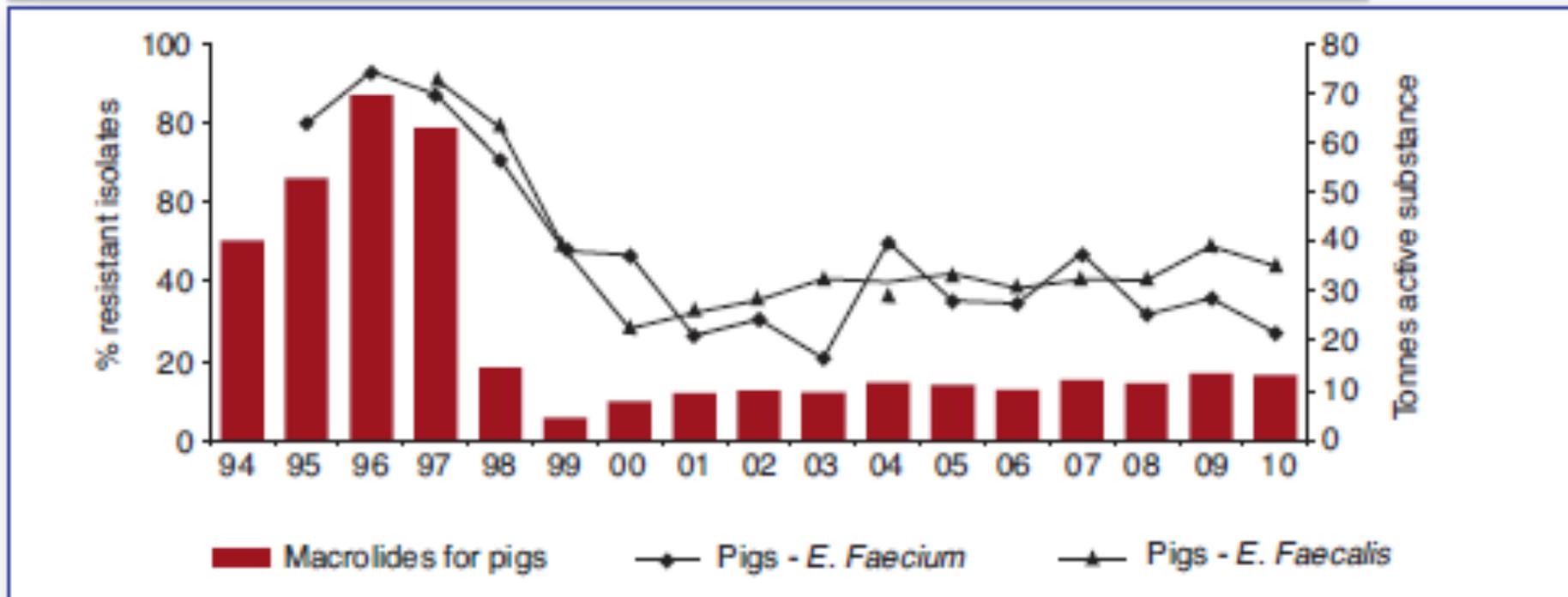
Antibiotiques et aquaculture, horticulture...

Pays scandinaves dès la fin des années 90:

Interdiction dès 2000 des antibiotiques comme promoteurs de croissance en élevage (mesures similaires depuis 2006 sur l'ensemble des pays de l'UE).

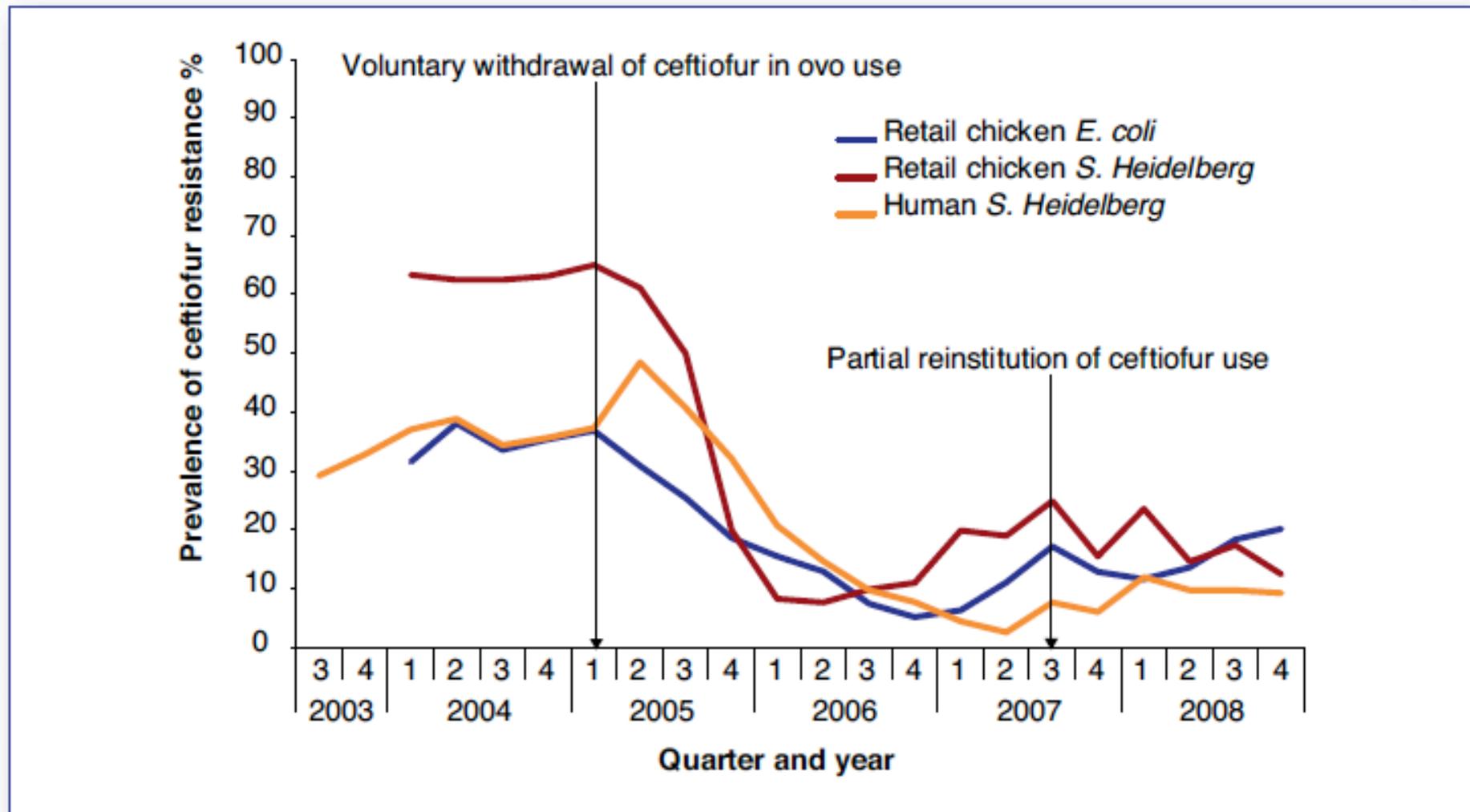
Réduction drastique de l'utilisation des antibiotiques et contrôle de la diffusion de la résistance (Bengtsson & Wierup, 2006)

Effet de l'arrêt quasi complet de l'utilisation des macrolides chez les porcs au Danemark sur la résistance des entérocoques



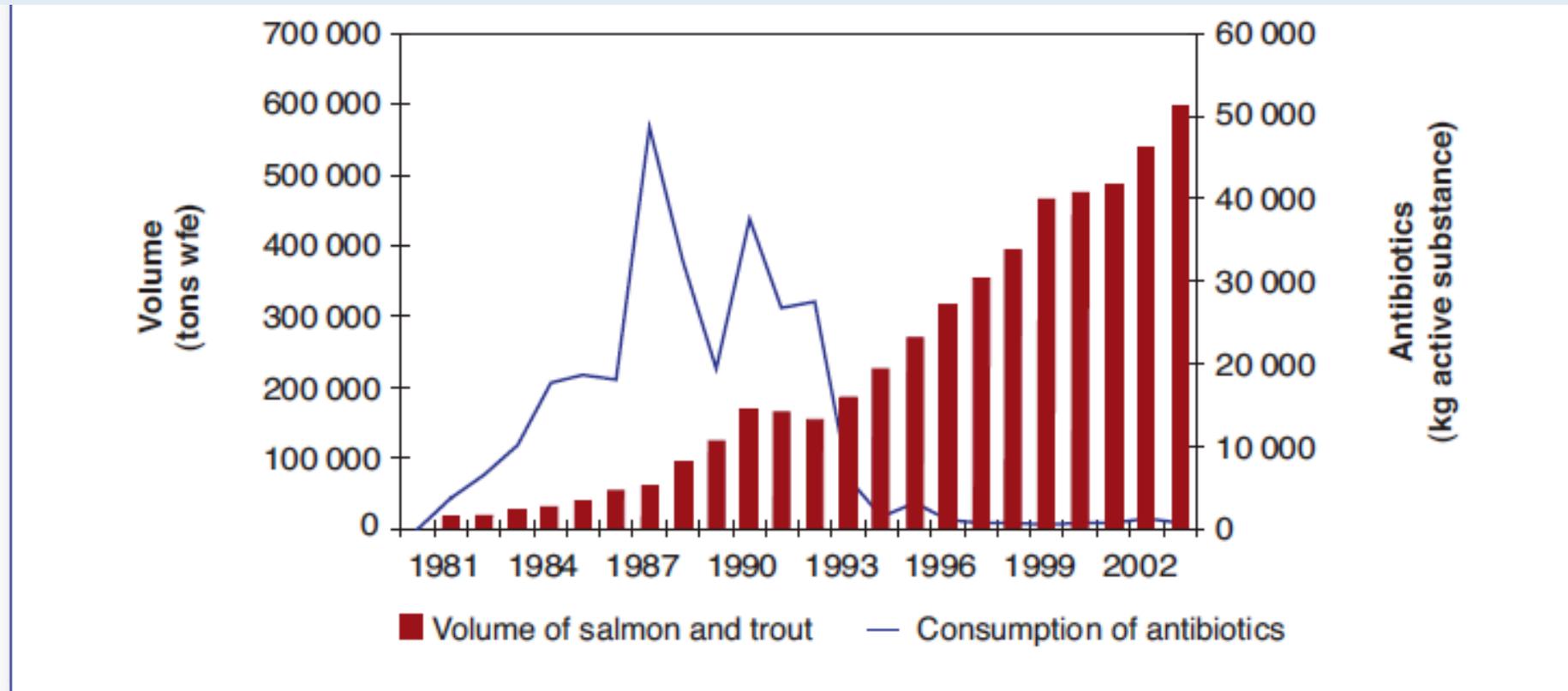
Source: Reproduced from ²¹ with permission.

Résistance aux céphalosporines après arrêt de leur utilisation dans la volaille au Québec: Salmonelles volaille et humaines



Source: Reproduced from ¹³² with permission.

Approche de santé globale et contrôle spectaculaire de la résistance: un modèle pour la médecine humaine ?



La meilleure manière de contrôler l'accroissement de l'antibiorésistance est de diminuer le besoin d'utilisation des traitements antibiotiques...

Diminution de 98 % dans les élevages de truites et de saumons en Norvège (1987-2004)

Mesures préventives +++

Hygiène des élevage

Utilisation des vaccins disponibles contre les principaux pathogènes dès 1987

Des approches innovantes pour sortir de la crise de l'antibiorésistance

- Découvrir de nouvelles molécules antibiotiques et des approches alternatives impliquant plus l'hôte et allégeant la contribution impartie aux antibiotiques (Leçon#6, 27/01/2016)
- Dégrader les antibiotiques non impliqués dans l'interaction bactéricide au cours d'un traitement
 - Domestiquer et retourner en faveur des bactéries sensibles le coût d'adaptation (fitness cost) auquel doivent faire face les bactéries résistantes: transplantation fécale pour éliminer le portage intestinal
 - Éliminer de manière ciblée les bactéries résistantes dans leur réservoir: CRISPR-Cas appliqué à la destruction "personnalisée" des bactéries résistantes

P1A Recombinant β -Lactamase Prevents Emergence of Antimicrobial Resistance in Gut Microflora of Healthy Subjects during Intravenous Administration of Ampicillin[∇]

Ann-Mari Tarkkainen,¹ Tuula Heinonen,¹† Rain Jõgi,² Silja Mentula,³ Michel E. van der Rest,⁴ Curtis J. Donskey,⁵ Tuomas Kempainen,⁶ Konstantin Gurbanov,^{1*} and Carl Erik Nord⁷

Ipsat Therapies Oy/Ltd., FIN-00790 Helsinki, Finland¹; Tartu University Hospital, Long Clinic, Tartu, Estonia²; Anaerobe Reference Laboratory, Department of Bacterial and Inflammatory Diseases, National Public Health Institute (KTL), FIN-00300 Helsinki, Finland³; BioVisible, L. J. Zielstraweg 1, 9713 GX Groningen, The Netherlands⁴; Infectious Diseases Section, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106⁵; 4 Pharma Ltd., Lemminkäisenkatu 1, FIN-20520 Turku, Finland⁶; and Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Bacteriology, F 83, Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institute SE-14186 Stockholm, Sweden⁷

Diminuer la pression sélective durant le traitement

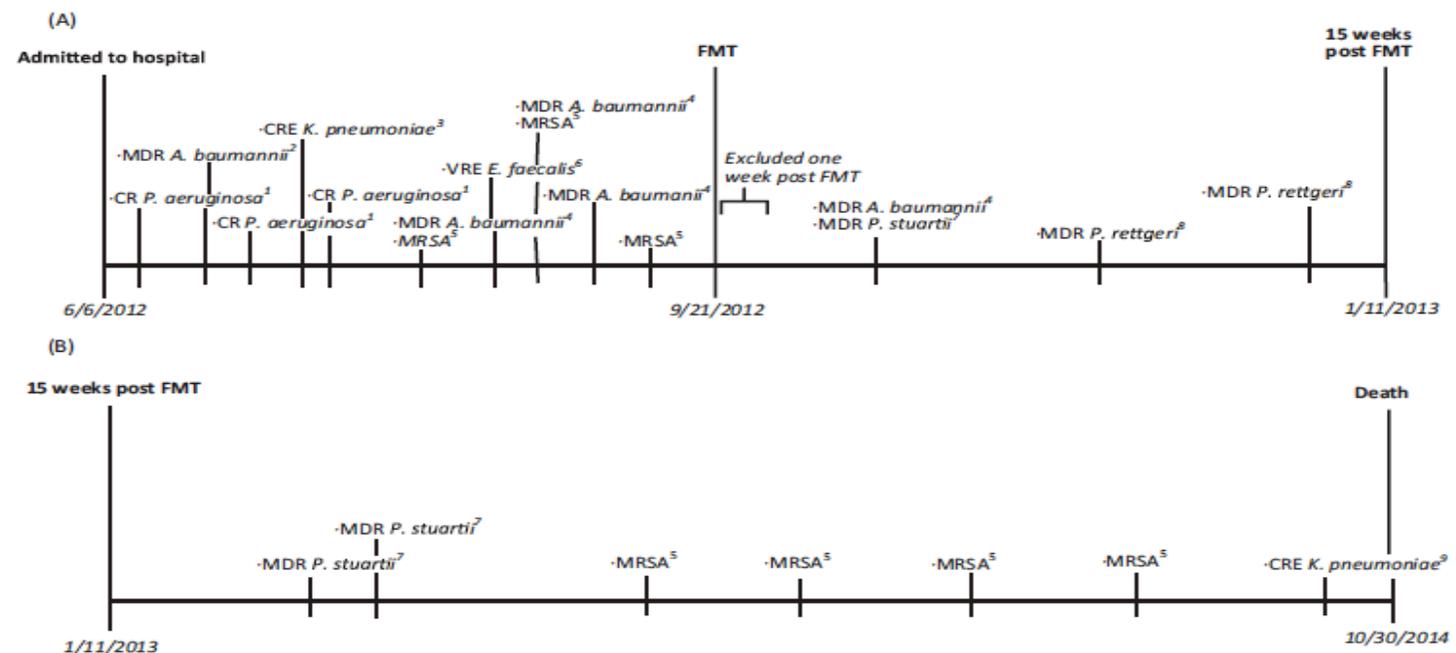
Diminuer l'émission d'antibiotiques "non utiles" dans l'environnement

Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization

Nancy F. Crum-Clanflone,^{a,b} Eva Sullivan,^c Gonzalo Ballon-Landa^a

Infectious Disease Division, Scripps Mercy Hospital, San Diego, California, USA^a; Infectious Disease Division, Naval Medical Center San Diego, San Diego, California, USA^b; Pharmacy Department, Scripps Mercy Hospital, San Diego, California, USA^c

We report a case in which fecal microbiota transplantation (FMT) utilized for relapsing *Clostridium difficile* colitis successfully eradicated colonization with several multidrug-resistant organisms (MDROs). FMT may have an additive benefit of reducing MDRO carriage and should be further investigated as a potential measure to eradicate additional potentially virulent organisms beyond *C. difficile*.



Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials

David Bikard^{1,5}, Chad W Euler^{2,6}, Wenyan Jiang^{1,6}, Philip M Nussenzweig¹, Gregory W Goldberg¹, Xavier Duportet^{3,4}, Vincent A Fischetti² & Luciano A Marraffini¹



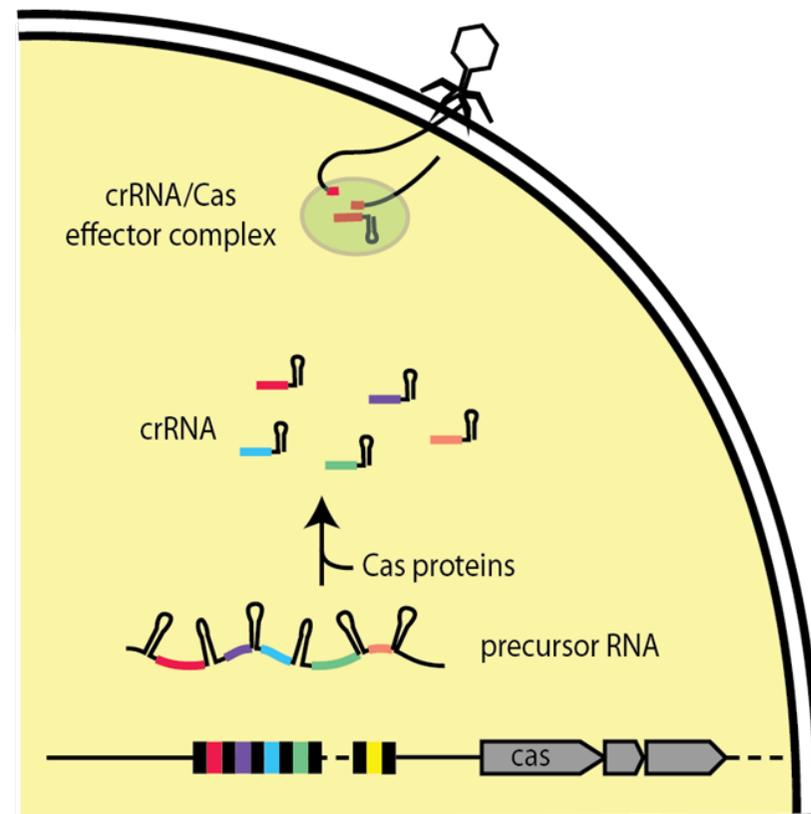
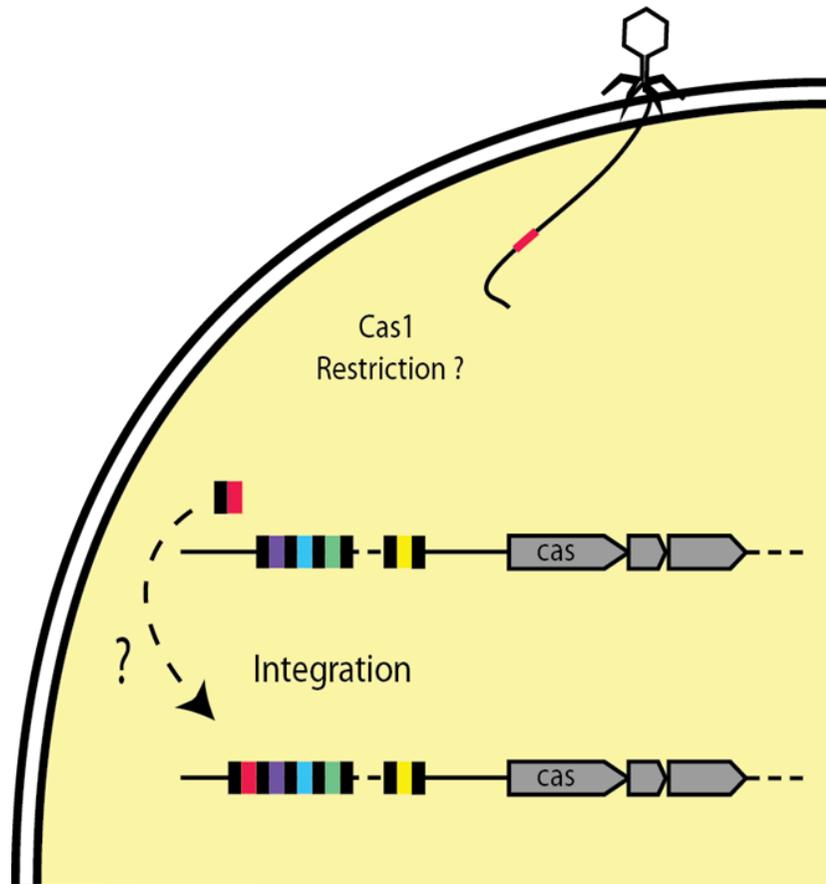
La startup de biotechnologies PhageX (Duportet, Bikard) recrute

CRISPR: immunité adaptative anti-bactériophage

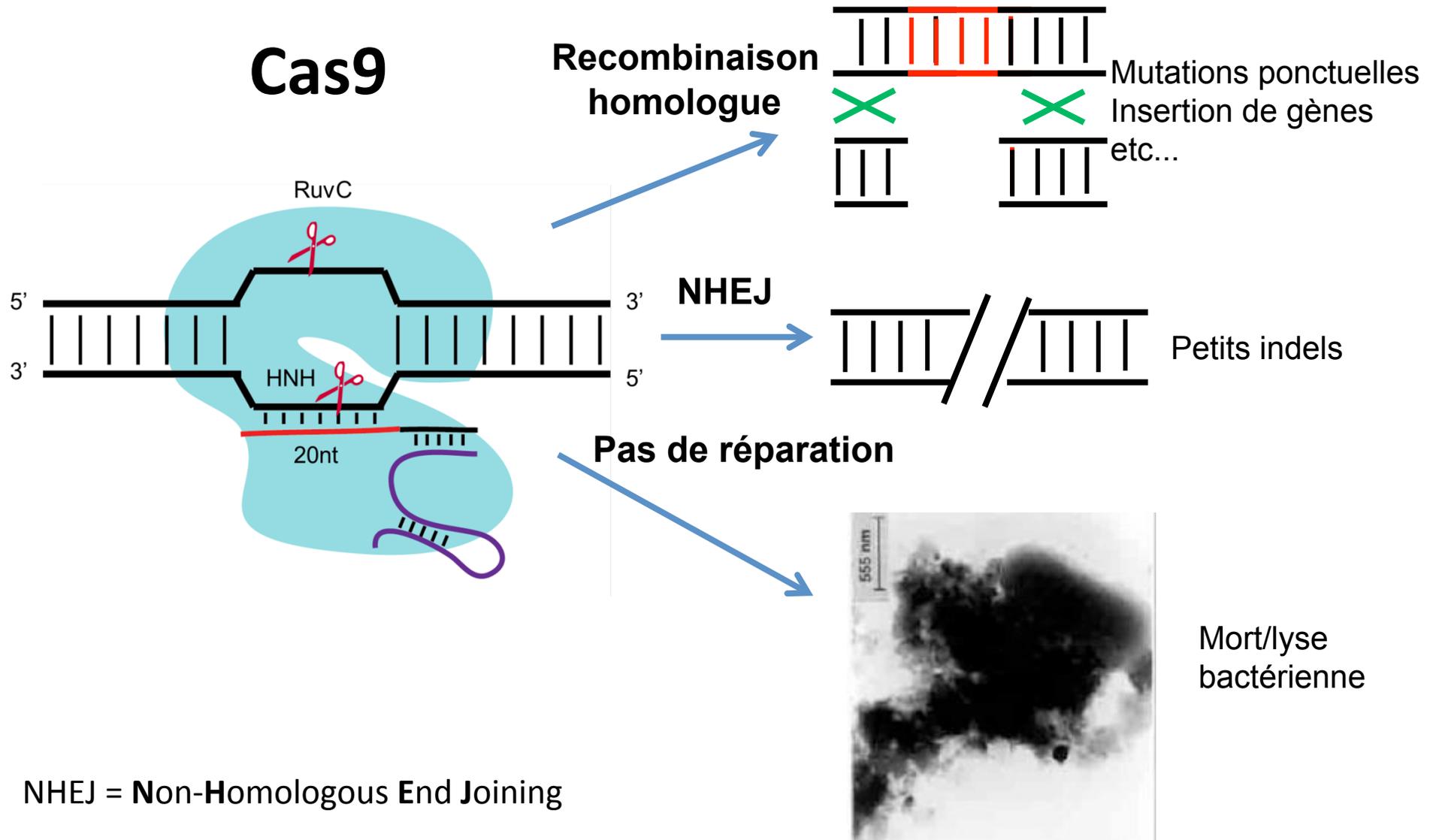
Clustered **R**egularly Interspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats

Adaptation

Immunité

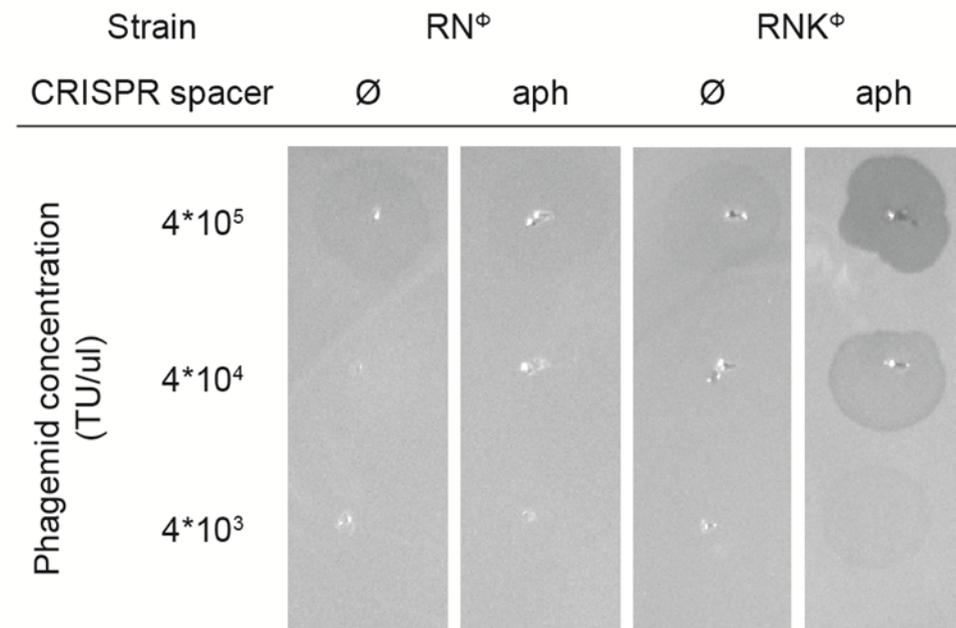
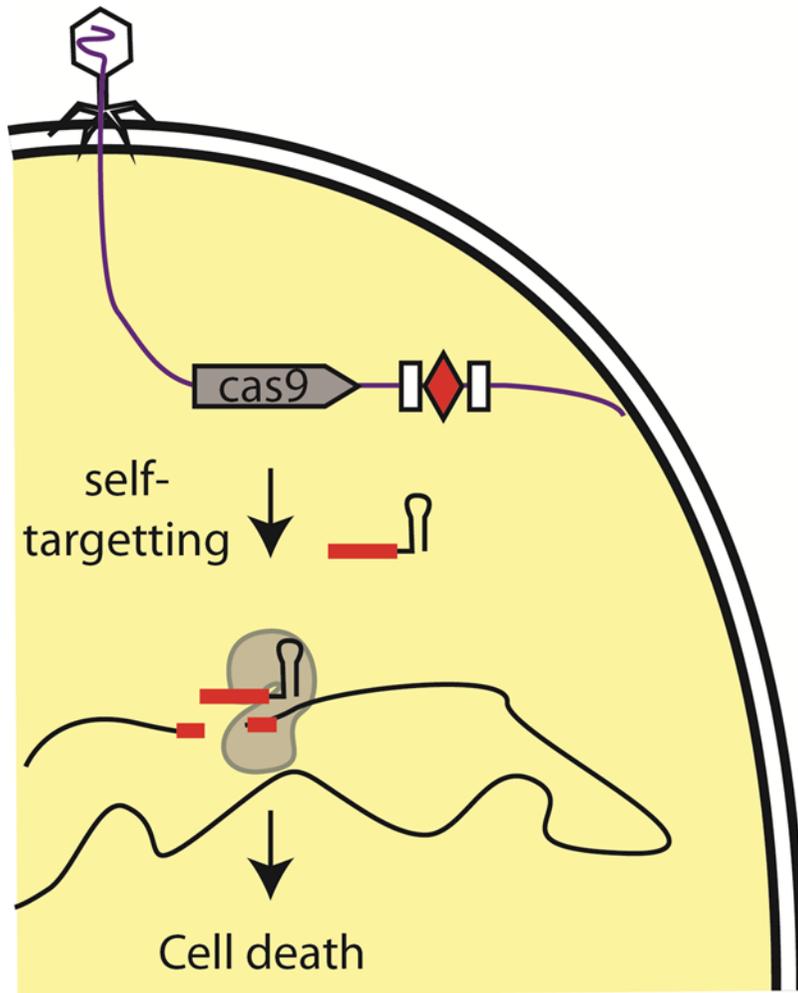


CRISPR: un outil pour la biotechnologie

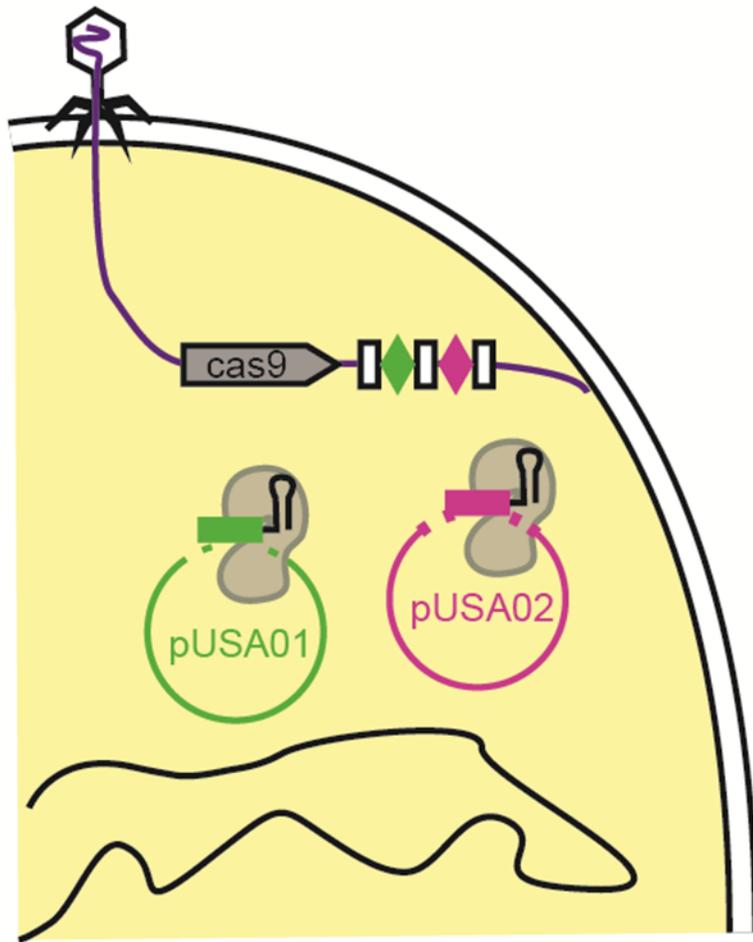


NHEJ = **N**on-**H**omologous **E**nd **J**oining

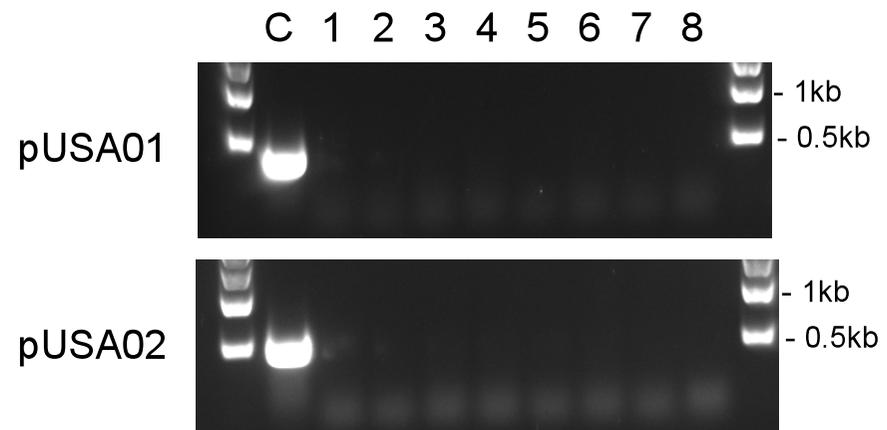
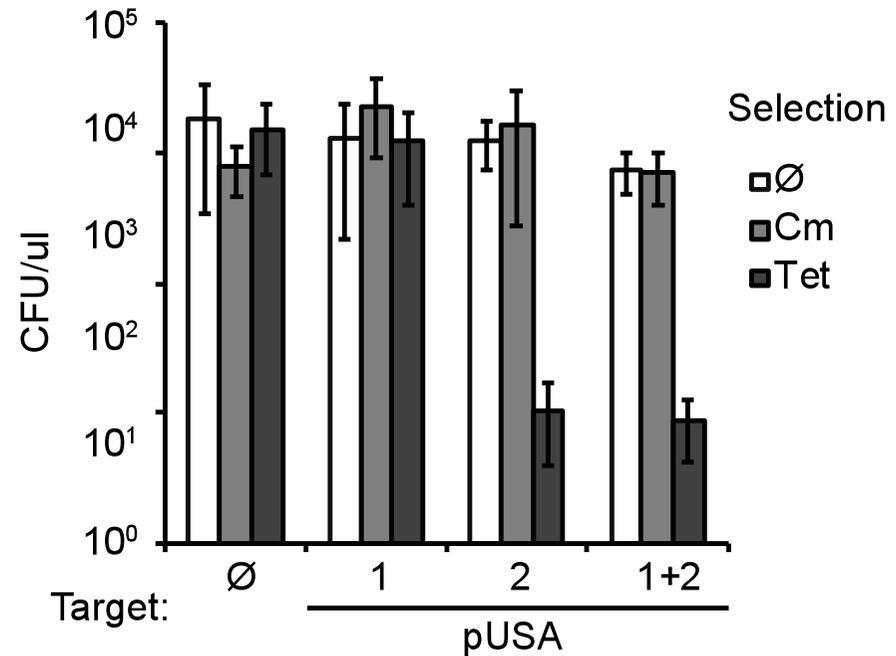
Mort par reconnaissance d'un site spécifique



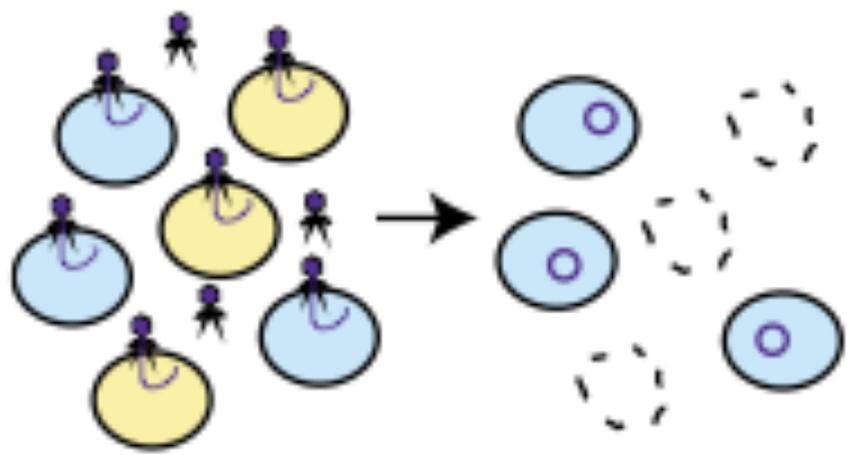
Cure des plasmides de résistance chez *S. aureus* USA300



S. aureus pUSA01 = Méthicilline R
pUSA02 = Tétracycline R



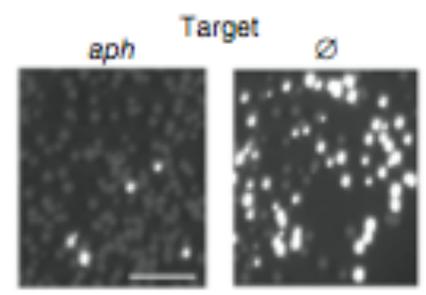
a



Destruction sélective de MRSA (Méthicilline R)
Souches Méthicilline S ont acquis le phasme

Infection cutanée *S. aureus*

a



b

