

Agents anti-infectieux et résistance. Où sont les inégalités ?

TZP

PIP

TIC

AMX

ETP

TOC

CAZ

CF

FOX

IPM

AMC

CTX

Philippe Sansonetti

Leçon #5

Collège de France

23 janvier 2013

Remerciements

Prof Laurent Gutmann (HEGP & INSERM)

Prof Patrice Nordmann (Hôpital Bicêtre & INSERM)



Antibiotiques: une révolution en santé publique

Les antibiotiques sont une des découvertes thérapeutiques les plus importantes de l'histoire de la médecine.

Ils ont révolutionné la manière de traiter les infections bactériennes et ont considérablement diminué la morbidité et la mortalité des maladies infectieuses, particulièrement à des périodes critiques: période périnatale, vieillesse.

Les antibiotiques ont aussi permis de développer des secteurs avancés de la médecine en offrant la possibilité de passer outre des situations d'immunosuppression: transplantation d'organes et de moelle, chimiothérapie des cancers et des leucémies, voire même chirurgie orthopédique.

Antibiotiques: les dérives

Les antibiotiques ont très tôt été l'objet d'un mauvais usage: prescriptions au cours d'infections virales et utilisation non justifiée d'antibiotiques à large spectre.

Utilisation mal codifiée en médecine vétérinaire, voire usage dévié comme agents promoteurs de croissance chez le bétail.

Ces mauvaises pratiques donnent lieu à l'émergence et à la sélection de bactéries résistantes voire multirésistantes.

Il n'est pas rare de se trouver, particulièrement en milieu hospitalier, face à des bactéries résistantes à quasiment tous les antibiotiques. Le risque est particulièrement aigu pour les bactéries à Gram négatif comme les entérobactéries, les Pseudomonadacés et des bactéries de la famille des Acinetobacter.

On assiste en fait à des flambées d'émergence de résistance, au même titre que de nouveaux pathogènes.

Consommation planétaire annuelle d'antibiotiques

600 Tonnes chez l'homme

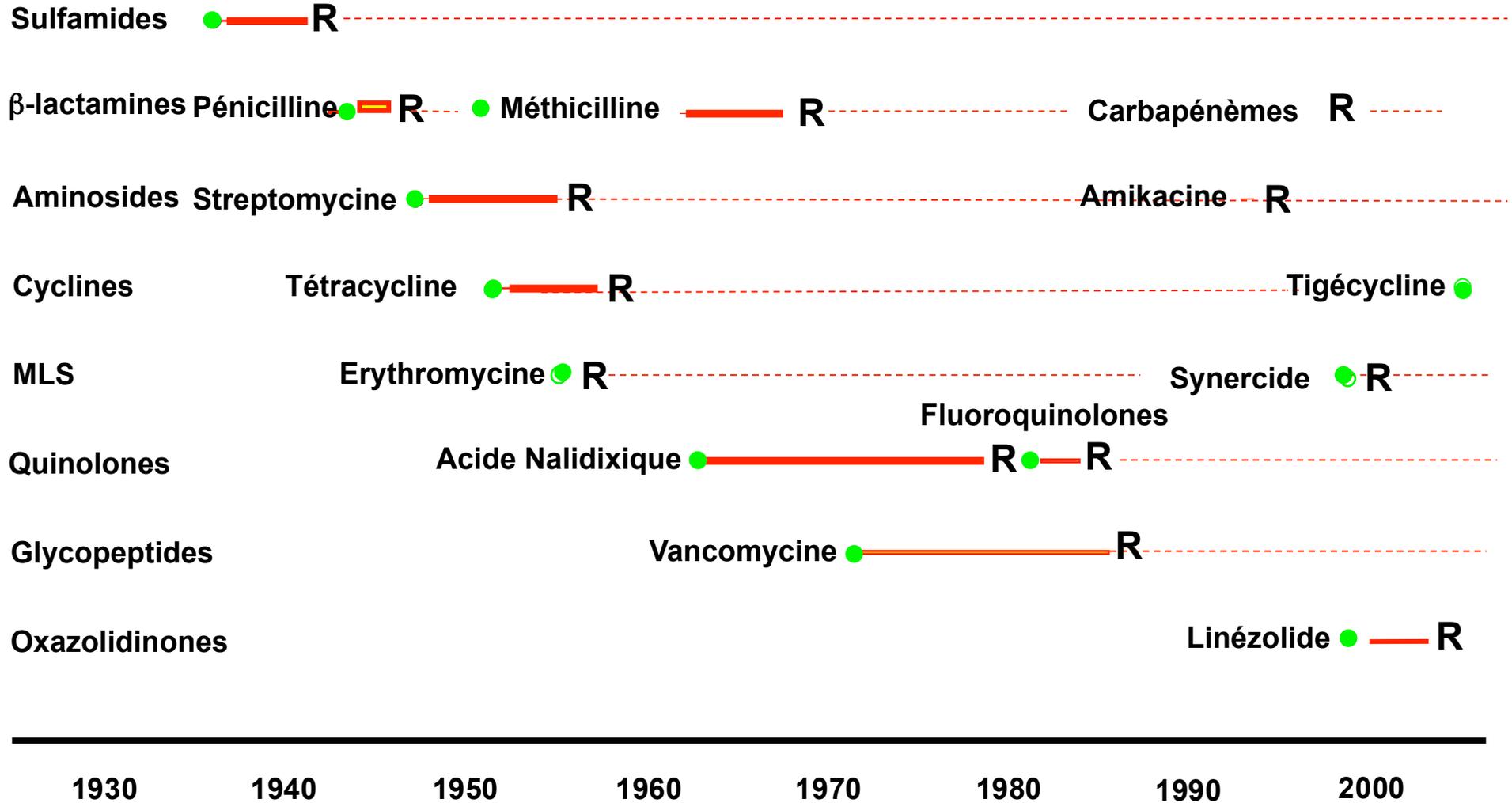
1300 Tonnes chez l'animal

One world, one health...

Antibiotiques et résistance

● Introduction en clinique

R Apparition de la résistance



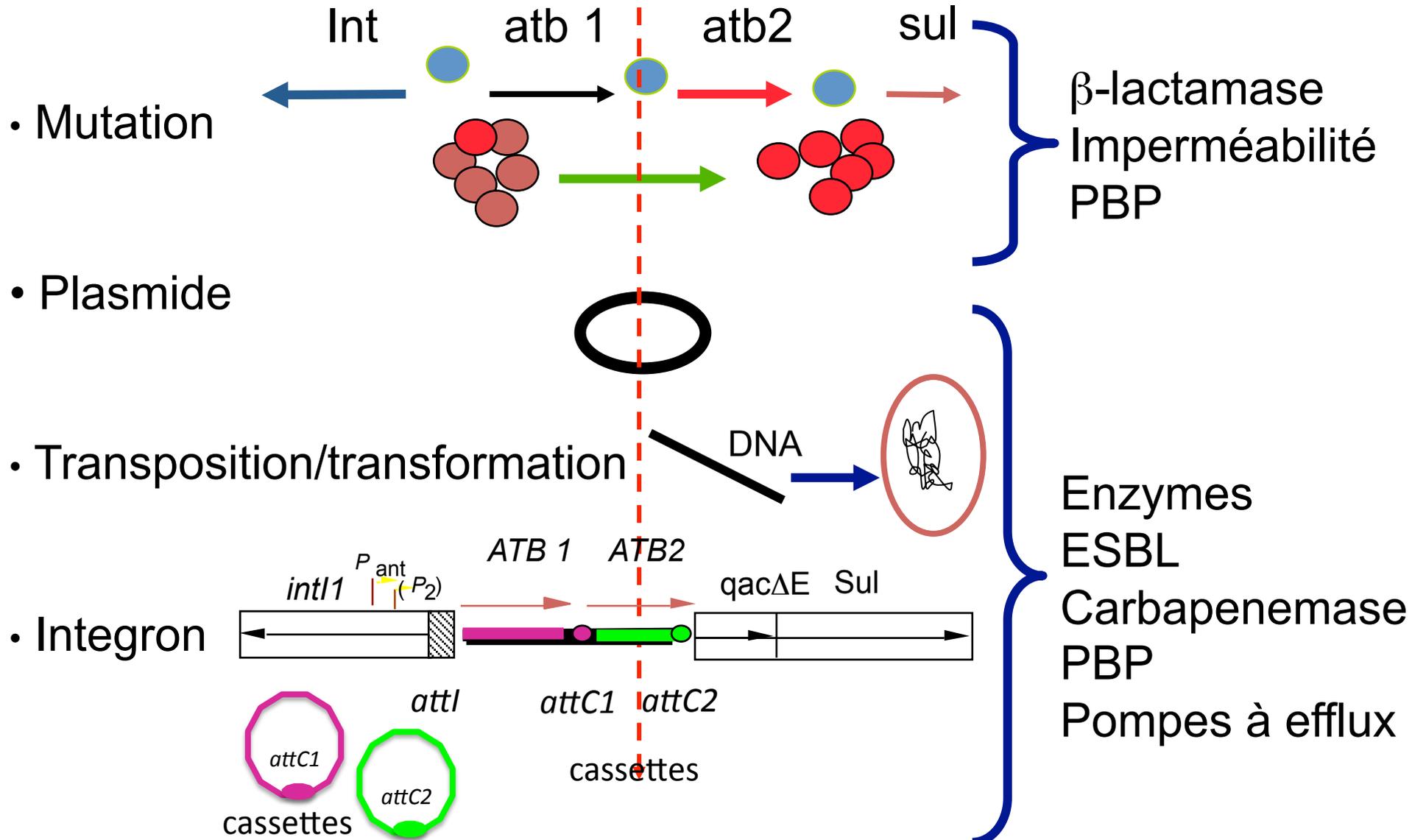
Origine, support, mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Les facteurs de résistance: enzymes dégradant les antibiotiques ou modifiant leurs cibles, accélérant leur chasse par les bactéries sont acquis d'autres bactéries par échanges génétiques: plasmides, transposons, intégrons.

La source n'en est pas toujours claire, les bactéries des flores, de l'environnement peuvent être les réservoirs de tels gènes.

Mécanismes génétiques de la résistance

ATB



Diversité d'intégrons codant pour des enzymes de résistance, G-

Intégrons de classe 1

Résistance aux β -lactamines

β -lactamases classes A, C, D

β -lactamases classe B

Résistance aux aminosides

6' - acétyltransférases

3 - acétyltransférases

2'' - adénylyltransférases

3'' - adénylyltransférases

Résistance au chloramphénicol

acétyltransférases

mécanisme non enzymatique

Résistance au triméthoprim

dihydrofolate réductases

classes A et B

Résistance à la rifampicine

ADP-ribosyl transférase

Résistance à l'érythromycine

érythromycine estérase

Résistance aux ammoniums quaternaires

Intégrons de classe 2

Résistance aux aminosides

3'' - adénylyltransférases

Résistance à la streptomycine

acétyltransférase

Résistance au triméthoprim

dihydrofolate réductases

classes A et B

Intégrons de classe 3

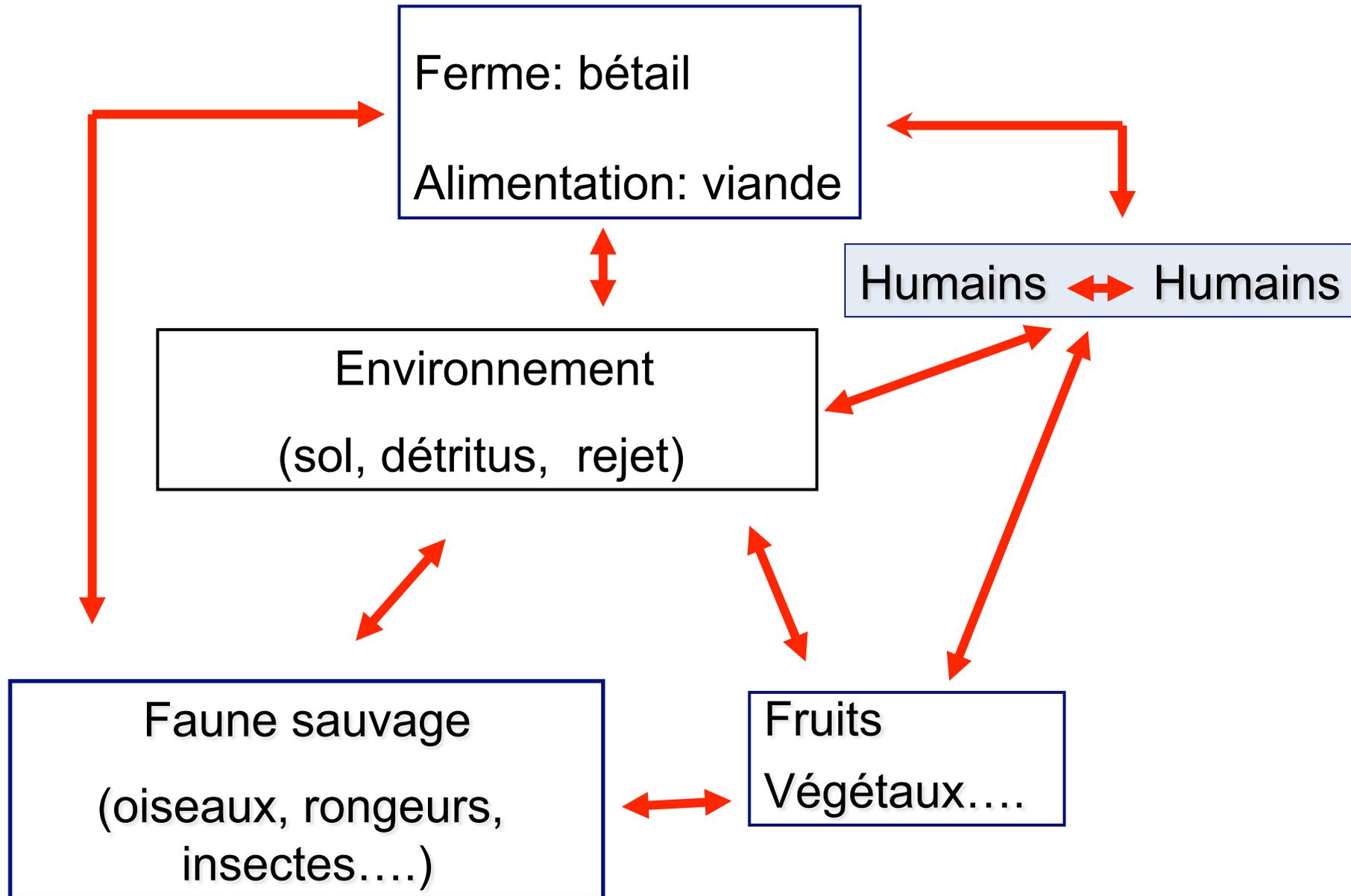
Résistance aux β -lactamines

β -lactamases classe B

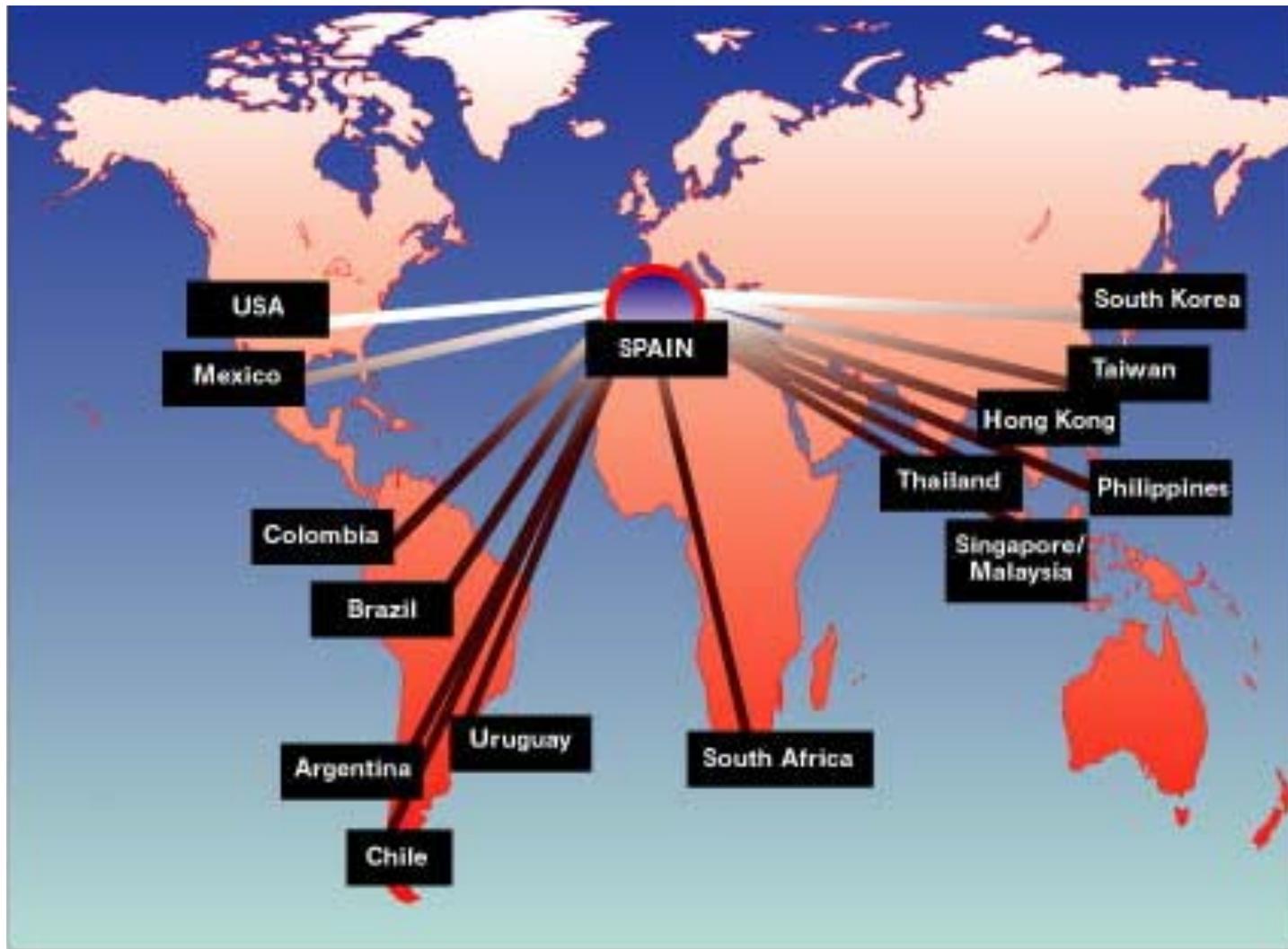
Résistance aux aminosides

6' - acétyltransférases

Pool de gènes de résistance aux antibiotiques



Diffusion planétaire des souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline



Source: K.Klugmann. South African Institute of Medical Research

Antibiorésistance: une menace globale

La résistance aux antibiotiques est un problème mondial

La pauvreté est reconnue par l'OMS comme un facteur étiologique majeur de l'émergence de résistances

Causes principales:

Accès inadéquate à des antibiotiques efficaces

Prédominance des antibiothérapies empiriques par défaut d'analyse biologique

Absence de régulation de la production et de la délivrance des antibiotiques

Durée insuffisante des traitements

Insuffisance des doses du fait des coûts

World Health Organization. 2012.
The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action

Multirésistance: une menace majeure pour le traitement d'infections prévalentes dans les régions défavorisées

Des résistances importantes ont émergé dans les pays en voie de développement depuis l'introduction des antibiotiques.

Bangladesh, 1996: >95% des isolats de *Shigella dysenteriae* étaient résistants à l'ampicilline, au co-trimoxazole, à l'acide nalidixique et à peu près 40% résistants au mecillinam.

Quetta, Pakistan, 1996: 69% des souches de *Salmonella typhi* isolées d'hémocultures étaient multirésistantes, en particulier ampicilline, co-trimoxazole et chloramphénicol.

Des résistances à la pénicilline, au céfotaxime et au chloramphénicol on émergé chez *Streptococcus pneumoniae* en régions tropicales.

Neisseria gonorrhoeae a développé des résistances à l'Ampicilline (utilisation maintenant impossible pour le ttt empirique de la gonorrhée), aux sulfamides, aux tétracyclines et aux fluoroquinolones

Surcoûts de la résistance

Le surcoût de la résistance de l'agent étiologique aux antibiotiques dans les régions en développement est difficile à établir:

Coût / à une infection par une souche sensible

| | |
|-------------------------|-----------|
| Gonorrhée résistante | X 2 – 7 |
| Shigellose (adulte) | X 10 – 11 |
| Pneumonie à Pneumocoque | X 11 – 90 |

Données ne prenant pas en compte les "coûts cachés": transmission en milieu hospitalier, hospitalisation prolongée, arrêt de travail.
Et ne prenant pas en compte la mortalité.

Afrique: sélection d'épidémies dont la sévérité a été aggravée par la multirésistance de la bactérie causale

| Pays | Année | Maladie | Antibiorésistance | References |
|----------------|---------|--------------------------|--------------------------------------|--|
| Somalie | 1985-86 | Choléra | Ampi Kana Strep Sul Tétra | Coppo A et coll. 1995. Am J Trop Med Hyg |
| Rwanda | 1994 | Choléra et Shigellose | Ampi Chl Sul Tet Trim | Goma Epidem. Group. 1994. Lancet |
| Afrique du Sud | 1995 | Shigellose | Ampi Chl Sul Tet Trim | Chopra M et coll. 1995. Sth Afr Med J |
| Nigeria | 1995 | Choléra | Chl Spec Sul Tri | Okeke IN et coll. 2001. Clin Microb Infect |
| Guinée Bissau | 1996-97 | Choléra | Ampi Aminog Ery Nal Sul Tri Tetra | Dalsgaard et coll. 2000. J Clin Microb |
| Madagascar | 1997 | Peste | Ampi CHL Kana Strep Spect Sul Tet | Galimand M et coll. 1997. N Engl J Med |

Résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques en Afrique

% de souches résistantes à

| Pays | 1 AB | 2 AB | 3 AB | 4 AB |
|------------|------|------|------|------|
| RCA | 12,1 | 6,1 | 5,2 | 3,0 |
| Guinée | 9,4 | 12,5 | 15,6 | 12,5 |
| Kenya | 30,4 | 6,5 | 0 | 0 |
| Lesotho | 20,8 | 5,7 | 5,7 | 1,9 |
| Mozambique | 22,1 | 21,3 | 0,8 | 0,8 |
| Ouganda | 28,9 | 20,0 | 2,2 | 0 |
| Zimbabwe | 5,6 | 5,6 | 2,8 | 0 |

Traitement de la tuberculose dans les environnements défavorisés

L'apparition de souches multirésistantes, en particulier à New York, a conduit à développer un programme thérapeutique particulier le DOTS (acronyme pour "directly observed therapy short term" = traitement de brève durée sous surveillance directe).

Il s'agit de traiter les malades durant le temps nécessaire en s'assurant de la prise effective des médicaments prescrits. On atteint ainsi une cure de 90 % des malades contre moins de 50 % auparavant. Cette approche a bien montré son efficacité puisque les multirésistances ont pratiquement disparu.

DOTS est maintenant le traitement de base adopté par l'OMS pour les pays en développement.

Absence de contrôle de qualité et de prescription

Dans certains pays en développement, il n'existe pas d'agence nationale de régulation assurant contrôle de qualité et d'activité des médicaments.

Une gélule de 500 mg de Ciprofloxacine achetée hors pharmacie au Viet Nam contenait l'équivalent de 20 mg (Hart CA & Kariuki S. 1998. BMJ)

Etudes menées dans d'autres pays en développement: circulation de nombreux produits contrefaits contenant peu ou pas de principe actif (Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. 1999. Emerg Infect Dis)

Bangladesh: 92 % des médicaments délivrés en pharmacie sans prescription (Hossain MM et coll. 1982. Int J Epidemiol. 1982)

Rajbari District, Bangladesh: 100 000 doses d'antibiotiques dispensées sans prescription en 1 mois (Mamun KZ. 1991. PhD Thesis. Uni. Liverpool)

Manille, Philippines, étude menée dans les supermarchés: 66 % des achats d'antibiotiques faits sans prescription (Lansang MA et coll. 1990. J Clin Epidemiol)

Effets pervers de la pauvreté sur la qualité des thérapeutiques

Effets communs de la pauvreté : pays développés et en développement

Achat des médicaments les moins chers

Arrêt des traitements en cours

Utilisations des restes au sein de familles ou de collectivités

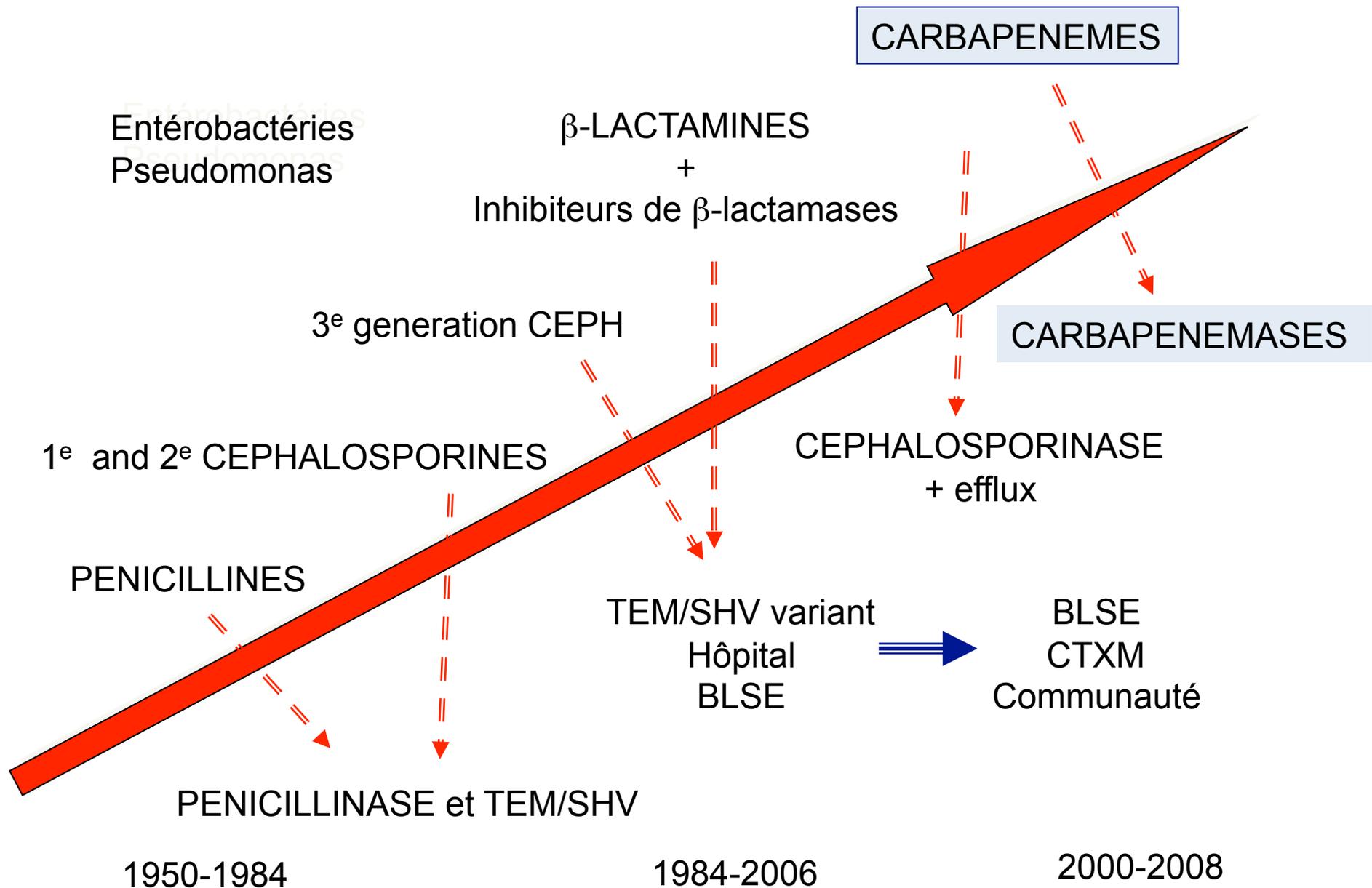
Utilisation non justifiée par éducation insuffisante

Achats d'origine douteuse, discount sur internet

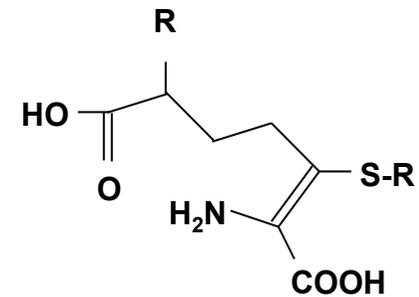
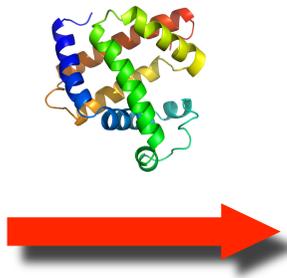
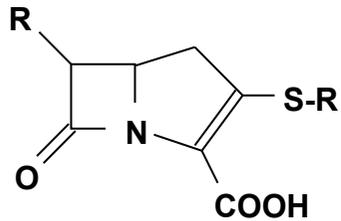
2004: Surveillance par la FDA de 1153 colis arrivant à Miami, New York et 2 sites en Californie. 88 % contenaient des médicaments non approuvés provenant de pays variés: Canada (16%), Inde (14%), Thaïlande (14%), Philippines (8%)

(Statement of William K. Hubbard, Associate Commissioner for Policy and Planning, Joint Hearing of the Subcommittee on Health Care and Subcommittee on International Trade, Committee on Finance, United States Senate. 2004 April 27)

1000 β -LACTAMASES !

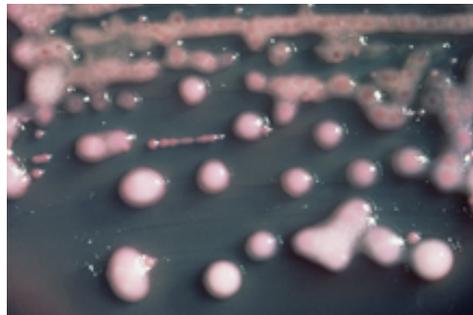


Carbapénèmase



Carbapénèmes

Imipénème
Meropénème
Ertapénème
Doripénème



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 $bla_{\text{NDM-1}}$. 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 $bla_{\text{NDM-1}}$ (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)

Saga NDM-1

Juin 2010, le CDC rapporte trois cas, tous correspondant à des patients traités en Inde (MMWR, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5924a5.htm>)

Août 2010, publication d'une étude (UK + Inde) rapportant plus de 100 cas en Inde ou originaires d'Inde. Toutes les souches portaient le gène *bla*_{NDM-1} sur un plasmide autotransférable (Kuramasamy KK et coll. 2010. Lancet Infect Dis). Même scénario les mois suivant: Canada, Japon etc...

Le Ministère Indien de la Santé s'est fortement élevé contre les conclusions de l'article du Lancet considérées comme injustes et stigmatisantes vis à vis du corps médical et des hôpitaux indiens.

Les politiciens s'en sont emparés, dénonçant une "malicious propaganda" visant à écarter les touristes d'Inde.

Inversement, un édito du Journal of the Association of Physicians of India déclarait que "Indian doctors have not yet taken the issue of antibiotic resistance seriously".

NDM-1 = New Delhi Metallo beta-Lactamase

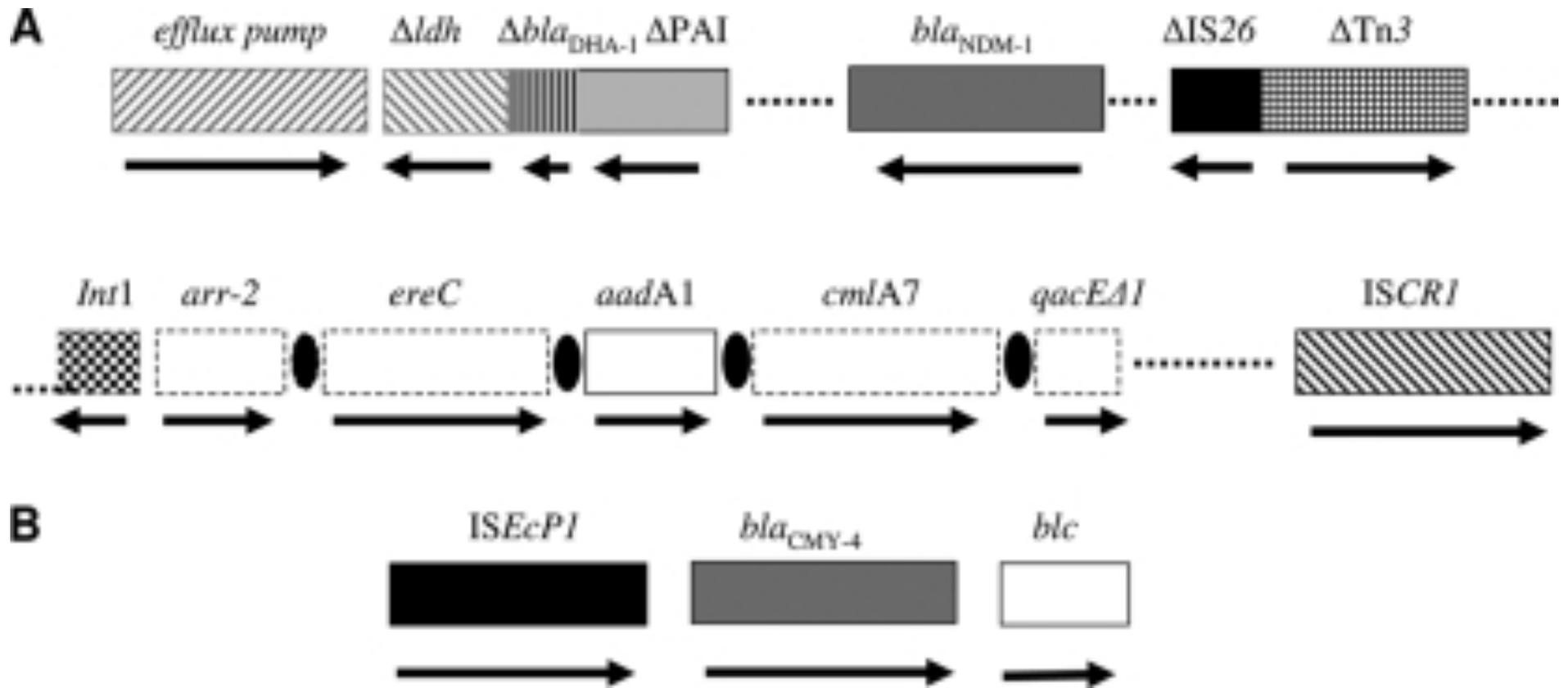
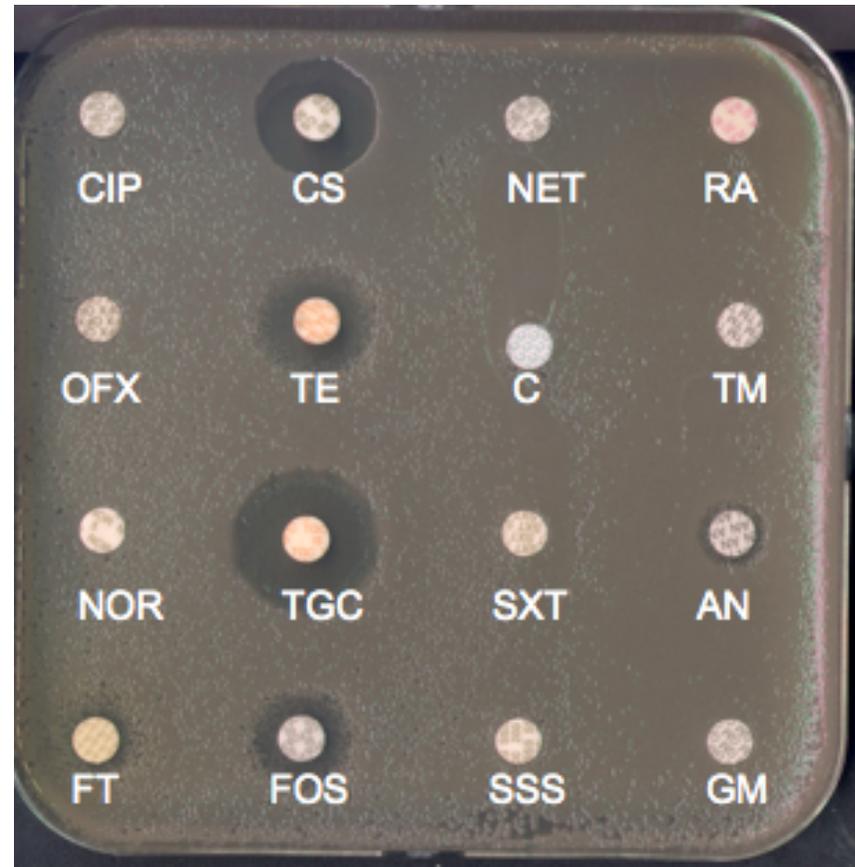
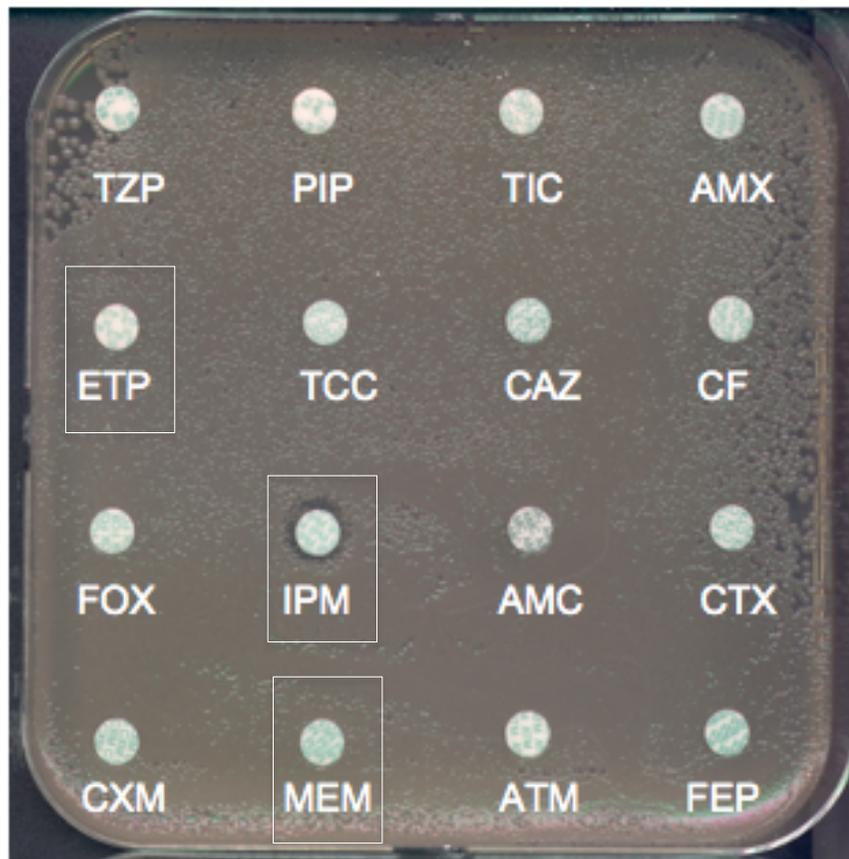


FIG. 2. Three characterized antibiotic resistance-conferring regions from *K. pneumoniae* 05-506. (A) The 4.3-kb region is linked to the 4.8-kb complex class 1 integron region. The genes encoding the efflux pump and lactate dehydrogenase (gray diagonal lines) are of *Klebsiella* origin. *bla*_{NDM-1} (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 *qacΔ1* (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 *blc* (white), as reported previously (16).

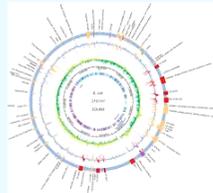
Analysis of the Resistome of a Multidrug-Resistant NDM-1-Producing *Escherichia coli* Strain by High-Throughput Genome Sequencing^V

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



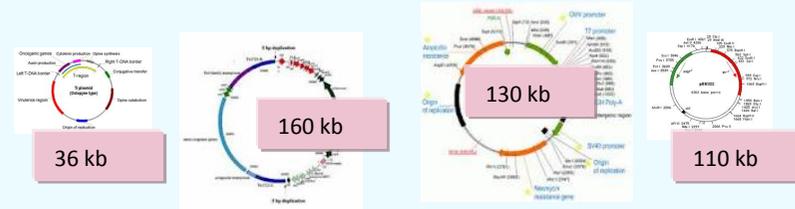
Analysis of the Resistome of a Multidrug-Resistant NDM-1-Producing *Escherichia coli* Strain by High-Throughput Genome Sequencing[▽]

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



Chromosome

| | |
|------------------|-------------------|
| OmpC deficiency | Multiresistance |
| OmpF deficiency | Mutliresistance |
| AmpC | β-lactam R |
| cephalosporinase | |
| GyrA, ParC | Fluoroquinolone R |



Plasmids

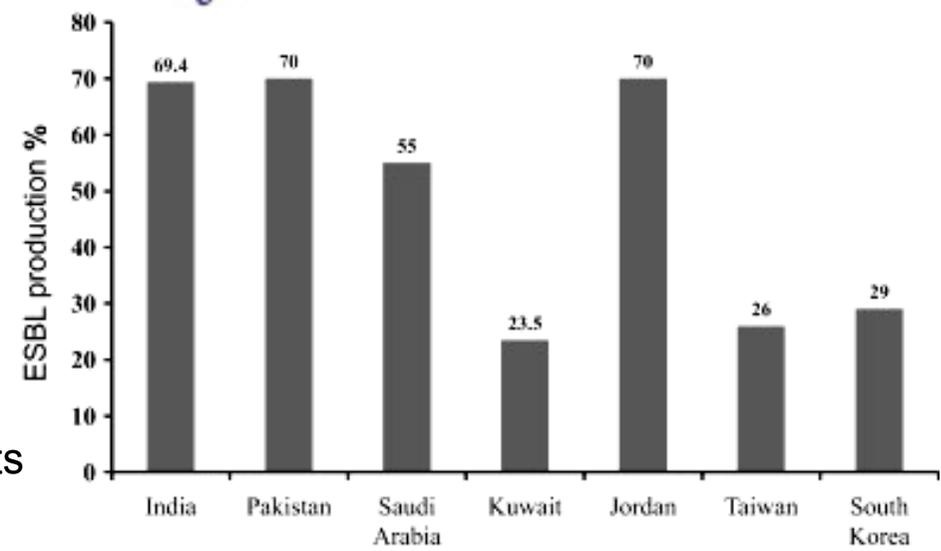
| | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| NDM-1, CTX-M-15 | Broad-spectrum β-lactam R |
| TEM-1, OXA-1, OXA-9, OXA-10 | Narrow-spectrum β-lactam R |
| ArmA, RmtB, AAC6' | Broad-spectrum aminoglycoside R |
| AphA, AAC3' | |
| Acetylase | Chloramphenicol R |
| Ribosylase | Rifampin R |
| QepA | Quinolone R |
| ErmB, mel, mphB | Macrolide R |
| BleMBL | Bleomycin R |
| Sull | Sulfamide R |
| Dhfr1, Dhfr 12 | Trimethoprim R |
| QacE | Quaternary ammonium R |
| merATPADE | Heavy metals R |



Explosion planétaire
Des souches NDM-1 +

Distribution des pays dans lesquels des Entérobactéries productrices de New Delhi metallo-β-lactamase 1 (NDM-1) ont été identifiées (Septembre) 2010.

Shio-Shin J et coll. 2011. Int J Antimicrob Agents



Pourcentage d'isolats de *Klebsiella pneumoniae* exprimant une beta-lactamase de spectre élargi (ESBL)-dans plusieurs pays d'Asie

Distribution mondiale des Entérobactéries exprimant une beta-lactamase à spectre étendu (ESBL) type NDM-1 2012



OMS "World Health Day" 2011

- (1) Encourager les engagements financiers et organisationnels nationaux et soutenir l'engagement de la société civile
- (2) Renforcer la surveillance de la résistance avec les capacités biologiques nécessaires
- (3) Assurer un accès ininterrompu aux thérapeutiques essentielles sous forme de médicaments de dosage et d'activité contrôlés
- (4) Réguler et promouvoir l'usage rationnel des antibiotiques en médecine humaine et dans l'élevage des animaux
- (5) Renforcer la prophylaxie et le contrôle des infections
- (6) Soutenir la recherche et l'innovation pour le développement de nouveaux outils