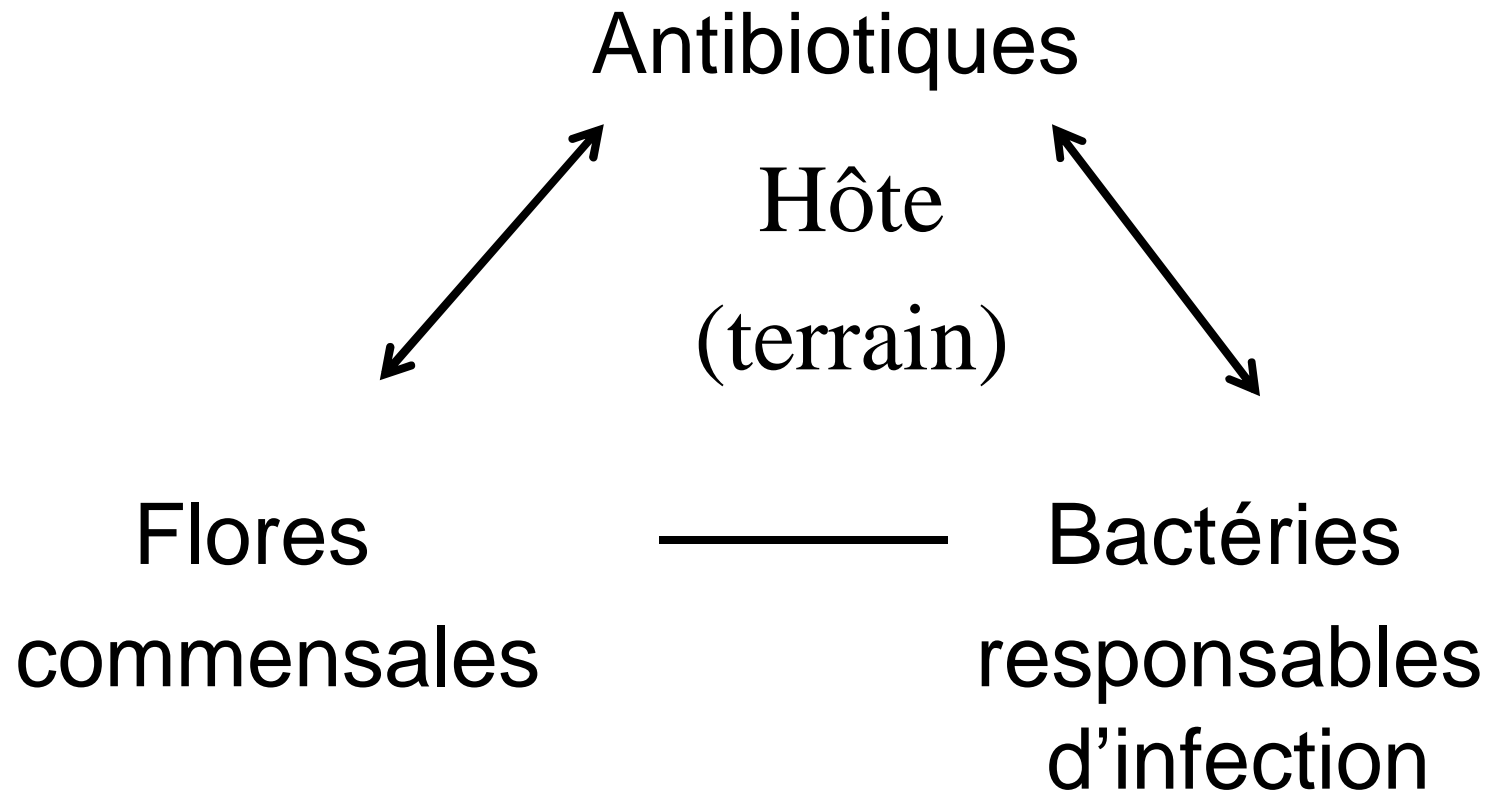


CONSEQUENCES ÉCOLOGIQUES DE LA PRESCRIPTION DES β-LACTAMINES

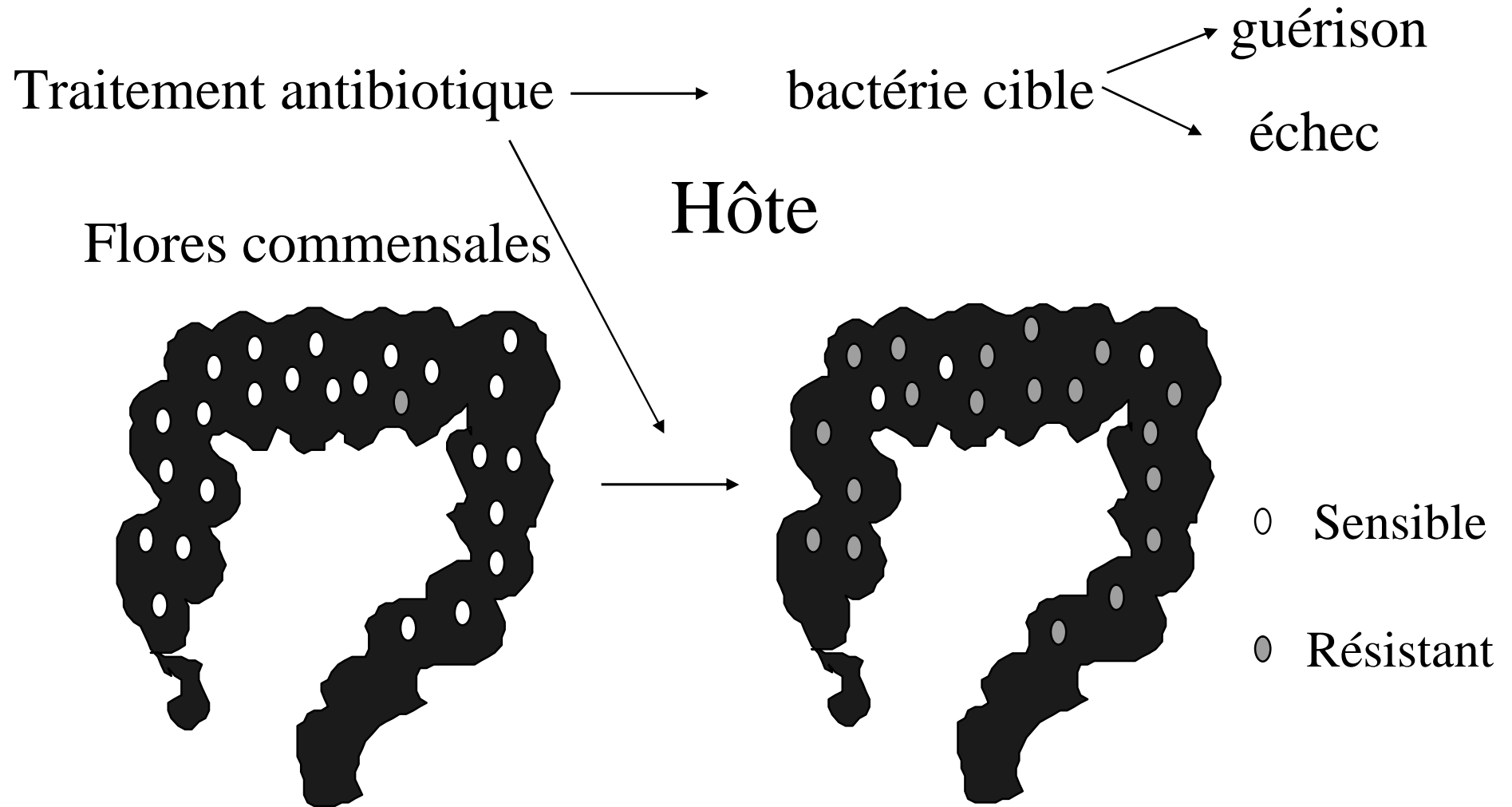
Jean-Didier CAVALLO

Hôpital d'Instruction des Armées Bégin - St Mandé

Les acteurs en présence



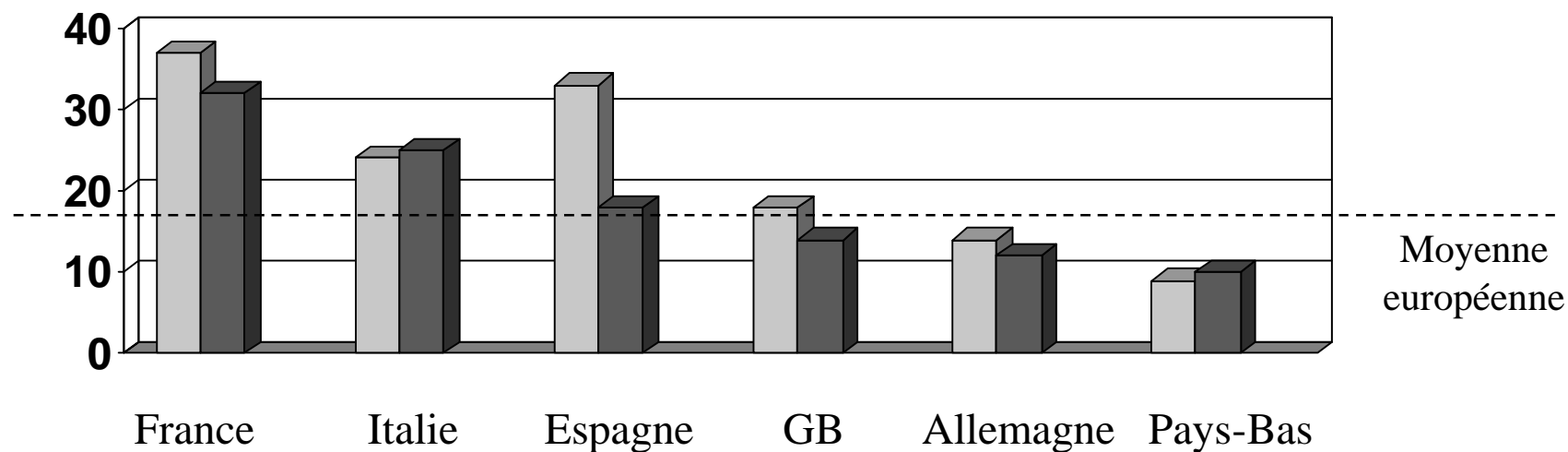
Pression de sélection antibiotique



Flores commensales humaines

- Ecosystèmes
 - flores intestinales, oropharyngées, cutanées, urogénitales
 - fortes densités bactériennes
 - plusieurs centaines d'espèces
- Fonctions
 - physiologiques (métabolisme)
 - barrière = résistance à la colonisation
 - immunité locale

Quantité totale d'antibiotiques utilisés dans la communauté en Europe en 1997 et 2002 (DDD/1000 habitants/jour)



Cars O. Lancet 2001; 357: 1851-1853

Goossens H et al. Lancet 2005; 365: 579-587

*Poids majeur des **b**-lactamines dans la prescription*

- France :
 - Utilisation des antibiotiques (communauté)
 - 1^{ère} place Européenne (2002)
 - 33 DDD pour 1000 habitants par jour
 - β -lactamines : 1^{ère} famille utilisée
 - pénicillines > macrolides > céphalosporines > autres
 - adultes et enfants
 - Prescription non justifiée : plus de 50 % des cas

Goossens H et al. Lancet 2005; 365: 579-587

Meyer et al. J Abstract P1473. 13th ESCMID, Glasgow 2003

Poids majeur des b-lactamines dans la prescription en France (2001)

- Communauté : 33 DDD /1000 habitants/ jour
 - pénicillines : 16,2 DDD /1000 h/j
 - aminopénicillines : 59 %, amox + AC : 34 %, péni G : 1 %
 - céphalosporines : 4,2 DDD/1000 h/j
- Hôpital : 3,6 DDD/1000 habitants/jour
 - pénicillines : 49 %
 - céphalosporines : 7 % (dont 1/2 de C3G)
 - carbapénèmes : 0,4 %

Meyer et al. J Abstract P1473. 13th ESCMID, Glasgow 2003

Impact des traitements par b-lactamines

- Altération flores commensales
 - réduction de la résistance à la colonisation
 - émergence espèces sous-dominantes
 - résistances naturelles
- Développement des résistances acquises

Impact sur les flores commensales

- Variations
 - concentrations
 - vitesse d'inactivation de l'antibiotique
 - durée d'exposition
- Pressions antibiotiques différentes sur les différents écosystèmes

b-lactamines et flore intestinale

	Taux fécaux	Impact	Risque diarrhée CD
Pénicilline G	+/-	+/-	+/-
Amoxicilline	++	++	+
Amox + AC	++	++	+
Ticarcilline	+	+	+/-
Pipéracilline	+ à ++	+	+
Ceftriaxone	++	++	++
Céfixime	+++	+++	+++
Ceftazidime	+	+	++
Céfépime	+	+	+
Aztréonam	+	+/-	+
Imipénème	+/-	+/-	+/-

Emergence flore sous-dominante

- *Candida* spp
- *Clostridium difficile*
- Bacilles à Gram négatif naturellement résistants
 - entérobactéries du groupe 3
 - *Pseudomonas aeruginosa*
- Entérocoques

*Colonisation par les levures au cours des traitements par **b**-lactamines*

Antibiotique (dose)	nb médian levures (\log_{10} cfu / g de selles)*		
	avant ttt	dernier j ttt	1 semaine post ttt
Ticarcilline + clav (3 g / 4h)	3,2	5,8	4,8
Ceftriaxone (2 g / 8 h)	3,7	6,9	5,3
Ceftazidime (2 g / 8h)	3,6	5,4	3,8
Aztréonam (2 g / 6h)	4,6	5	4,5
Imipénème (1 g / 6h)	4,2	5	4,5

* 10 patients par groupe

Samonis G et al. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 51-53

Impact des modifications de l'antibiothérapie sur l'incidence des diarrhées à CD

Date	Prescription	Incidence CD pour 100 admissions
1998	CTX seul	4,5
1999	CTX et PTZ	3,4 (p > 0,1)
2001	Restriction CTX (- 83 %) Augmentation PTZ (+ 94 %)	2,2 (p < 0,008)
2002	Arrêt PTZ (rupture de stock) Augmentation CTX (+ 370 %)	5,1 (p < 0,01)

CTX : céfotaxime ; PTZ : pipéracilline + tazobactam

Wilcox MH et al. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 168-172

Emergence des résistances

Rôle ++ des flores commensales

- Fréquence
 - flores commensales >> foyers infectieux
 - 10^{14} *versus* 10^{8-9} bactéries
 - réservoir ++ de mécanismes de résistance
 - chez tous les sujets traités par antibiotiques
 - infectés ou non
 - immunodéprimés ou non

Sélection des résistances

- Micro-organismes naturellement résistants
 - *P. aeruginosa*, entérobactéries groupe 3,
Acinetobacter, entérocoques, *Candida* spp
- Résistances acquises dans espèces sensibles
 - mutant préexistant
 - transfert génétique
 - Intra-espèce
 - Inter-espèces

Sélection in vivo de souches résistantes

- Mutants résistants préexistants
 - taille population bactérienne
 - fréquence des mutants
 - viabilité des mutants
 - niveau CMI des mutants
 - concentration des antibiotiques
 - fenêtre de sélection
- > sélection en une ou plusieurs étapes

Sélection in vivo de souches résistantes

- Transfert horizontal des résistances
 - à partir d'un réservoir endogène pré-existant
 - transfert inter ou intra-espèce
 - à partir d'un réservoir exogène de bactéries
 - après transmission inter-humaine
 - implantation et prolifération favorisée par l'antibiothérapie

Antibiotique sélecteur

- Peut induire des résistances croisées
 - à la même famille d'antibiotiques
 - à d'autres familles d'antibiotiques
 - hyperexpression de l'efflux
 - défaut de perméabilité
- Peut induire des résistances associées
 - sélection de souches portant plusieurs mécanismes de résistance
 - intégrons multirésistants
 - mécanismes indépendants

Résistances acquises aux β -lactamines

	Transfert horizontal	R croisée autres familles
--	-------------------------	------------------------------

Mécanismes

- enzymatique

- | | | |
|---------------------|---|---|
| • pénicillinases | + | - |
| • céphalosporinases | + | - |
| • carbapénémases | + | - |

- non enzymatique

- | | | |
|----------------------------|---|---|
| • imperméabilité (porines) | - | + |
| • efflux membranaire | - | + |
| • modification des PLP | + | - |

Risque de sélection de bactéries résistantes (flore digestive)

Antibiotique	risque	principales bactéries résistantes
Aminopénicillines	++	<i>E. coli</i> , EB groupe 3
Amox + Ac	++	<i>E. coli</i> , EB groupe 3, <i>P. aeruginosa</i>
Pipéracilline + TZ	+	EB groupe 3, <i>P. aeruginosa</i>
Céfotaxime, ceftriaxone	++	EB BLSE, EB groupe 3, <i>P. aeruginosa</i>
Ceftazidime	++	EB BLSE, EB groupe 3, <i>P. aeruginosa</i>
Céfépime	+	EB BLSE, (EB Case)
Aztréonam	+	EB BLSE
Imipénème	+	<i>P. aeruginosa</i> , (<i>A. baumannii</i>)

Colonisation par E. faecium R à la vancomycine au cours de traitements par b-lactamines

Antibiotique (dose)	nb médian <i>E. faecium</i> (log ₁₀ cfu / g de selles)*		
	J1	J3	J6
Pas d'antibiotique	3	2	2
Céfazoline	3	3	2
Ceftriaxone	9	9	7
Ceftazidime	6	5	4
Céfépime	4	4	4
Aztréonam	3	2	3
Pipéracilline + tazobactam	5	6	8

* modèle souris, *inoculum* initial 200 cfu *E. faecium*

Rice LB al. J Infect Dis 2004; 189: 1113-1118

*Emergence de résistance sous traitement
par b-lactamines
Pseudomonas aeruginosa*

Résistance	Analyse multivariée			
	à un des 4 Ab		dont l'Ab utilisé	
	RR	p	RR	p
pipéracilline	1,7	NS	5,2	0,01
ceftazidime	0,7	NS	0,8	NS
imipénème	2,8	0,02	44	0,001
ciprofloxacine	0,8	0,6	9,2	0,04

Carmeli Y et al. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1379-1382

*Association résistance - antécédent
d'antibiothérapie dans les bactériémies à
Pseudomonas aeruginosa*

Analyse univariée

Résistance à l'antibiotique utilisé

	OR	p
pipéracilline	4,4	0,06
ceftazidime	11,4	0,08
imipénème	2,7	0,02
ciprofloxacine	0	1
aminoglycoside	1,2	0,61

Boffi El Amari et al. Clin Infect Dis 2001; 33:1859-1864

Sensibilité (%) aux antibiotiques des E. coli isolés d'IU communautaires en fonction des antécédents d'antibiothérapie

Antibiotique	Antibiotique < 6 mois		β-lactamine < 6 mois		quinolone < 6 mois	
	non	oui	non	oui	non	oui
	n =					
	212	178	340	66	354	56
Amoxicilline	68	49	64	41	60	54
Amoxicilline + AC	72	51	67	41	62	59
Ac nalidixique	92	80	87	83	91	63
Ciprofloxacine	97	90	94	94	97	78

Source AFORCOPI-BIO, 1999

*Association résistance - antécédent
de traitement par **b**-lactamines chez
S. pneumoniae*

Fréquence résistance β -lactamines

Antécédent traitement > 5 jours	OR	p
aminopénicilline	10,3	< 0,001
céphalosporines	5,6	< 0,05

Apparition de résistance in vivo pendant une monothérapie

Antibiotiques	nb ttt	% R acquise	Bactéries	% échecs ttt
Ticarcilline	27	22 %	<i>P. aeruginosa</i>	7,4 %
Pipéracilline	71	7 %	<i>P. aeruginosa, Serratia</i>	4 %
Céfotaxime	25	4 %	<i>P. aeruginosa</i>	4 %
Ceftriaxone	103	8 %	<i>P. aeruginosa, Serratia</i>	4 %
			<i>Acinetobacter, Enterobacter</i>	
Ceftazidime	166	10 %	<i>P. aeruginosa, Enterobacter</i>	4 %
			<i>S. maltophilia</i>	
Imipénème	277	5 %	<i>P. aeruginosa</i>	2,5 %

Milatovic D et al. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 234-244

Apparition de résistance in vivo pendant une monothérapie

Traitement des infections à *P. aeruginosa*

Antibiotiques	nb traitements	% R acquise	% échecs thérapeutiques
Ticarcilline	19	36,8 %	15,7 %
Pipéracilline	24	16,6 %	8,3 %
Ceftazidime	71	15,5 %	4,2 %
Imipénème	53	24,5 %	13,2 %
Ciprofloxacine	221	16,7 %	5,6 %
Aminosides	57	21,1 %	15,8 %

Milatovic D et al. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 234-244

Impact des modifications de l'antibiothérapie sur la résistance de K. pneumoniae

antibiotique	% de <i>K. pneumoniae</i> résistants	
	pré intervention	post intervention
Ceftazidime (CAZ)	22 %*	15 %*
Pipé + tazo (PTZ)	36 %*	19 %*

* $p < 0,05$

Intervention : CAZ = - 70 %, PTZ = + 40 %

Impact du remplacement des C3G par la pipéracilline + tazobactam

antibiotique	% de résistance	
	pré intervention	post intervention
<i>E. coli</i> / C3G	11,5	8,3
<i>K. pneumoniae</i> / C3G	68,4*	37,5*
<i>P. mirabilis</i> / C3G	58*	29,4*
<i>P. aeruginosa</i> / CAZ	5,7	6,2
<i>P. aeruginosa</i> / TZP	11,4	6,2
<i>Acinetobacter</i> / TZP	22	23
<i>S. aureus</i> / MET	36	37

C3G : céphalosporines de 3^{ème} génération, PTZ : pipéracilline + tazobactam,
CAZ : ceftazidime, MET : méticilline,

* p < 0,05

Bantar C et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 392-395

Prévalence de la résistance bactérienne

- Dépend de deux facteurs
 - la quantité d'antibiotiques prescrite dans une population donnée
 - «pression de sélection»
 - flores commensales ++
 - flores aux sites infectieux
 - variations en fonction des molécules
 - La diffusion des souches résistantes
 - transmission des souches résistantes = diffusion clonale
 - transmission du matériel génétique codant pour la résistance

Contrôle de l'extension des résistances aux antibiotiques

- 2 challenges majeurs
 - Diminuer la pression de sélection
 - bon usage des antibiotiques
 - Limiter la transmission inter-humaine
 - à l'hôpital
 - dans la communauté