

L'évolution de l'exposition aux antibiotiques et l'évolution de l'antibiorésistance: un lien simple à démontrer ?

D. Guillemot

PhEMI, Institut Pasteur/Inserm U 1181/UVSQ

12 novembre 2014

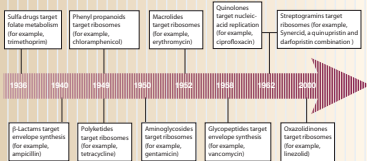


Emergence de la résistance bactérienne *versus* émergence des innovations antibiotiques

Le nombre de nouveaux antibiotiques développés et approuvés a diminué de façon constante au cours des trois dernières décennies versus l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance, laissant moins d'options pour traiter les bactéries résistantes

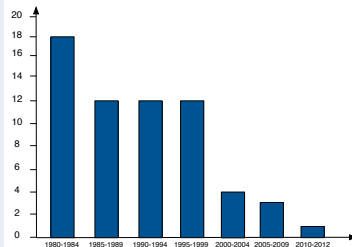
Walsh. Nature Review Microbiology 2003

Timeline | Introduction of new classes of antibiotic into clinical practice



Note the innovation gap between 1962 and 2000. Example drugs of each structural class were not necessarily introduced on the dates shown. Modified from REF.3 © (2003) ASM Press.

FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2014



* Intervals from 1980-2009 are 5-years intervals; 2010-2012 is a 3-year interval. Drugs are limited to systemic agents. Data courtesy of FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

2 visions

- 1 La vision du "naïf"
 - *De nombreuses études montrent qu'il y a une corrélation entre l'usage des antibiotiques et la résistance bactérienne aux antibiotiques !*
 - *Ce qui a un sens microbiologique*
 - *Il faut donc diminuer l'usage des antibiotiques !*
- 2 La vision du "septique"
 - Quels sont les mécanismes en jeu dans la relation causale entre l'usage des antibiotiques et résistance bactérienne aux antibiotiques ?
 - Comment interpréter les résultats issus des travaux de recherche ?
 - Comment prédire l'évolution de la résistance bactérienne en modifiant l'usage des antibiotiques ?

Niveau d'impact de l'exposition aux antibiotiques sur la résistance bactérienne

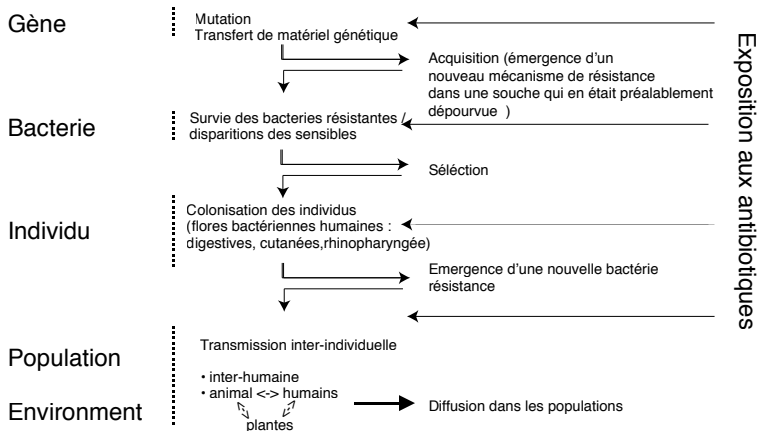
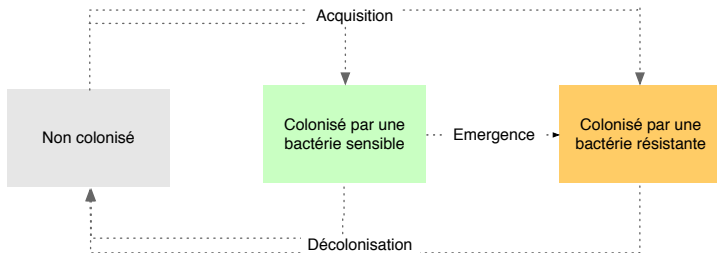


Schéma de l'influence de l'exposition aux antibiotiques sur la dynamique de diffusion des bactéries résistantes

Transmission inter-individuelle

- Dépendant de l'aptitude épidémique intrinsèque de la bactérie et de la dynamique des contacts au sein de la population.
- Susceptible d'être modifiée par l'hygiène et l'isolement.

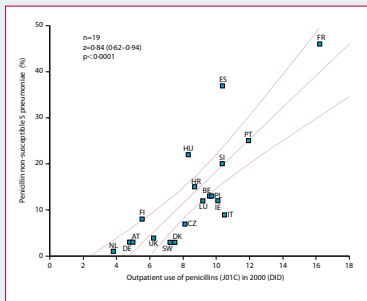
Antibiotiques => modification de la flore normale (ORL, digestive, cutanée)



Antibiotiques => augmentent la vitesse de décolonisation naturelle des bactéries sensibles

Corrélations écologiques : unités d'analyse = groupes de population

Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance a cross-national database study (Goossens et al. The Lancet. 2005)

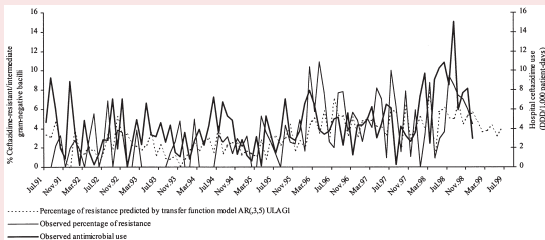


AT, Austria; BE, Belgium; HR, Croatia; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; FI, Finland; FR, France; DE, Germany; HU, Hungary; IE, Ireland; IT, Italy; LU, Luxembourg; NL, The Netherlands; PL, Poland; PT, Portugal; SI, Slovenia; ES, Spain; UK, England only.

Goossens et al. www.thelancet.com. Vol 365. February 12, 2005

Séries chronologiques : unités d'analyse = temps

Usage des antibiotiques et entérobactéries, à l'hôpital (lopez-lozano,ijaa,2000)



Monthly observed and predicted percentage of ceftazidime-resistant/intermediate gram-negative bacilli isolates with hospital ceftazidime use, Hospital Vega Baja, 1991–1998.

| Term | Parameter (SE) | T-ratio | P |
|--|----------------|---------|---------|
| (a) ARIMA model for the percentage of ceftazidime-resistant/intermediate gram-negative bacilli series | | | |
| Constant | 3.314 (0.668) | 4.96 | <0.0001 |
| AR3 | 0.346 (0.097) | 3.55 | <0.001 |
| AR 5 | 0.266 (0.101) | 2.64 | <0.01 |
| (b) ARIMA model for the hospital ceftazidime use series | | | |
| Constant | 4.404 (0.536) | 8.22 | <0.0001 |
| AR1 | 0.208 (0.103) | 2.03 | <0.05 |
| AR3 | 0.299 (0.105) | 2.86 | <0.01 |
| (c) Transfer function model for percentage of ceftazidime-resistant/intermediate gram-negative bacilli series (taking into account hospital ceftazidime use) | | | |
| Constant | 1.354 (0.760) | 1.78 | 0.078 |
| AR 3 | 0.352 (0.096) | 3.68 | <0.001 |
| ARS | 0.265 (0.098) | 2.72 | <0.01 |
| U L A G 1 | 0.420 (0.096) | 4.34 | <0.0001 |

Ceftazidime-resistant/intermediate gram-negative bacilli and hospital ceftazidime use: parameters and parameter significance for ARIMA and transfer function models

Limites des approches de corrélations écologiques ou de séries chronologiques

- Nature des ordonnées :
 - Taux de résistance dans l'espèce bactérienne : *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ... ?
 - Prévalence d'infection à bactérie résistante : méningite, septicémie, pyélonéphrite ... ou de colonisation par une bactérie résistante ?
 - Variabilité géographique ou temporelle dans la qualité de la mesure ;
 - Biais de confusion ;
 - Représentativité des données.
- Permet de générer des hypothèses. ... pas de conclure à des relations causales

Mesure d'une association en épidémiologie : classiquement 2x2 états \Rightarrow 1 seule mesure

Par exemple l'Odd Ratio

| | Malades | Non malades |
|-------------|---------|-------------|
| Exposés | a | b |
| Non exposés | c | d |

$$OR = \frac{a.d}{b.c}$$

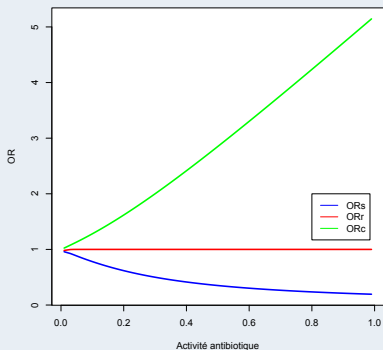
Concernant l'association "antibiotique" x
"antibioresistance" : 3 états \Rightarrow 3 mesures

| | R | S | N |
|-----------------|---|---|---|
| Exposés ATB | a | b | c |
| Non exposés ATB | d | e | f |

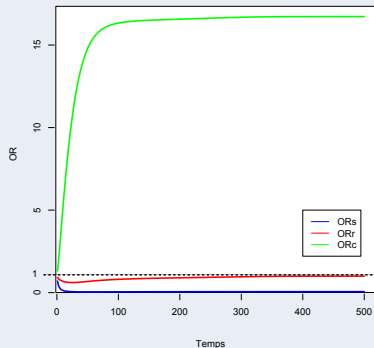
- ① $OR_s = \frac{b.f}{c.e}$: "impact" populationnel sur l'infection/colonisation par les bactéries sensibles
- ② $OR_r = \frac{a.f}{c.d}$: "impact" populationnel sur l'infection/colonisation par les bactéries résistantes
- ③ $OR_c = \frac{a.e}{b.d}$: effet de sélection
 - "c" pour conditionnel... à la présence d'une infection bactérienne
 - point de vue clinique, mais pas populationnel !

Comportement théorique de ces mesures

En fonction de la force de l'antibiotique



En fonction du temps



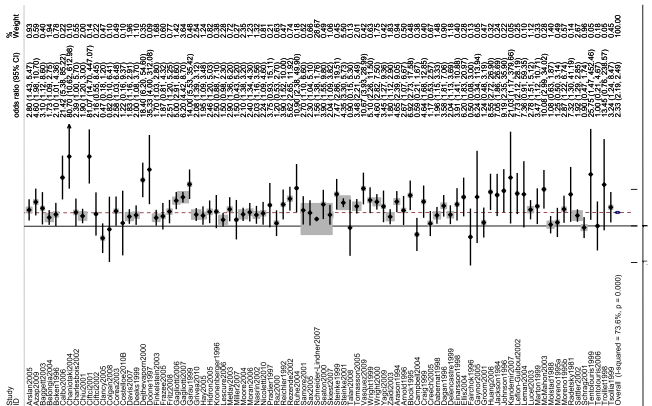
Exemple : *S. pneumoniae* (Lipsitch et al., CID 2001)(1)

| Auteur, année | Pays | OR _c | OR _r |
|-------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Dagan R et al., 1998 | Israel | 5.5 | 0.7 |
| Arason VA et al., 1996 | Iceland | min:6 * | |
| Boken DJ et al. 1996 | Etats Unis | max:13.1* | |
| Robins-Browne RM et al., 1984 | South Africa | 2.1 | |
| Melander E et al., 1998 | Sweden | 4.2 | |
| Kellner JD et al., 1999 | Canada | | 1.4 |
| Cohen R et al., 1999 | France | 2.5* | |
| Dabernat H et al., 1998 | France | 4.3* | 0.36* |
| Tsolia M et al., 1999 | Greece | 6.7* | 0.3* |
| Arnold KE et al., 1996 | Memphis | 5.6* | 3.2 |
| Radestky MS et al., 1981 | Etats Unis | 2.7* | |
| Cojen et al., 1997 | France | | 7.3* |
| Yagupsky et al., 1998 | Israel | 4.1* | 0.36* |
| Reichler MR et al., 1992 | Etats Unis | | 3.35* |
| | | | 7.3* |

* : $p < 0.05$

A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance (Bell et al. BMC Infectious Diseases. 2014)

The relationship between antibiotic resistance and human antibiotic consumption in the community



Conclusion (1) : mesurer et comprendre

→ Mesurer la force du lien :

- Des bactéries et des hommes !

→ Comprendre la nature du lien :

- Aptitude épidémique intrinsèque des bactéries ;
- Coût biologique de la résistance, notamment d'un point de vue épidémique ;
- Facteurs "microbiotiques" impliqués dans le succès d'implantation des bactéries résistantes dans les flores bactériennes humaines ;
- Influence de la pharmacodynamique des antibiotiques sur cette implantation ;
- Influence des phénomènes de "résilience" bactérienne (biofilms) ;
- ...

Conclusion (2) : Quid pour les futurs antibiotiques ?¹

- Niveau génétique/bactérien/individuel/épidémiologique. . .
- Niveau politique : influence du modèle économique ?
 - Modèle actuel : grands volumes de commercialisation à faible coût unitaire ;
 - Modèle possible : faibles volumes de commercialisation à fort coût unitaire ;
 - Vertu du point de vue de l'impact sur l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance et la dissémination de la résistance bactérienne ?

1. Inhibiteur d'enzymes, anti-paroi bactérienne, anti-ribosome, anti-sens . . .