



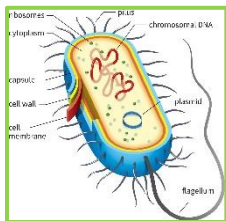
L'antibiorésistance : quels défis pour la santé humaine et animale ?

Dr Michel Kohnen

*Médecin biologiste au Centre Hospitalier de
Luxembourg*

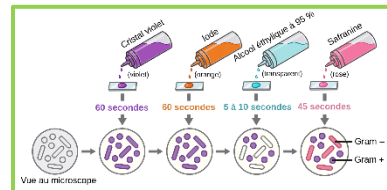
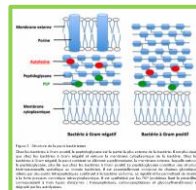


Introduction: la bactérie



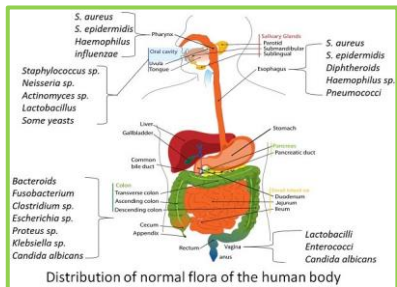
Aspect - microscopie:

- Forme
- Coloration Gram



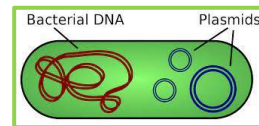
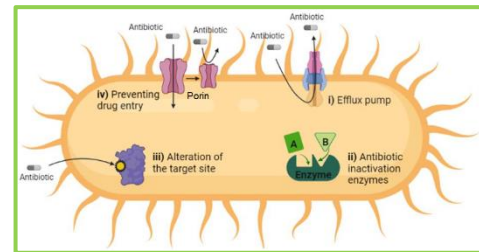
Habitat - microbiotes:

- Humains (estimation de parité de cellules humaines et bactériennes)
- Animaux
- Environnement
- Communication +++ entre ces sphères



Résistances aux antibiotiques:

- 3 mécanismes principaux
- Naturelles (présent dans chaque souche d'un germe)
- Acquises (par mutation → sélection naturelle)



1. Pse. aer.	
AMOXICILLINE	RESISTANT
AMOX/AC-CLAV	RESISTANT
CEFUROXIME	RESISTANT
CEFTRIAKONE	RESISTANT
CEFTAZIDIME	RESISTANT
TRIMETH /SULFAMETHOX	RESISTANT
PIP/TAZOBACTAM	RESISTANT
AMIKACINE	Sensible
CIPROFLOXACINE	RESISTANT
CEFEPIME	RESISTANT
IMIPENEM	RESISTANT
MEROPENEM	RESISTANT
CEFTAZIDIME/AVIBACTAM	RESISTANT

- Plasmidiques (dissémination rapide)
- Chromosomiques (dissémination lente)



➤ Classes

- Groupés en molécules apparentés

➤ 3 mécanismes principaux d'action

- Paroi bactérienne
- Assemblage d'ADN et ARN
- Synthèse des protéines

➤ Notion de spectre

- ATB vs résistances naturelles

➤ Pharmacodynamie

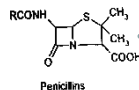
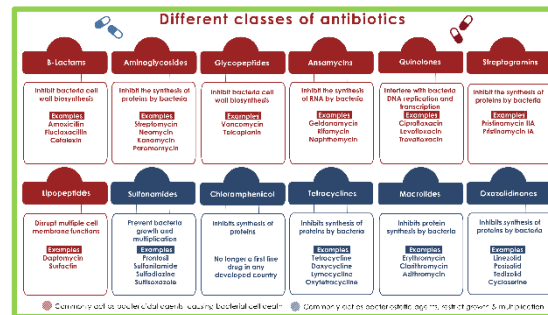
- Effet Bactéricide ou bactériostatique
- Concentration suffisante in vivo in situ (si pas atteignable = résistance)
- Action temps-dépendante ou concentration-dépendante

➤ Pharmacocinétique

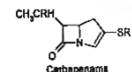
- Absorption, distribution, métabolisation et excrétion

➤ Sont utilisés dans les 3 sphères!

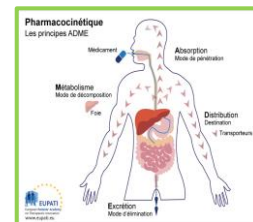
- Pression élevée de sélection élevée sur les bactéries

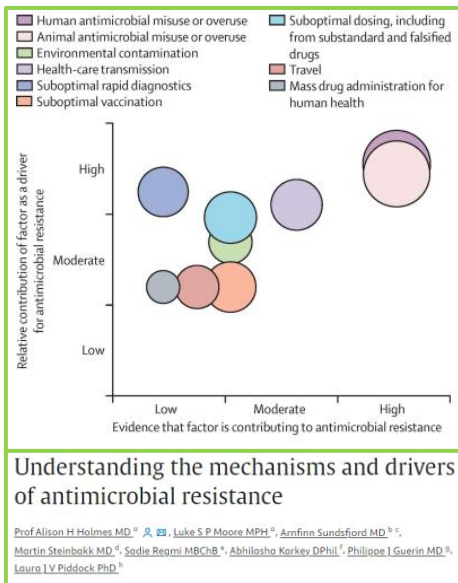


Couvre Peu de germes différents



Couvre +++ germes différents



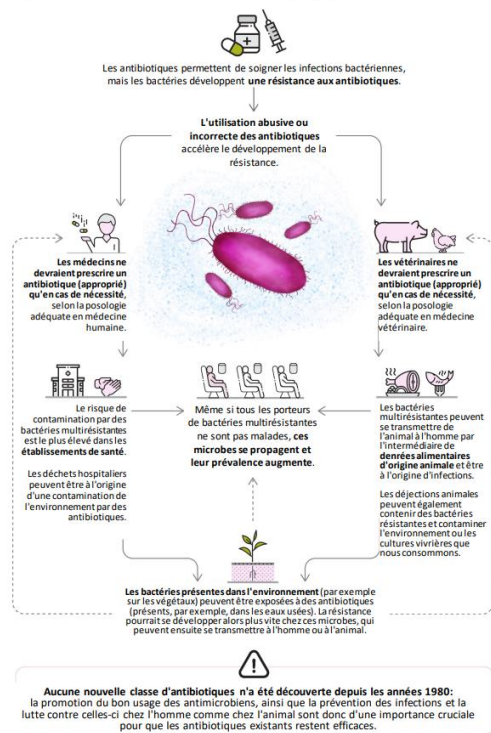


Pression de « **sélection naturelle** » ATB dans les 3 sphères

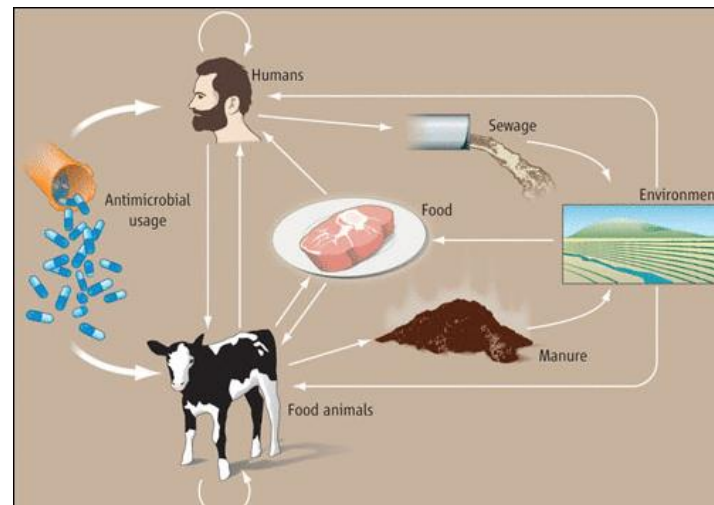
- **Humains: Antibiothérapies inadaptés**
- **Animaux:**
 - **Métaphylaxies**
 - **Utilisation comme facteur de croissance**
- Pressions par déchets des hôpitaux, des usines ou de l'agroalimentaire, antiseptiques,...:
 - Usines: déchets de production d'antibiotiques
 - Industrie: métaux lourds
 - Déchets des hôpitaux: antibiotiques, antiseptiques
 - Pesticides et autres déchets dans agriculture
 -
- **Accumulation de germes de plus en plus résistants**



Figure 2 – Comment l'antibiorésistance se propage-t-elle?



Source: Cour des comptes européenne, sur la base d'informations de l'ECDC et des CDC des États-Unis.



- L'interconnexion des sphères potentialise:
 - Haute **pression antibiotique de base**
 - Force à utiliser des **antibiotiques à spectre plus large**
 - **Cercle vicieux**
- Un germe sélectionné n'est pas confiné à son endroit « local » mais **peut passer d'une sphère à l'autre**:
 - Contact direct ou ingestion de nourriture contaminée
 - Ou dans l'environnement
 - Par les égouts
 - Par les fumiers
 - Qui fonctionne comme **réservoir énorme** pour les trois sphères
 - Ré-envoie les germes résistants dans les autres sphères



Nécessité d'antibiotiques à large spectre:

- VRE, BLSE, CPE, MRSA, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* cpx
 - Peu d'alternatives thérapeutiques
 - Certains traitements favorisent la sélection d'autres résistances:
 - **Méropénème favorise** la sélection de *Enterococcus faecium* VRE

Hygiène hospitalière:

- Contenir surtout les résistances par plasmide, à **grand risque de dissémination rapide**
- Ordonnancement difficile (taux d'occupations élevés dans les hôpitaux)
- Exigences particulières pour le personnel
 - Isolement de contact
 - Prend plus de temps à un personnel déjà très occupé
- **Péril fécal (BLSE, CPE et VRE) plus « contagieux »** que le péril « cutané »
 - Essais de décolonisation de MRSA par crèmes de mupirocine (Bactroban®)
 - Mais décolonisation impossible des BGN et VRE
 - Disparition des BLSE après 3 à 6 mois car moins « fit » que les BGN sans plasmide?

EU Action on Antimicrobial Resistance

PAGE CONTENTS

About Antimicrobial Resistance

Stepping up EU actions

2017 EU One Health Action Plan against AMR

Previous Commission's Action Plan (2011-2016)

EU AMR One-Health Network

Raising awareness

Latest updates

Documents

About Antimicrobial Resistance

Antimicrobial resistance (AMR) is the ability of micro-organisms to survive or grow despite antimicrobial agent that normally inhibits or kills that micro-organism. AMR is responsible for more than 35,000 deaths every year in the EU/EEA. AMR has also significant costs, including on healthcare systems.

In 2019, the World Health Organization (WHO) declared antimicrobial resistance as one of the top 10 global public health threats. [2] facing humanity. In July 2022, the Commission and the Member States identified AMR as one of the top three priority health threats [3].

Overall, the latest data show significant increasing trends in the number of infections and attributable deaths for almost all bacterium-antibiotic resistance combinations, especially in healthcare settings.

- Around 70% of cases of infections with antibiotic-resistant bacteria were healthcare-associated infections
- A continued rise in resistance would result in an estimated 10 million deaths globally each year, reducing 2% to 3.5% in global gross domestic product
- By 2050, the world economy could face a cost of up to USD 100 trillion.



Urines <16 ans	Escherichia coli						
	total	2015					
	330	Ampicilline	Augmentin	Céfuroxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Ciprofloxacine
	% Non -Sensible	53,33%	18,79%	8,48%	4,85%	4,85%	4,85%
	total	janvier à juin 2020					
	174	Ampicilline	Augmentin	Céfuroxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Ciprofloxacine
	% Non -Sensible	47,70%	33,33%	6,90%	5,75%	5,75%	9,20%

synthèse Enterobacterales 2022 (pas de doublons patients)									
tous les prélèvements cliniques sauf recherche BLSE									
groupes		Augmentin			Cefuroxime				
tout germe	4067	total AMC	4067	4067	total Cefur	3450	3450	4067	4067
		total AMC Sensible	2403		total Cefur Sensible	2805		2805	
		total AMC intermédiaire	2		total Cefur intermédiaire	2		2	
		total AMC résistant	1662		total Cefur résistant	643		1260	
		% AMC Sensible	59,09%		% Cefur Sensible	81,30%		68,97%	
		% AMC intermédiaire	0,05%		% Cefur intermédiaire	0,06%		0,05%	
		% AMC résistant	40,87%		% Cefur résistant	18,64%		30,98%	
groupe 1	1	total AMC	2510	2510	total Cefur	2479	2479		
		total AMC Sensible	1735		total Cefur Sensible	2204			
#	2510	total AMC intermédiaire	1		total Cefur intermédiaire	1			
% du total	61,7%	total AMC résistant	774		total Cefur résistant	274			
		% AMC Sensible	69,12%		% Cefur Sensible	88,91%			
		% AMC intermédiaire	0,04%		% Cefur intermédiaire	0,04%			
		% AMC résistant	30,84%		% Cefur résistant	11,05%			
groupe 2	2	total AMC	800	800	total Cefur	734	734		
		total AMC Sensible	603		total Cefur Sensible	561			
#	800	total AMC intermédiaire	0		total Cefur intermédiaire	1			
% du total	19,7%	total AMC résistant	197		total Cefur résistant	172			
		% AMC Sensible	75,38%		% Cefur Sensible	76,43%			
		% AMC intermédiaire	0,00%		% Cefur intermédiaire	0,14%			
		% AMC résistant	24,63%		% Cefur résistant	23,43%			
groupe 3	3	total AMC	721	721	total Cefur	201	201		
		total AMC Sensible	31		total Cefur Sensible	7			
#	721	total AMC intermédiaire	1		total Cefur intermédiaire	0			
% du total	17,7%	total AMC résistant	689		total Cefur résistant	194			
		% AMC Sensible	4,30%		% Cefur Sensible	3,48%			
		% AMC intermédiaire	0,14%		% Cefur intermédiaire	0,00%			
		% AMC résistant	95,56%		% Cefur résistant	96,52%			
pas de groupe	pas de groupe	total AMC	36	36	total Cefur	36	36		
		total AMC Sensible	34		total Cefur Sensible	33			
#	36	total AMC intermédiaire	0		total Cefur intermédiaire	0			
% du total	0,9%	total AMC résistant	2		total Cefur résistant	3			
		% AMC Sensible	94,44%		% Cefur Sensible	91,67%			
		% AMC intermédiaire	0,00%		% Cefur intermédiaire	0,00%			
		% AMC résistant	5,56%		% Cefur résistant	8,33%			



SURVEILLANCE REPORT

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data

Fig. 1 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin), by country/area, WHO European Region, 2020



Note: data for Serbia and Kosovo (All references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2020 do not include Scotland and Wales.

Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).

Map production: ©WHO.

Fig. 2 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country/area, WHO European Region, 2020



Note: data for Serbia and Kosovo (All references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2020 do not include Scotland and Wales.

Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).

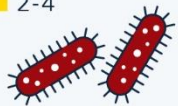
Map production: ©WHO.



Les superbactéries tuent plus de 30 000 Européens chaque année

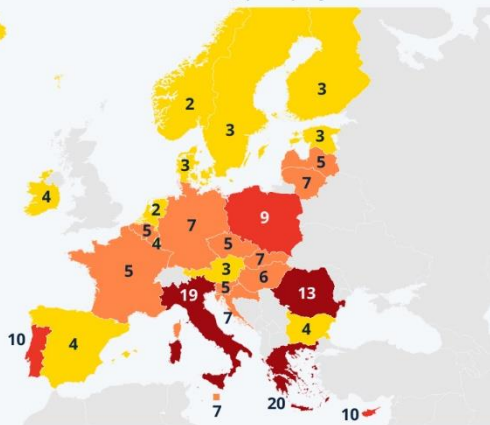
Nombre annuel estimé de décès liés aux bactéries résistantes aux antibiotiques pour 100 000 habitants, par pays *

■ >10
■ 8-10
■ 5-7
■ 2-4



Décès attribuables aux bactéries résistantes aux antibiotiques dans les pays de l'UE/EEE

30 730 à 38 710 par an *



* Estimations basées sur les données de la période 2016-2020.

Source : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)



statista

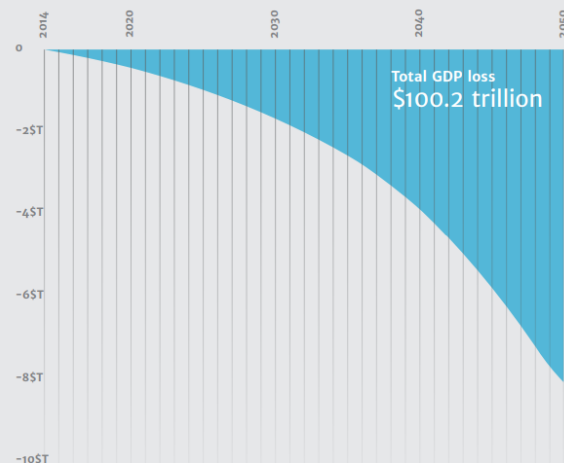
➤ Mortalité en Europe dépasse 30 000 décès par an

➤ Surcoût annuel estimé à 1,5 milliards €

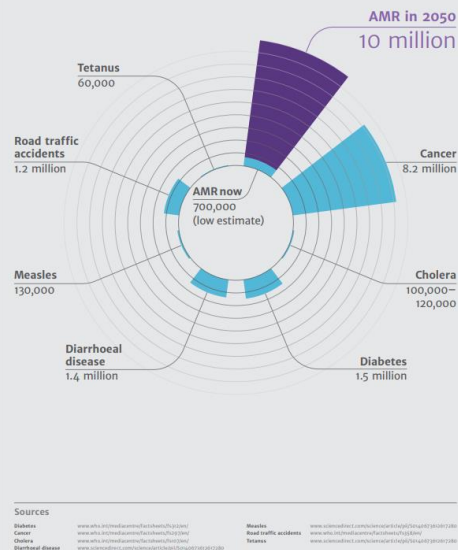
- En soins
- En baisse de productivité



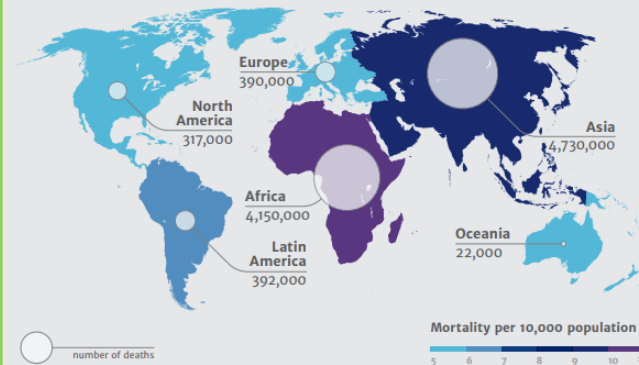
AMR's impact on World GDP in trillions of USD



Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



Deaths attributable to AMR every year by 2050





- Consignes d'antibiothérapie:
 - Seulement si suspicion légitime de bactérie, qui nécessite un traitement
 - Antibiothérapies **probabilistes avec**
 - **Désescalade** selon **Gram!** et
 - Selon **antibiogramme!**
 - **Durée limitée** et déterminée avec réévaluation régulière
- **Guidelines nationales / hospitalières / de service!**
 - Améliorer les performances diagnostiques et thérapeutiques avec les outils à disposition (p. ex. contaminants versus vraie infection)
 - Quand faire un prélèvement, comment le faire et comment interpréter?
- **Optimiser l'implémentation des mesures d'hygiène déjà existantes**
 - **LAVAGE DES MAINS! +++**
- Améliorer détection et surveillance des germes résistants
- Restreindre l'accès à certains antibiotiques?



Figure 4 – Principales mesures réglementaires prises par l'UE pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens

Rapport spécial
2019
Résistance aux antimicrobiens: cette menace sanitaire reste un enjeu fort pour l'UE malgré des progrès dans le secteur vétérinaire



Source: Cour des comptes européenne.

Encadré 4 En application depuis 2022

Principales faiblesses dans la lutte contre la RAM auxquelles remédient les nouveaux règlements de l'UE relatifs aux médicaments vétérinaires et aux aliments médicamenteux pour animaux

En particulier, la nouvelle réglementation:

- interdira l'utilisation préventive et collective d'antibiotiques chez l'animal et restreindra l'utilisation métabolique d'antimicrobiens;
- renforcera l'interdiction existante d'utiliser des antimicrobiens comme facteurs de croissance dans l'alimentation animale;
- interdira l'utilisation préventive d'antimicrobiens dans des aliments médicamenteux pour animaux;
- instaurera la possibilité de réserver l'usage de certains antimicrobiens à la médecine humaine uniquement;
- exigera des États membres qu'ils fournissent des données détaillées sur les ventes et l'utilisation des antimicrobiens qui rendent compte de la consommation au niveau des exploitations (en plus du système actuel de collecte volontaire de données sur la base des ventes totales);
- exigera des pays tiers que leurs exportations vers l'UE respectent certaines restrictions (comme l'interdiction d'utiliser des antimicrobiens pour accélérer la croissance des animaux et augmenter le rendement, ainsi que les limites imposées concernant les antimicrobiens réservés à la médecine humaine dans l'UE).



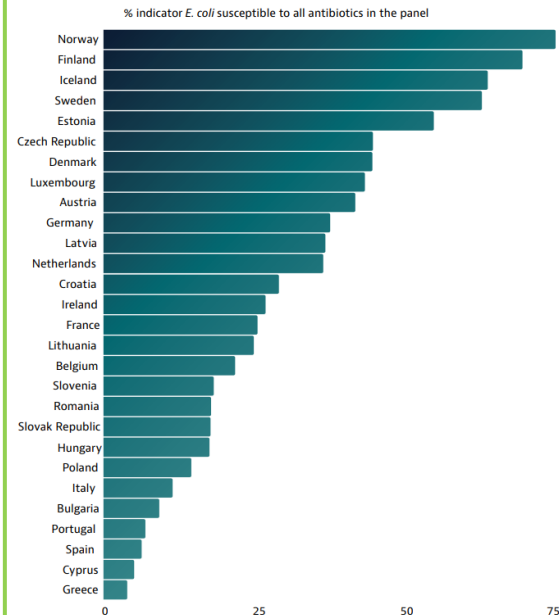
Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response



A Briefing Note
For EU/EEA countries to inform the
French presidency of the EU Council

Figure 6. Increasing trends in complete susceptibility in *Escherichia coli* from food-producing animals

Complete susceptibility in indicator *E. coli* from food-producing animals, 2018

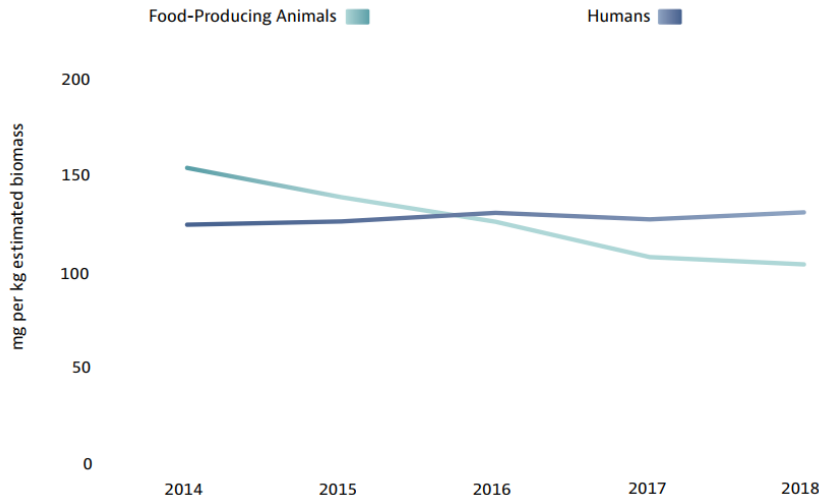


Note: Percentage of complete susceptible *E. coli*. Each value of the 'complete susceptibility indicator' for *E. coli* in food-producing animals represents a combination of two years (i.e. 2015 represents data combined from 2014 and 2015). A completely susceptible isolate is one defined as non-resistant to the antimicrobial substances that should be included in the AMR monitoring according to Commission Implementing Decision 2013/652/EU.

Source: ECDC, EFSA, EMA (2021).

Figure 1. Consumption of antibiotics in humans and food-producing animals, EU/EEA (population-weighted mean), 2014-2018

Population-weighted mean of the total consumption of antibiotics in humans and food-producing animals in 27 EU/EEA countries for which data were available for both humans and animals, for 2014-2018



Note: For humans: ATC J01 Antibacterials for systemic use. For food-producing animals: ATCvet QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG. Population-weighted mean of 27 EU/EEA countries for which data were available: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.

Source: ECDC, EFSA, EMA (2021).

Exemple colistine en Espagne:
Diminution d'un facteur de 5



Sphère environnementale:

➤ Réduire

- **Utilisation pesticides et molécules anti-microbiens**
 - Agriculture et « aquaculture » consomment le plus d'antibiotiques au monde
- **Déchets non contrôlés, mal épurés**
 - D'usines:
 - » Métaux
 - » Produits toxiques avec effet de pression sur le monde bactérien
 - » Déchets de production d'antibiotiques
 - » ...
 - Des hôpitaux
 - » Antibiotiques
 - » (Hormones)
 - » ...



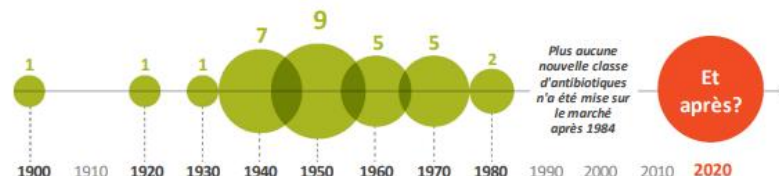
- Pas de nouvelles classes depuis 1980
- Recherches coûteuses et peu lucratives
 - Coût estimé à 1 milliard pour développer un nouvel ATB
- Certains ATB anciens et efficaces:
 - Problèmes récurrents de production
 - Retirés du marché pour raisons diverses

Report special
2019
Résistance aux antimicrobiens:
cette menace sanitaire reste
un enjeu fort pour l'UE malgré
des progrès dans le secteur
vétérinaire

Figure 3 – La découverte de nouveaux antibiotiques

Aucun nouveau type d'antibiotique découvert en plus de trois décennies

(Nombre de classes d'antibiotiques découvertes ou brevetées)



Source: Cour des comptes européenne, sur la base de l'article «A sustained and robust pipeline of new antibacterial drugs and therapies is critical to preserve public health», Pew Charitable Trusts, mai 2016.

THE LANCET Infectious Diseases

Volume 18, Issue 3, March 2018, Pages 242-244

Comment

Unavailability of old antibiotics threatens effective treatment for common bacterial infections

Thomas Tanodin^a, Céline Pulcini^b, Helle Asgaard^c, Manica Balasegaram^d, Gabriel Levy Hara^e, Dillia Nothwani^f, Mike Sharland^g, Ursula Theuretzbacher^h, Otto Carsⁱ



« Sphère » politique/sociétale/scientifique:

- Les germes ne **connaissent pas les frontières!**
- **Coordination** européenne et mondiale
 - Pour les différents plans ciblés
 - Imposer à des pays non-UE des conditions d'exportation
 - Pour la **recherche et développement**
 - **Nouvelles classes d'antibiotiques**
 - » Très coûteux
 - » Peu/pas rentable
 - **Vaccins?** (plus compliqué pour bactéries mais possible cf SAT-VAT)
 - **Phages? Lysines? Anticorps? Probiotiques?**
 - Nouvelles méthodes diagnostiques
- Augmenter le nombre de **personnel compétent**
 - En maladies infectieuses, hygiène hospitalière, médecine vétérinaire, labos, pharmacies...
- **Améliorer les conditions sanitaires et de vie publiques**
 - Diminue la probabilité de dissémination de germes résistants
- Améliorer les systèmes de surveillance d'antibiorésistance
 - Mieux comprendre la dissémination des mécanismes de résistance
 - Mettre en place des indicateurs d'efficacité
- Faire comprendre le coût sociétal et économique à la société
 - Campagnes nationales et internationales
 - **LES ANTIBIOTIQUES, C'EST PAS AUTOMATIQUE!**

Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response



A Briefing Note
for EU/EEA countries to inform the
French presidency of the EU Council

Figure 8. Few countries have policies that specifically address antimicrobial resistance in long-term care facilities

Yes	No	N/A
Romania	Sweden	Sweden
Poland	Romania	Spain
Estonia	Poland	Slovenia
Croatia	Estonia	Romania
Bulgaria	Croatia	Germany
Sweden	Bulgaria	Estonia
Slovenia	Spain	Denmark
Slovak Republic	Slovenia	Croatia
Portugal	Slovak Republic	Bulgaria
Norway	Portugal	Austria
Latvia	Latvia	Slovak Republic
Lithuania	Lithuania	Poland
Iceland	Germany	Malta
Hungary	Czech Republic	Luxembourg
Finland	Norway	Latvia
Denmark	Netherlands	Italy
Germany	Malta	Iceland
Czech Republic	Luxembourg	Hungary
Cyprus	Ireland	Greece
Belgium	Ireland	Finland
Spain	Iceland	Czech Republic
Netherlands	Hungary	Cyprus
Malta	Greece	Belgium
Luxembourg	France	Portugal
Italy	Finland	Norway
Ireland	Denmark	Netherlands
Greece	Cyprus	Lithuania
France	Belgium	Ireland
Austria	Austria	France

Does your country's national action plan on antimicrobial resistance refer specifically to long-term care?

Besides a national action plan, does your country have legislation, policies and/or programmes aimed at addressing antibacterial resistance in long-term care facilities?

Does your country have a process of auditing the quality of care provided in long-term care facilities which includes indicators related to antibacterial resistance*?



This crisis can be averted if the world takes action soon

This might be one of the world's biggest problems, but it does not need to be its hardest.

At the core of this Review is the conviction that we need to preserve and further support the huge progress in medicine and poverty alleviation that has taken place over the last 25 years. It would be unforgivable if the great progress made in combatting infectious diseases could be threatened by the lack of new drugs that are within reach, or for lack of common sense investment in infrastructure that keeps us safe from avoidable infections.

Many issues relating to AMR are complex and inter-related. Coordinated action among many different countries is by nature more difficult to agree than individual initiatives, yet it is necessary: drug-resistant bacteria know no borders. We need coherent international action that spans drug regulation and antimicrobial drugs use across humans, animals and the environment – all matters that this Review will consider carefully. This is a looming global crisis, yet one which the world can avert if we take action soon.

EU Action on Antimicrobial Resistance

PAGE CONTENTS

[About Antimicrobial Resistance](#)

[Stepping up EU actions](#)

[2017 EU One Health Action Plan against AMR](#)

[Previous Commission's Action Plan \(2011-2016\)](#)

[EU AMR One-Health Network](#)

[Raising awareness](#)

[Latest updates](#)

[Documents](#)

About Antimicrobial Resistance

Antimicrobial resistance (AMR) is the ability of micro-organisms to survive or grow despite antimicrobial agent that normally inhibits or kills that micro-organism. AMR is responsible for more than 35,000 deaths every year in the EU/EEA. AMR has also significant costs, including on healthcare systems.

In 2019, the World Health Organization (WHO) declared antimicrobial resistance as one of the top 10 global public health threats 2 facing humanity. In July 2022, the Commission and the Member States, identified AMR as one of the top three priority health threats.

Overall, the latest data show significant increasing trends in the number of infections and attributable deaths for almost all bacterium-antibiotic resistance combinations, especially in healthcare settings.

- Around 70% of cases of infections with antibiotic-resistant bacteria were healthcare-associated infections
- A continued rise in resistance would result in an estimated 10 million deaths globally each year, reducing 2% to 3.5% in global gross domestic product
- By 2050, the world economy could face a cost of up to USD 100 trillion.



**Merci pour votre
attention**