

# Est-ce la fin des antibiotiques ?



**Richard Marchand MD**

**Professeur adjoint de clinique**

**Laboratoire de Santé Publique du Québec**

**Institut de cardiologie de Montréal**

# Plan

- ❑ **Les causes de résistances en un éclair**
- ❑ **Ce que l'histoire nous a appris**
- ❑ **Les résistances connues de longue date**
- ❑ **Les nouvelles résistances**
- ❑ **Pessimisme ou réalisme?**
- ❑ **Les conséquences d'une mauvaise utilisation**
- ❑ **Les risques à l'URDM**

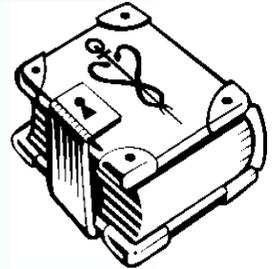
# LES CAUSES

- **L'usage abusif chez l'animal**
- **L'usage abusif chez l'homme**
- **Des erreurs de compréhension**
- **Les changements climatiques**
- **La pauvreté**
- **Un manque de jugement politique**
- **Un manque de sensibilisation des populations**



# HISTOIRE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES-1

- **Résistance intrinsèque depuis toujours**
  - inscrite dans les chromosomes depuis des milliards d'années
  - Bactéries de mammouth, marins britanniques
  - Bactériocines: colicine, colistine, polymyxine
- **Les microorganismes sont étroitement impliqués dans l'évolution des espèces et dans notre état de santé**
  - Concepts de microbiote intestinal, santé et maladie



# Année d'introduction et résistance

- **Colicine: 1925 (peu de changement)**
- **Sulfamides: 1936, premières résistances 1940**
- **Pénicilline: 1943, 1946**
- **Tétracycline: 1948, 1953**
- **Érythromycine: 1952, 1988**
- **Ampicilline: 1961, 1973**
- **Ciprofloxacine : 1987, 2006**

# Mécanismes

- **Production d'enzymes de dégradation (<1800)**
- **Mutation des protéines cibles**
- **Changement de perméabilité**
- **Pompes à efflux**
- **Méthylases (modification de l'ADN)**
- **Production de biofilms**

**Transmission par plasmides et bactériophages**

# Ce que l'histoire nous a appris

- **1944 Premières descriptions de résistances naturelles (ça existait)**
- **1970 Apparition du premier type de résistance de haut niveau aux aminoglycosides**
  - par production d'une enzyme inactivant l'atbx
  - s'est répandue à 60 % des souches en 10 ans
  - (ça se déplace et se répand très vite)

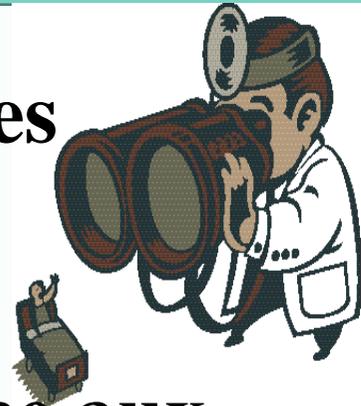
# HISTOIRE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES-2



- **1980 : Apparition du deuxième type**
  - **résistance de haut niveau aux pénicillines (ex.: MRSA)**
  - **attribuable à une modification des protéines cibles qui augmente graduellement la résistance à l'ampicilline (résistance chromosomique accrue)**
  - **on note aussi l'apparition d'une beta-lactamase : enzyme détruisant l'antibiotique (E. faecalis) (1981 Houston Texas)**
  - **(Ça se combine, s'entraide et se transmet comme un livre de recettes)**

# HISTOIRE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES-3 Cas ERV

- **1986 et 1988 : description des premières souches résistantes aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine)**
- **De janvier 1989 à mars 1993, l'incidence aux USA passe à environ 10% des souches isolées aux soins intensifs (dans presque tous les états américains)**
- **Au Canada : première éclosion en 95 (Toronto)**
- **Au Québec : éclosions dans tous le réseau**



# Les petites nouvelles

- ❑ **Gram négatifs producteurs de carbapénémase**
- ❑ **La tuberculose résistante à tout**
- ❑ **La gono résistante à la ceftriaxone**
- ❑ **Le VIH multi-résistant ultra-aggressif (Cuba)**
- ❑ **L'influenza résistante à l'oseltamivir**
- ❑ **Le Staphylocoque épidermidis résistante à tout**

# BREF, selon l'ASM

- **C'était prévisible et inévitable**
  - PCQ les microorganismes **sont vivants**
  - Que le vivant **s'adapte**
  - S'adapte en **profitant des faiblesses des autres**
  
- PCQ: « **Dead bugs don't mutate** »
- PCQ: Notre façon de faire le permet

# USAGE DES ATBX CHEZ L'ANIMAL

- Pratique qui a débuté dans les années 50 (GPA)
  - ↓ le besoins en aliments
  - ↑ la vitesse d'intégration
- Sujet à controverse dès le début
- Usage de niveau «sous thérapeutique» (1/10 – 1/100)
  - **Ce qui permet les mutations**
- 1962 Détection au Japon et en Angleterre de souches à résistances multiples (MDR)



# USAGE DES ATBX CHEZ L'ANIMAL

- **1963** (UK) On note une **↑** de la résistance des souches de Salmonelles chez les humains utilisateurs de nourriture dopée pour le bétail
- **1966** Certaines souches sont résistantes jusqu'à 6-7 antibiotiques différents
  - première épidémie documentée par Salmonella MDR (500 cas dont 6 morts) (MDR :Multiple Drugs Resistance)
- **1969** (UK) Le comité Swann recommande de limiter l'usage des ATBX et de ne pas utiliser les ATBXs qu'on utilise chez l'homme

# USAGE DES ATBX CHEZ L'ANIMAL

- **1974 (USA)** Le FDA recommande que les **pénicillines** et les **tétracyclines** ne soient plus utilisées chez l'animal
- **1975 (USA)** Le Congrès demande une révision de cette recommandation via le NAS (National Academy of Science)
- **1980 (USA)** Le NAS dit qu'il n'y a pas de restriction à recommander p.c.q. il n'y a pas de **preuves** (de transfert de la résistance de l'animal vers l'homme) **SIC!**

## LES «PREUVES» publiées durant l'enquête

□ **1976** NEJM Levy : Étude du changement de la flore intestinale chez les fermiers dont les animaux sont nourris avec des suppléments ATBX



□ **1978** J Inf. Dis. Levy : Étude démontrant l'emmergence de souches résistantes chez les humains qui se nourrissent avec la viande d'animaux sains porteurs de MDR (poulet)



# LES ÉTUDES ailleurs

- **1982 (UK)** Introduction de l'**oloquinox** (famille des fluoroquinolone).

On note dans les mois qui suivent l'apparition de résistance aux quinolones, y compris celle en développement pour les humains.

- Remplacée plus tard par l'**enrofloxacin** plus facile à administrer chez la dinde, et on constate quelques mois plus tard l'arrivée des Salmonelles résistantes aux quinolones

# LES «YES INDEED»

- **Des sources autres de souches MDR sont identifiées : eau, poissons, huîtres etc..**
  - **abattoir en amont d'une pisciculture a été démontré responsable de la dissémination d'une souche résistante chez les mangeurs de poisson.**
- **On démontre que la résistance croisée se transfère à l'homme**
  - **Des fermiers dont les animaux (porcs et bœufs) sont traités avec de l'**apramycine** (aminoglycoside) deviennent porteurs de souches résistantes à l'**apramycine** et à la **gentamycine** (aminoglycoside)**

# POSSIBILY !

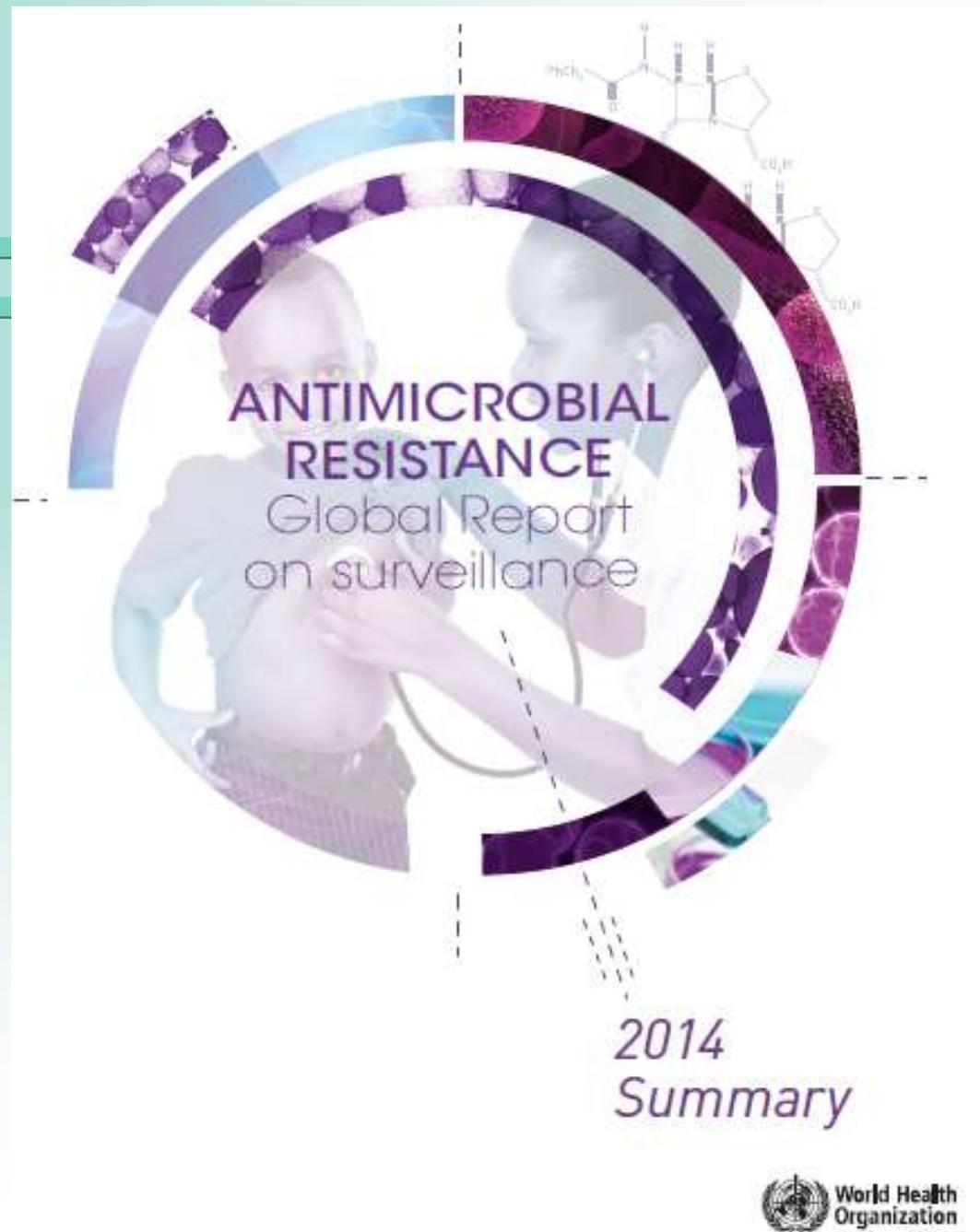
- **1994-1996** Dans les mois qui ont suivi l'introduction de l'**avoparcine** (glycopeptide) chez le poulet en Angleterre et en Belgique, on note l'apparition de l'ERV dans les fermes l'utilisant ( pas d'ERV dans les fermes n'utilisant pas d'avoparcine)
- Le Danemark et les USA restreignent son usage
- L'Angleterre « pense » cesser son usage ! ?



# Plus récemment

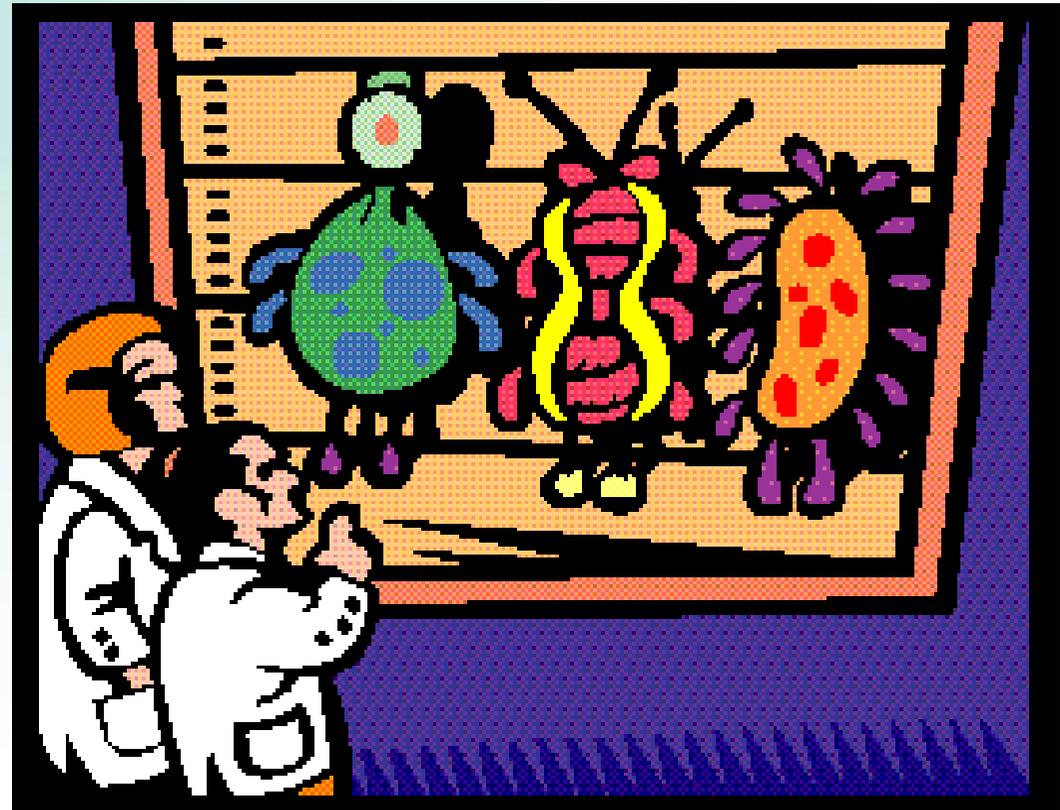
- **1997: Rapport inquiétant de l'OMS**
- **1999: Rapports du NRI et du GAO américains**
- **2002, 2003, 2007 et 2009: multiples rapports**
- **2011 : Food Animals and Antimicrobials : Impacts on Human Health (Clin Micro Rev. Oct 2011)**
  - **Am. du Nord : 8,000 tonnes métriques/an**
  - **Chili: 100 à 200 métriques en aquaculture/an**
- **Automne 2012: signal d'alarme à Davos**

Avril 2014



# ALORS POURQUOI S'ÉNERVER

À propos de la résistance ?



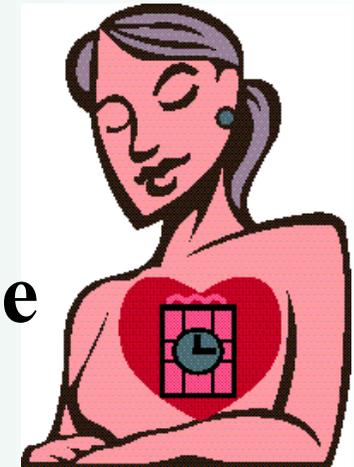
# Un modèle effrayant

**ERV + MRSA = MVRSA**



# ÉPIDÉMIES à germes résistants

- ❑ Catastrophes annoncées
- ❑ Potentiel de morbidité/mortalité équivalent à celui d'une guerre nucléaire de portée limitée
- ❑ Prévisibles d'ici au maximum 2 générations
- ❑ Pourraient être prévenues
- ❑ Résulte d'un manque de discernement des biologistes, médecins, politiciens et citoyens



# QUOI FAIRE ?



- **SENSIBILISER** nos confrères de travail
- **PRÉVENIR :**
  - Repenser nos approches
  - Réévaluer nos actions passées
  - Tenter de nouvelles façon de faire
- **AGIR** avant que le feu «pogne»
  - Préparer une politique de lutte aux infections
  - La mettre en place
  - Tenir le coups (coût, cou)

# PRINCIPE:

- **LES BACTÉRIES (ET AUTRES MICROORGANISMES) N'ONT QUE FAIRE DES CONSIDÉRATIONS BUDGETAIRES DES MINISTÈRES DE LA SANTÉ**

# Un constat

## **IL EST IMPÉRATIF DE CHANGER NOTRE MANIÈRE D'UTILISER LES ANTIBIOTIQUES**

- **Anxiolytiques pour Docteurs et patients ?**
  - » **E.coli, vs les O.kazou, P.têtbin, C.koissa**
- **« If you don't know give pip-tazo! »**
- **Rôle des « stuardships pour antibiotiques »**
  - » **Rôle de la procalcitonine en dx différentiel**

# Un sondage auprès de MDs

- Question: Dans quelle proportions de vos prescriptions d'antibiotiques vous estimez que les antibiotiques ne sont pas absolument nécessaires?
  - **10 à 24%** : **42 % des répondants**
  - **25 à 49%** : **21 % des répondants**
  - **< 10%** : **20 % des répondants**

Etude(2014) : Les MDs prescrivent 25 % de plus d'antibiotiques en fin de journée ou lorsque fatigués.

# Un sondage auprès de patients

- Lors d'une visite, avez-vous demandé au médecin des antibiotiques même si vous n'étiez pas certains de leur nécessité?
  - **Pour vous-même: 21,1% disent oui**
  - **Pour mon enfant: 4,0% disent oui**
  - Pour un autre: 1,4 % disent oui
  - NON 77 %

# Parler des « vrais affaires »

- ❑ **L'USAGE ANIMAL EST-IL VRAIMENT NÉCESSAIRE? (Selon Guelph: NON)**
- ❑ **Aurons-nous le courage de changer avant la déclaration de guerre qui se prépare?**
- ❑ **Le gouvernement fédéral (Agriculture Canada) peut-il être « sensibilisé » au problème?**
- ❑ **Les citoyens voudront-ils comprendre que 70 à 80% des prescriptions d'antibio sont inutiles?**

# Études EPIC du CDC

- **2009** Otites chez les enfants : **85% = virus**
- **2011** Am. Ped. Ass. Révision des recommandations
- **2012 EPIC (Etiology of Pneumonia in Community)**
  - 1609 cas de pneumonies lobaires franches à l'urgence
  - **82% d'origine virale**, 18 % bactériennes
  - **60 % des virus = le RHINOVIRUS** banal
  - Autres virus: métapneumo, influenza, RSV, corona, boca
  - **Pour les bactéries:** Pneumo, Hémophilus, Brahamella

# PRÉVENTION à l'hôpital : 2 philosophies



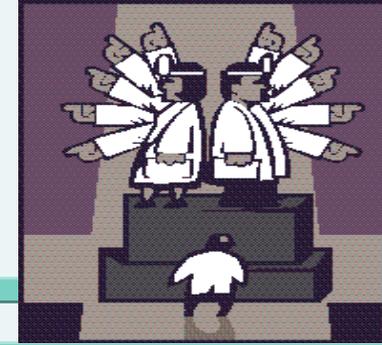
## □ CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DE LA MALADIE :

- Politiques actuelles pour le MRSA en milieu hospitalier

## □ CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DU MICROBE :

- Politiques actuelles pour la Salmonelle dans l'industrie agro-alimentaire

# 2 PHILOSOPHIES



## CONTRÔLE DE LA MALADIE

- ❑ Approche organisationnelle
- ❑ vise le coût effectiveness
- ❑ Tolère l'endémicité
- ❑ Pas cher à opérer (labo)
- ❑ Coûteux au long court
- ❑ Éclosions importantes prévisibles
- ❑ Utilise pas mal d'atbx

## CONTRÔLE DU MICROBE

- ❑ Approche biologique
- ❑ vise le contrôle efficace
- ❑ Ne tolère pas l'endémicité
- ❑ Onéreux à opérer (labo)
- ❑ Rentable à la longue
- ❑ Éclosions importantes rares
- ❑ Utilise peu d'atbx

# REMETTRE EN QUESTION !

- ❑ Le lavage des mains comme moyen unique de prévention (parfois le seul et n'est pas suivi)
- ❑ Le rôle non respecté des uniformes à l'hôpital
- ❑ Le besoin véritable des antibiotiques chez l'animal vs l'hôpital
- ❑ La bonne volonté, ou prendre pour acquis que les intervenants sont toujours rigoureux
  - (ex. : On isole pour C. diff. et le patient attrape un MRSA)



# CONCLUSION



- La résistance était prévisible
- L'ERV est le **précurseur** des germes de la flore normale résistants aux antibiotiques La résistances aux ATBXs et anti-viraux est un **problème socio-politico-économique** à l'échelle planétaire
- Les vrais dangers de la résistance sont à venir et **pourraient être en partie prévenus**
- Il serait préférable d'**agir** et de construire le camion à incendie **avant** le feu



# ENTRETEMPS

**La résistance aux biocides  
augmente !**

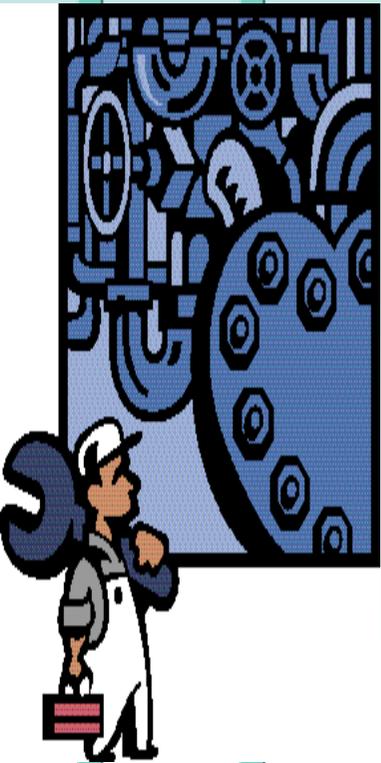
**Moins de nouveaux  
antibiotiques !**

# Une nouvelle approche ?

## HUMAN FACTOR ENGINEERING

### □ L'approche ISO dite de l'ingénierie par facteurs humains

- **Tiens compte de la faillibilité** et des erreurs humaines (ex. : le lavage régulier des mains au long court est une utopie irréaliste bien démontrée)
- Recherche des **mécanismes**, méthodes, ou incitatifs divers **pour compenser** («blinder le design»)
- On **laisse tomber les vœux pieux** qui ne fonctionnent pas !



# Peut s'appliquer à l'URDM

## □ Comprendre où est le risque

- Est-il pour soi ou pour les patients? (auto-défense)
  - » 26% des voyageurs au retour du Vietnam sont porteurs
- Est-il auprès des malades ou des objets?
  - » Les DM ne respirent pas, ne toussent pas, ne crachent pas et n'ont pas la diarrhée

## **Quoi faire pour tous se protéger?**

Respecter religieusement les directives, normes et consignes



# Merci de votre attention

Référence à lire:

« **Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health** »

Bonnie M. Marshall, Stuart Levy; *Clinical Microbiology Reviews*,  
*718-733, vol. 24 no 4, October 2011.*