



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Epidémiologie de la sensibilité aux antibiotiques de *Helicobacter/Campylobacter*



Dr Philippe Lehours
Bordeaux



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : aucune**
- **Intérêts indirects : aucun**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

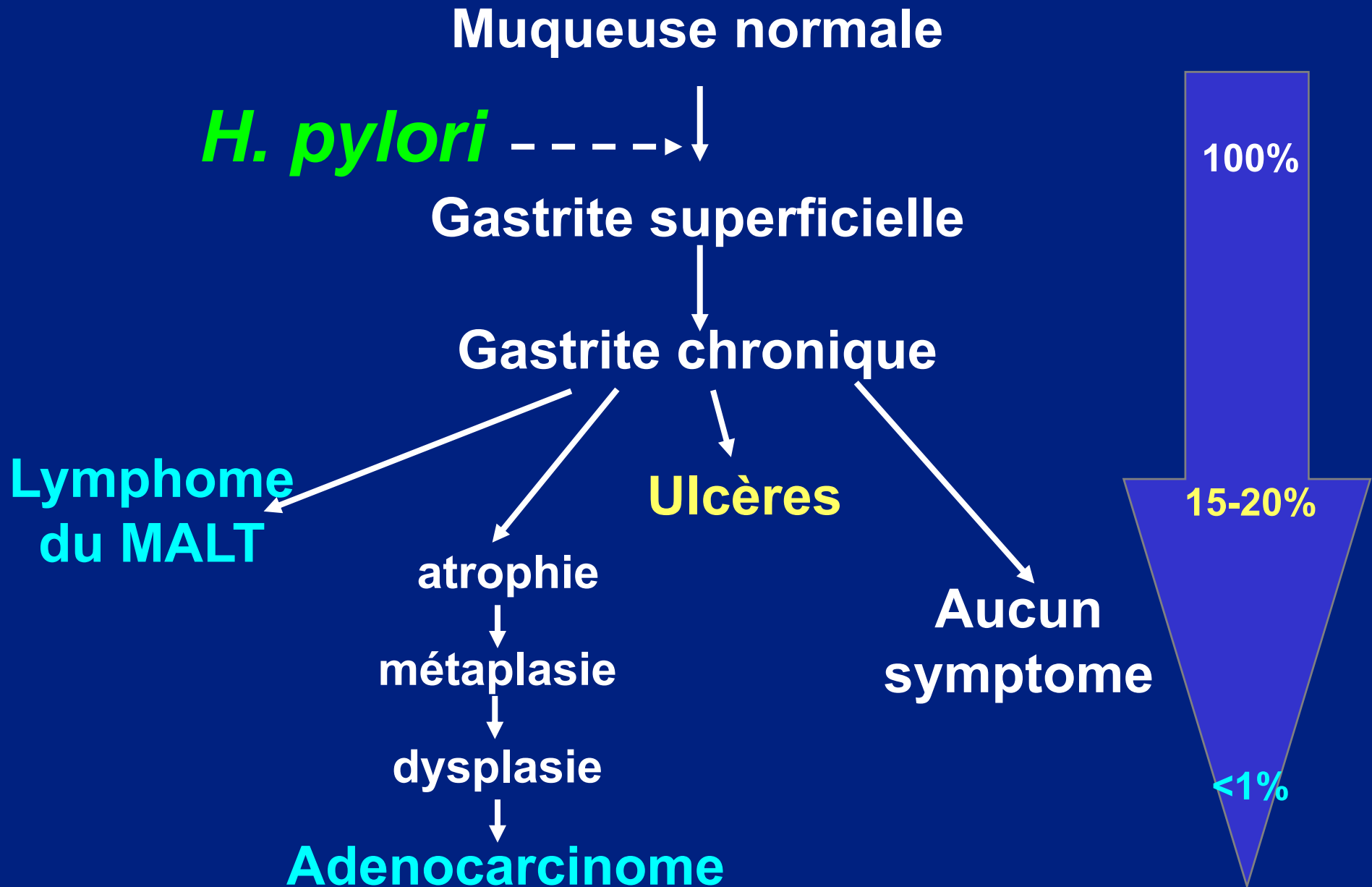
"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"

**Robin
Warren**



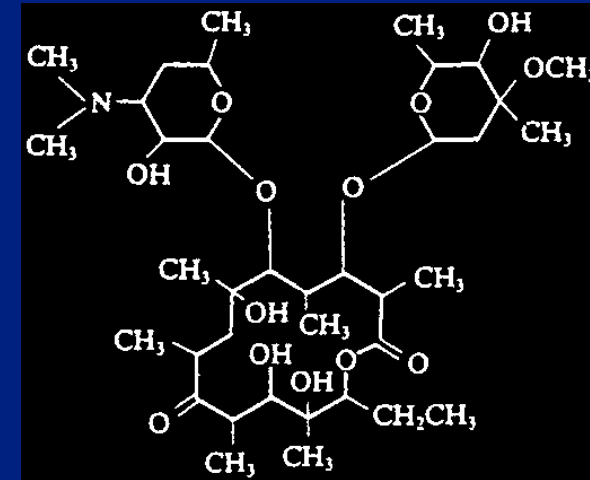
**Barry J.
Marshall**

Evolution naturelle de l'infection à *H. pylori*



Macrolides

Clarithromycine



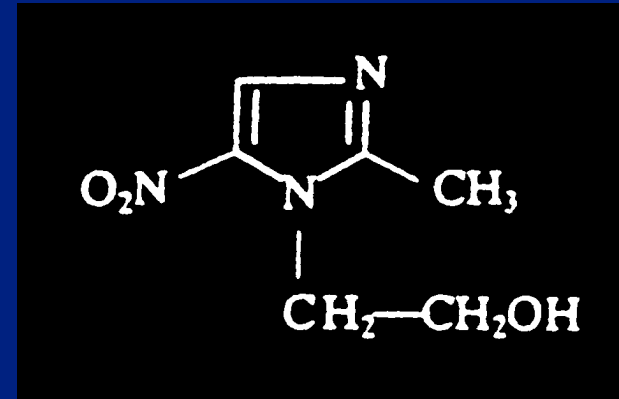
CMI basses (0.03 mg/l)

Action peu dépendante du pH

Bonne concentration au niveau de la muqueuse

Nitroimidazolés

Métronidazole

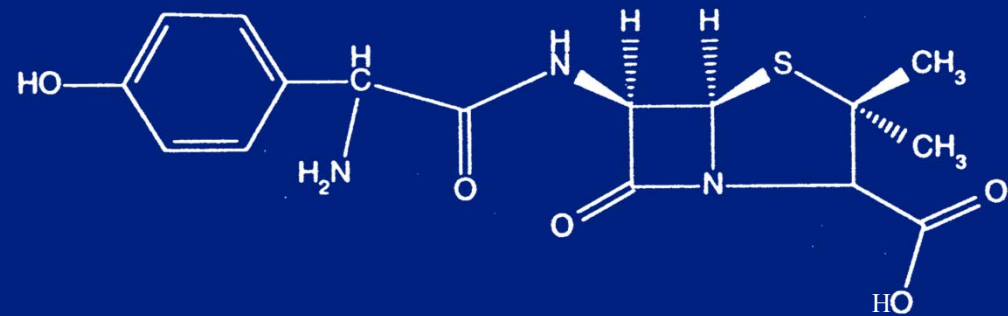


CMI modérées (1 mg/l)

Activité non dépendante du pH

Fortes concentrations muqueuses

βlactamines **Amoxicilline**



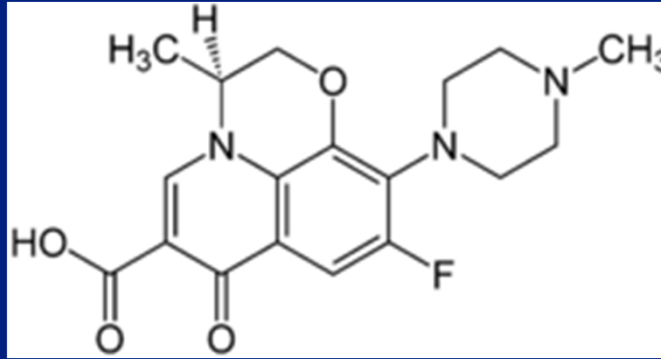
CMI basses (0.03 mg/l)

Action pH dépendante

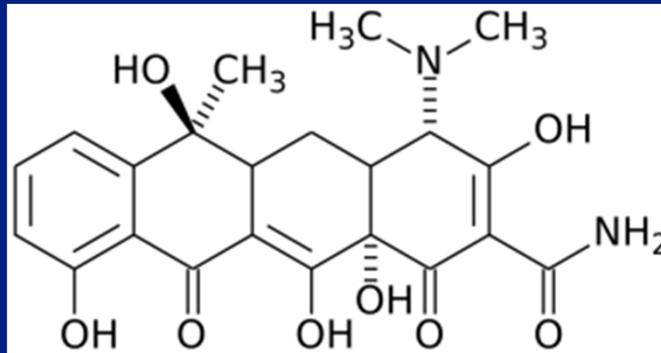
Faibles concentrations muqueuses

Autres molécules

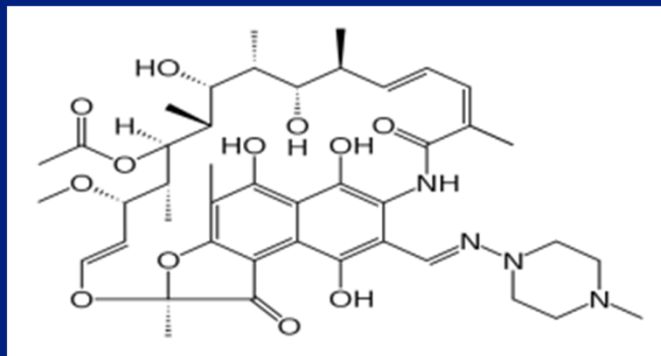
- Lévofloxacine



- Tétracycline



- Rifabutine



Résistances-Définitions

- **Résistance bactérienne**

- naturelle : concerne toutes les souches au sein d'une même espèce

- résistance acquise : concerne quelques souches

 - “primaire” = avant le traitement

 - secondaire = après échec thérapeutique

- **Résistance pharmacologique**

- sensibilité *in vitro* , mais inactivité *in vivo*

Etude Européenne (EHSG) avril 2008 - juin 2009

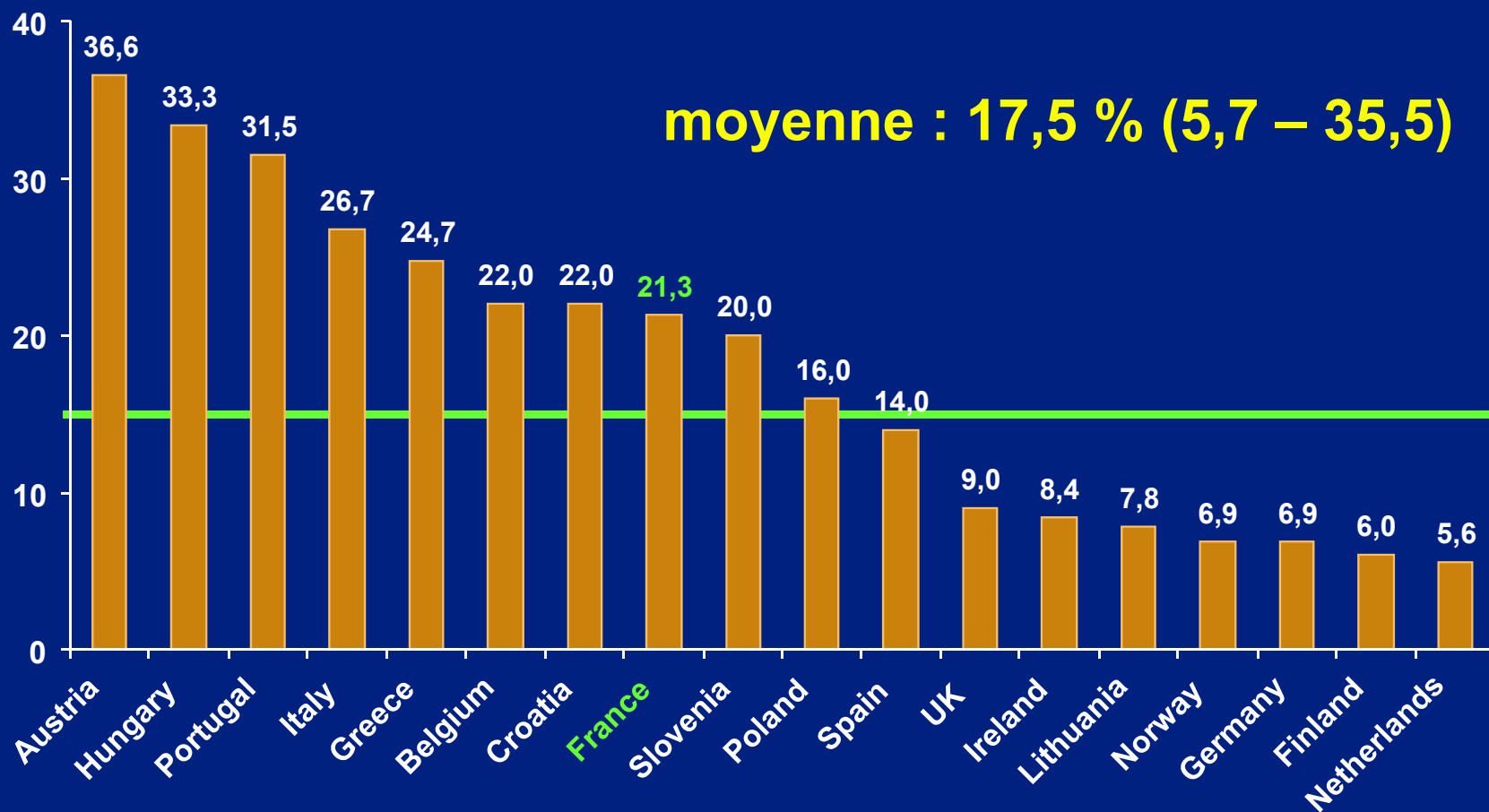
- **1 centre pour 10 à 20 millions d'habitants**
 - 32 centres (18 pays)
- **Inclusion de 50 à 100 souches par centre**
- **Exclusion des patients ayant déjà reçu un traitement d'éradication anti *H. pylori***
 - résistance primaire uniquement
- **Antibiogramme par détermination de la CMI (E-test)**
 - clarithromycine, lévofloxacine, amoxicilline, tétracycline, rifabutine, métronidazole



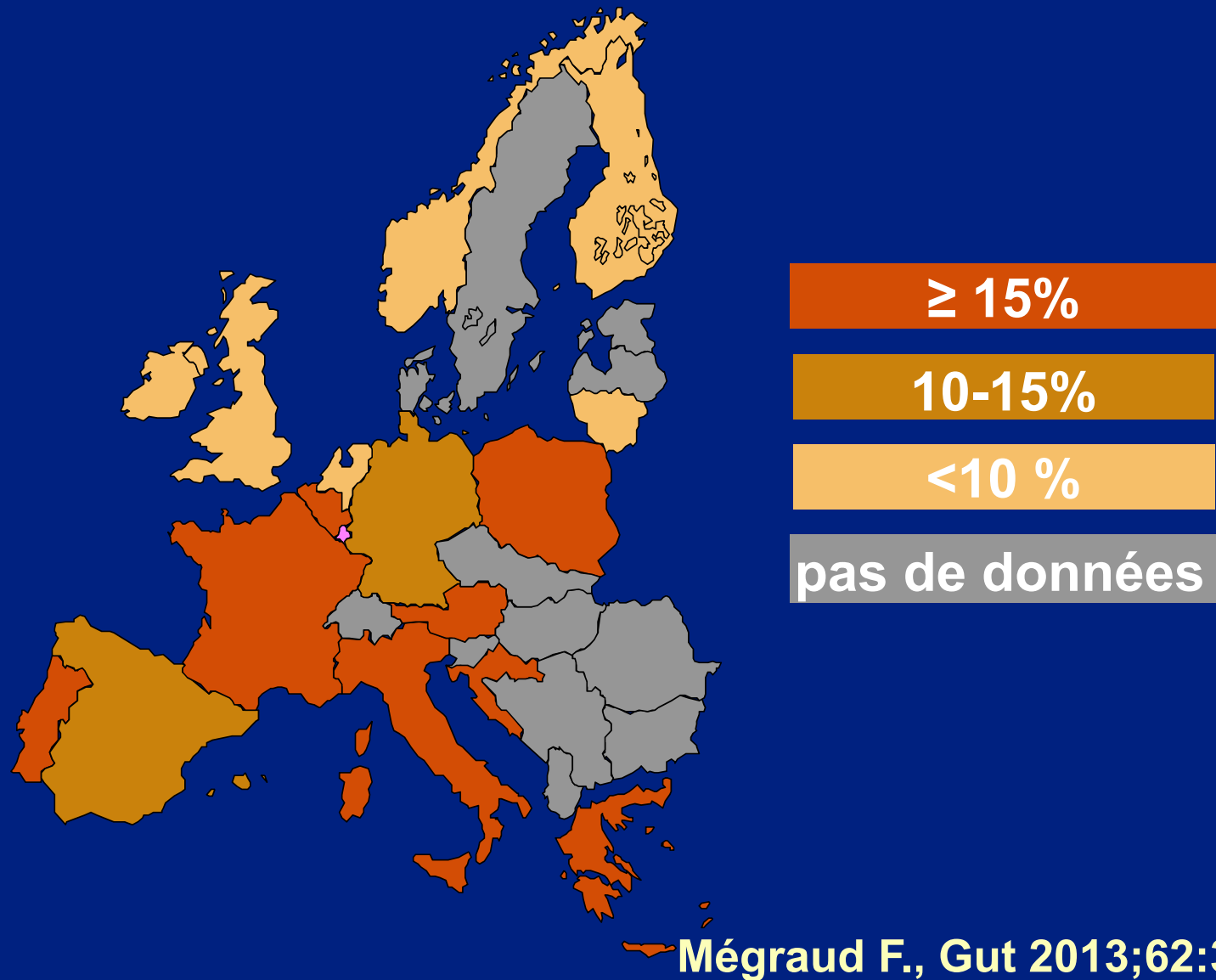
EHSG

Taux de résistances primaires à la clarithromycine (1893 souches d'adultes)

% résistance

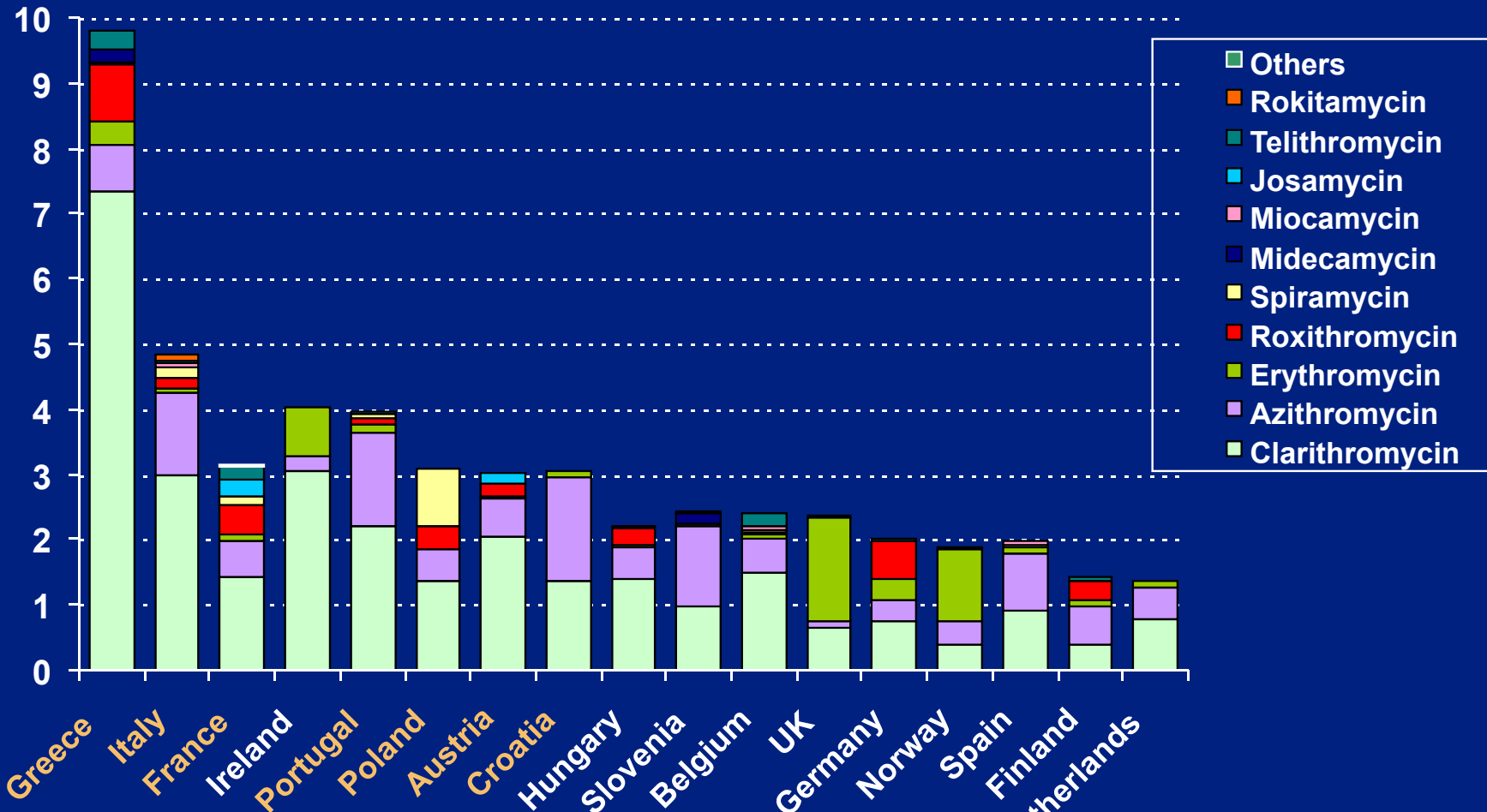


Répartition par pays de la résistance à la clarithromycine



Consommation de macrolides dans 17 pays Européens

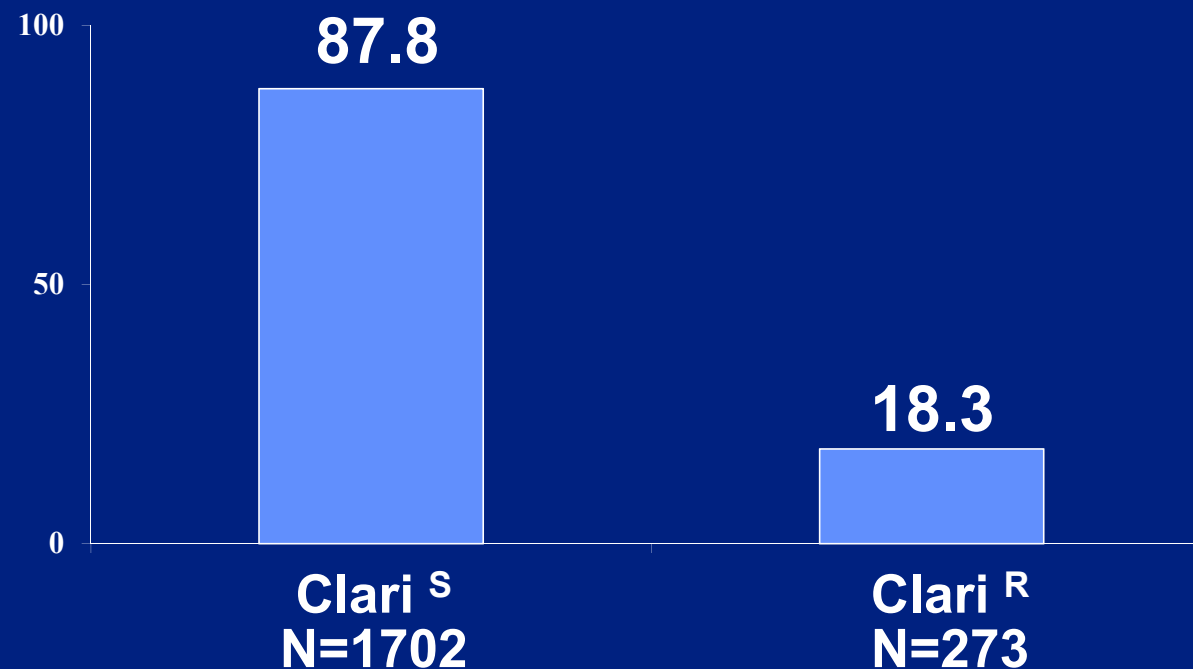
DDD pour 1000 habitants/jour



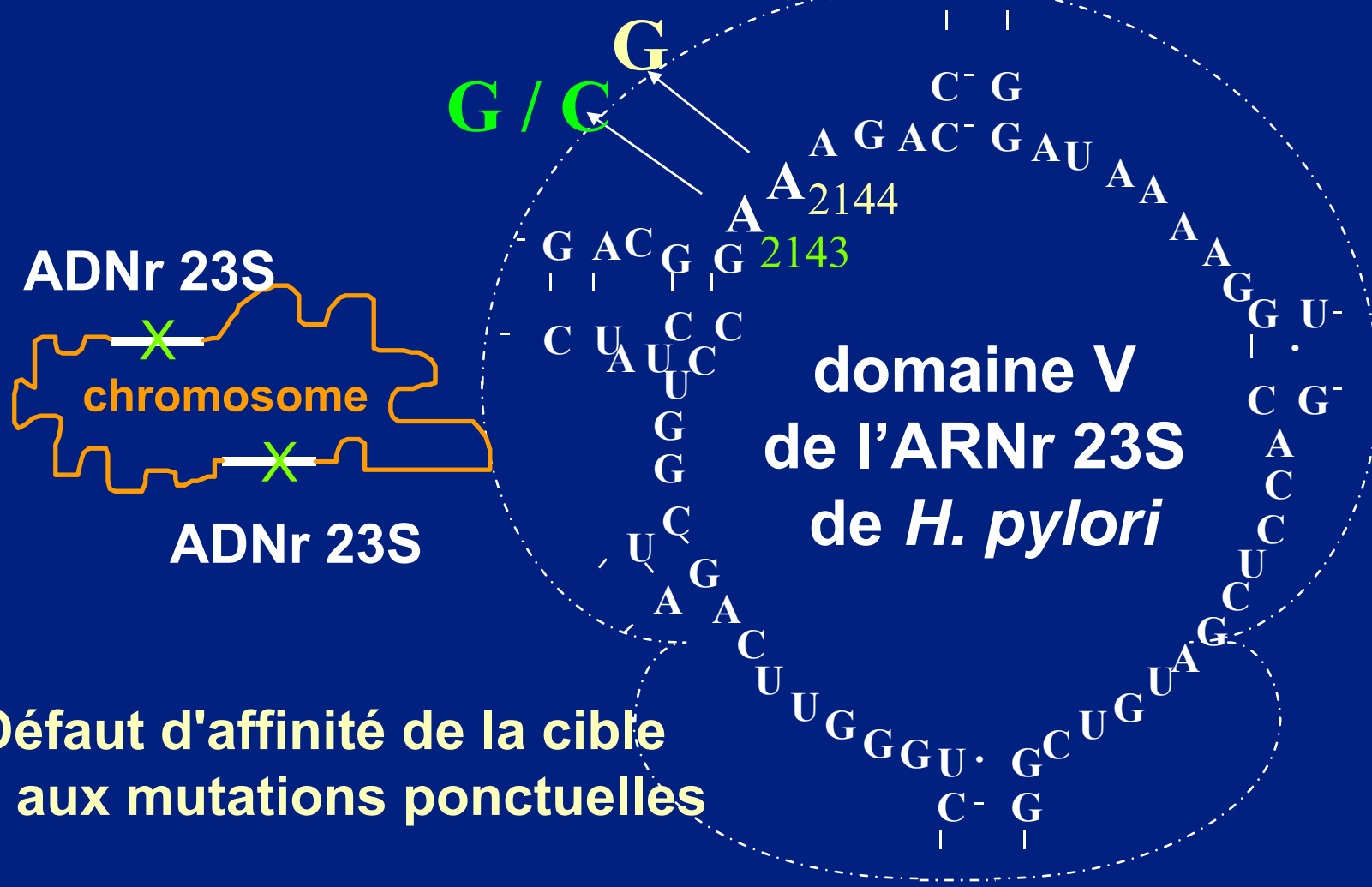
Impact de la résistance à la clarithromycine

Bilan de 20 essais cliniques (1999-2003)
(IPP-clarithromycine-amoxicilline)

% éradication

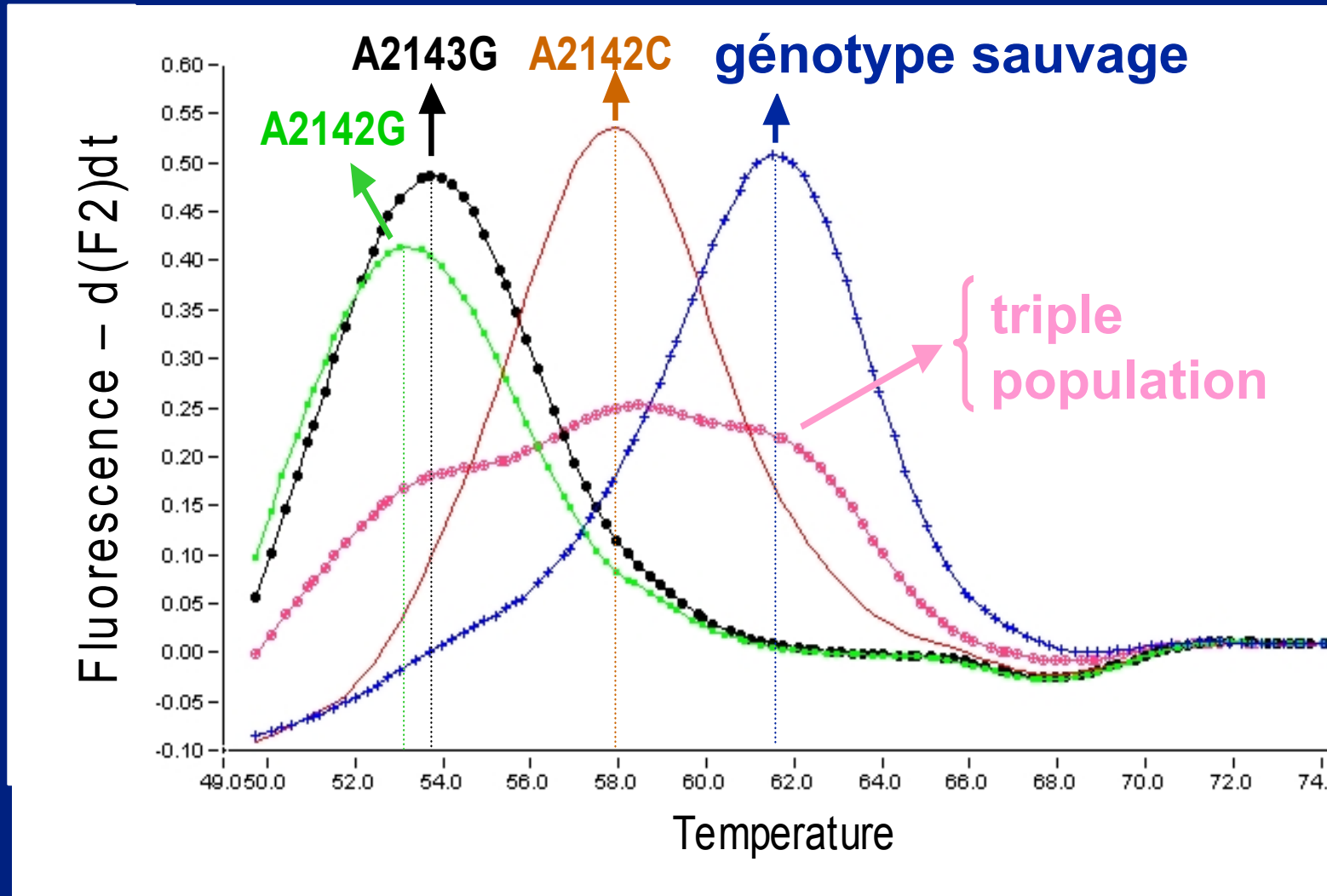


Mécanisme de résistance aux macrolides chez *H. pylori*



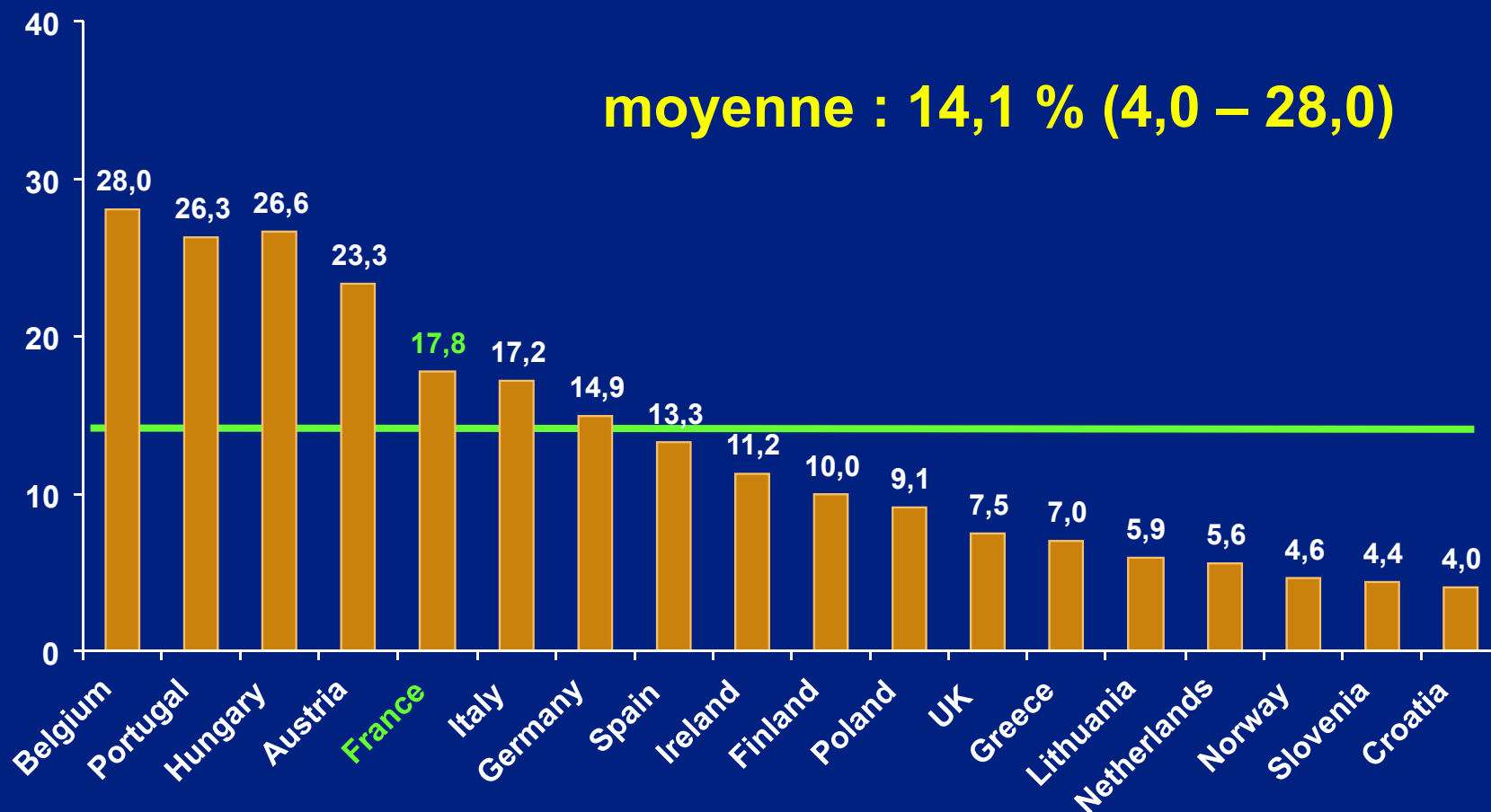
Défaut d'affinité de la cible
du aux mutations ponctuelles

Détection moléculaire des mutations

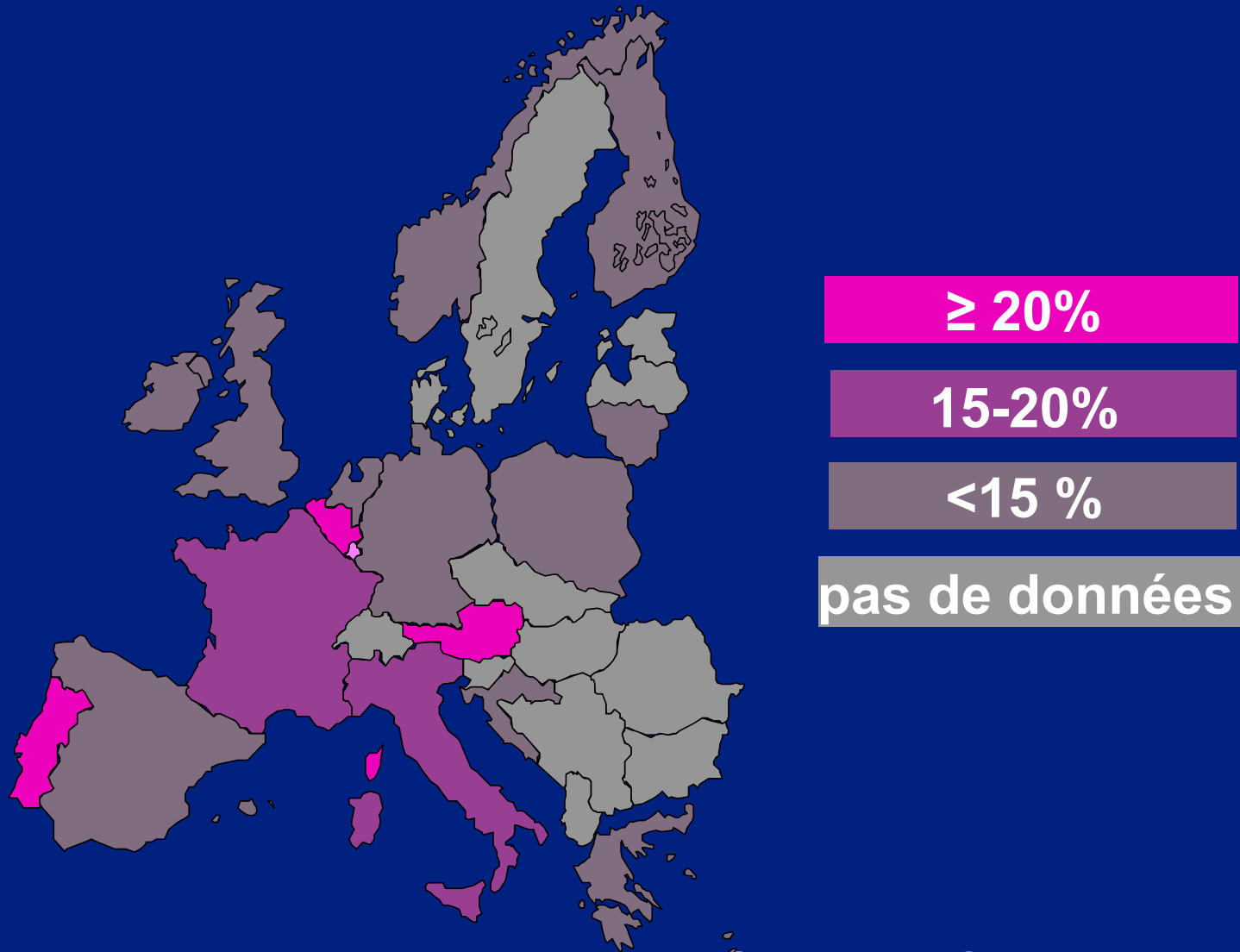


Taux de résistances primaires à la lévofloxacine (1893 souches d'adultes)

% résistance

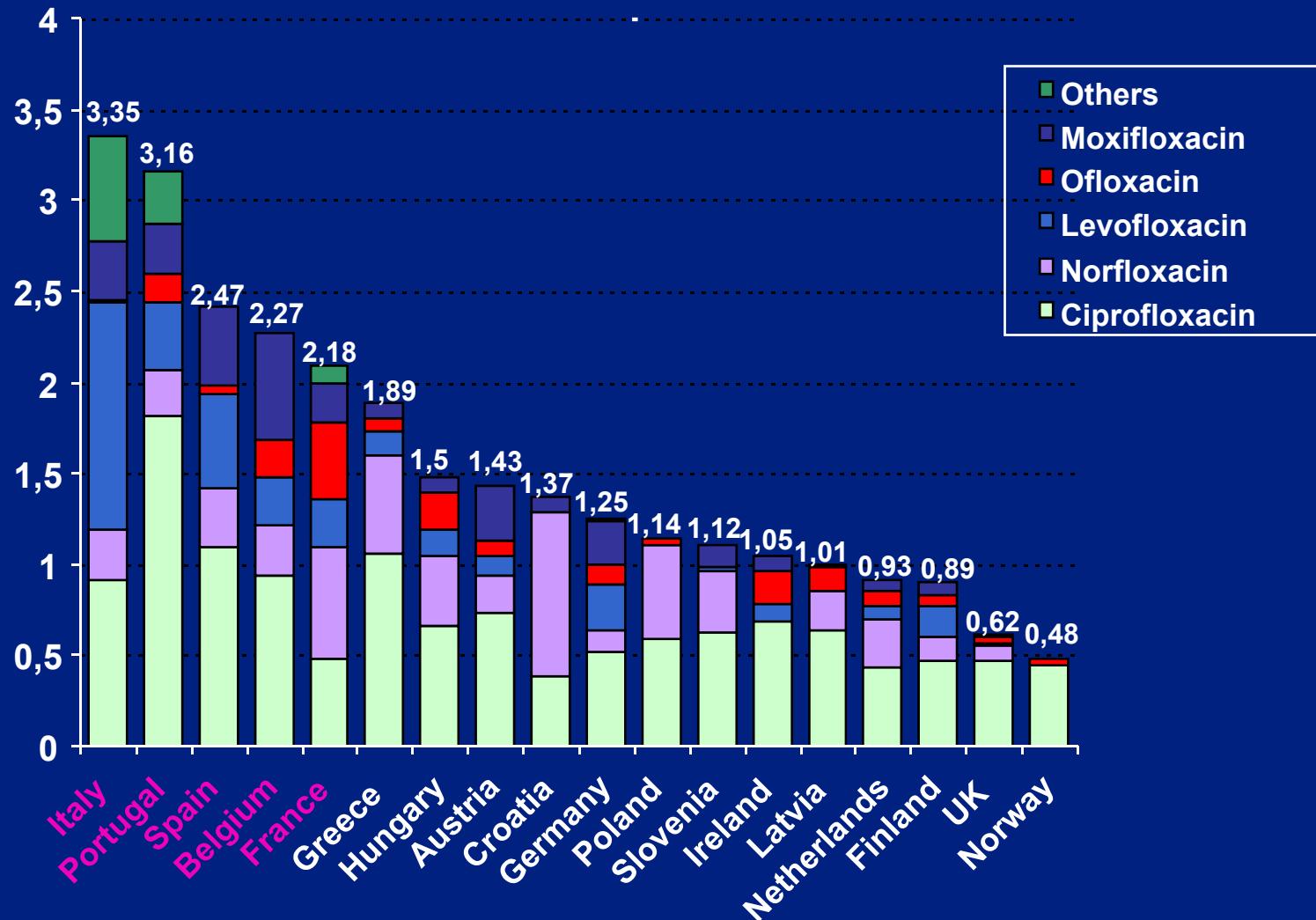


Répartition par pays de la résistance à la lévofloxacine



Consommation de fluoroquinolones dans 17 pays Européens

DDD pour 1000 habitants/jour



Comparaison des taux de résistance adultes-enfants

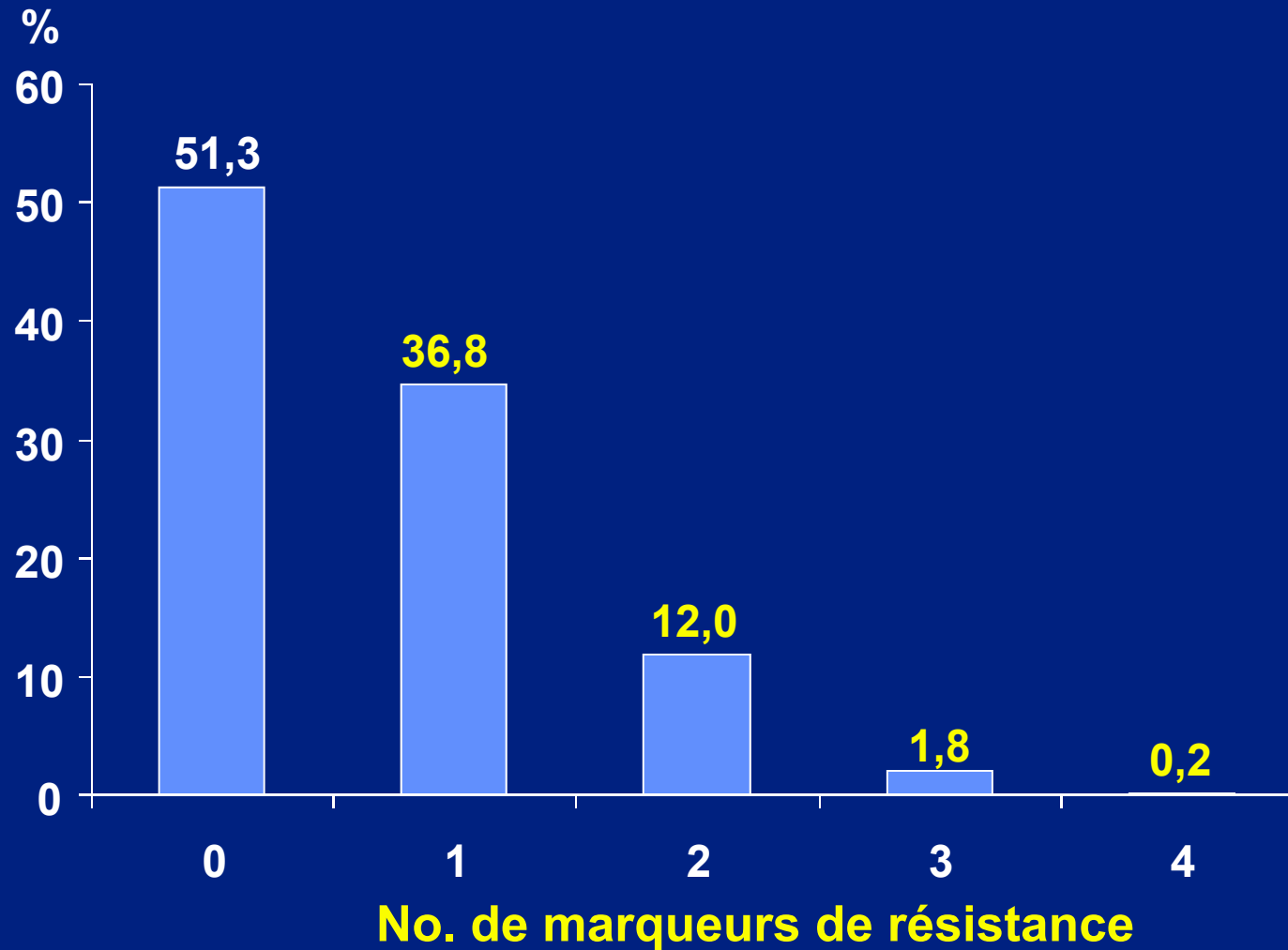
Antibiotic	No. adultes (1893)	%	No. enfants (311)	%
Clarithromycine	332	17,5	99	31,8
Lévofloxacine	267	14,1	8	2,5

Taux de résistance aux autres antibiotiques

Antibiotic	No. adultes (1893)	%	No enfants (311)	%
Amoxicillin	14	0,7*	1	0,3*
Tétracycline	17	0,9*	0	0
Rifabutine	22	1,1	1	0,3
Métronidazole	661	34,9	80	25,7

*** fausses résistances**

Distribution des souches en fonction du nombre de marqueurs de résistance



Résistance à la clarithromycine et au métronidazole

Total : 173 (7,8%), adultes : 136 (7,3%), enfants : 28 (9,0%)

- pays avec les plus forts taux :

Hongrie 13,3%

Autriche 12,5%

Pologne 12,0%

France 11,4%

Résistance à la clarithromycine, lévofloxacine et métronidazole

Total : 35 (1,6%), adultes : 34 (1,8%), enfants : 1 (0,3%)

- pays avec les plus forts taux :

Slovénie 4,4%

France 3,5%

Portugal 2,9%

Autriche 2,7%

Résistance de *H. pylori* aux antibiotiques au CNR (388 souches, de 11/2011 à 04/2014)

Antibiotique	% résistance*
Métronidazole	60,3
Clarithromycine	44,6
Lévofoxacine	10,3
Rifampicine	0,5
Tétracycline	0
Amoxicilline	0


* primaire et secondaire

Conclusions (1)

- **Les niveaux de résistance aux macrolides sont très/trop élevés**
 - modification des stratégies de traitement probabiliste
 - traitement guidé par la détection moléculaire des mutations associées à la résistance
- **Les niveaux de résistance sont aux fluoroquinolones sont élevés**
 - à utiliser après réalisation d'un antibiogramme
 - traitement guidé par la détection moléculaire des mutations associées à la résistance (variabilité des méthodes)

Conclusions (2)

- **L'impact de la résistance au métronidazole est limité**
- **Très rares cas de résistance à la tétracycline et à la rifabutine**
- **Absence de résistance à l'amoxicilline**

A grayscale micrograph showing several curved, comma-shaped bacteria, characteristic of Campylobacter. The bacteria are distributed across the frame, with some appearing in pairs and others individually. The background is a uniform, light gray color.

**Epidémiologie de la résistance aux
antibiotiques des *Campylobacters***

Découverte de l'importance des Campylobacters dans les maladies diarrhéiques

1972 - Butzler

Application d'une méthode de filtration

1977 - Skirrow

Mise au point d'un milieu d'isolement sélectif

Epidémiologie

- **Les Campylobacterioses sont la cause la plus fréquente de gastroentérites aiguës en Europe et dans les pays industrialisés**
- **80% des infections à *Campylobacter* sont contractées via l'alimentation**

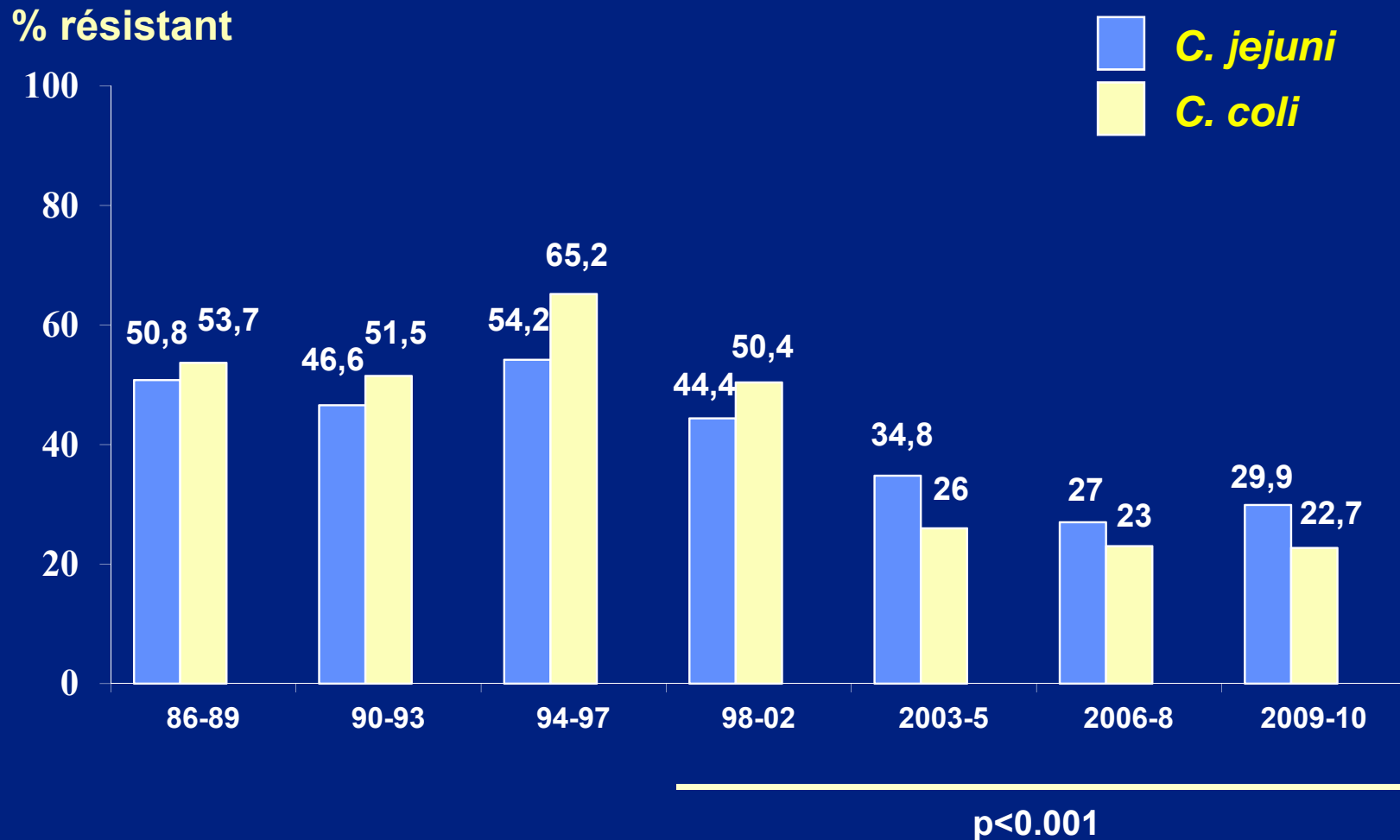
Distribution des *Campylobacter sp* reçus au CNR (1986 à 2000)

	Selles	Sang	autres	Total
<i>C. jejuni</i>	3 071	156	44	3 271
<i>C. coli</i>	808	46	19	873
<i>C. fetus</i>	89	289	72	450
<i>C. upsaliensis</i>	33	4	3	40
<i>C. lari</i>	20	7	3	30
<i>C. sputorum</i>	3	3	2	8
<i>C. hyointestinalis</i>	4	-	-	4
<i>A. cryaerophila</i>	1	-	-	1
<i>H. cinaedi</i>	2	3	1	6
<i>Campylobacter sp.</i>	78	26	13	115
<i>C. jejuni ssp doyllii</i>	5	-	2	7
<i>Helicobacter pylori</i>	-	-	2	2
Total	4 114	534	161	4 807

Campylobacters et bêta-lactamines (1)

- **Sensibilité naturelle**
 - ampicilline, amoxicilline, carbapénèmes
 - acide clavulanique seul
- **Résistance naturelle**
 - peni G, carboxy et ureïdopénicillines
 - céphalosporines
 - faible affinité pour les PLP, défaut de pénétration

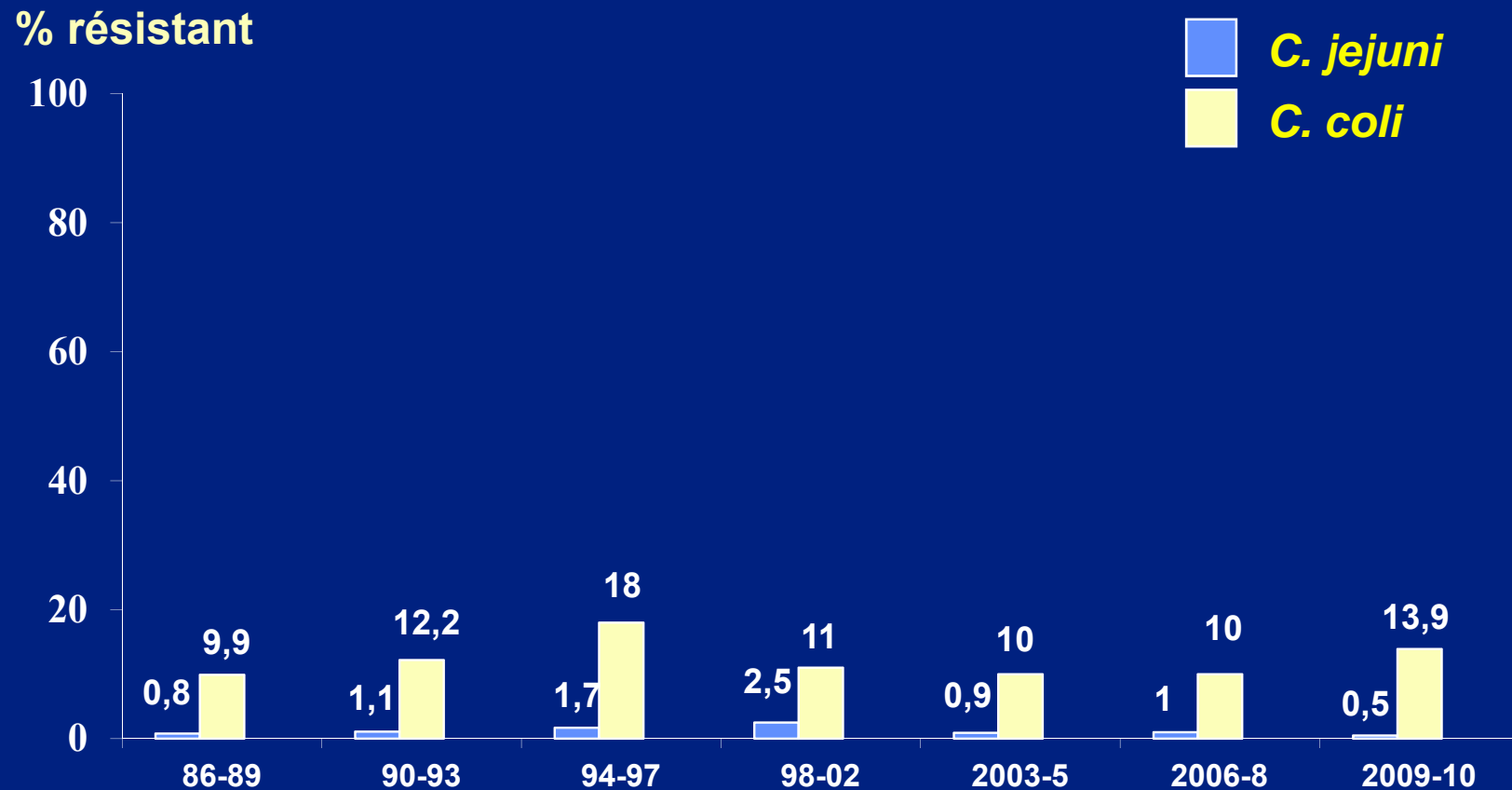
Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* à l'amoxicilline (1986-2010)



Campylobacters et macrolides

- **Sensibilité naturelle**
 - érythromycine, clarithromycine
- **Résistance acquise**
 - <5% toutes espèces confondues
 - *C. coli* > *C. jejuni* > *C. fetus*
 - mutation au niveau de l'ARNr 23S

Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux macrolides (1986-2010)



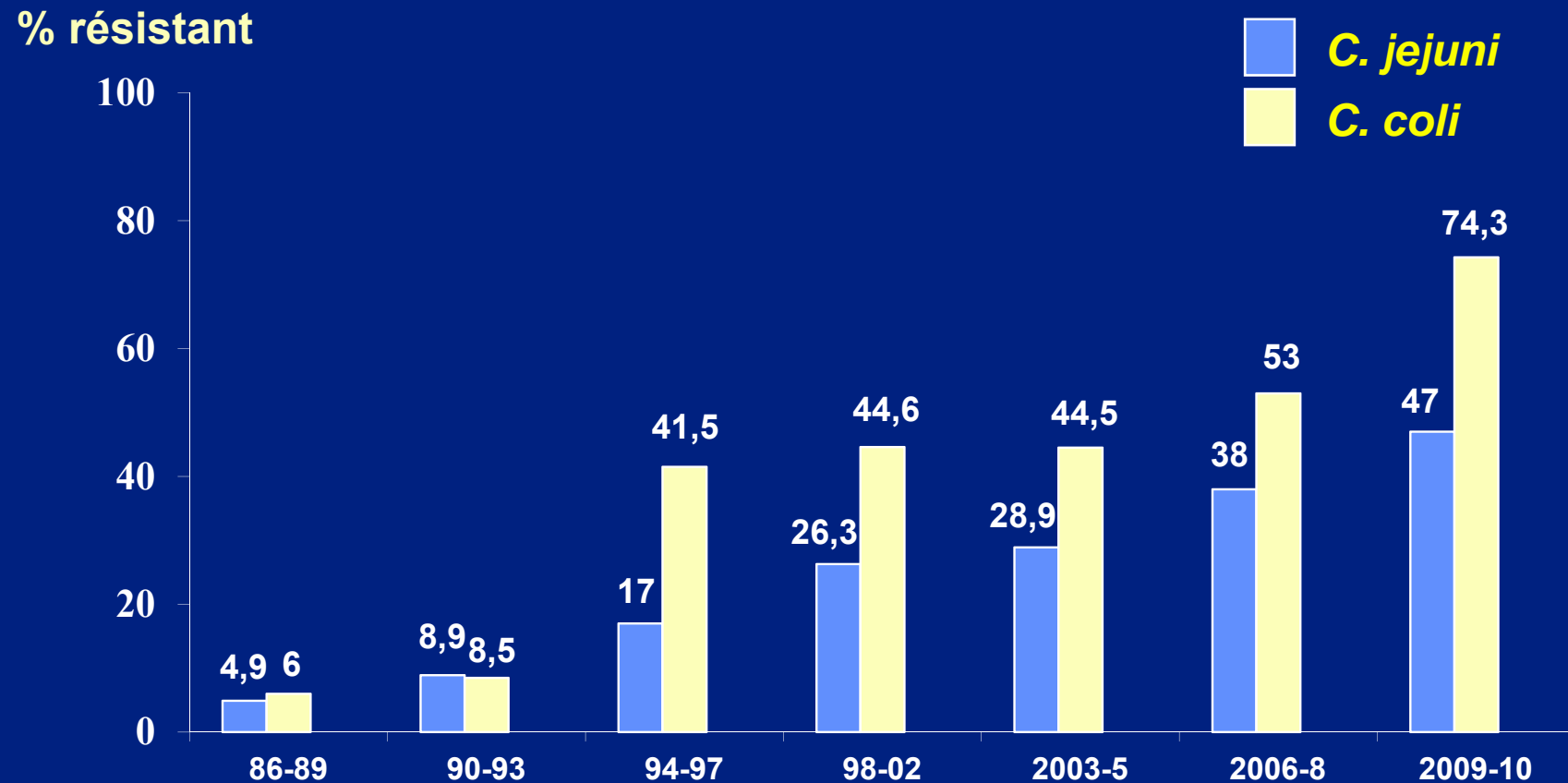
Campylobacters et quinolones (1)

- **Sensibilité naturelle**
 - acide nalidixique et fluoroquinolones
- **Résistance naturelle**
 - acide nalidixique : marqueur de résistance intrinsèque spécifique de *C. fetus*, *C. lari*
 - *C. fetus* et *C. lari* sensibles fluoroquinolones

Campylobacters et quinolones (2)

- **Résistance acquise**
 - mutation au niveau de la « Quinolone Resistance Determining Region » ou QRDR du gène *gyrA*
 - **résistance croisée entre molécules**

Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* à l'acide nalidixique (1986-2010)

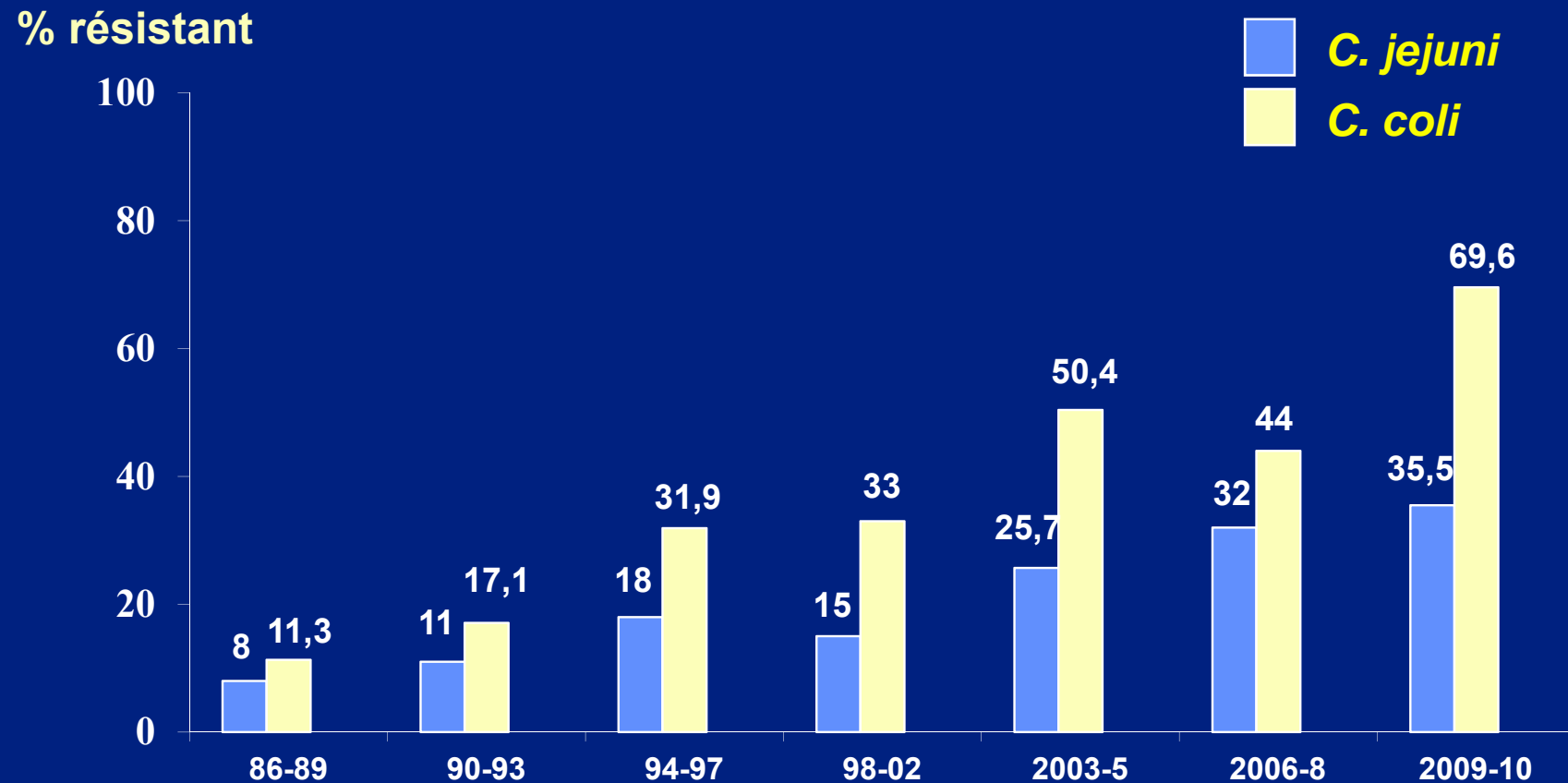


p<0.001

Campylobacters et autres antibiotiques

- **Tétracyclines**
 - *C. coli* > *C. jejuni* > *C. fetus*
 - gène plasmidique *tetO*

Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux tétracyclines (1986-2010)



p<0.001

Campylobacters et autres antibiotiques

- **Tétracyclines**

- *C. coli* > *C. jejuni* > *C. fetus*
- gène plasmidique *tetO*

- **Aminosides**

- très rares cas de résistance à la gentamicine (inactivation enzymatique)

Résistance des Campylobacters aux antibiotiques au CNR (données 2013)

Antibiotique	Proportion de souches résistantes (%)	
	privés (n=3103)	hôpitaux (n=1190)
Érythromycine	3,7	3,0
Tétracycline	52,2	51,8
Gentamicine	0,08	0,25
Ciprofloxacine	53,4	51,9
Ampicilline	34,2	29,3
Amoxicilline+AC	0,3	0,22

Conclusions (1)

- **Les macrolides gardent leur activité sur les Campylobacters**
 - fortes concentrations *in situ*
 - peu de risque d'échec, mais à réserver aux infections digestives
- **Forts taux de résistance aux tétracyclines**
 - classe d'antibiotique en perte d'intérêt pour les infections à Campylobacters
 - ne pas utiliser pour les infections systémiques

Conclusions (2)

- **Diminution de la résistance à l'ampicilline**
- **Absence de résistance à l'amoxicilline+AC**
 - faire vérifier toute résistance (identification, et antibiogramme)
- **Augmentation importante de la résistance aux fluoroquinolones**
 - à utiliser pour toute infection systémique après réalisation d'un antibiogramme
 - pour *C. fetus* demander une CMI



European Helicobacter Study Group (EHS)

XXVIIth International Workshop
on Helicobacter and Microbiota
in Inflammation and Cancer

September 10 - 13, 2014
Rome, Italy

www.helicobacter.org



Abstract Submission Deadline:
Friday, May 23, 2014
www.helicobacter.org

GEFH

GROUPE D'ETUDE
FRANCAIS DES
HELICOBACTERES

PARIS

23^{ème} réunion annuelle
Vendredi 30 janvier 2015



*Helicobacter
pylori*
Actualités
2015

Antibiotique	CMI critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)		
	S	R	S	R	
CIP	$\leq 0,5$	$> 0,5$	≥ 26	< 26	non valable pour CF
ERY*	≤ 4	> 4	≥ 20	< 20	valable pour CJ et CC mais pas pour CF
TET	≤ 2	> 2	≥ 30	< 30	valable pour CJ, CC et CF
AM	≤ 4	> 16	≥ 19	< 14	valable pour CJ, CC et CF
AMC	$\leq 4/2$	$> 16/2$	≥ 19	< 14	
ETP	≤ 1	> 1			
GM	≤ 2	> 2	≥ 17	< 17	

modification proposée par le
CNRCH par rapport à l'EUCAST



JNI

15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Antibiotique	CMI critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)		
	S	R	S	R	
CIP	$\leq 0,5$	$> 0,5$	≥ 26	< 26	non valable pour CF
ERY* <small>modification proposée par le CNRCH par rapport à l'EUCAST</small>	≤ 4	> 4	≥ 20	< 20	valable pour CJ et CC mais pas pour CF
TET	≤ 2	> 2	≥ 30	< 30	valable pour CJ, CC et CF
AM	≤ 4	> 16	≥ 19	< 14	} valable pour CJ, CC et CF
AMC	$\leq 4/2$	$> 16/2$	≥ 19	< 14	
ETP	≤ 1	> 1			
GM	≤ 2	> 2	≥ 17	< 17	

Facteurs de risque associés à la résistance aux antibiotiques (analyse multivariée)

- Clarithromycine

être résident hors Europe du nord p : 0,003

- Lévofloxacine

être résident sud-Européen p : 0,001

avoir plus de 50 ans p : 0,012

- Métronidazole

être né hors Europe p : <0,001

être de sexe féminin p : <0,001

Multirésistance (données 1986-2010)

- **84% des Campylobacters étaient résistants à au moins une classe d'antibiotique et dans 20% à 3 classes d'antibiotiques**
- **Le profil de résistance le plus communément retrouvé inclus la résistance à au moins 2 molécules parmi les fluoroquinolones, tétracyclines et ampicilline**

Traitement des infections à *Campylobacter*

Infections entériques :

Traitement symptomatique

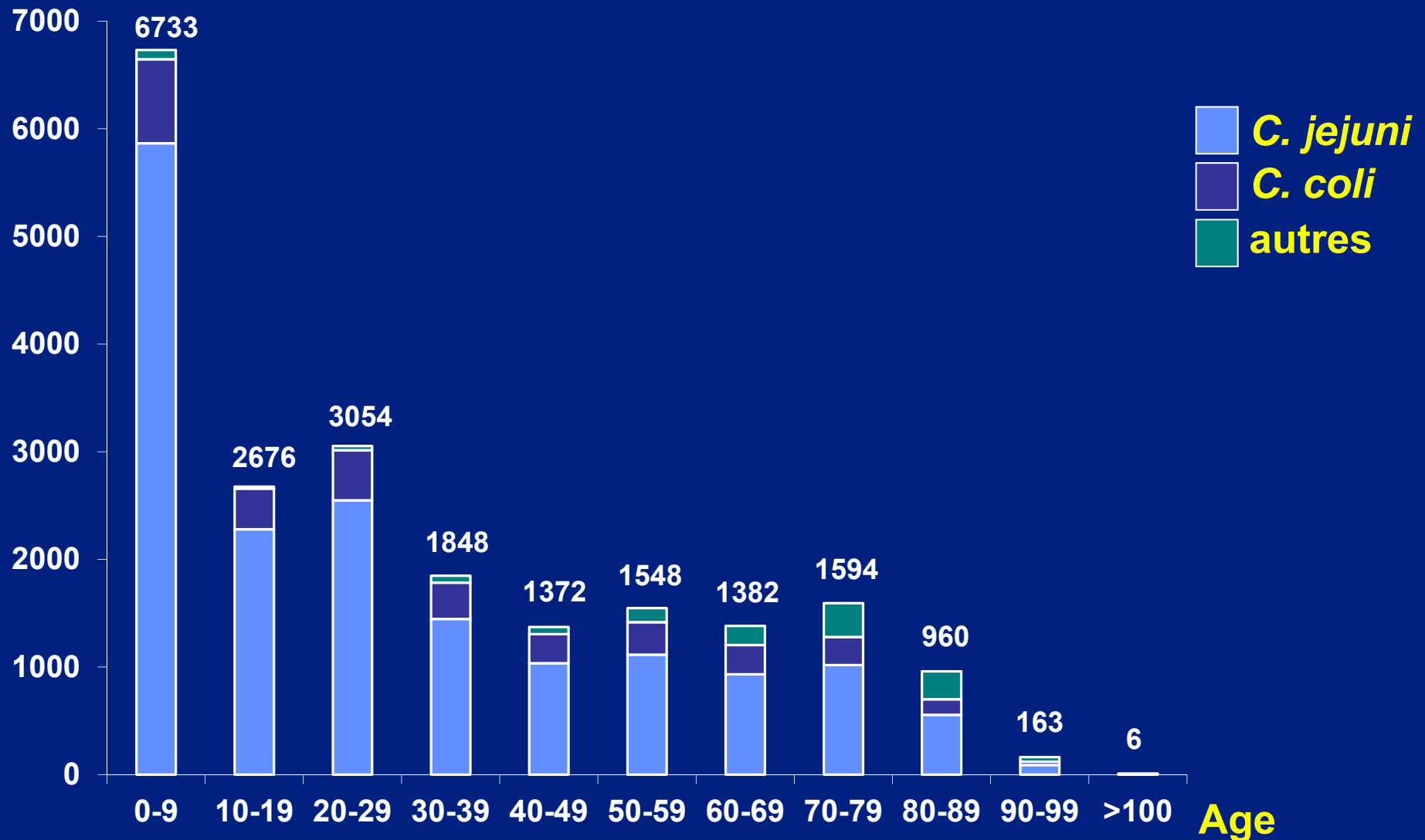
+/- antibiotiques : macrolide (azithro 5j)
 tétracycline
 fluoroquinolone (si sensible)

Infections systémiques : Augmentin®

Bi-thérapie antibiotique :

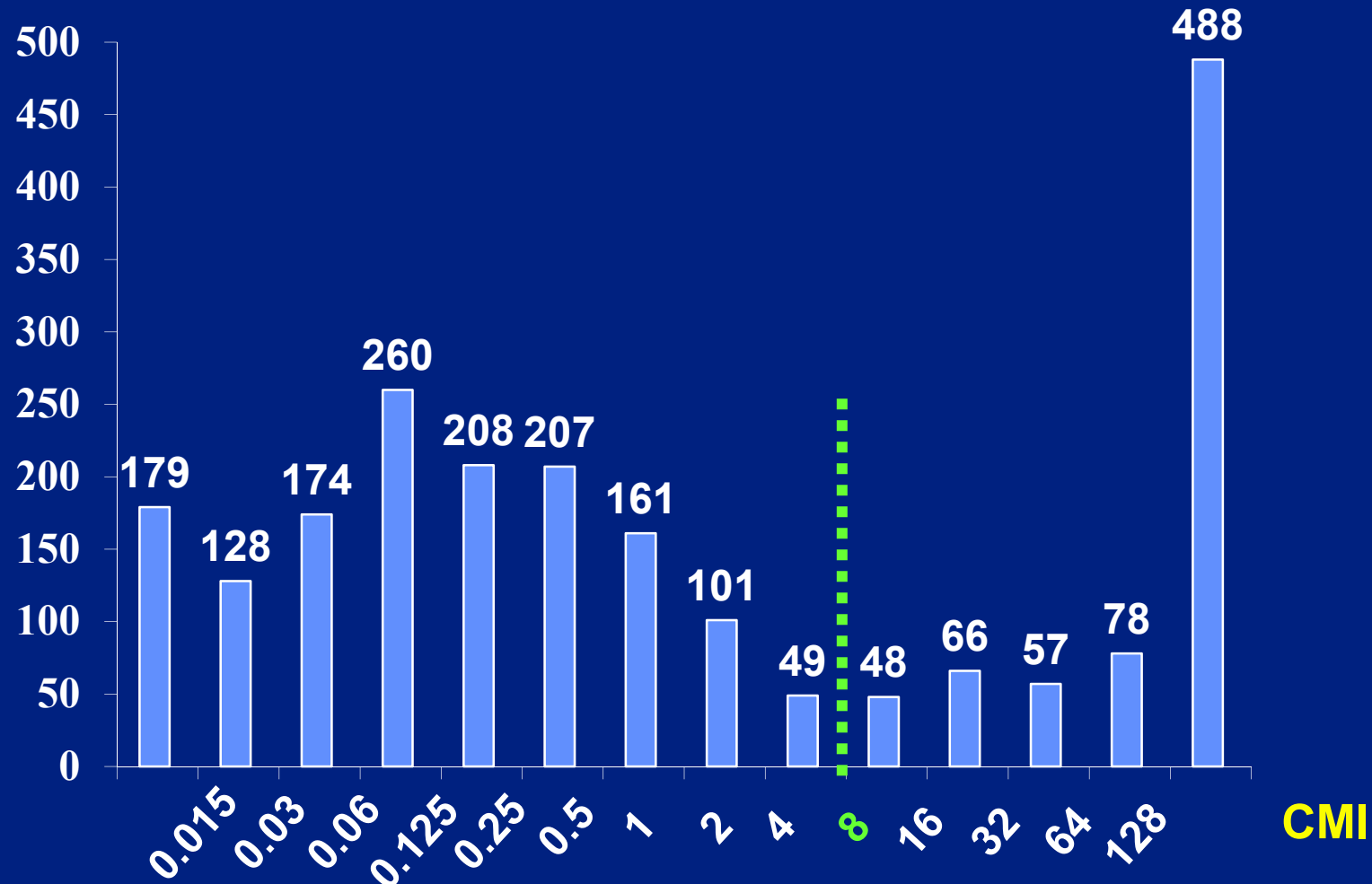
gentamicine + amoxicilline ou Augmentin®
 fluoroquinolone
 imipénème
 fosfomycine

Nombre de souches de *Campylobacter* répertoriées au CNR selon l'âge (2003-2010)



Distribution des CMI du métronidazole

No. de souches



Mégraud F., Gut 2013;62:34-42

Récommandations françaises

CA-SFM 2014

- MH10% sang de cheval, 3McF, 48-72h incubation à 37°C

antibiotiques	CMI (mg/L)	
	S ≤	R >
Clarithromycine	0,5	0,5
Lévofloxacine	1	1
Rifampicine	1	1
Tétracycline	1	1

- ne plus tester en routine l'amoxicilline et le métronidazole

Antibiotiques à tester

- **Antibiogramme minimal**
 - ampicilline et amox+acide clavulanique
 - érythromycine
 - tétracycline
 - ciprofloxacine
- **Antibiogramme de seconde intention**
 - gentamicine
 - ertapénème



Origines de la résistance aux fluoroquinolones

- Utilisation dans le traitement des infections chez l'homme?
- Utilisation en vétérinaire (enrofloxacin)?

arguments :

- les taux de résistance chez l'enfant (<10 ans) ne sont pas significativement différents de ceux chez l'adulte
- les pays où l'enrofloxacin n'est pas utilisée, ont des taux de résistance bas