

ETAT DES RESISTANCES BACTERIENNES en France: QUELS BESOINS?

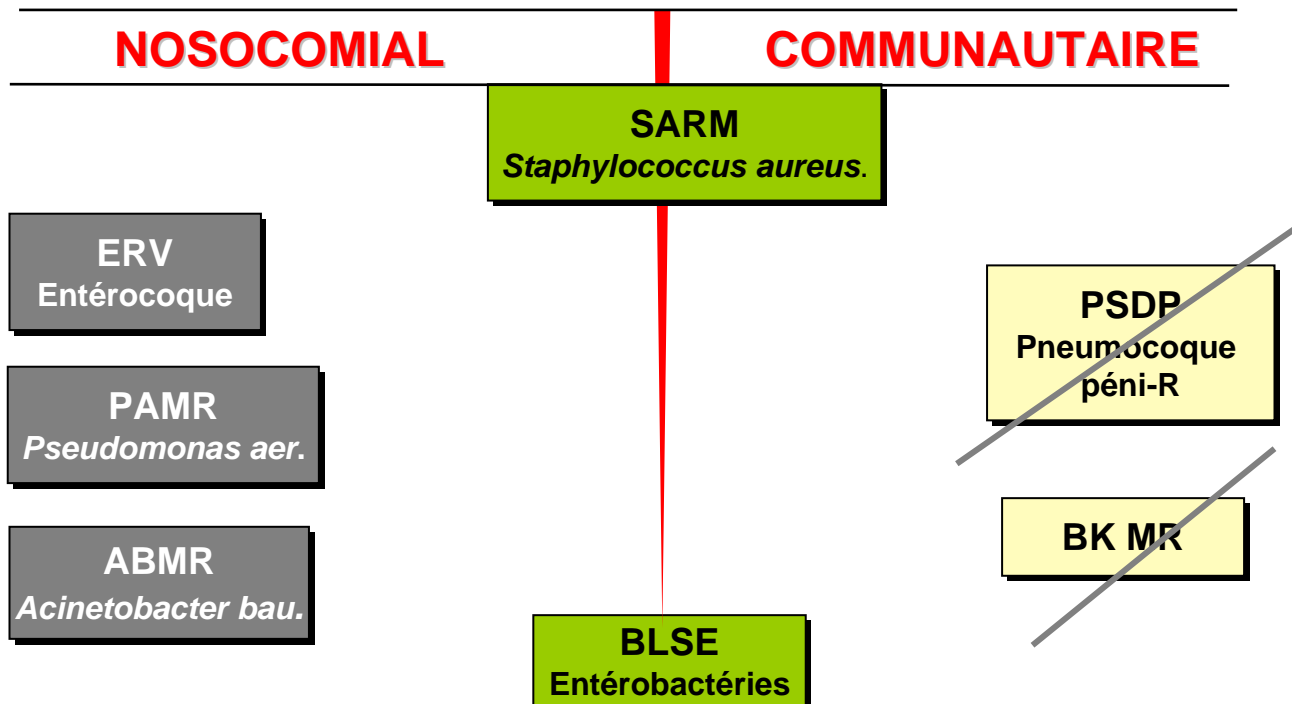
- Dr Yves RIO
- CHR Metz

Dans: Infections à BAR. Place de la tigécycline
Lyon le 7 octobre 2008

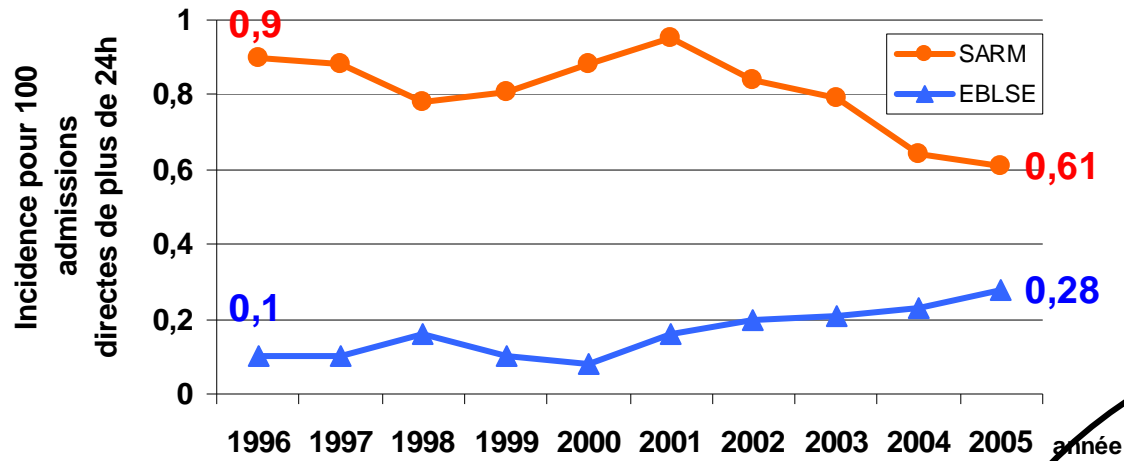
Quelles BMR en 2008? Nosocomiales et/ou communautaires ?

BMR

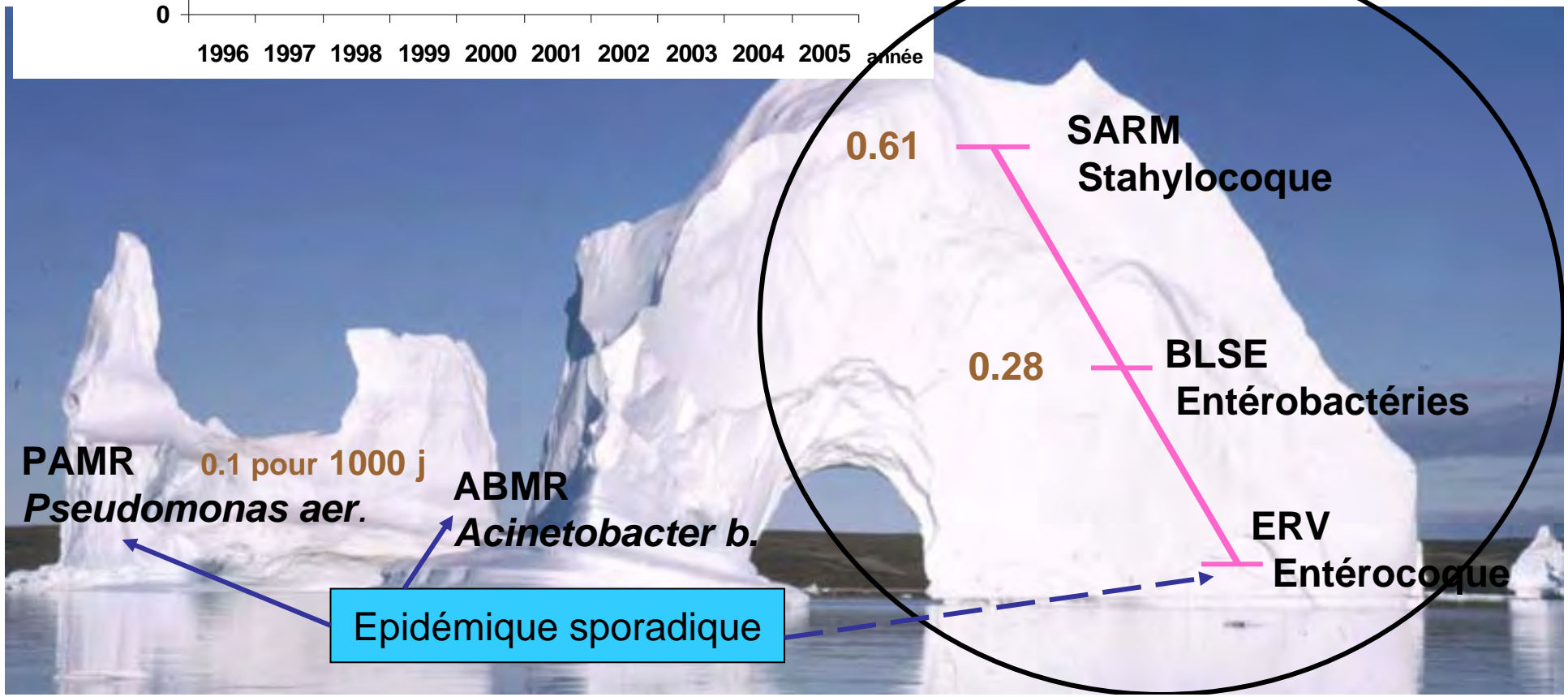
définies par leur résistance à plusieurs antibiotiques,
en particulier à ceux qui constituent leur traitement de référence.



Les BMR et leur niveau d'émergence



Surveillance CLIN

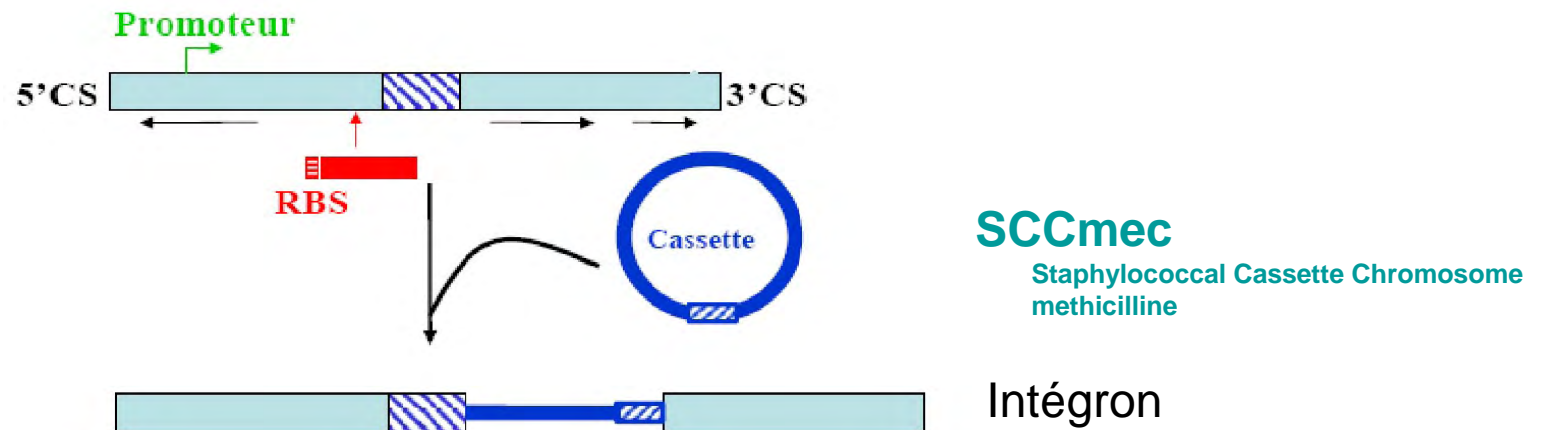


Les SARM

Staphylococcus aureus Résistant à la
Méticilline

Les Différents SARM

- **Trois groupes de SARM avec cassette Sccmec**
 - SARM « classique »
 - SARM hétéro-VISA + résistance vancomycine
 - SARM PVL + sécrétion toxine
- Panton Valentine Leucocidine (PVL)
- **Des SARM avec perte partielle de cassette Sccmec**
 - SARM → SASM très résistant

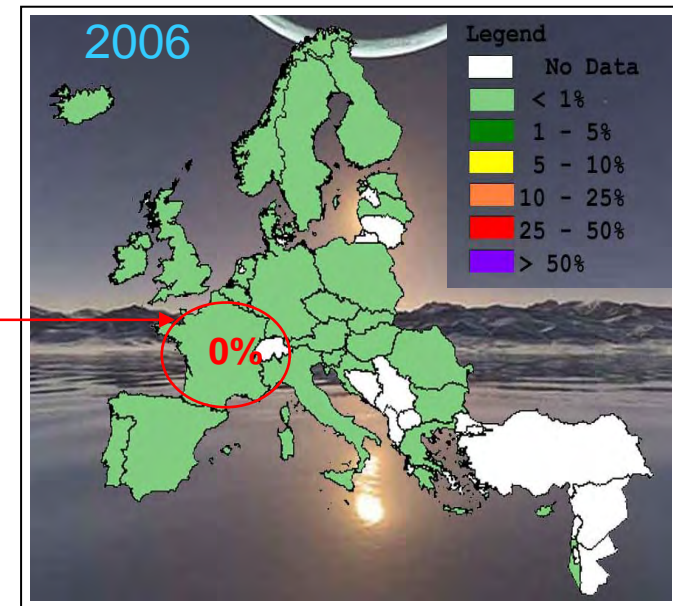
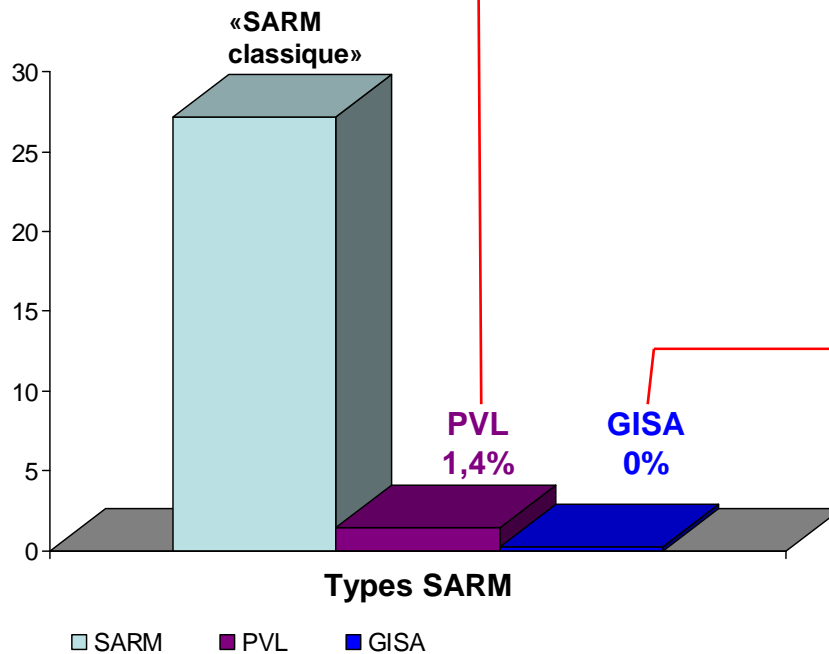


Quelles fréquences des différents SARM?

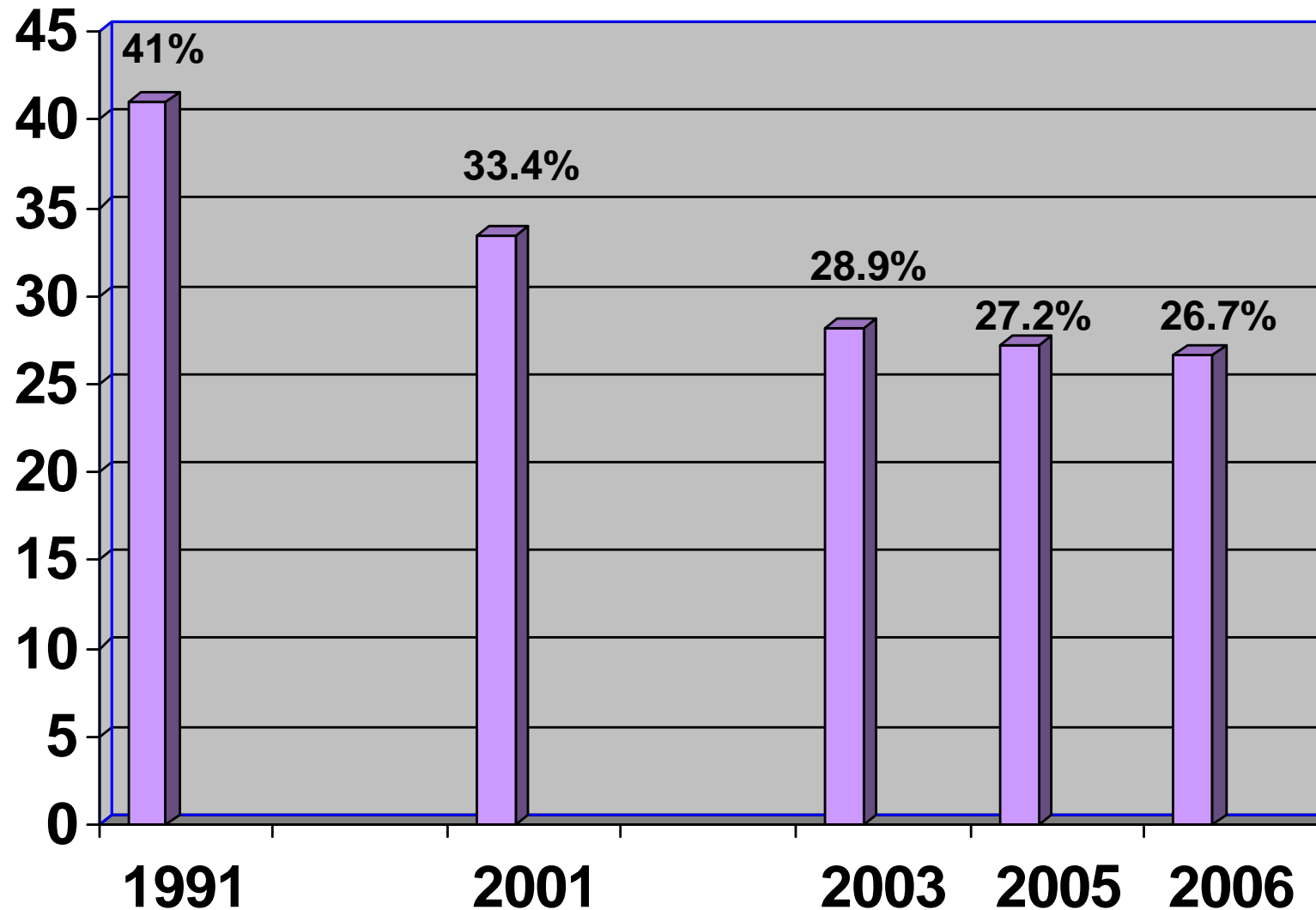
Enquête PVL ONERBA [2004](#)

Souche	Total		Hôpitaux		LABM	
	N	%	N	%	N	%
S. aureus	13840	(100.0)	11126	(100.0)	2714	(100.0)
SARM	3901	(28.2)	3249	(29.2)	652	(24.0)
Profil PVL	56	(1.4)	55	(1.7)	1	(0.1)
PVL +	54*		53		1	

*2 souches manquantes

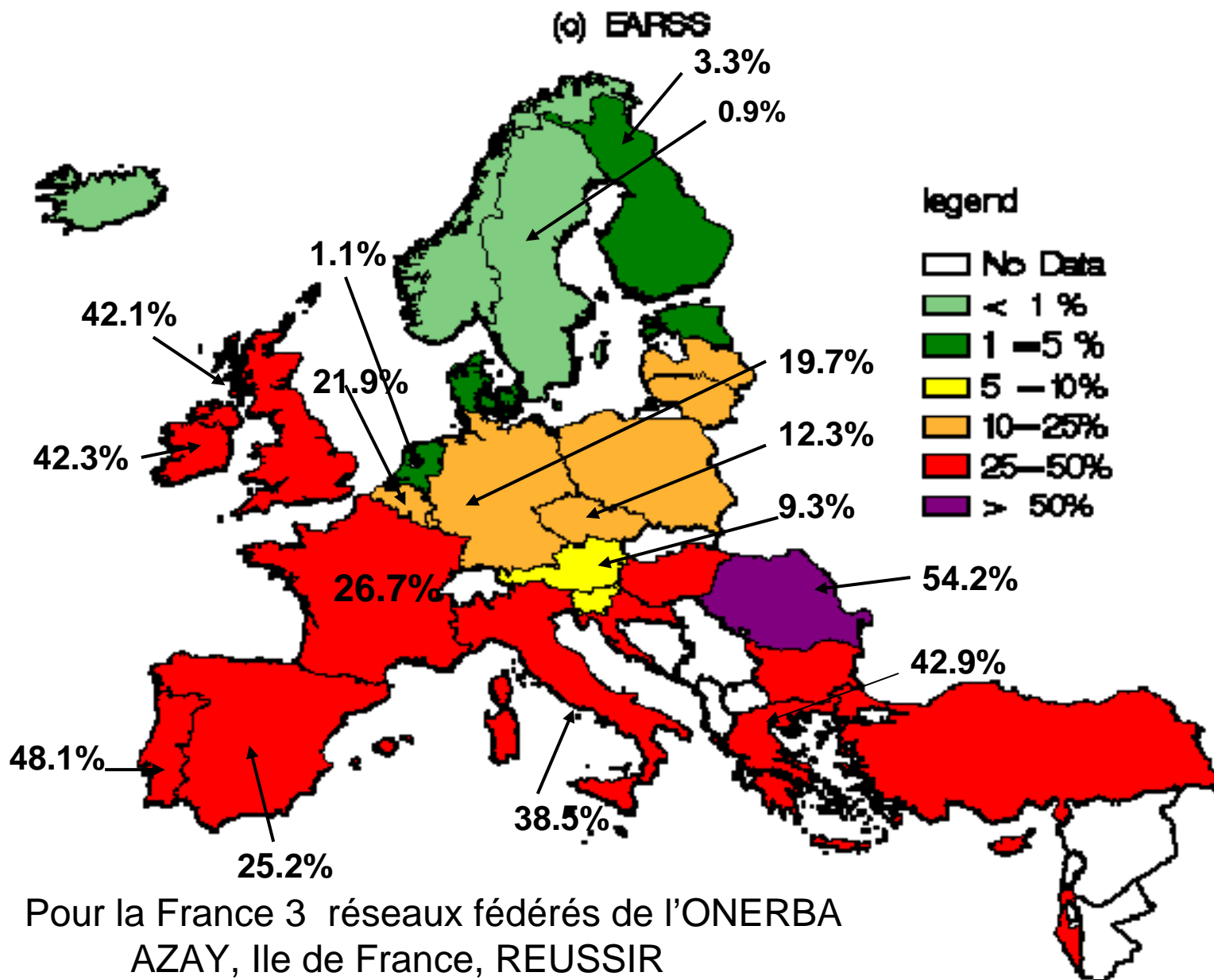


Evolution de la fréquence des MRSA en France : les classiques

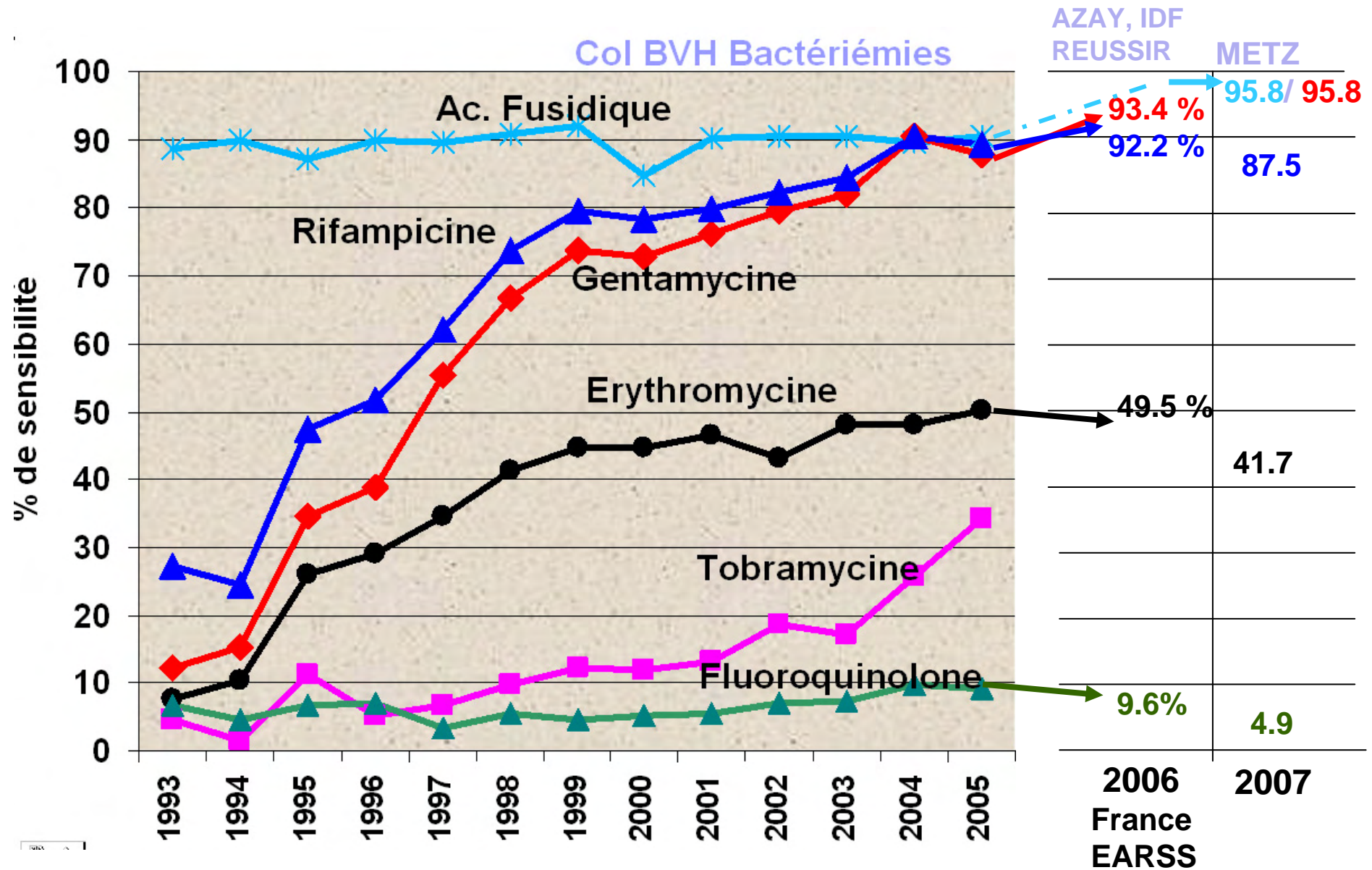


SARM « classiques » en Europe en 2006

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006



Evolution de la sensibilité des SARM



PVL et GISA

■ SARM PVL

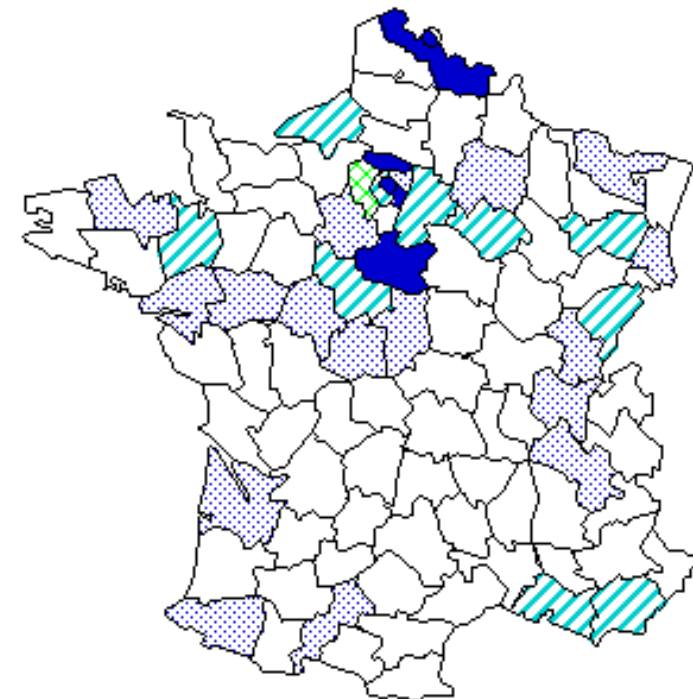
- Clone caractéristique
- Sensible : FQ, Tobra, Genta
- Résistance : **kanamycine, Ac. Fusidique et tétracycline**
en 2004, 1.4% en France

■ Hétéro-GISA

- Sous-populations minoritaires moins sensibles
- vancomycine Intermédiaire (voire S) ou Résistant à teicoplanine
 - Clone résistant : **Gentamycine et Rifampicine**
- Incidence considérée comme nulle
en 2006, 0% sur EARSS
 - Epidémies possibles : transplantés

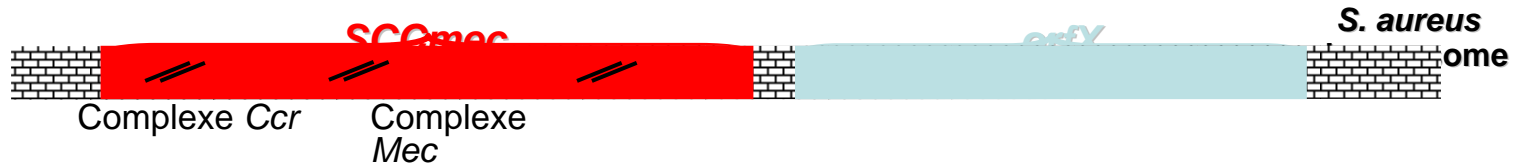
PVL 2004 ONERBA

1,4% J. Robert



SASM multirésistants

- **SARM au départ avec excision partielle du complexe SCCmec** → Perte de la méthicillino-résistance



- **Conservation de la résistance associée**
 - Aminosides (tobramycine), Fluoroquinolones, Macrolides-Lincosamides
- **Faux Positif en PCR rapide de dépistage (mec groupe IV)**
 - Sur prélèvement nasal → Culture indispensable

Fréquence faible de 0,05% (RICAI 2005)

- Enquête Col BVH de janvier à août 2004 (P. Y. Donnio)
- Clone majeur ST8 IVa

Quelles molécules de recours sur les SAMR en 2008?

	Spectre étroit				Spectre large
	Vancomycine (1) (2)	Linezolide (1) (2)	Daptomycin (1)	Dalbavancin (1)	Tigecycline (2)
% Sensible	100%	100%	100%	100%	100%
CMI90 mg/L	2	2	0.25	0.125	0.25

(1) R Leclerq ECCMID 2008 62 souches de SARM France

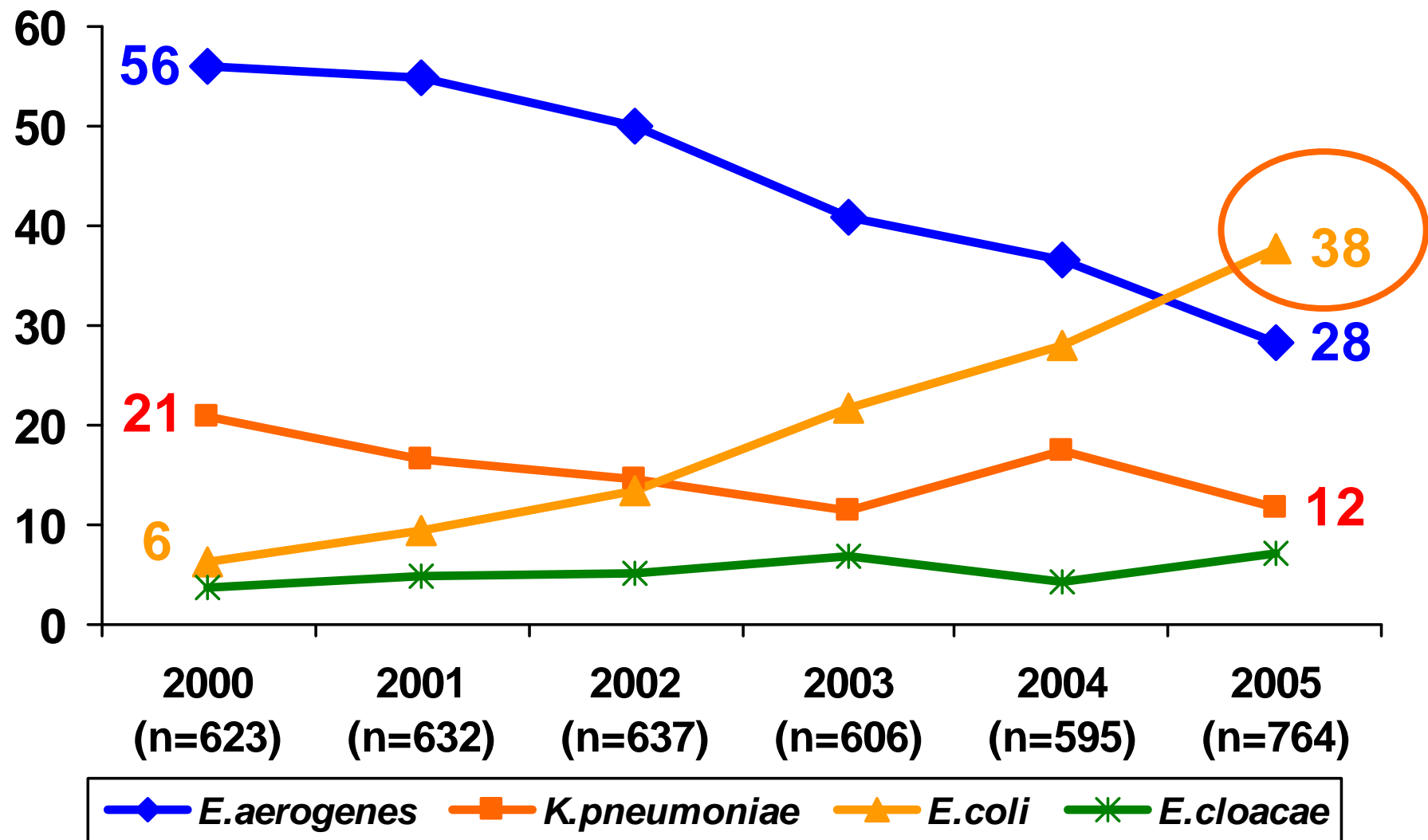
(2) S Bouchillon ICAAC 2006 43 souches de SARM France

1 souche française résistante au Linezolide CMI>16mg/L F. Garnier RICAI 2007

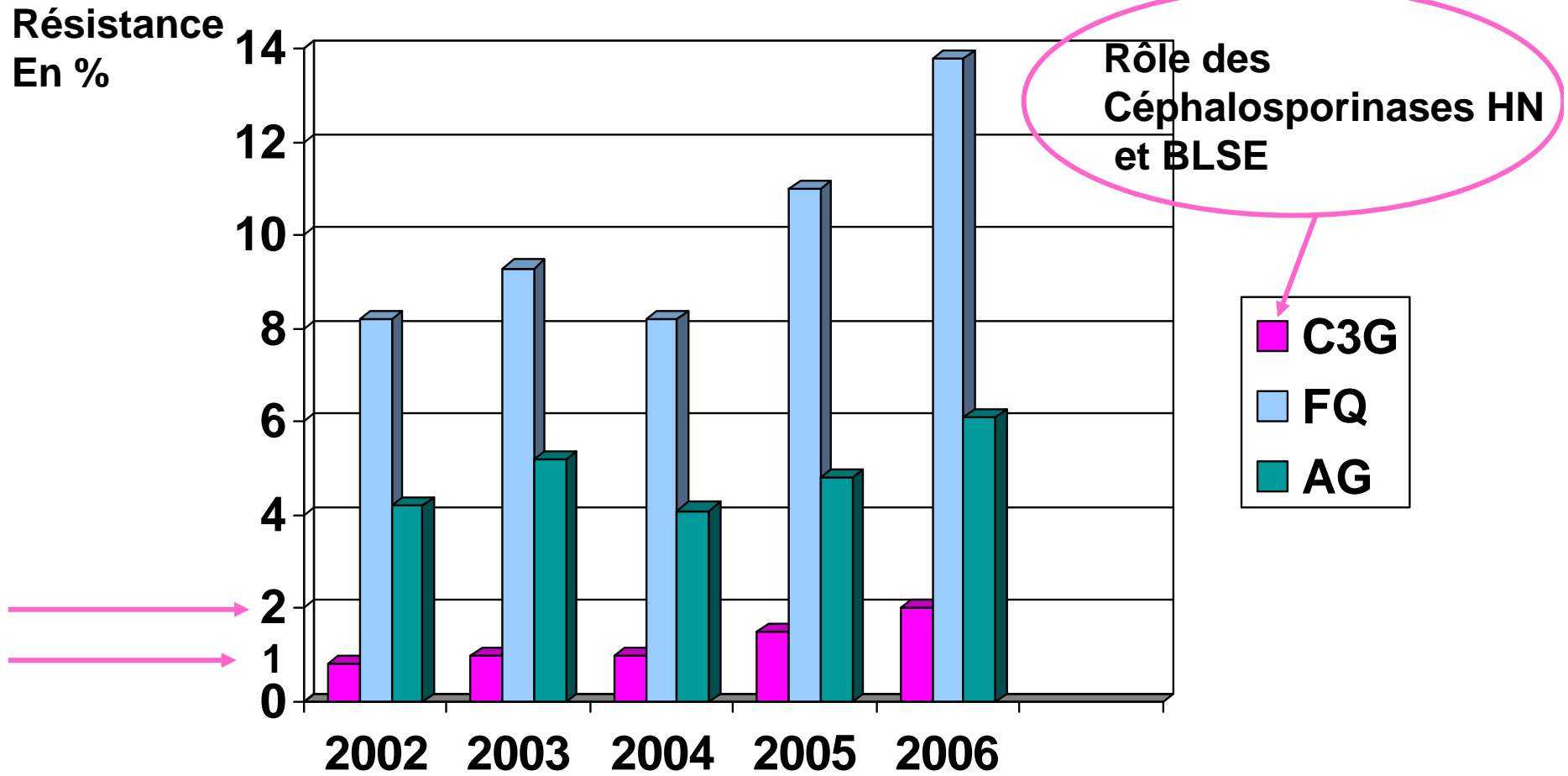
Quelles espèces d'entérobactéries
multi-résistantes?

E-BLSE: Evolution de la distribution relative (%) des principales espèces

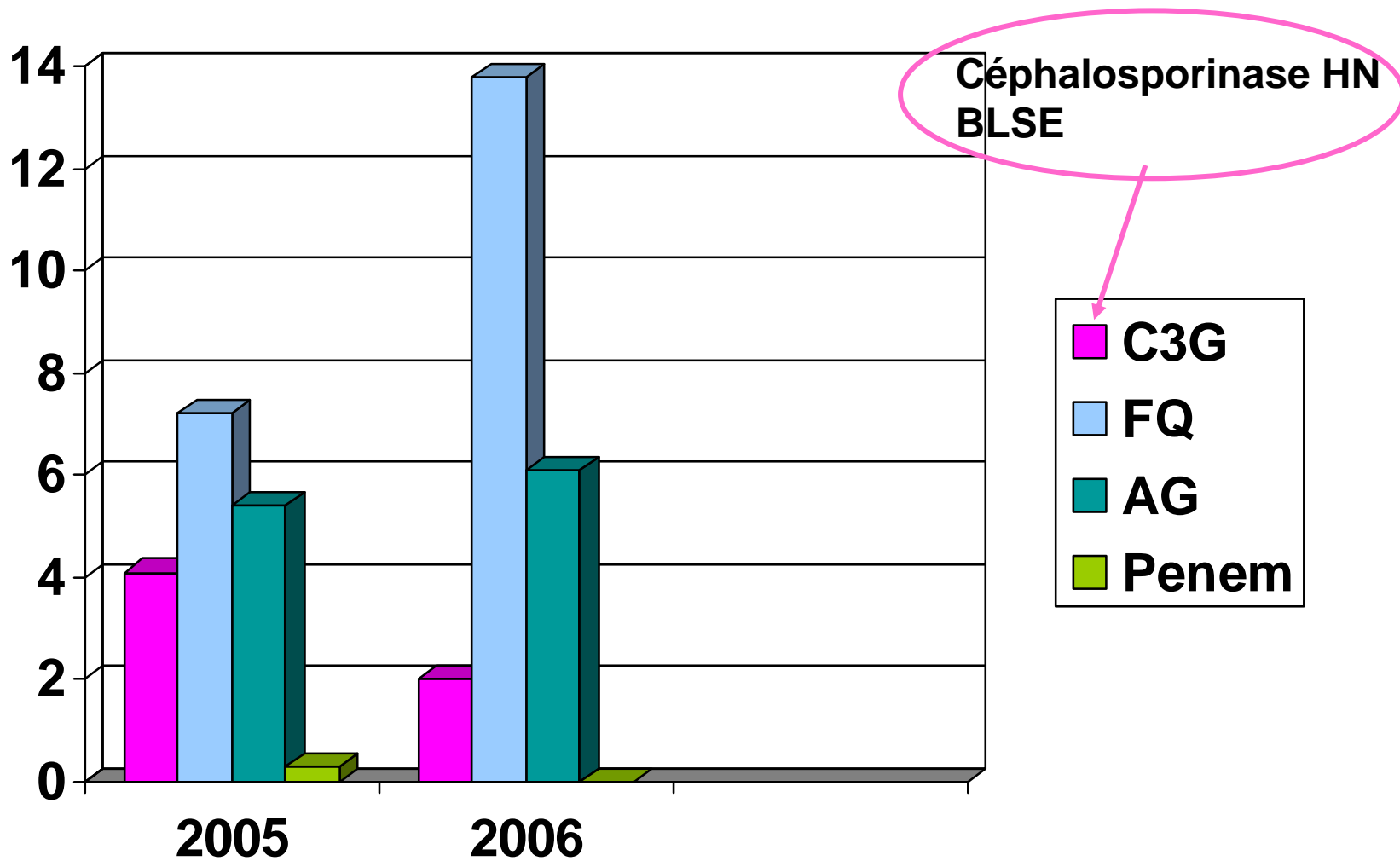
(C-CLIN Paris-Nord 2000-2004 : 90 centres)



Augmentation de la résistance d'E. coli aux C3G en France-EARSS



Diminution de la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux C3G en France EARSS



La raison de cette tendance: les nouvelles BLSE CTX-M

■ BLSE classiques 1980

- *Klebsiella pneumoniae* +++, *Enterobacter aerogenes et cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*
- Epidémies hospitalières
- Nombreuses variétés +++ : mutations de pénicillinases essentiellement SHV, TEM et rarement PER, VEB, etc...
- Soins intensifs, hospitalisation prolongée
- Facteurs de risque : Antibiothérapie (Fluoroquinolones, B-lactamines)

■ BLSE communautaires 1990

- *E.coli* essentiellement variétés CTX-Ms
- Isolement en laboratoire de ville au départ, puis hôpital
- (Epidémies en institution)
- Facteurs de risques particuliers : diabète, hospitalisation, antibiothérapie antérieure, âge

La fréquence de ces BLSE communautaires

Enquête ONERBA 2006 en ville

- Sur 6771 souches d'entérobactéries urinaires de 25 laboratoires de ville
 - 1.1% de souches BLSE + (0.3 en 1999)
 - 67% d'E.coli
 - 83% des E. coli ont une CTX-M
- Résistances associées
 - Fluoroquinolones (Oflo) 80% (qnr rare)
 - Aminosides (Genta) 30%
- Notre environnement est-il peuplé de BLSE?

Chez les bovins à l'abattoir(607 selles) le portage est de 4.1% en 2007!!! (JY Madec AFSSA Lyon RICAI 2007)

C. Arpin, C. Quentin, F. Grobost, E. Cambau, J. Robert - RICAI 2007

Quelles molécules de recours sur les Entérobactéries multirésistantes en 2008?

CMI 90 en mg/l des espèces d'entérobacéries BLSE productrices

Espèces	Imipenème(1)	Doripénème (1)	Tigecycline (2)
<i>E. coli</i>			
Non producteur	0.25	0.06	0.25
BLSE +	0.5	0.06	0.75
<i>Klebsiella sp</i>			
Non producteur	0.25	0.06	1.5
BLSE +	0.5	0.12	3.0
<i>Enterobacter sp</i>			
Non producteur	1	0.25	2.0
BLSE +	2	0.5	2.0
<i>Proteus mirabilis</i>			
Non producteur	4	0.5	-
BLSE +	8	0.5	-
<i>Citrobacter</i>	1	0.12	0.25
<i>Serratia marsescens</i>	2	0.12	1

(1) Torres et al ECCMID 2008 Europe Coli 511/56; Klebsiella 346/66; Enterobacter 149/97; Proteus 242/10; Citrobacter 213; serratia 240

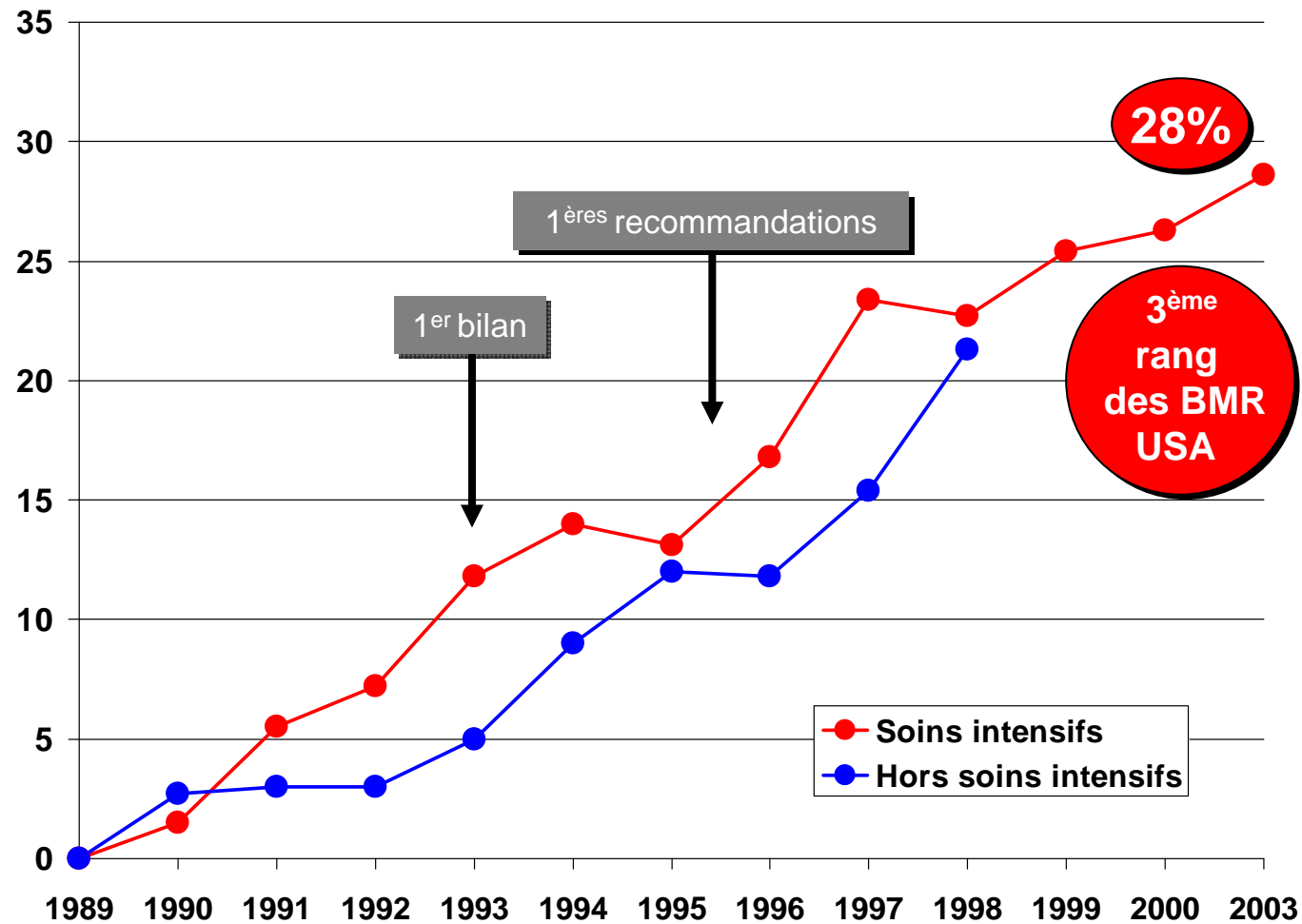
(2) Nicolas-Chanoine RICAI 2007 Coli 95/93; Klebsiella95/71; Enterobacter 95/69;; Citrobacter 94;

Les Entérocoques résistants à la
Vancomycine ERV
Enterococcus faecium
Enterococcus faecalis

Le péril ERV du nouveau monde

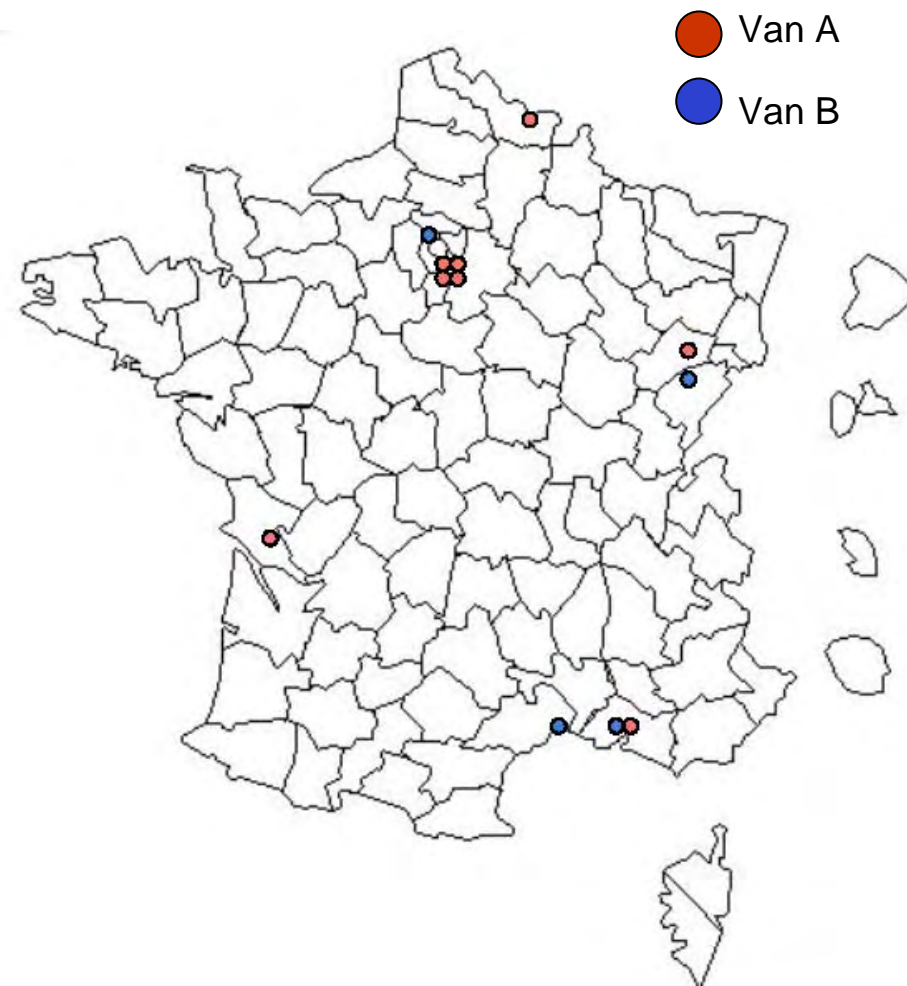
Evolution de la résistance à la vancomycine des entérocoques aux Etats-Unis

source CDC dans BEH 13/2006 - R. Leclercq



PORTAGE ERV en France juin 2006

- **3939 patients dépistés**
- **73 laboratoires**
- **Selles (5900)**
- **56025 lits soit 18% des lits publics**
- **Résultats**
 - 8 établissements positifs
 - 12 isolats d'ERV
 - 8 van A (*E. faecium*)
 - 4 van B (*E. faecium*, *hirae*)
 - **Fréquence faible 0,3%**



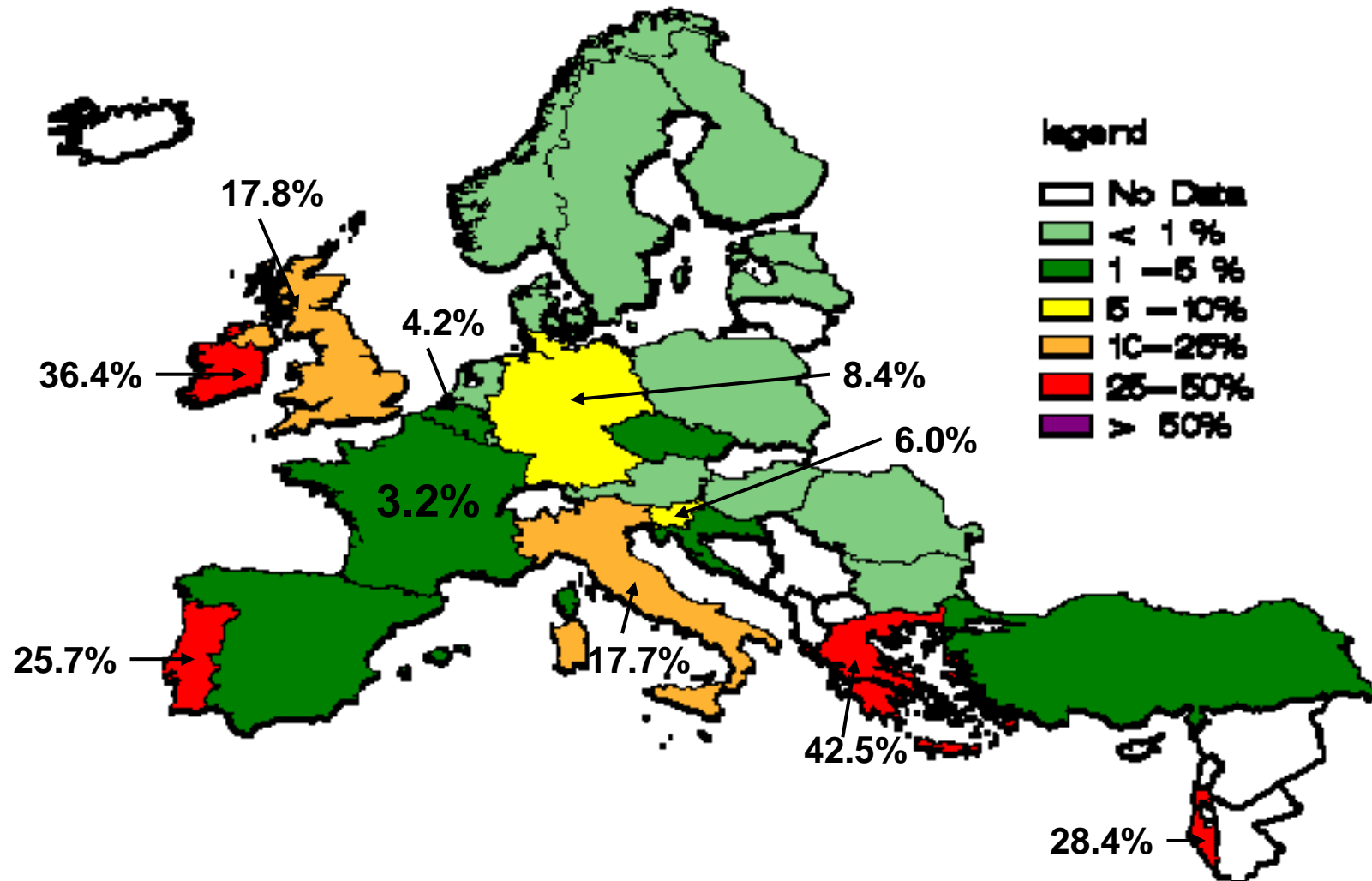
Sensibilité aux antibiotiques des ERV

Enquête de portage ONERBA 2006

	Vanco	Teico	Ampi I + R	Genta HN
Van A (<i>E. faecium</i>) 8/12 CMI mg/l	R 256	R 38	5/7	4/7
Van B (<i>E. faecium, hirae</i>) 4/12 CMI mg/l	R 17	S 0,6	2/4	1/4

Résistance aux glycopeptides d'*E. faecium* en Europe en 2006

Proportion of Glycopeptides resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2006
(c) EARSS



EARSS France 2001-2006

Total et % S à la Vancomycine chez *E.faecium*

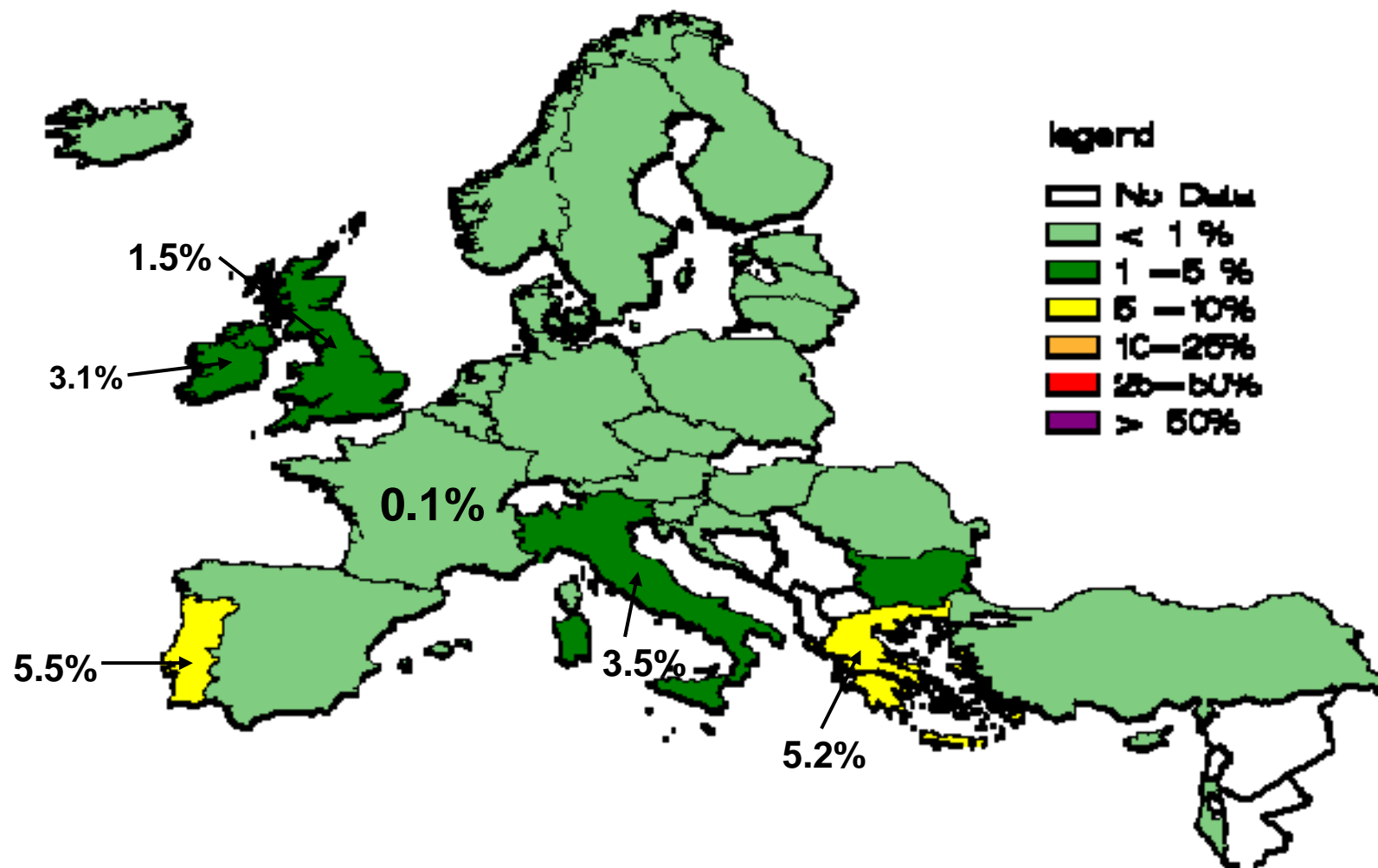
<i>% S à la vancomycine chez E.faecium</i>	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Total <i>E.faecium</i> EARSS France		126	122	170	199	220
Total <i>E.faecium</i> réseau AZAY Resistance		111	112	110	127	145
Total <i>E.faecium</i> réseau Ile de France		15	10	11	5	12
Total <i>E.faecium</i> réseau REUSSIR				49	67	63
<i>% S vancomycine</i> EARSS France		98,4	100,0	94,1	97,4	96,8
<i>% S vancomycine</i> réseau AZAY Resistance		98,2	100,0	91,6*	95,9	95,1
<i>% S vancomycine</i> réseau Ile de France		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>% S vancomycine</i> réseau REUSSIR				98,0	100,0	100,0

* épidémie VRE dans un CHU du réseau

Réseaux de l'ONERBA : AZAY, Ile de France, REUSSIR
D. Trystam, Y. Péan, H. Chardon, V. Jarlier

Résistance à la vancomycine d'*E. faecalis* en Europe en 2006

Proportion of Glycopeptides resistant *E. faecalis* isolates in participating countries in 2006
(a) EARSS



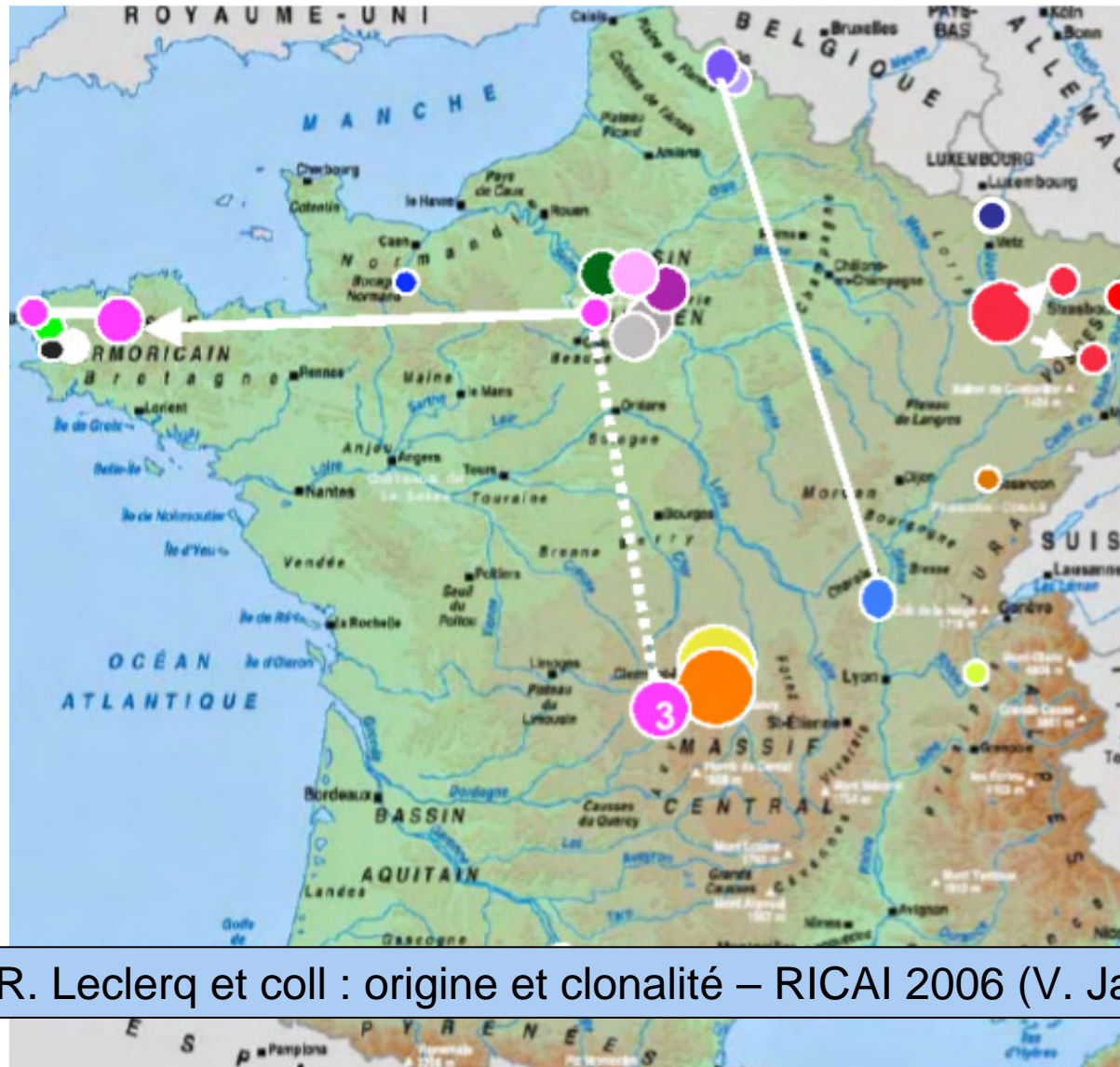
EARSS France 2001-2006

Total et % S à la Vancomycine chez E.faecalis

<i>% S à la vancomycine chez E.faecalis</i>	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Total <i>E.faecalis</i> EARSS France		341	360	748	823	934
Total <i>E.faecalis</i> réseau AZAY Resistance		296	298	421	515	581
Total <i>E.faecalis</i> réseau Ile de France		45	62	72	25	43
Total <i>E.faecalis</i> réseau REUSSIR				255	283	310
<i>% S vancomycine</i> réseau EARSS France		99,4	98,8	99,3	99,7	99,9
<i>% S vancomycine</i> réseau AZAY Resistance		99,3	99,3	98,8	99,8	99,8
<i>% S vancomycine</i> réseau Ile de France		100,0	96,8	100,0	100,0	100,0
<i>% S vancomycine</i> réseau REUSSIR				100,0	99,6	100,0

Réseaux de l'ONERBA : AZAY, Ile de France, REUSSIR
D. Trystam, Y. Péan, H. Chardon, V. Jarlier

ERV en France : les épidémies



R. Leclercq et coll : origine et clonalité – RICA1 2006 (V. Jarlier)

Quelles molécules de recours sur les entérocoques VRE en 2008

France Tous entérocoques	CMI90 en mg/L		
	Vancomycine	Linezolide	Tigecycline
<i>Enterococcus faecalis</i> (63)	2	2	0.25
<i>Enterococcus faecium</i> (16)	1	4	0.25

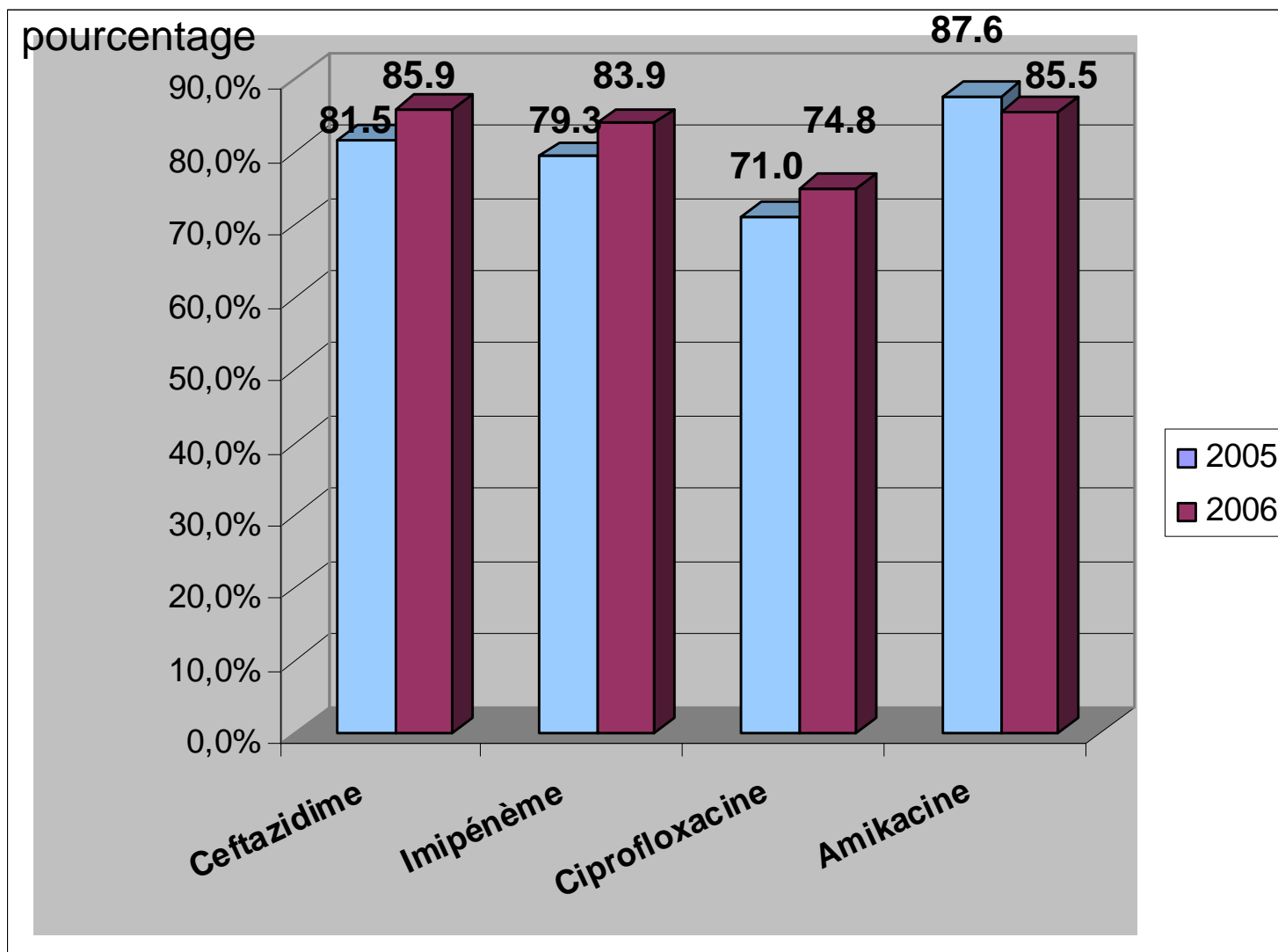
S Bouchillon programme TEST ICCAC 2006 France

Europe et N. Amérique Souches VRE	CMI90 en mg/L		
	Vancomycine	Linezolide	Tigecycline
<i>Enterococcus faecium</i> VRE 920 souches de 2000 à 2005	>16	2	0.25

R. Jones SENTRY ICAAC 2006 Amérique du Nord et Europe (1832 souches testées)

Pseudomonas aeruginosa

Evolution de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* – EARSS 2005 et 2006



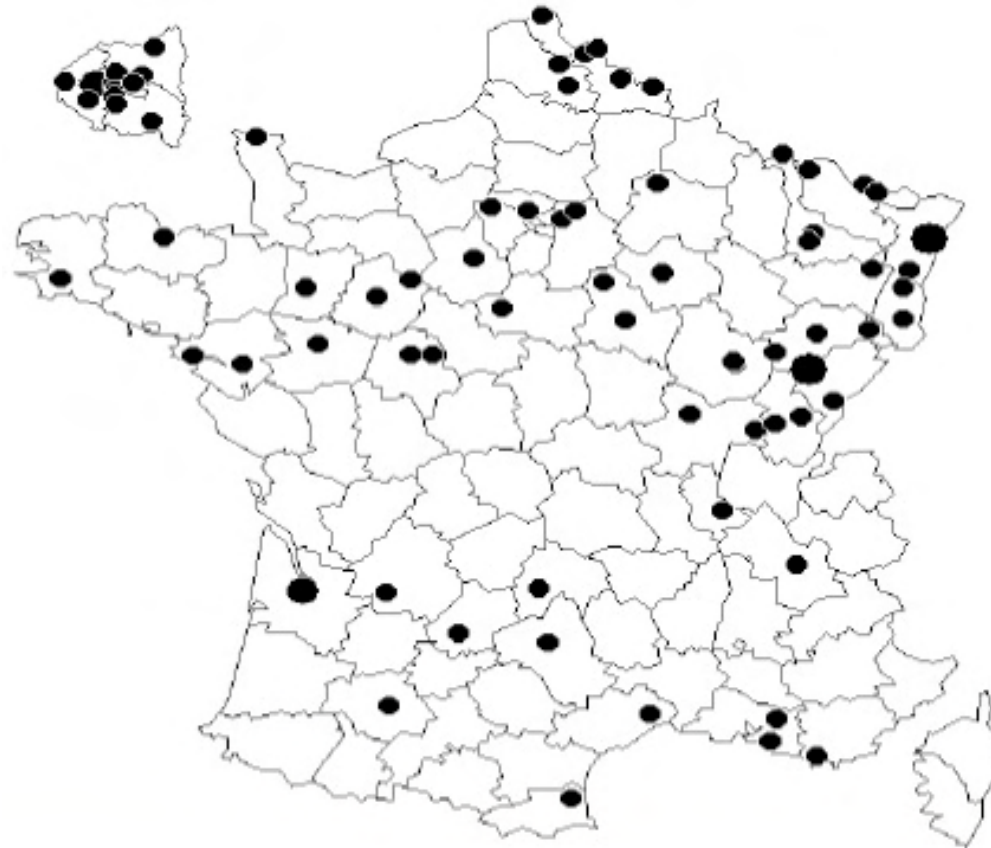
Résistance à ceftazidime en France

Etude ONERBA 2006 –

85 hôpitaux 58000 lits
Prélèvements diagnostiques

Résistance
6.5%

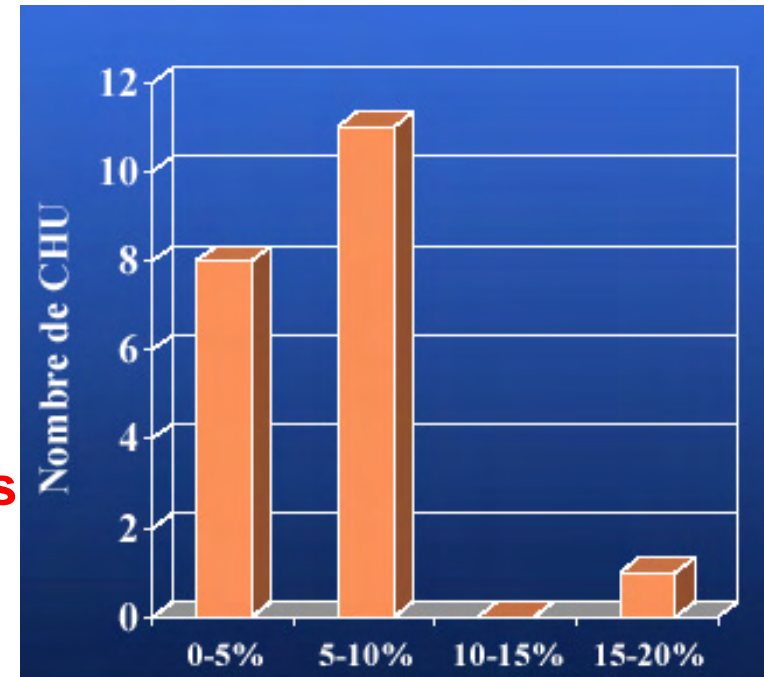
Incidence
0.1/1000 JH



Résistance à ceftazidime en France

Etude ONERBA 2006 –X. Bertrand

- Fréquence variable entre hôpitaux
 - 0 à 50%
- Les β lactamases transférables
 - BLSE **11.2% des souches Cefta-R**
 - **0.7% de l'ensemble des souches**
 - Carbapénémases **0.01% Imp-R**
- Les facteurs liés à l'hospitalisation
 - Antécédents d'hospitalisation (70 % <6 mois), durée (30 jours)
 - Service (Réanimation)



Quelles molécules de recours sur
Pseudomonas aeruginosa en 2008

- Essentiellement la polymyxine E (colistine)
 - Peu de chiffres d'épidémiologie sur souches résistantes à imipénème et ceftazidime
 - Efficacité sur pratiquement toutes les souches
- Synergie avec rifampicine in vitro

Acinetobacter baumannii

Evolution de la sensibilité d'*Acinetobacter baumannii* en France

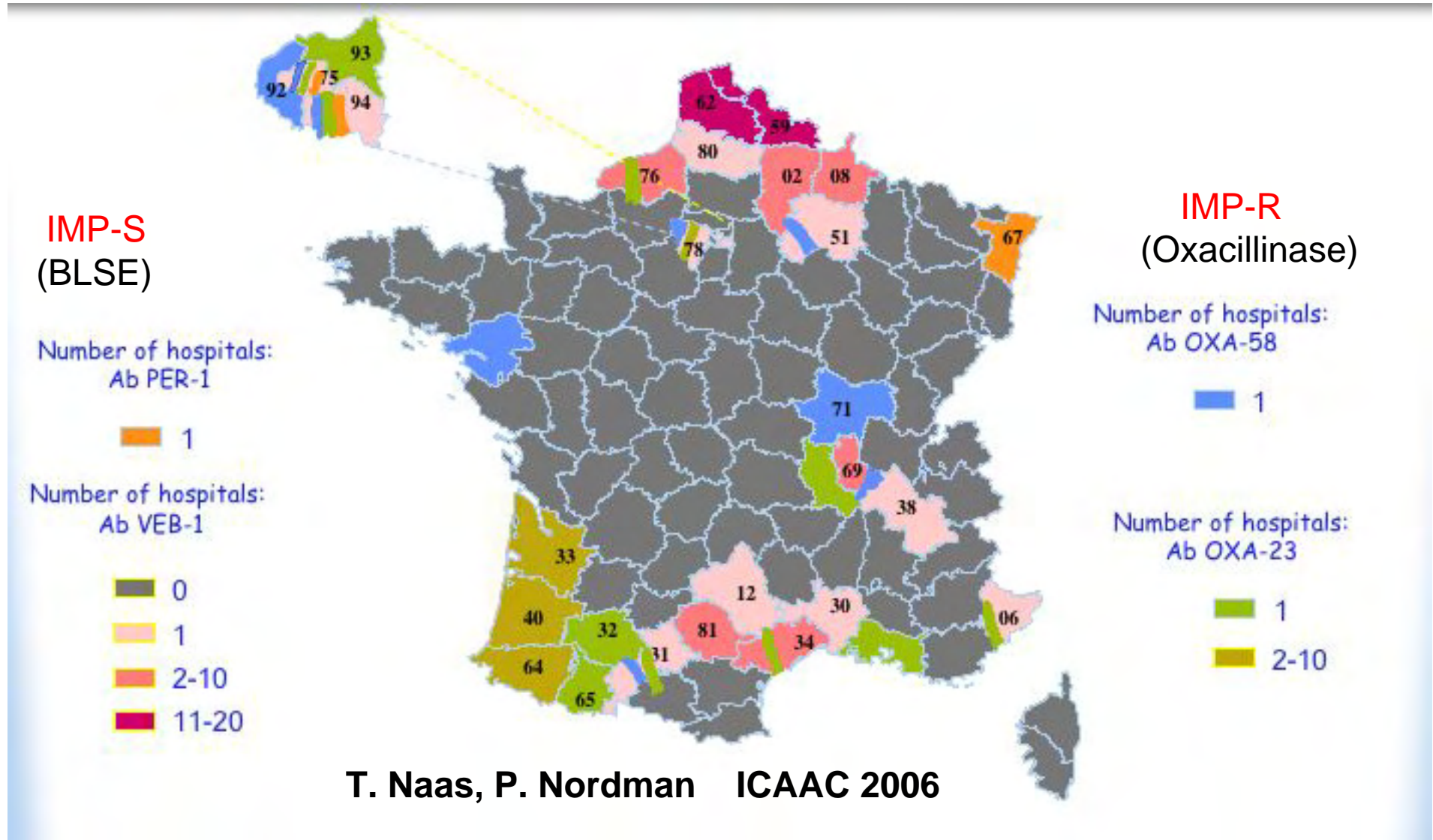
	TIC/ CLAV	PIP	PIP/ TZB	CAZ	IMP	TOB	CIP LEV
REUSSIR 2003 France 412 souches	54	49.5	55	28	95.4	76	33
TEST 2004 France 84 souches	-	-	80	78	98	85	72
<i>SENTRY 2001-2007</i> 3707 souches Monde	29.3	21.2	33.2	34.5	71.6	53.8	35.3
METZ 2007 67 souches	71.6	49.3	79.1	55.2	100	80.6	40.3

MULTIRESISTANCE et RESISTANCE à l'IMIPENEME foyers épidémiques

-BLSE: VEB-1(épidémie du Nord 2003-2004), PER-1

-OXACILLINASES: essentiellement OXA 23; OXA 58

Foyers épidémiques à *Acinetobacter baumannii*



Quelles molécules de recours vis-à-vis d'Acinetobacter en 2008

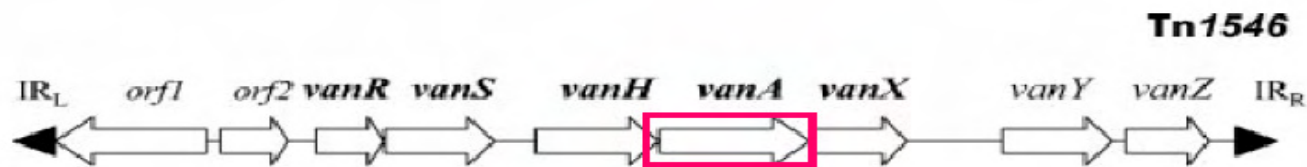
- Acinetobacter et polymyxine E
 - 24 souches R sur 3707 0.6%
 - Sensibilité à l'Imipénème de 71% dans cette étude
 - Mendes et al SENTRY 2001 à 2007 ECCMID 2008
- Acinetobacter et tigécycline
 - En Europe globalement en 2006- 2007 (104)
88 à 92% de souches sensibles selon critères
EUCAST
 - Sur souches résistantes
 - IMP-R 81.5% S (CMI 90 à 2 mg/L)
 - Polymyxine R 96% S (CMI 90 à 0.5 mg/L)
 - Thornsberry et al ECCMID 2008

LES BESOINS?

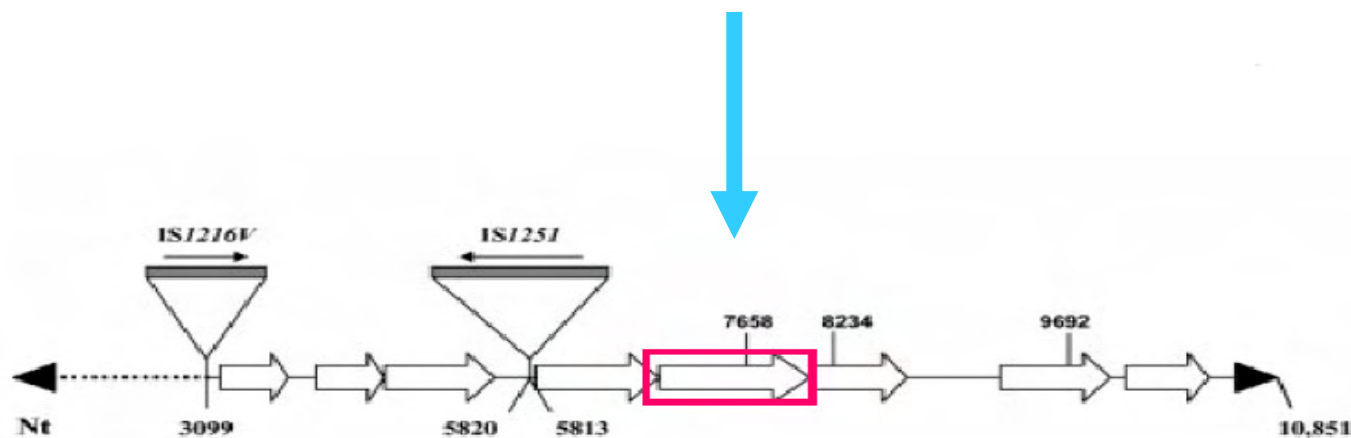
- Les mec « traditionnels » marquent le pas
 - MRSA à 26% en France et amélioration de sensibilité
 - Pas de résistance à la Vancomycine en France
 - Intérêt de la tigécycline par son spectre large (probabiliste)
- Des Coli plus résistants (BLSE) sont distribués par la ville
 - 1.1% dans les infections urinaires de ville
 - Avec co-résistance aux FQ
 - et les vaches...
 - Intérêt des nouveaux penems et tigécycline (*E. coli*)
- Les Van A sont encore contrôlés
 - La lutte est organisée
 - 3.2% d'*E. faecium* Vanco-R, encore loin des USA (30%)
 - Situation épidémique: linezolide et tigécycline
- Quelques foyers de résistance pour *Pseudomonas* et *Acinetobacter*
 - BLSE et Oxacillinases, « toto-résistance »
 - Colistine pour *Ps. Aeruginosa*
 - Colistine et tigécycline sur *Acinetobacter*

QUELS BESOINS et QUELS IMPERATIFS?

- Evitons Cela....



E. faecium



S. aureus VRSA
Michigan

S. aureus VRSA
Pennsylvanie