

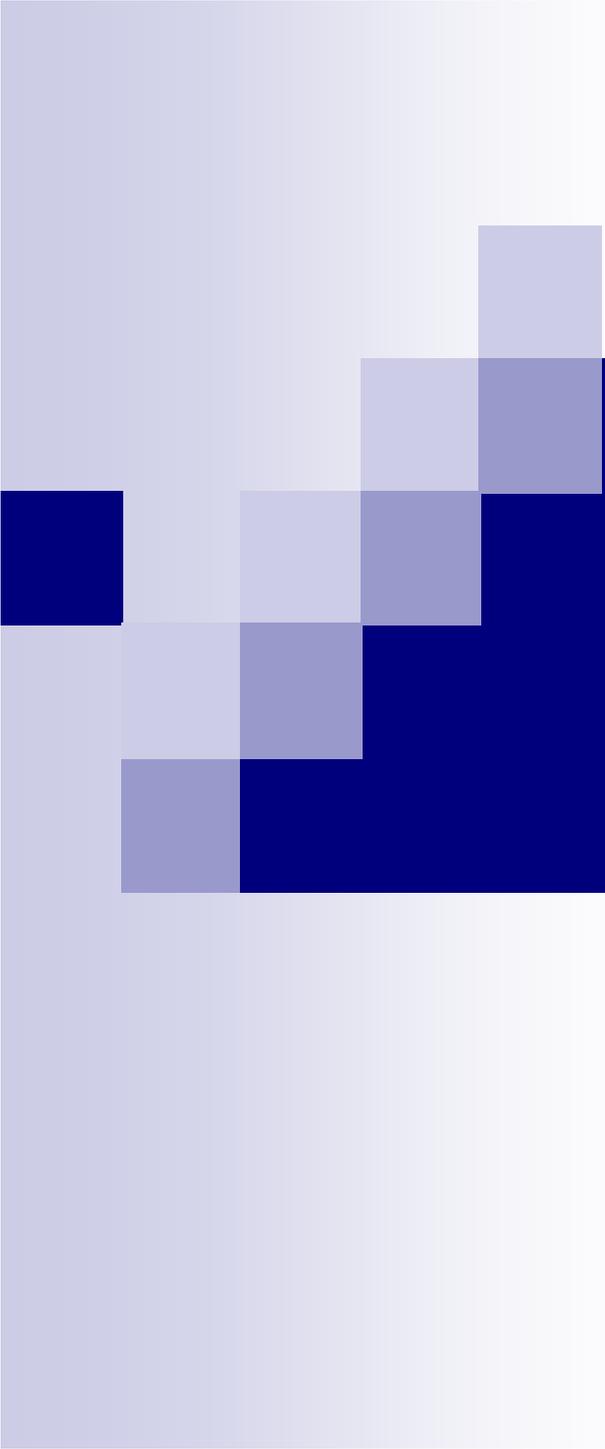
Etat actuel de la résistance aux antibiotiques en France

Pr Jérôme ROBERT

Bactériologie-Hygiène - CHU Pitié-Salpêtrière

EA 1541 - Université P. et M. Curie - Paris

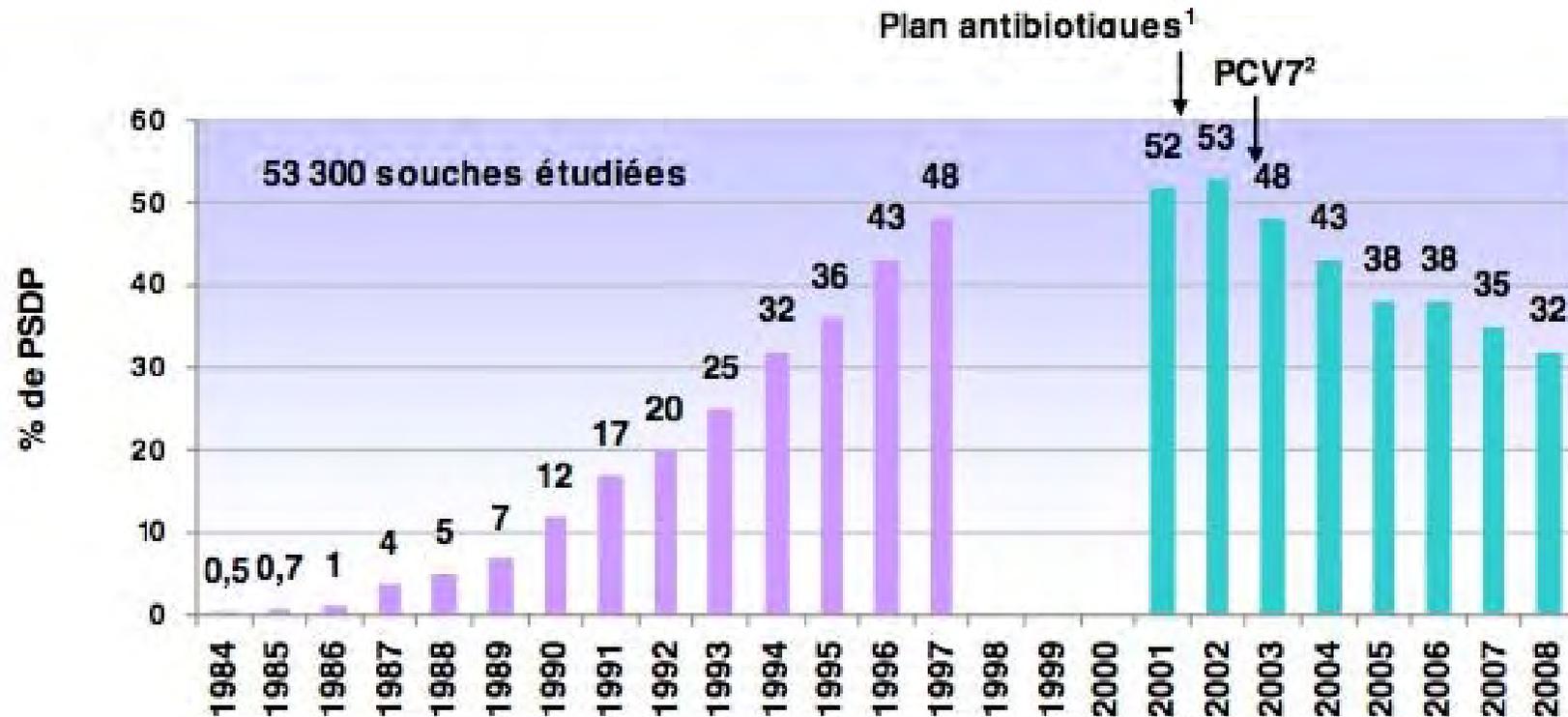
Conseil Scientifique de l'ONERBA



Pneumocoques



Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France



1984-1997: GEEP - P. Geslin; 2001-2007: ORP - E. Varon, L. Gutmann

¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001.

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Introduction du vaccin conjugué heptavalent (PCV7)

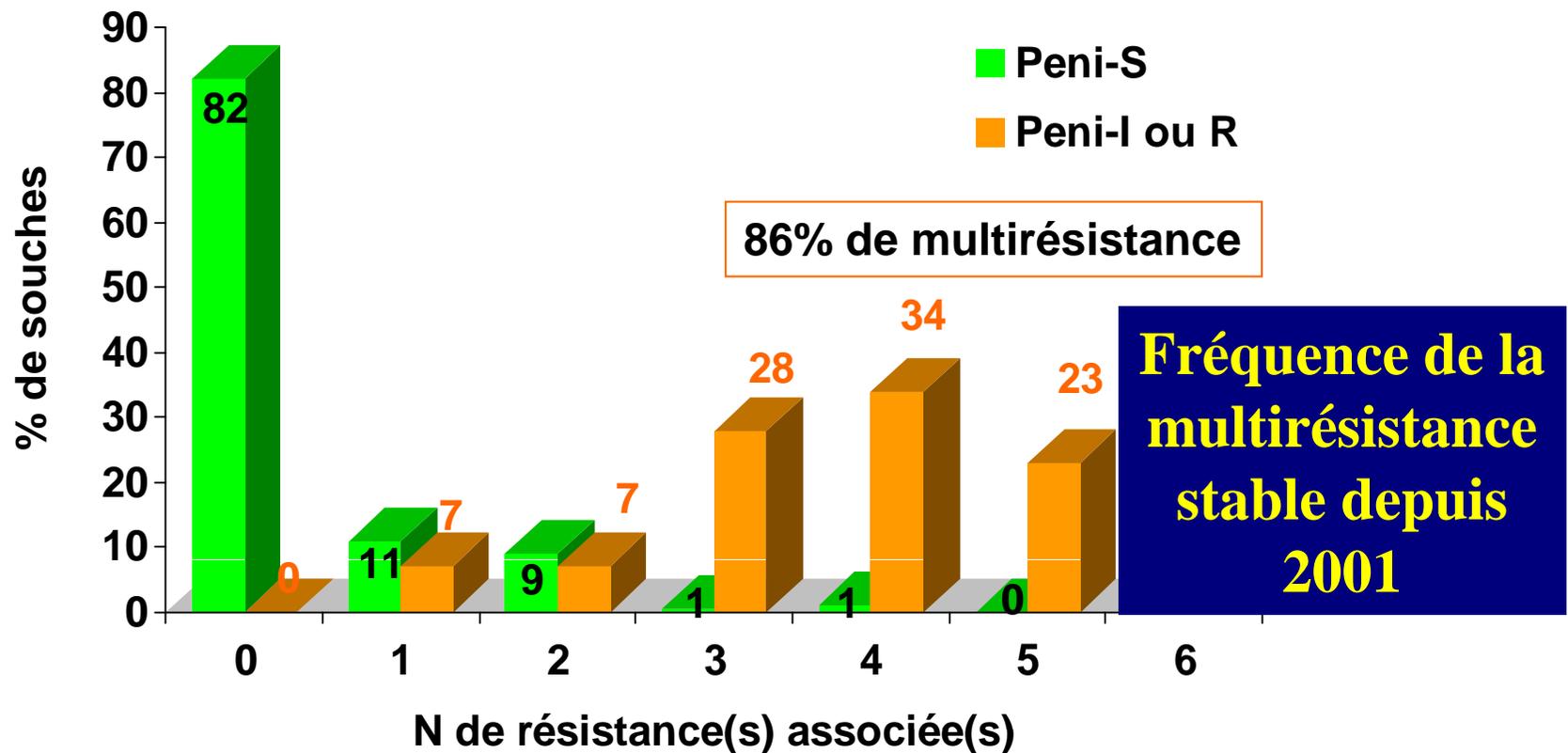
Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en Europe en 2008



Figure 59 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2008, <http://www.rivm.nl/earss>).

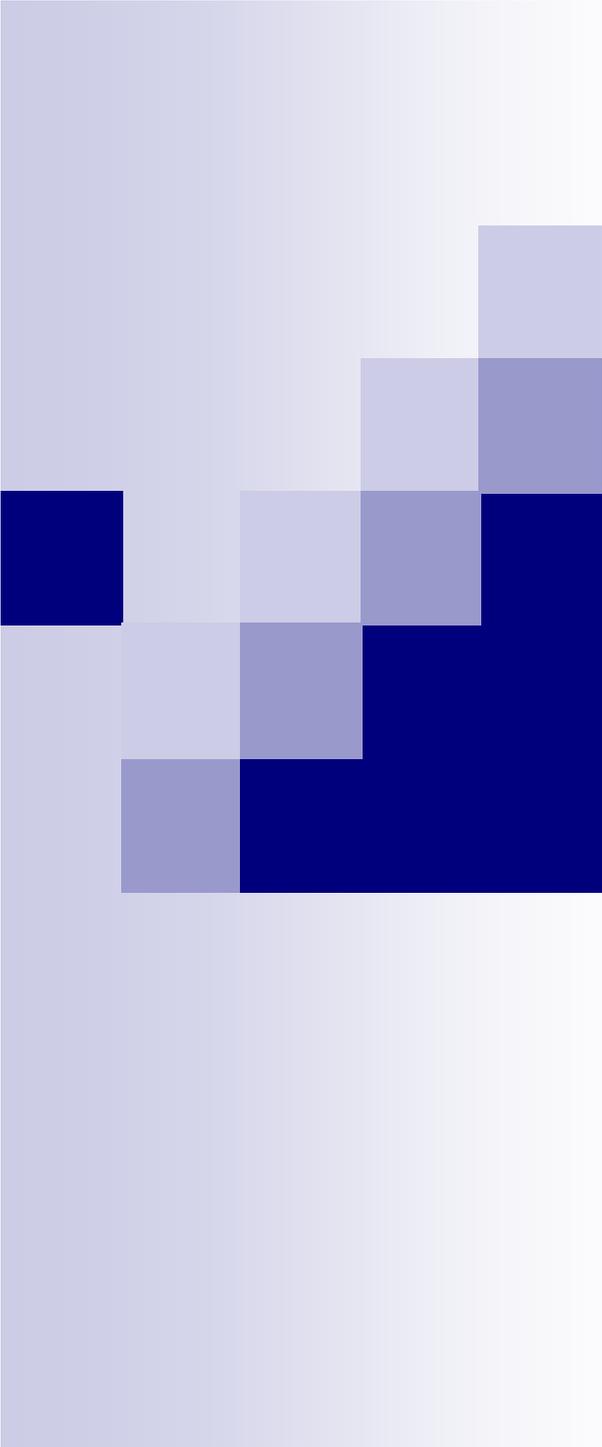


Résistances associées et multi-résistance



1791 souches étudiées en 2007

6 antibiotiques testés : Pénicilline, Erythromycine, Tétracycline, Kanamycine, Chloramphénicol, Cotrimoxazole



Méningocoque



Méningites à méningocoque

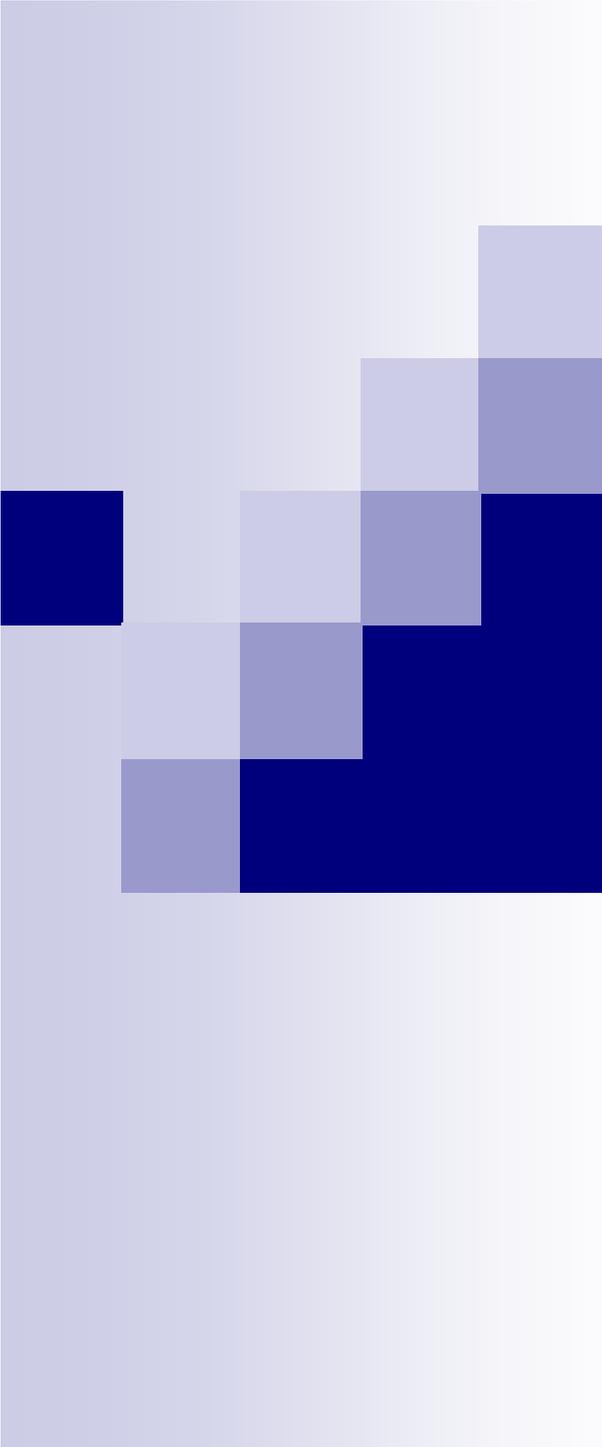
- Taux d'incidence national 0,55/100 000
- *N. meningitidis* : **90% des méningites bactériennes de l'adulte < 25 ans**
 - (15-19 ans : 2,7/100 000 ; 20-24 ans : 2/100 000)
- Prédominance du **sérogroupe B (ST41/44)**

Sérogroupe	2006		2007	
	n	%	n	%
A	1	0,4	0	-
→ B	142	53,8	164	61,2
C	87	32,9	58	21,7
Y	15	5,7	21	7,8
W135	11	4,2	15	5,6
Autres	8	3,0	10	3,7
Total	264	100,0	268	100,0



Méningites à méningocoque de l'adulte : évolution de la résistance aux antibiotiques

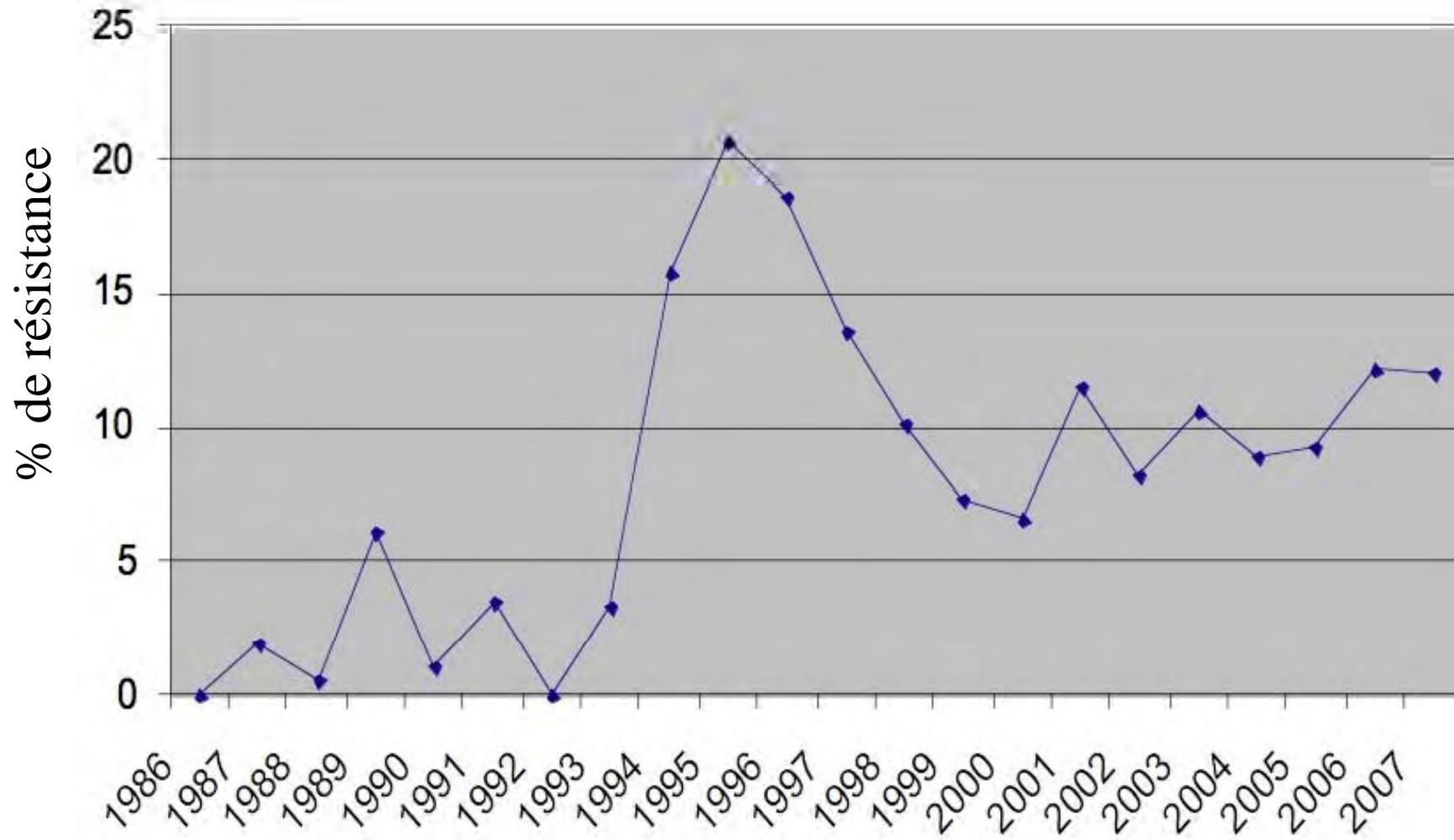
- ▼ % de **sensibilité diminuée à la pénicilline**
(CMI de 0,12 à 1 mg/L)
 - **25%** en 2006 → **32%** en 2007
 - Aucune souche de sensibilité diminuée aux C3G injectables (CMI < 0,12 mg/L)
- Aucune souche productrice de pénicillinase
- Rares souches résistantes à la rifampicine
(CMI > 32 mg/L)
- Rares souches résistantes à la ciprofloxacine
(CMI > 0,06 mg/L)



Neisseria gonorrhoeae
(gonocoque)

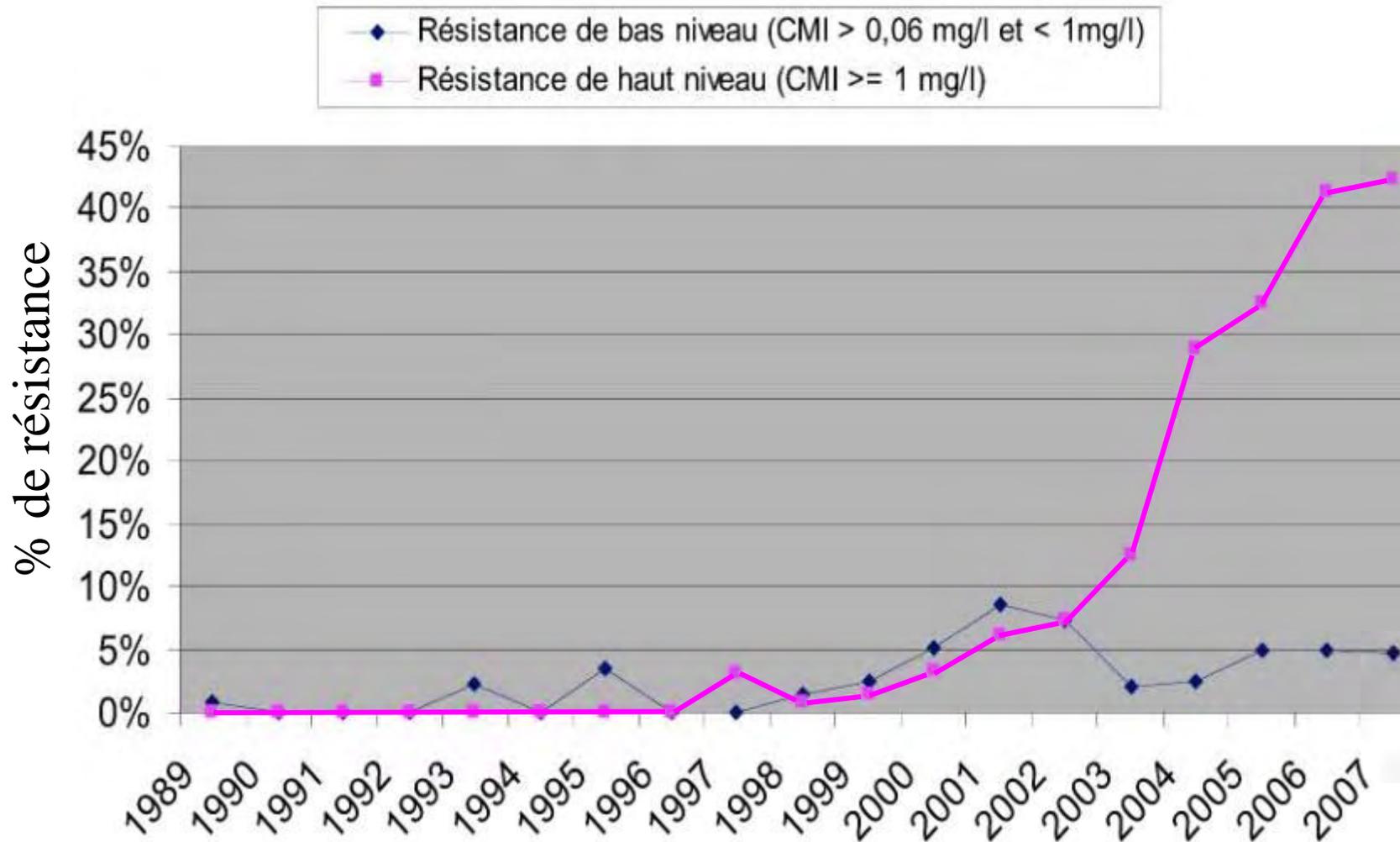


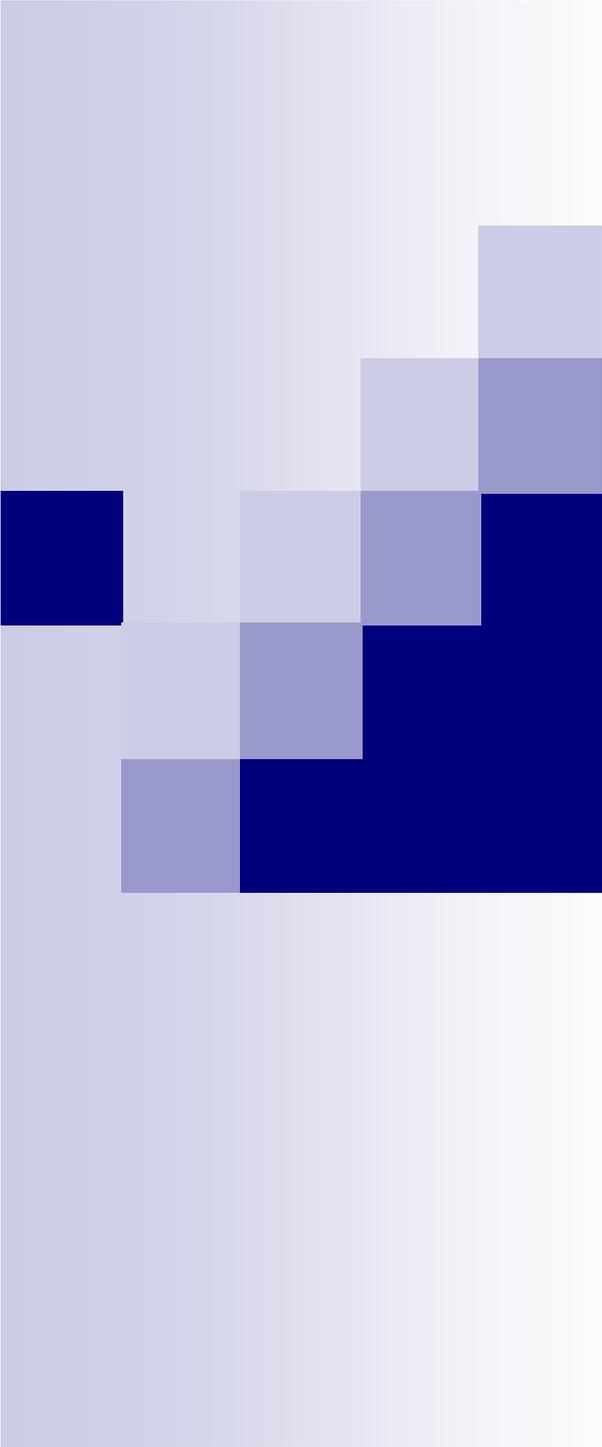
Gonocoque : résistance plasmidique à la pénicilline





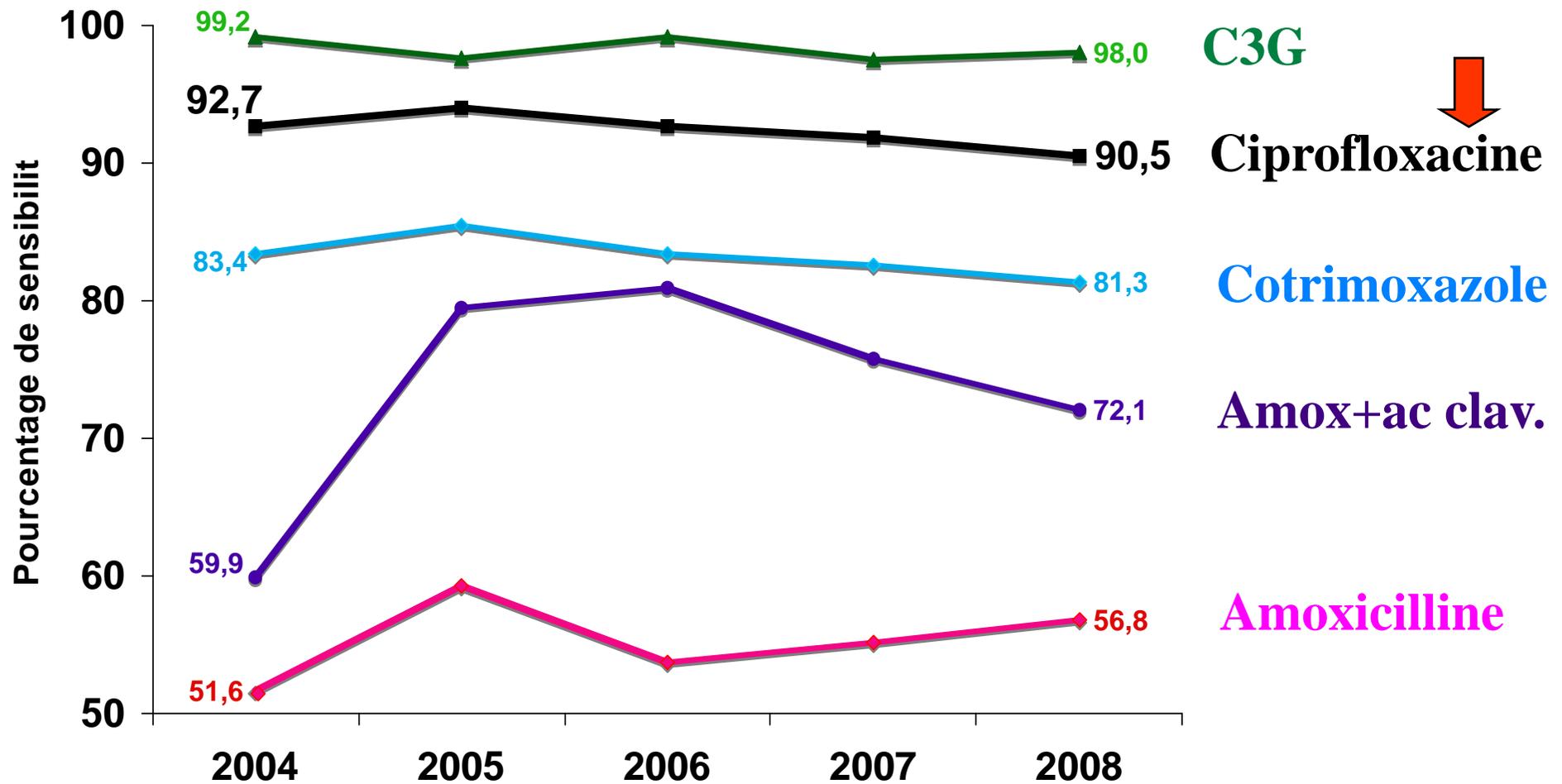
Gonocoque : résistance aux fluoroquinolones



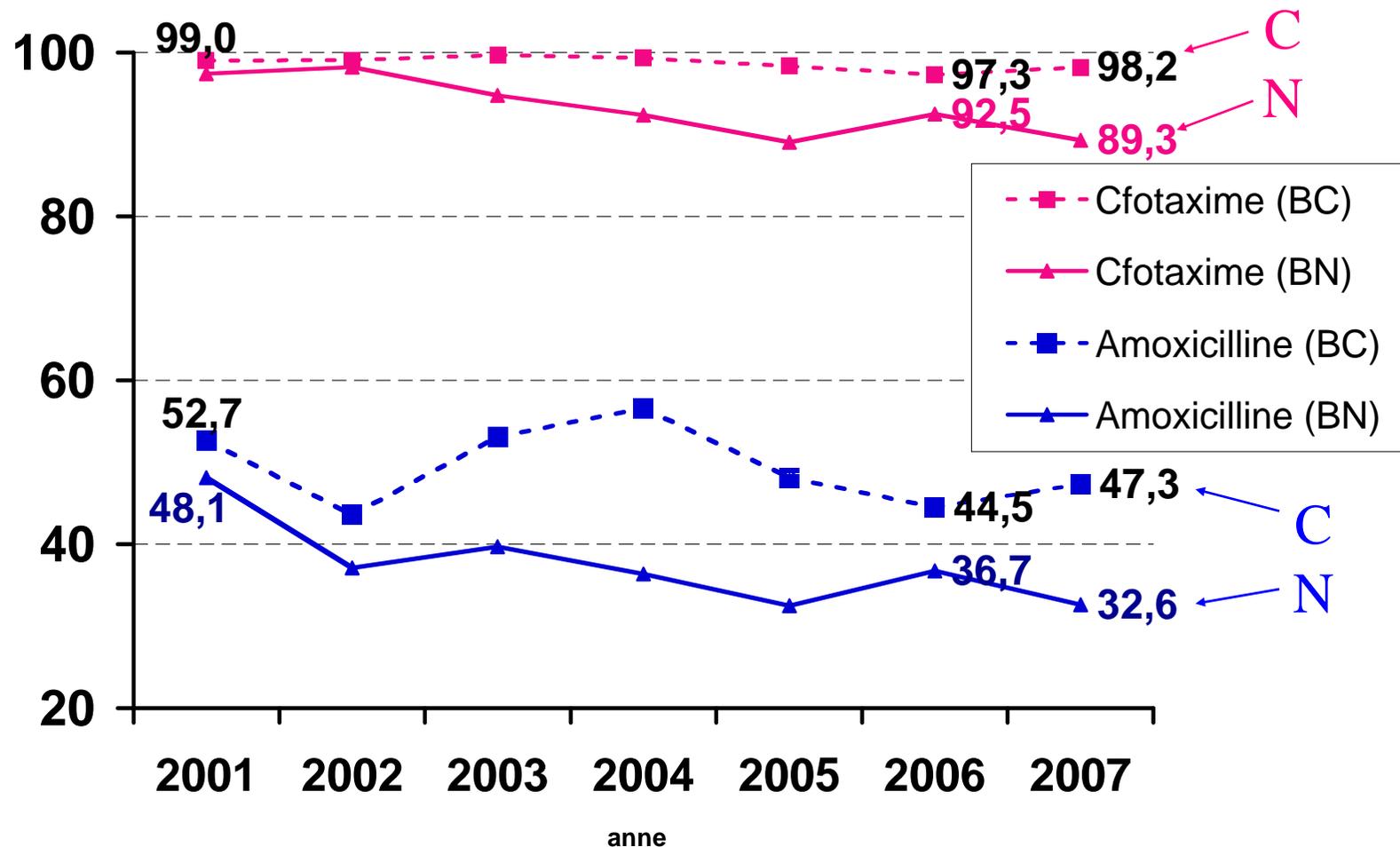


Entérobactéries

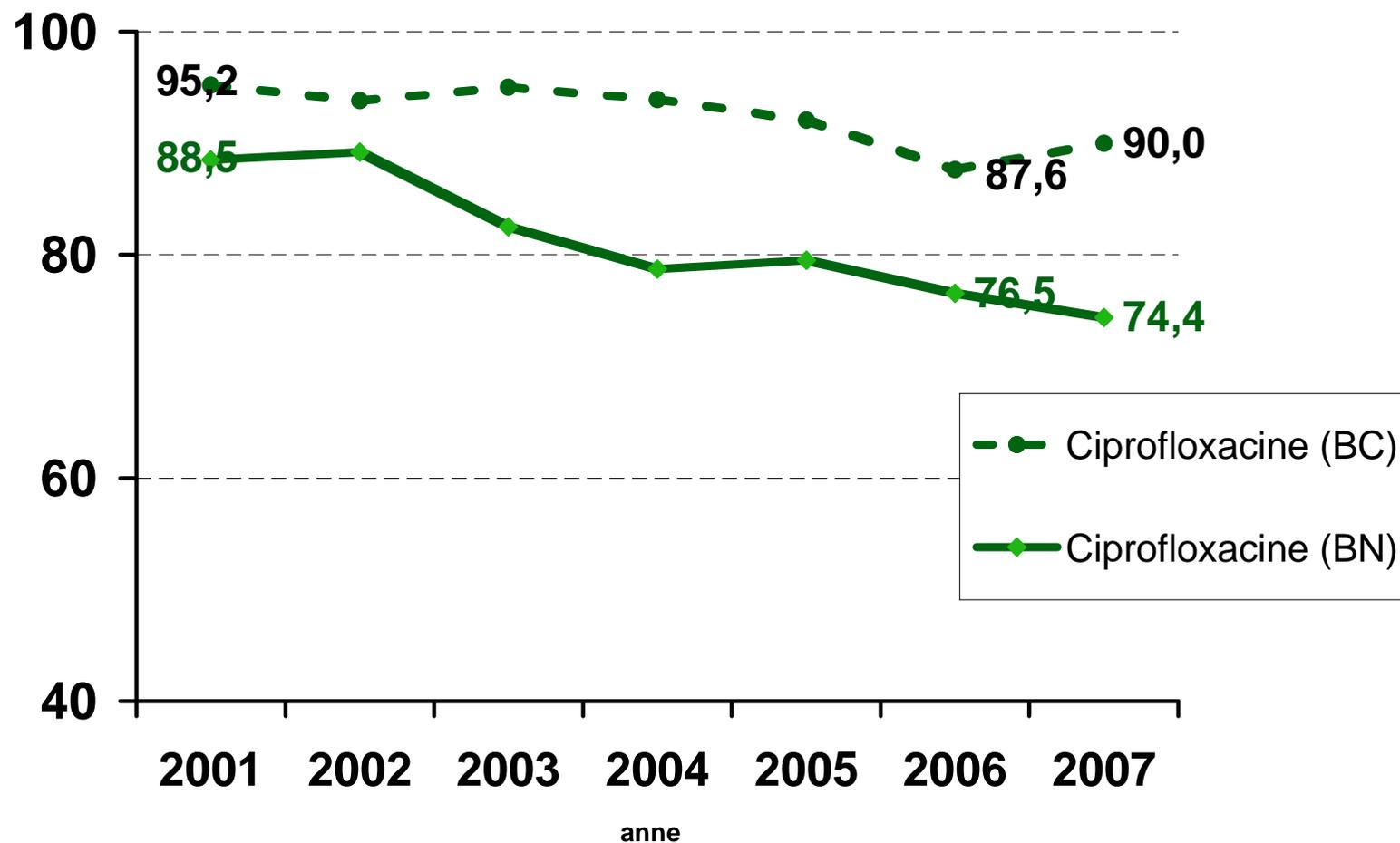
E. coli : sensibilité aux antibiotiques dans les laboratoires de ville



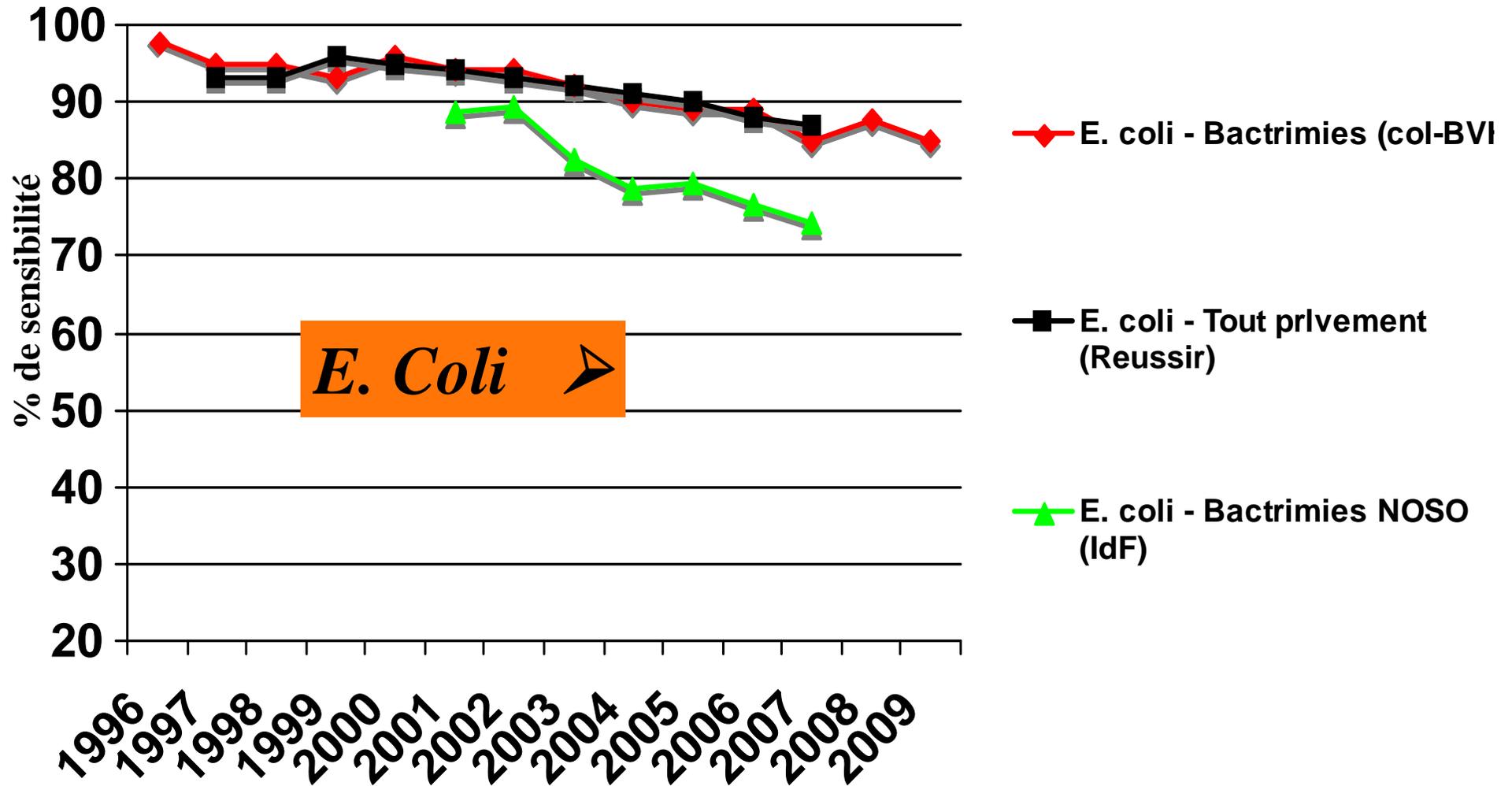
E. coli : sensibilité aux B-lactamines dans les bactériémies selon l'origine communautaire (C) ou nosocomiale (N)



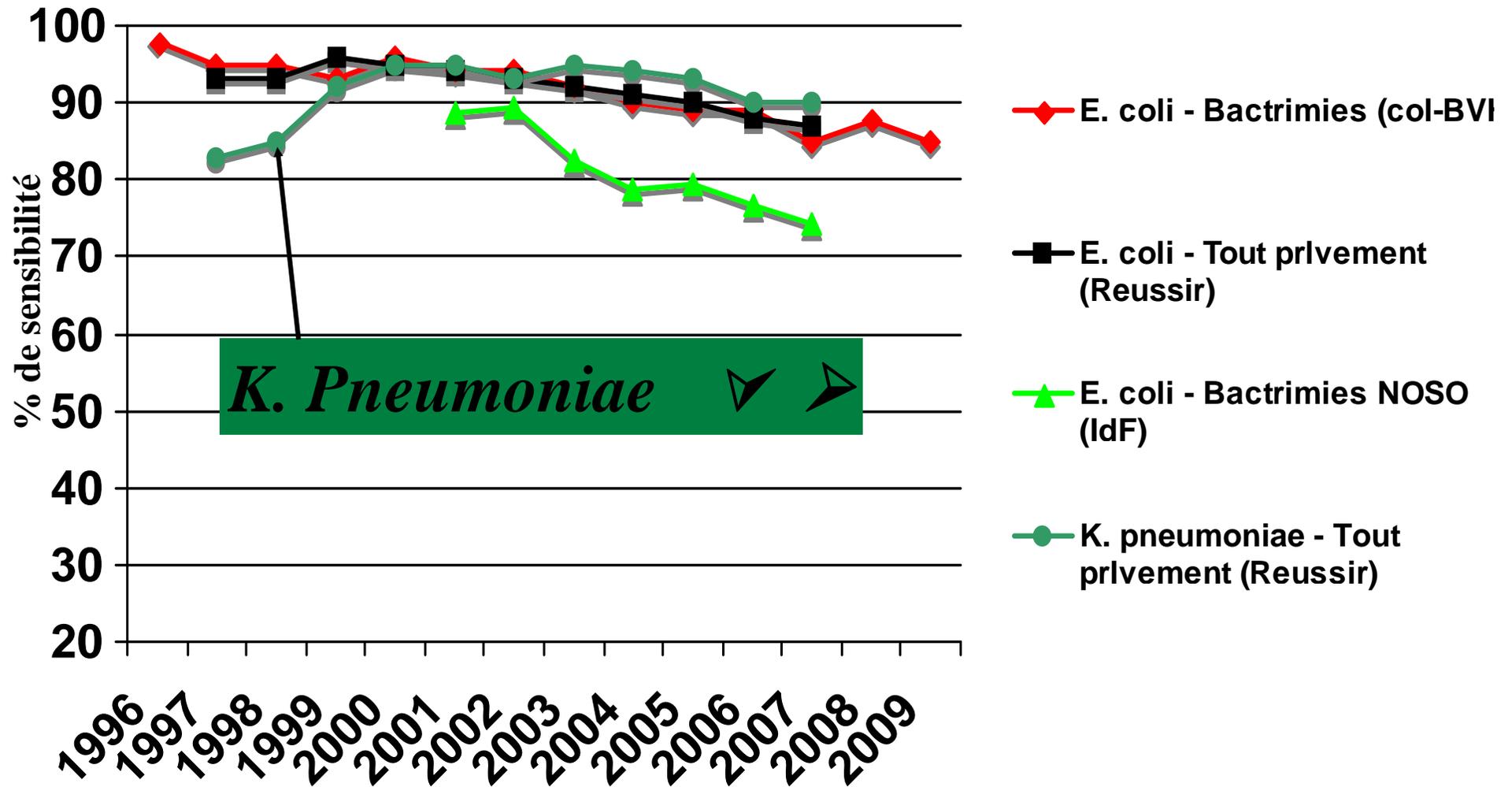
E. coli : sensibilité aux fluoroquinolones dans les bactériémies selon l'origine communautaire ou nosocomiale



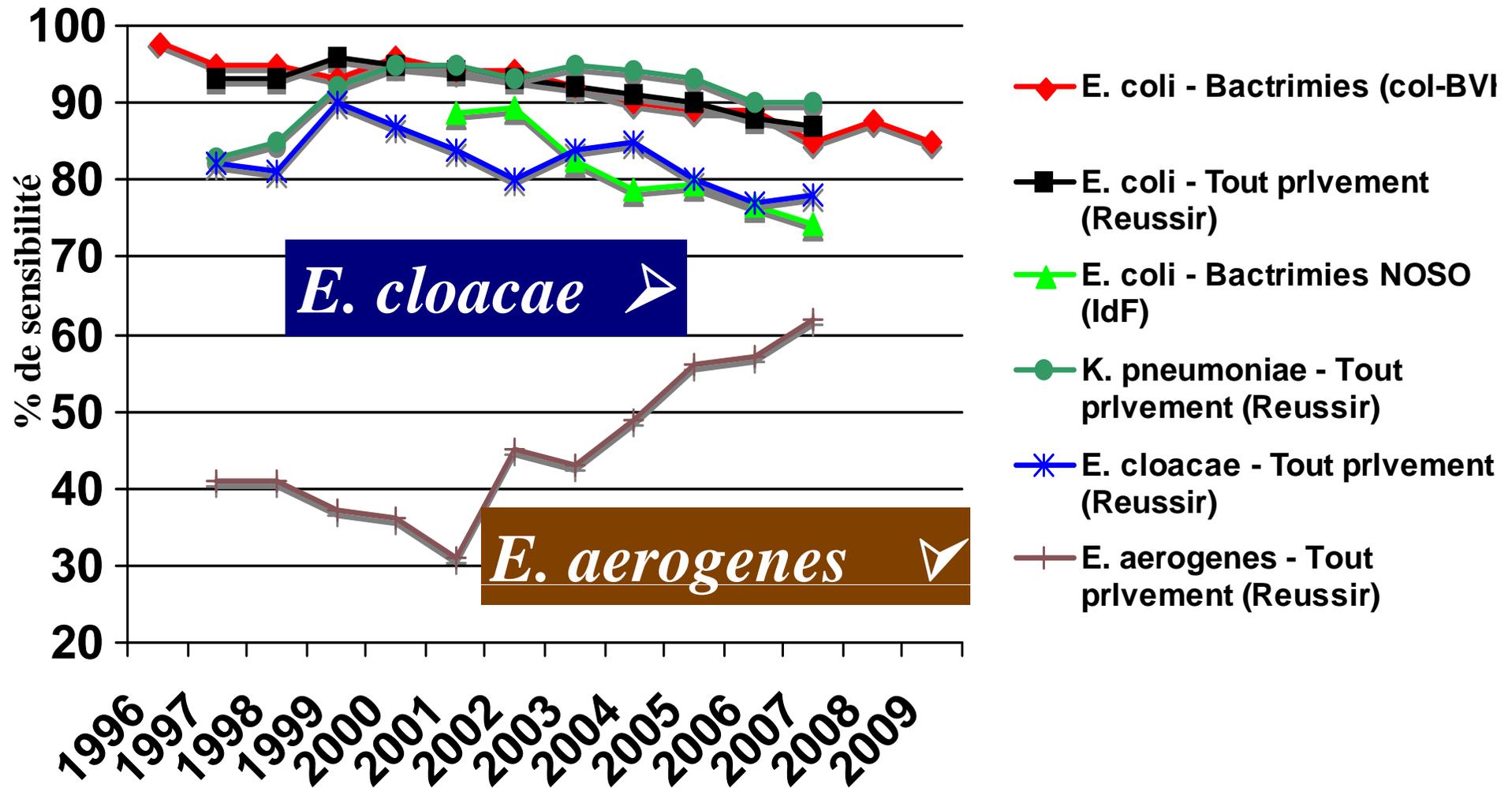
Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones



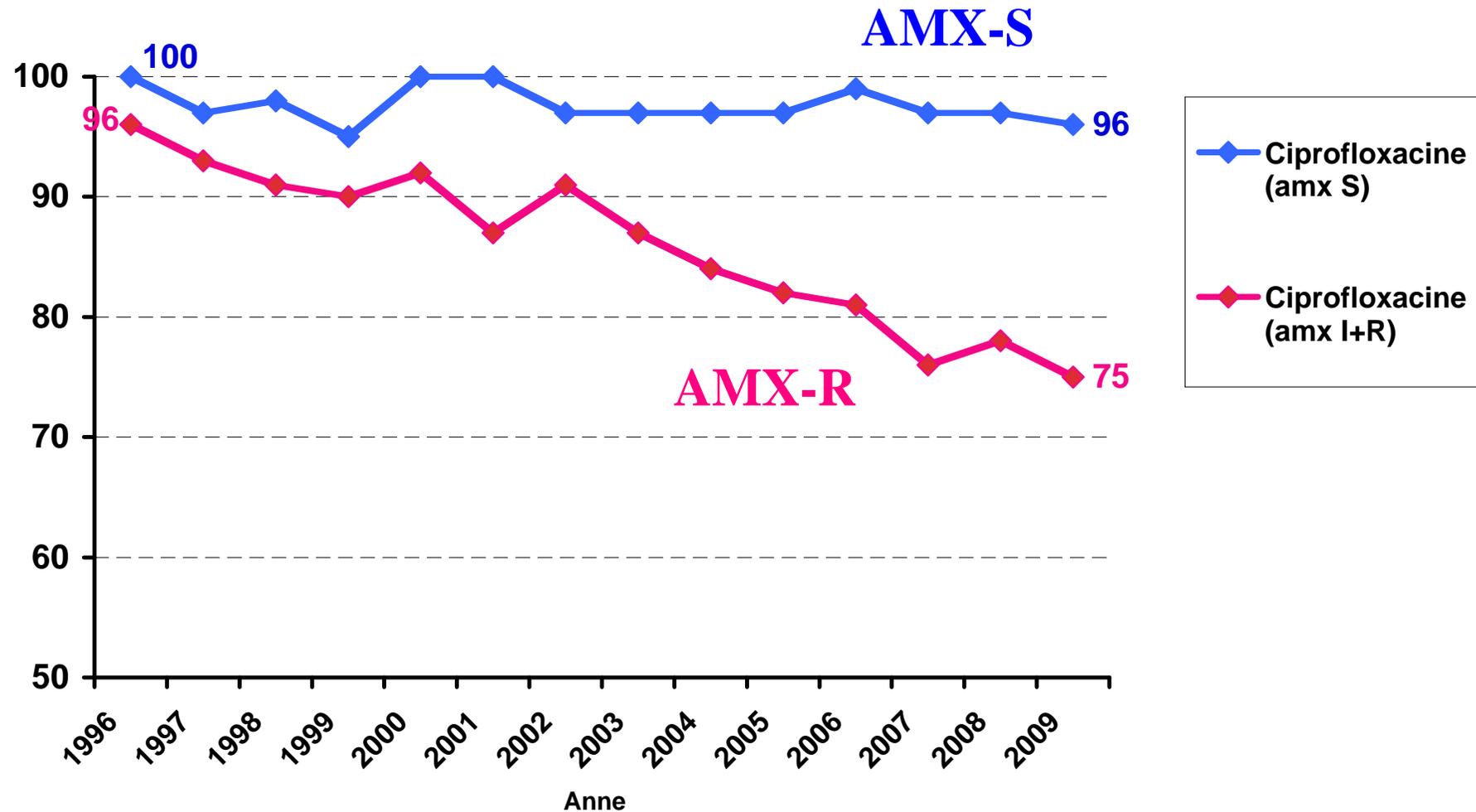
Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones



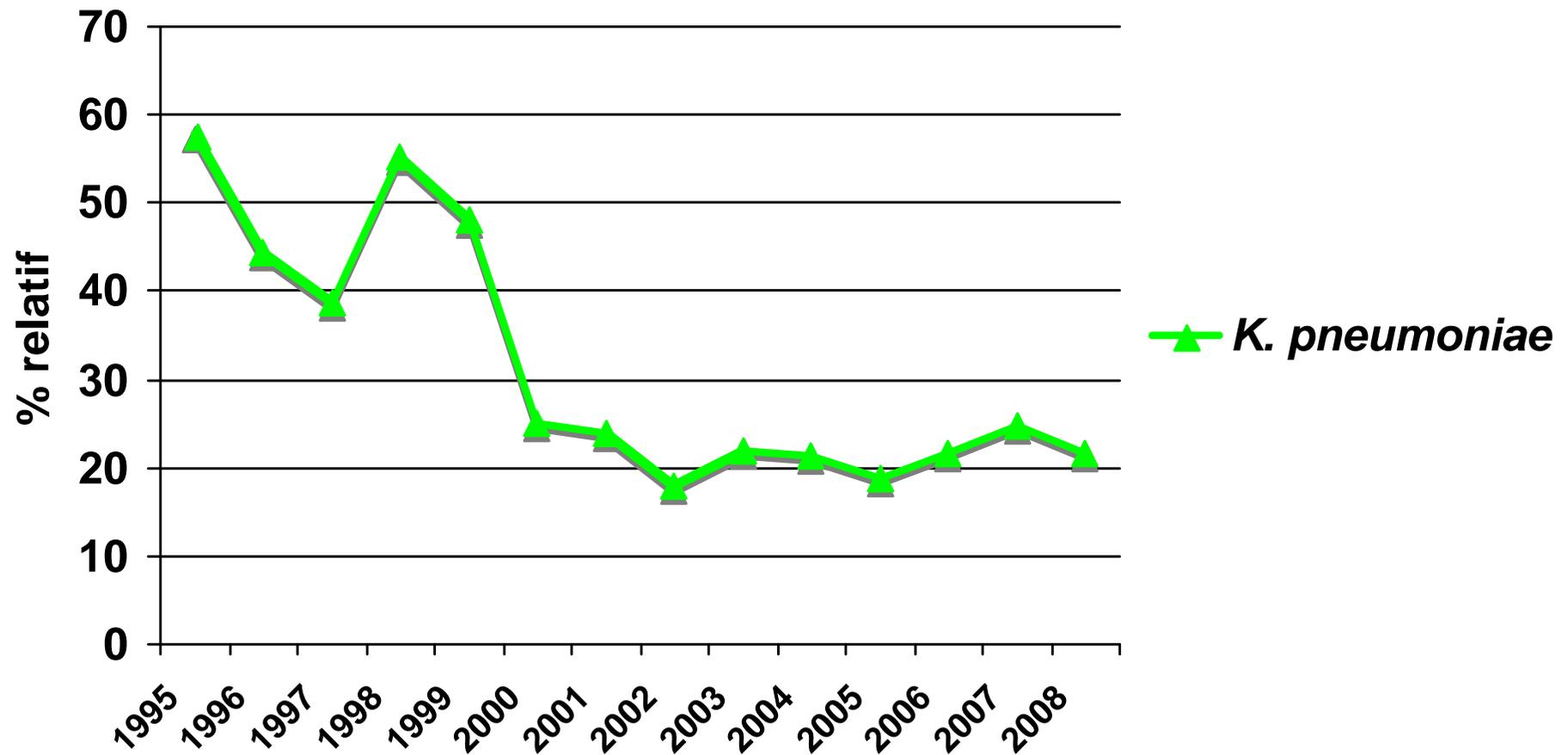
Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones



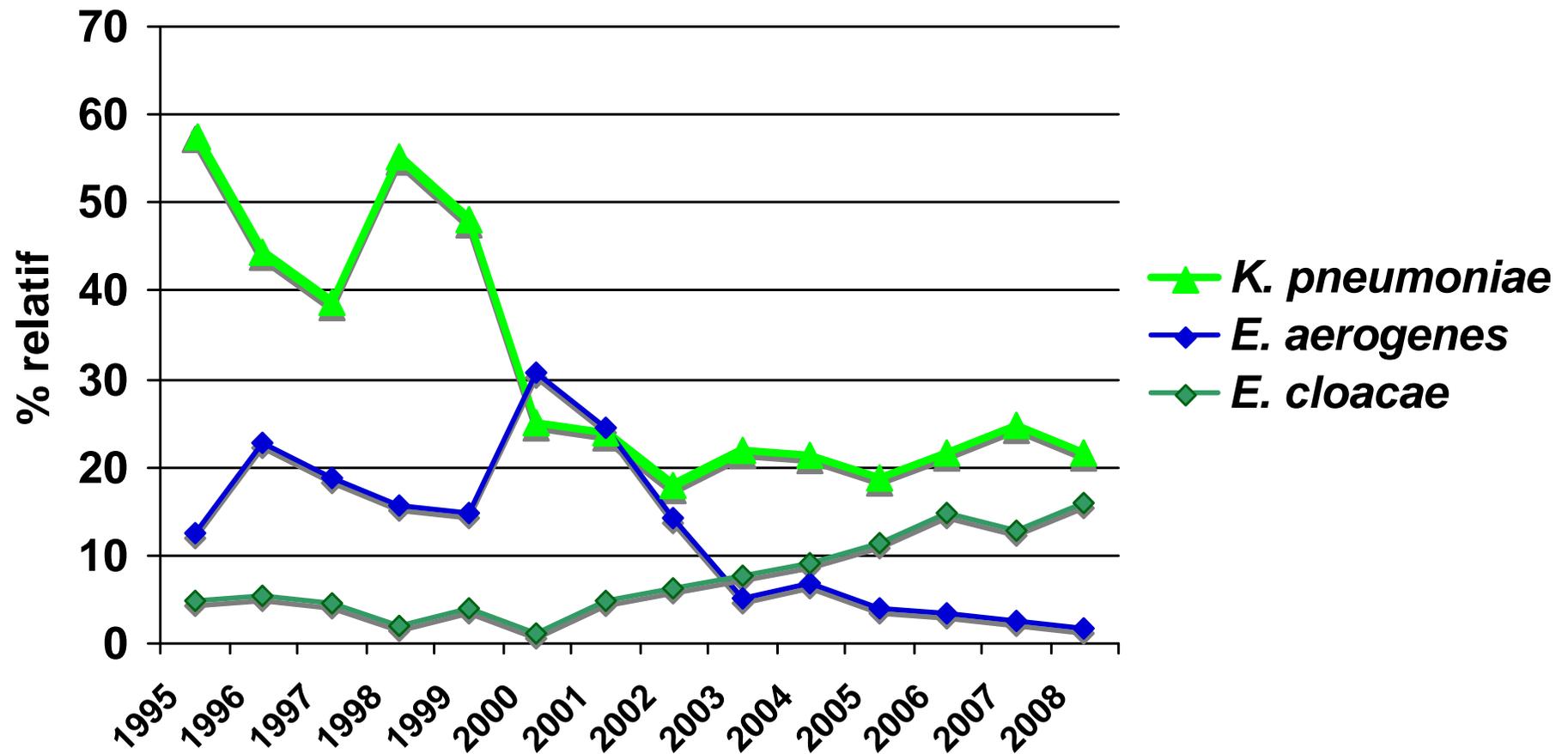
Co-résistance : sensibilité de *E. coli* à la ciprofloxacine selon la sensibilité à l'amoxicilline (Col-BVH 1996-2009)



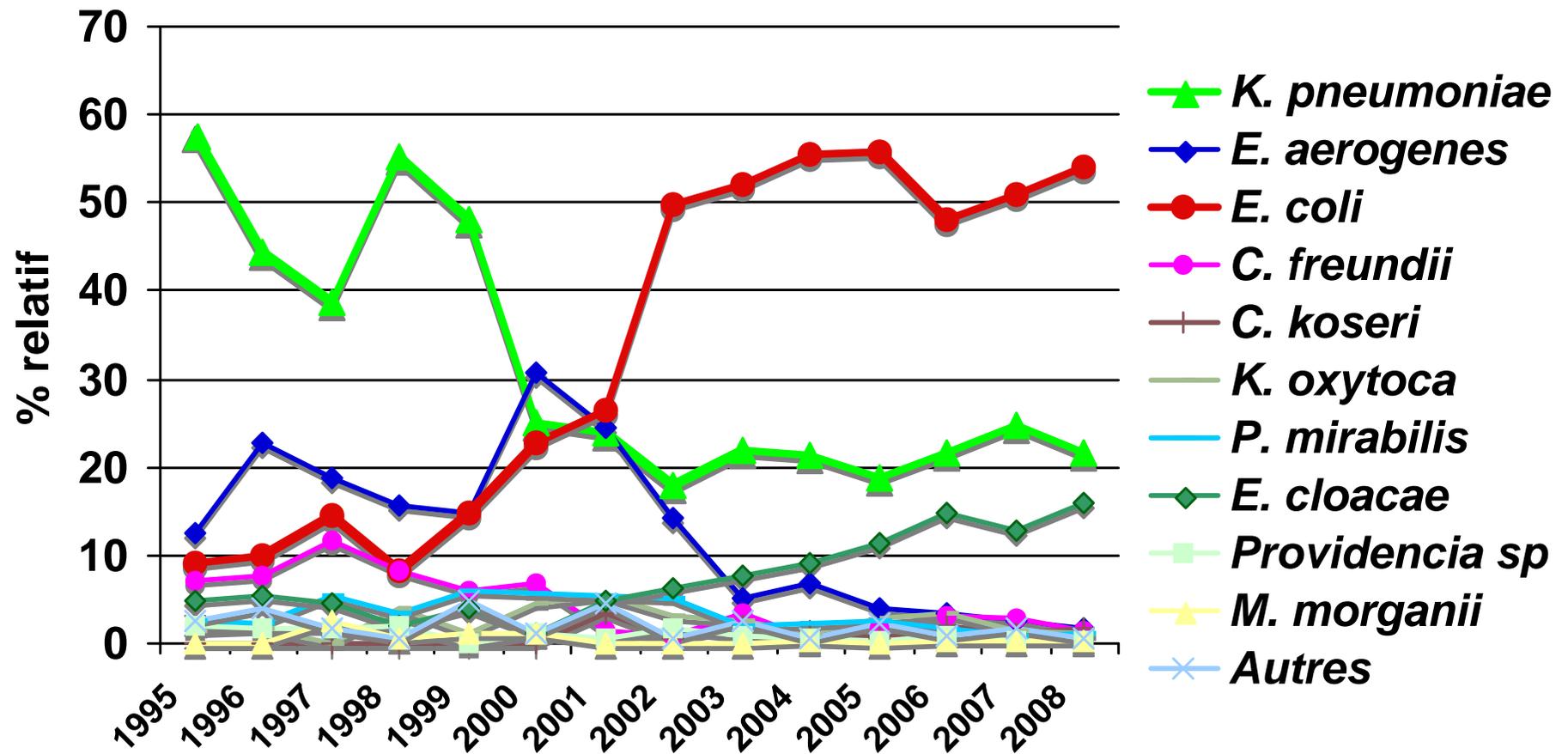
Distribution relative des entérobactéries productrices de BLSE

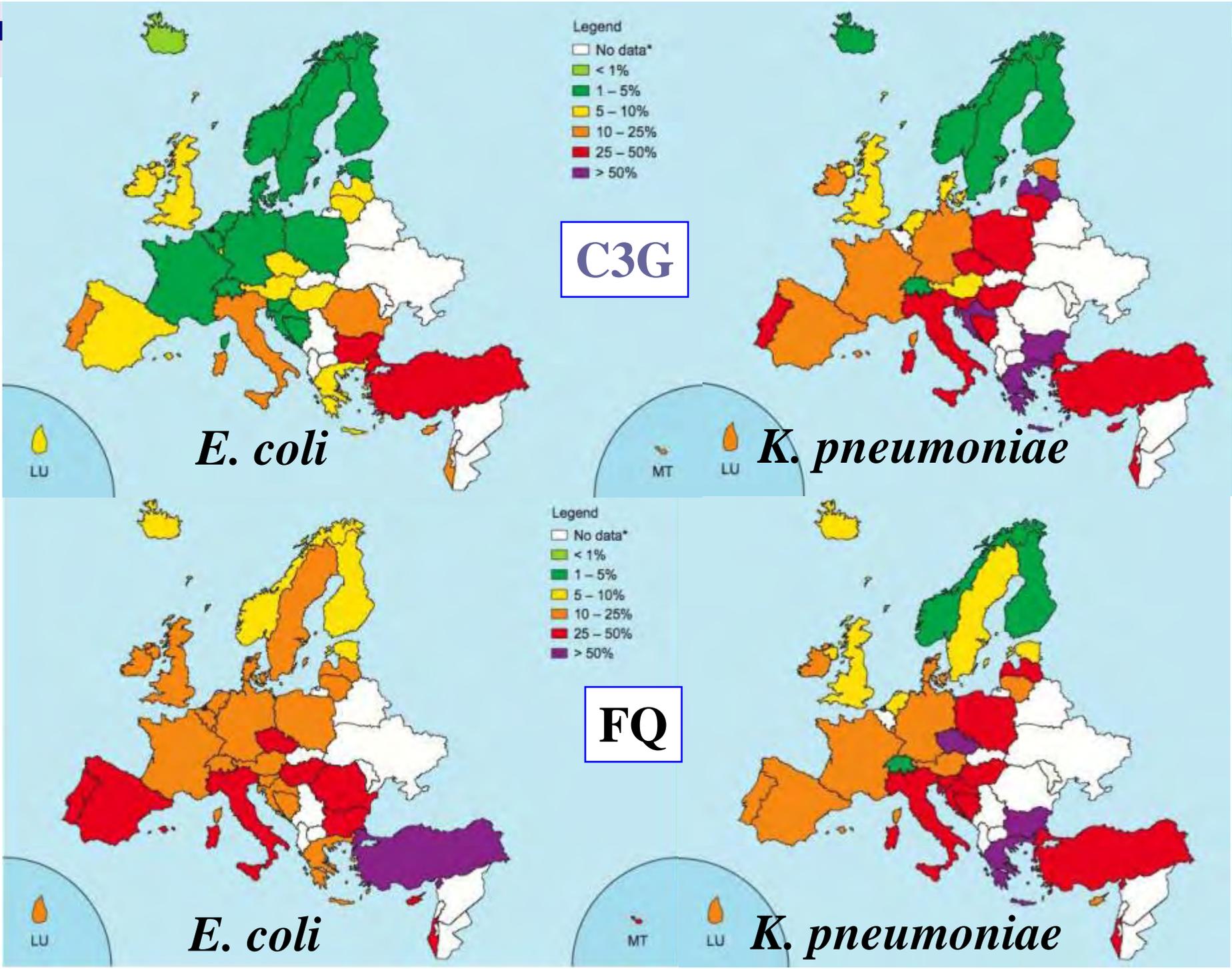


Distribution relative des entérobactéries productrices de BLSE



Distribution relative des entérobactéries productrices de BLSE





C3G

E. coli

K. pneumoniae

FQ

E. coli

K. pneumoniae



Autres beta-lactamases que les BLSE “classiques”

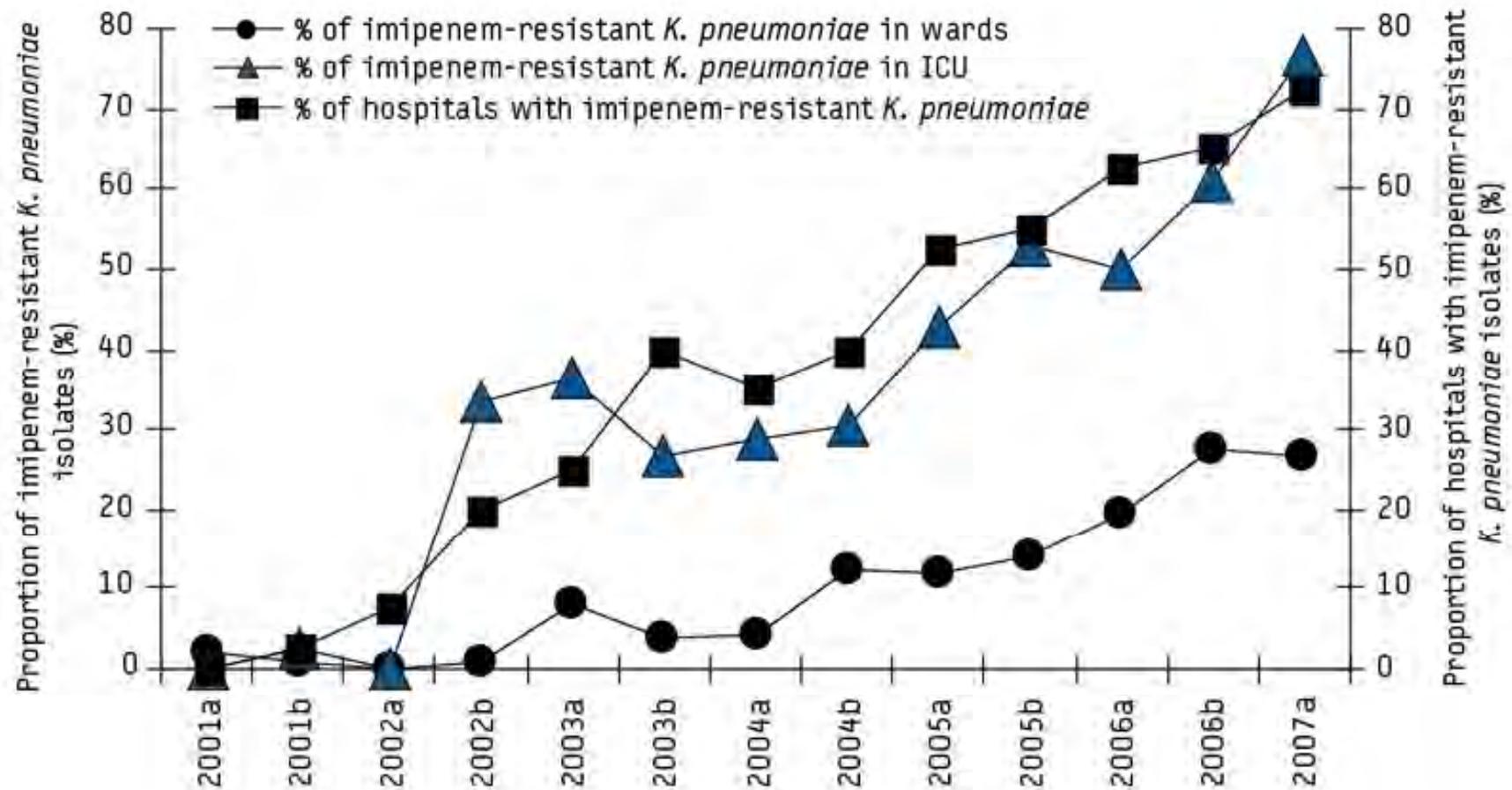
■ Carbapénémases

- Metallo-carbapénémases = class B (sensible à EDTA)
 - VIM, IMP
- Classe A (sensible à l'ac. clavulanique)
 - KPC
- Classe D - oxacillinase
 - OXA-48

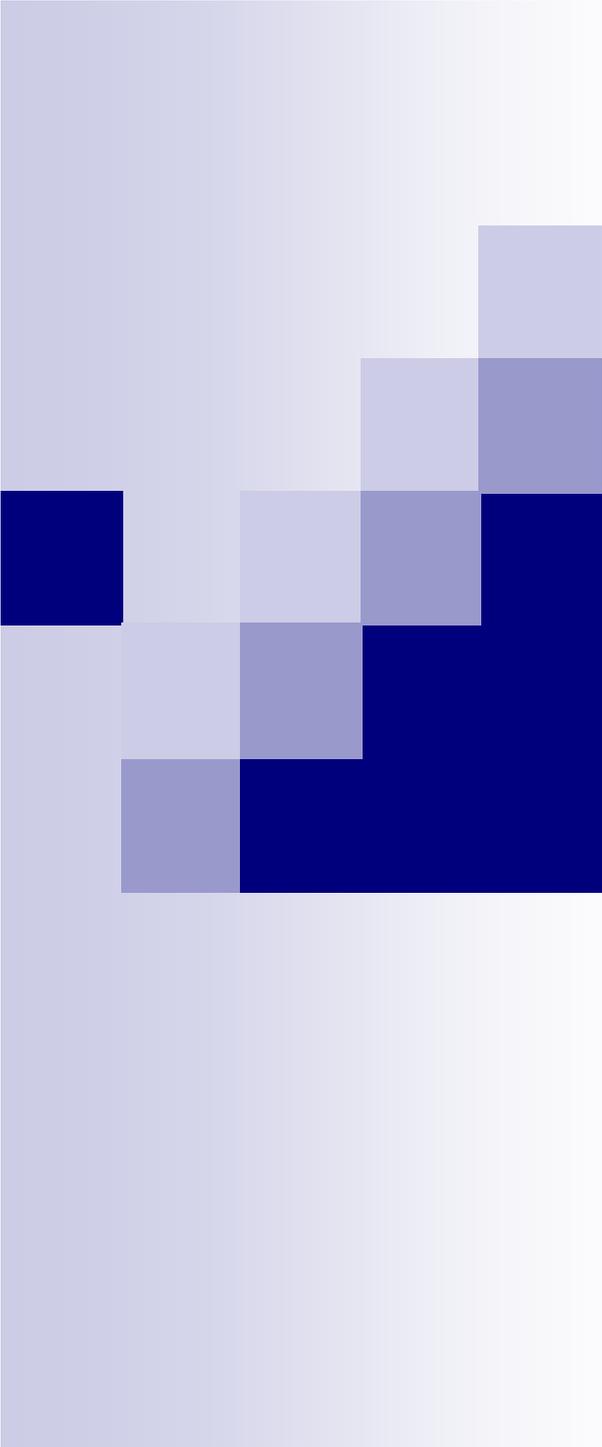
■ Céphalosporinases plasmidiques



VIM-1 *K. pneumoniae* en Grèce



Data from the Greek System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance (<http://www.mednet.gr/whonet>)



P. aeruginosa

Sensibilité de *P. aeruginosa* aux antibiotiques

■ Stabilité de la sensibilité depuis 2000

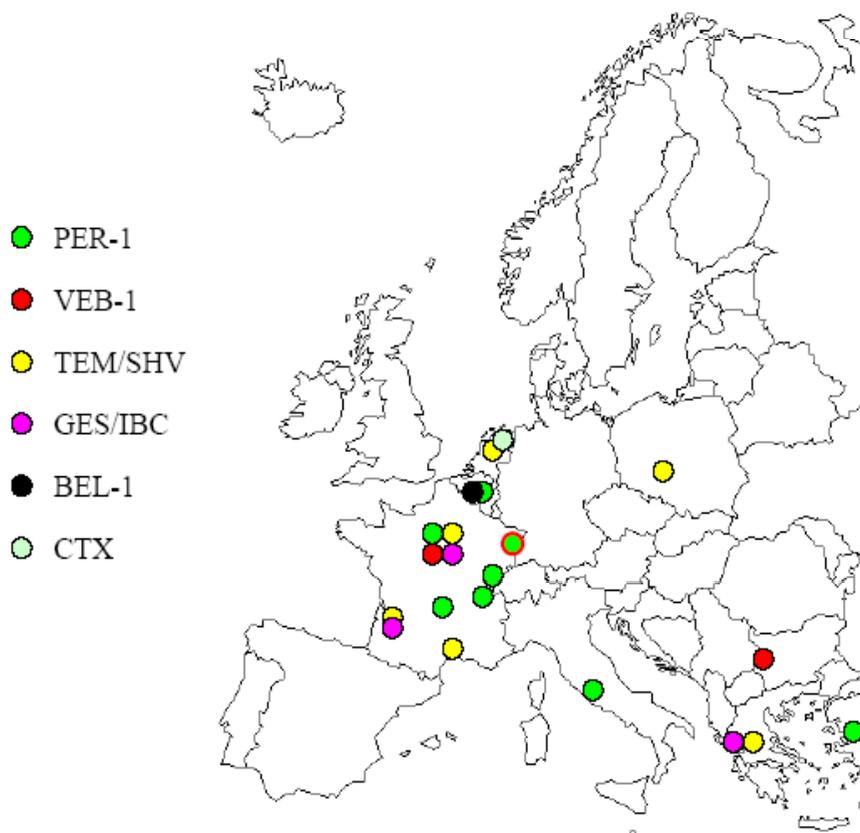
- Ticarcilline (60-65%)
- Ceftazidime (80-85%)
- Carbapénèmes (75-85%)
- Fluoroquinolones (65-75%)

B-lactamases à spectre étendu et carbapénémases chez *P. aeruginosa*

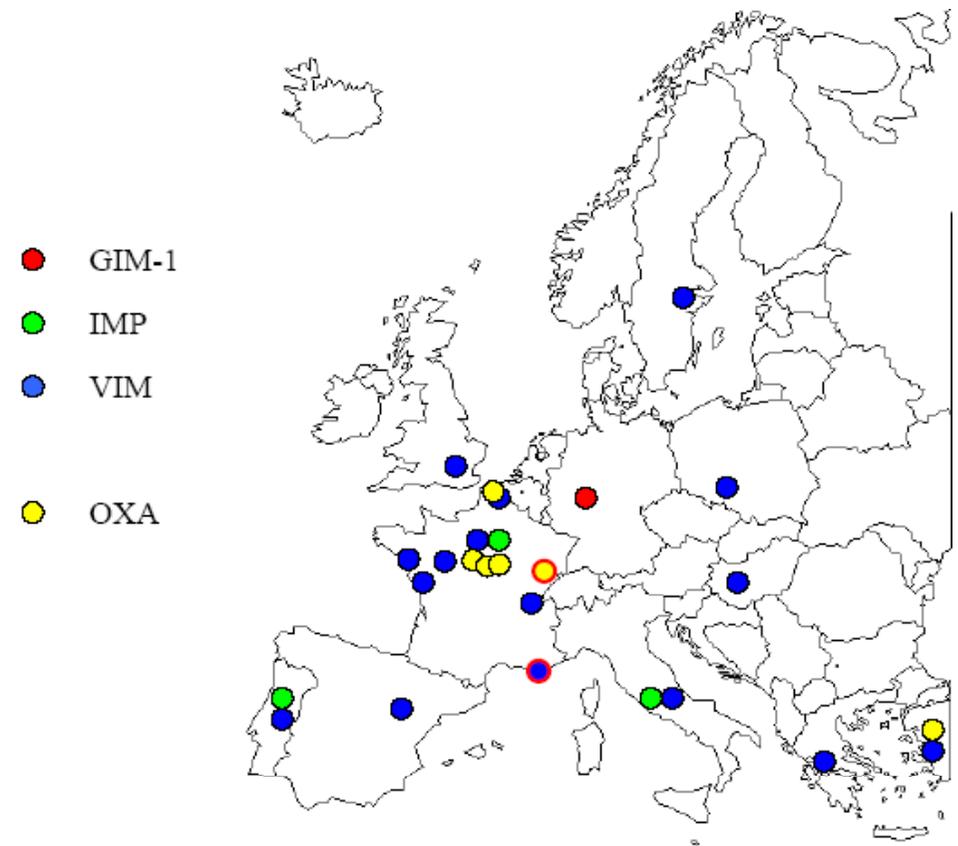
Classe de Ambler	TIC PIP	ATM	CAZ FEP	IMP
A – BLSE sensibles à l'acide clavulanique <i>PER-1, VEB-1, TEM/SHV, IBC, GES-1, GES-2, GES-9</i>				
B – Métalloenzymes sensibles à l'EDTA <i>VIM, IMP, GIM, SPM</i>				
D – Oxacillinases <i>OXA</i>				

Présence de souches de *P. aeruginosa* BLSE+ en Europe

BLSE de classe A



BLSE de classe B



P. aeruginosa BLSE ou carbapénèmase+ : enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007

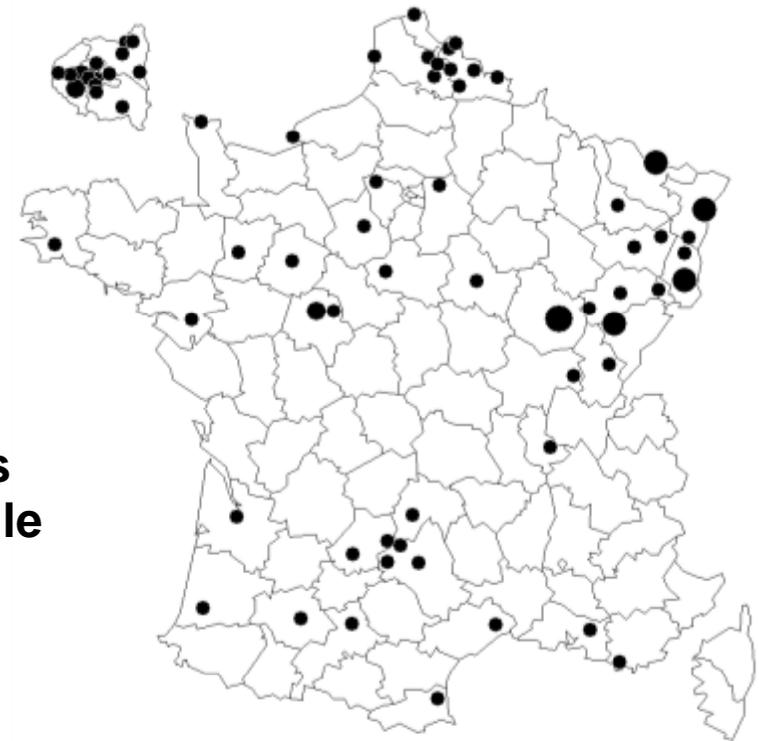
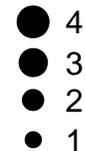
Matériels et méthodes

- Juin 2007
- Souches isolées de malades hospitalisés
 - Résistantes à la ceftazidime (CA-SFM)
- Méthodes
 - Vérification de la résistance à la Caz (CMI > 32 mg/L)
 - Détermination du point isoélectrique des β -lactamases
 - PCR et séquençage
 - PFGE
 - (CNR - Laboratoire associé *P. aeruginosa* - Besançon)

Résultats

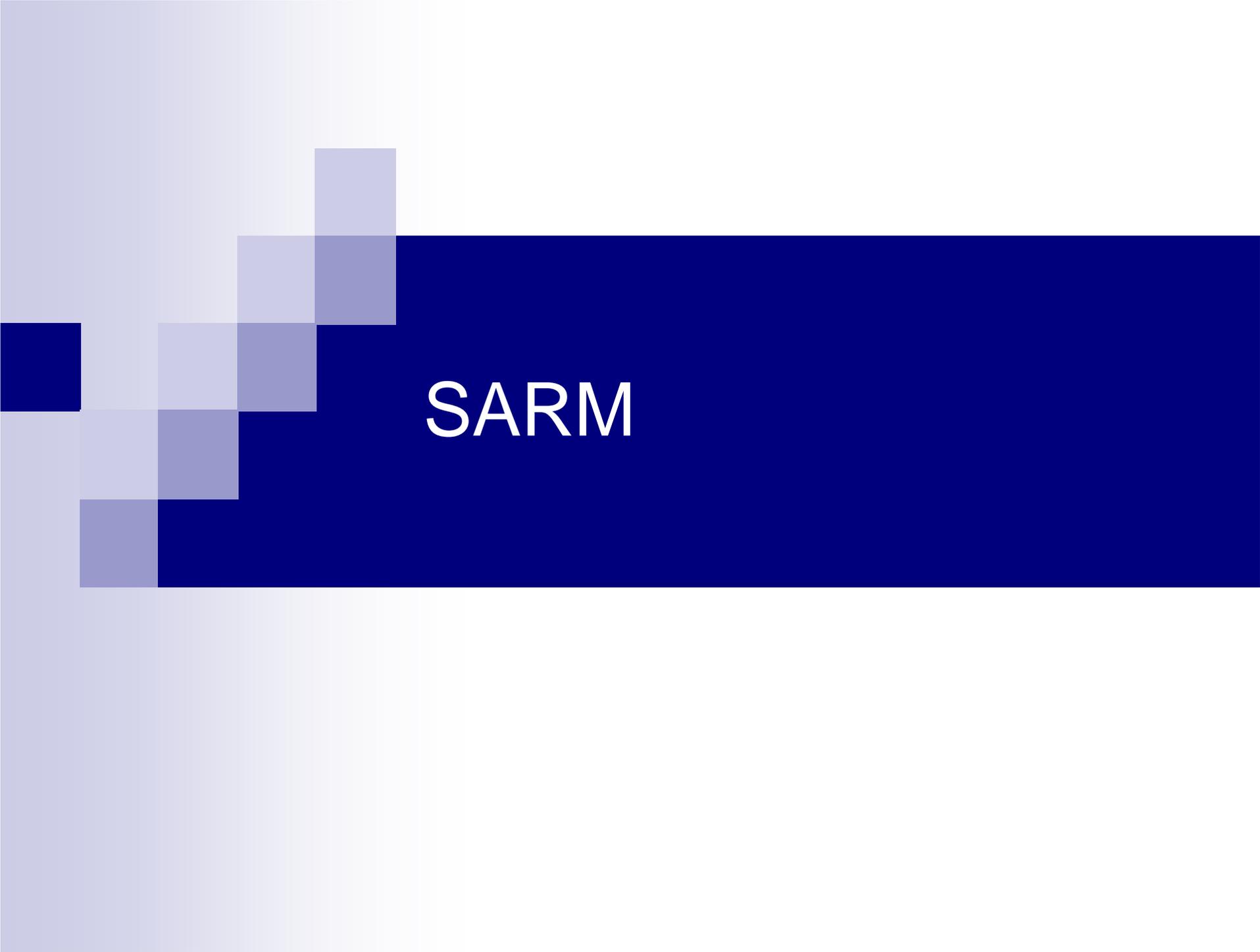
- 85 hôpitaux dont 20 CHU, 58 000 lits d'hospitalisation
- 2 200 souches isolées
 - 178 souches envoyées au CNR (8,0 %)
 - 143 souches CAZ-R (6,5%)
 - Incidence 0,1 pour 1000 JH

**Nombre de centres
participants par ville**



Conclusions

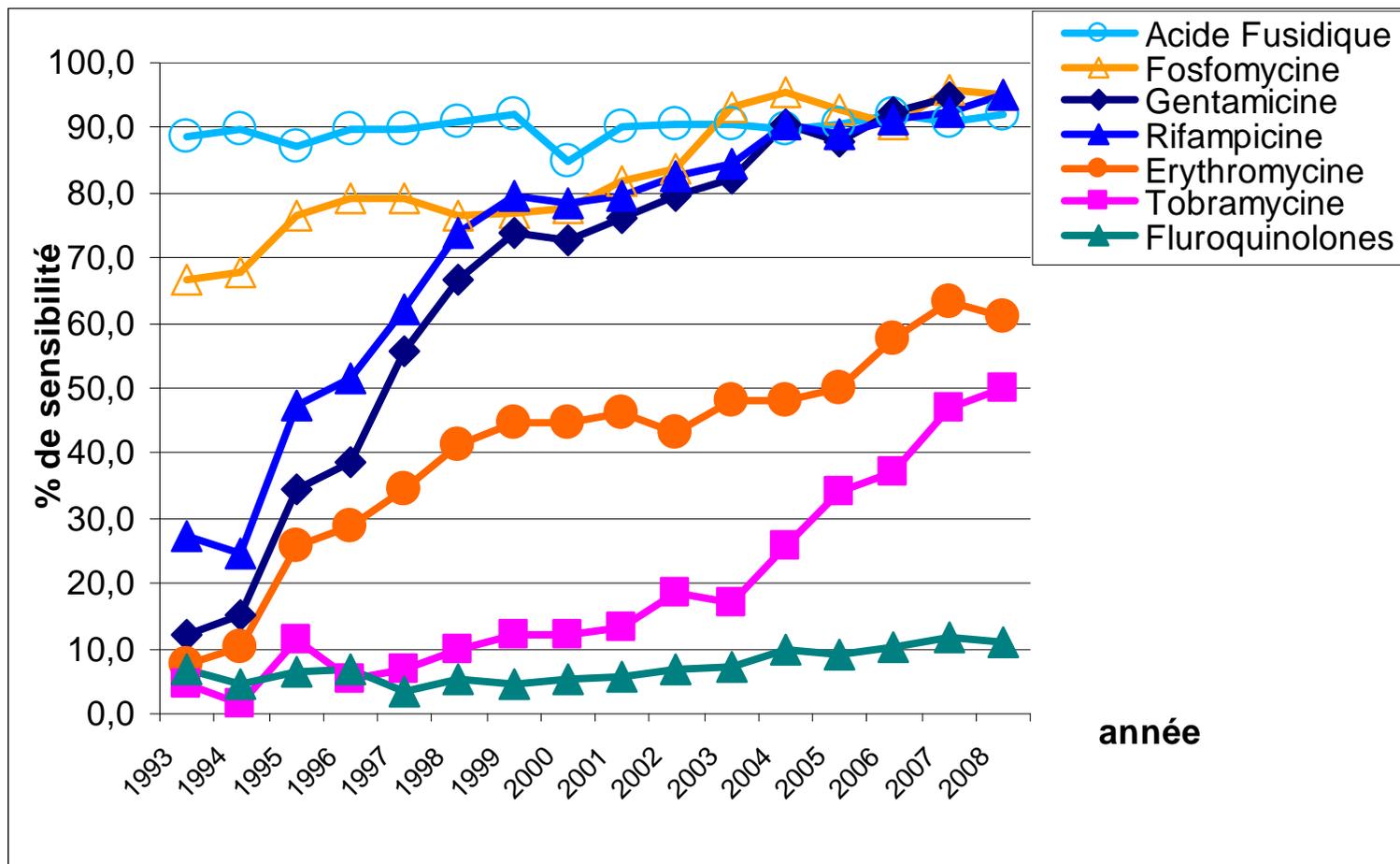
- **Fréquence des BLSE faible chez *P. aeruginosa***
 - 7,7 % des souches résistantes à la ceftazidime
 - 0,5 % de l'ensemble des souches
- **Fréquence des carbapénémases très faible chez *P. aeruginosa***
 - 1,4 % des souches résistantes à la ceftazidime
 - 0,1% de l'ensemble des souches
- La résistance à la ceftazidime est très majoritairement liée à la surproduction d 'AmpC
- La résistance à l'imipénème est très majoritairement liée à la perte de la porine OprD
- **Grande diversité clonale (PFGE) des souches**
- Souches productrices de BLSE rares mais épidémiques

The image features a dark blue horizontal bar on the right side. To its left is a grid of squares in various shades of blue and purple, arranged in a stepped pattern. The word "SARM" is written in white, bold, sans-serif capital letters on the dark blue bar.

SARM

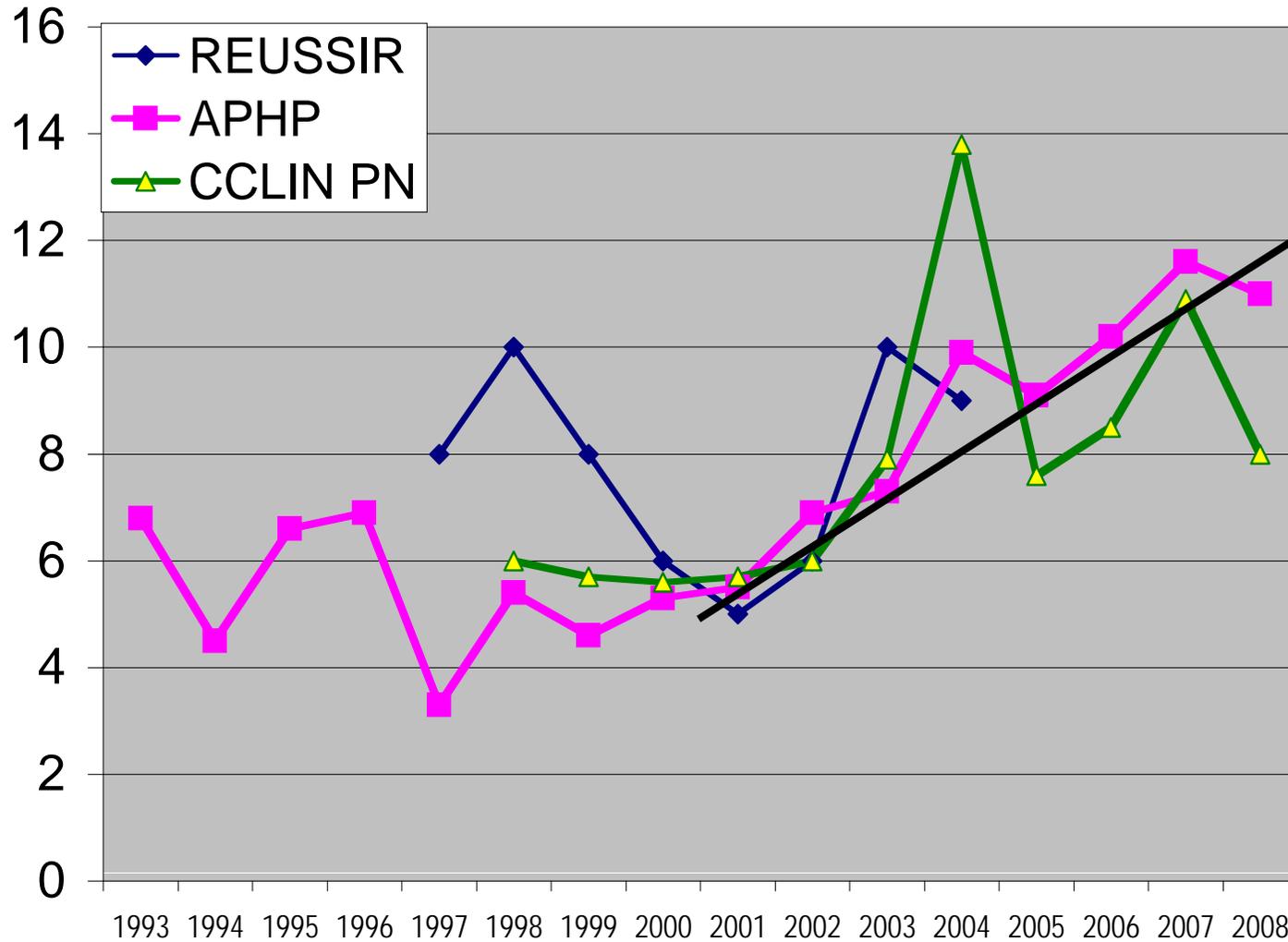
SARM : retour à la sensibilité aux antibiotiques autre que la méticilline

(collégiale de Bactériologie de l'APHP)



SARM : sensibilité aux fluoroquinolones

% de SARM sensibles aux fluoroquinolones



Nombre de souches
moyen par année:
REUSSIR : 3 000
APHP : 2 000
CCLIN PN : 2 500



MMWR™

Weekly

August 20, 1999 / 48(32);707-710

Weekly

August 20, 1999 / 48(32);707-710

Four Pediatric Deaths from Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* -- Minnesota and North Dakota, 1997-1999

JAMA®

The Journal of the American Medical Association

Copyright 2001 by the American Medical Association. All Rights Reserved. Applicable
FARS/DFARS Restrictions Apply to Government Use. American Medical Association, 515
N. State St, Chicago, IL 60610.

Volume 286(10)

12 September 2001

pp 1201-1205

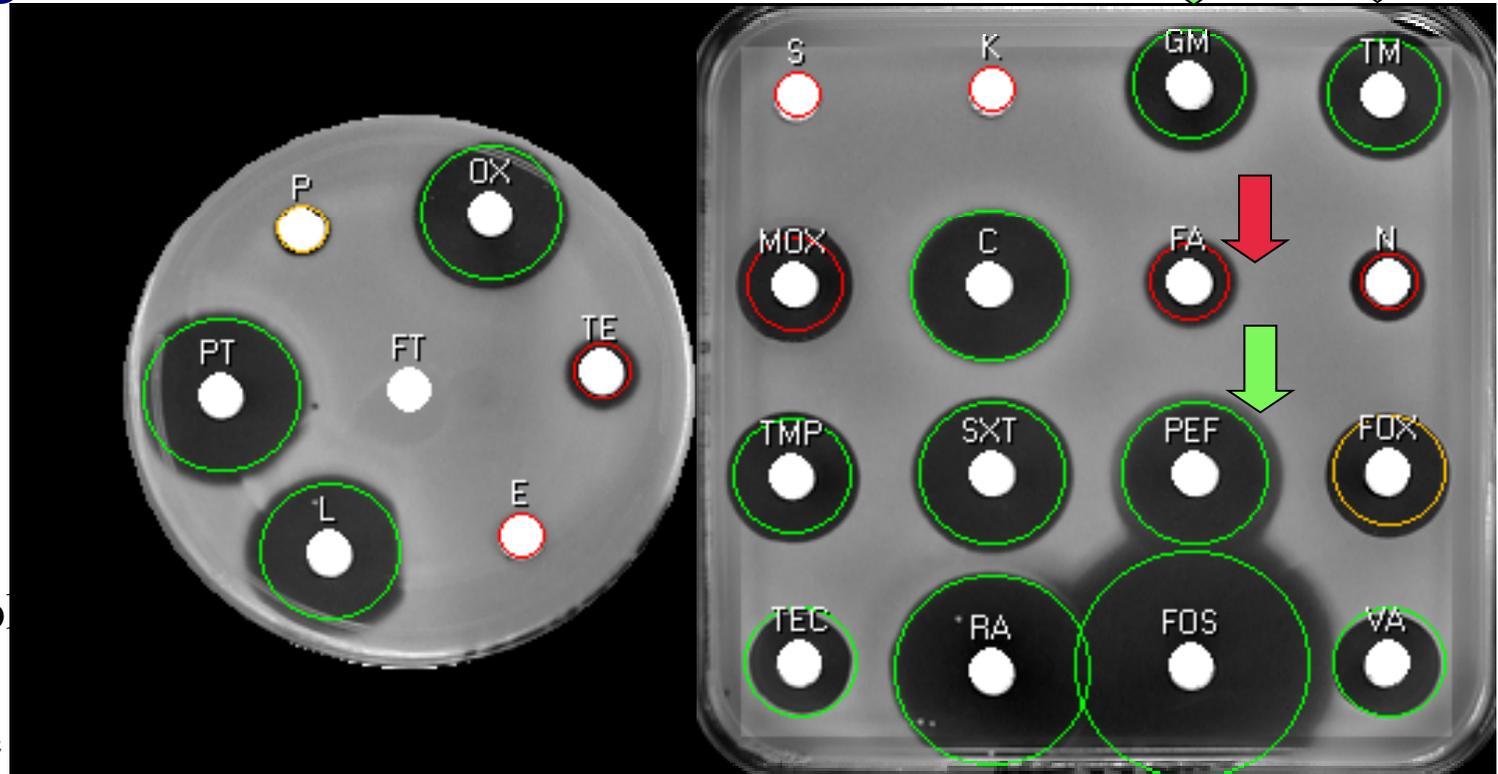
Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Rural American Indian Community

[Original Contribution]

Groom, Amy V. MPH; Wolsey, Darcy H. MPH; Naimi, Timothy S. MD, MPH; Smith, Kirk DVM, PhD; Johnson, Sue MS; Boyd, Dale MS; Moore, Kristina A. MD, MPH; Cheek, James E.

SARM-PVL typique européen : ST80

P: penicilline G
OX: oxacilline
Fox: cefoxitine
Va: vancomycine
L: lincomycine
E: érythromycine
Pt: pristinamycine
Tet: tetracycline
FA: ac. fusidic
C: chloramphenicol
PEF: pefloxacine
Sxt: cotrimoxazole
Ft: furanes
RA: rifampicine
TM: tobramycine
GM: gentamicine
FOS: fosfomycine



Résistance **hétérogène** à la méticilline (mais FOX <23 mm)
Sensibilité aux fluoroquinolones, tobramycine, gentamicine
Résistance à la kanamycine, acide fusidique (+/- tétracyclines)



Pathologie associée au SARM-PVL



Non spécifique de SARM
Mais de PVL

SARM-TSST1

Encore un nouveau SARM !

- TSST1 détectée chez SARM en **France en 2003**
- Infections communautaires ou nosocomiales
 - Infections nécrotiques
 - Choc
 - ++ enfants (dans les premières publications)
- 2 clones
 - [*agr2*, *SCCmec IV*]
 - [*agr3*, *SCCmec IV*]
- France - Suisse - Japon - New-York



Toxic Shock Syndrome Toxin 1 = TSST-1

- **Connue chez SASM depuis 1978**

- **Symptomatologie**
 - **Choc toxinique**, fièvre, rash chez femmes utilisant un certain type de tampon hygiénique (Todd, lancet 1978)
 - Scarlatine
 - Infection éruptive+choc du nouveau né

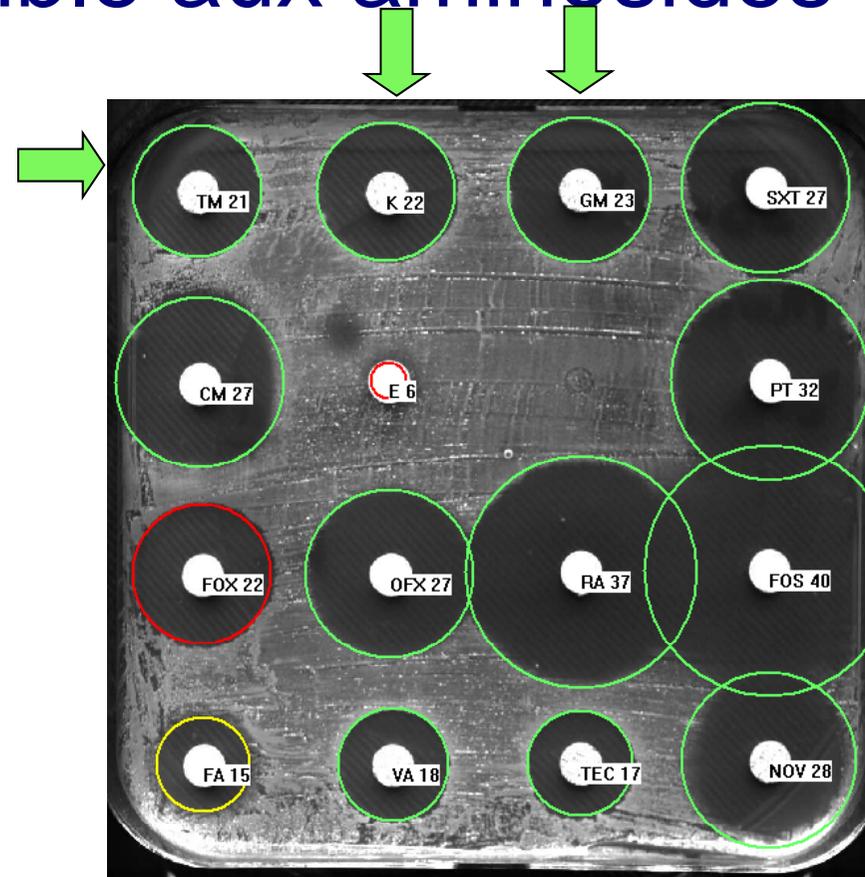
- **France**
 - 2002-2003: SASM TSST dans + de 42 villes de France (Durand, JCM 2006)
 - 2004-2006 : +275% dans les hémocultures - Réseau Hygiène du Centre (van der Mee-Marquet JCM 2007)

SARM TSST1 « typique »



S. aureus ayant une **résistance hétérogène** à la méticilline
sensible aux fluoroquinolones (PEF), à la gentamicine (GM)
résistant à la kanamycine (K) et à la tobramycine (TM) (et [dia TM]<<[dia K] le + souvent)
 et à l'ac. fusidique (FA)

SARM TSST1 sensible aux aminosides



S. aureus ayant une **résistance hétérogène** à la méticilline

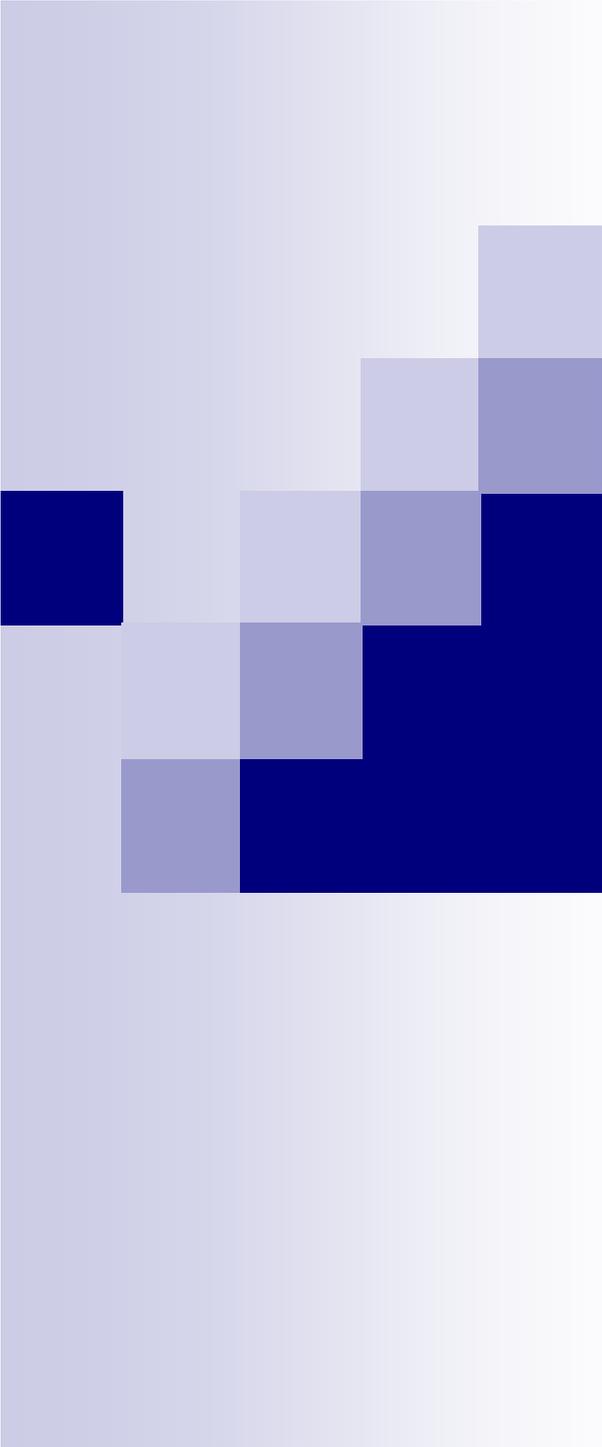
sensible aux fluoroquinolones (PEF), à la gentamicine (GM) à la kanamycine (K) et à la tobramycine (TM)

résistant à l'ac. fusidique (FA)

ONERBA - SARM producteurs de toxines

Type de	2004		2008	
<i>S. aureus</i>	N	(%)	N	(%)
Total souches	13840	(100,0)	34970	(100,0)
SARM	3901	(28,2)	7253	(20,7)
SARM-PVL	58	(1,4)	93	(1,3)
SARM-TSST	-	-	198	(2,7)

SARM-PVL : stable 2004-2008
 SARM-TSST-1 : = 2x SARM-PVL



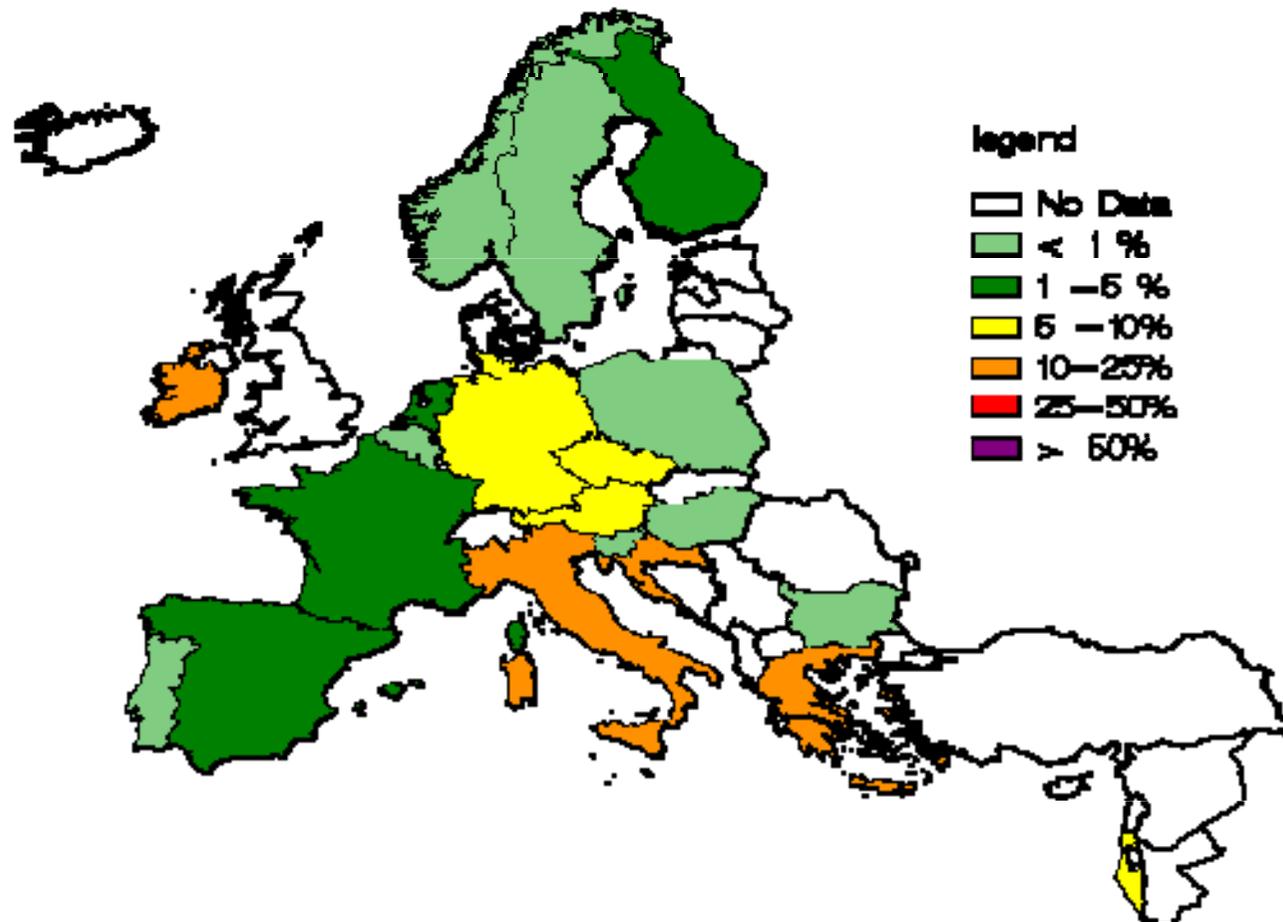
Entérocoques résistants aux glycopeptides

ERV



Bactériémies à *Enterococcus faecium* (% VRE) en Europe (EARSS) 2002

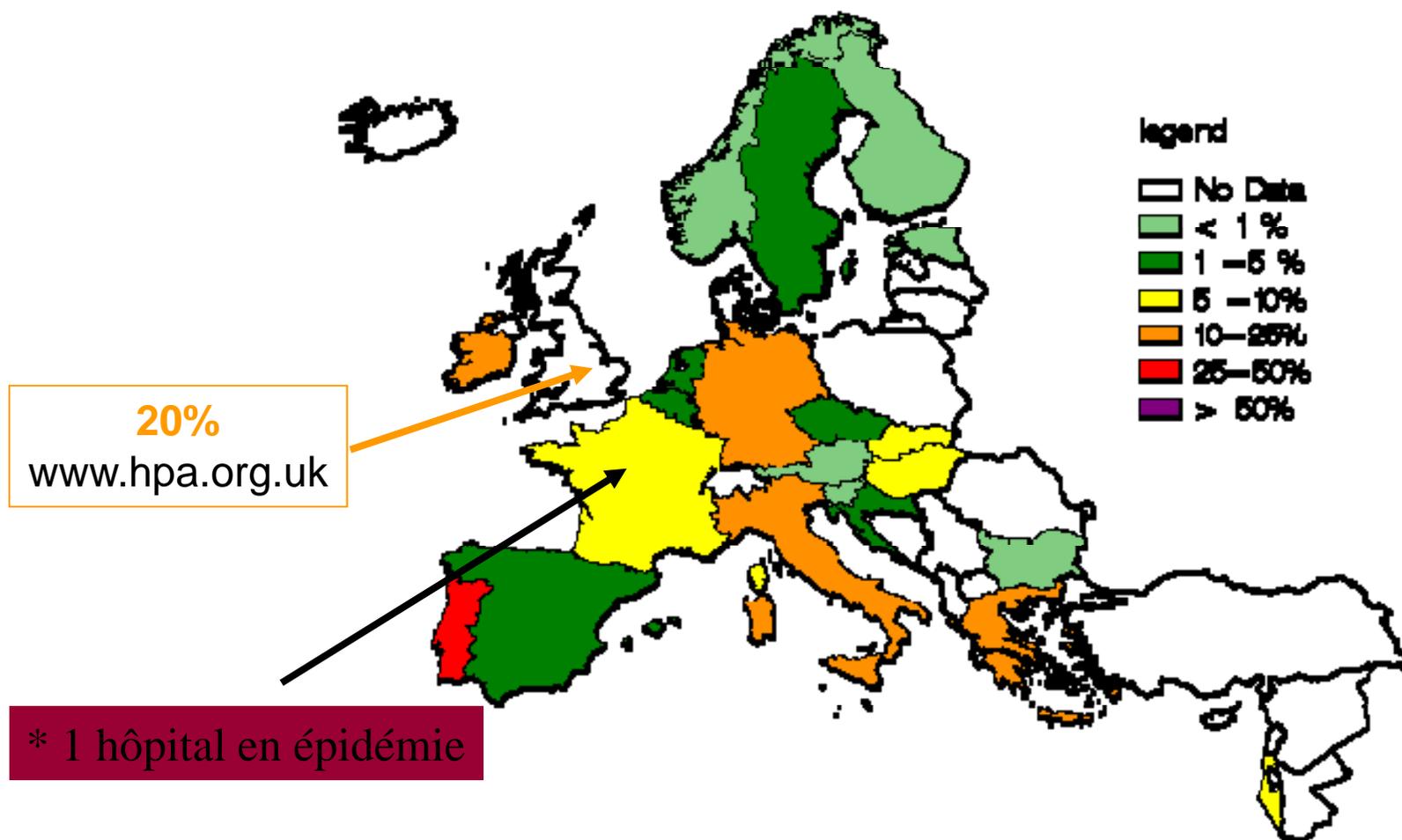
Proportion of Glycopeptides non susceptible *E. faecium* isolates in participating countries in 2002
(c) ECDC





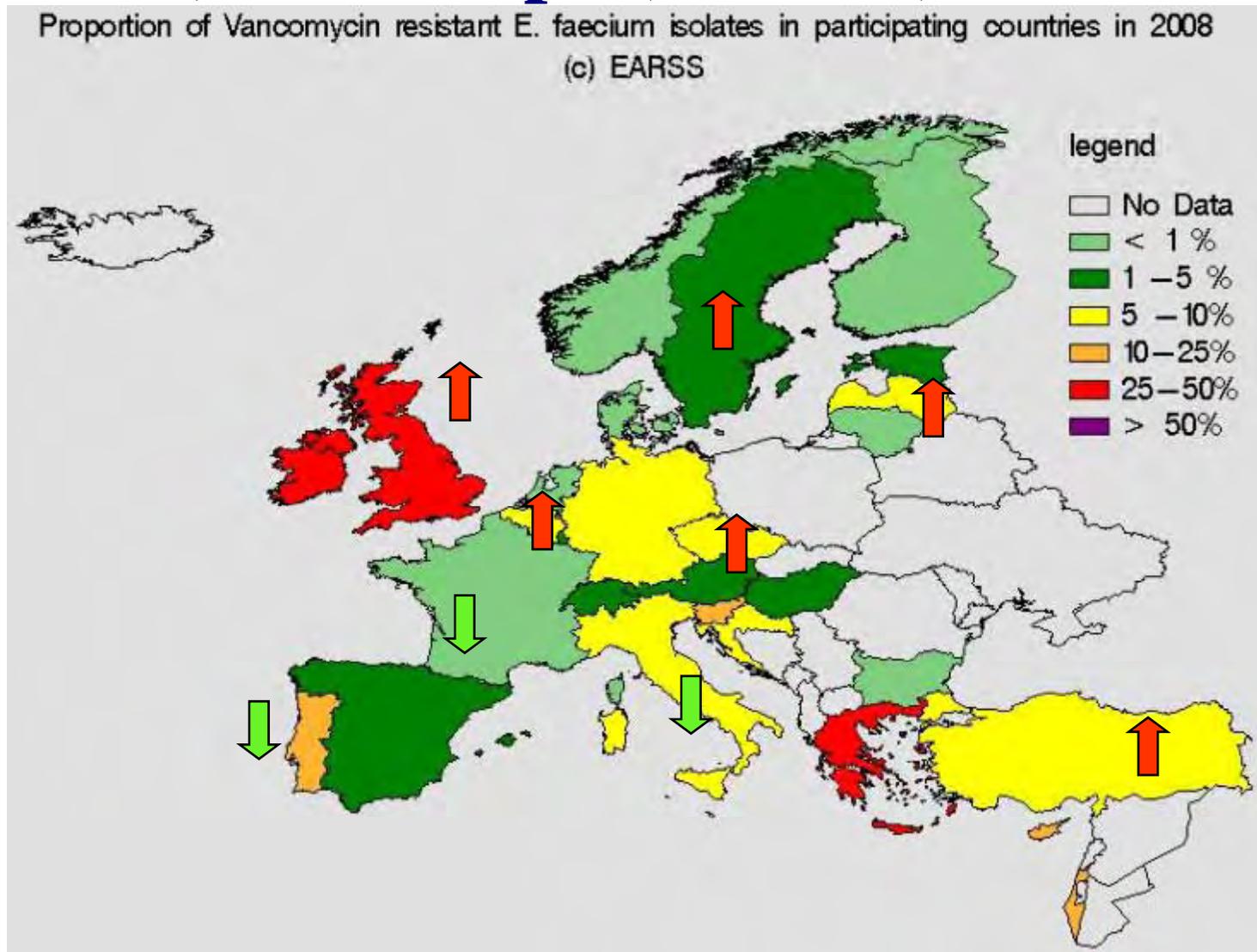
Bactériémies à *Enterococcus faecium* (% VRE) en Europe (EARSS) 2004

Proportion of Glycopeptides non susceptible *F. faecium* isolates in participating countries in 2004
(c) EARSS





Bactériémies à *Enterococcus faecium* (% VRE) en Europe (EARSS) 2008





Fréquence du portage digestif d'ERV dans les hôpitaux en France en 2006

■ Enquête multicentrique ONERBA

- 76 laboratoires
- 4200 malades

■ Moyenne de portage digestif : 0,30%

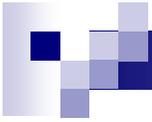
- **0,58%** parmi les suspects de *C. difficile*
- **0,17%** parmi les malades de réanimation
- **0%** parmi les malades d'hématologie



Et NDM1

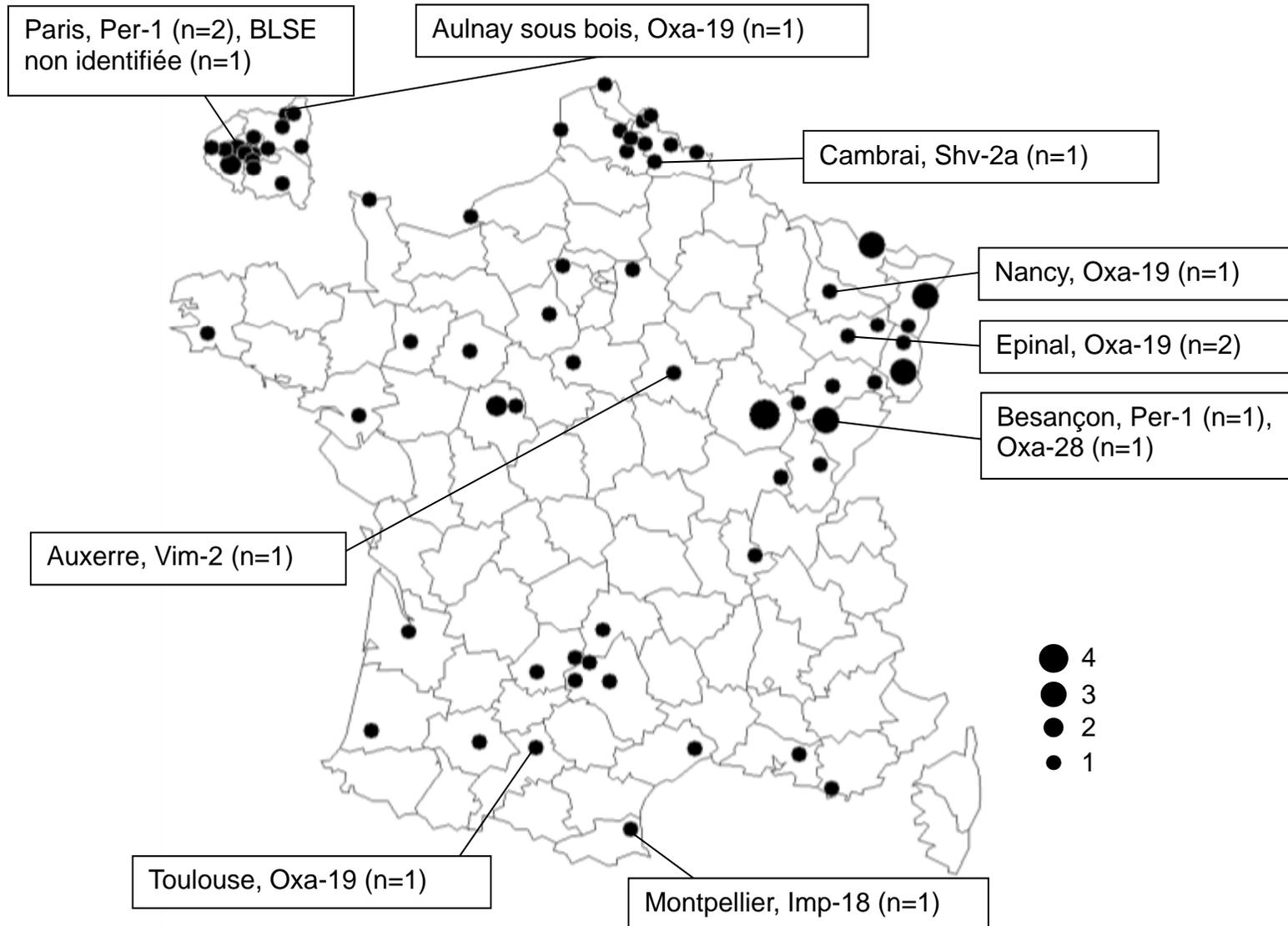
- Oui il y a eu des cas ...
- Et alors !!
- Si ce n'est pas NDM1, ce sera un autre mécanisme émergent pouvant provenir en particulier de pays du sud
- => le plus difficile = prévenir l'émergence
 - Bon usage des antibiotiques
 - Eviter la transmission croisée





Identification des β -lactamases

- 142 souches/143 surproductrices de AmpC



Résultats

- OXA-19
 - Même clone en Lorraine (n=3)
 - Épidémie au CHU de Nancy (n=10)
 - Difficilement détectable en routine
 - Pas ou peu de synergie avec clavulanate
 - Inhibée par la cloxacilline
- OXA-28
 - Épidémie au CHU de Besançon (n=9)
 - Pas ou peu de synergie avec clavulanate
- Détection
 - CAZ/clavulanate très rapproché (moins de 1 cm)

