



# Les BMR s'expriment à l'hôpital et en ville

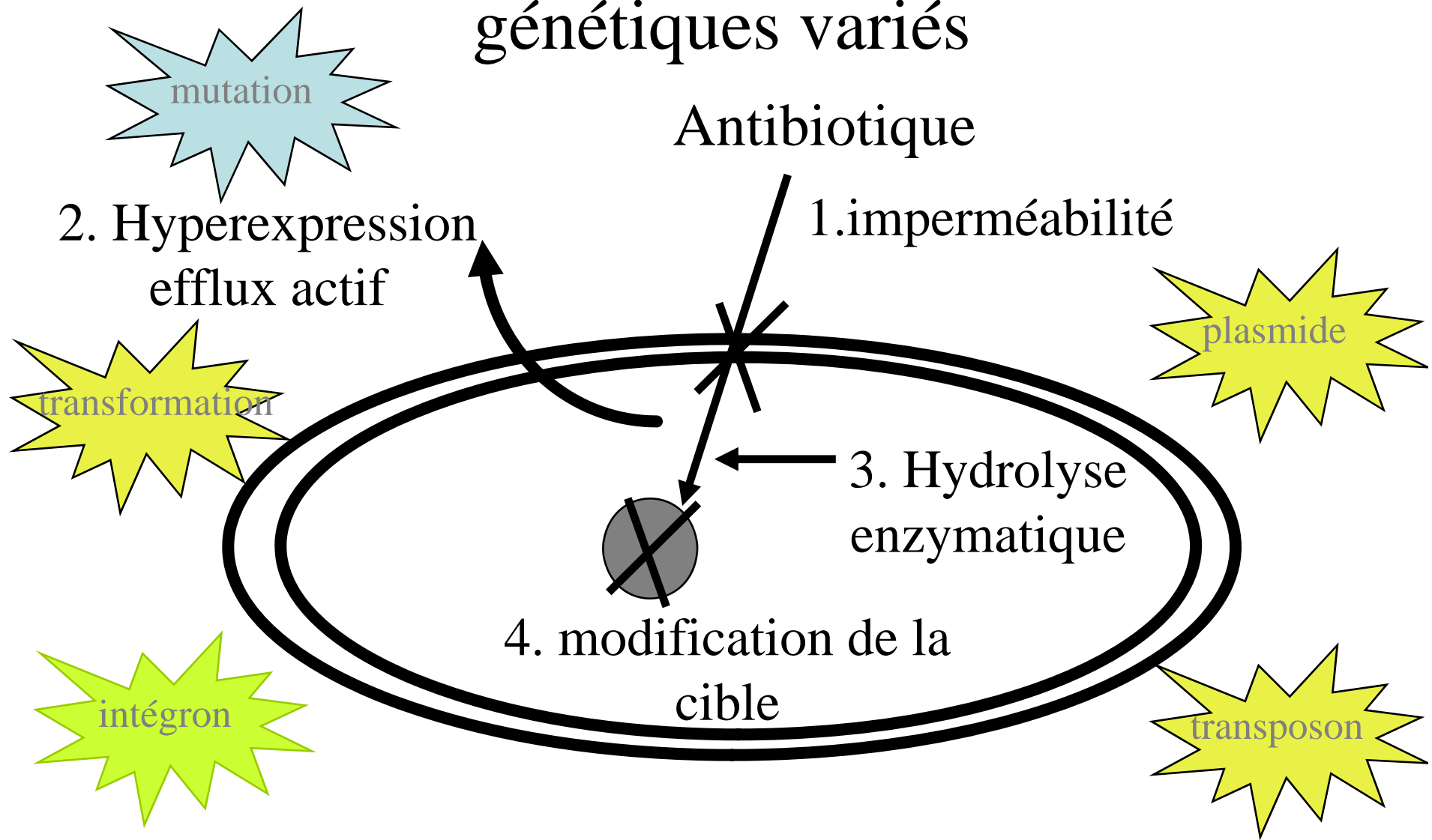
Jean-Didier CAVALLO

Ecole du val-de-Grâce

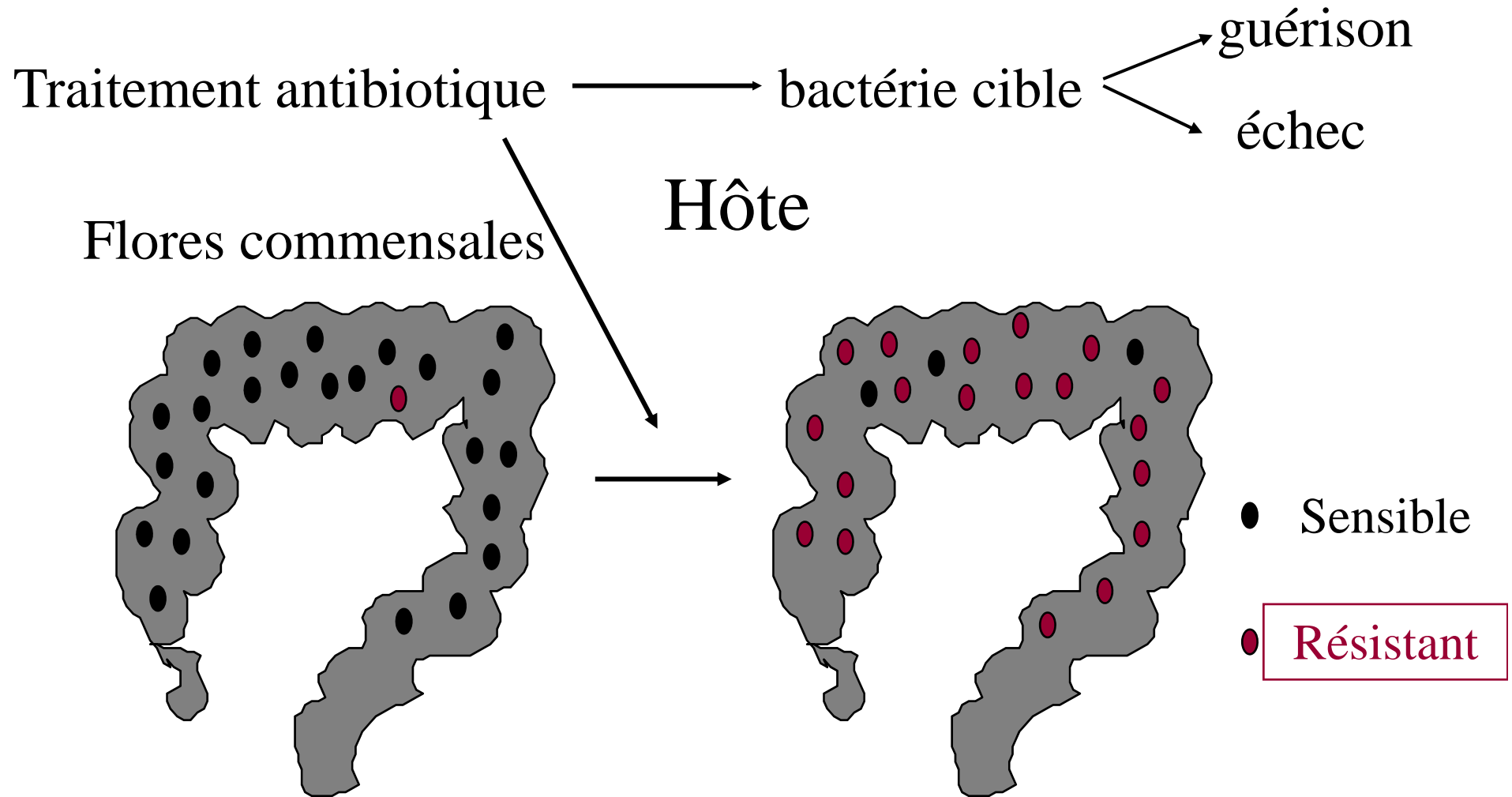
# Délai entre introduction des antibiotiques et apparition des résistances acquises

Antibiotique	Années	
	mise sur le marché	résistances acquises
pénicilline	1943	1945 ( <i>S. aureus</i> )
streptomycine	1947	1947
tétracycline	1952	1956
méthicilline	1960	1961 ( <i>S. aureus</i> )
acide nalidixique	1964	1966
gentamicine	1967	1969
vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
céfotaxime	1981	1981-1983
linézolide	2000	1999 ( <i>E. faecium</i> )
daptomycine	2003	1991 ( <i>S. aureus</i> )

# Des mécanismes de résistance et outils génétiques variés



# Pression de sélection antibiotique



# Impact des traitements par les antibiotiques

- Altération flores commensales
  - réduction de la résistance à la colonisation
    - favorise l'implantation d'espèces résistantes
- Développement des résistances acquises

# Antibiotique sélecteur

- Peut induire des résistances croisées
  - un mécanisme de résistance unique peut toucher une ou plusieurs familles d'antibiotiques
    - une seule famille : hydrolyse enzymatique, modification de cible
    - plusieurs familles : imperméabilité, efflux
- Peut induire des résistances associées
  - plusieurs mécanismes associés dans une souche
  - génétiquement indépendants
  - regroupés sur des éléments génétiques mobiles

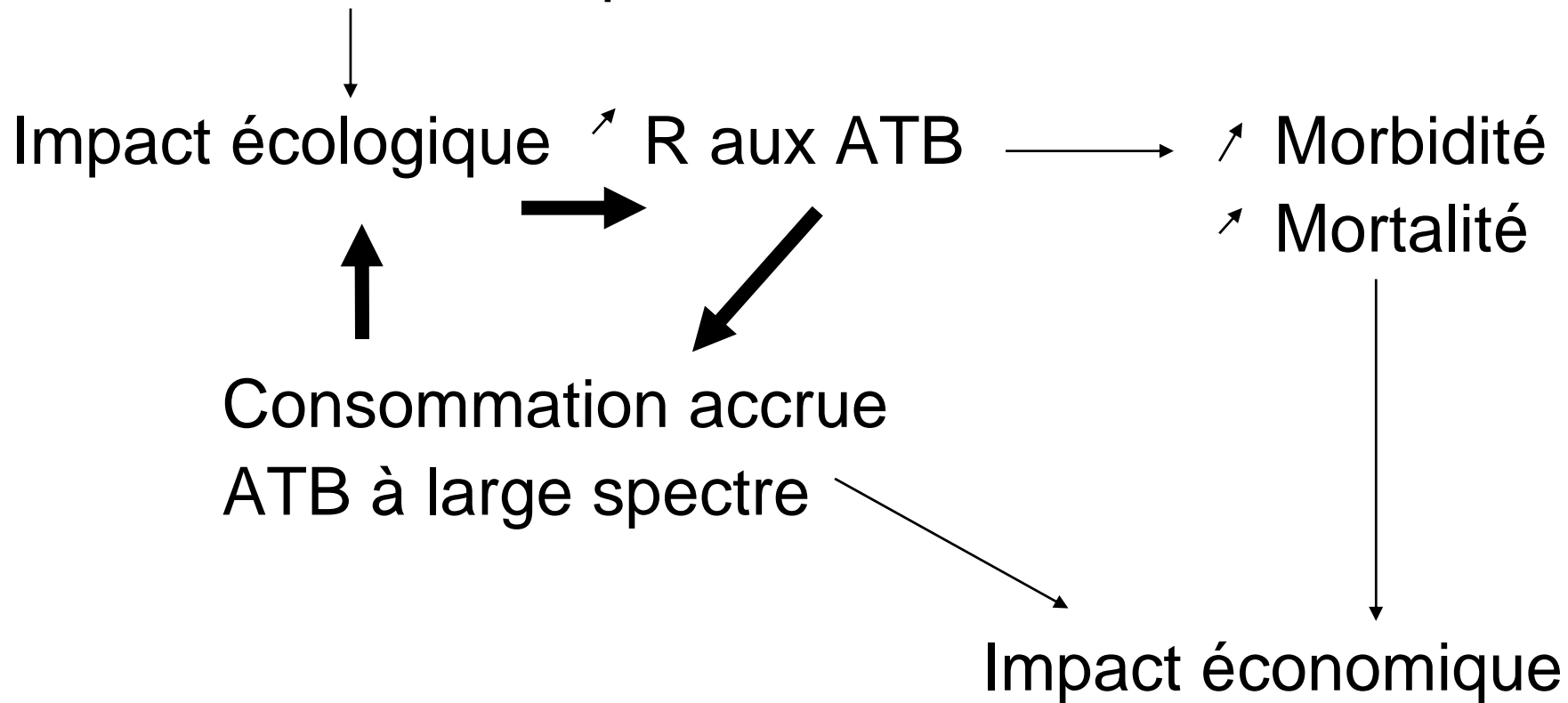
Ou cumuler.....

# Associations de résistances acquises chez *P. aeruginosa*

Tic	Pip	Caz	fréquence	% de souches I+R			
				Imp	Tm	An	Cip
S	S	S	62 %	5	5	3	14
I/R	S	S/I	16 %	27	22	15	46
I	I/R	S	6 %	25	50	29	68
R	R	R	4 %	75	69	62	75
R	I	I	2 %	36	36	14	64
R	R	S	2 %	30	100	80	80
R	R	I	5 %	59	77	50	77

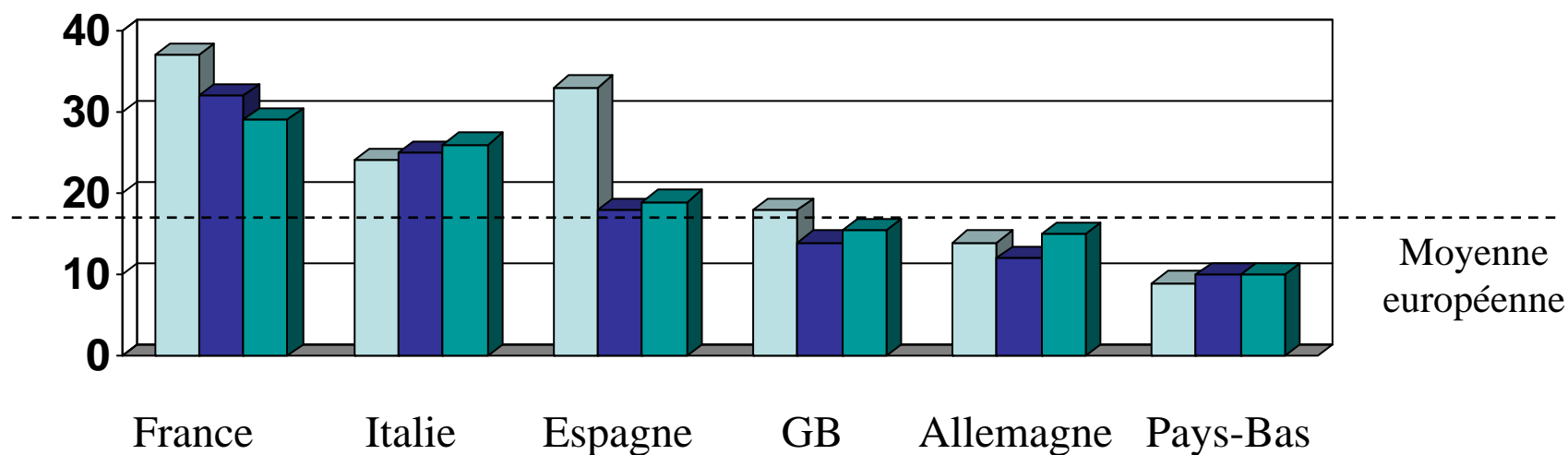
# Le cercle vicieux de la pression antibiotique

Traitement antibiotique





# Quantité totale d'antibiotiques utilisés dans la communauté en Europe en 1997, 2002 et 2005 (DDD/1000 habitants/jour)



*Cars O. Lancet 2001; 357: 1851-1853*

*Goossens H et al. Lancet 2005; 365: 579-587*

*Muller A et al. Euro Surveill 2007; 41: 3284*

# Diffusion des souches résistantes

- Rôle de la transmission croisée
  - rôle du manuportage +++
  - échanges ville-hôpital
    - continuité ville – hôpital
    - portages prolongés bactéries résistantes
- Un problème majeur
  - les cas groupés

# Bactéries multirésistantes

- « Une bactérie est multirésistante (BMR) lorsque, du fait de résistances naturelles et/ou acquises, elle n'est sensible qu'à un petit nombre de familles et sous-familles d'antibiotiques »

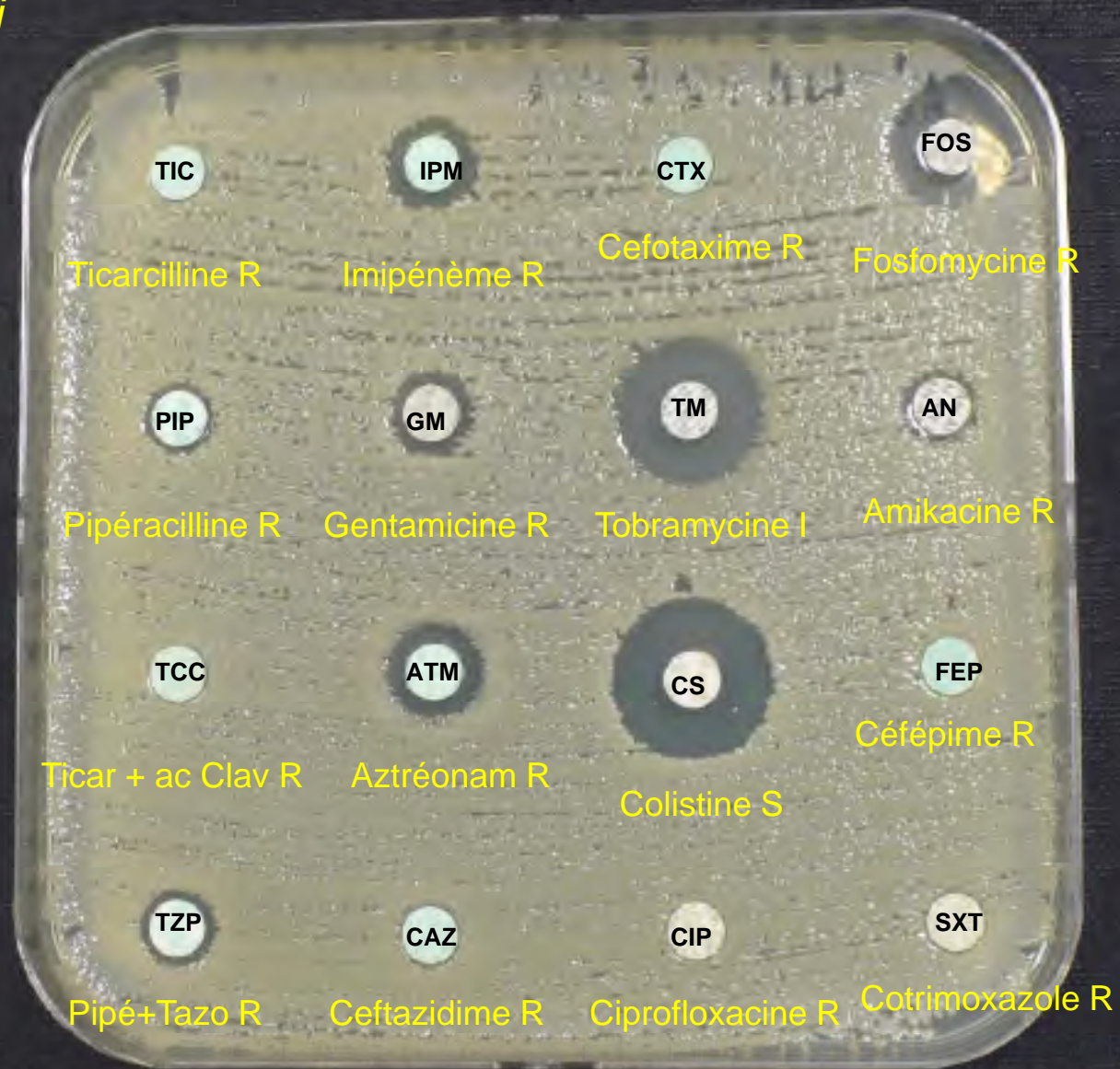
## BMR les plus fréquentes à l'hôpital

- *S. aureus* résistant à la méthicilline
- entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi
- *P. aeruginosa* résistant aux  $\beta$ -lactamines antipseudomonas
- *Acinetobacter baumannii*

## BMR les plus fréquentes en ville

- *S. aureus* résistant à la méthicilline
- *Escherichia coli* sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

*Acinetobacter baumannii*



# Les BMR

## causes fréquentes de colonisations et d'infections

*Flores commensales digestives ou cutané-muqueuses*

*- humaines et animales*

*- naturelles ou modifiées*

### **Communautaires**

Infections cutanées

Infections urinaires

Diarrhées

Infections intra-abdominales

### **Nosocomiales**

Infections cutanées

IUN

Bactériémies

Pneumopathies

ISO

# Principaux agents impliqués dans les IN (Enquête nationale de prévalence IN 2006)

Agents bactériens les plus fréquents	Total %	Place en fonction du type d'infection				
		IU	PN	ISO	IPTM	B
<i>Escherichia coli</i>	24,7	1	3	2	3	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	18,9	5	2	1	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,0	3	1	4	2	4
SCN	6,5	8	-	3	5	2
Entérocoques	6,4	2	-	5	7	5
<i>Proteus mirabilis</i>	3,5	4	-	8	4	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,5	6	8	9	8	6
Streptocoques	3,2	9	7 (Sp)	6	-	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	3,0	7	6	7	6	9
<i>Candida albicans</i>	2,7	9	5	10	9	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,3	-	9	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,2	10	-	-	-	-
<i>Clostridium difficile</i>	1,1	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter spp</i>	0,9	-	-	-	-	-

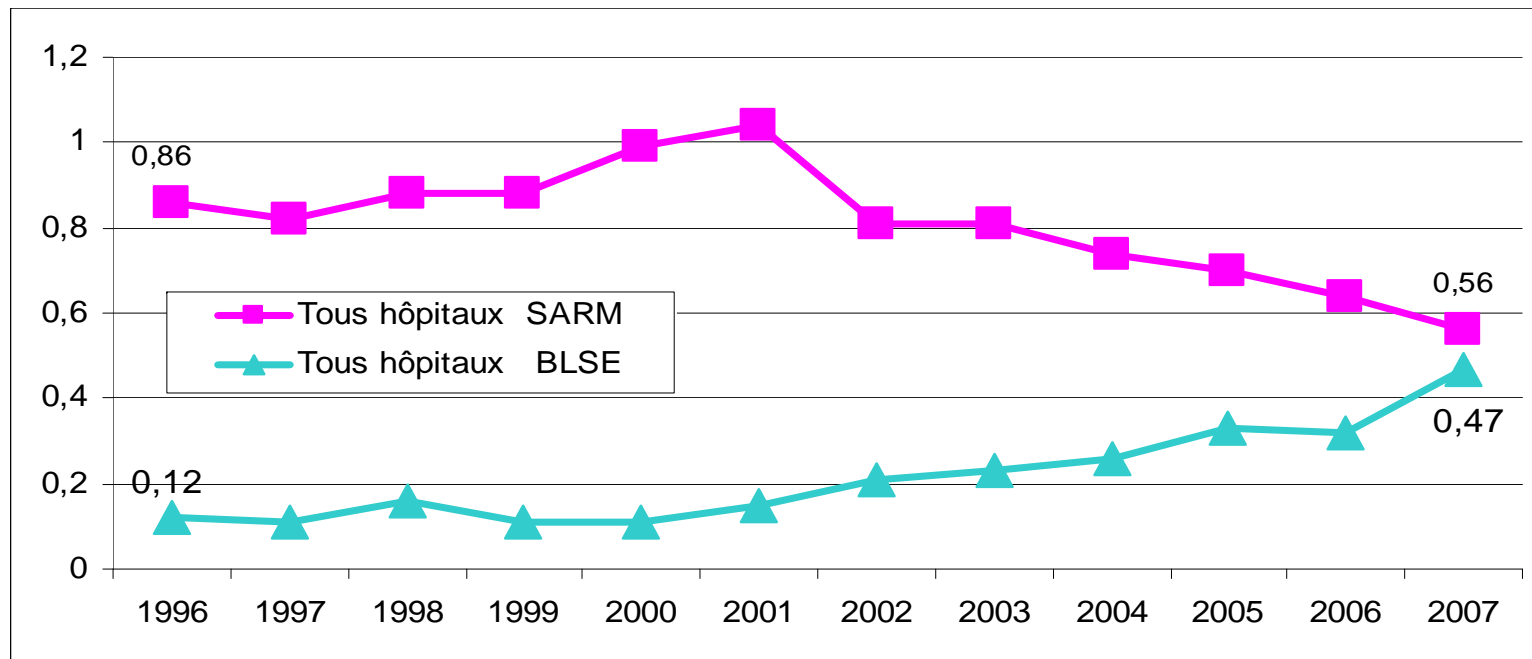
Abréviations: IU: infections urinaires, PN: pneumopathies, ISO: infections du site opératoire, IPTM: infections peau et tissus mous, B: bactériémie, - : fréquence faible

# Résistances à des antibiotiques témoins de multirésistance (Enquête nationale de prévalence IN 2006)

	% dans l'espèce
<b>SARM</b>	<b>52,4</b>
Entérobactéries C3G I/R	15
<i>P. aeruginosa</i> CAZ I/R	25
<i>Acinetobacter</i> IPM R	11,7
<i>E. faecalis</i> VAN R	2,4
<i>E. faecium</i> VAN R	7,3

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VAN, vancomycine; CAZ, ceftazidime; C3G, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, IPM, imipénème

# SARM et EBLSE à l'hôpital



Evolution de la densité d'incidence pour 1000 JH

*Enquêtes du réseau AP-HP*



# Prévalence des SARM dans l'espèce *S. aureus* en fonction du type d'hospitalisation

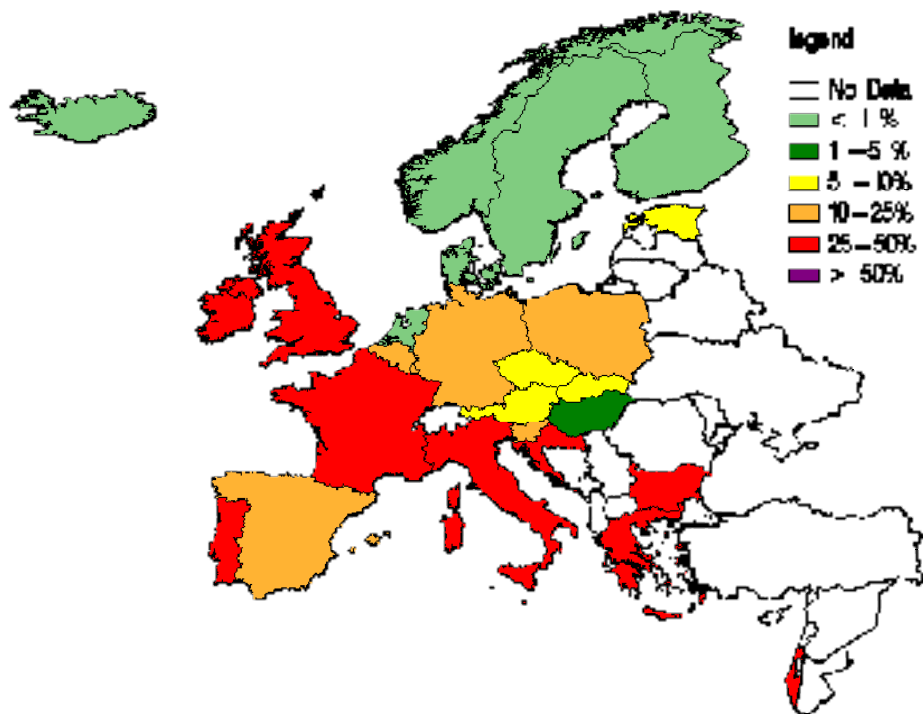
(Enquête de prévalence IN 2006)

	Court séjour				SSR	SLD
	Méd	Chir	Réa	Total		
Fqce <i>S. aureus</i> (%)	17,8	17,7	14,6	17,1	20,4	25,1
% SARM	52,6	35,4	41,5	44,1	59,9	74,1

# *S. aureus* dans les bactériémies en Europe

(EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

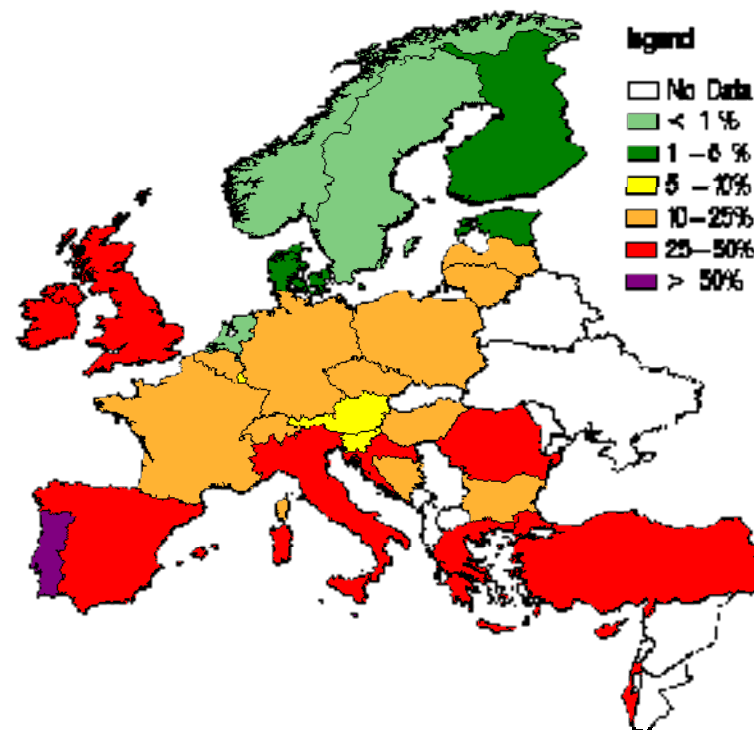
Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2001  
(c) EARSS



France 2001

33,2% SARM

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS

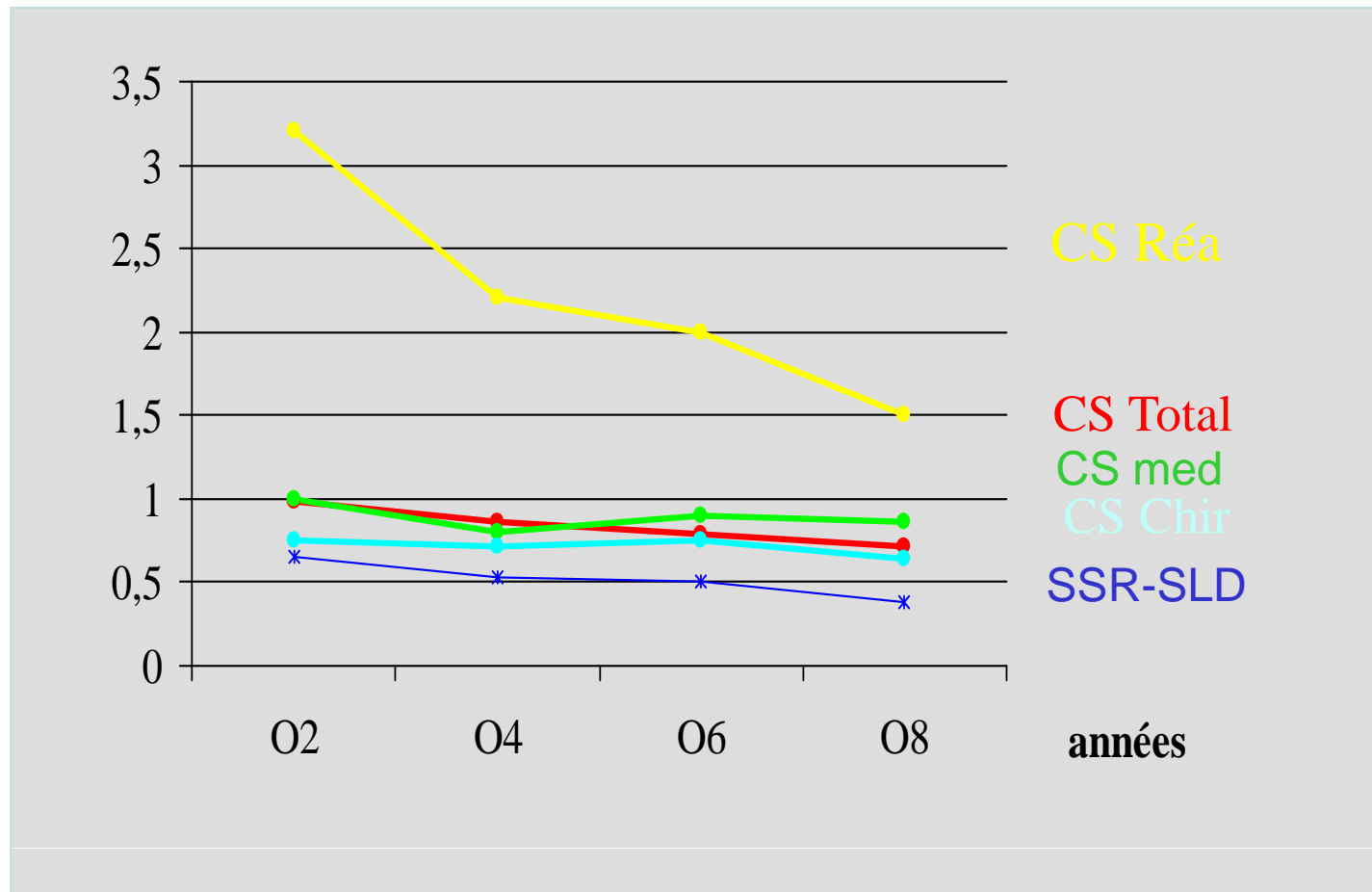


France 2008

24,5% SARM

# Evolution des SARM à l'hôpital par types de services

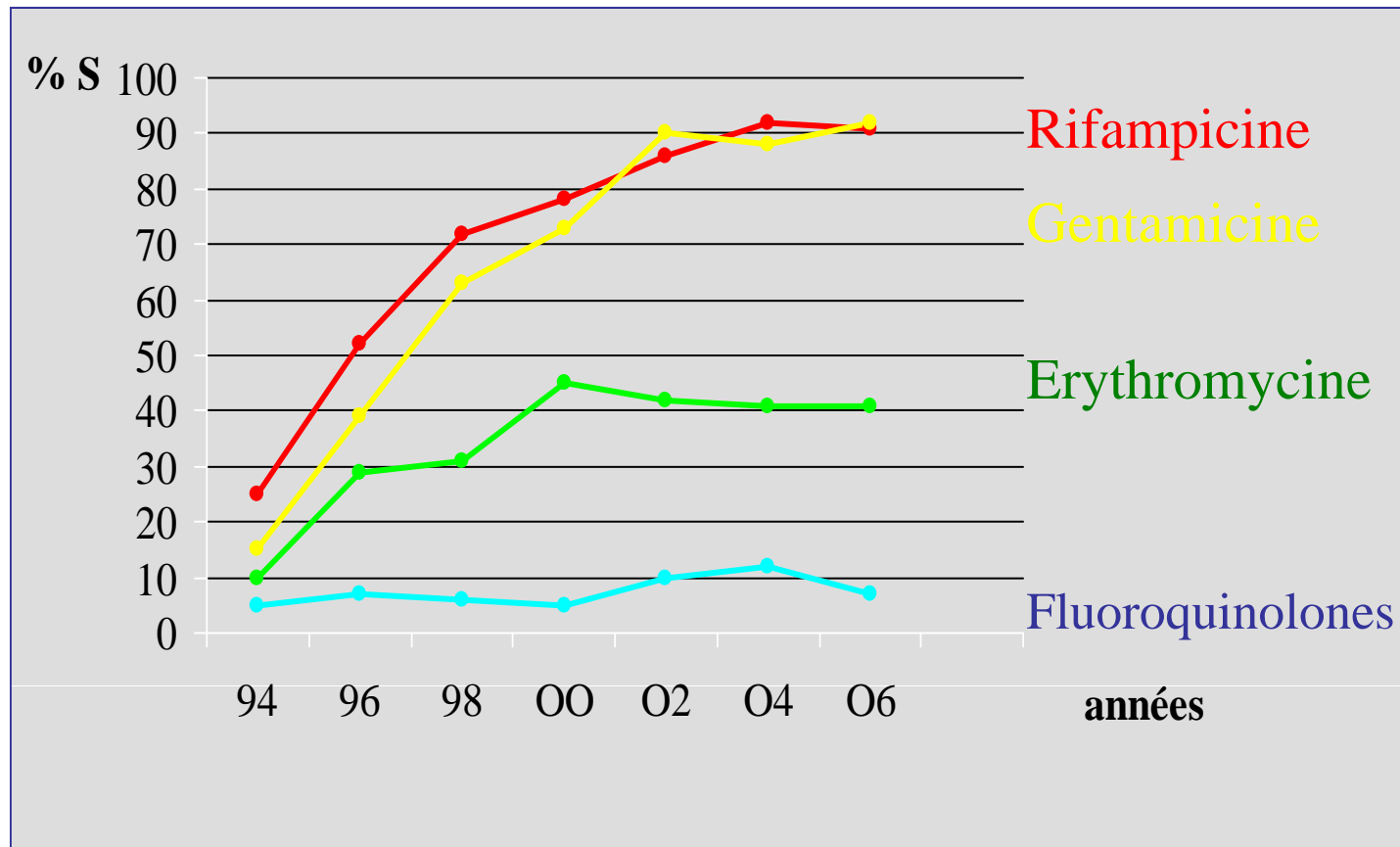
(densité incidence pour 1000 journées d'hospitalisation)



*Données C-CLIN Paris Nord, 41 hôpitaux identiques sur la période*

# Sensibilité des SARM à l'hôpital

## Une histoire clonale



# SARM communautaires en France

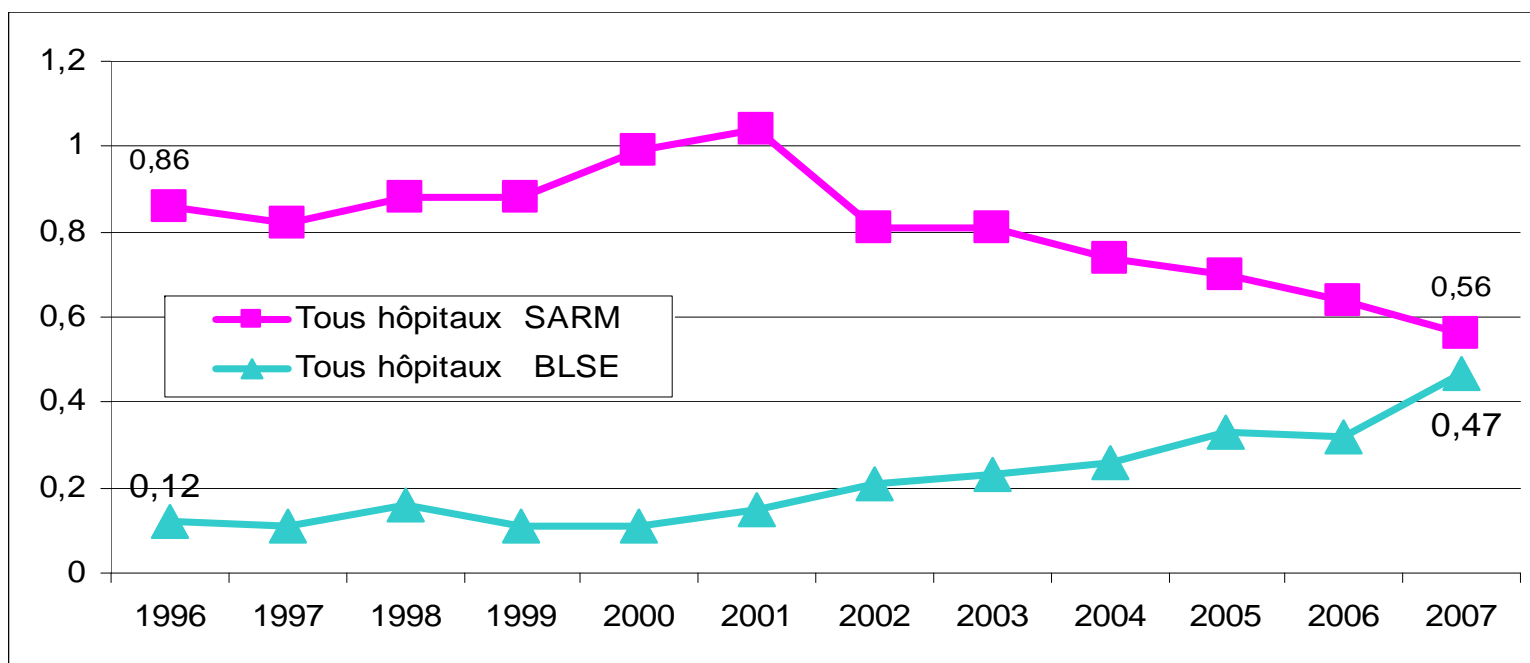
- SARM « communautaires » (ONERBA 2008)
  - SARM-PVL : 1,5% des SARM
  - SARM-TSST1: 2,6% des SARM
  - Petits cas groupés ou formes sévères
- Portage nasal SARM
  - 512 jeunes incorporés marine nationale 2006
    - 33% porteurs de *S. aureus*
    - SARM PVL= 0,6% des *S. aureus* (0,2% des incorporés)

# Résistances à des antibiotiques témoins de multirésistance (Enquête de prévalence IN 2006)

	% dans l'espèce
SARM	52,4
Entérobactéries C3G I/R	15
<i>P. aeruginosa</i> CAZ I/R	25
<i>Acinetobacter</i> IPM R	11,7
<i>E. faecalis</i> VAN R	2,4
<i>E. faecium</i> VAN R	7,3

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VAN, vancomycine; CAZ, ceftazidime; C3G, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, IPM, imipénème

# SARM et EBLSE à l'hôpital



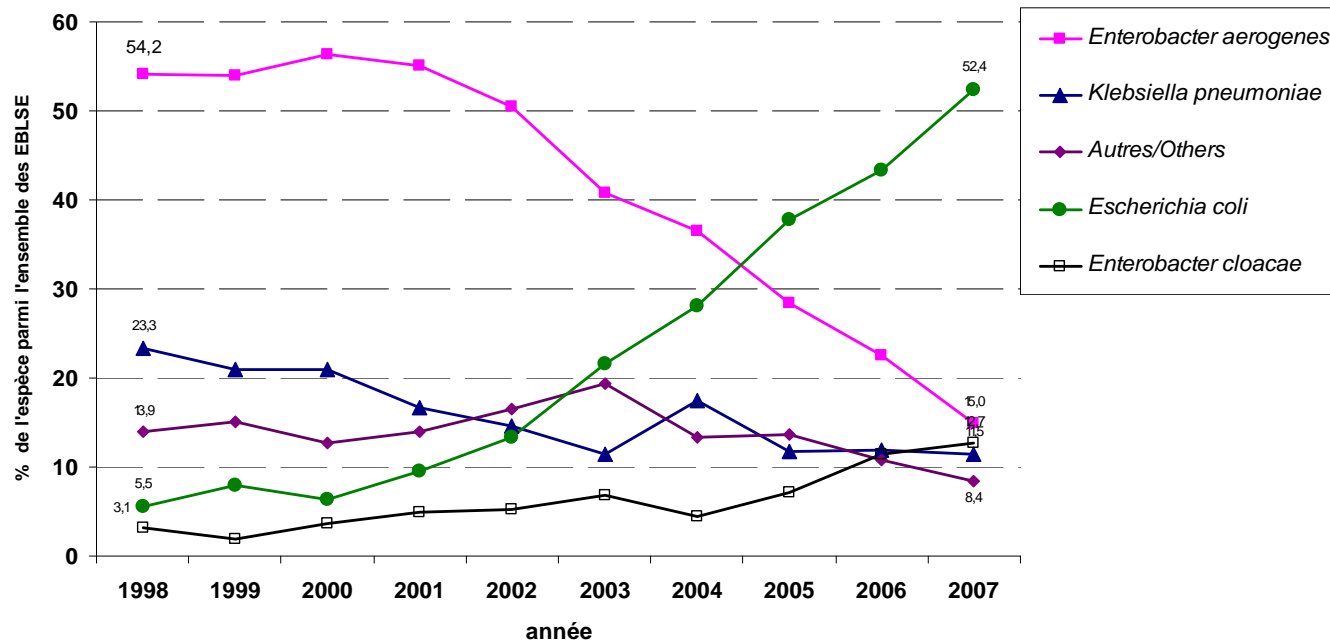
Evolution de la densité d'incidence pour 1000 JH

*Enquêtes AP-HP*

# EBLSE

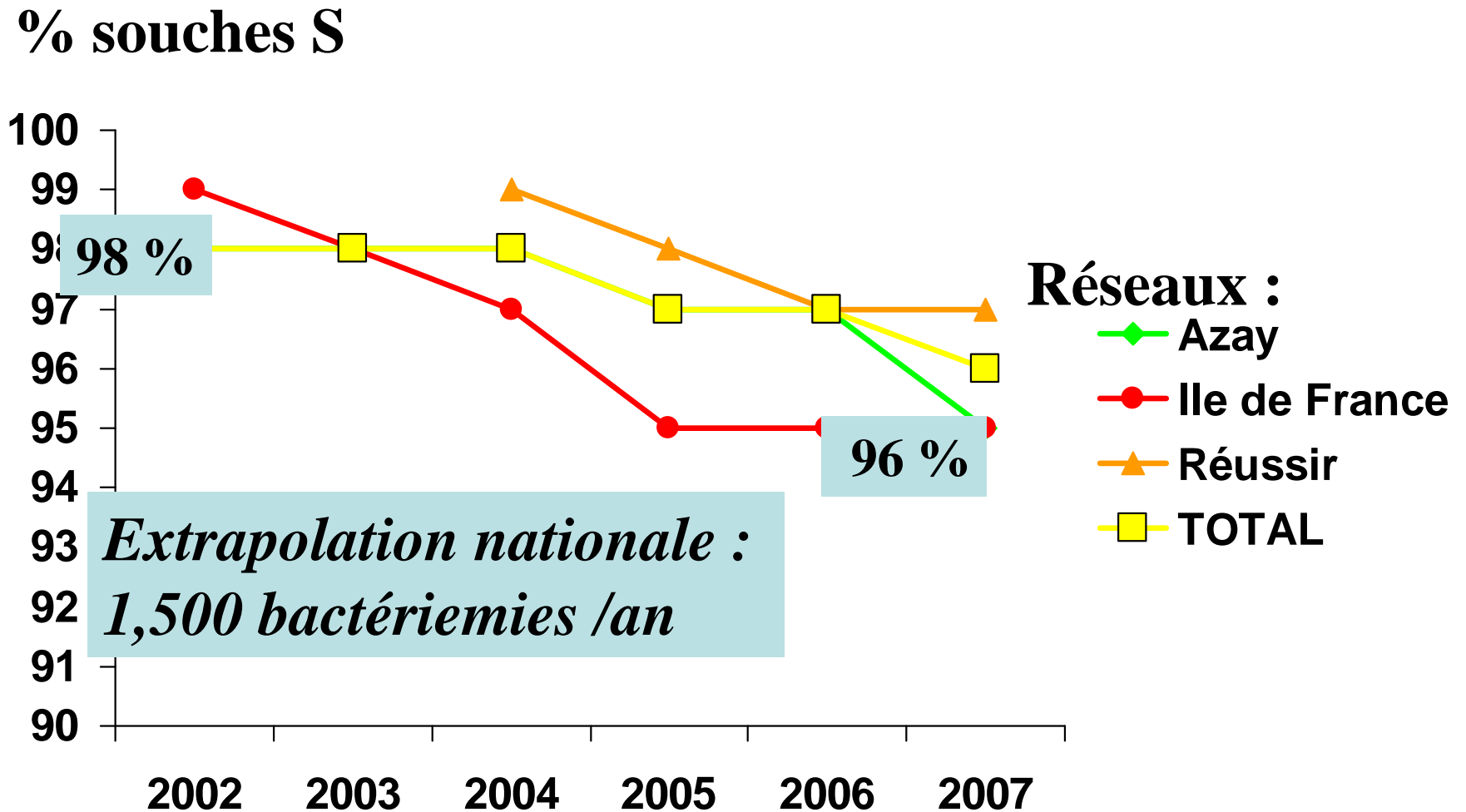
## Emergence d'*Escherichia coli*

Entérobactéries productrices de BLSE :  
évolution de la répartition (%) des espèces





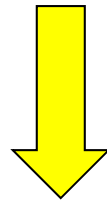
# Sensibilité au céfotaxime (%) Bactériémies à *E.coli* France 2002-2007





# Enquête trans-réseaux ONERBA 2006

- Enquête prospective **en ville**
- Tous prélèvements confondus
- 6771 entérobactéries incluses



**72 BLSE = 1,1%**

67% *E. coli*

Forte proportion de BLSE de type CTX-M

# Infections urinaires communautaires à *E. coli*



Résistance à la ciprofloxacine > 10 %

Mais reste proche de 5% chez la femme de moins de 65 ans



Emergence de BLSE dans la communauté

- 1%

# Portage digestif entérobactéries R aux C3G (%) adultes jeunes asymptomatiques

---

	% en fonction de l'année	
	1999	2009
	n=517	n=517
Case hyperproduite	2,1	2,1
EBLSE	0	2,1*
Total résistance C3G	2,1	4,2

---

\* Dont 10 *E. coli* (9 CTX-M et 1 SHV) sur et 1 *K. pneumoniae* (CTX-M) sur 11 EBLSE

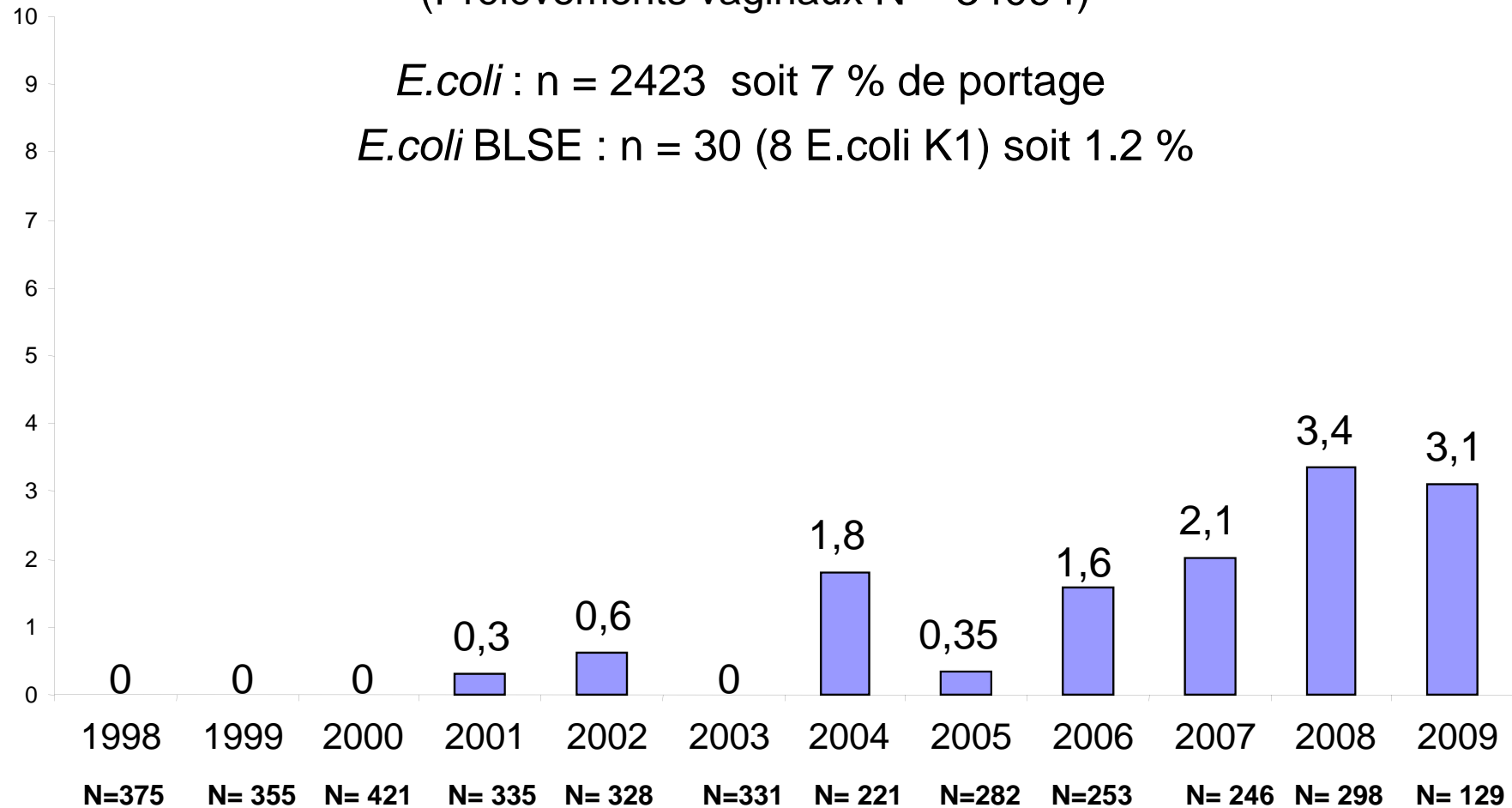
# Epidémiologie des E.coli BSE dans les prélèvements vaginaux 1998 - Juin 2009 Maternité Robert Debré

%BSE 

(Prélèvements vaginaux N = 34094)

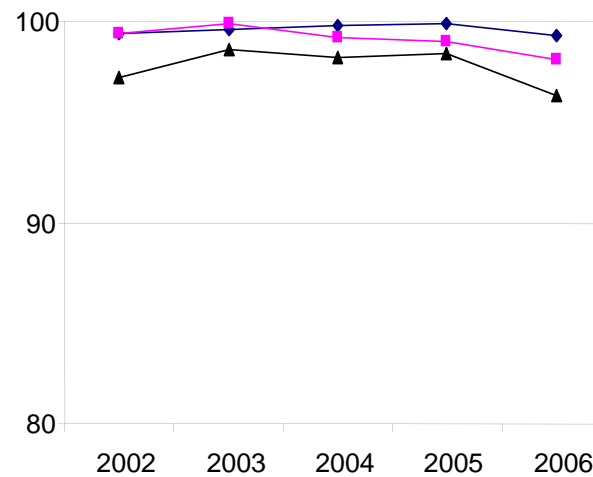
*E.coli* : n = 2423 soit 7 % de portage

*E.coli* BLSE : n = 30 (8 *E.coli* K1) soit 1.2 %



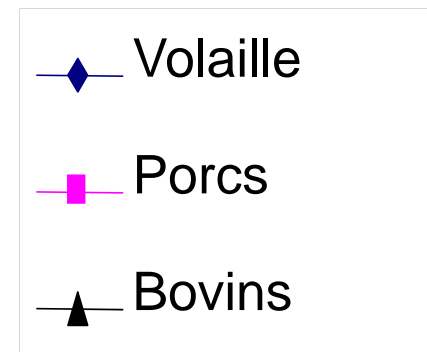
*P.Mariani-Kurkdjian et E. Bingen Données personnelles*

# C3G et BLSE chez les animaux



Enquête BLSE portage bovin (Madec *et al* 2008 J. Clin. Microb.)

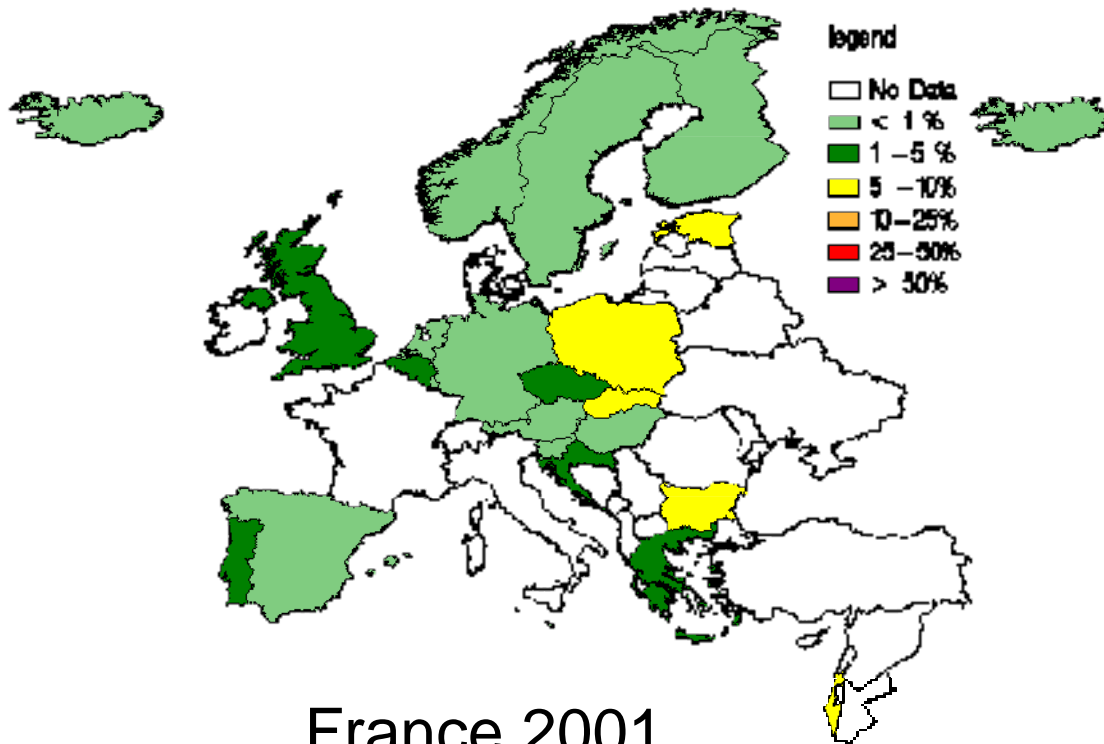
- Ferme 2,6 %
- Abattoir 4,1 %
- CTX-M-1, CTX-M-15
- *Escherichia coli*



# *E. coli* et résistance aux C3G dans les bactériémies en Europe

(EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

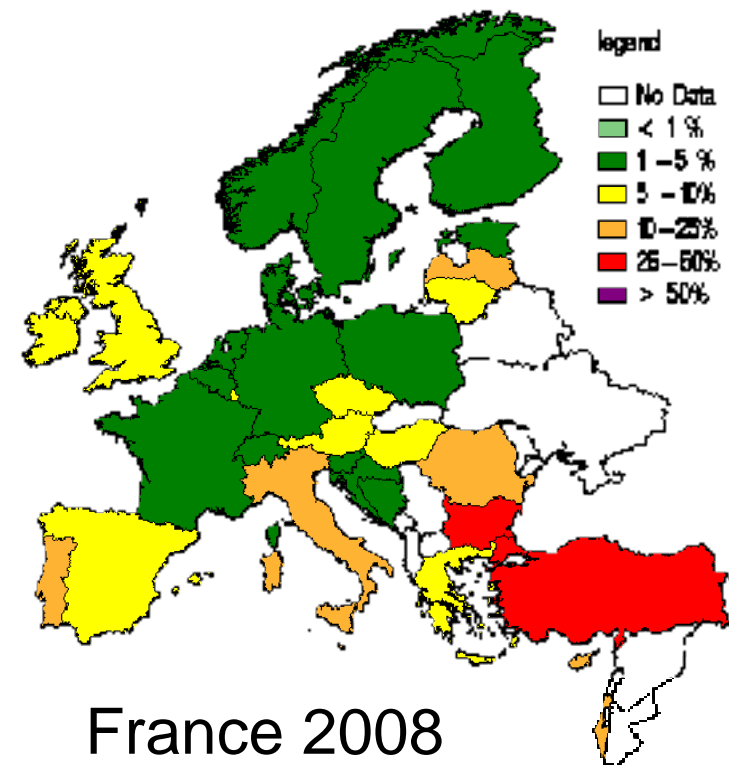
Proportion of 3rd gen. cephal. resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2001  
(c) EARSS



France 2001

2 % I/R C3G

Proportion of 3rd gen. cephal. resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS

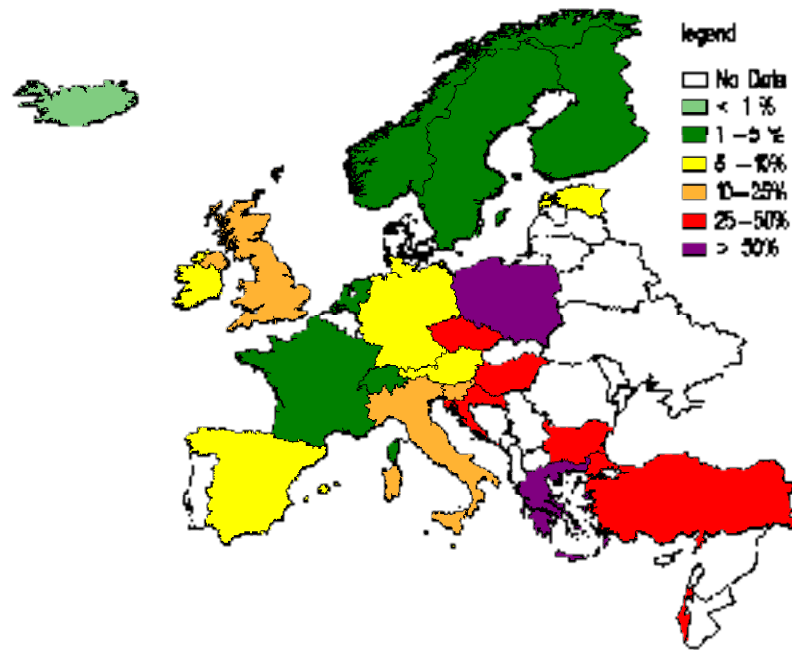


France 2008

6 % I/R C3G

# *K. Pneumoniae* et résistance aux C3G dans les bactériémies en Europe (EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

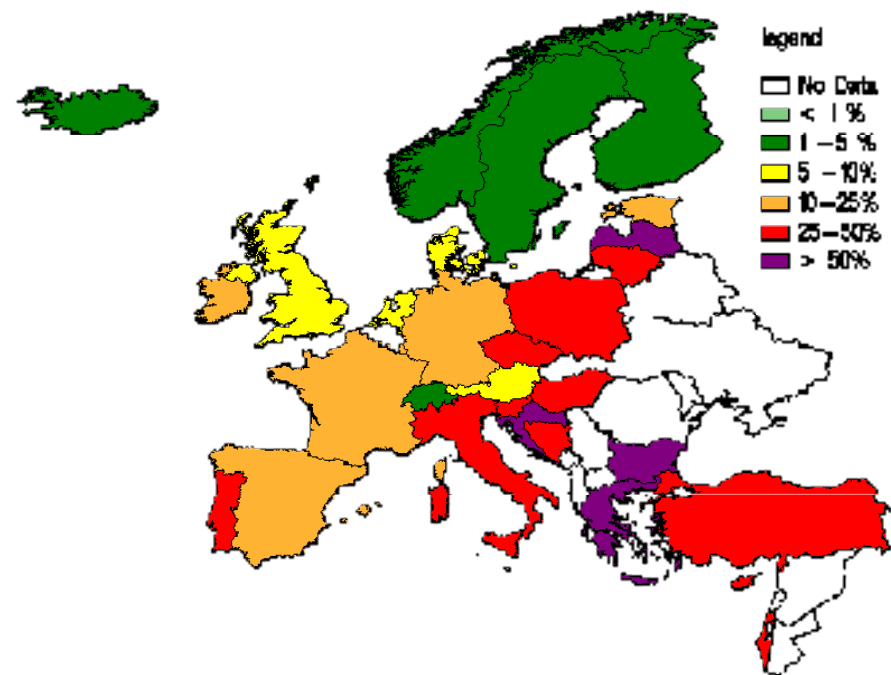
Proportion of 3rd gen. ceph. resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2005  
(p) EARSS



France 2005

5 % I/R C3G

Proportion of 3rd gen. ceph. resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS



France 2008

18 % I/R C3G



# Résistances à des antibiotiques témoins de multirésistance (Enquête de prévalence IN 2006)

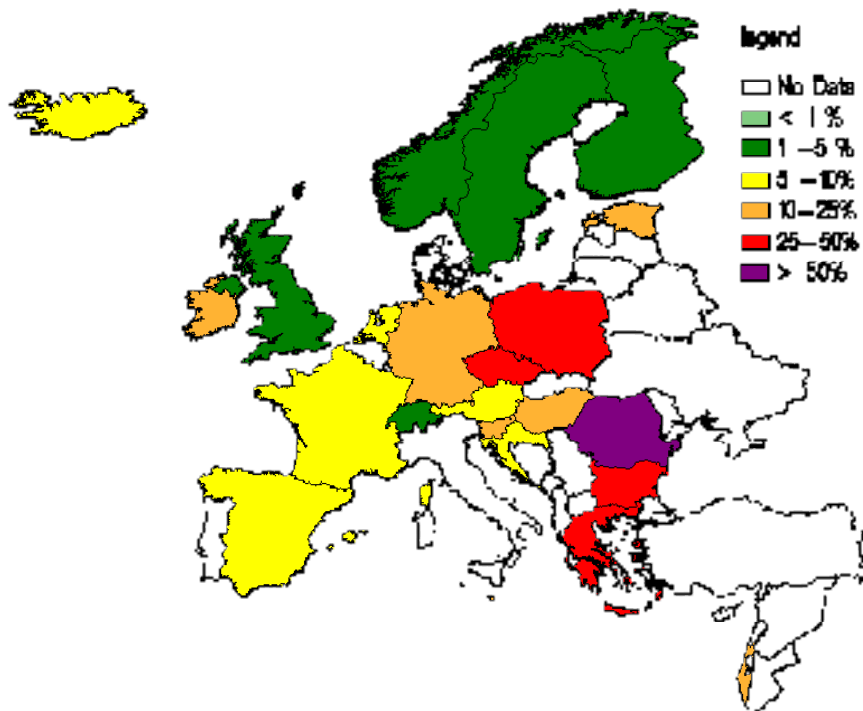
	% dans l'espèce
SARM	52,4
Entérobactéries C3G I/R	15
<i>P. aeruginosa</i> CAZ I/R	25
<i>Acinetobacter</i> IPM R	11,7
<i>E. faecalis</i> VAN R	2,4
<i>E. faecium</i> VAN R	7,3

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VAN, vancomycine; CAZ, ceftazidime; C3G, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, IPM, imipénème

# *P. aeruginosa* et résistance à la ceftazidime dans les bactériémies en Europe

(EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

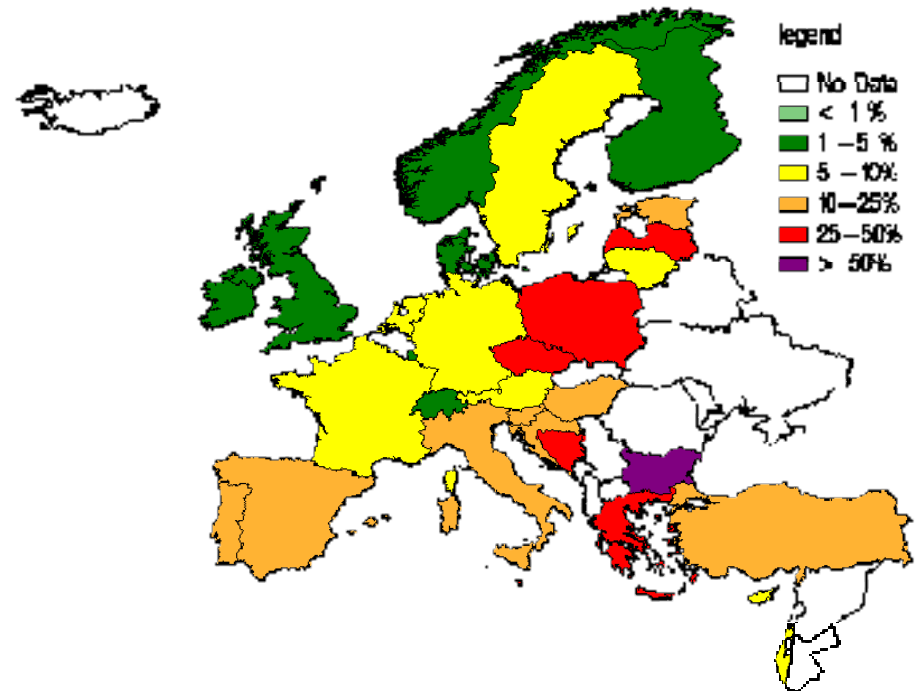
Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2005  
(a) EARSS



France 2005

10% I et 8,5% R C3G

Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS



France 2008

7% I et 8% R C3G

# *Pseudomonas aeruginosa*

## Sensibilité aux antibiotiques en France dans les CHU (%)

Antibiotiques	1995 (n = 1149)	1999 (n = 738)	2004 (n = 450)
Ticarcilline	58	58	62
Pipéracilline	72	73	78
Ceftazidime	80	76	78
Céfépime	55	53	64
Imipénème	86	81	83
Tobramycine	-	71	80
Amikacine	67	62	86
Ciprofloxacine	66	60	68

Evolution (%) de la distribution des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines parmi les isolats de *P. aeruginosa* - 15 CHU entre 1999 et 2004 (GERPA)

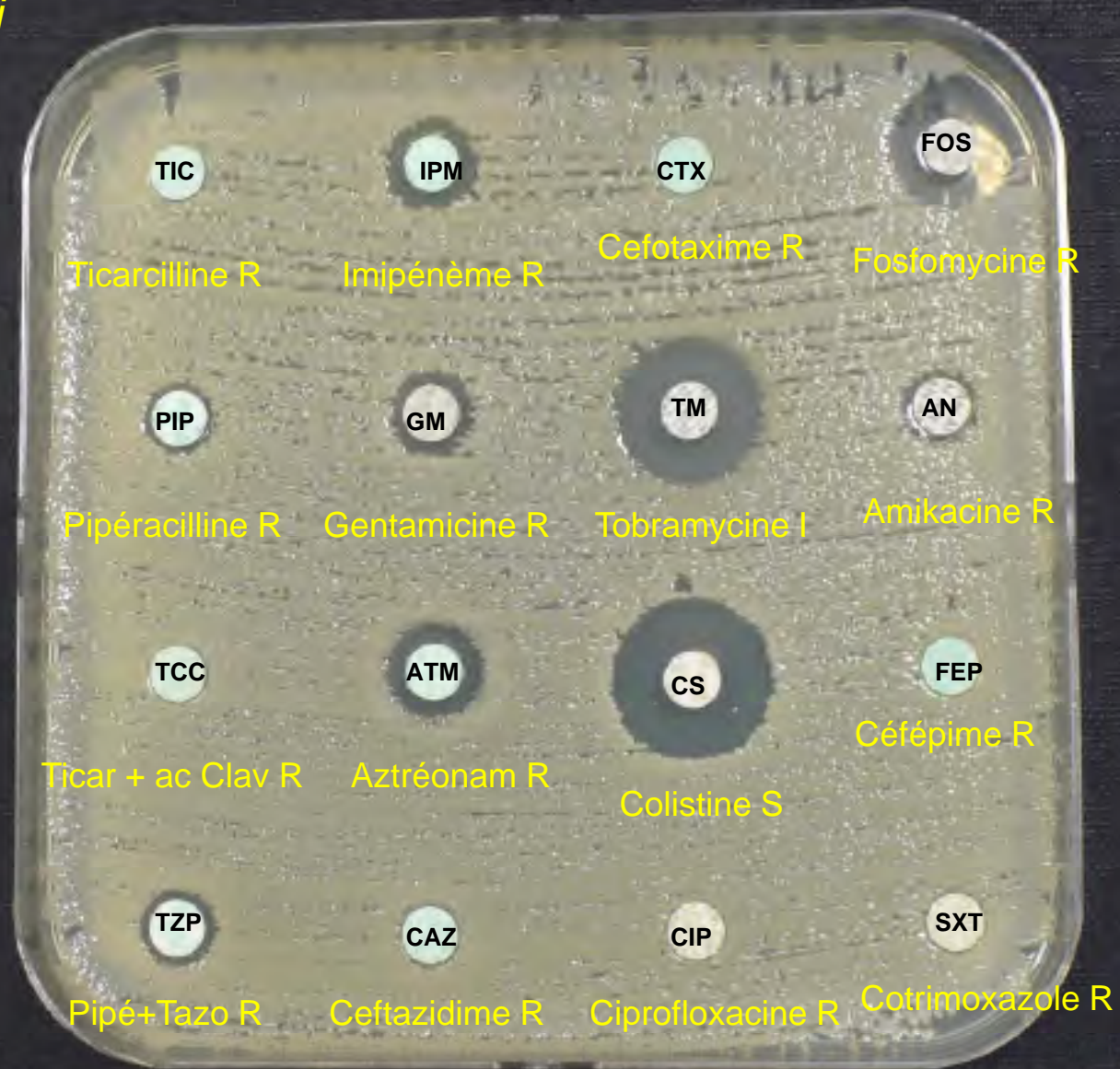
Mécanismes de résistance aux Bêta-lactamines	1997-8 n = 2087	2004 n=450
Pas de mécanisme identifié	57	62
Pénicillinases transférables	11,2	6,4
Bêta-lactamases et oxacillinases à spectre élargi	0	0,9
Carbapénémases	0	0,4
Céphalosporinase hyperproduite	16	14,5
Résistance non enzymatique (autre que imipénème)	17,3	22,6
Résistance non enzymatique à l'imipénème (OprD2)	15	16,2

# Résistances à des antibiotiques témoins de multirésistance (Enquête de prévalence IN 2006)

	% dans l'espèce
SARM	52,4
Entérobactéries C3G I/R	15
<i>P. aeruginosa</i> CAZ R	25
<i>Acinetobacter</i> IPM R	11,7
<i>E. faecalis</i> VAN R	2,4
<i>E. faecium</i> VAN R	7,3

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VAN, vancomycine; CAZ, ceftazidime; C3G, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, IPM, imipénème

*Acinetobacter baumannii*



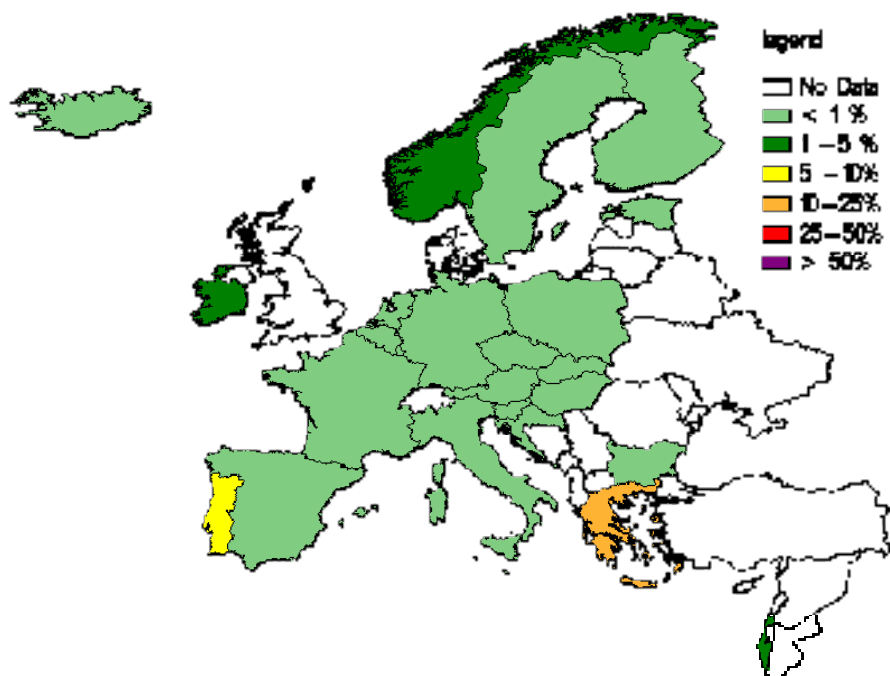
# Résistances à des antibiotiques témoins de multirésistance (Enquête de prévalence IN 2006)

	% dans l'espèce
SARM	52,4
Entérobactéries C3G I/R	15
<i>P. aeruginosa</i> CAZ R	25
<i>Acinetobacter</i> IPM R	11,7
<i>E. faecalis</i> VAN R	2,4
<i>E. faecium</i> VAN R	7,3

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; VAN, vancomycine; CAZ, ceftazidime; C3G, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, IPM, imipénème

# *Enterococcus faecalis* et résistance à la vancomycine dans les bactériémies en Europe (EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

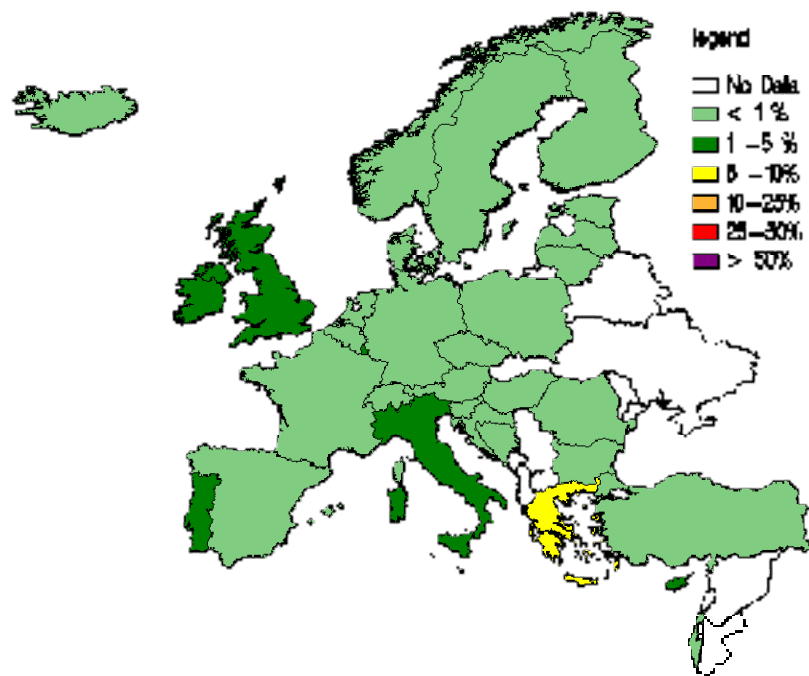
Proportion of Vancomycin resistant *E. faecalis* isolates in participating countries in 2002  
(c) EARSS



France 2002

0,6 % R

Proportion of Vancomycin resistant *E. faecalis* isolates in participating countries in 2008  
(e) EARSS



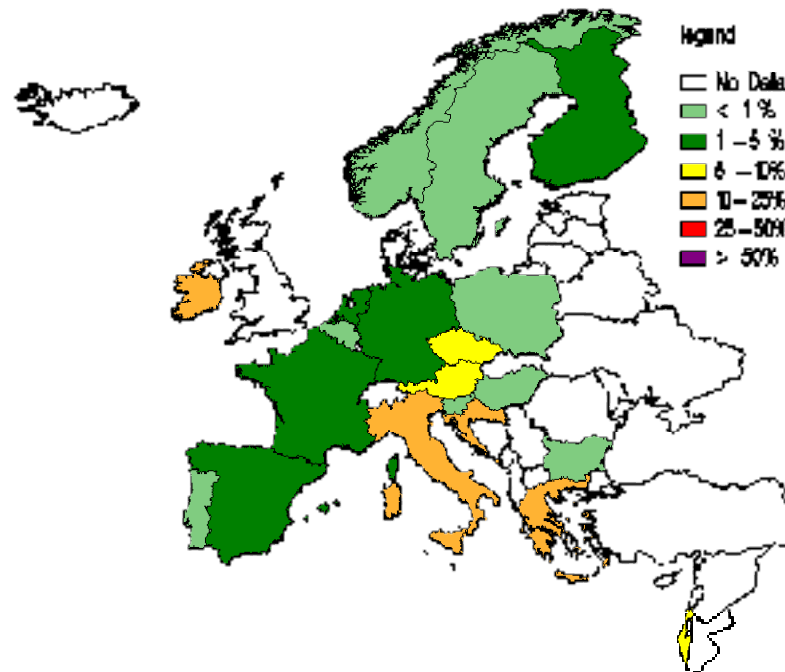
France 2008

0 % R



# *Enterococcus faecium* et résistance à la vancomycine dans les bactériémies en Europe (EARSS - données française issues de l'ONERBA)

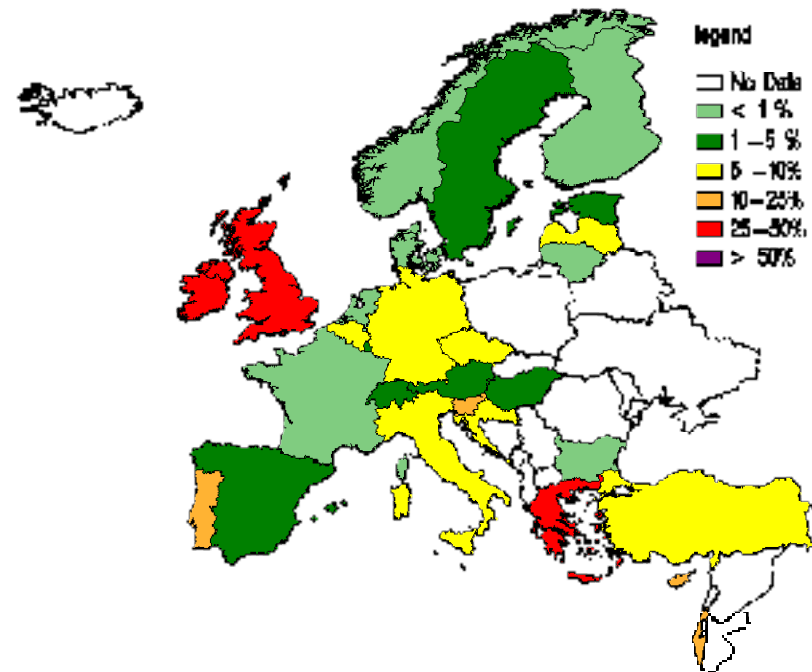
Proportion of Vancomycin resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2002  
(a) EARSS



France 2002

1,6 % R

Proportion of Vancomycin resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2008  
(b) EARSS



France 2008

0,9 % R

# Les BMR en émergence.....

- Entérobactéries
  - avec carbapénémases type KPC (*K. pneumoniae*)
  - avec céphalosporinases plasmidiques
- *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*
  - avec carbapénémases
  - avec BLSE

..... La marée monte lentement.....  
Une variété de BMR de plus en plus importante

# Pourquoi ?

- La pression antibiotique
- La transmission croisée
  - Homme....animal
  - Réservoirs multiples ou mal évalués (*E. coli* CTX-M ?)
- Les résistances croisées et associées

# Que faire ?

- La pression antibiotique
  - Bon usage des antibiotiques,
  - Plans antibiotiques incluant l'usage vétérinaire
- La transmission croisée
  - Homme....animal
    - Isolement, hygiène à l'hôpital (en ville ?)
  - Réservoirs mal évalués (*E. coli* CTX-M ?)
    - Etudes spécifiques, relations homme-animal
- Les résistances croisées et associées
  - Mesures de lutte associées et continuité ++
    - Ne pas escompter des résultats très rapides
  - Nouveaux (ou anciens...) antibiotiques
  - Alternatives aux antibiotiques ?

# Le passé et l'avenir.....

- Bactéries

- près de 3 milliards d'années
- évolution constante et rapide
- temps de division : 20 minutes (*E. coli*)

-----> **les bactéries s'adapteront toujours**

apparition de nouveaux mécanismes

diffusion de mécanismes anciens

peu de nouveaux antibiotiques

# Lutte contre les Bactéries multirésistantes

- Un challenge difficile
- Une stratégie de lutte multiforme
- Un combat permanent
  - adhésion | des professionnels de santé  
| des patients
- Un chantier d'avenir
  - gestion de l'existant
  - nouveaux antibiotiques
  - stratégies alternatives



# Facteurs favorisant la sélection des résistances par les antibiotiques

- Prescription inappropriée
  - au moins 30% des prescriptions à l'hôpital
    - mauvaises indications
    - monothérapie (certains antibiotiques)
    - inadéquation posologie et mode d'administration
    - durée inappropriée
  - usage excessif
  - multitude des prescripteurs

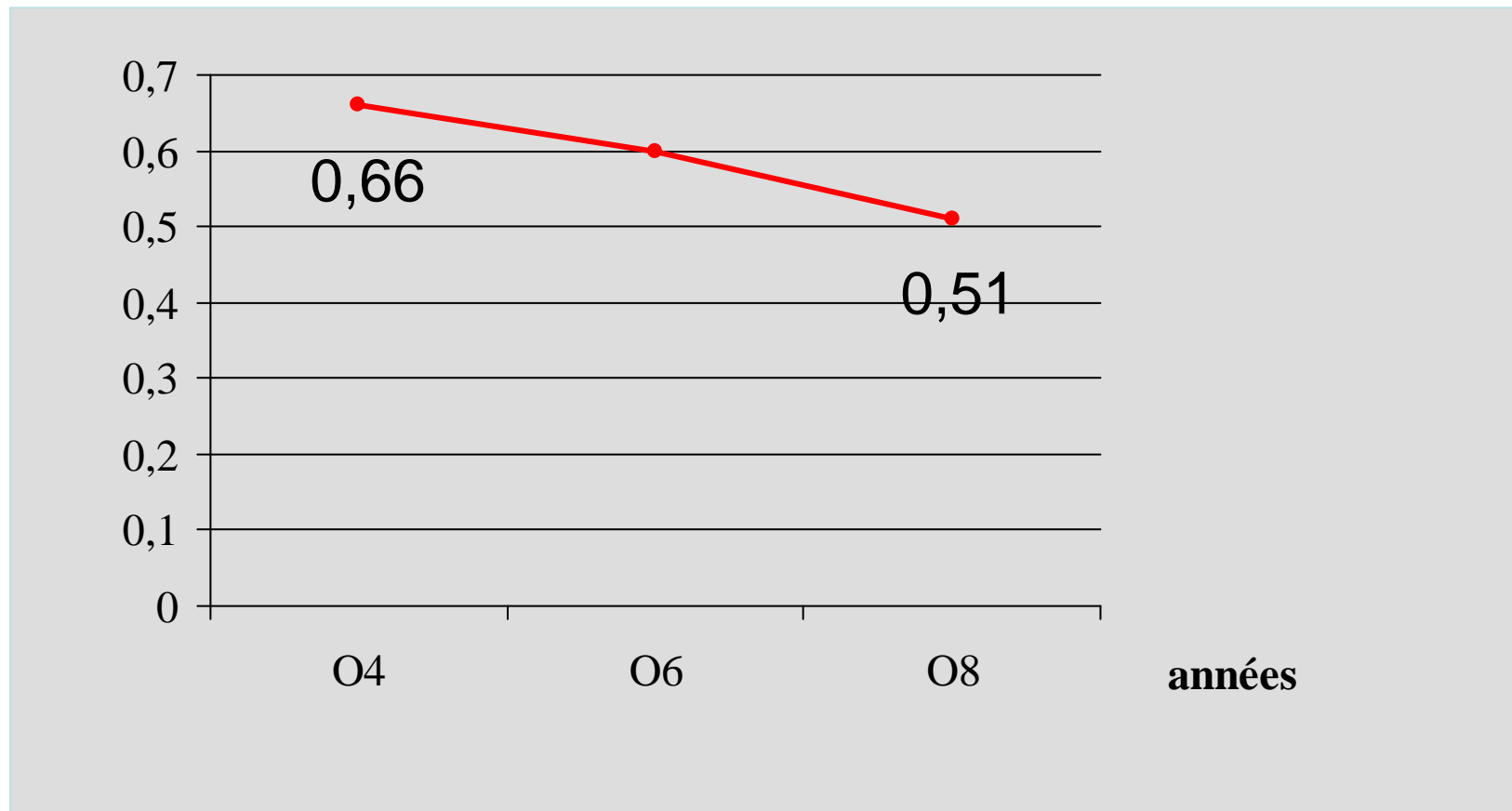


# Facteurs favorisant la sélection des résistances par les antibiotiques

- Patient
  - mauvaise observance
  - terrain immunodéprimé
  - site de l'infection (concentration Ab)
  - fortes densités bactériennes dans les flores intestinales, oro-pharyngée, cutanéomuqueuses et dans les sites infectés
  - portage prolongé de souches résistantes
    - hospitalisation antérieure
    - antécédent de traitements antibiotiques

# Evolution des SARM à l'hôpital

(densité d'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation)



*RAISIN, 302 hôpitaux, 2004-2008*

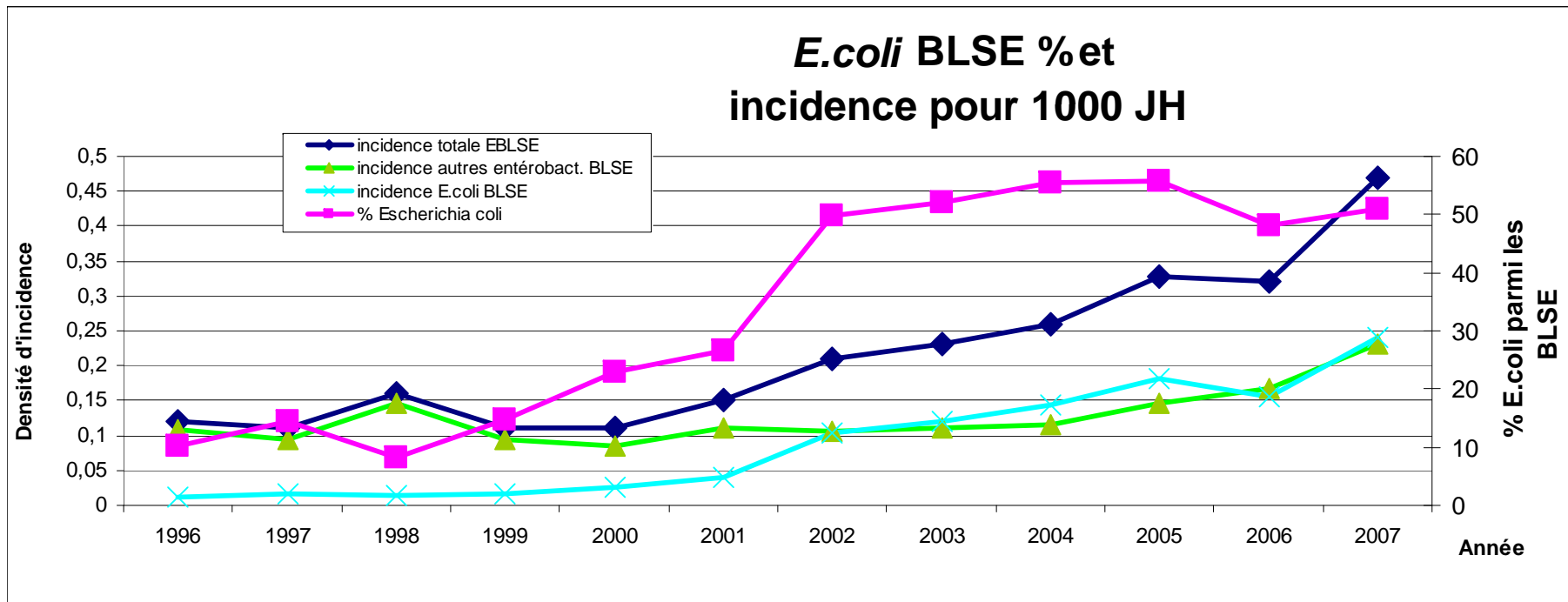
# Sensibilité à 4 antibiotiques en fonction du phénotype de résistance et des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines (GERPA 2004)

Phénotype			mécanismes			Fréquence	% de sensibilité			
TIC	PIP	CAZ	Efflux	Pase	Case	%	IPM	AN	TOB	CIP
S	S	S	-	-	-	68,8	94	91	94	83
I/r	S	S	+	-	-	9,8	68	93	80	52
I/R	I/R	I/R	+	-	+	8	60	73	49	31
I/R	I/R	I/R	-	-	+	6,9				
R	I/R	S	-	+	-	1,8	41	17	3	21
R	I/R	S	+	+	-	2,7				
R	R	I/R	-	+	+	0,2				
R	R	R	+	+	+	1,8				

Abréviations: TIC, ticarcilline; PIP, pipéracilline, CAZ, ceftazidime; IPM, imipénème; AN, amikacine; TOB, tobramycine; CIP, ciprofloxacine; MexAB(OprM), pompe d'efflux; Pase, pénicillinase, Case, céphalosporinase; S, sensible ; I, intermédiaire ; R, résistant.

# EBLSE

## Emergence d'*Escherichia coli*



Données AP- HP

# Indicateurs hospitaliers DGS

- Consommation des antibiotiques
  - DDD/ 1000 jours d'hospitalisation
- Taux de SARM en situation clinique
  - Densité d'incidence / 1000 j d'hospitalisation