

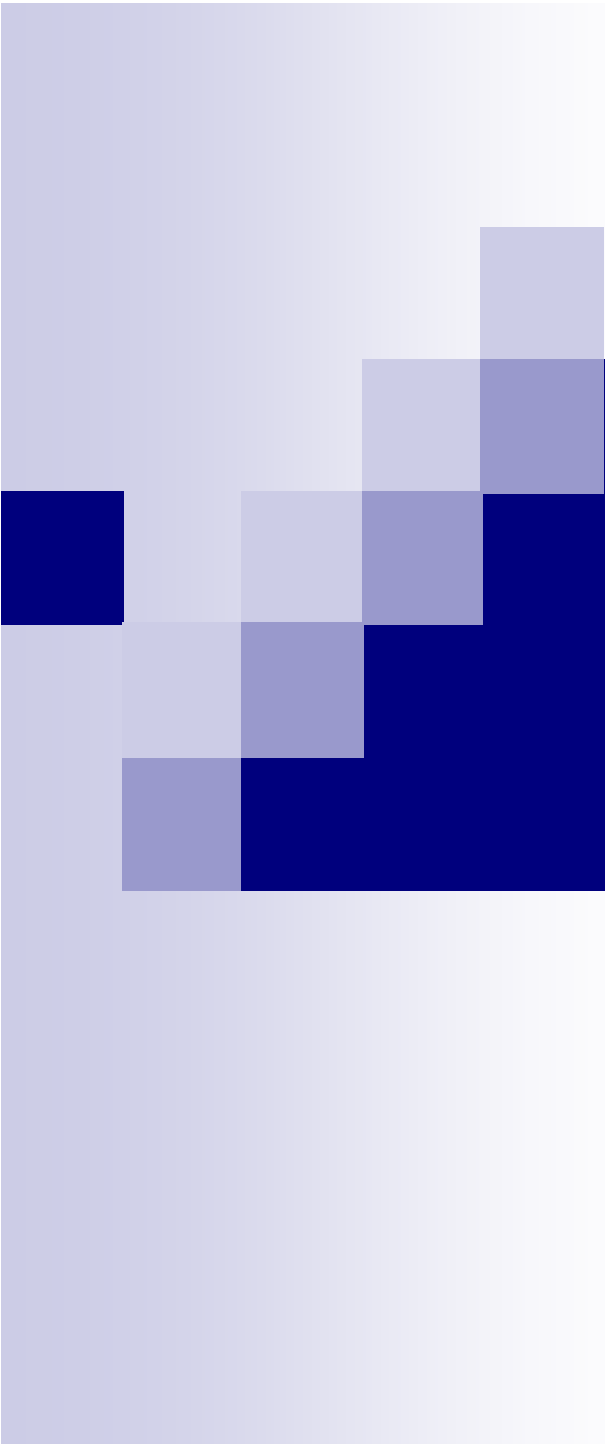
Etat actuel de la résistance aux antibiotiques en France

Dr Jérôme ROBERT

Bactériologie-Hygiène - CHU Pitié-Salpêtrière

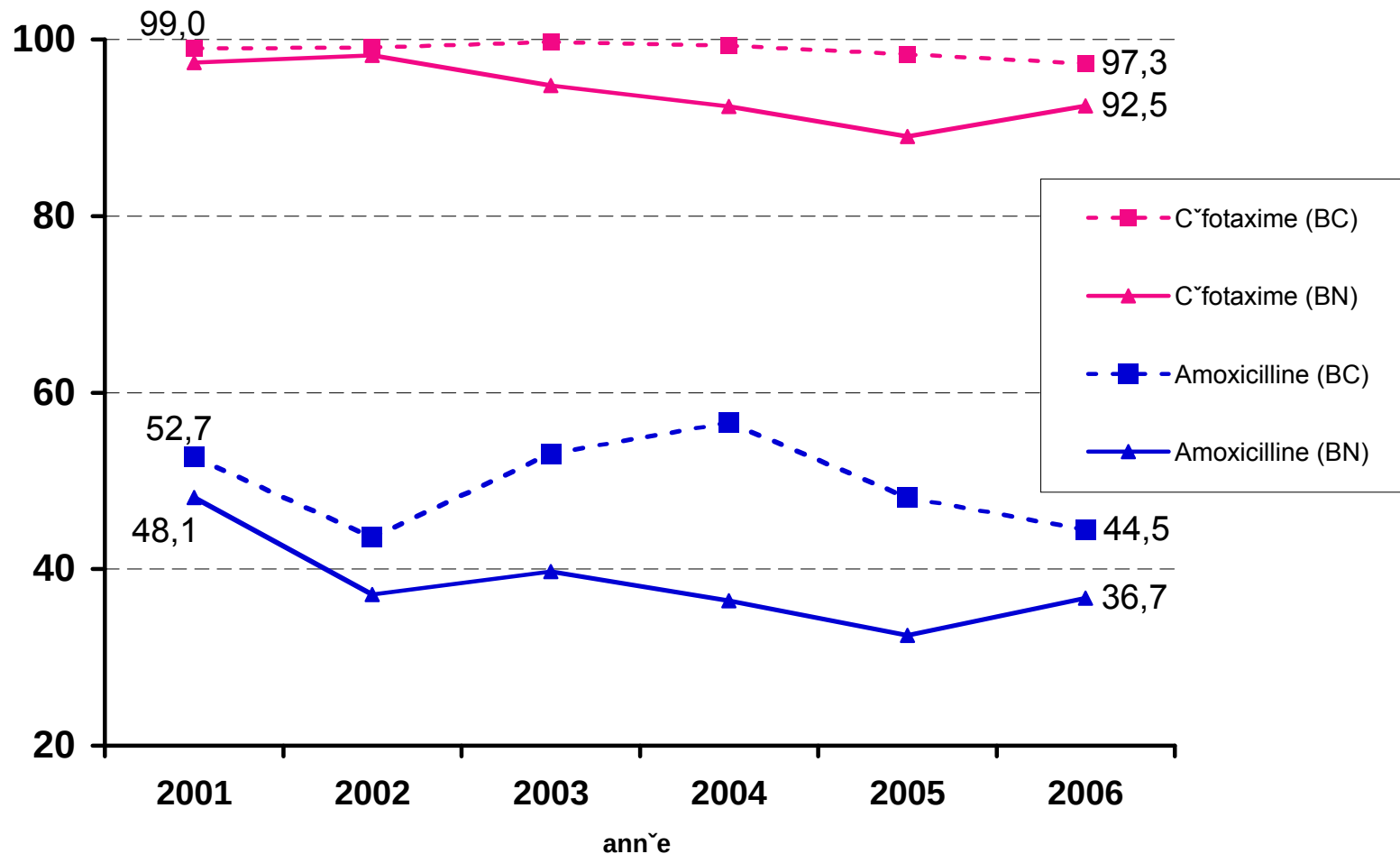
EA 1541 - Université P. et M. Curie - Paris

Conseil Scientifique de l'ONERBA

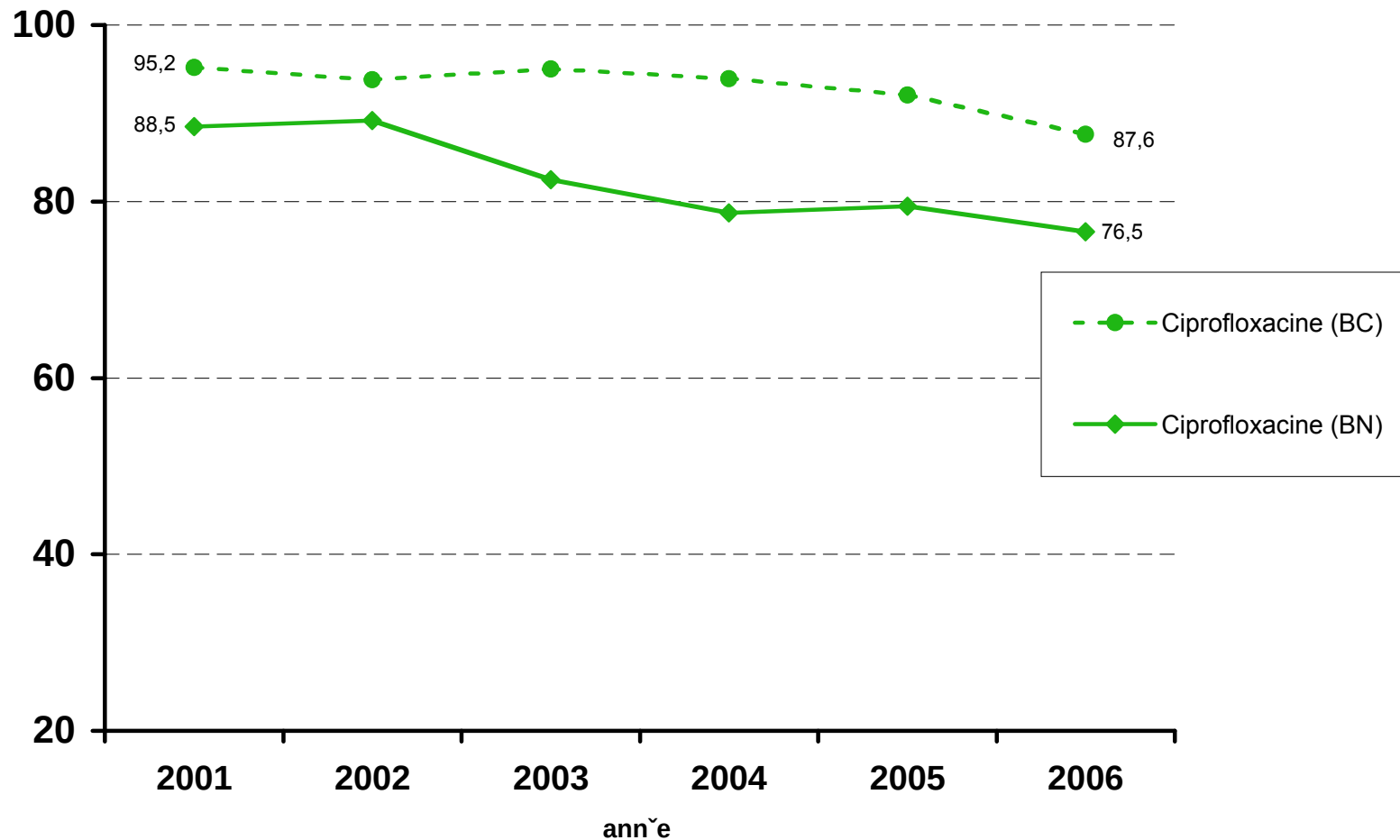


Entérobactéries

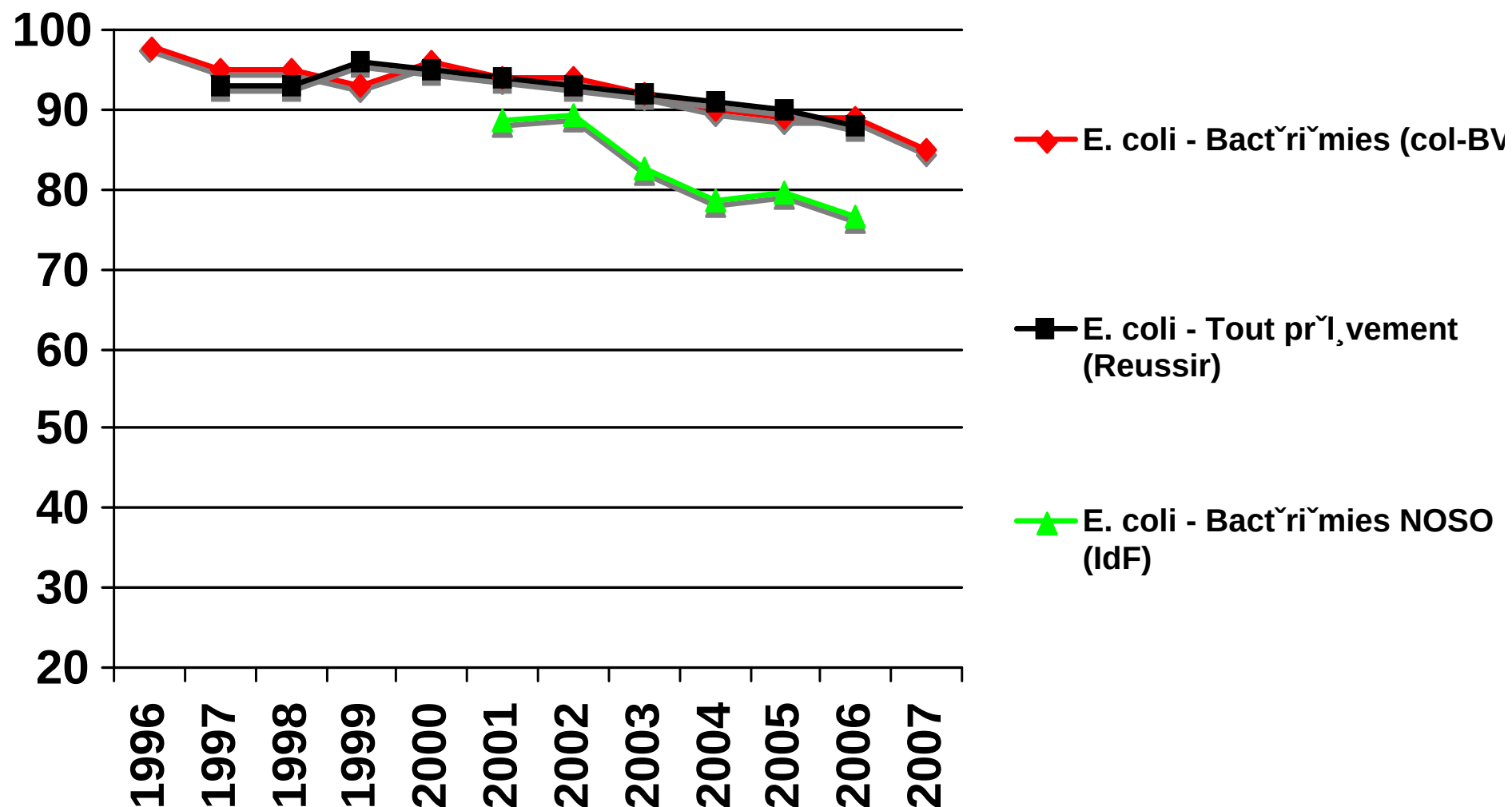
E. coli : sensibilité aux antibiotiques selon l'origine (communautaire ou nosocomiale)



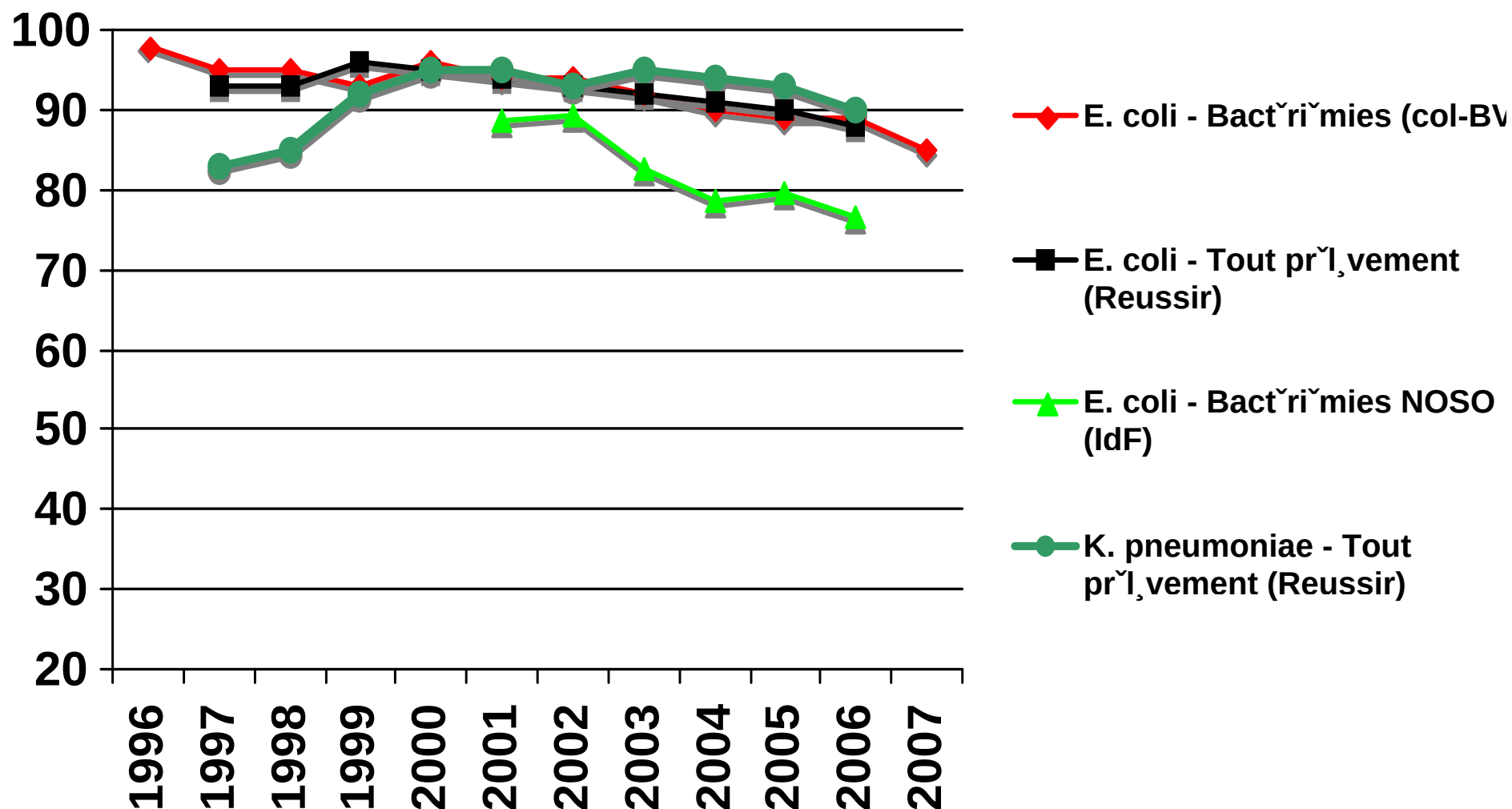
E. coli : sensibilité aux quinolones selon l'origine (communautaire ou nosocomiale)



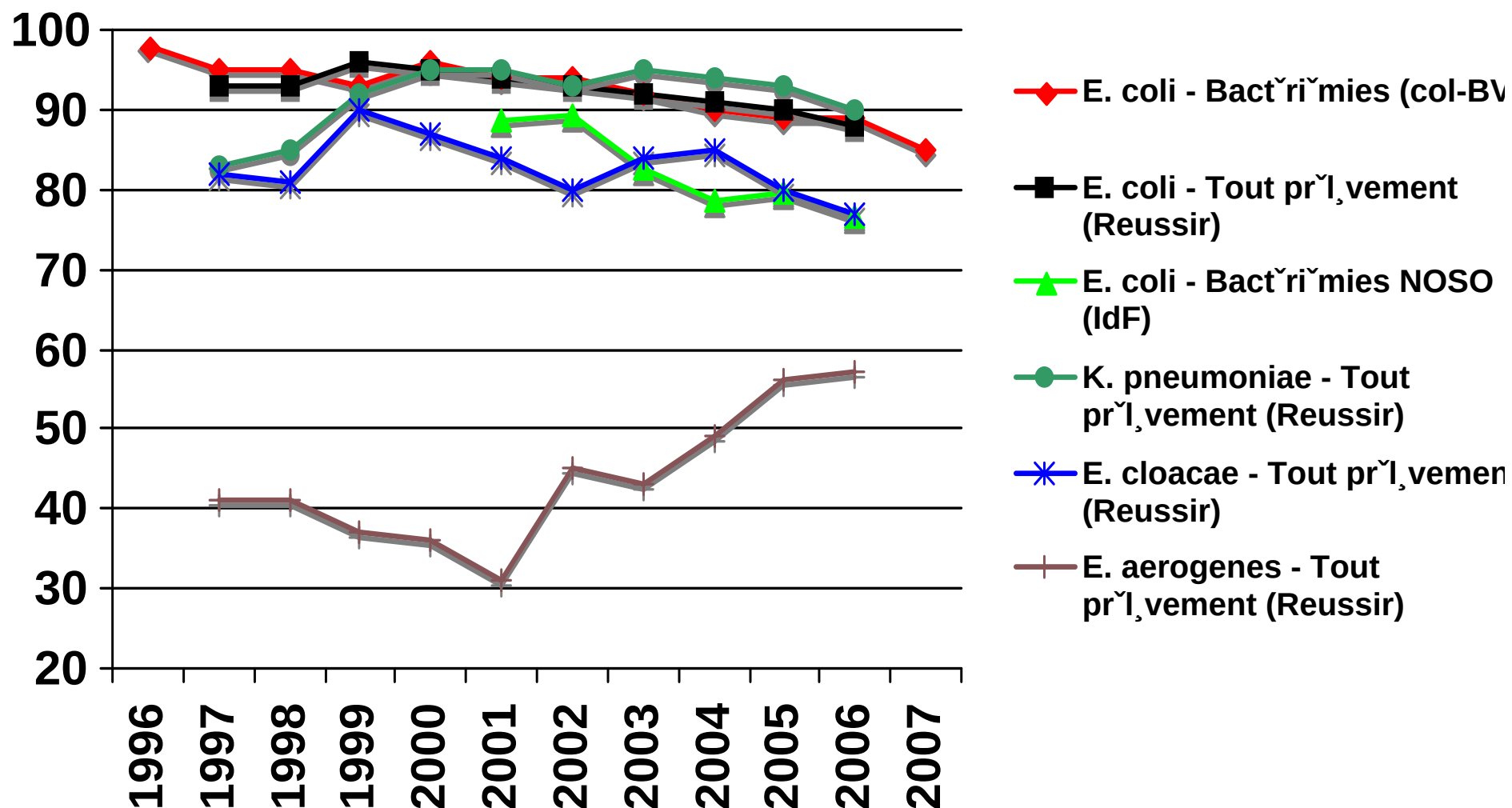
Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones



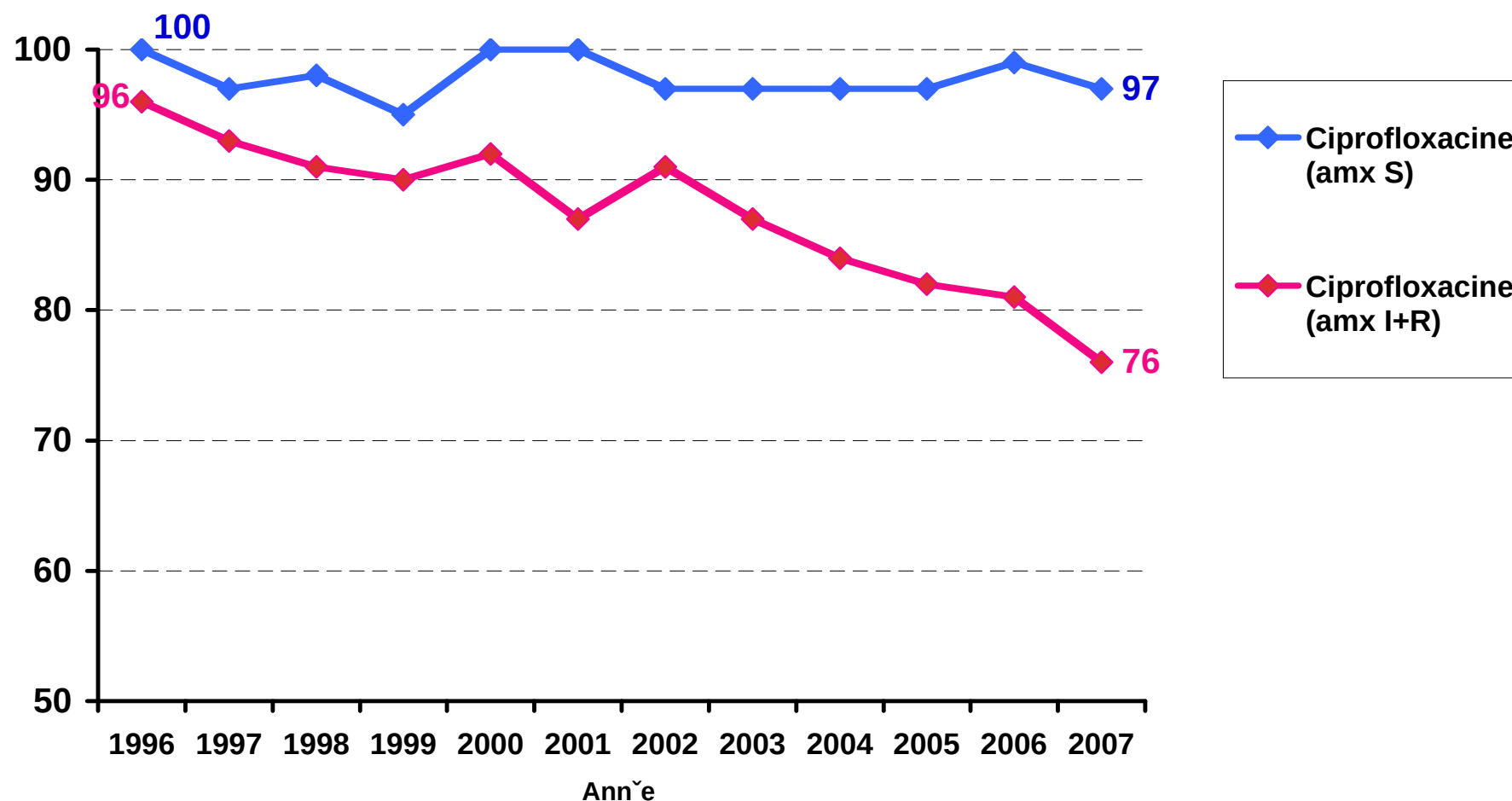
Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones



Evolution de la sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones

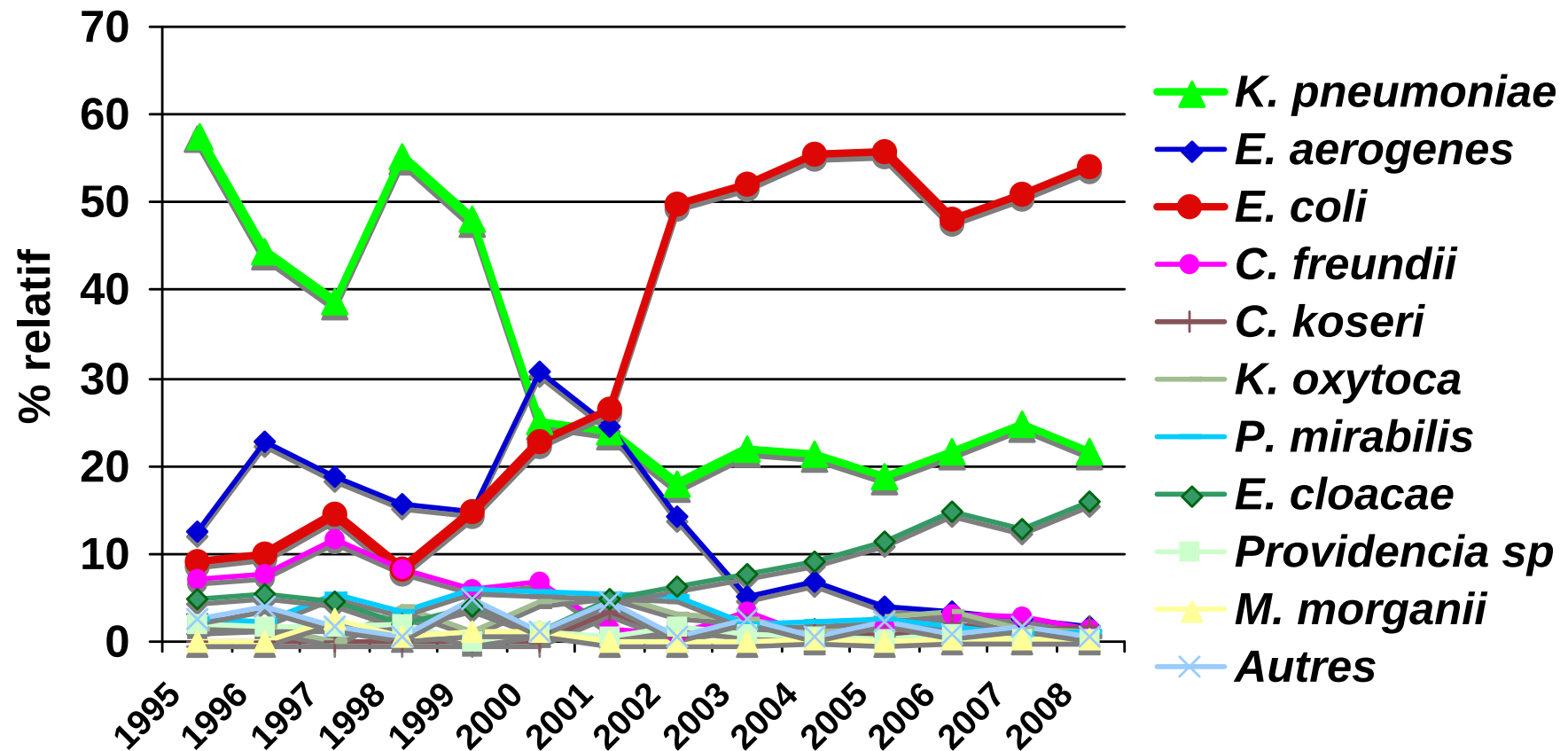


Co-résistance : sensibilité de *E. coli* à la ciprofloxacine selon la sensibilité à l'amoxicilline (Col-BVH 1996-2007)





Distribution relative des entérobactéries productrices de BLSE





Autres beta-lactamases que les BLSE “classiques”

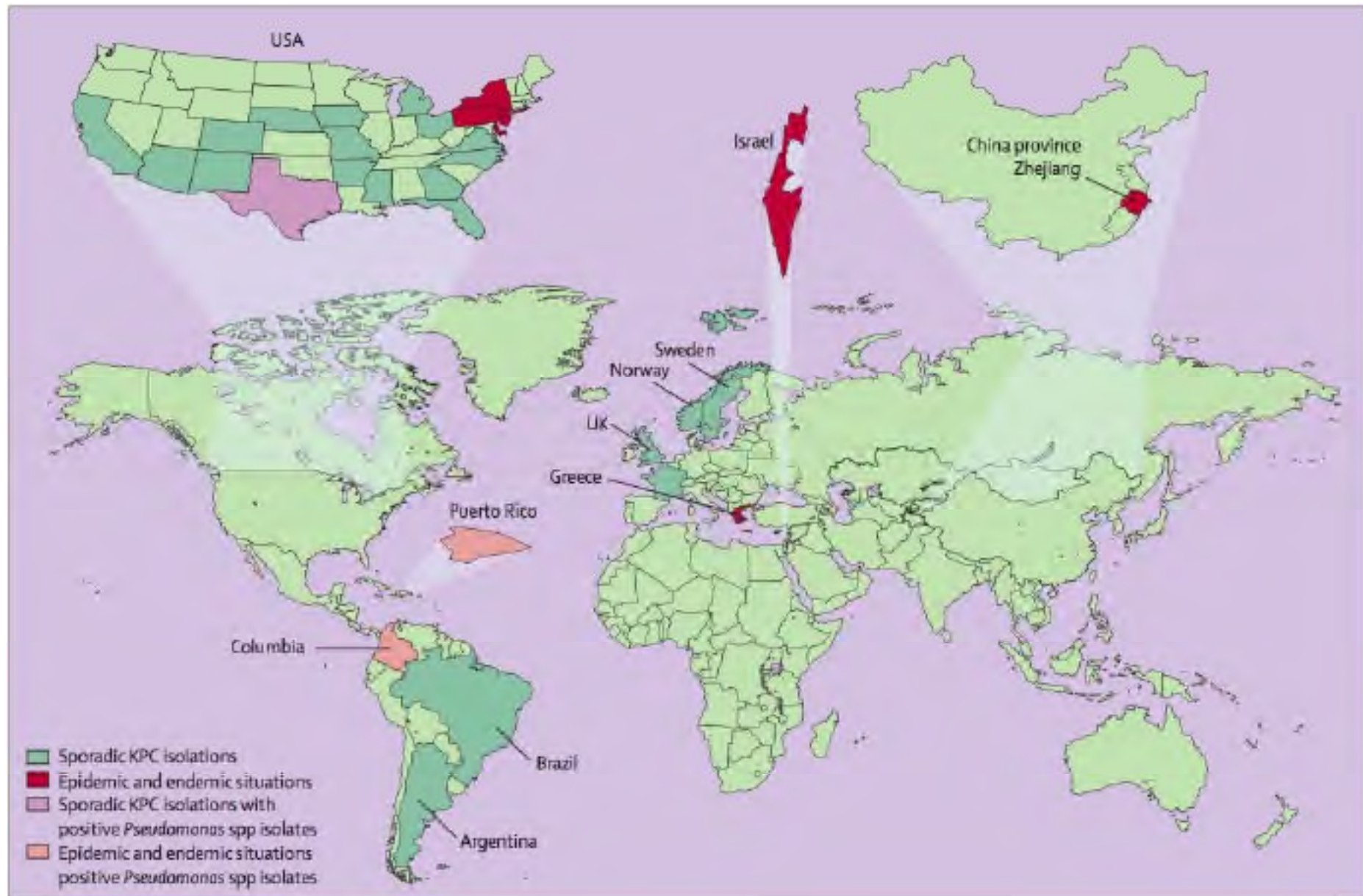
■ Carbapénémases

- Metallo-carbapénémases = class B (susceptible to EDTA)
 - VIM, IMP
- Class A (susceptible to co-amoxiclav)
 - KPC
- Class D - oxacillinase
 - OXA-48

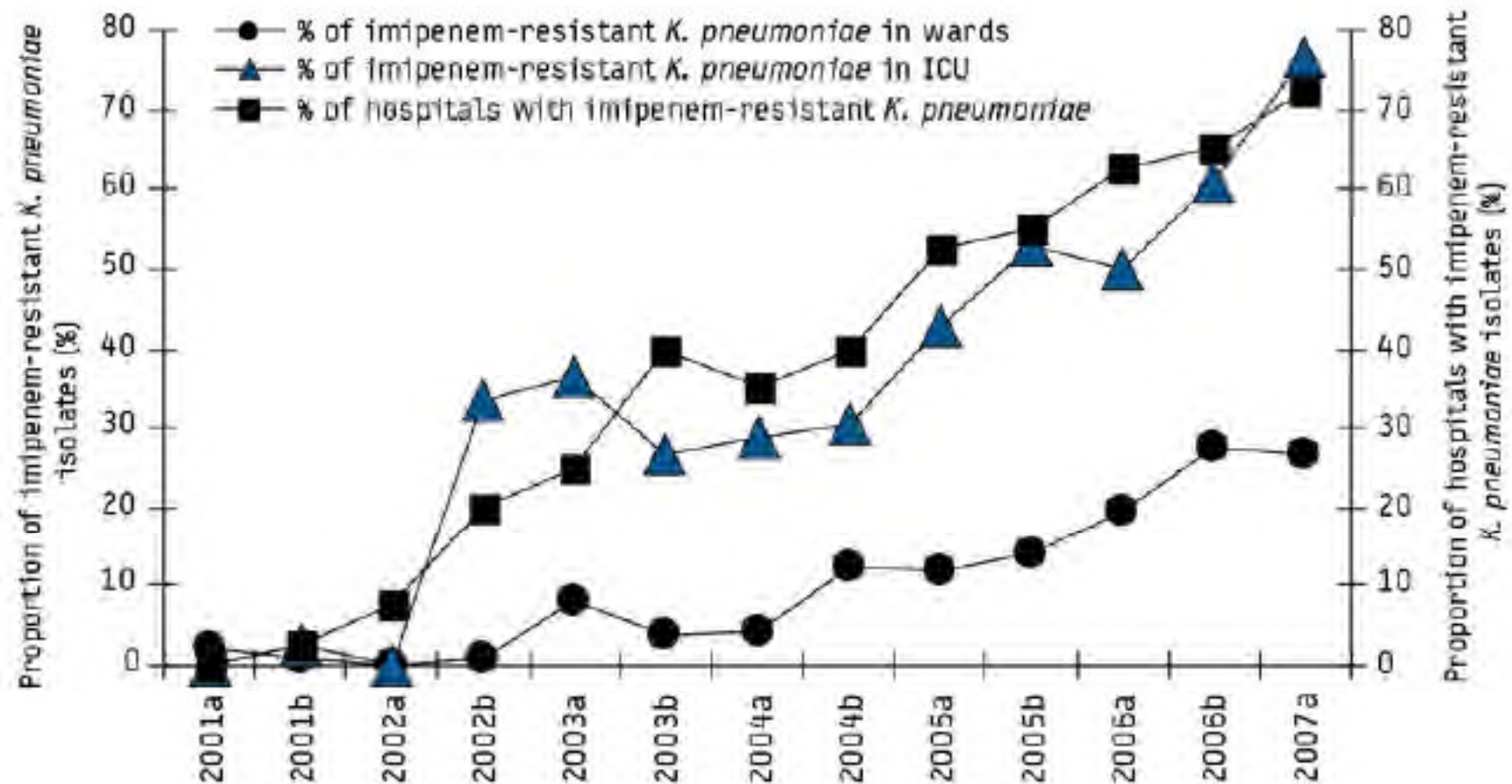
■ Céphalosporinases plasmidiques



KPC *K. pneumoniae* in the world in 2008

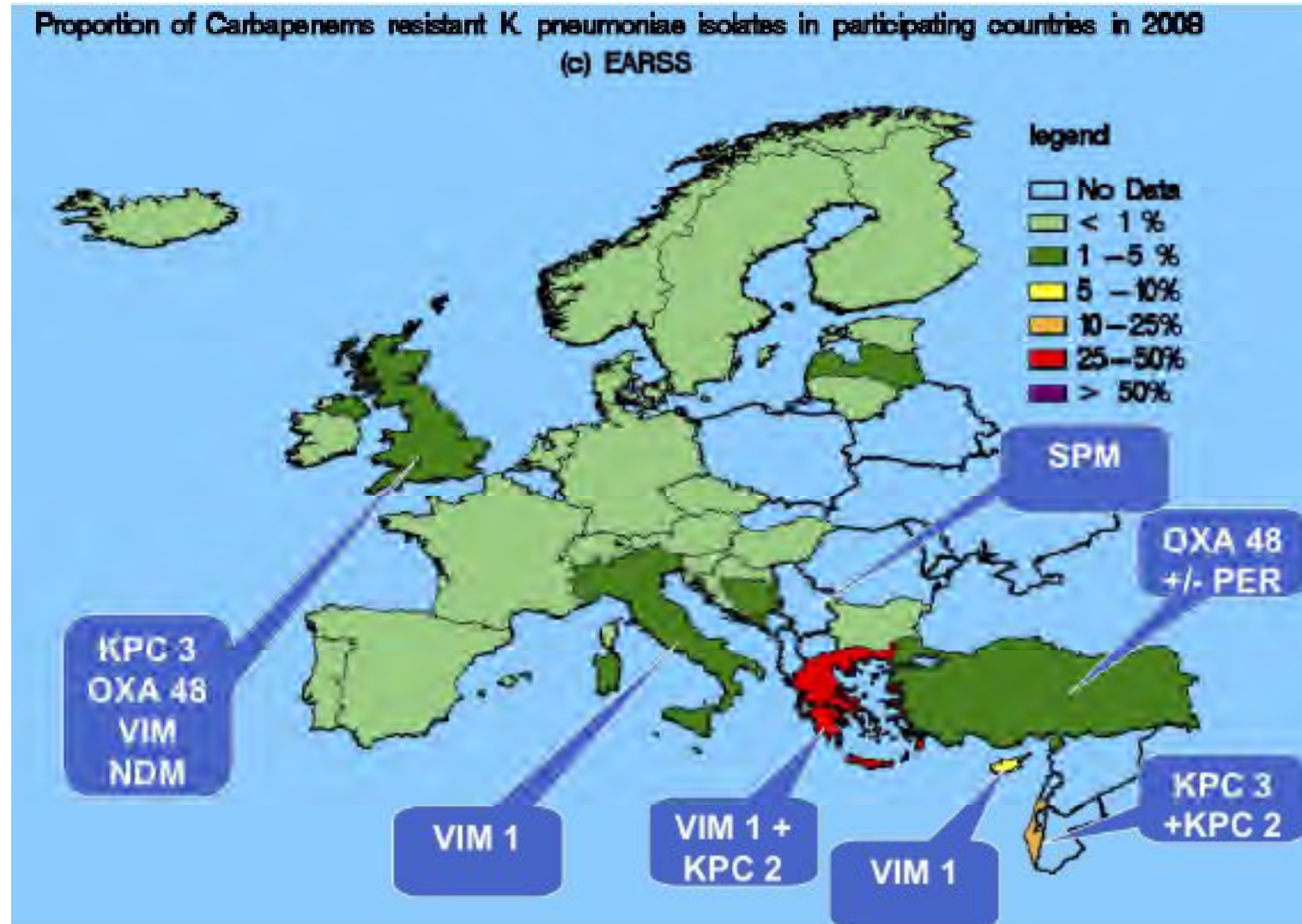


VIM-1 *K. pneumoniae* en Grèce



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

Proportion de *K. pneumoniae* R aux carbapénèmes en Europe



Mobilisation plasmidique des gènes de céphalosporinases

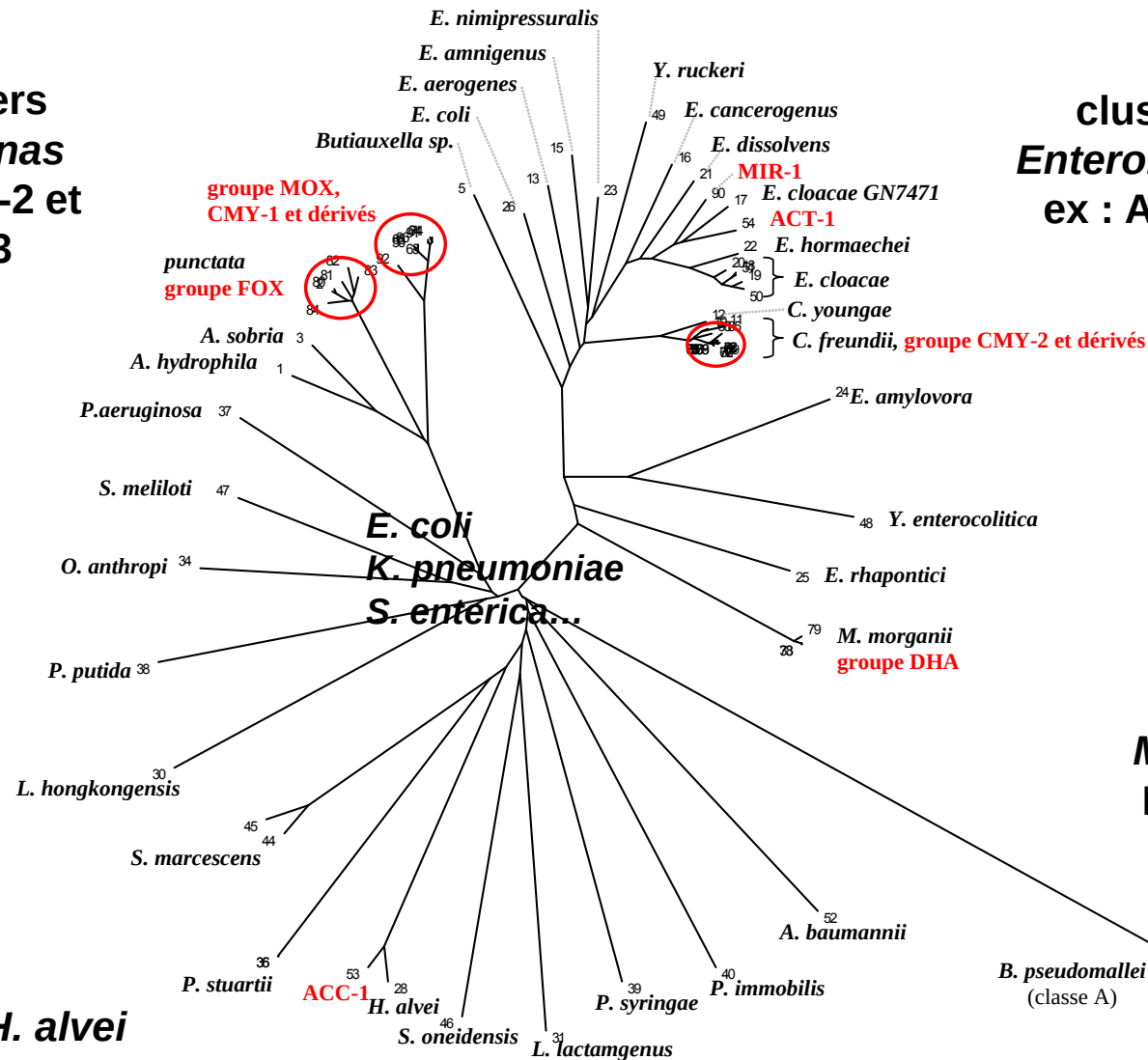
2 clusters
Aeromonas
ex : MOX-2 et
FOX-3

cluster
Enterobacter
ex : ACT-1

cluster
C. freundii
ex : CMY-2

cluster
M. morganii
Ex : DHA-1

cluster **H. alvei**
ACC-1



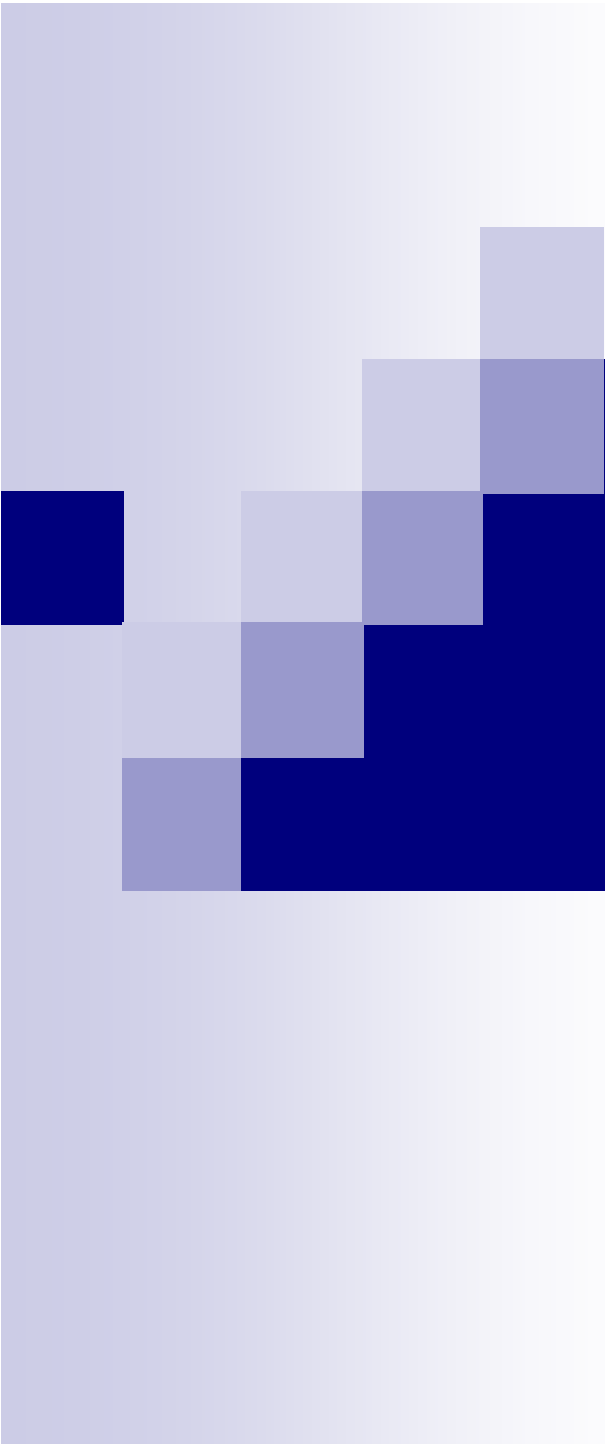
0.1

Méthode

- Enquête trans-réseaux de l'ONERBA
- 2 mois (septembre-octobre 2009)
- 2 à 5 hôpitaux volontaires de chaque réseau (30 hôpitaux et 300 souches)
- Centre expert : CHU tenon, Paris
- Espèces
 - *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*
 - *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. koseri*

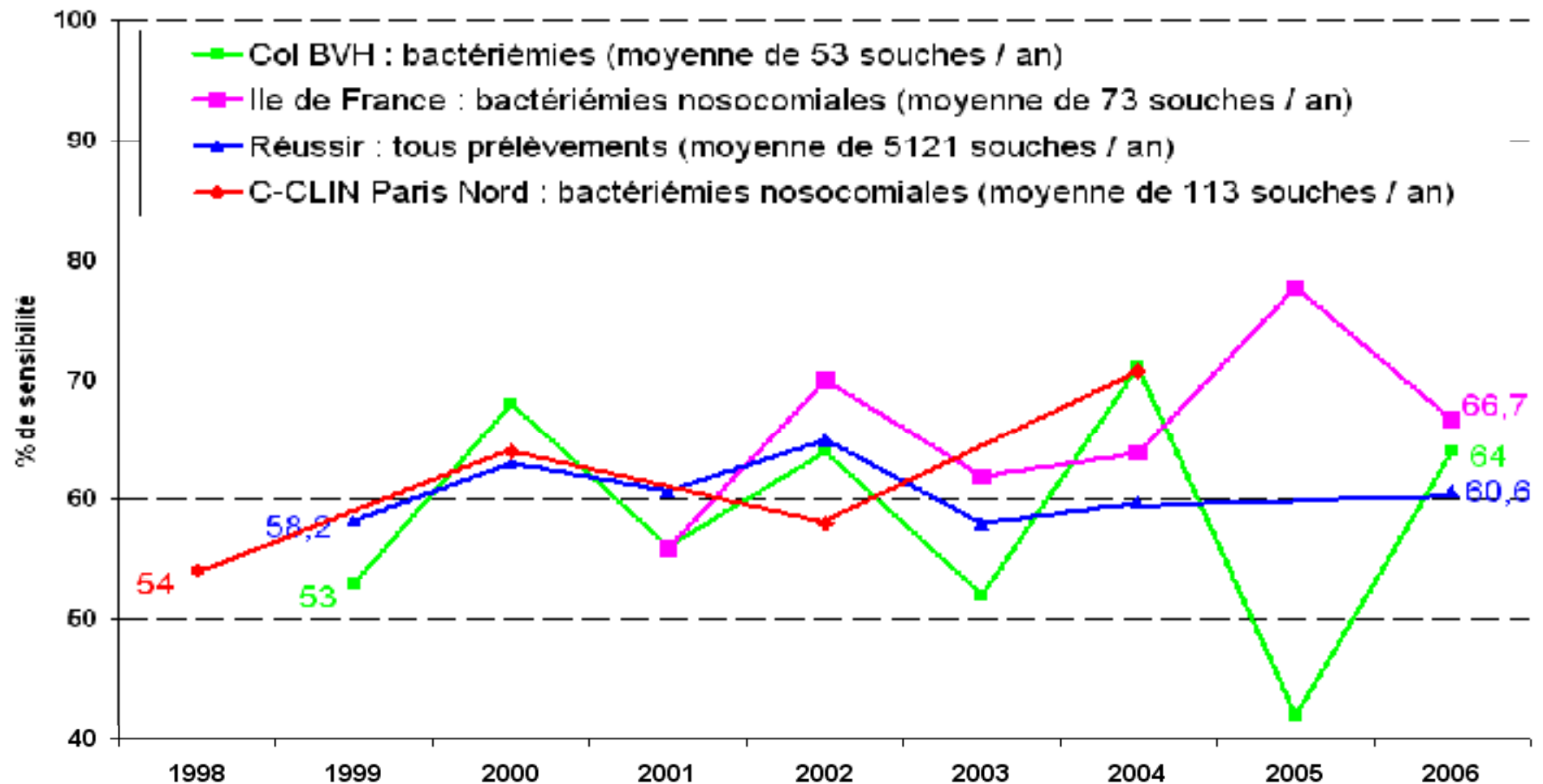
Estimation de la prévalence des cephalosporinases plasmidiques

- Estimation
- Céphalosporinase plasmidique
 - 0,4 % chez *E. coli* ou
10-15% des *E. coli* FOX-R
 - 0,7 % chez *K. pneumoniae* ou
15-20% des *K. pneumoniae* FOX-R

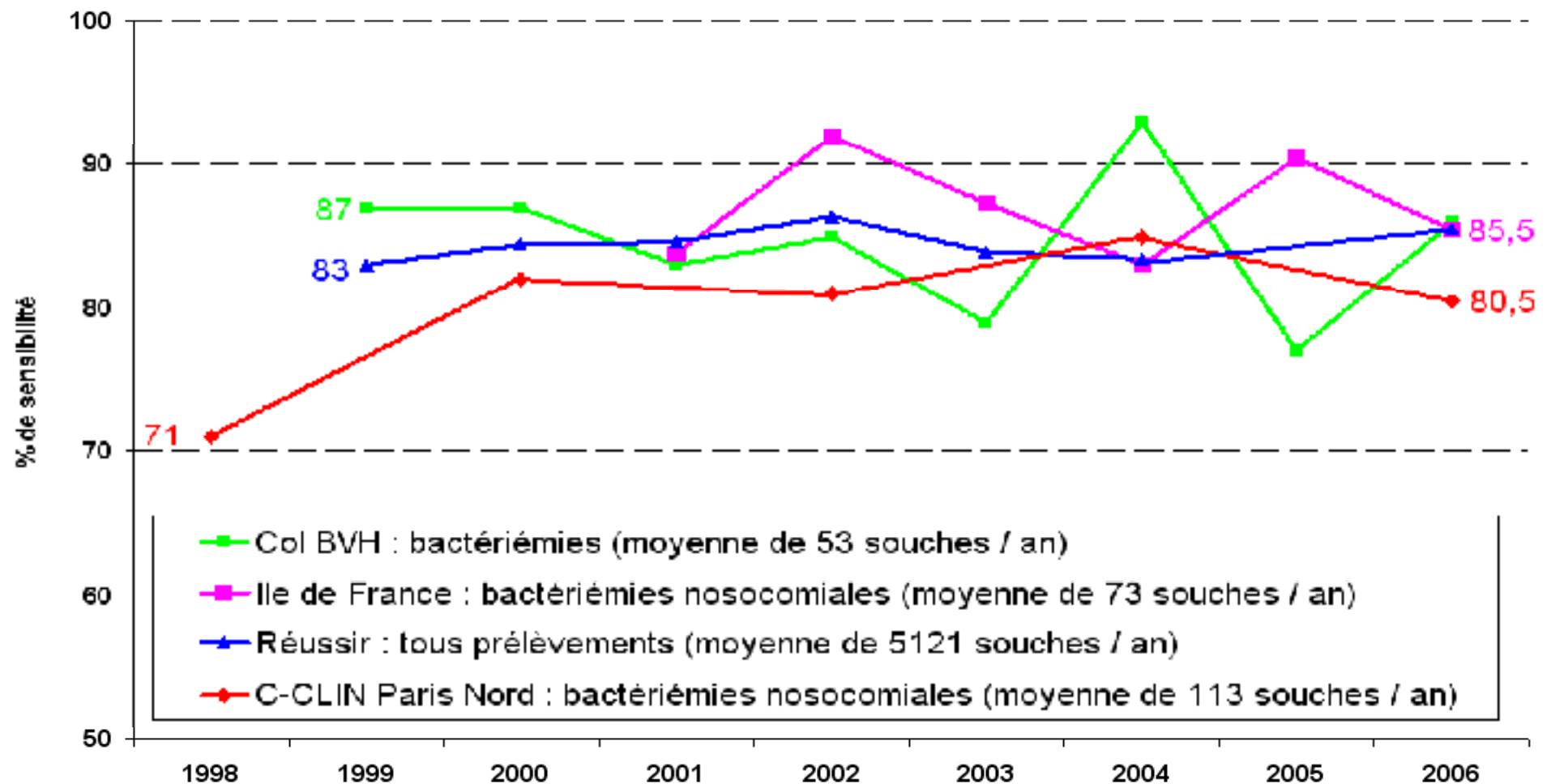


P. aeruginosa

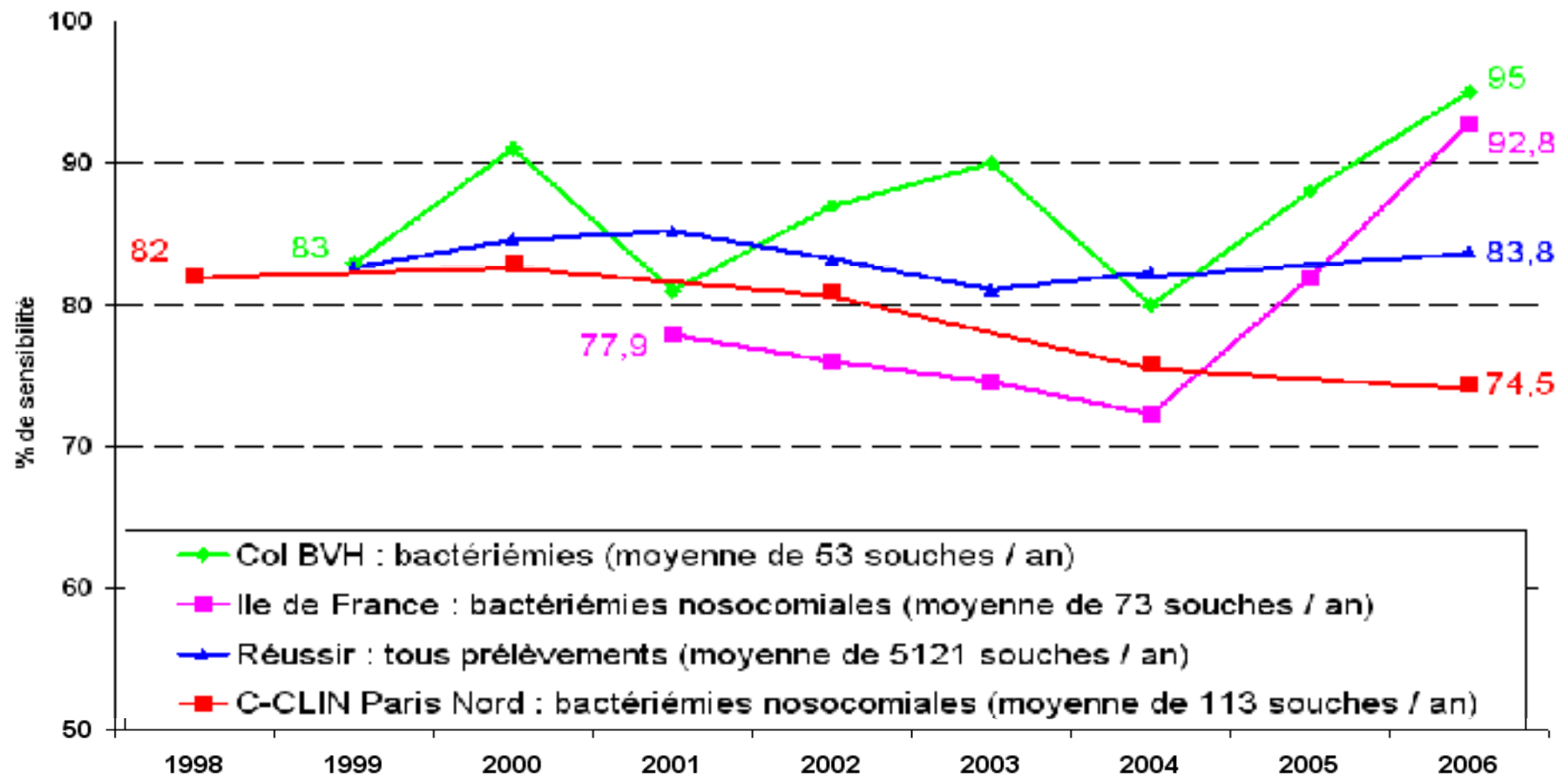
Evolution de la sensibilité de *P. aeruginosa* à la ticarcilline



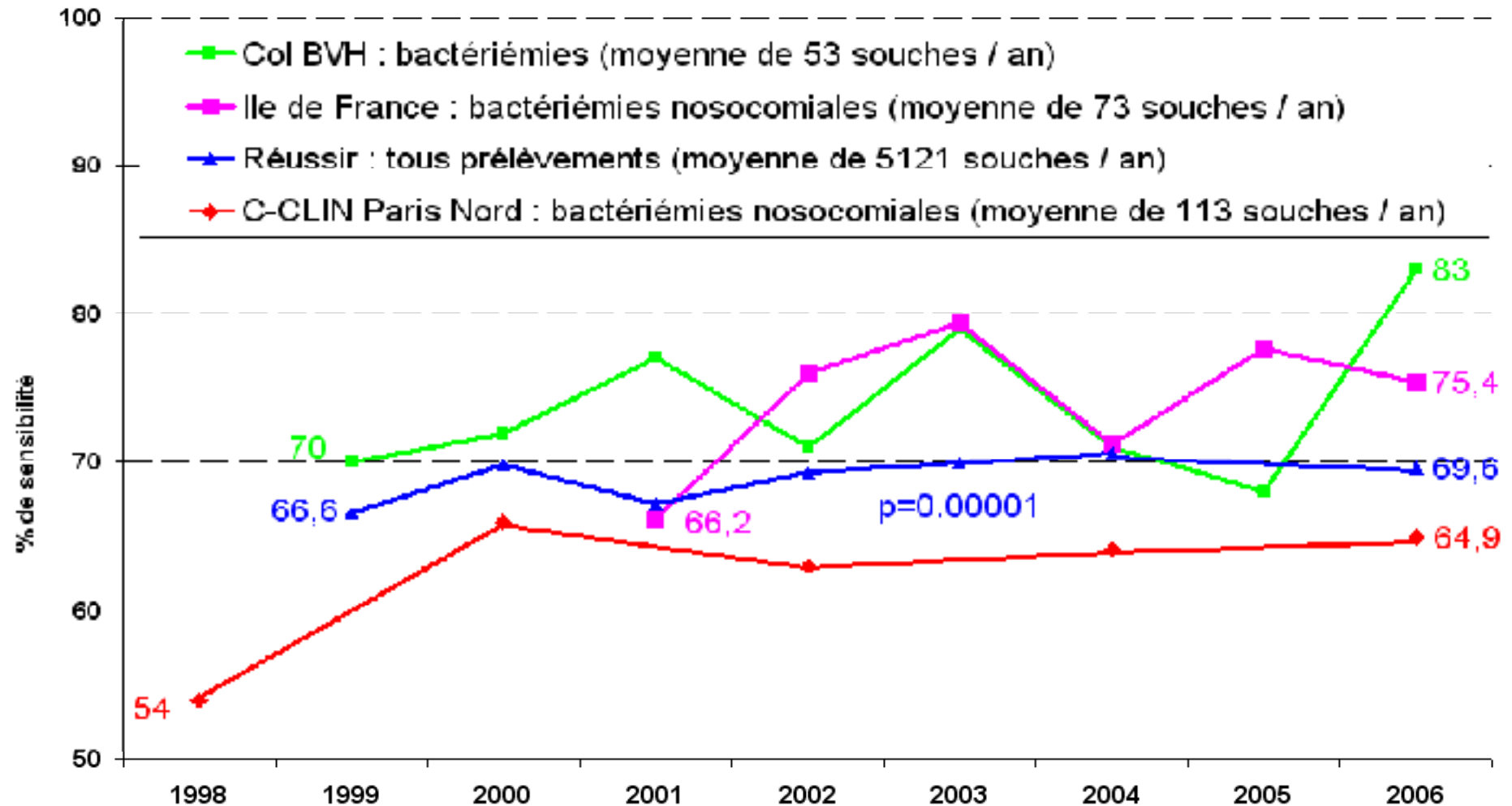
Evolution de la sensibilité de *P. aeruginosa* à la ceftazidime



Evolution de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'imipénème



Evolution de la sensibilité de *P. aeruginosa* à la ciprofloxacine

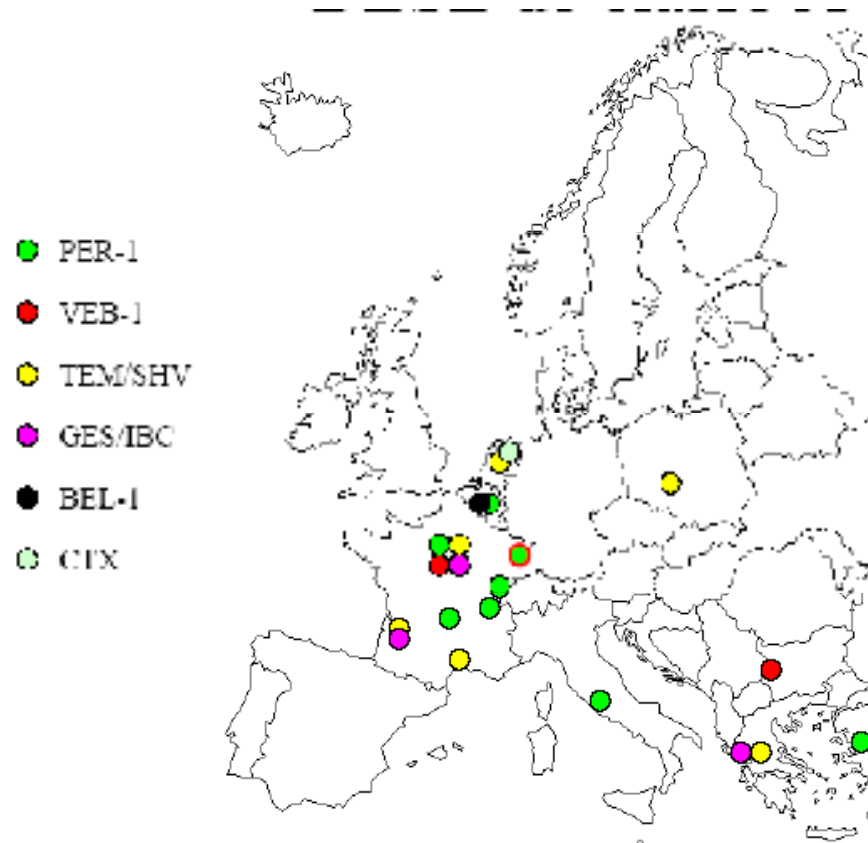


B-lactamases à spectre étendu, carbapénémases chez *P. aeruginosa*

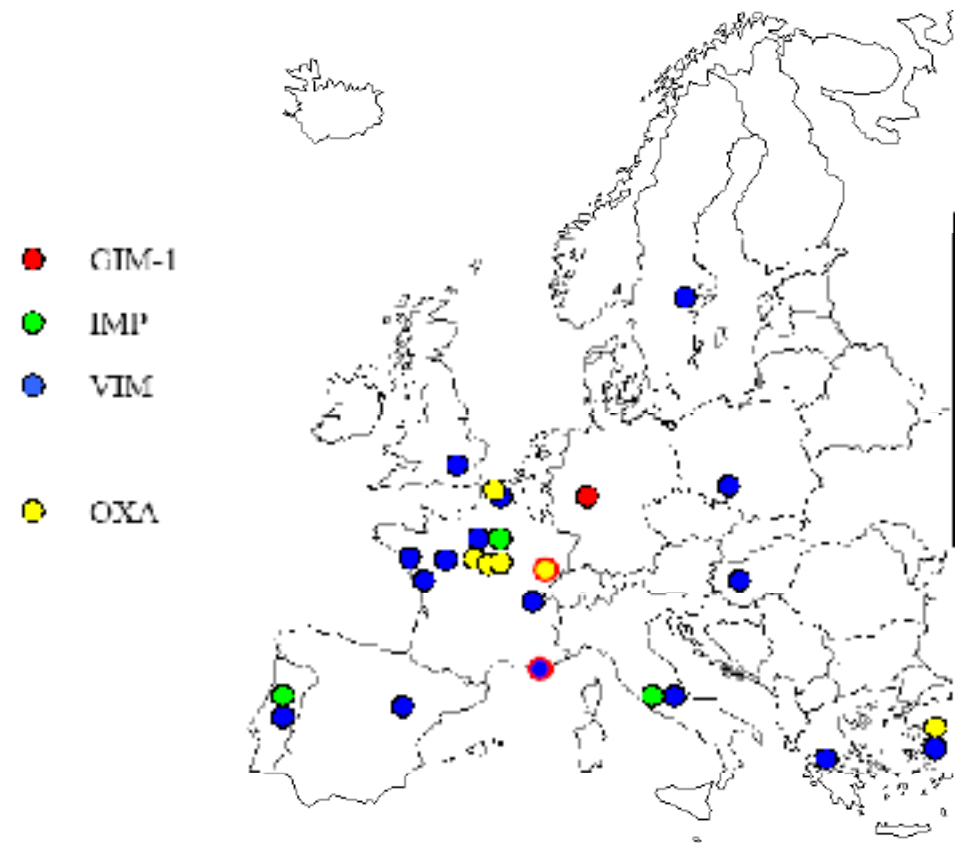
Classe de Ambler	TIC PIP	ATM	CAZ FEP	IMP
A – BLSE sensibles à l'acide clavulanique <i>PER-1, VEB-1, TEM/SHV, IBC, GES-1, GES-2, GES-9</i>				
B – Métalloenzymes sensibles à l'EDTA <i>VIM, IMP, GIM, SPM</i>				
D – Oxacillinases <i>OXA</i>				

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

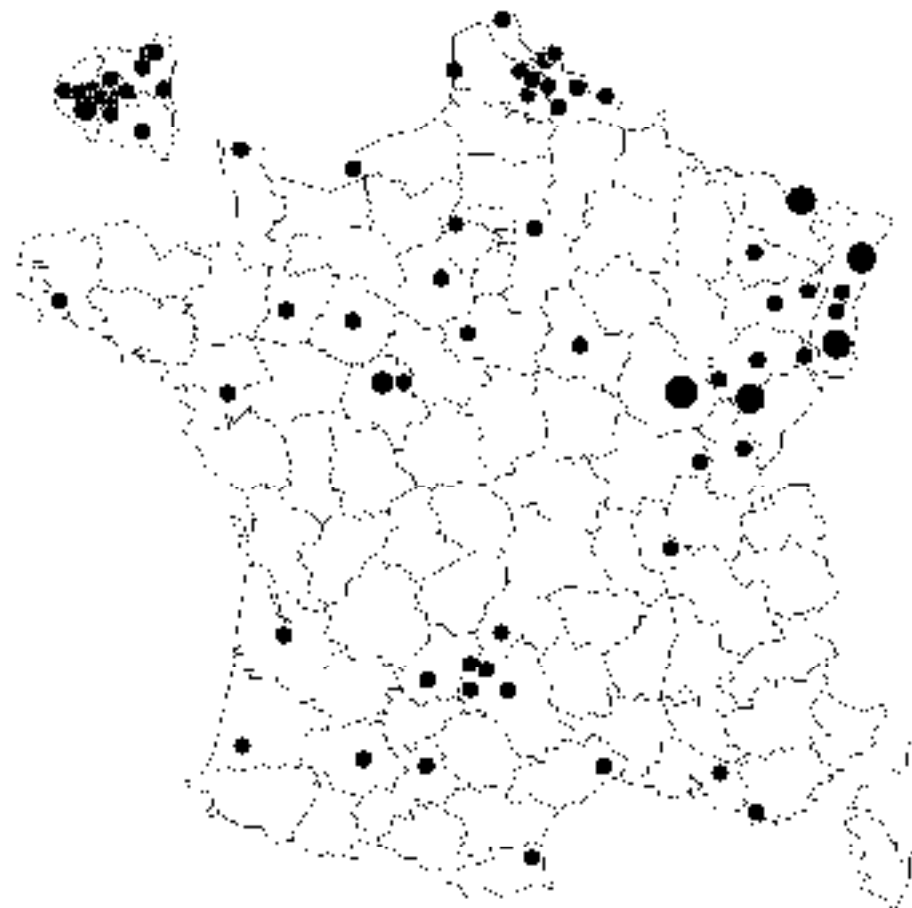
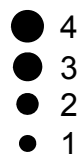
Matériels et méthodes

- Juin 2007
- Souches incluses
 - ☐ Isolées de prélèvements à visée diagnostique
 - ☐ Chez des patients en hospitalisation complète (patients atteints de mucoviscidose exclus)
 - ☐ 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

Résultats, participation

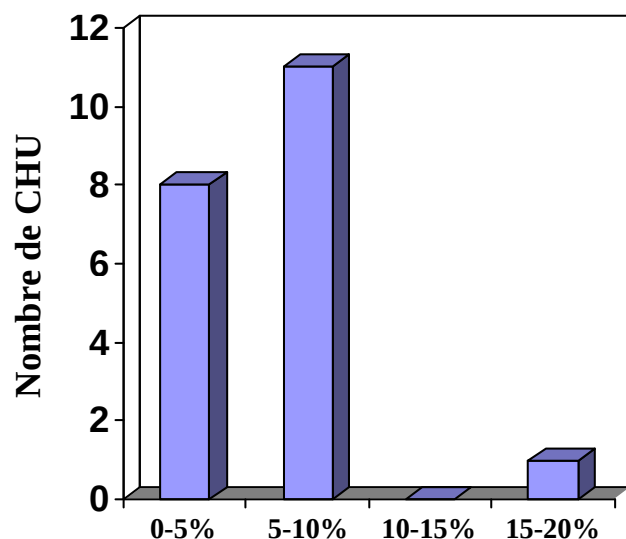
- 85 hôpitaux dont 20 CHU, 58 000 lits d'hospitalisation

Nombre de centres
participants par ville

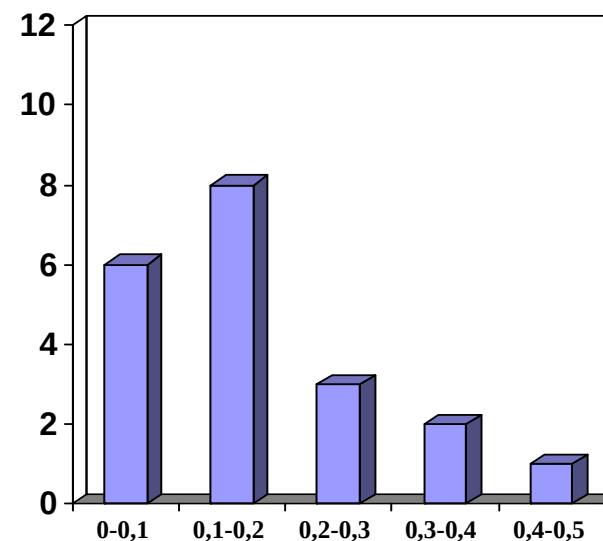


Résultats

- 2 200 souches de *P. aeruginosa* isolées
- 178 souches envoyées au CNR (8,0 %)
- 143 souches confirmées résistantes à la ceftazidime (6,5%)
- Fréquence de la résistance à la ceftazidime dans les hôpitaux participants : de 0 à 50%
- Incidence des patients colonisés/infectés par une souche de *P. aeruginosa* résistante à la ceftazidime : 0,1 pour 1000 JH



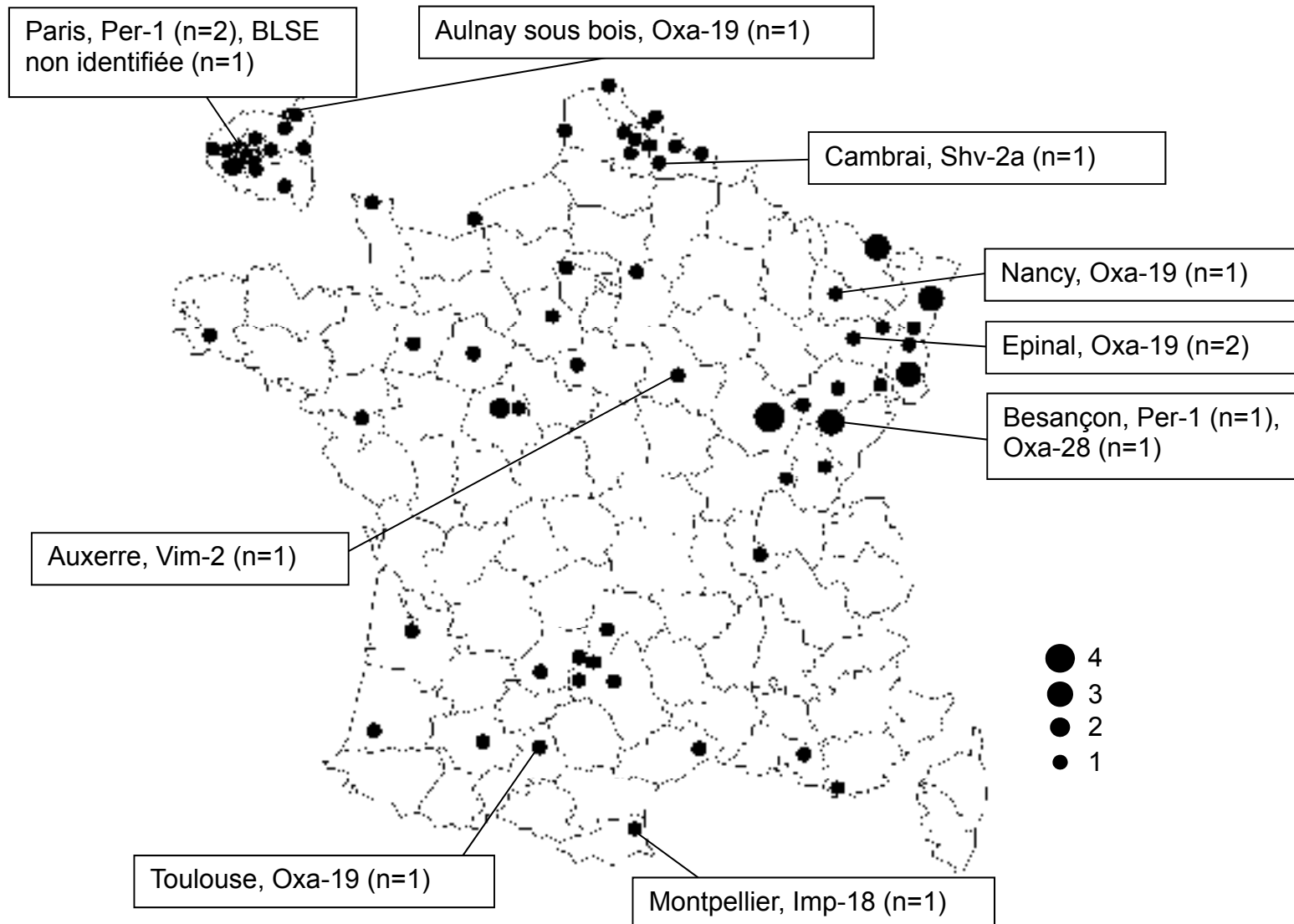
Fréquence Caz-R



Incidence PA CazR pour 1000 JH-MCO

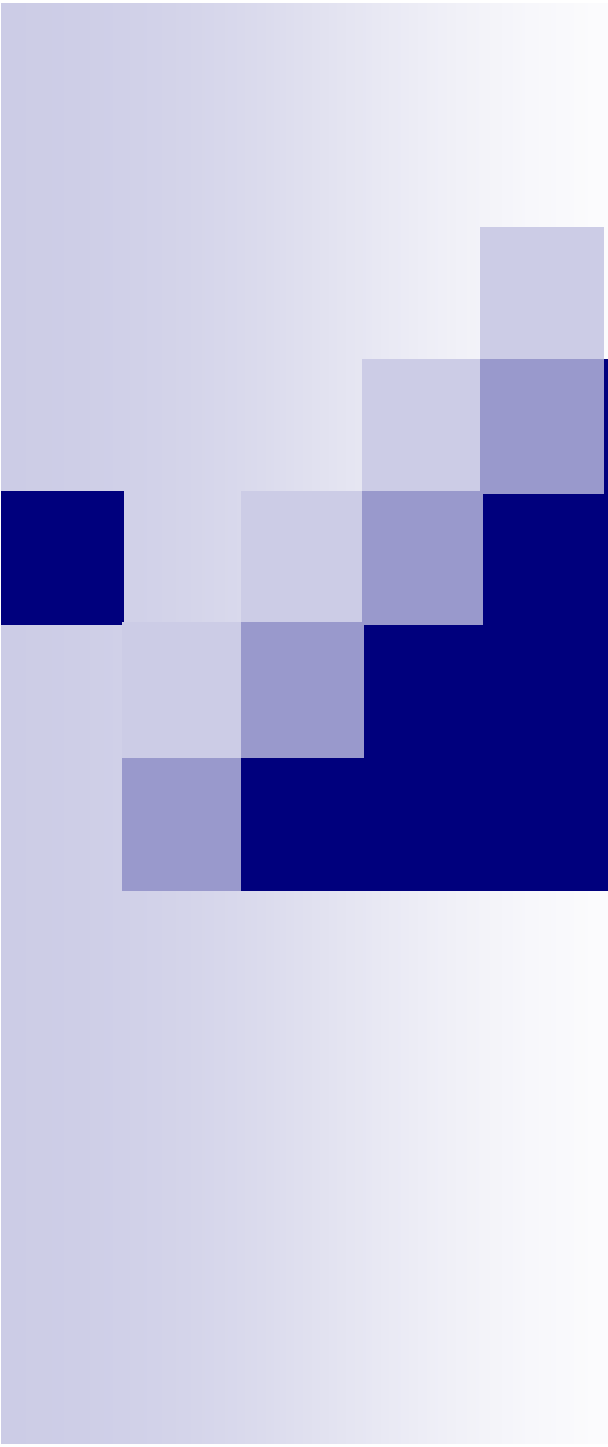
Identification des β -lactamases

■ 142 souches/143 surproductrices de AmpC



Conclusions

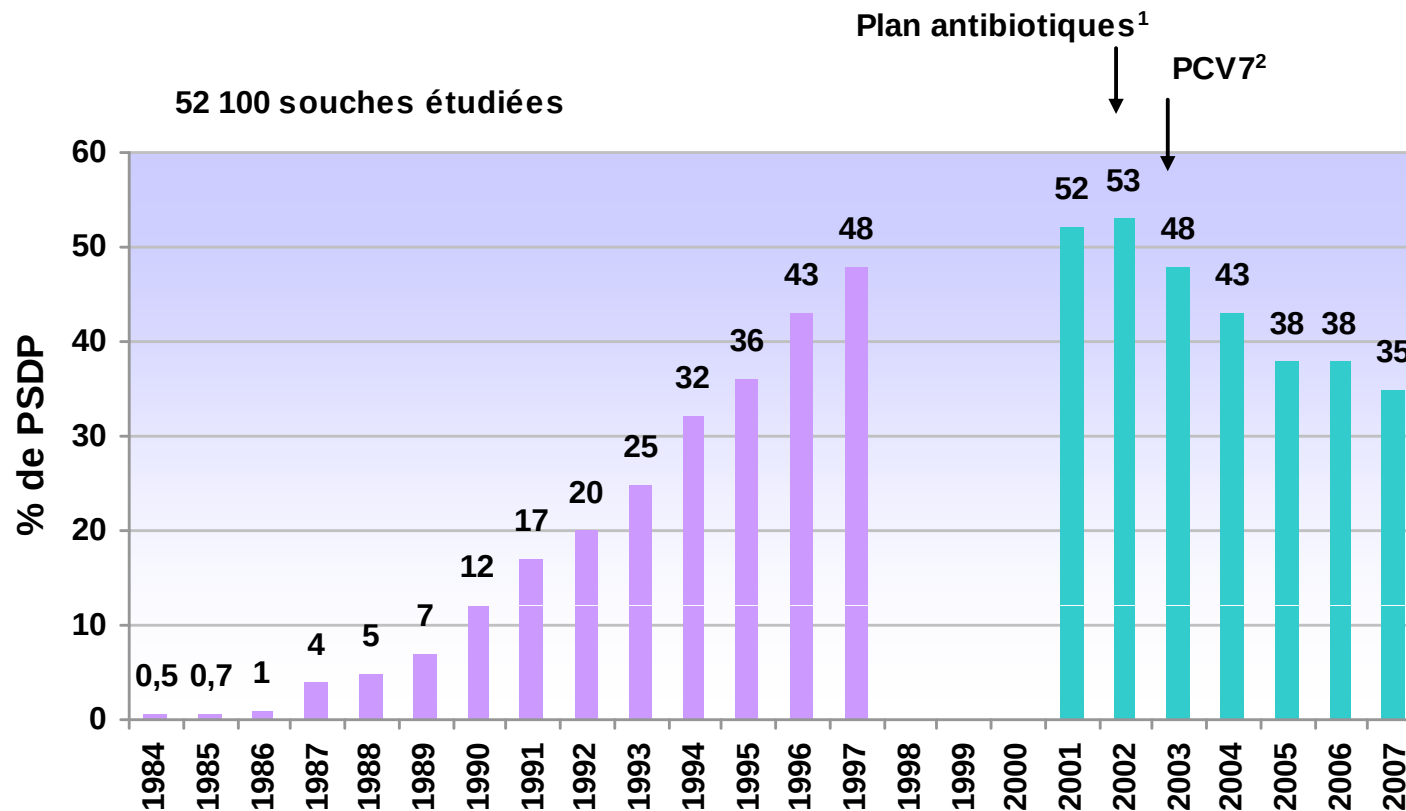
- Fréquence des BLSE faible chez *P. aeruginosa*
 - 7,7 % des souches résistantes à la ceftazidime
 - 0,5 % de l'ensemble des souches
- Fréquence des carbapénémases très faible chez *P. aeruginosa*
 - 1,4 % des souches résistantes à la ceftazidime
 - 0,1% de l'ensemble des souches
- La résistance à la 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



Pneumocoques



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



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

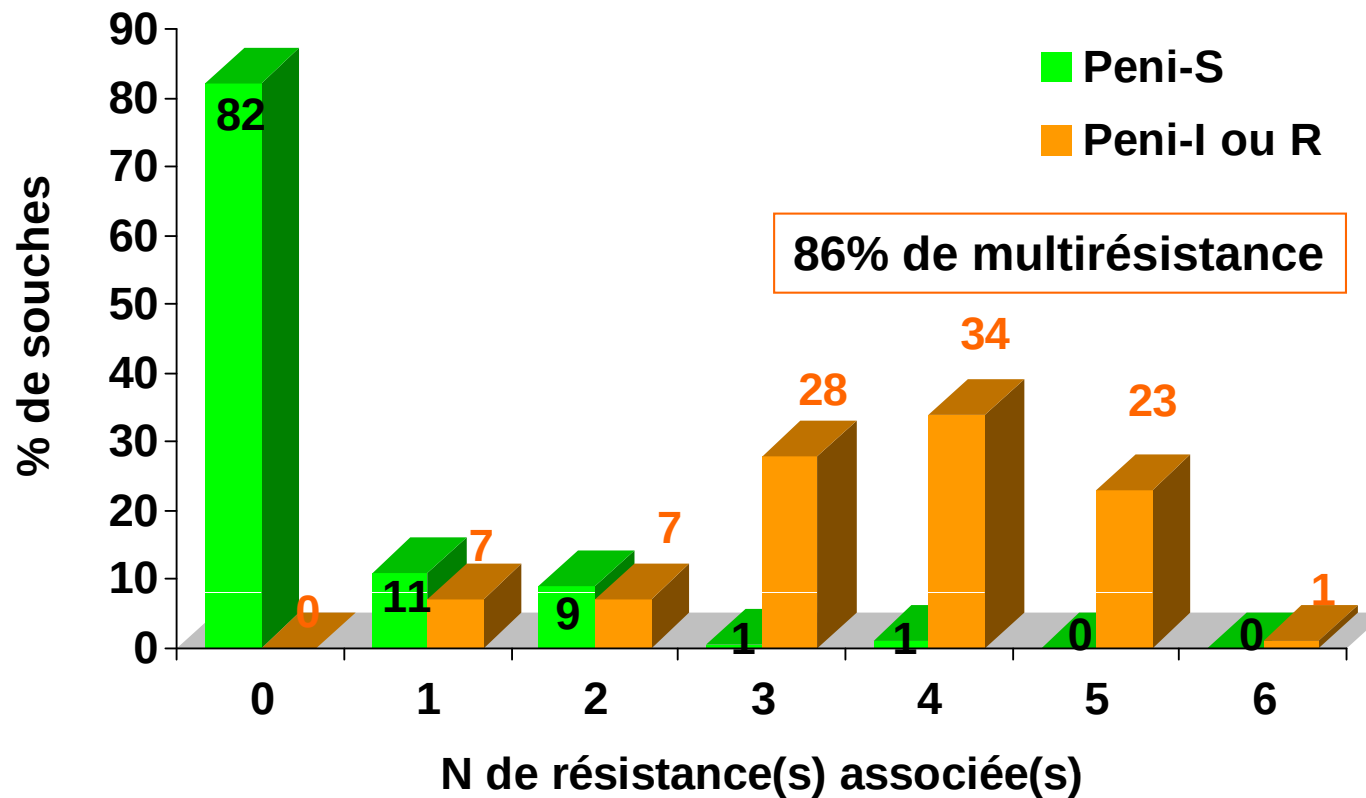
¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001.

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

²Introduction du vaccin conjugué heptavalent (PCV7)



Résistances associées et multi-résistance

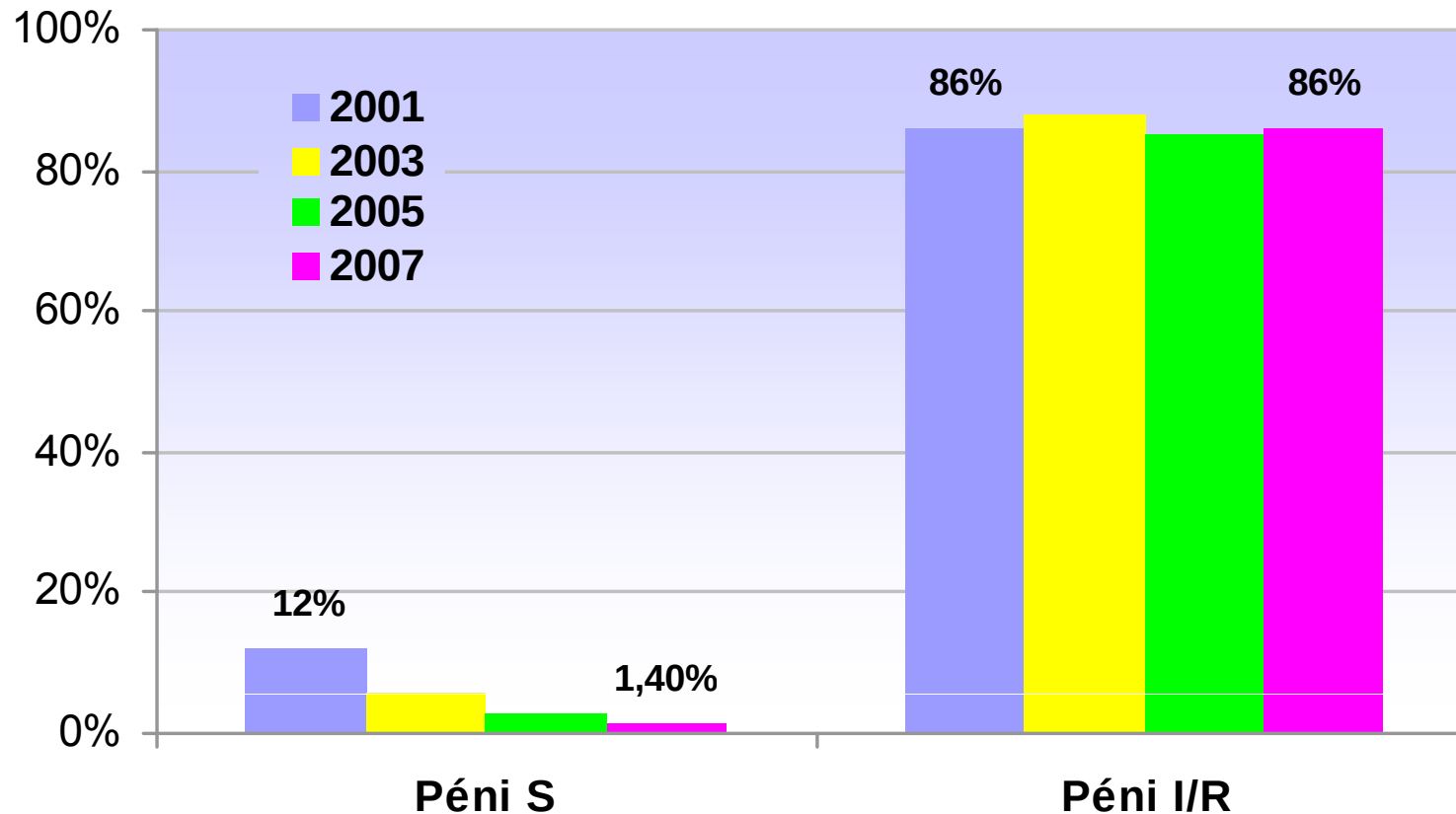


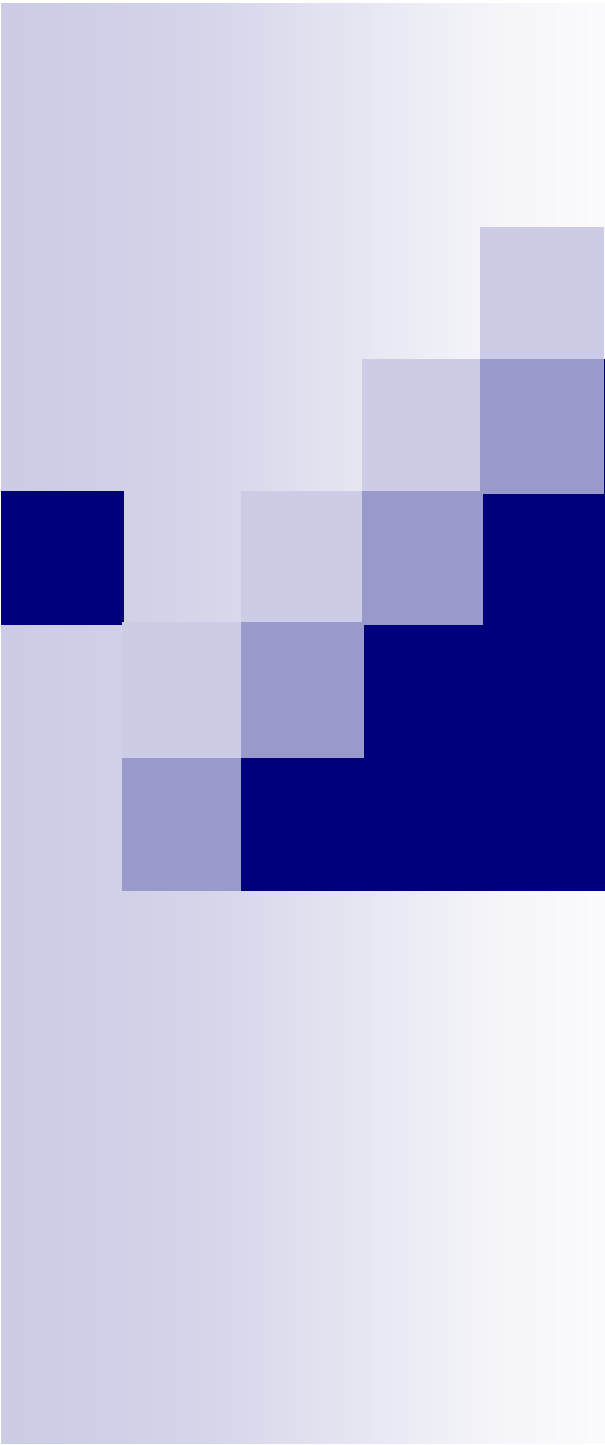
1791 souches étudiées en 2007

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



Evolution de la proportion de souches multi-résistantes ($R \geq 3$ familles ATB)





Méningocoque



Méningites à méningocoque (DO)

■ 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)

Hyper-endémie, épidémie

■ Seine-Maritime : 3,46/10⁵

■ Groupe B, type 14:P1-7,16

■ ST 32

■ 8,7/10⁵ de 15 à 19 ans

■ Alpes Hte Provence : 3,26/10⁵

■ Groupe C

■ Haute Vienne : 2,3/10⁵

■ Groupe C

Parent du Chatelet, Arch Pediatr 2007

<http://www.invs.sante.fr>

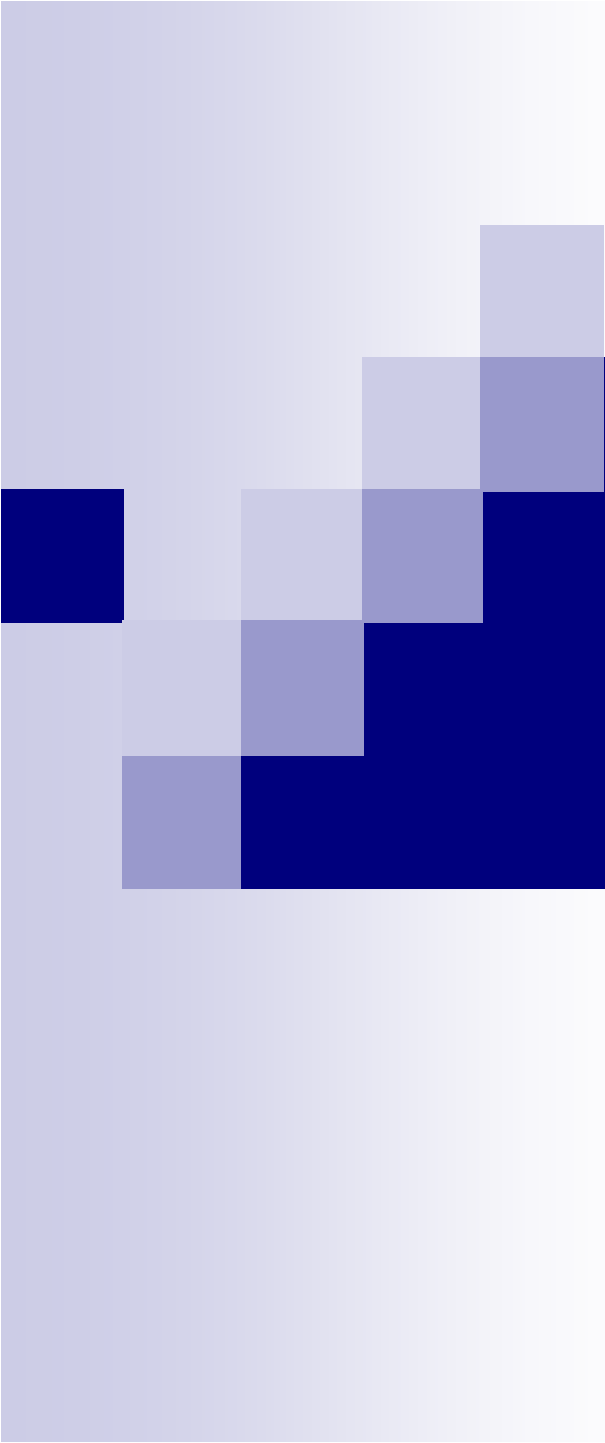
Sérogroupes	2006		2007	
	n	%	n	%
A	1	0,4	0	-
→ B	142	53,8	164	61,2
C	87	32,9	58	21,7
Y	15	5,7	21	7,8
W135	11	4,2	15	5,6
Autres	8	3,0	10	3,7
Total	264	100,0	268	100,0

Taha MK, CNRM Annual report



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

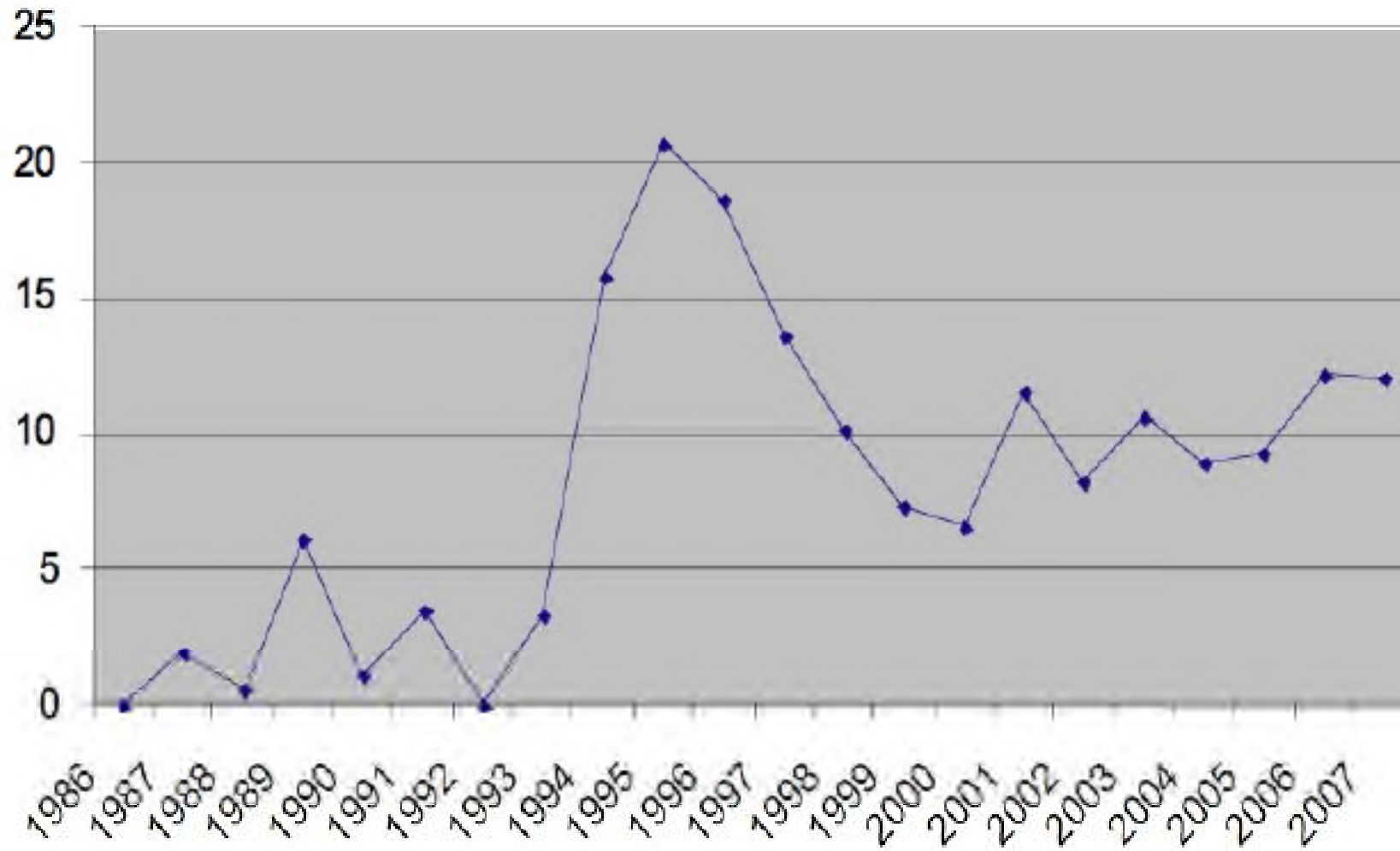
- Augmentation de la proportion de souches de **sensibilité diminuée à la pénicilline** (CMI de 0,12 à 1 mg/L)
 - 25% en 2006 → 32% en 2007
 - Aucune souche de sensibilité diminuée aux C3G injectables (CMI < 0,12 mg/L)
- Aucune souche productrice de pénicillinase
- Rares souches résistantes à la rifampicine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



Gonocoque

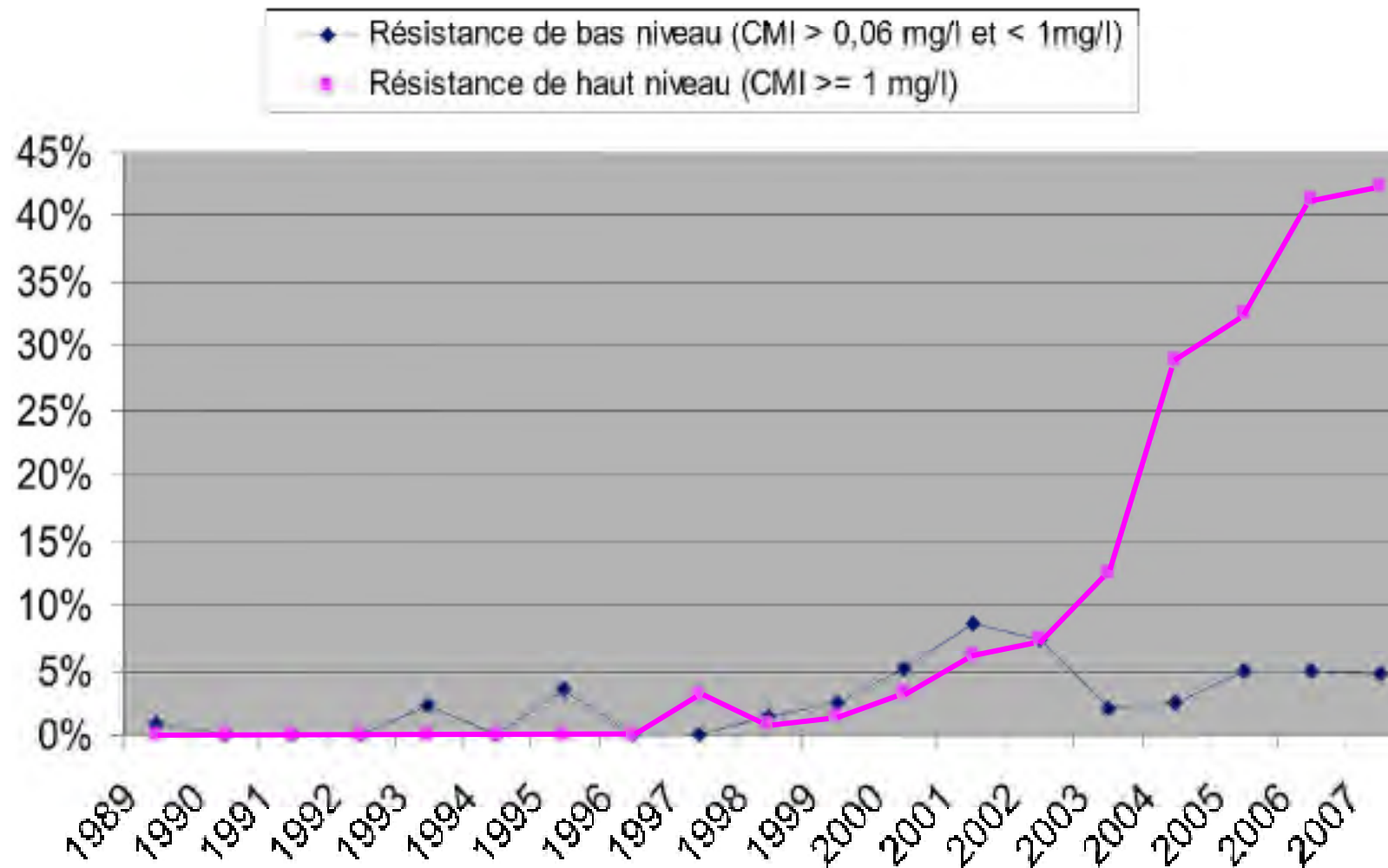


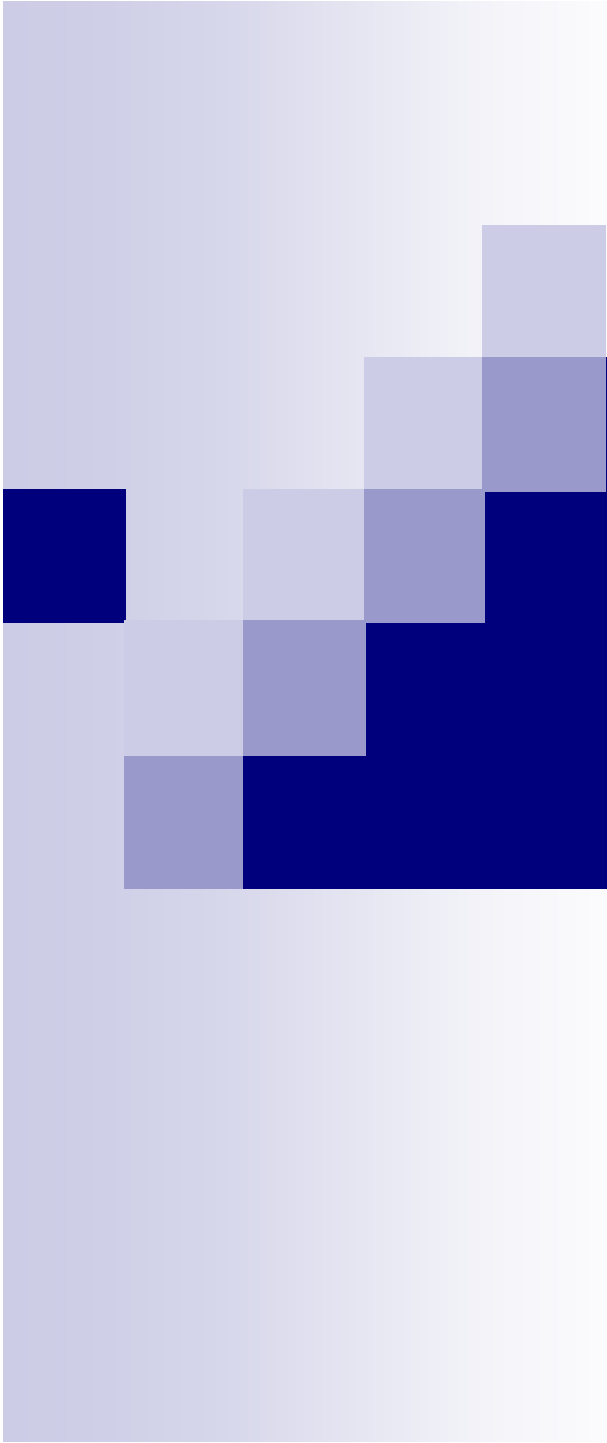
Résistance plasmidique à la pénicilline



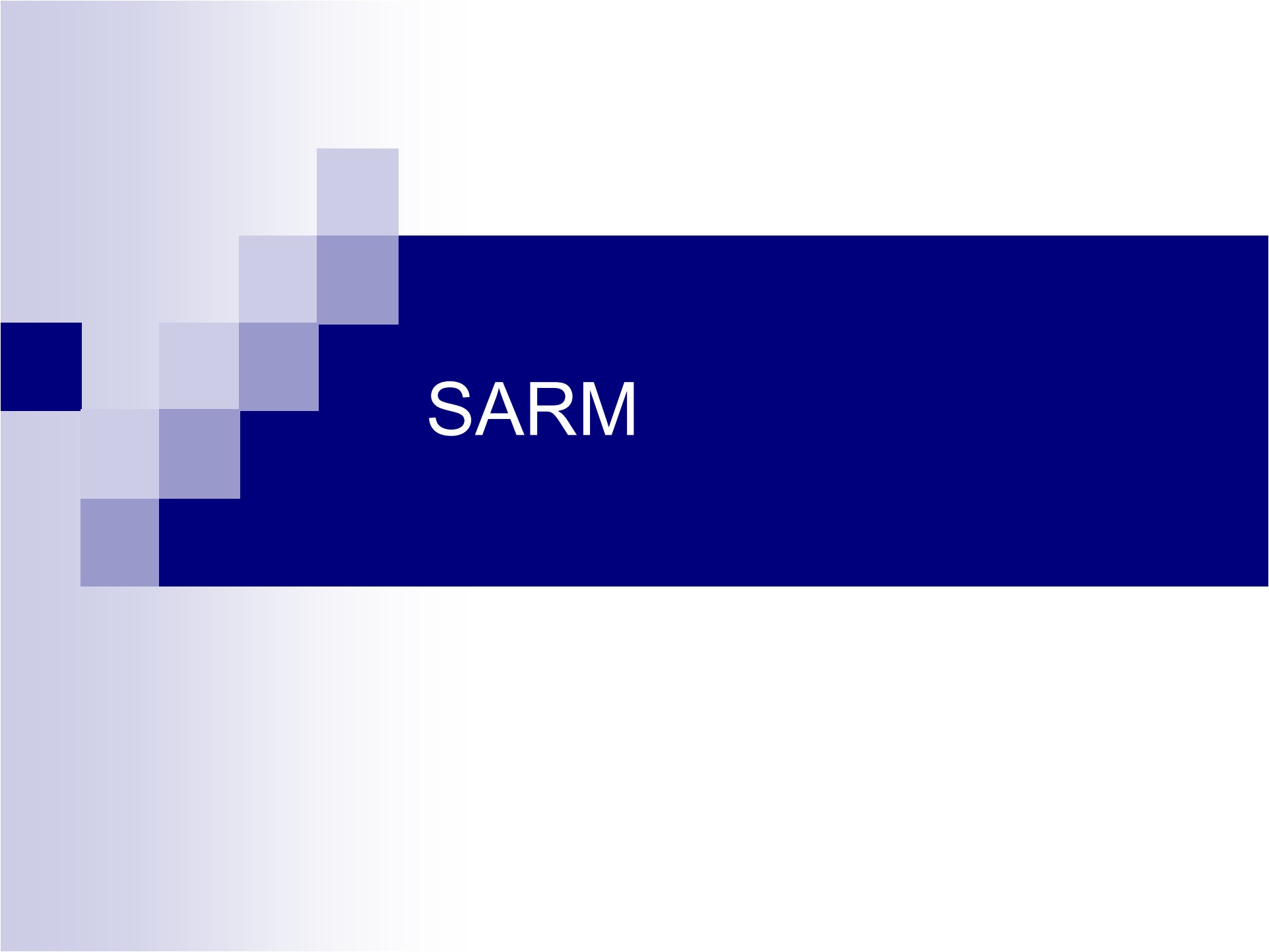
P. Sednaoui, CNR gonocoques

Résistance aux fluoroquinolones



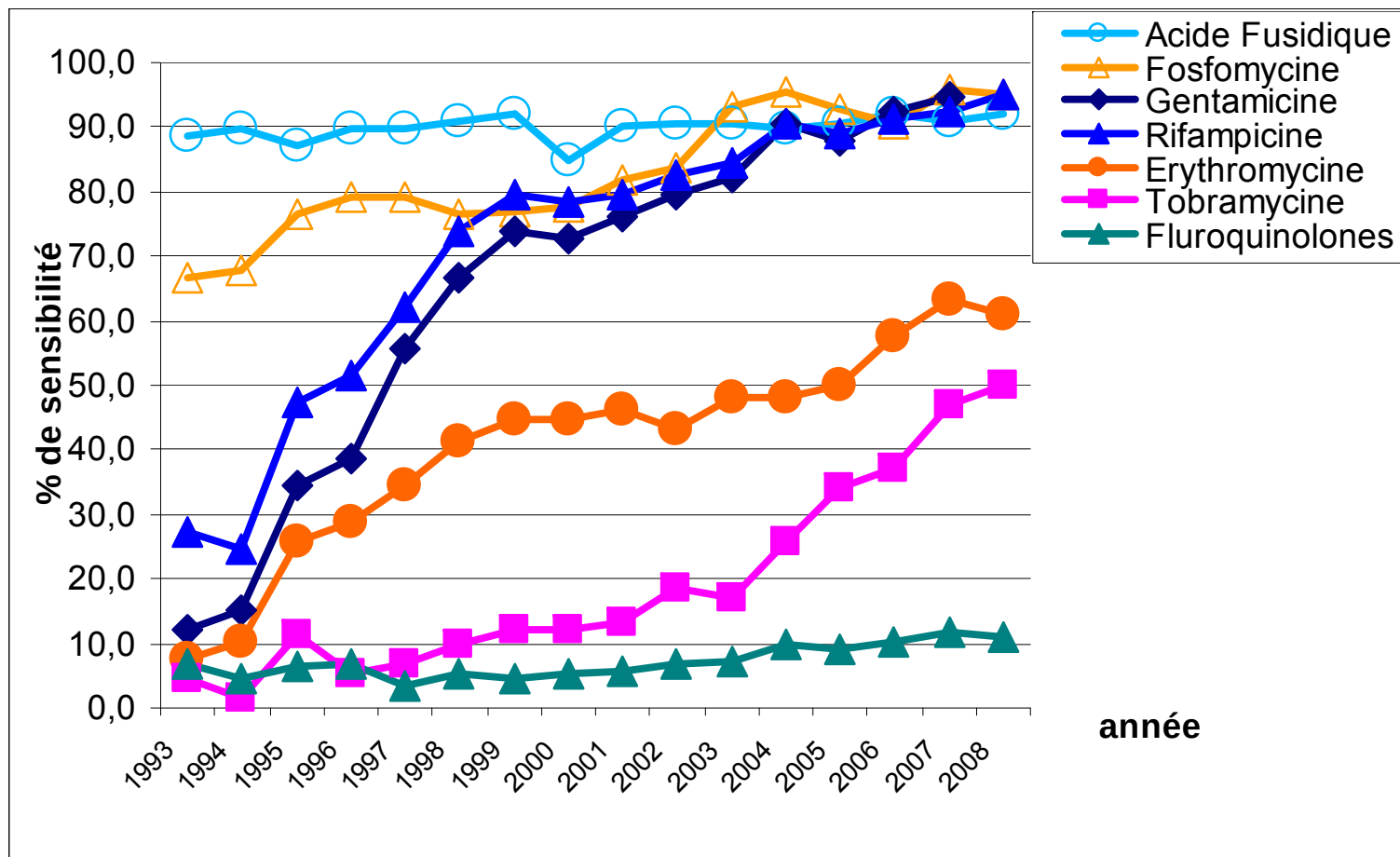


Bactéries multirésistantes - BMR

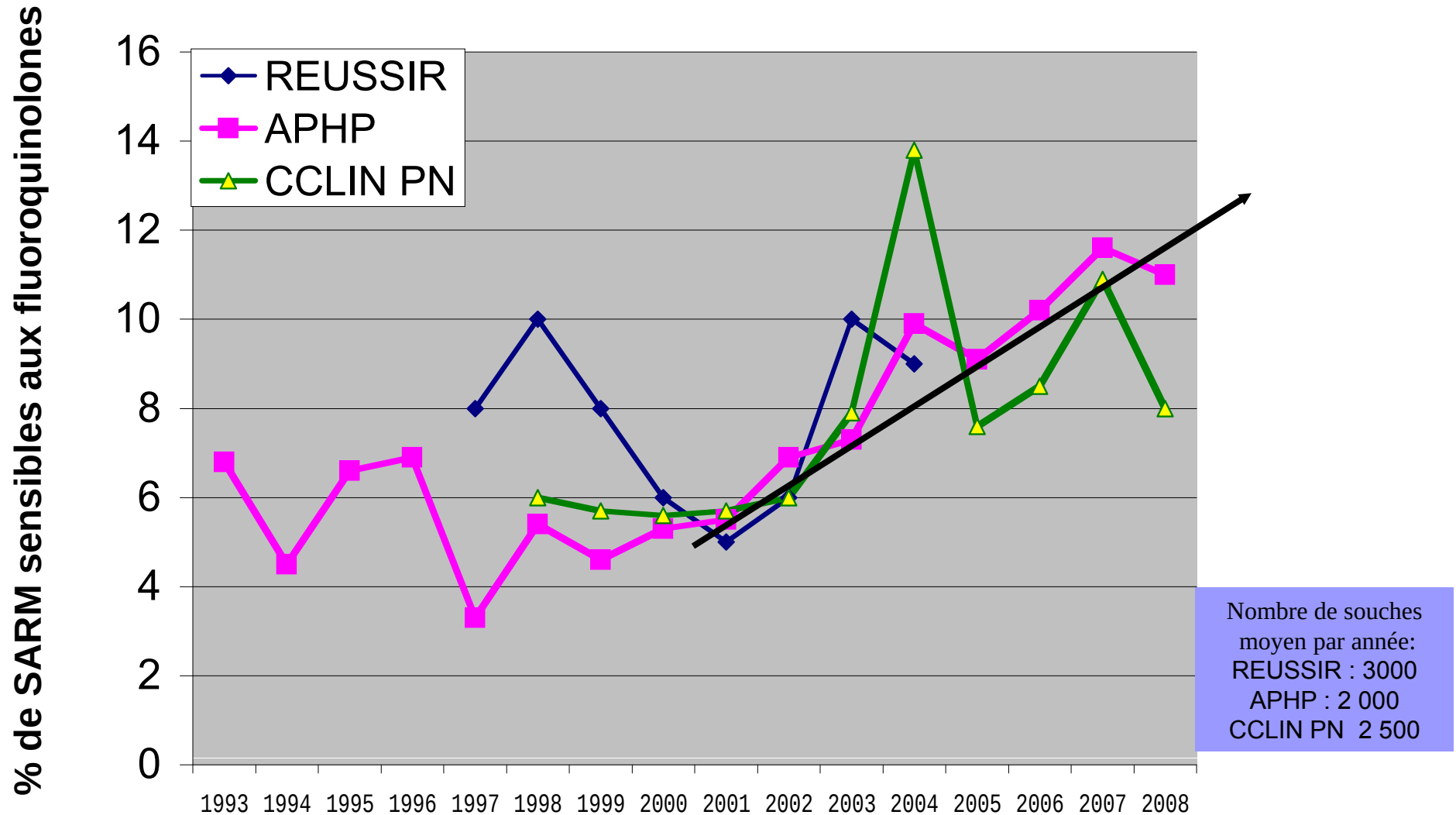
The logo features the word "SARM" in a white, bold, sans-serif font. It is positioned on the left side of a solid dark blue horizontal bar that extends across the width of the image. To the left of the bar, a series of semi-transparent, overlapping squares in various shades of blue and purple create a pixelated, trail-like effect that recedes into the background.

SARM

SARM : retour à la sensibilité aux antibiotiques autre que la méticilline (collégiale de Bactériologie de l'APHP)



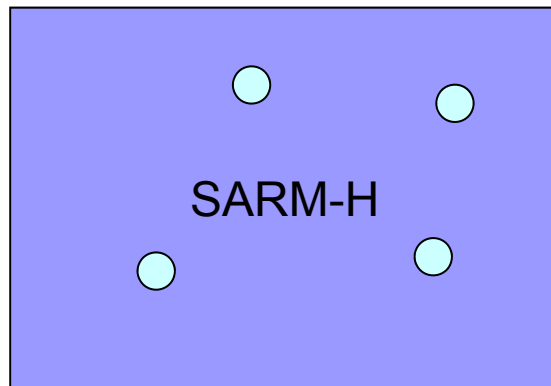
SARM : sensibilité aux fluoroquinolones





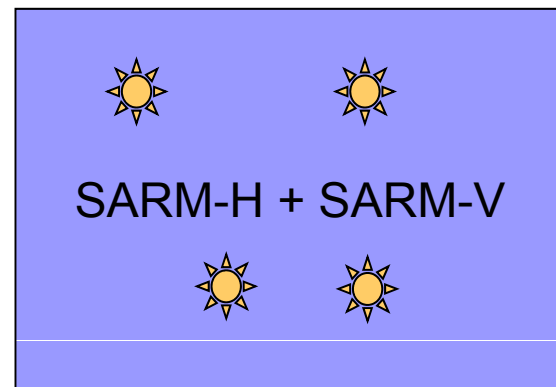
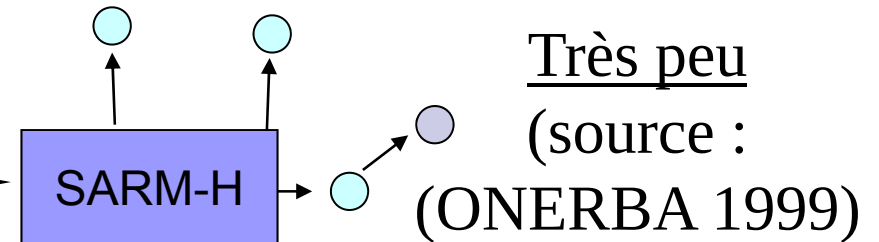
SARM en ville

HOPITAL

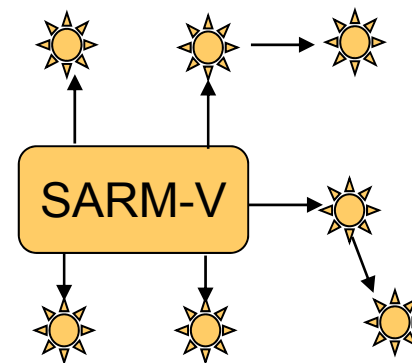


Sortie

VILLE



Hospitalisation



Etude « SARM en ville »

ONERBA, 33 hôpitaux, 1998-99

Malades	Résultats ONERBA		Hôpitaux publics français (an)*
SARM isolé d'un prélèvement à visée diagnostique	n = 1112	100 %	n = 50 000
< 48 heures après l'admission à l'hôpital	n = 165	15 %	n = 7 500
Sans antécédent d'hospitalisation dans les 2 ans précédents	n = 9	0,8 %	n = 400
Sans antécédent de soins à domicile (HAD....), dans les 2 ans précédents	n = 3	0,27 %	n = 135

*à partir des données nationales ; Péan, Jarlier, Weber. lettre infectiol, 2000,15:158-64



Acquisition communautaire de SARM hospitalier

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY NOVEMBER 2000, VOL. 25, NO. 11

ORIGINAL ARTICLE

Community-Acquired Infection With Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: The Role of Home Nursing Care

François-Xavier Lescure, MD, MPH; Gwenadelle Locher, MD; Mathieu Eveillard, PharmD, MPH; Maurice Bieudo, MD, MPH; Stéphanie Van Agt, PharmD; Guillaume Le Loup, MD, MPH; Youssef Douadi, MD; Olivier Garry, MD, PhD; François Vandenesch, MD, PhD; François Bb, MD, PhD; Jean-Luc Schmit, MD, PhD; Jérôme Etienne, MD, PhD

	SAMR N=175	SAMS N=173	OR (IC95)	p
ATCD de contacts hospitaliers				
Antécédents d'hospitalisation < 3 ans (%)	85,1	67,6	2,7	0,0001
ATCD de contacts en ville				
Soins infirmiers en ville < 3 ans (%)	65,1	42,2	2,6	0,00001
Nombre d'actes infirmiers cumulés en ville	192	102	1	0,002
Soins kiné en ville < 3 ans (%)	33,1	28,3	1,3	0,3
Soins médicaux en ville < 3 ans (%)	89,1	87,3	1,2	0,6
Contacts familiaux à risque < 3 ans				
Hospitalisation récente d'un parent (%)	32,2	29,5	1,1	0,6
Visite d'un proche à l'hôpital (%)	12	9,8	1,3	0,5
Parent ayant une prof de santé (%)	8,1	7	1,2	0,7
Autres facteurs de risque suspectés				
Prise récente d'un antibiotique < 6 mois (%)	52,6	42,8	1,5	0,07



Acquisition communautaire de SARM hospitalier

Type d'exposition	OR ajusté	p
Soins infirmiers réalisés en ville		
MRSA	3,7 (2,0 ; 6,7)	<u>3.10⁻⁵</u>
MSSA	1	
Hospitalisation antérieure		
MRSA	3,8 (1,8 ; 7,9)	0,0003
MSSA	1	
Transfert d'un autre établissement		
MRSA	2,3 (1,2 ; 4,3)	0,008
MSSA	1	
Age supérieur à 65 ans		
MRSA	1,6 (1,1 ; 2,5)	0,04
MSSA	1	

	SARM N=175	SAMS N=173	OR (IC95)	p
Relation dose-effet concernant les soins infirmiers en ville (SIV)				
Absence de SIV (%)	37,9	62,1	1	/
0 < SIV < 150 actes infirmiers / 3 ans (%)	55,3	44,7	2,0	0,009
150 <= SIV < 900 actes infirmiers / 3 ans (%)	66,2	33,8	3,2	0,0001
SIV >= 900 actes SIV / 3 ans (%)	70,0	30,0	3,8	0,009

[CDC Home](#)[Search](#)[Health Topics A-Z](#)

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,
DkD; Johnson, Sue MS; Boyd, Dave MS; Moore, Kristine A. MD, MPH; Cheek, James E.

Pathologie associée au SARM-PVL

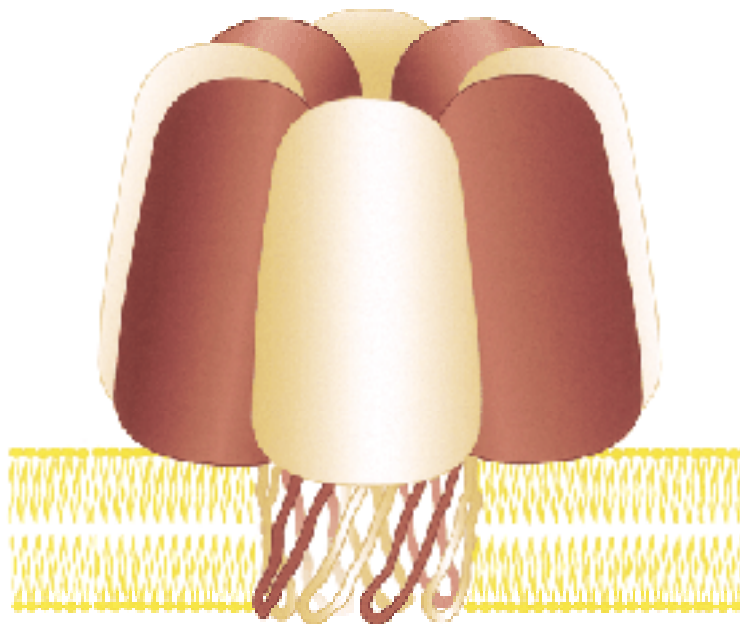


Non spécifique de SARM
Mais de PVL

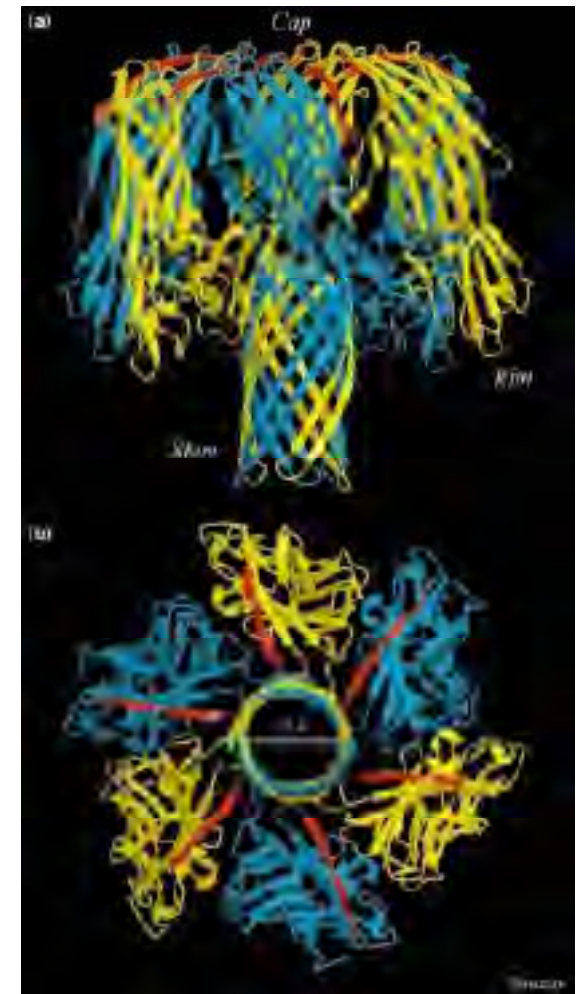
The Panton Valentine Leukocidin

- Recognition of a specific receptor by LukS
- Incorporation of LukF and oligomerisation

➔ Formation of a β -barrel octameric pore



Model of an octameric leukocidin pore
Miles *et al.* Protein Science 2002





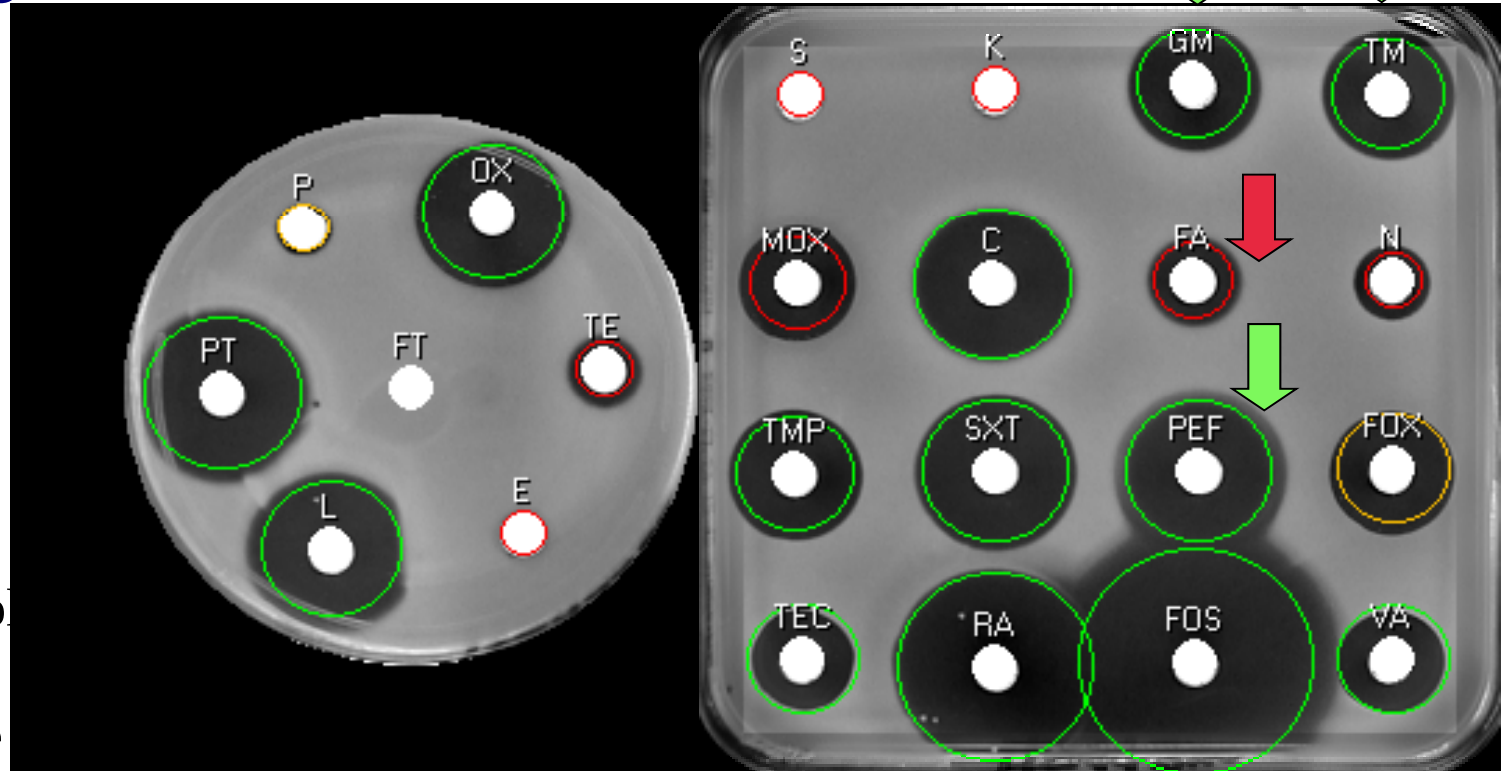
La leucocidine de Panton-Valentine (PVL) a toujours été dans la communauté

- 1894: découverte par Van de Velde
- 1932: différenciée des hémolysines par Panton et Valentine
- 1936: association de PVL avec certains types d'infections
 - Furoncles, panaris, abcès
- Fin 90's: apparition de souches hautement épidémiques (PVL + R-oxacilline)
- Origine phagique (Narita, Gene 2001)



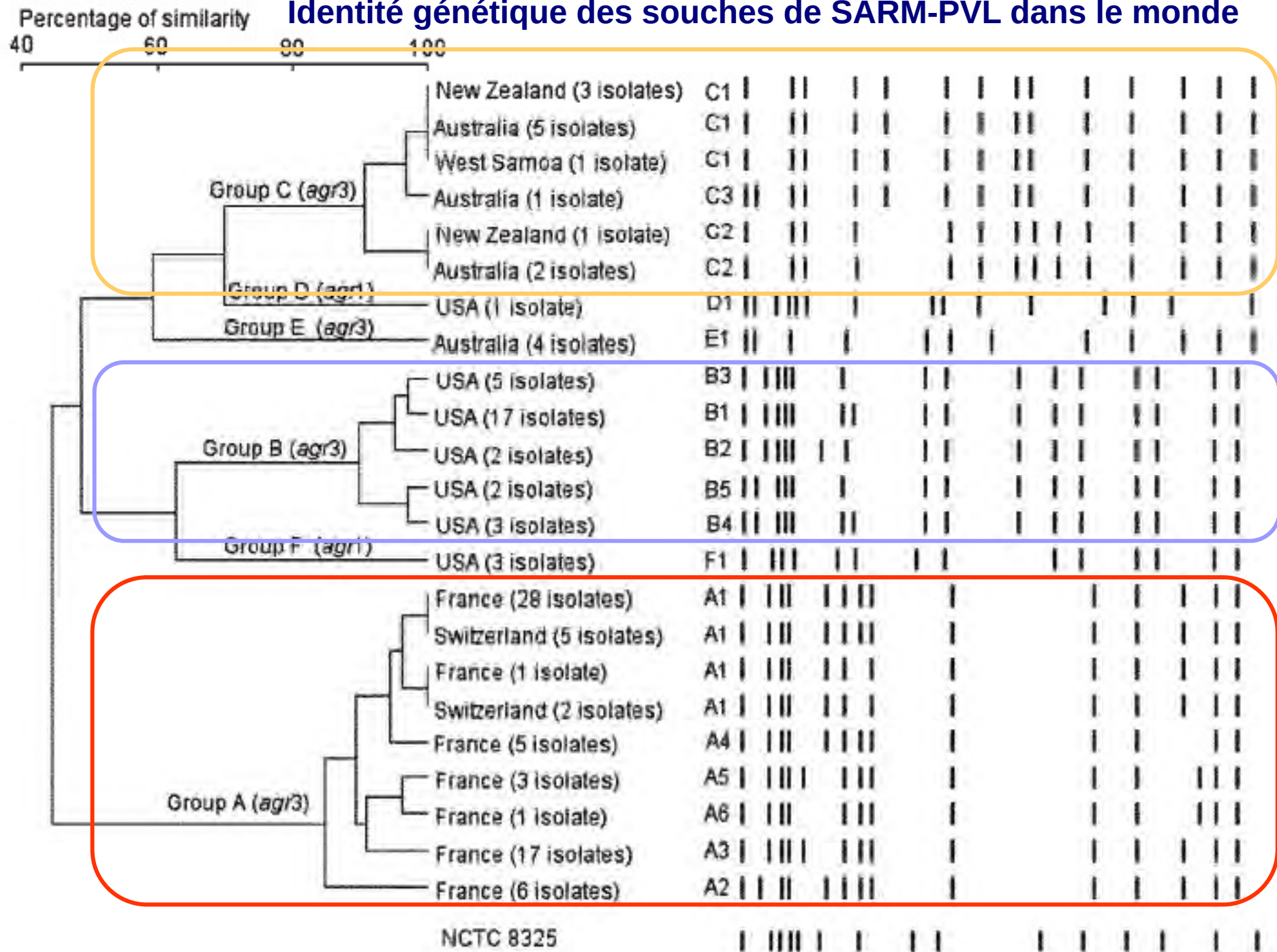
SARM-PVL typique européen : ST80

P: penicilline G
OX: oxacilline
Fox: cefoxitine
Va: vancomycine
L: lincomycine
E: érythromycine
Pt: pristinamycine
Tet: tetracycline
FA: ac. fusidic
C: chloramphenicol
PEF: pefloxacin
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)

Identité génétique des souches de SARM-PVL dans le monde



Phase 1: émergence

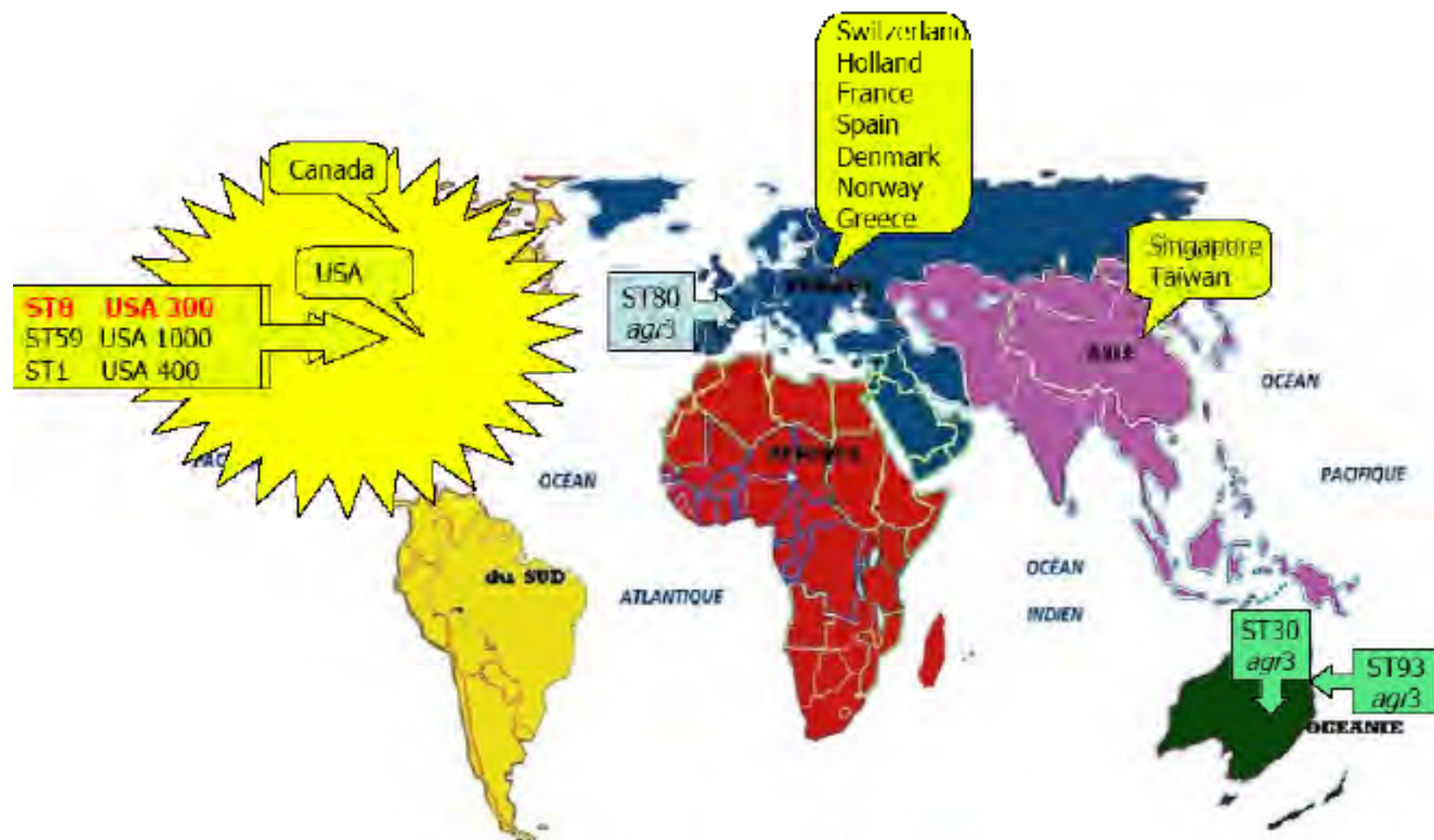
Phase 2: diffusion





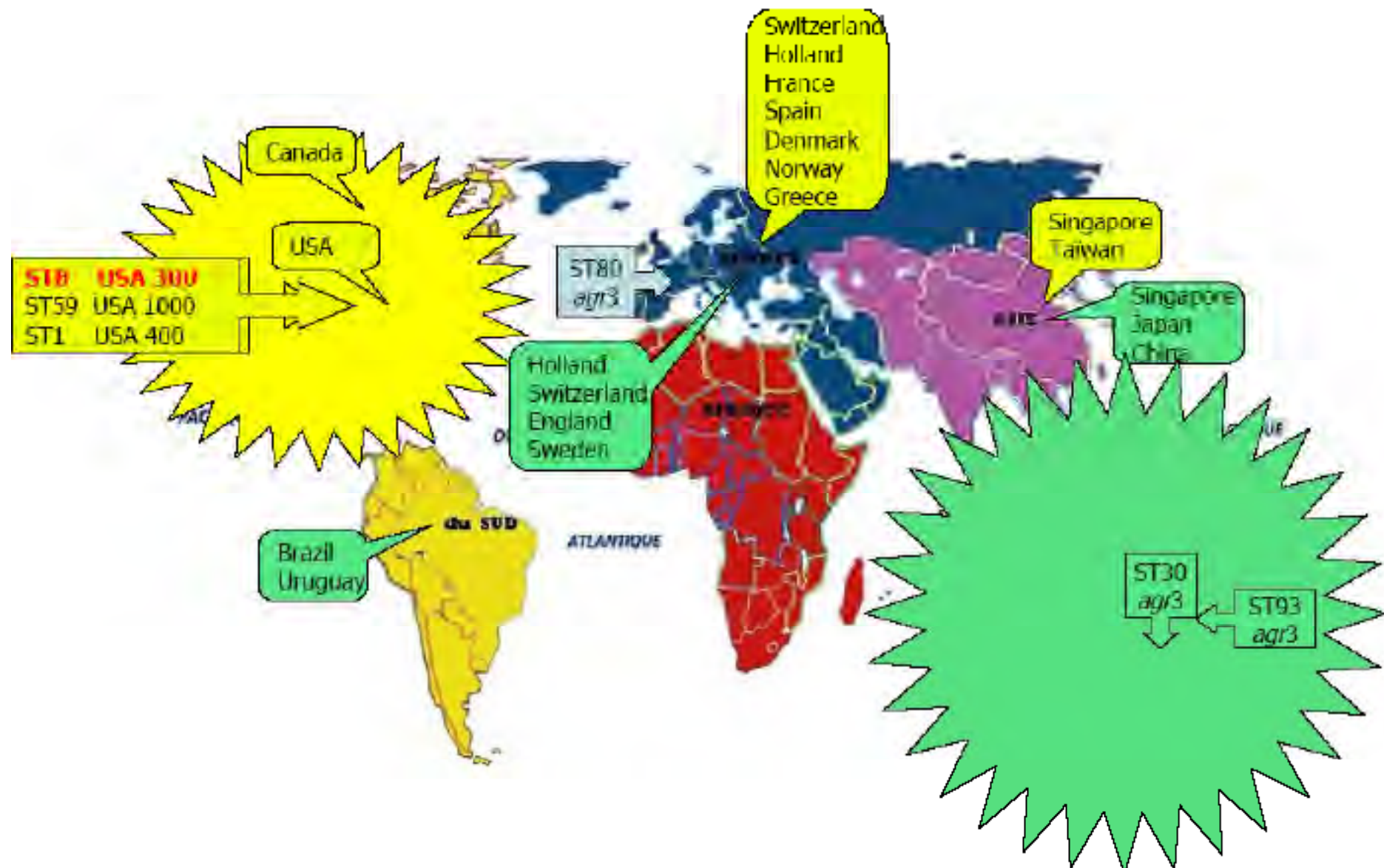
Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion



Phase 1: émergence

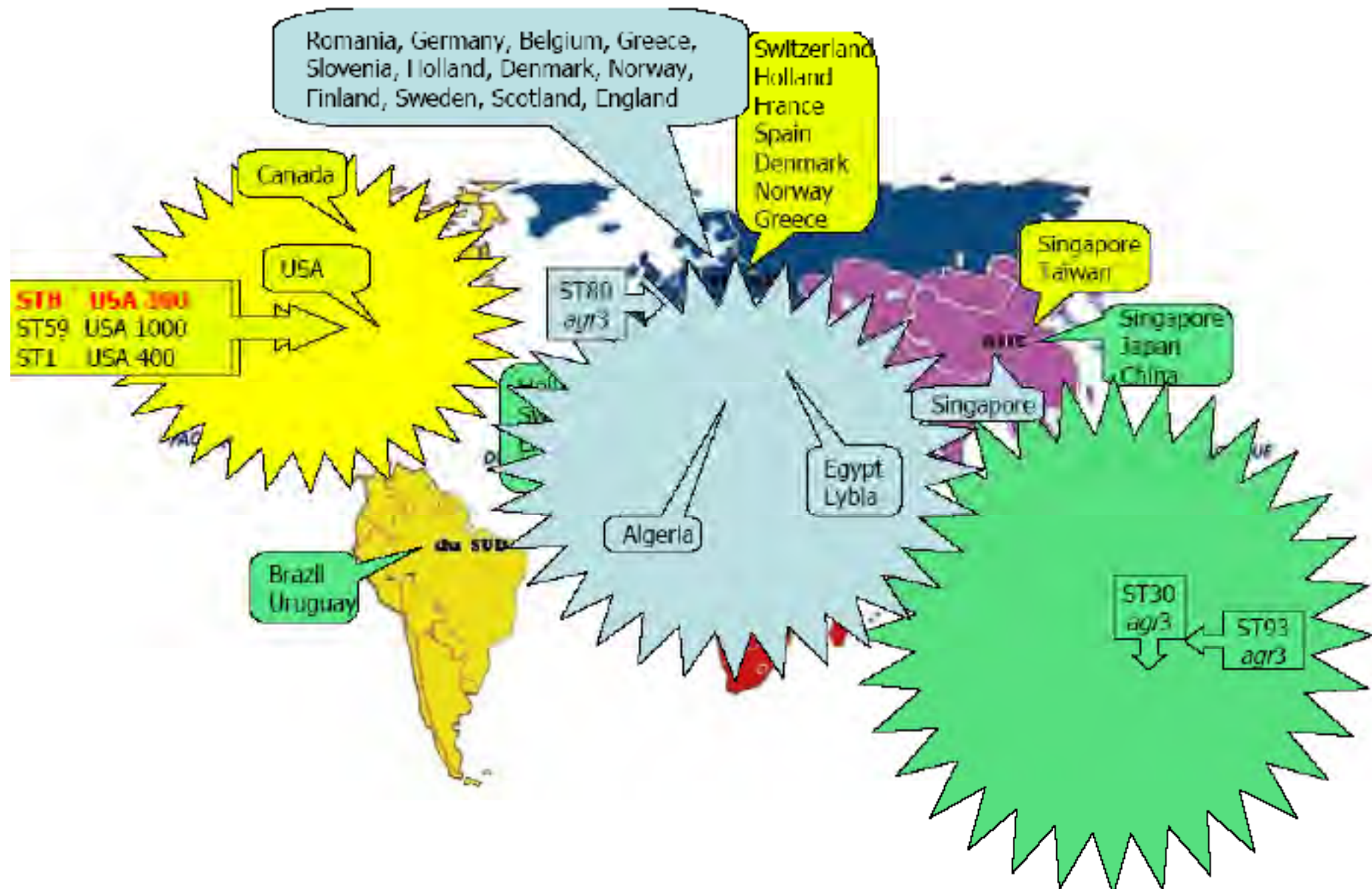
Phase 2: diffusion





Phase 1: émergence

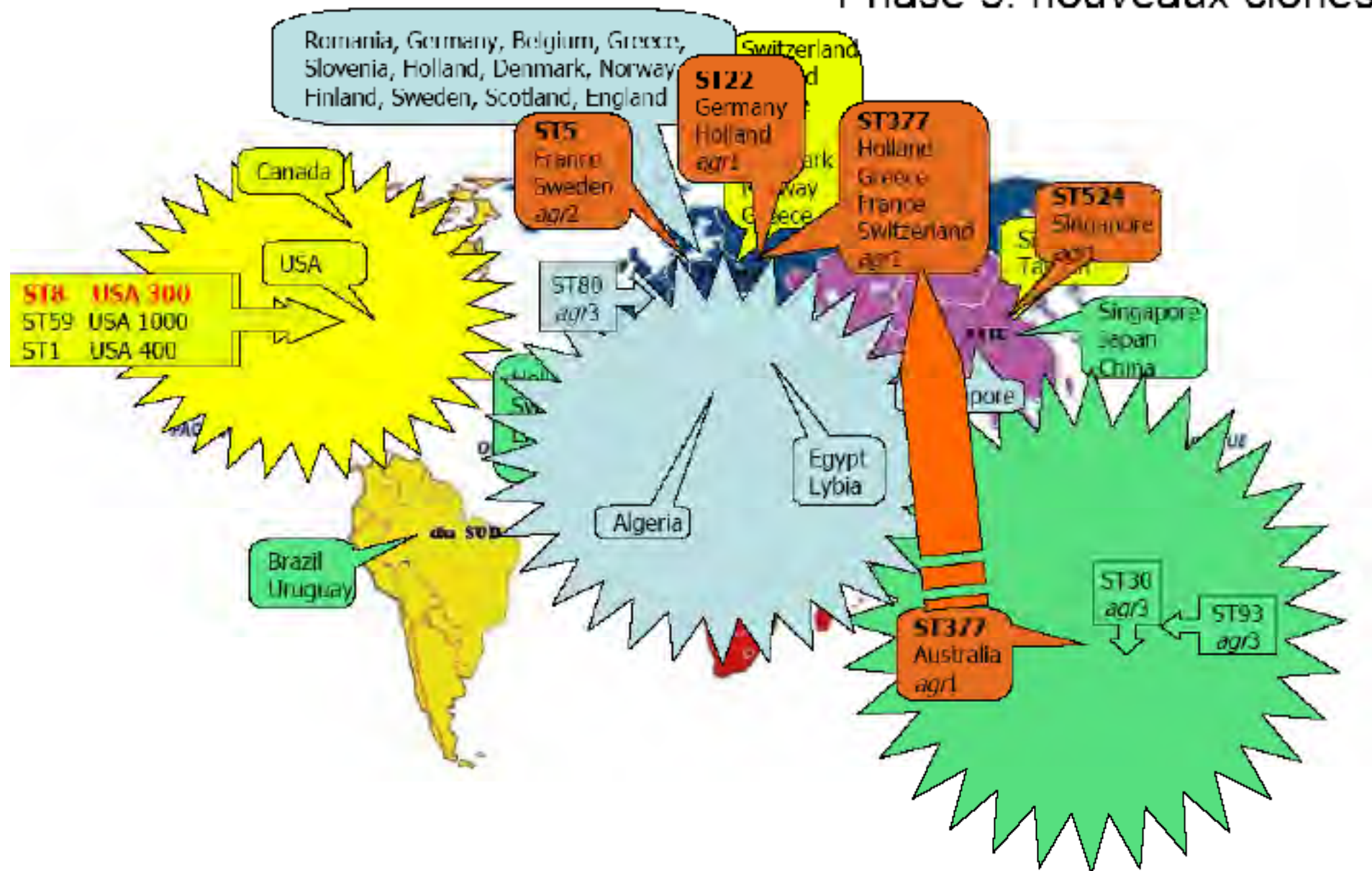
Phase 2: diffusion



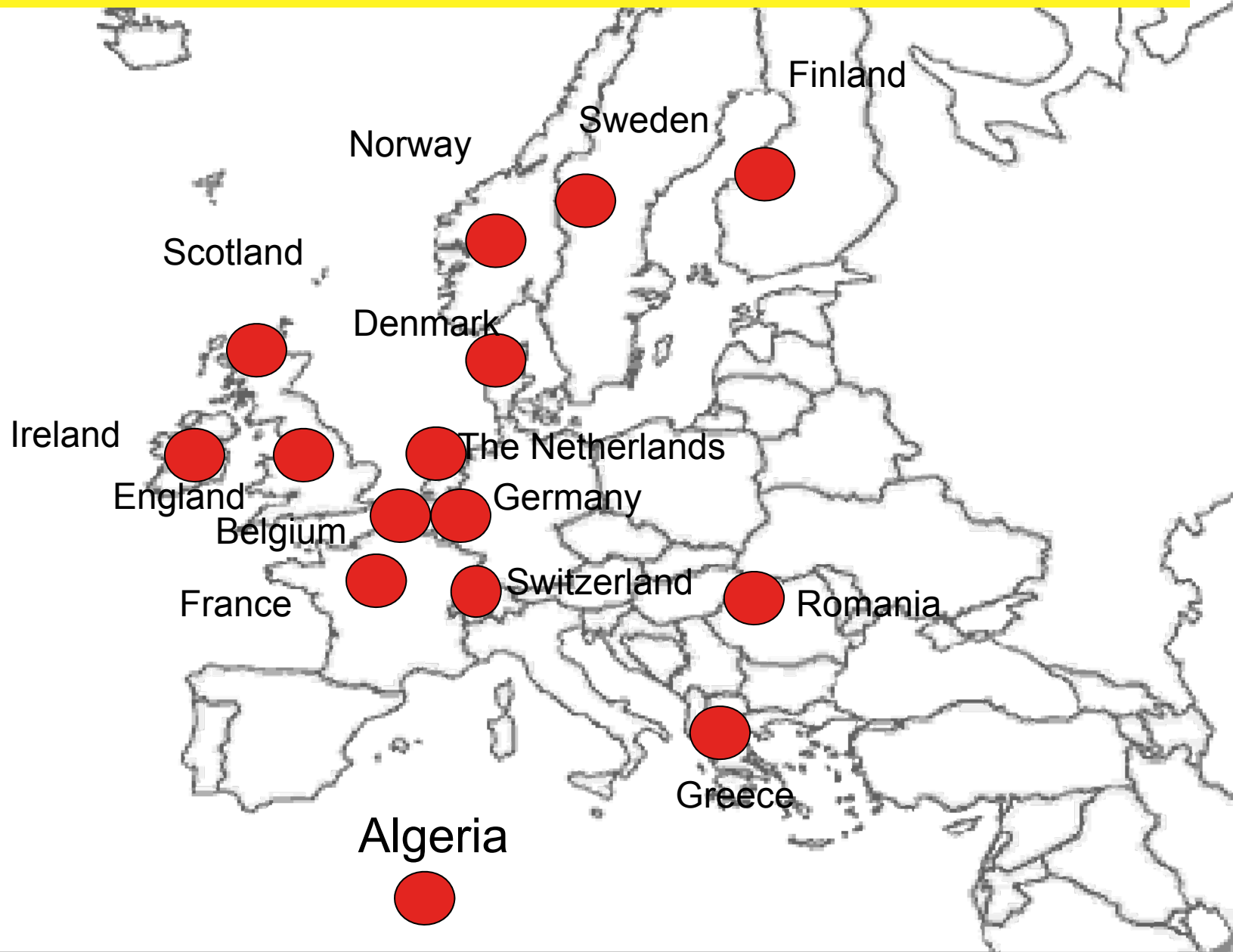
Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion

Phase 3: nouveaux clones



European countries with community-acquired MRSA (clone ST80)





Toxic Shock Syndrome Toxin 1 = TSST-1

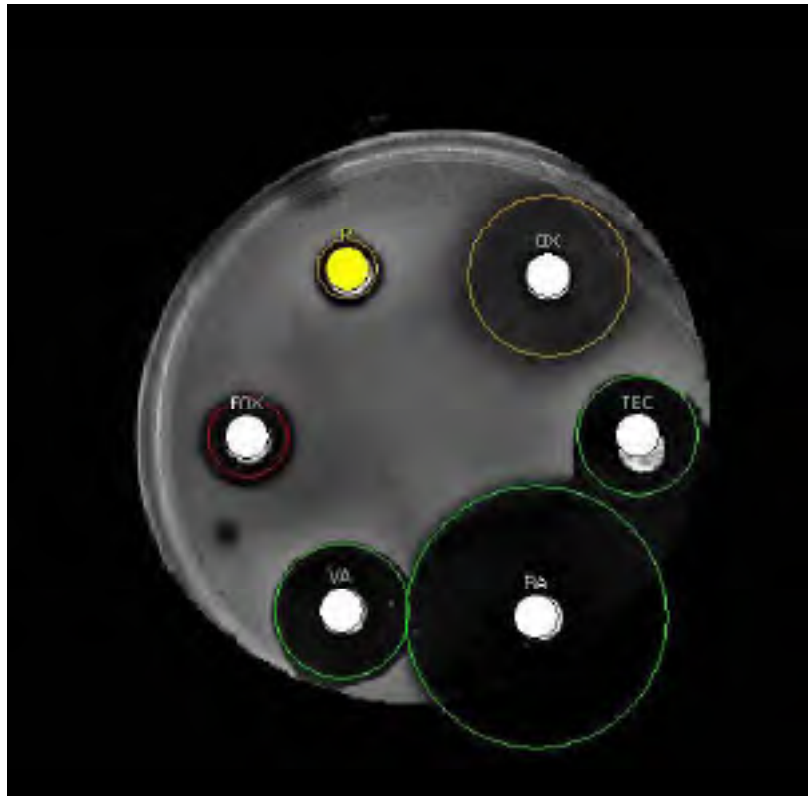
- Connue chez SASM depuis 1978
- Symptomatologie
 - Choc toxinique, fièvre, rash chez femmes utilisant un certain type de tampon hygiénique (Todd, lancet 1978)
 - Scarlatine
 - Infection éruptive+choc du nouveau né
- France
 - 2002-2003: SASM TSST dans + de 42 villes de France (Durand, JCM 2006)
 - 2004-2006 : +275% dans les hémocultures - Réseau Hygiène du Centre (van der Mee-Marquet JCM 2007)

SARM-TSST1

Encore un nouveau SARM !

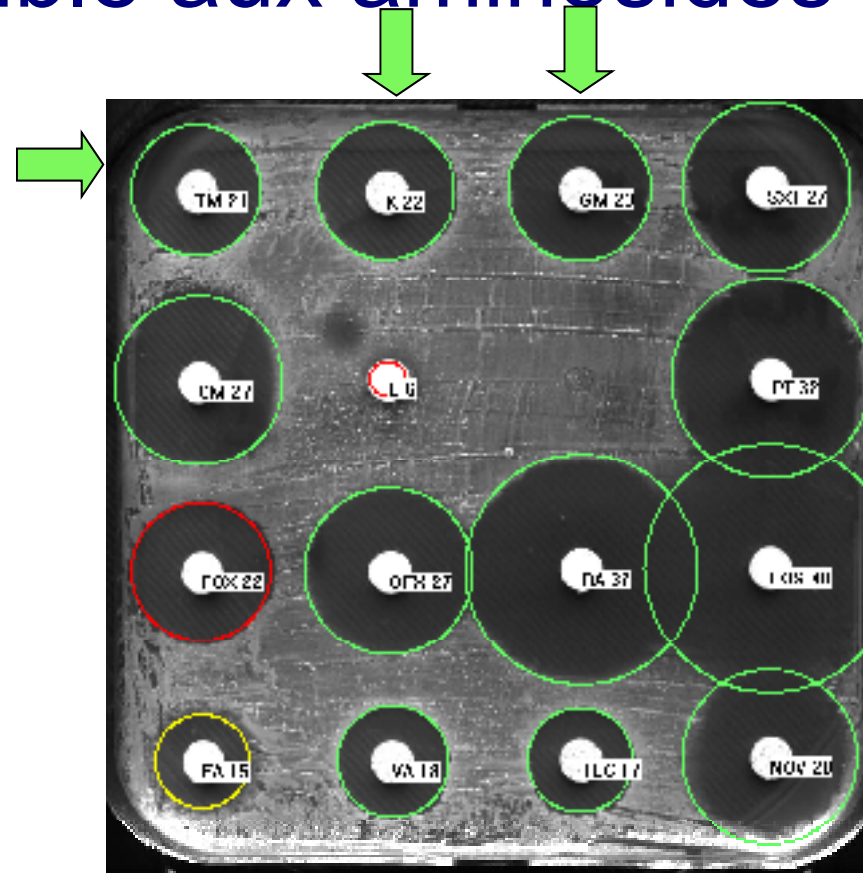
- TSST1 détectée chez SARM en **France en 2003**
- Infections communautaires ou nosocomiales
 - Infections nécrotiques
 - Choc
 - ++ enfants (dans les premières publications)
- 2 clones
 - [*agr2*, SCC*mec* IV]
 - [*agr3*, SCC*mec* IV]
- France - Suisse - Japon - New-York

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