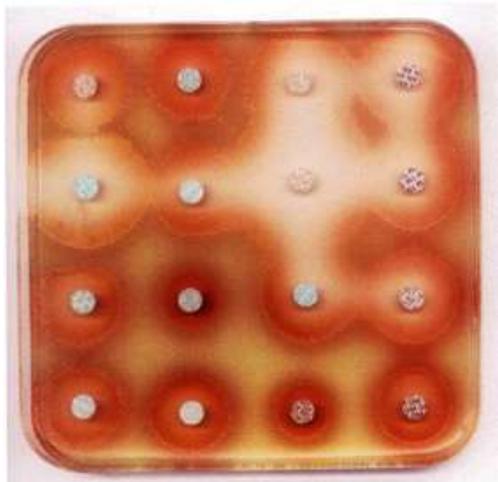


Résistances aux antibiotiques

En 2014

Peut-on encore sauver les antibiotiques ?

Comment ?

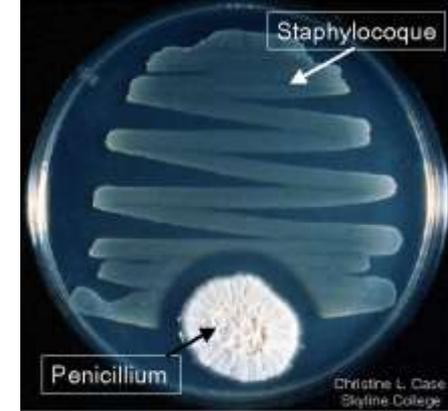


Pr Christophe BURUCOA
Laboratoire de Bactériologie
CHU de Poitiers

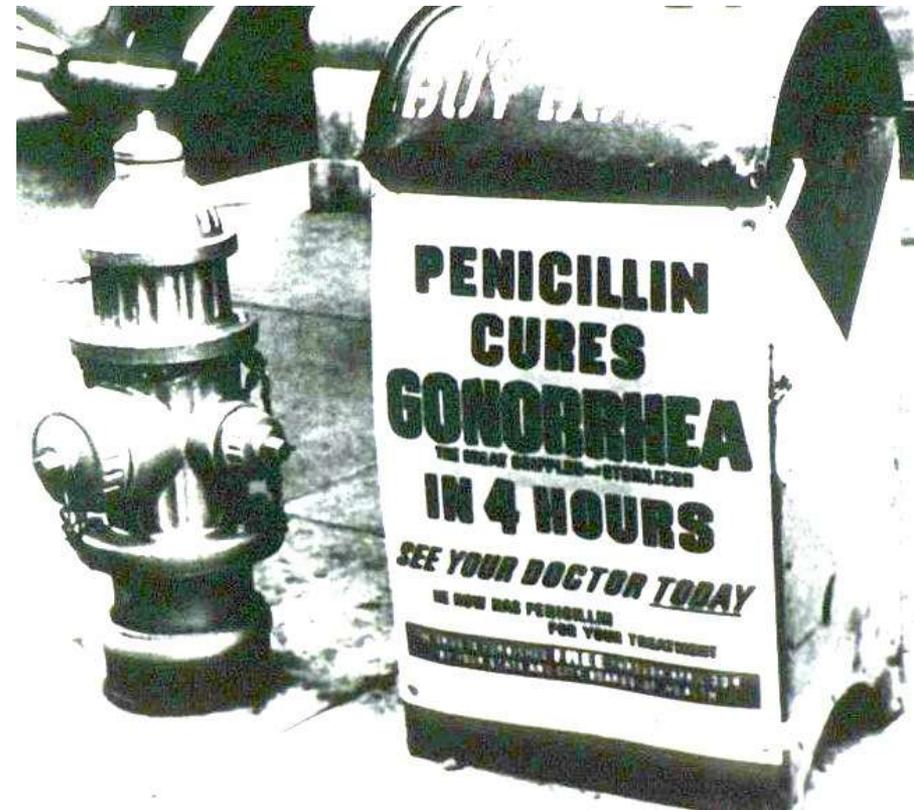
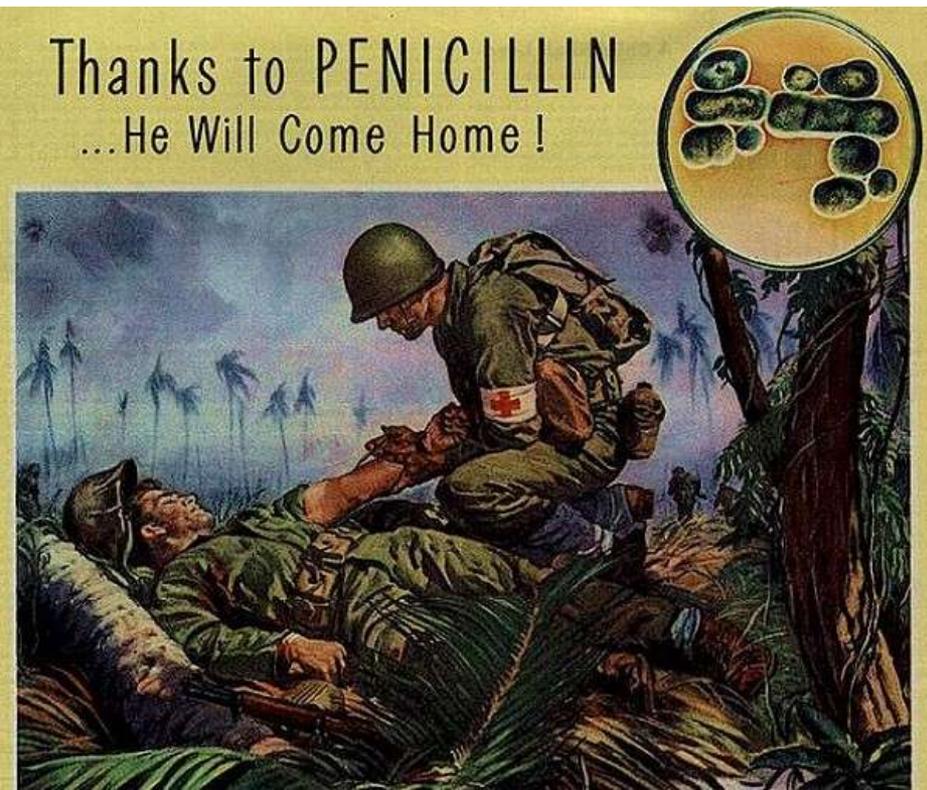




La découverte



L'espoir



1940

les maladies
infectieuses
première cause
de mortalité

WANTED



LES TUEURS



1950-1980 l'antibio-boum

Découvertes successives des chefs de file des différentes familles d'antibiotiques :

- 1944 : streptomycine aminosides
- 1947 : chloramphénicol phénicolés
- 1948 : tétracycline tétracyclines
- 1952 : érythromycine macrolides
- 1955 : vancomycine glycopeptides
- 1959 : rifampicine rifamycines
- 1962 : acide nalidixique quinolones

Depuis, production, purification, substitution chimiques :
extension du spectre, meilleure tolérance,
pharmacocinétique,

La fin des maladies infectieuses ?

Les premières résistances : émergence

Chaque nouvel antibiotique entraînait, sitôt son utilisation, l'apparition de souches résistantes :

1941 Pénicilline

1944 Streptomycine

1960 Ampicilline

1960 Oxacilline **SARM**

1970 C3G **BLSE**

1970 Vancomyc **ERG**

1985 Imipénèm **EPC**

1941 pénicillinases staphylocoques

1944 mutants *M. tuberculosis*

1969 pénicillinases *E. coli*

1960 staphylocoque métiR

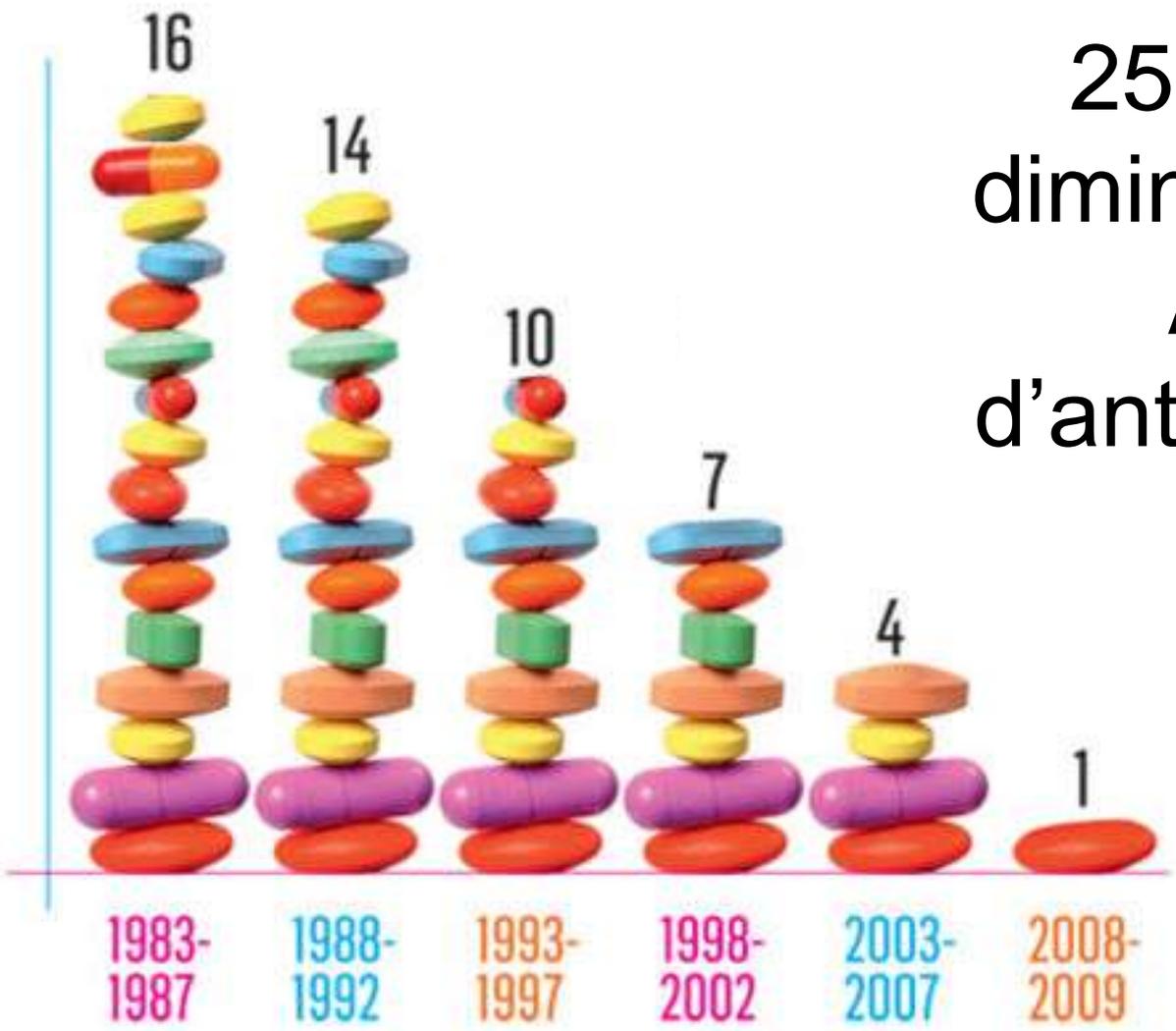
1985 β -lactamases spectre étendu

1980 entérocoques R vanco

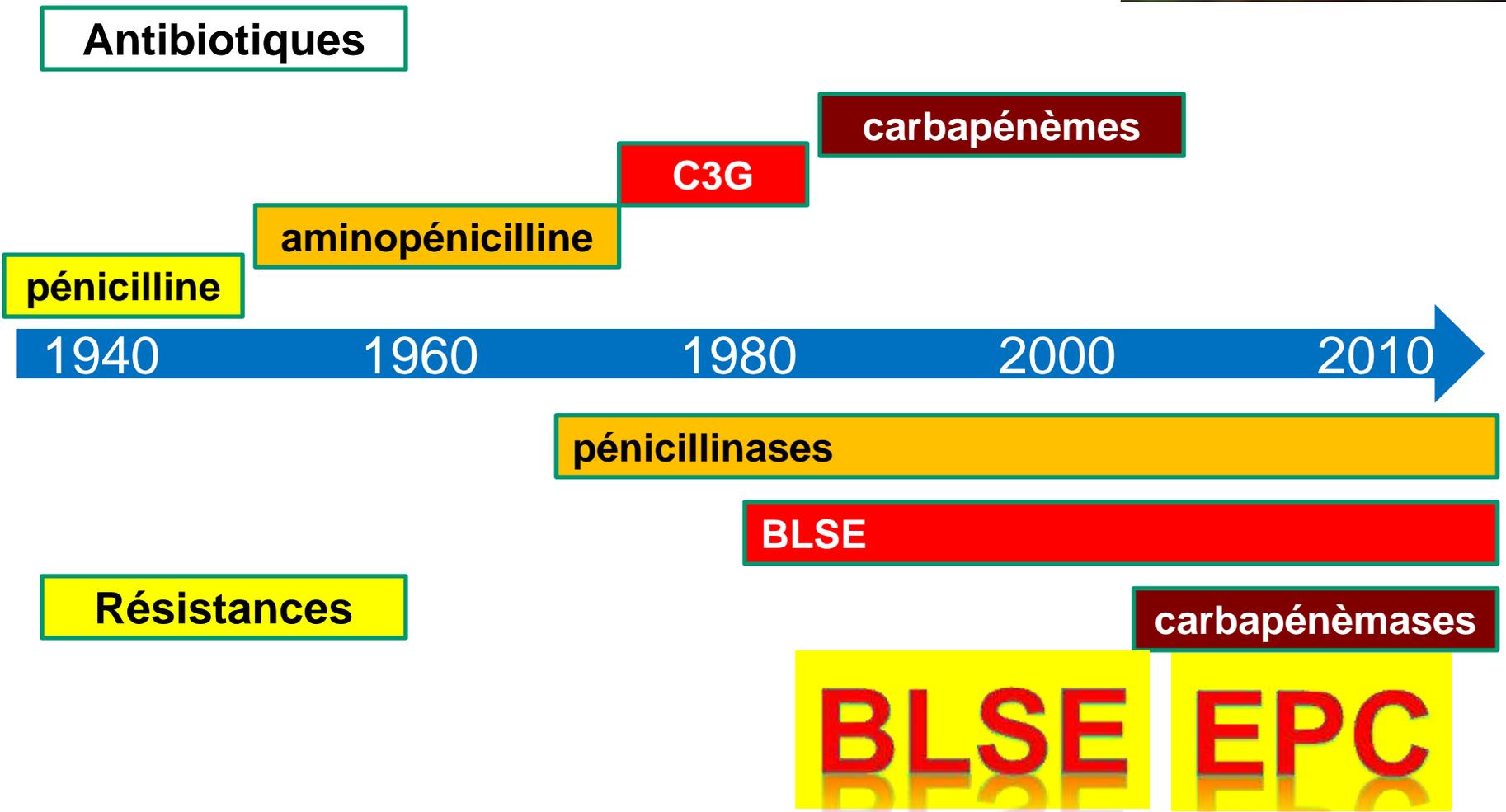
1993 Carbapénémases

1980-2013 l'antibio-blues

25 ans de
diminution des
AMM
d'antibiotiques



Entérobactéries : *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*...

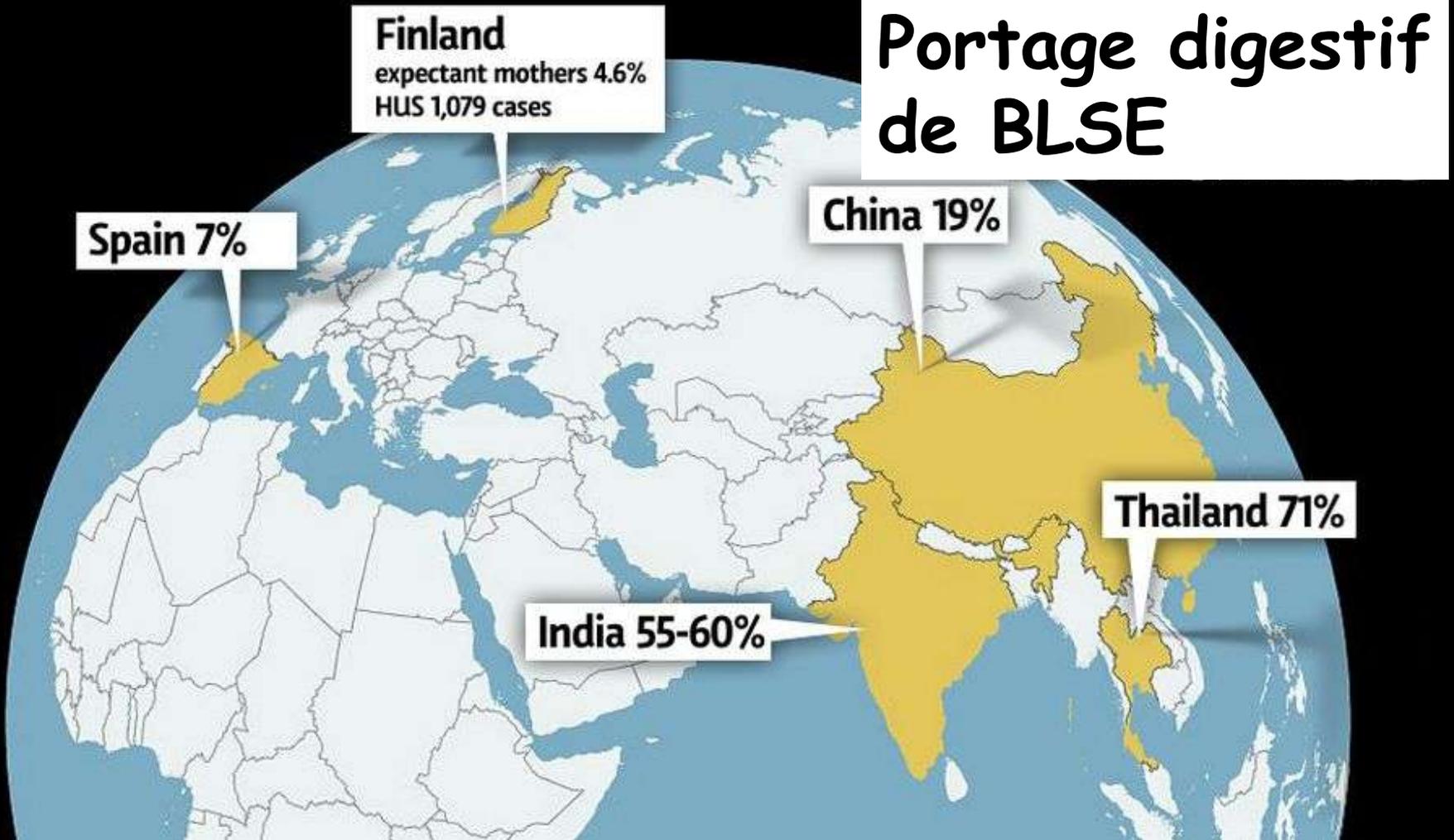


Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération et production de BLSE

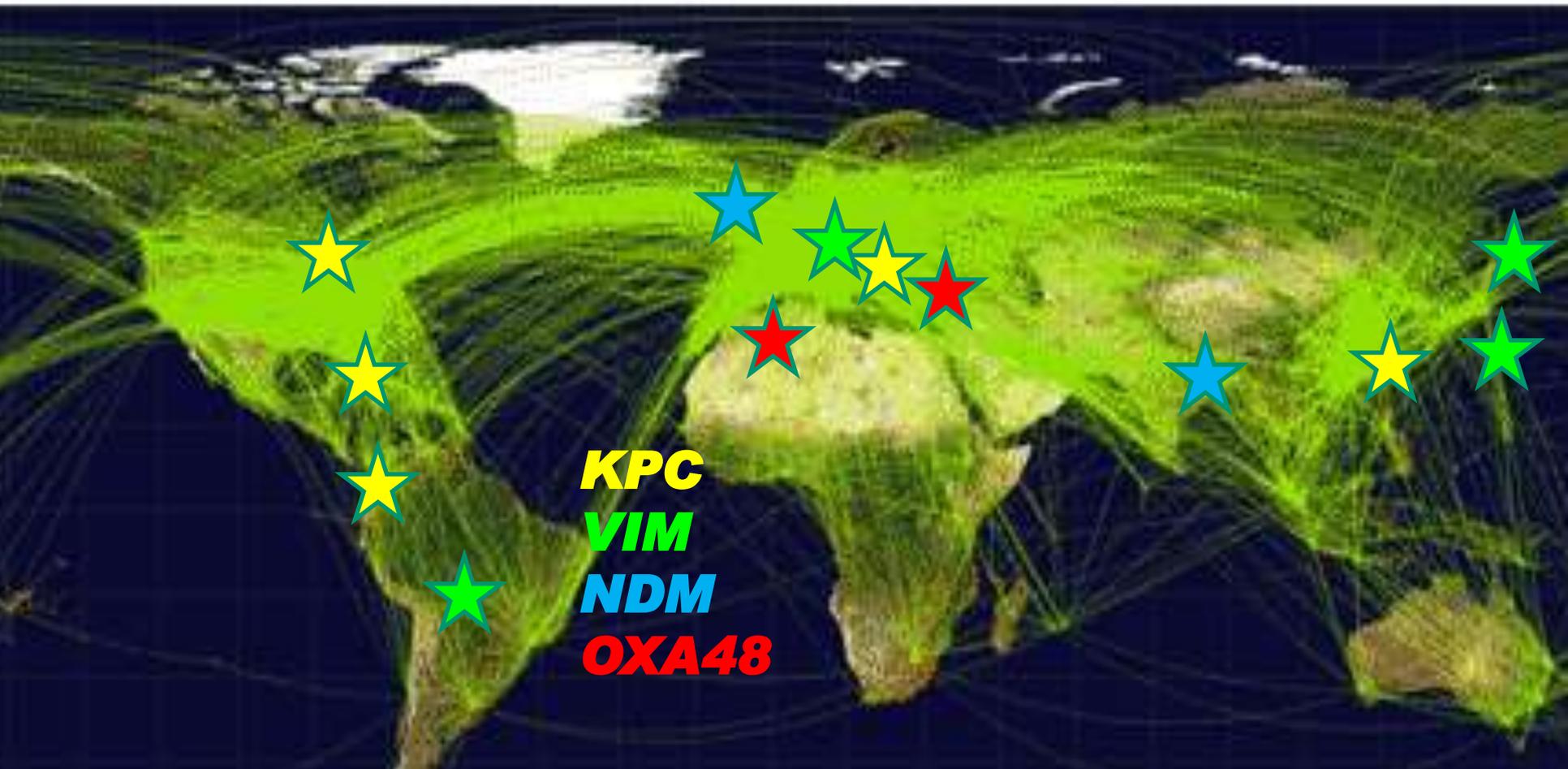
Prélèvements invasifs*, EARS-Net France 2002-2011

BLSE on est mal !

Portage digestif de BLSE

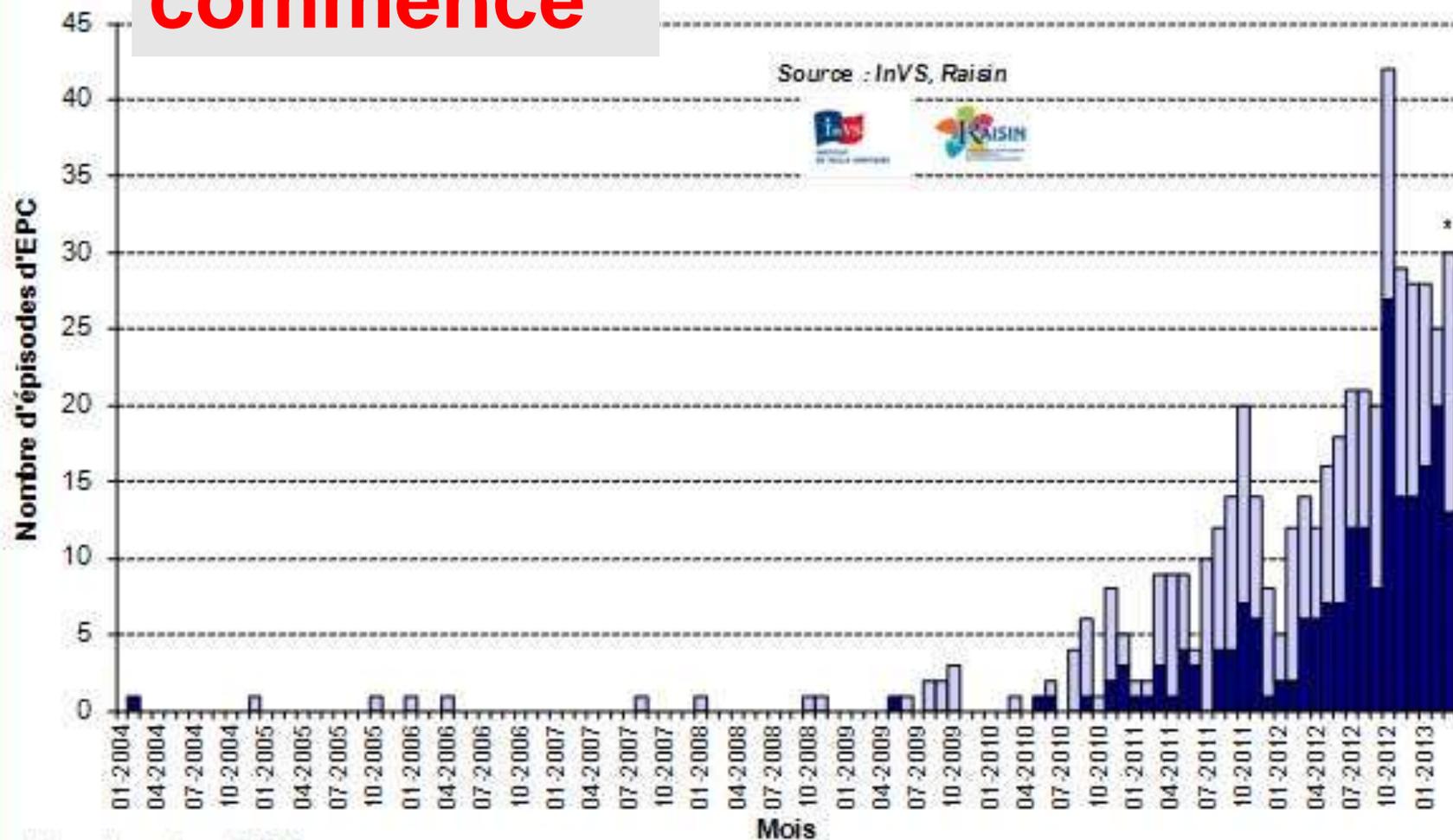


Dits moi où tu vas en vacance
Je te dirai quelle EPC tu ramènes dans
ton intestin



KPC
VIM
NDM
OXA48

EPC ça commence

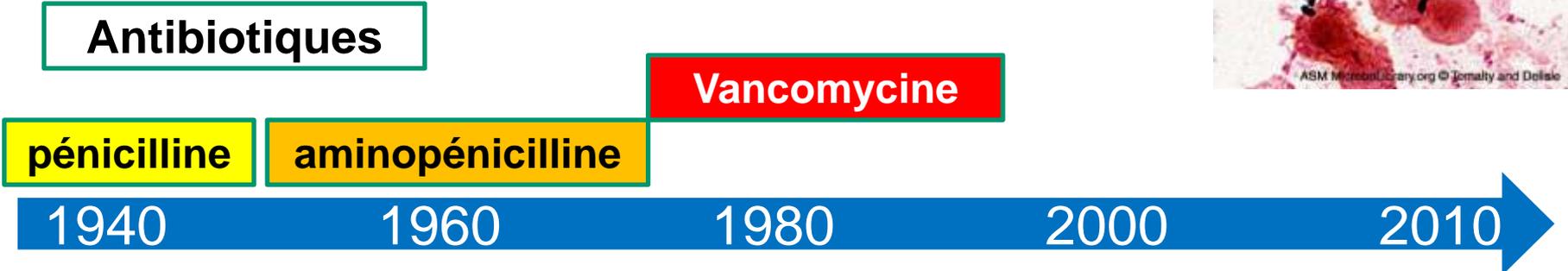
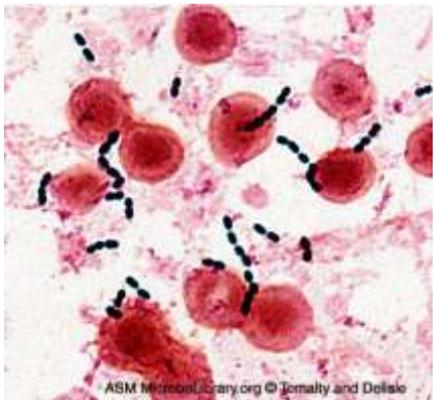


* données au 1^{er} avril 2013

■ Episodes sans lien rapporté avec l'étranger

□ Episodes avec lien avec un pays étranger

Entérocoques : *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*

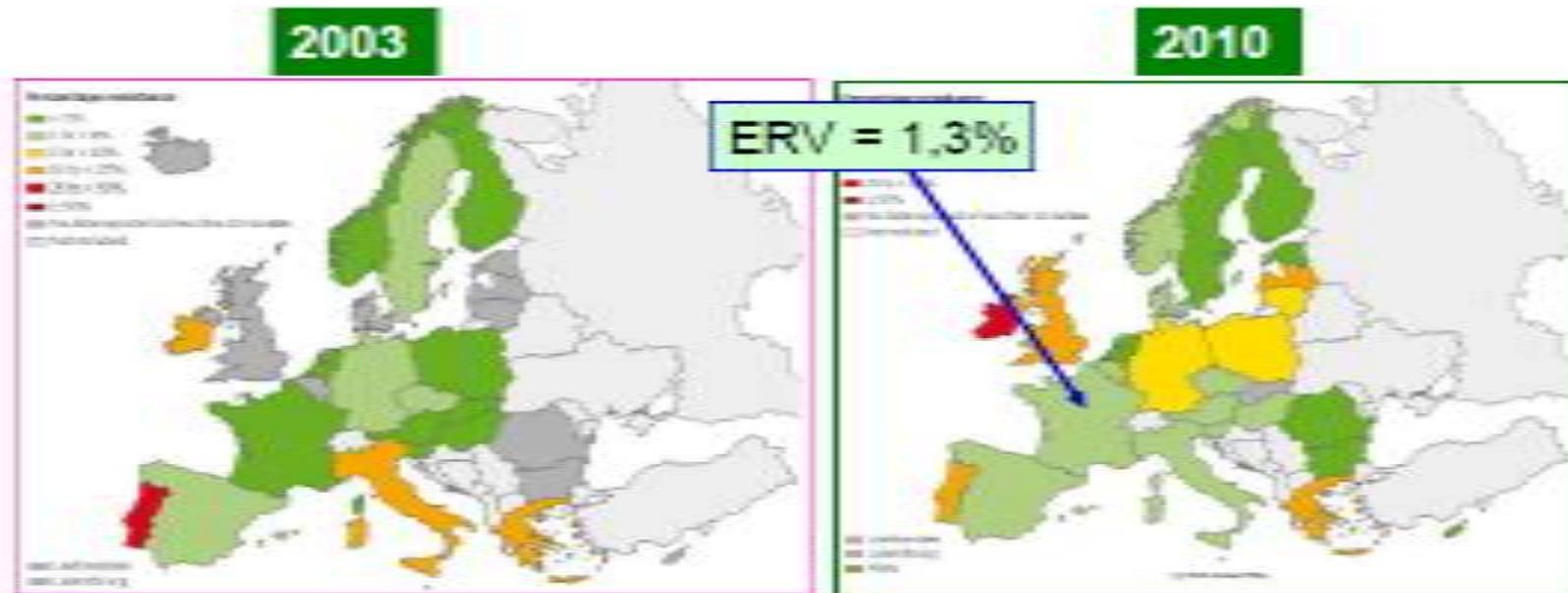


Staphylococcus aureus

Résistance aux glycopeptides : ERG

Enterococcus faecium : faible, augmentation jusqu'en 2008, diminution 2009, cas groupés dans 25% des cas

ERG pas encore trop



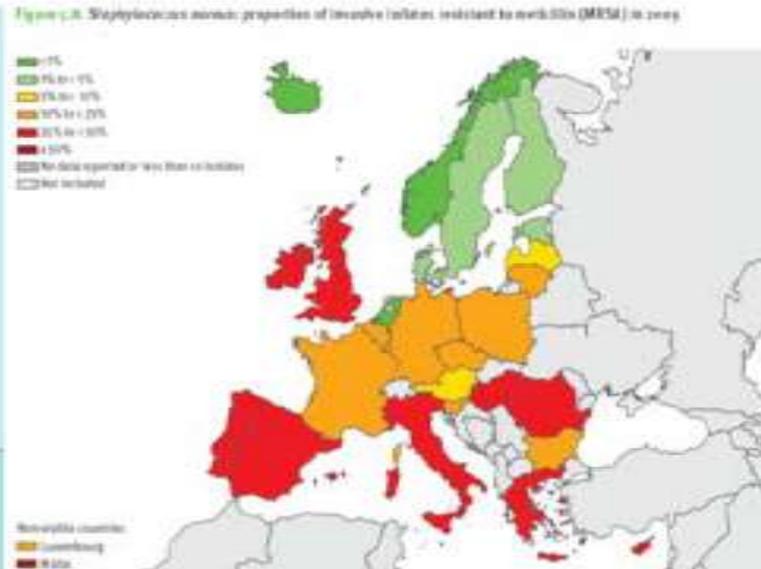
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/>

SARM on est mieux



Figure 4.7. *Staphylococcus aureus* invasive isolates resistant to methicillin (MRSA) in 2003.

2003



2009

Comment faire émerger des résistances :

la pression de sélection

Ensemble des conditions de l'environnement qui favorisent l'émergence des bactéries possédant des gènes de résistance.

en pratique liée directement à l'utilisation des antibiotiques.

1. Sélection des mutants spontanés
2. Sélection de bactéries qui ont reçu un gène de résistance par transfert

1. Sélection d'un mutant Spontané : Simon

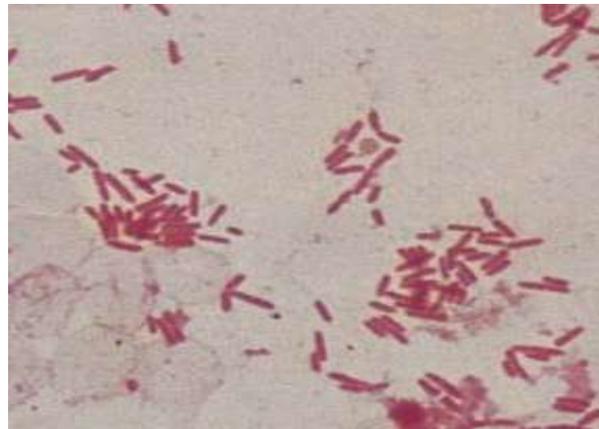
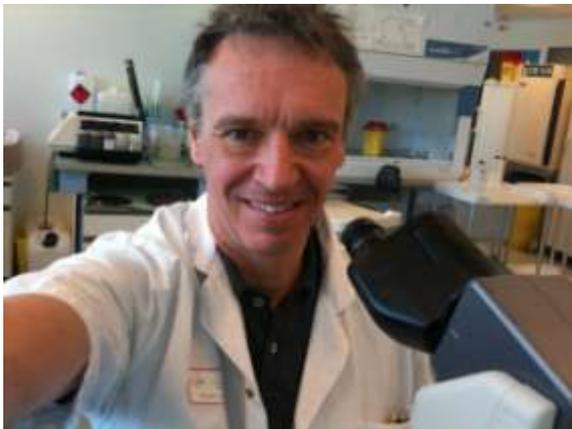


- né à domicile le 1^{er} avril 2013 à 28 SA, déni de grossesse, 770g
- suspicion infection néonatale (confirmée à CMV)
- hospitalisé en réanimation néonatale
- le 8 avril sepsis à *Staphylococcus epidermidis*,
- le 17 avril pneumopathie à candida et à VRS
- le 7 mai pneumopathie
 - Vancomycine, Pipéracilline, Amikacine 24h
 - aspiration trachéale



Diagnostic au laboratoire

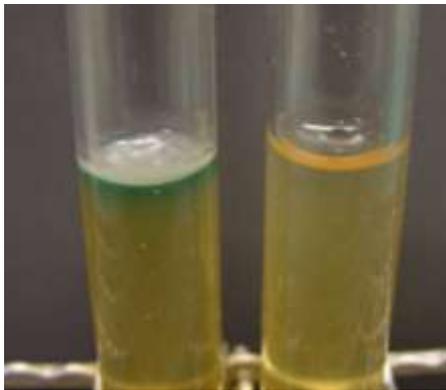
- Bacille à Gram négatif
- Claforan, Amikacine 24h

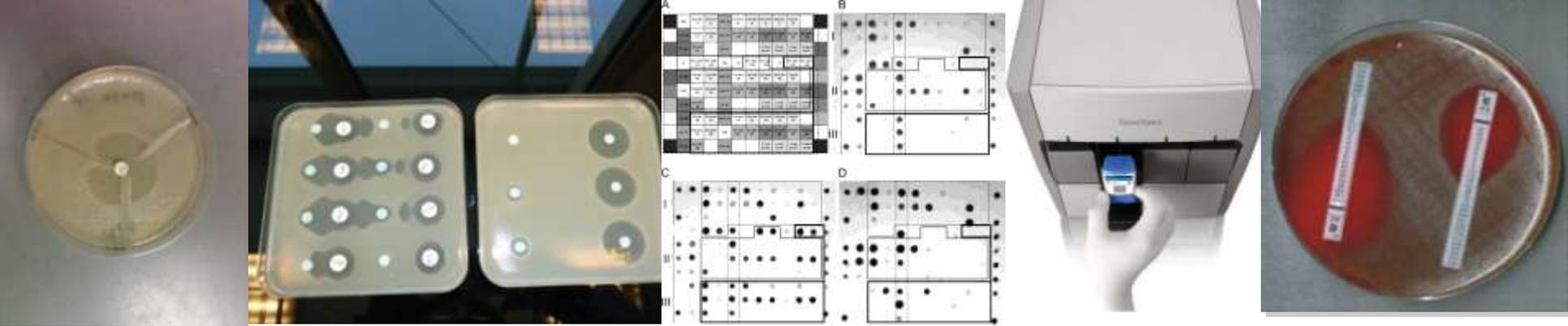


Diagnostic au laboratoire

- Pousse sur gélose ordinaire
- Bacille à Gram négatif
- Coloration verte
- Odeur de seringa
- Oxydase positive
- Aérobie stricte
- Céftazidime, Amikacine

Pseudomonas aeruginosa





Construire et interpréter un antibiogramme

Dr Christophe BURUCOA
Laboratoire de Bactériologie
CHU de Poitiers
christophe.burucoa@chu-
poitiers.fr

Comment faire un antibiogramme

- Méthode par diffusion : disques
- Méthode automatisée : automates



Nombre d'antibiogrammes

Espèce à étudier

Délai de réponse

Coût de l'investissement



Lecture interprétative

- Connaissance du support moléculaire et génétique des mécanismes de résistance
- Les conséquences des mécanismes de résistance sur la réussite ou l'échec des traitements antibiotiques sont connues
- Expression variable des résistances : limites des tests de sensibilité
- La transposition en R, I ou S des résultats de l'antibiogramme est insuffisante voire fausse

Nécessité d'une lecture interprétée de l'antibiogramme

Lecture interprétative

- Résistances naturelles/résistances acquises
- Expression phénotypique des mécanismes de résistance : phénotypes de résistance
- Phénotypes de résistance = profils de résistance caractéristiques d'un mécanisme de résistance
- Le phénotype est déterminé à l'aide de marqueurs (antibiotiques qui révèle bien la résistance)

Lecture interprétative

4 étapes :

Identification

Lecture brute du phénotype

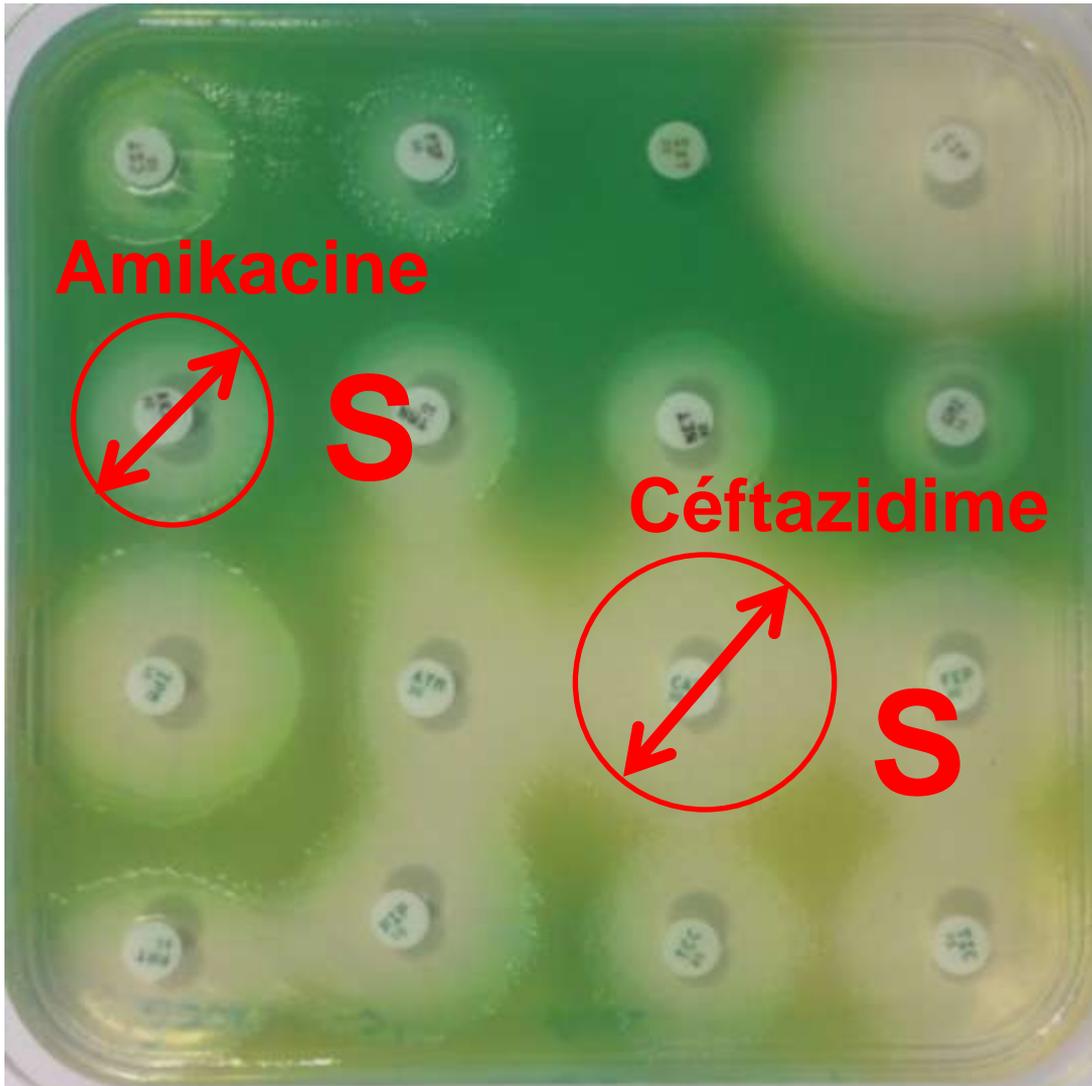
Identification du mécanisme

Résistances prédictives

Lecture interprétative en pratique

- Identification de l'espèce
- Quels mécanismes existent chez cette espèce : naturels, acquis ?
- Comment les détecter : quels sont les meilleurs marqueurs à utiliser ?
- Quel (s) phénotypes sont mis en évidence ?
- Quel (s) mécanismes de résistance correspondent aux phénotypes ?
- Quelle prédiction d'efficacité thérapeutique peut-on faire ?

Antibiogramme du 9 mai



Céftazidime,
Amikacine
jusqu'au 19 mai

15 mai : Persistance pneumopathie
Prélèvement , isolement, antibiogramme

9 mai



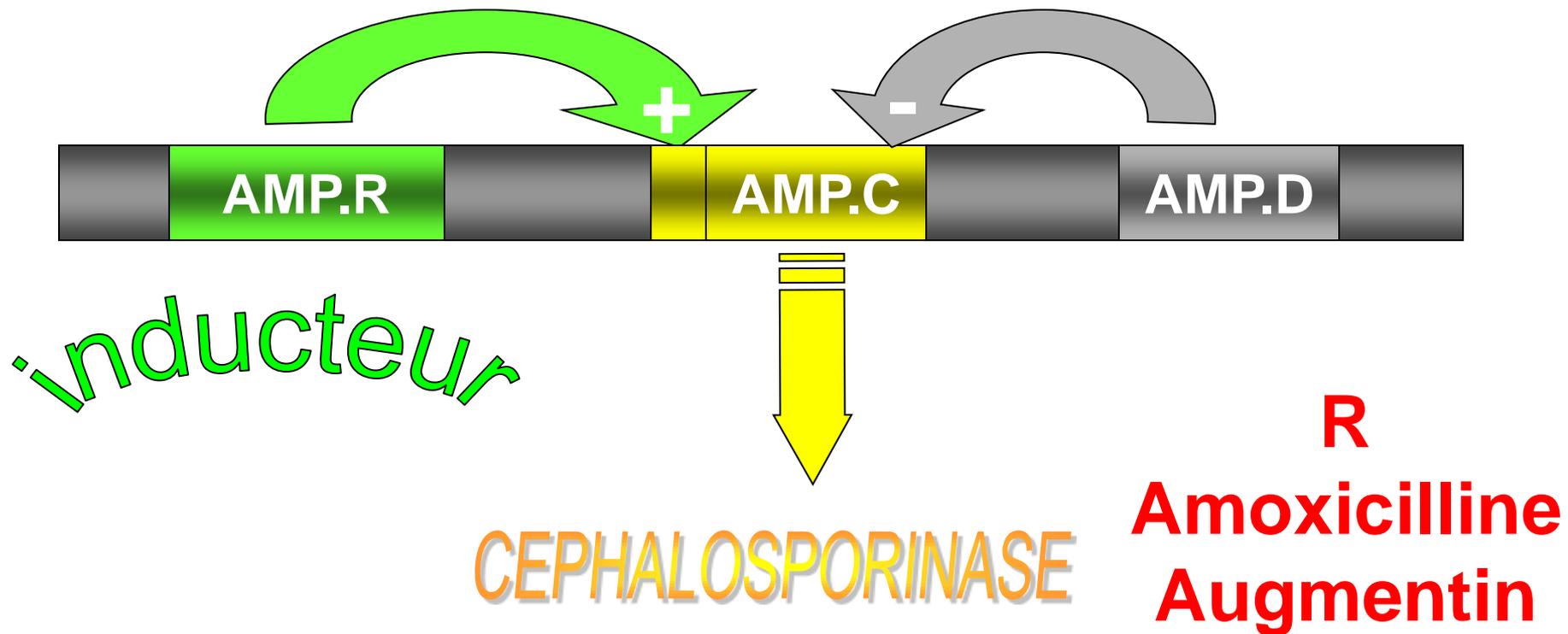
Céphalosporinase dérégulée

17 mai

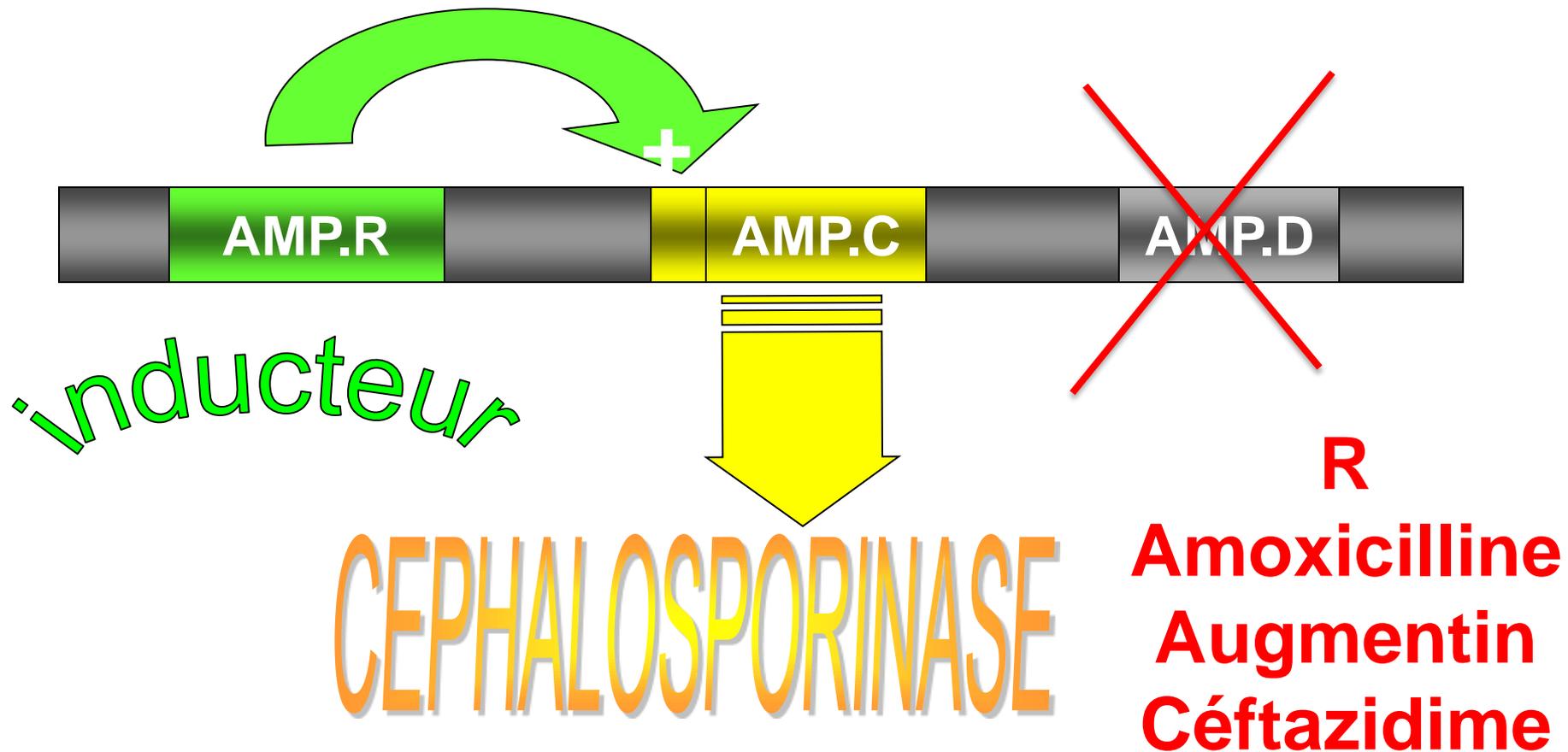


Imipénème, Amikacine du 19 mai au 6 juin

Céphalosporinase chromosomique inducible



Céphalosporinase dérégulée



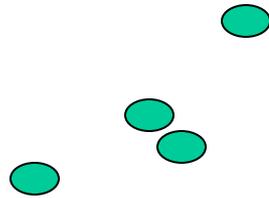
1 bactérie



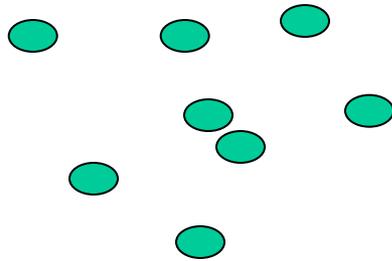
20 minutes : 2 bactéries



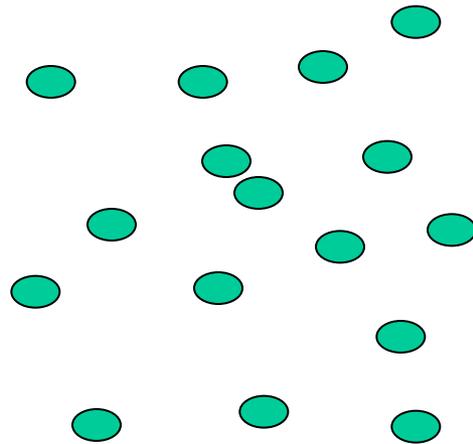
40 minutes : 4 bactéries



60 minutes : 8 bactéries



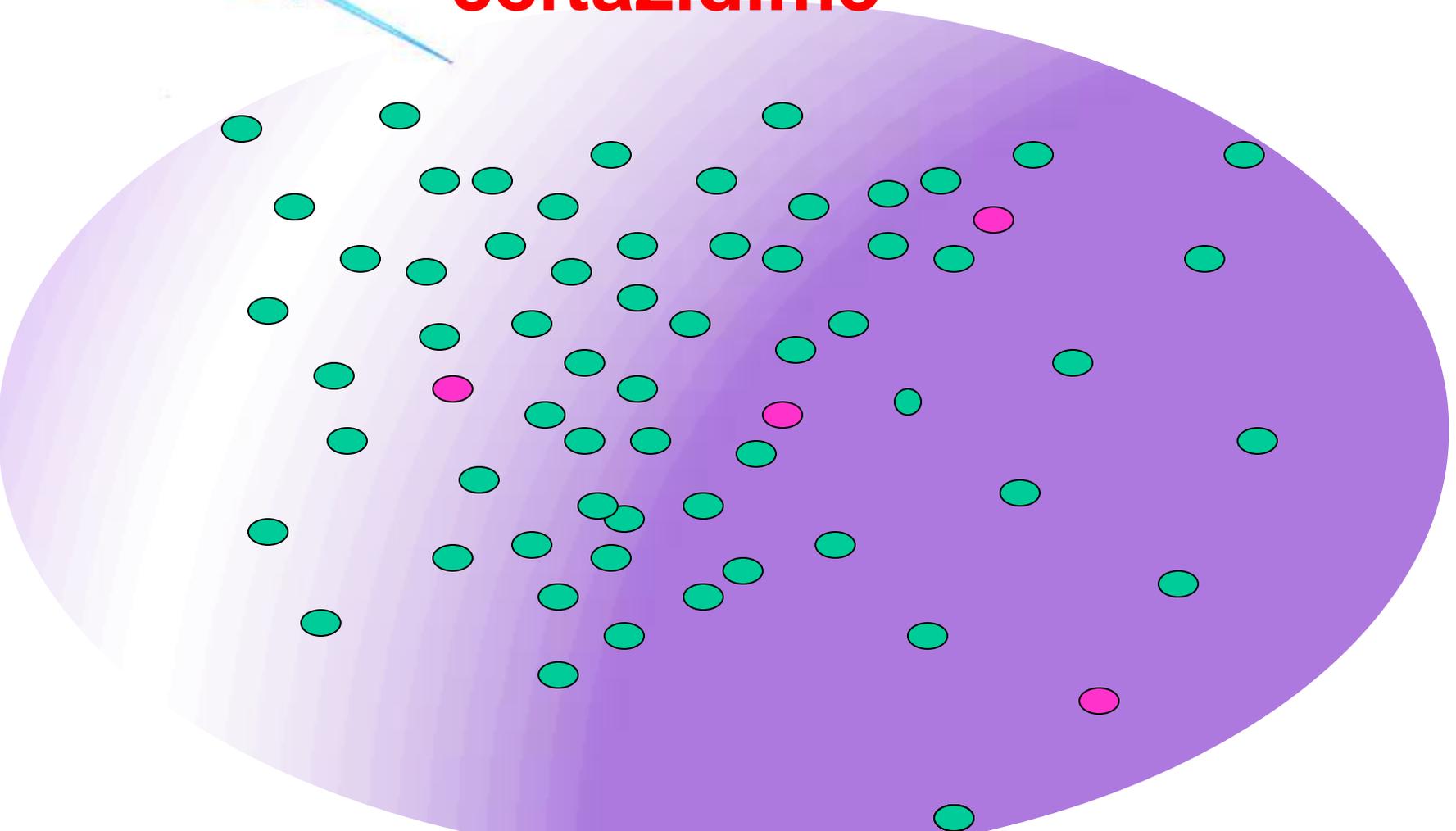
80 minutes : 16 bactéries



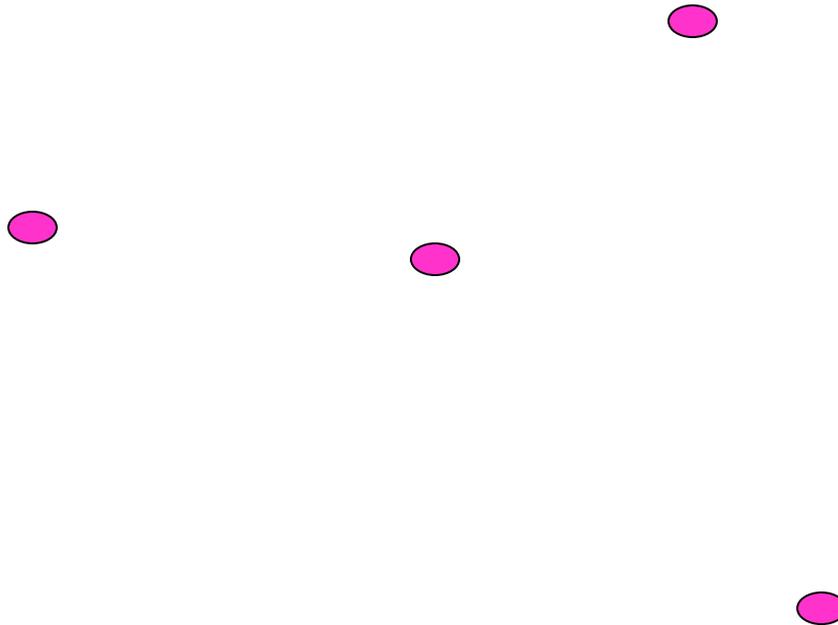
8 heures : 16 millions de bactéries

4 mutants résistants

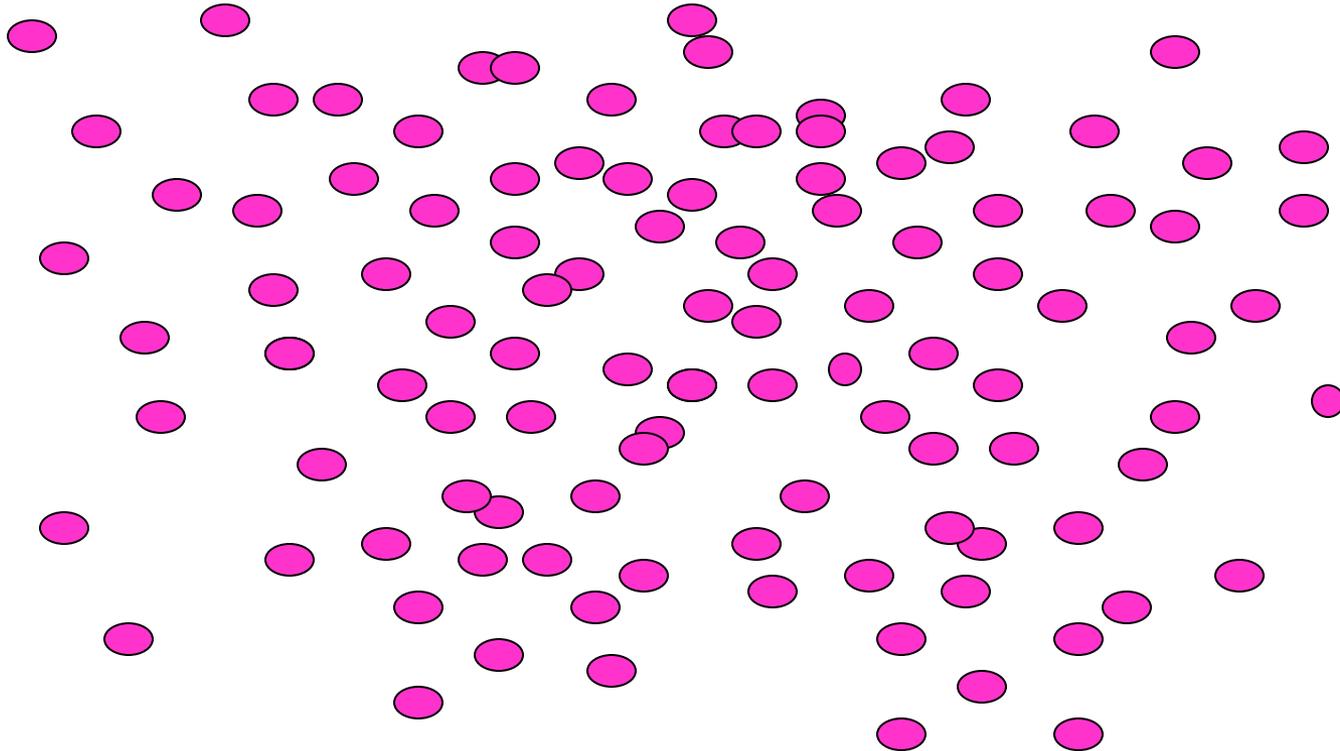
céftazidime



Antibiotique 2h



Antibiotique 4j



2. Sélection d'un transfert : Asma

- Tunis Hôpital militaire
- Enfant de 6 ans, gastroentérite fébrile
- *Salmonella* Enteritidis sensible à l'amoxicilline
- Reçoit du céfotaxime
- Sort à 48h apyrétique
- Revient à 72h fébrile, choc
- Hémoculture : *Salmonella* Enteritidis résistante aux C3G
- Guérison par bactrim

β -lactamase à spectre étendu

Phénotype

Résistance aux pénicillines, aux céphalosporines à l'exception des céphamycines, pas toujours bien marquée

Au moins une C3G atteinte (sauf *P. mirabilis*)

Sensibles aux inhibiteurs sauf CMT (Complex Mutant TEM)

Base de la détection de ce phénotype : image de synergie entre inhibiteurs et C3G/C4G/aztréonam

Sensibles aux carbapénèmes et céphamycines

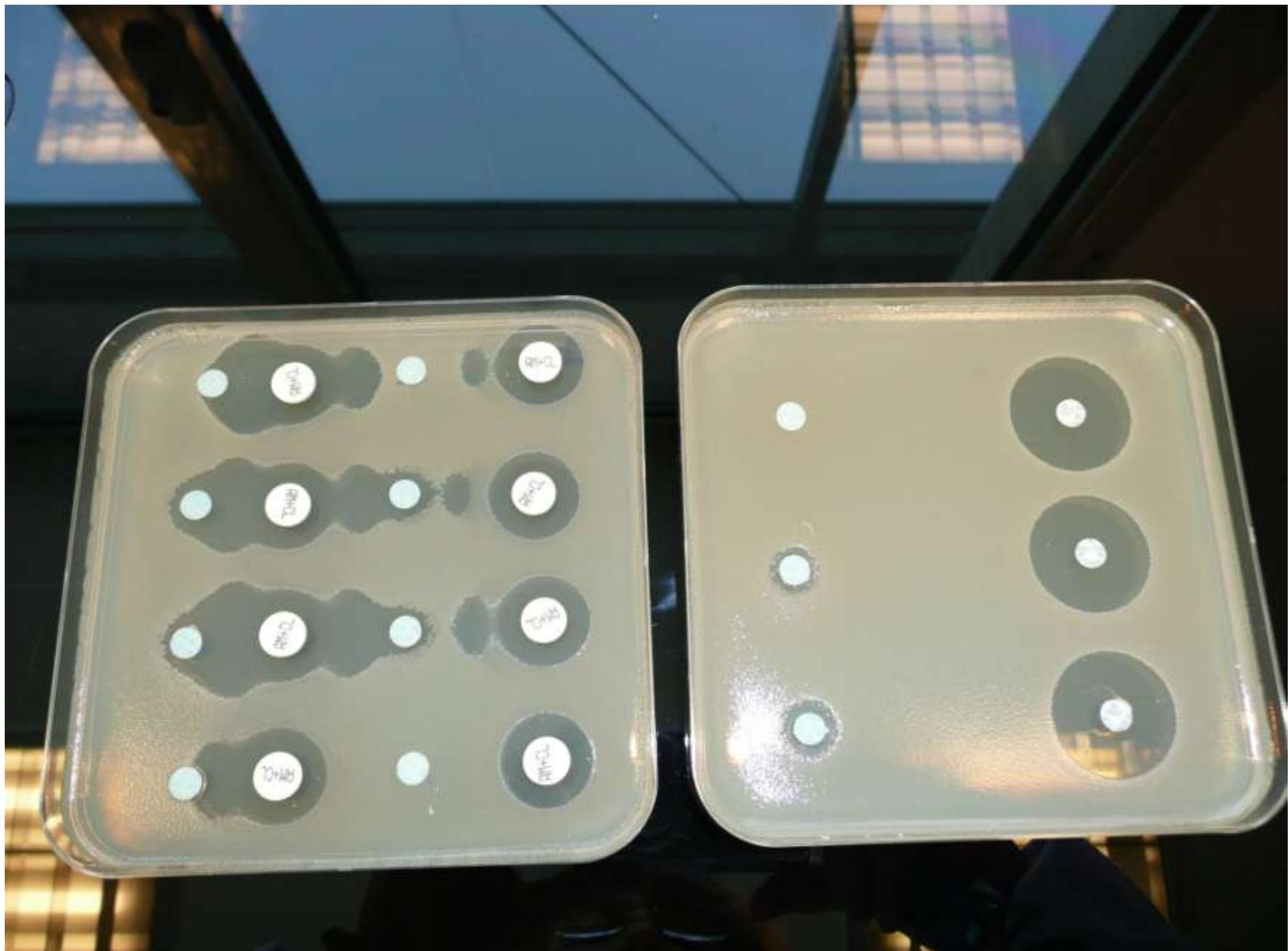
β -lactamase à spectre étendu

Interprétation

Bien que CMI parfois très faibles : nombreux échecs thérapeutiques

A l'exception des associations aux inhibiteurs, des céphamycines et des carbapénèmes, les β -lactamines ne devaient pas être rendues sensibles mais intermédiaires, si le test de synergie est positif pour au moins une C3G, une C4G ou l'aztréonam

Depuis 2012 : pour éviter de prescrire des carbapénèmes on teste la CMI des C3G avec un seuil à 2 mg/L si on prévoit de traiter



β -lactamase à spectre étendu

Épidémiologie

Initialement décrite en Europe dans les années 80

Succès écologique dans les unités de soins intensifs où les C3G sont très utilisées

Répartition mondiale : 1-3% en France, 1-5% en Allemagne, 9-15% en Italie, 7-22% en Angleterre, 39-47% en Russie, Pologne et Turquie

Au début *K. pneumoniae* (1% 1985, 25% 1991, 5% depuis)

Plasmides conjugatifs : diffusion à toutes les entérobactéries : *P. mirabilis*, *E. coli*, *E. aerogenes* (épidémies), *Salmonella*

β -lactamase à spectre étendu

Épidémiologie

Les premières BLSE dérivait par mutation des pénicillinases TEM-1, TEM-2 et SHV-1

Selon la mutation :

ceftazidimases : TEM-5, TEM-24, SHV-4, SHV-5

céfotaximases : TEM-3, SHV-2

Récemment ont émergé des céfotaximases de type CTX-M et des ceftazidimases de type PER, GES et VEB

Les gènes de ces enzymes proviendraient du chromosome de souches environnementales : transposons, intégrons

β -lactamase à spectre étendu

Épidémiologie

Ces BLSE non-TEM, non-SHV sont maintenant les plus répandues, particulièrement Europe de l'Est, Asie et Amérique du Sud

Prévalence croissante chez *E. coli*

Type PER en Turquie et en Amérique du Sud

VEB-1 en Asie

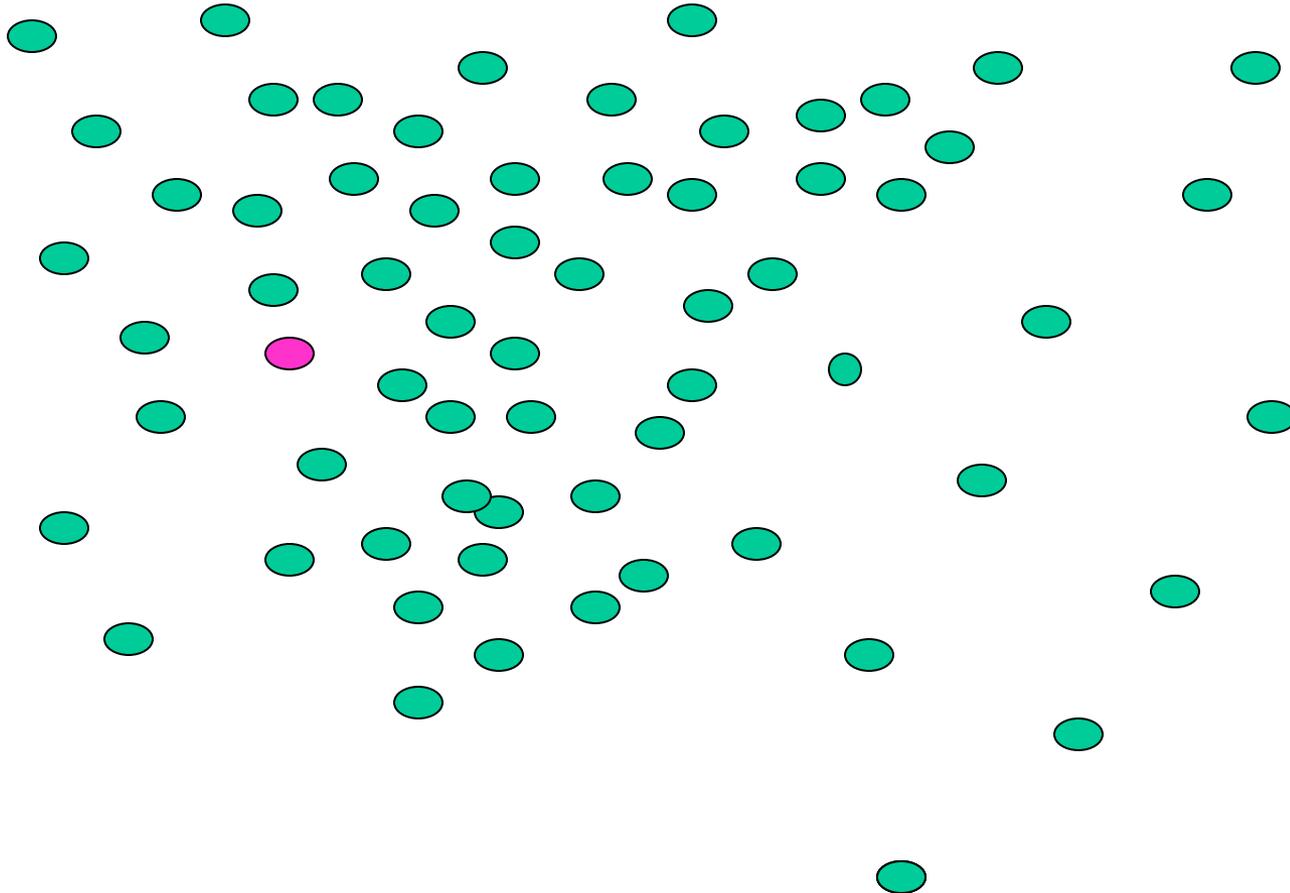
Type GES en Europe et en Amérique du Sud

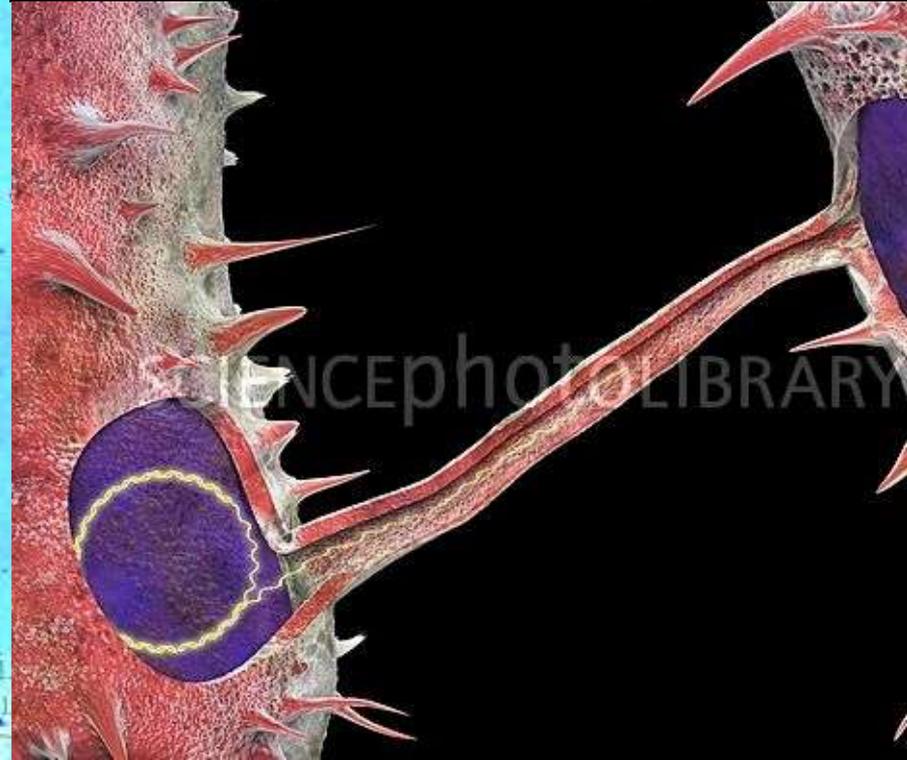
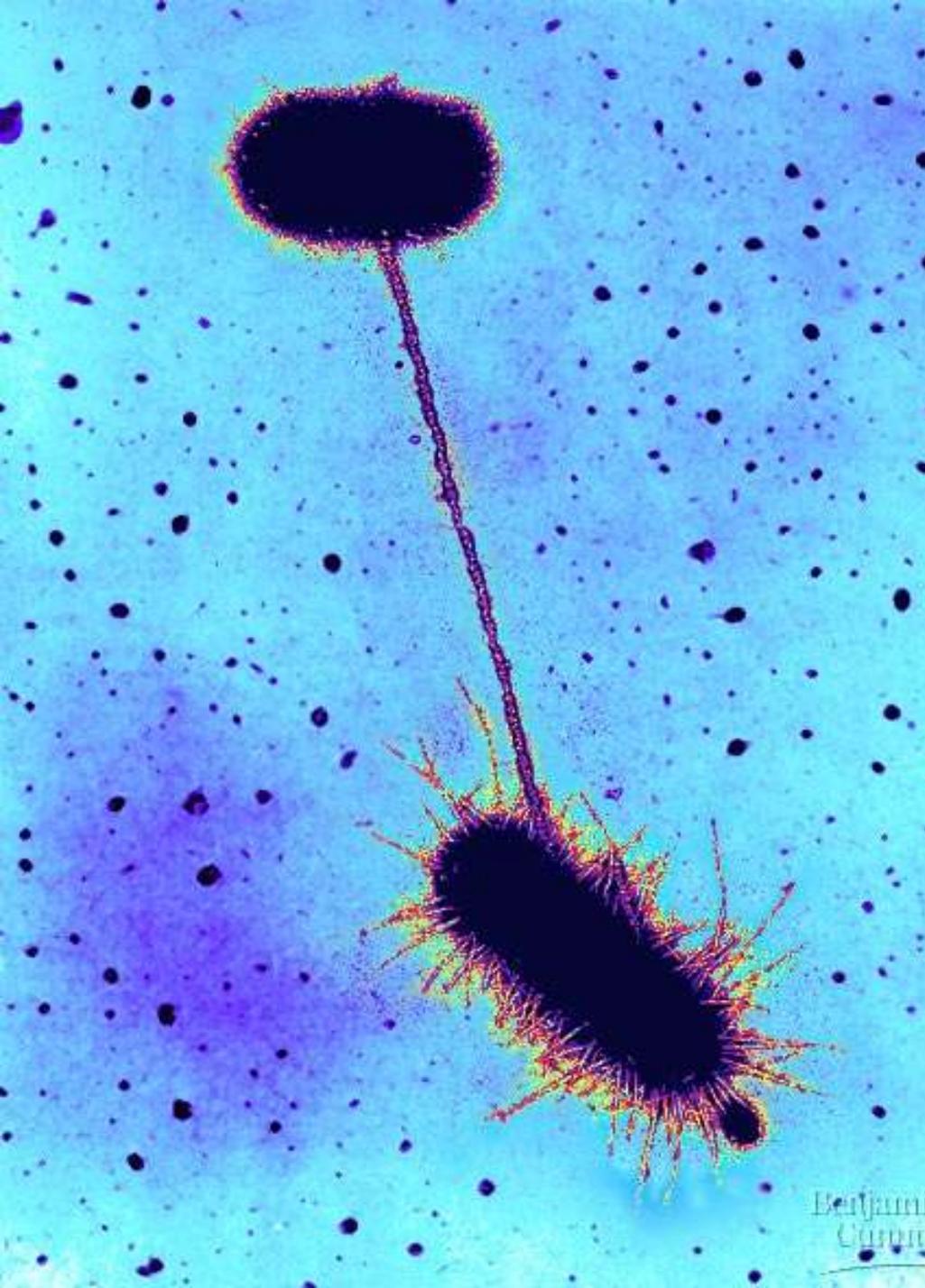
Qu'est ce qu'il s'est passé ?

- Épidémie de *Klebsiella pneumoniae* BLSE
- Transfert par conjugaison du plasmide portant le gène de la BLSE de *Klebsiella* à *Salmonella*



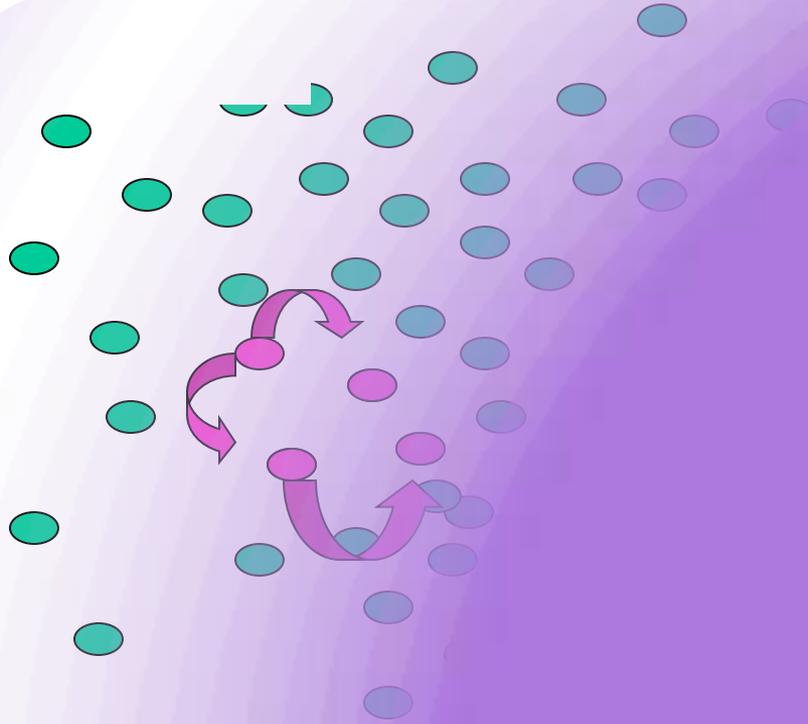
Effet de la pression de sélection sur l'émergence de bactéries résistantes par transfert



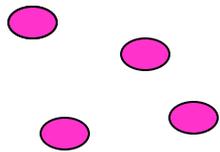


Transfert

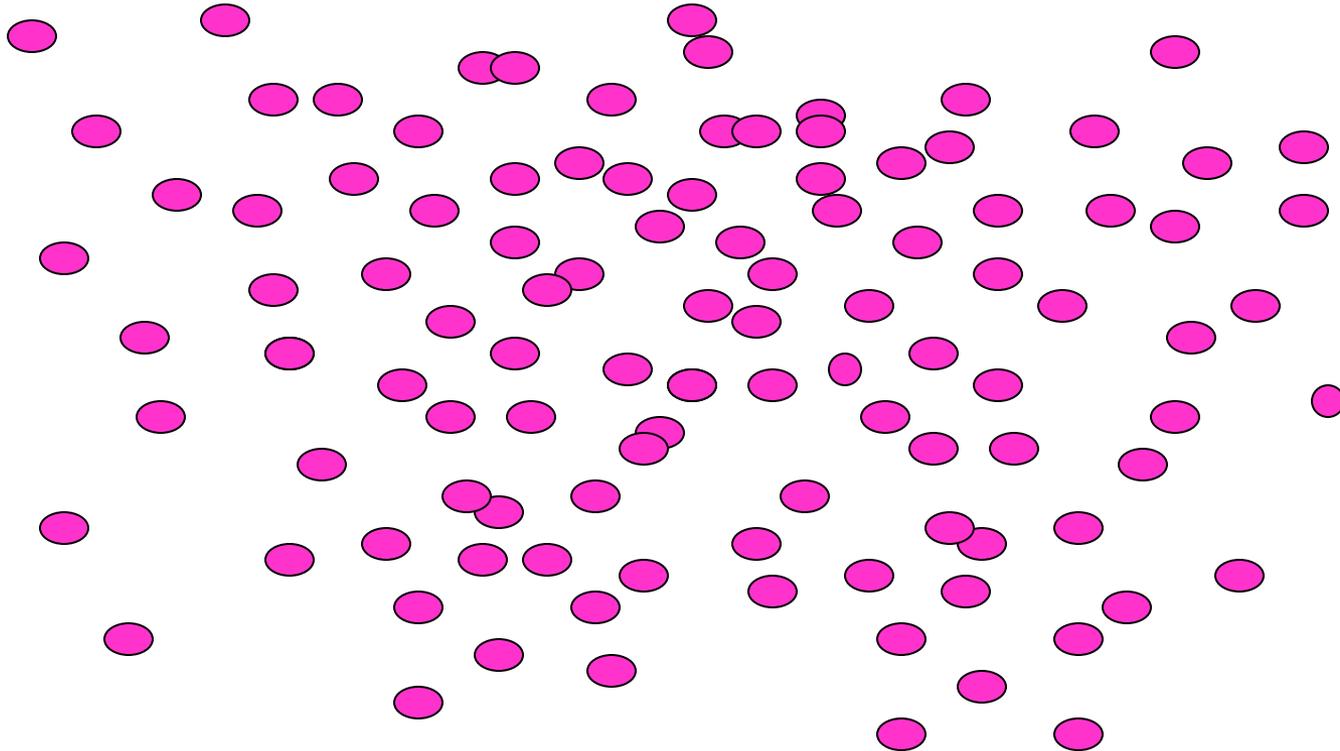
céfotaxime



Antibiotique 2h



Antibiotique 4j



Sommes nous déjà dans l'ère post-antibiotiques ?

La multi-résistance est de plus en plus fréquente

Les impasses thérapeutiques sont de plus en plus fréquentes

Les nouvelles molécules se font rares

L'antibiothérapie apparaît de plus en plus comme un problème **écologique** : en maîtrisant le niveau de prescription, on diminuera la pression de sélection et on maintiendra l'efficacité d'un arsenal thérapeutique dont l'évolution semble de plus en plus limitée.

Lutter contre la résistance

Éviter de la fabriquer

- Éviter de sélectionner des mutants
- Diminuer la pression de sélection
- Contrôler la prescription d'antibiotiques



La pression de sélection au niveau national

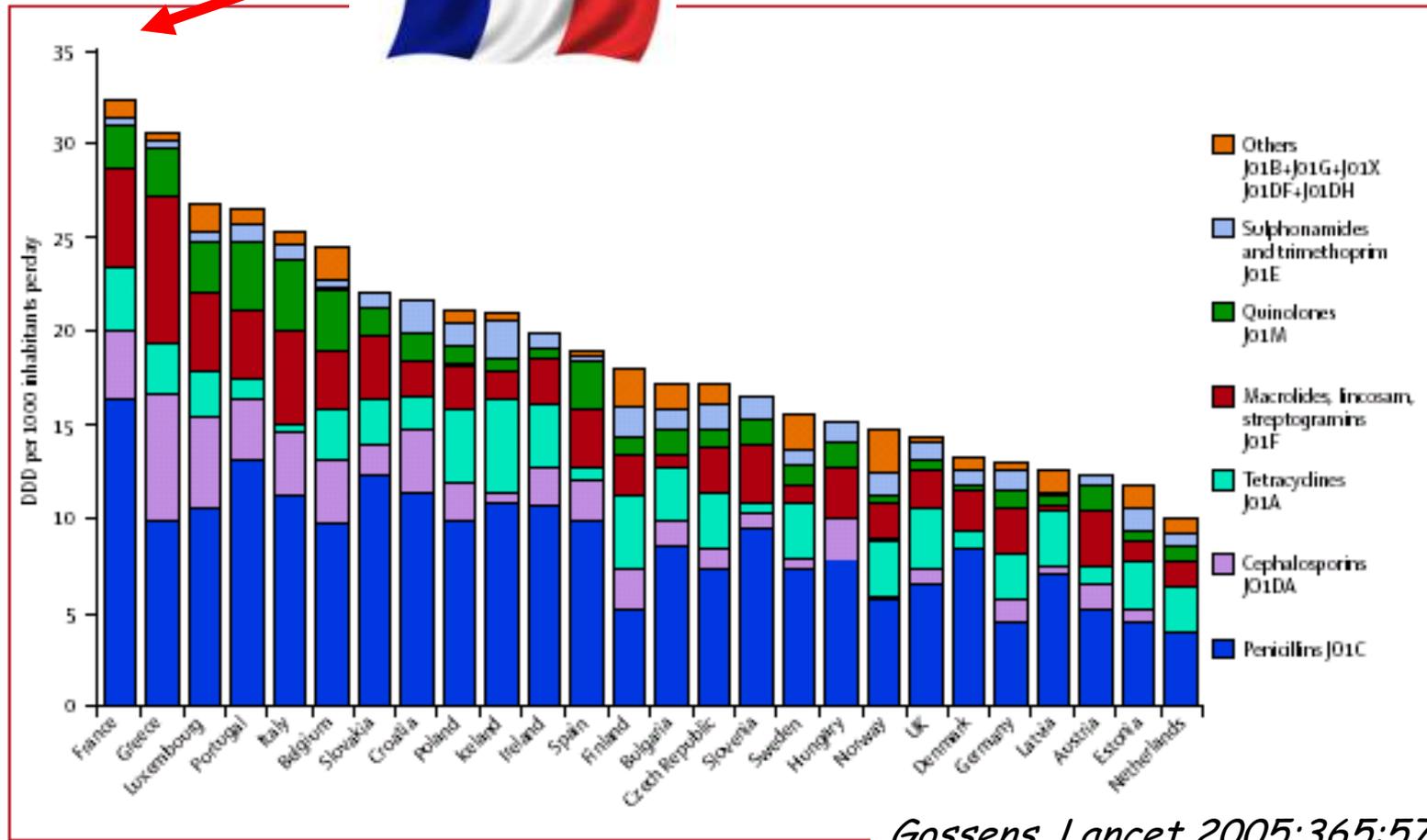


Figure 1: Total outpatient antibiotic use in 26 European countries in 2002

Gossens. Lancet 2005;365:579-87

Liens résistance - consommation Pneumocoque

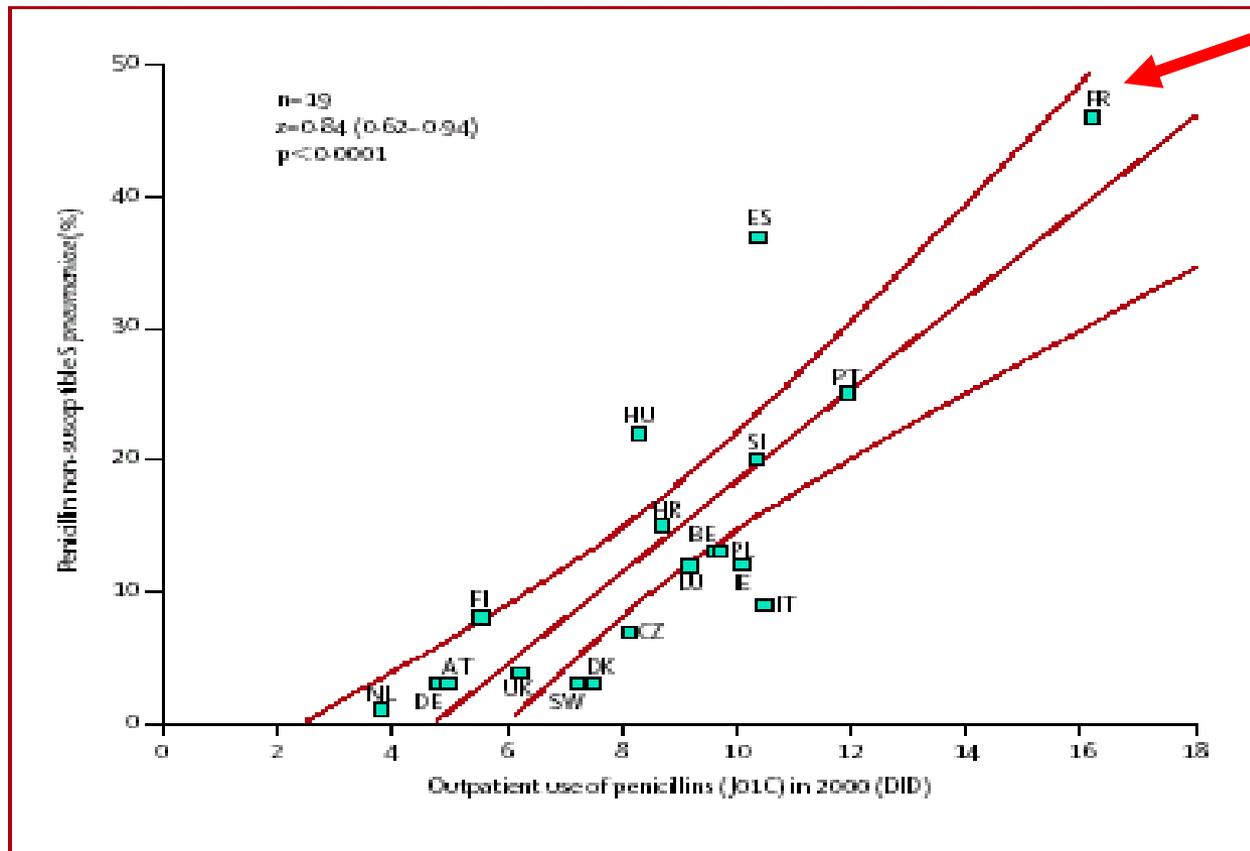


Figure 6: Correlation between penicillin use and prevalence of penicillin non-susceptible *S. pneumoniae*. AT, Austria; BE, Belgium; HR, Croatia; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; FI, Finland; FR, France; DE, Germany; HU, Hungary; IE, Ireland; IT, Italy; LU, Luxembourg; NL, The Netherlands; PL, Poland; PT, Portugal; SI, Slovenia; ES, Spain; UK, England only.

Pas que les médecins
les vétérinaires aussi !

1295 t



écoantibio2017

Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires :
diminuer, c'est possible



Humaine

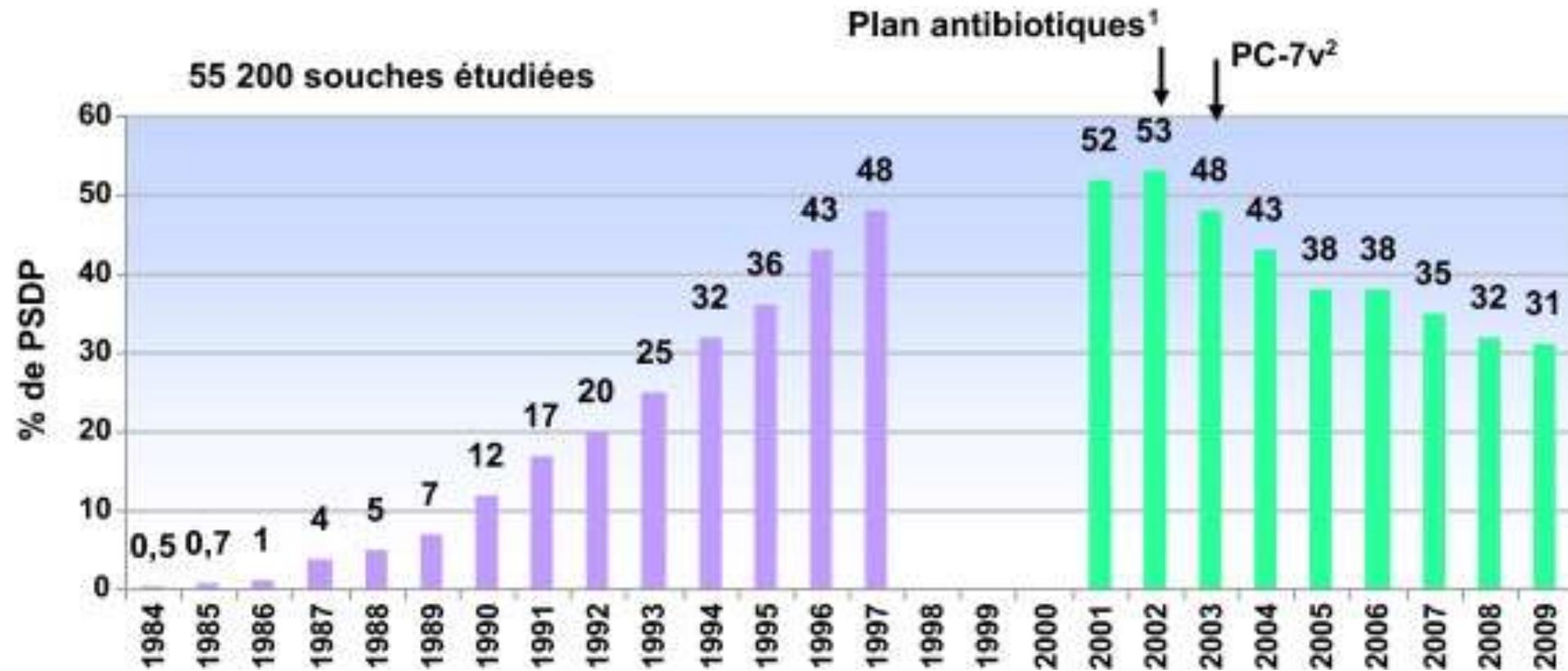


Vétérinaire

Consommation d'antibiotiques en France 2002, en tonnes



Baisser la pression de sélection : ça marche !



Lutter contre la résistance

Éviter de la diffuser

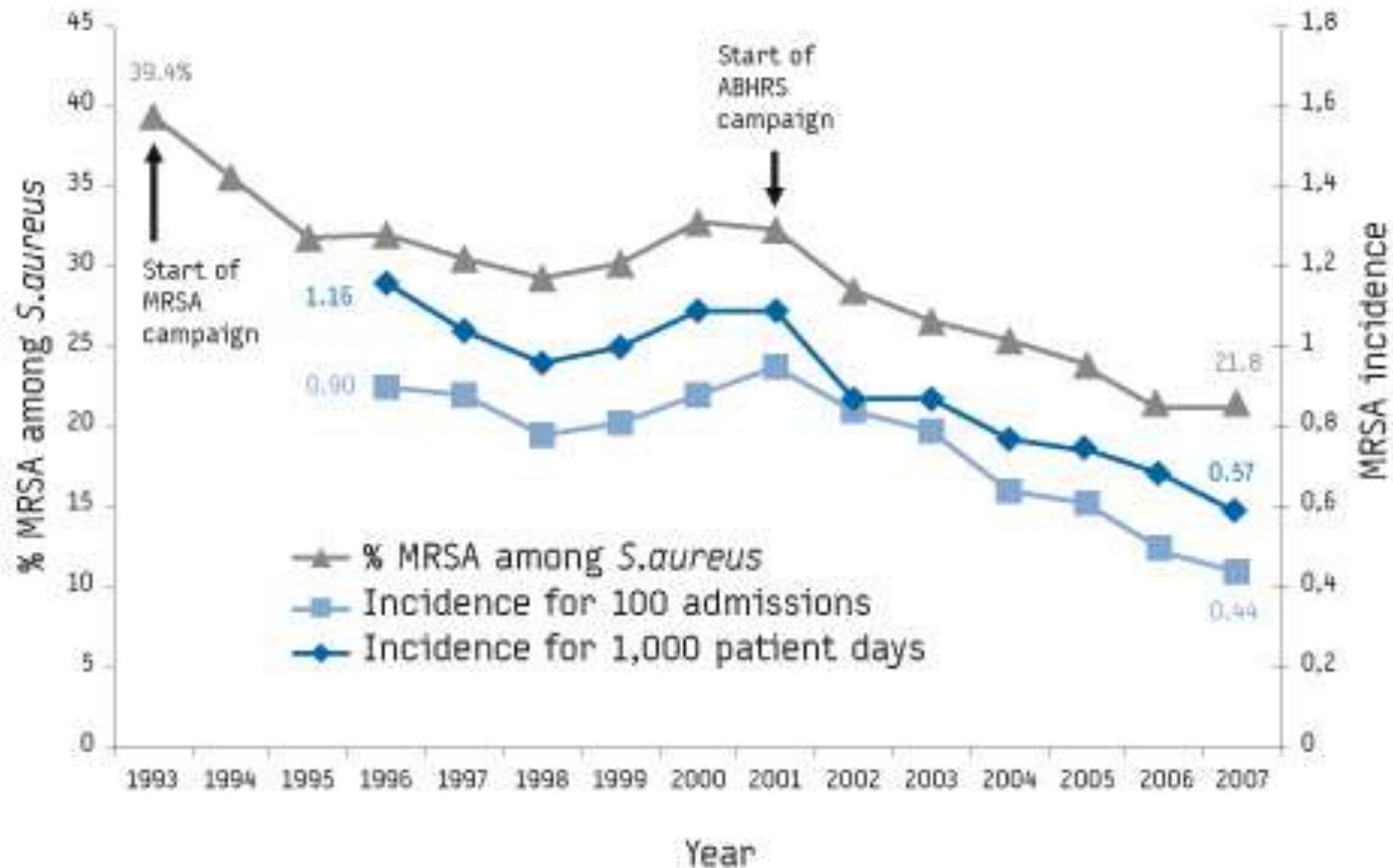
- Éviter les transferts de BMR
- Éviter les transferts de gènes de résistance : éviter les contacts
- Règles d'hygiène en services de soins
 - Dépistage et Isolement des porteurs de BMR
 - Lavage des mains, SHA



Diminuer la transmission : ça marche !

FIGURE 3

MRSA proportion among *S. aureus*, and MRSA incidence, 39 teaching hospitals of the Paris area, 1993 to 2007





Il faut sauver
les
antibiotiques

