



La résistance aux antibiotiques

Dr Grégory Dubourg
IHU Méditerranée Infection
Email : gregory.dubourg@ap-hm.fr

Objectifs

Comprendre les mécanismes de diffusion

Connaître les germes à surveiller et les antibiotiques « indicateurs »

Connaître leur dépistage

Connaître l'épidémiologie actuelle

PLAN

Introduction

Définitions : bactéries, résistances

Le dépistage

Epidémiologie : chiffres

Perspectives

Maladies infectieuses

XIX^{ème} siècle : maladies infectieuses

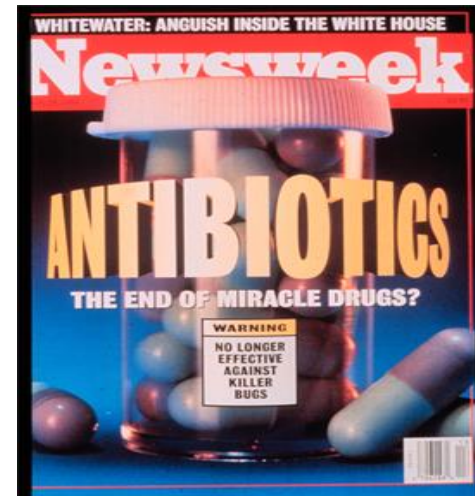
= 1^{ère} cause de mortalité

XX^{ème} siècle :

« miracle drugs »

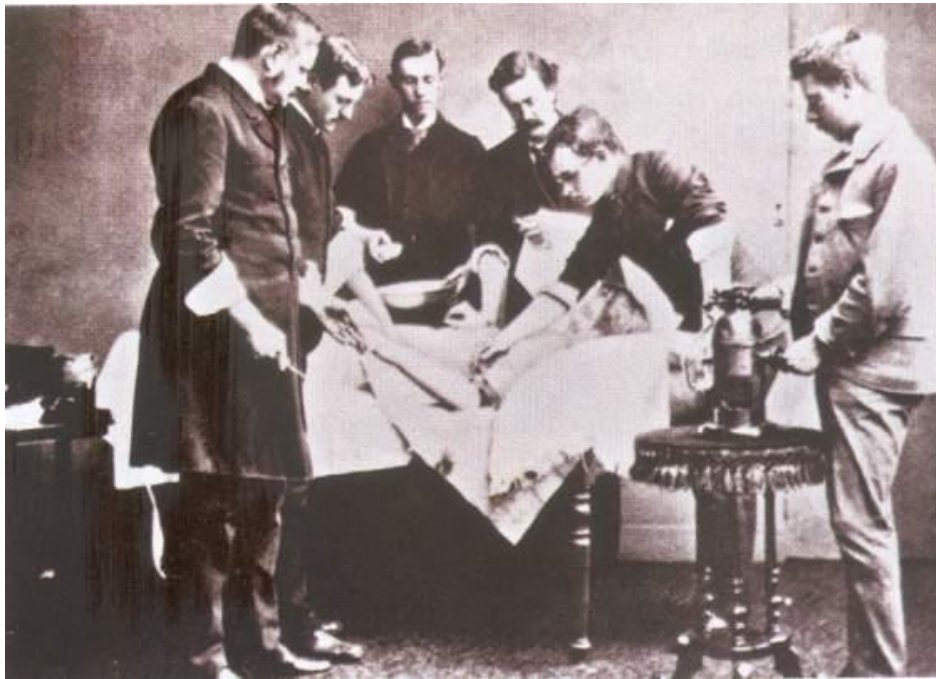
XXI^{ème} siècle :

la fin des antibiotiques ?



« La bombe à retardement des antibiotiques »

Une enquête sur les antibiotiques : « chronique d'un désastre annoncé ».



Histoire des sciences

**Une opération
chirurgicale au 19^e siècle**

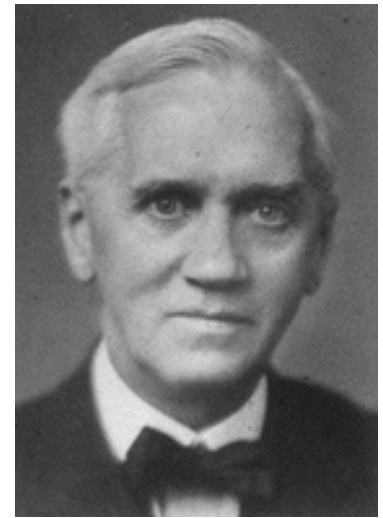
**85% des personnes opérées
mourraient d'une infection.**

Un bloc opératoire maintenant

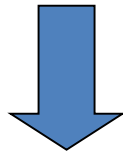


Découverte des antibiotiques

- Sir Alexander Fleming (1881-1955)
- découverte de la pénicilline en 1928
- Prix Nobel de Médecine (1945)



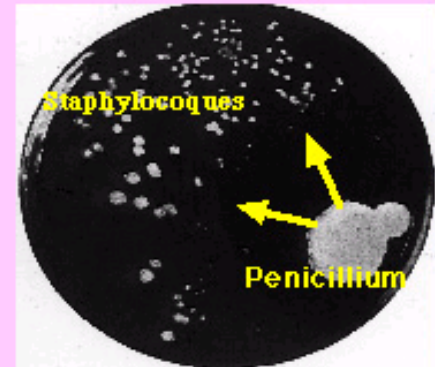
*Penicillium
notatum*



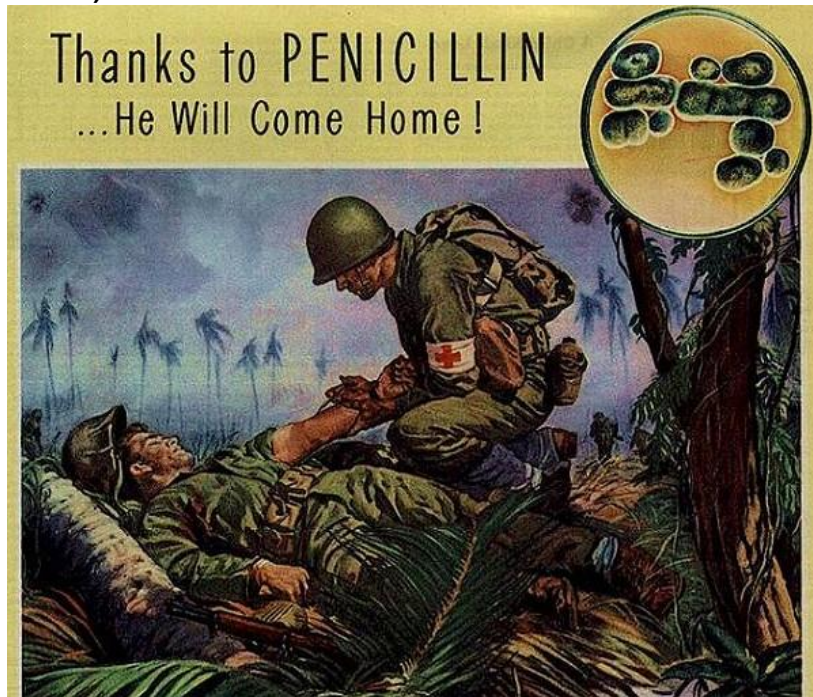
pénicilline



Musée du St. Mary's Hospital de Londres

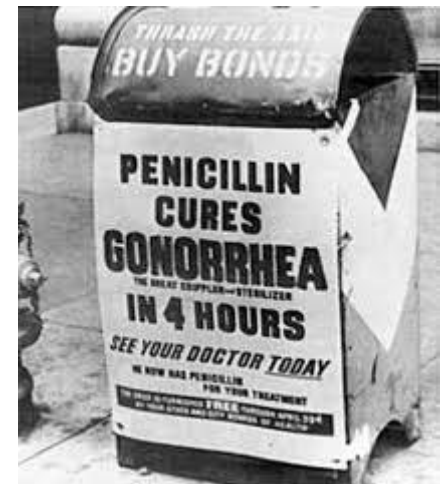


Aussi, à la fin de la guerre, quelque 650 milliards d'unités de pénicilline étaient produites chaque mois permettant de traiter des centaines de milliers de malades (il faut en moyenne 2,5 millions d'unités pour un malade).



1945 The “golden age of antibiotics”

Antibiotics Have Transformed Human Medicine



On estime que les antibiotiques, découverts par inadvertance par Alexander Fleming, ont permis de **prolonger de 15 ans l'espérance de vie des hommes**. Le savant a été anobli et, en 1945, a reçu le prix Nobel de physiologie-médecine avec Chain et Florey.

Résistance aux antibiotiques

« Golden age » - 1945-1970

- remède magique et peu toxique pour l'humanité
- pilier indispensable du monde moderne sans maladie infectieuse

Médecine Humaine

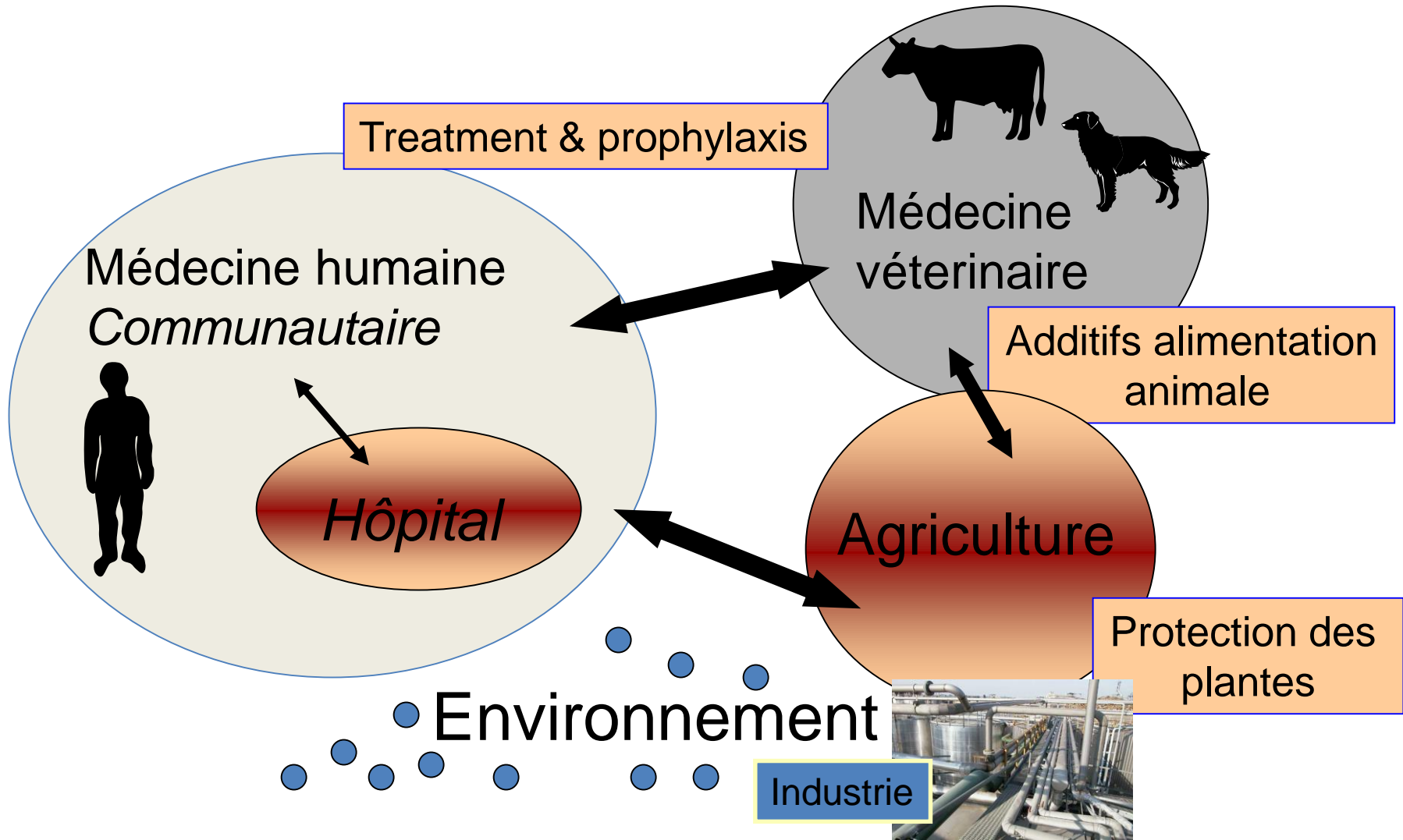
Médecine
Vétérinaire

Agriculture

Des millions de tonnes d'antibiotiques dans l'environnement!!!
(10g ATB/homme/an)

- ➔ Plus grand bouleversement écologique du monde moderne
- ➔ Les bactéries ont appris à résister aux antibiotiques

L'écosystème des antibiotiques



Emergence des resistances

1940 : première résistance à la pénicilline (pénicillinase)

1940

LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. They cannot undertake to return, or to correspond with the writers of, rejected manuscripts intended for this or any other part of NATURE. No notice is taken of anonymous communications.

IN THE PRESENT CIRCUMSTANCES, PROOFS OF "LETTERS" WILL NOT BE SUBMITTED TO CORRESPONDENTS OUTSIDE GREAT BRITAIN.

An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin

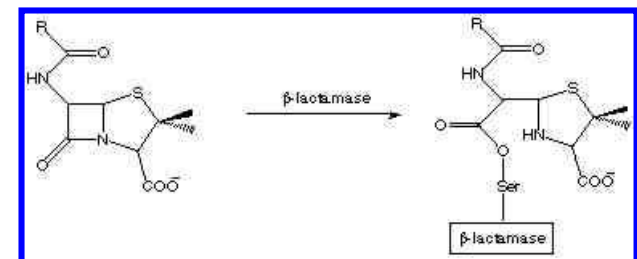
FLEMING¹ noted that the growth of *B. coli* and a number of other bacteria belonging to the colityphoid group was not inhibited by penicillin. This observation has been confirmed. Further work has been done to find the cause of the resistance of these organisms to the action of penicillin.

An extract of *B. coli* was made by crushing a suspension of the organisms in the bacterial crushing mill of Booth and Green². This extract was found to contain a substance destroying the property of penicillin. The destruction of penicillin was demonstrated by incubating the penicillin preparation extract at 37°, or at room temperature. The following is a typical example of the penicillin-destroying effect. A solution of 1 mgm. penicillin was incubated with 0.2 c.c. of extract at 37° for 3 hours, in the presence of ether, and a control solution of penicillin of equal concentration was incubated without enzyme for the same time. (The penicillin used was extracted from cultures of *Penicillium notatum* by a method to be described in detail later. It possessed a degree of

B. coli, it was not necessary to crush the organism in the bacterial mill in order to obtain the enzyme from it; the latter appeared in the culture fluid. The enzyme was also found in *M. lysodeikticus*, an organism sensitive to the action of penicillin, though less so than *Staphylococcus aureus*. Thus, the presence of the enzyme in a bacterium may not be the sole factor determining its insensitivity or resistance to penicillin.

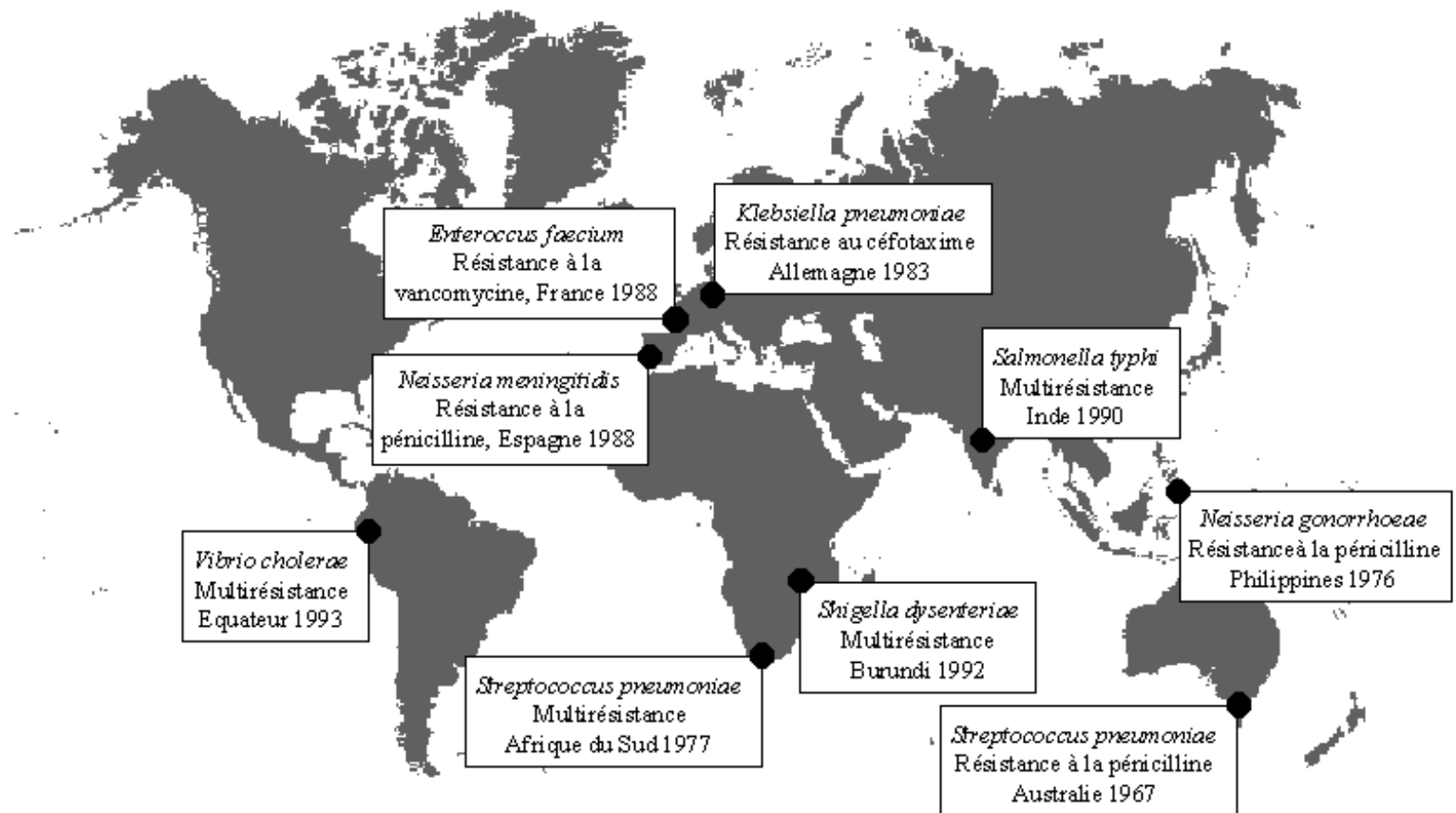
E.P. ABRAHAM
E. CHAIN
Sir William Dunn School of Pathology
Oxford
DEC. 5

The anti-bacterial activity of penicillin is destroyed under these conditions. This may have a slight advantage over the sulphonamide drugs in the presence of tissue autolysates that have no action on the penicillin. Prof. A. D. J. SOCCAL has demonstrated a slight case of *B. coli* cystitis, in which the sulphonamide drugs were without effect. That the anti-bacterial activity of penicillin is destroyed under these conditions may have a slight advantage over the sulphonamide drugs from the chemotherapeutic point of view. The fact that a number of bacteria contain an enzyme acting on penicillin points to the possibility that this substance may have a function in their metabolism.



Emergence des resistances

Emergence rapide de souches résistantes après l'introduction d'un antibiotique

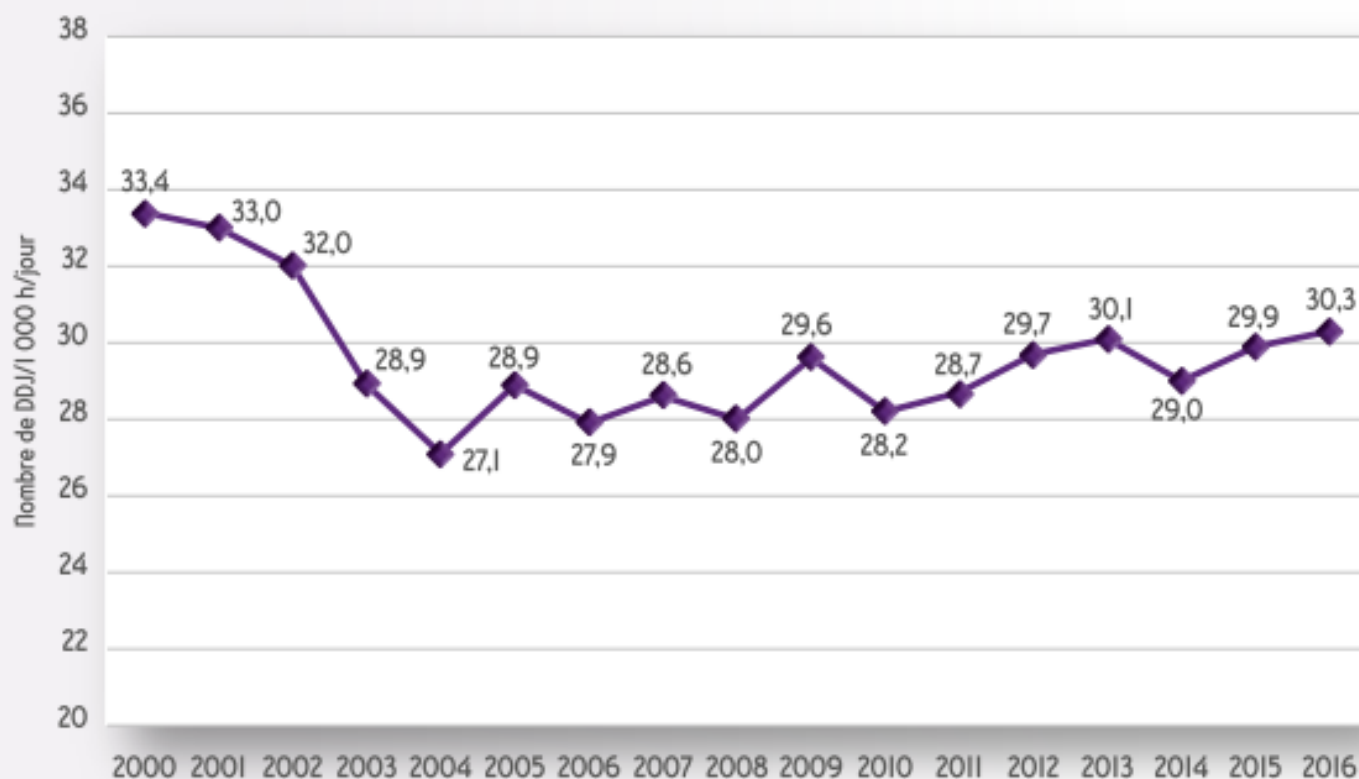


Délai entre introduction des antibiotiques et apparition des résistances acquises

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>)

Evolution récente de la consommation d'antibiotiques

Figure 3. Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016



Evolution récente de la consommation d'antibiotiques

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	2016	% variation entre 2000 et 2016
dont JOICR – Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,7	10,7	10,4	11,3	12,2	12,0 %
dont JOICR – Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2	55,3 %

dont JOIDD et JOIDE – Céphalosporines de 3 ^e & 4 ^e génération	0,08	0,14	0,14	0,15	0,13	0,19	0,19	0,20	0,20	0,19	0,20	144,6%
dont JOIDH – Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	0,035	0,035	0,033	144,5%

PLAN

Introduction

Définitions : résistances et bactéries

Résistance naturelle

Résistance acquise

Chromosomique

Mobile

Résistance naturelle

Caractéristiques **propre à une espèce bactérienne**

Partagée par toutes les souches dites normales de l'espèce dit « **phénotype sauvage** »

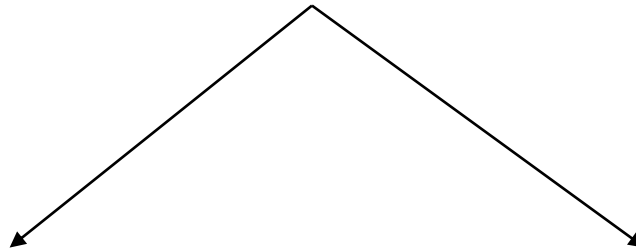
Patrimoine génétique

Exemples :

- *Escherichia coli* résistant aux macrolides, aux glycopeptides
- *Staphylococcus aureus* résistant à la colistine
- Pneumocoque résistant aux aminosides

Tout résistance qui n'est pas naturelle =

RESISTANCE ACQUISE



CHROMOSOMIQUE

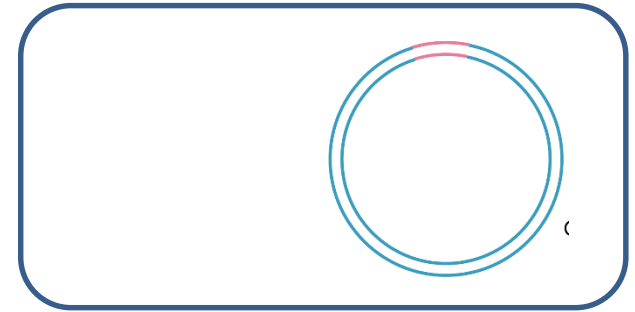
MOBILE

Résistance bactérienne par mutation chromosomique

Modification du chromosome bactérien (ADN), affectant **quelques individus** d'une population

Spontanée (au hasard)

Rare (toutes les 10^5 à 10^{11} divisions)



Dépend du **taux de mutation** qui est fonction de l'antibiotique et de l'espèce bactérienne

Ex: ciprofloxacin →

E. coli: taux de mutation 10^{-11} = tous les 100 milliards de divisions

→ monothérapie car taux de mutation faible

P. aeruginosa: taux de mutation 10^{-6} = tous les millions de divisions

→ bithérapie car risque de sélection de mutant résistants

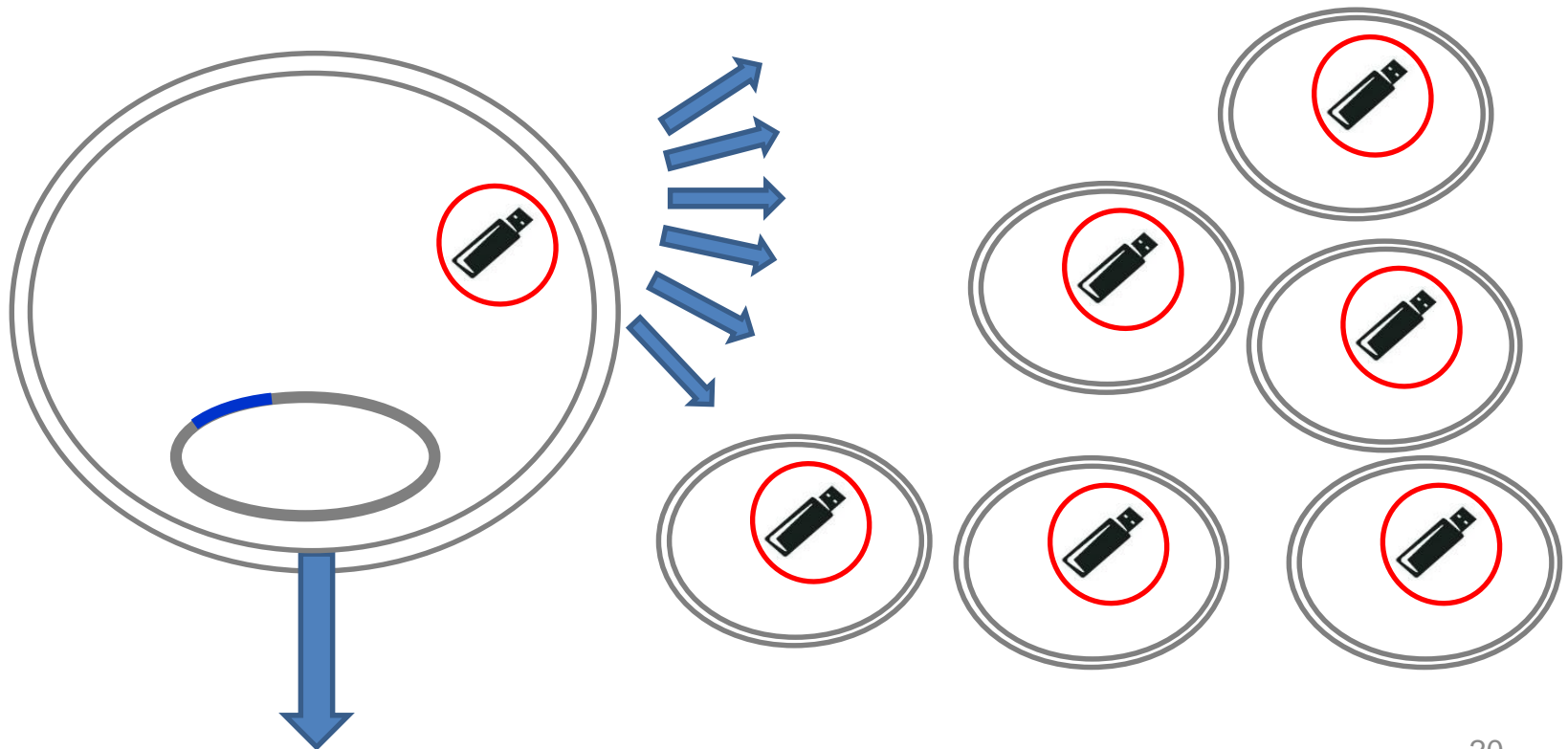
Résistance bactérienne par mutation chromosomique

- **Indépendante** La probabilité de 2 mutations simultanées est égale au produit du taux des mutations →
 - Probabilité de résistance à deux antibiotiques très faible
- **Spécifique** (n'affecte qu'un ATB ou une famille d' ATB)
- **Stable et transmissible** à la descendance
- Représente **moins de 20%** des résistances acquises en clinique

Résistances acquises

Résistance chromosomique

Résistance mobile (plasmide/transposon)



Résistance mobile



Transmission **HORIZONTALE**

80% des souches cliniques



Peut toujours une ou **PLUSIEURS** familles d'antibiotiques

Apparition de souches **polyrésistantes**

Facteurs favorisant la sélection des résistances acquises

- **Prescription inappropriée**
 - 30 % à 50% des prescriptions
 - mauvaises indications
 - monothérapie (certains antibiotiques)
 - inadéquation posologie et mode d'administration
 - durée inappropriée
 - usage excessif
 - multitude des prescripteurs

Facteurs favorisant la sélection des résistances acquises

- Patient
 - mauvaise observance
 - site de l'infection (concentration de l'ATB)
 - 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

Transmission de souches résistantes

- **Directe** : homme porteur à homme non porteur pour bactéries pathogènes et commensales
 - Aérienne
 - IST
 - cutanée
- **Indirecte** :
 - par homme intermédiaire : **80% manuportée**
 - Par instrument intermédiaire non désinfecté
 - Par réservoir extérieur commun

=> Prévention = mesures d'hygiène

Facteurs non médicaux impliqués dans la diffusion

Mondialisation de l'agriculture (échanges, transports)

Intensification de l'agriculture (usage vétérinaire)

Usages industriels d'antibiotiques

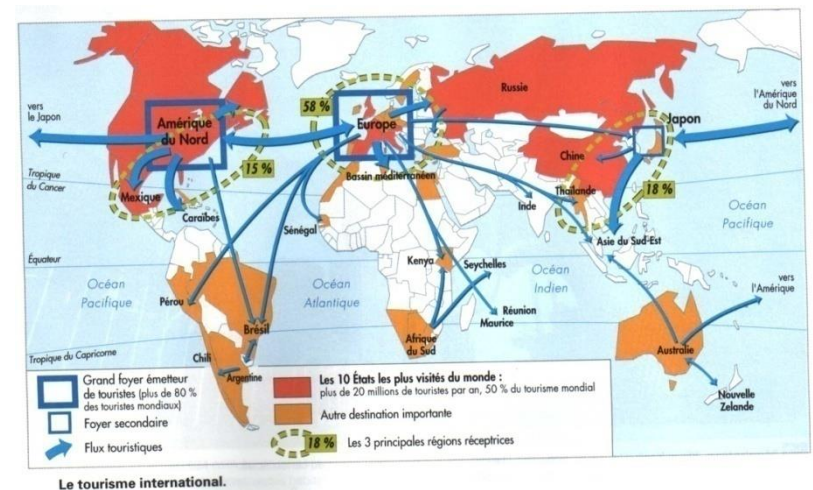
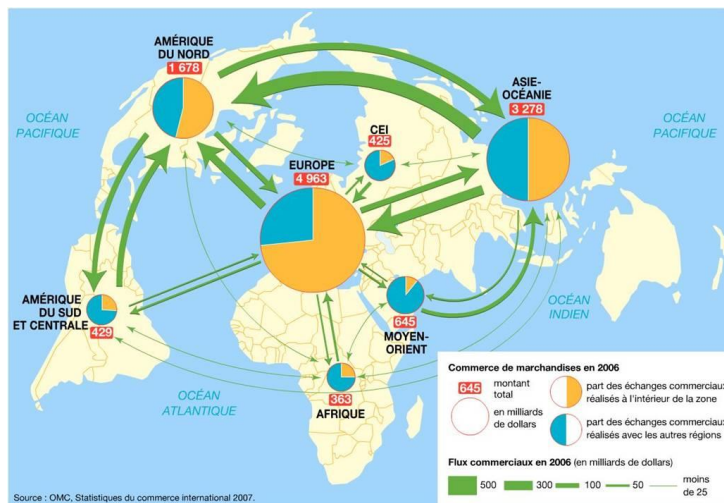
Usages phytosanitaires d'antibiotiques

Surpopulation, urbanisation

Fréquence et nature des contacts interindividuels

Mobilité des populations - Mondialisation

Pauvreté



Les bactéries n'ont pas de frontières!

Les bactéries

- Les grands pathogènes
 - *Staphylococcus aureus* **Méticilline, glycopeptides**
 - Entérobactéries **C3G, carbapenemes**
 - Enterocoques **glycopeptides**
- Les germes associés aux soins
 - *Acinetobacter baumannii* **Imipenème**
 - *Pseudomonas aeruginosa* **Colistine, C3G**

C3G= céphalosporines de 3^{ème} génération
Glycopeptides = vancomycine, teicoplanine

Bactérie multi-résistante

Définition

Il n'y en a pas !

Définitions locales (CLIN)

Propositions européennes

Europe : exemple

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)	Species with intrinsic resistance to antimicrobial categories (51) ^a
Aminoglycosides (except streptomycin)	Gentamicin (high level)		
Streptomycin	Streptomycin (high level)		
Carbapenems	Imipenem Meropenem Doripenem		<i>Enterococcus faecium</i>
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin Levofloxacin Moxifloxacin		
Glycopeptides	Vancomycin Teicoplanin		
Glycylcyclines	Tigecycline		
Lipopeptides	Daptomycin		
Oxazolidinones	Linezolid		
Penicillins	Ampicillin		
Streptogramins	Quinupristin-dalfopristin		<i>Enterococcus faecalis</i>
Tetracycline	Doxycycline Minocycline		
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Enterococcus</i> spp. MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.</p> <p>^aWhen a species has intrinsic resistance to an antimicrobial category, that category must be removed from the list in this table prior to applying the criteria for the definitions and should not be counted when calculating the number of categories to which the bacterial isolate is non-susceptible.</p> <p>http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.</p>			

PLAN

Introduction

Définitions

Dépistage

Epidémiologie : chiffres

Perspectives

Circonstances de découvertes

Isolement d'une bactérie résistante à partir d'un **prélèvement clinique**

Hémoculture, ECBU, expectoration....

Isolement d'une bactérie résistante à partir d'un **prélèvement de dépistage**

Qui dépister ?

Patient **hospitalisé à l'étranger** dans l'année

Services à risque (cardio, Réa, Hématologie..)

Patient connu

Patient contact, tant que le patient source est hospitalisé dans le même service

Que dépister ?

BHRe



Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques Emergentes

EPC Entérobactéries productrices de Carbapénémases

ERV Entérocoques résistants à la vancomycine

BMR Bactéries Multi-Résistantes : Toutes les autres

ABRI *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème
Enterobactéries résistantes aux C3G

PARC *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux C3G

SARM *S. aureus* résistants à la méticilline

TOP-TEN des bactéries multi-résistantes (BMR)

SARM: Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méticilline

PSDP et PRDP: Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline => I toutes B-lactamines

VRE: entérocoque (*Enterococcus faecalis* ou *faecium*) résistant à la vancomycine (\pm teicoplanine)

BLSE: bacille à Gram négatif (entérobactéries le plus souvent) producteurs de B-lactamase à spectre étendu -> R aux C3G

EPC : Enterobactéries BGN résistants aux carbapénèmes (NDM-1, OXA-48 ...)

MDR-TB: bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) résistant à l'isoniazide et à la rifampicine

Acinetobacter (*A. baumannii*) résistant à l'imipénème

Bacille pyocyannique (*Pseudomonas aeruginosa*) résistant à tous les ATB sauf la colimycine

Gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) producteur de B-lactamase et résistant à la ciprofloxacine

GISA: Staphylocoque doré résistant résistant aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine)

Comment dépister ?

Entérocoques et Enterobactéries vivent dans le **tube digestif**



Ecouvillon rectal +++

Autre prélèvement si connu positif autre site

Au laboratoire



Au bout de 24H

Au bout de 48H

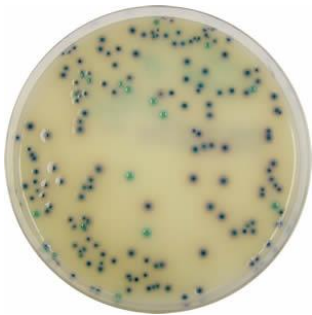


Diagnostic

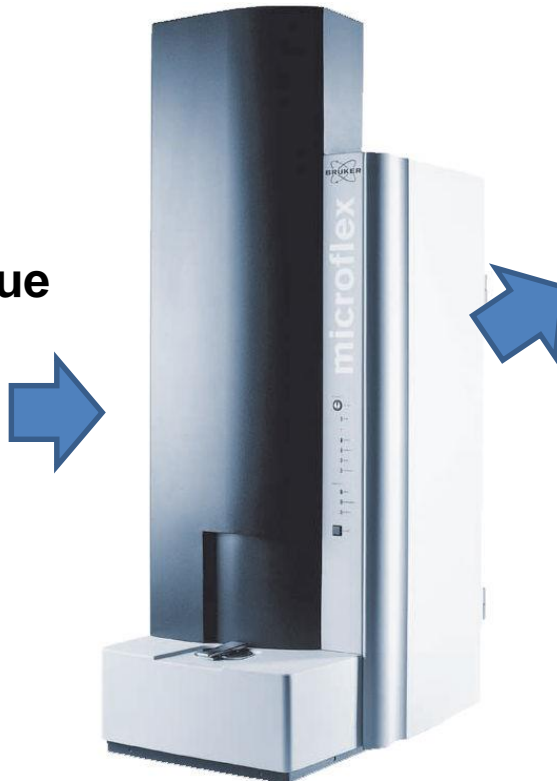
Il faut identifier la bactérie :
La spectrométrie de masse



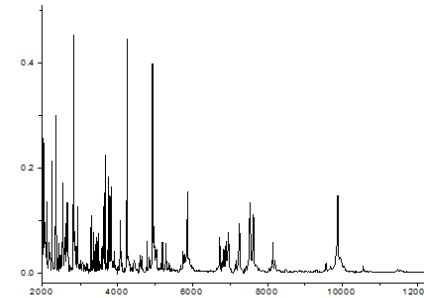
Prélèvement clinique



Prélèvement de
dépistage



Spectre protéique

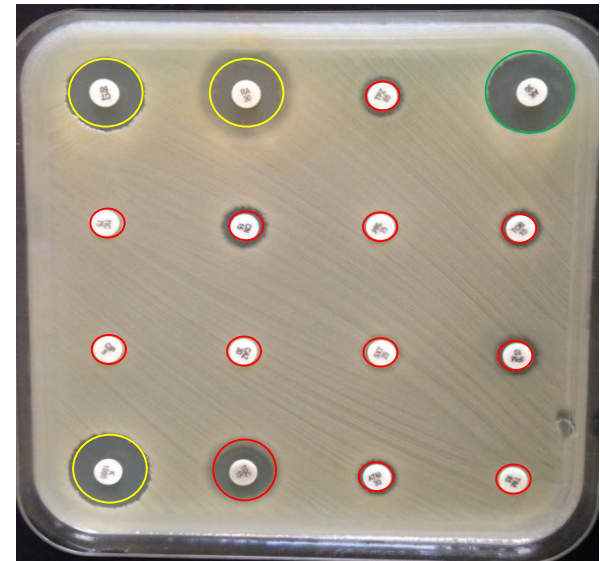
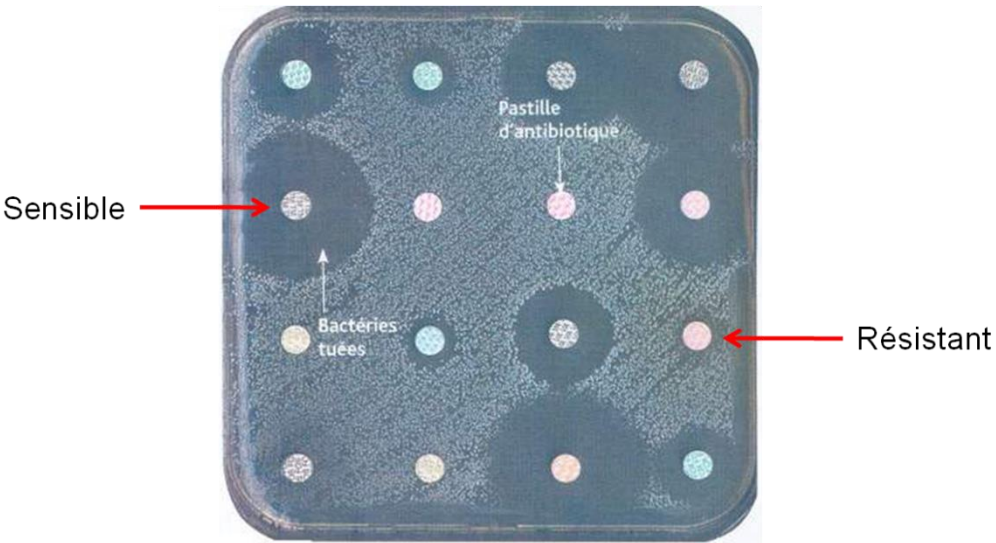


Organism (best match)	Score Value
Escherichia coli	2.306

Antibiogramme

Diagnostic

L'antibiogramme est le signe d'alerte

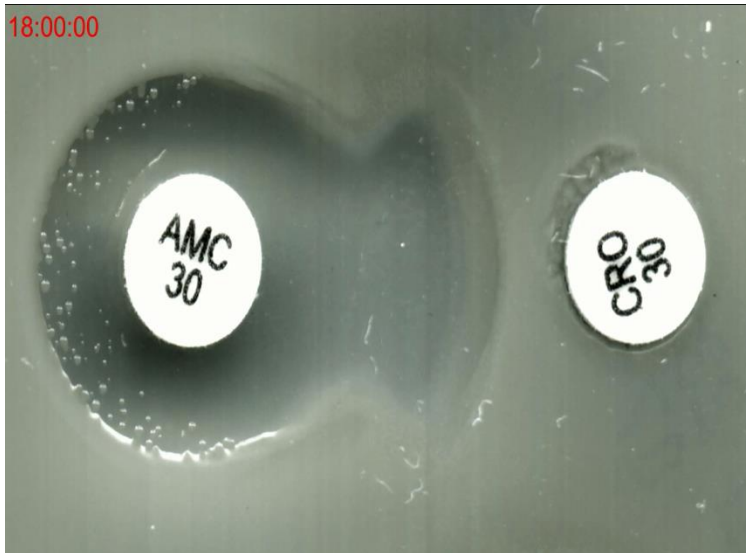


Diagnostic

L'antibiogramme est le signe d'alerte



BLSE (Béta-lactamase à spectre étendu)



Visualisation d'une synergie entre l'acide clavulanique et une C3G

Diagnostic

Carbapénémase : signes d'alerte

Enterobactéries, *Acinetobacter baumannii*

Sensibilité réduite aux carbapénèmes



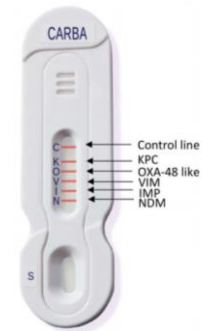
Diagnostic



Le diagnostic de carbapénémase nécessite des tests complémentaires

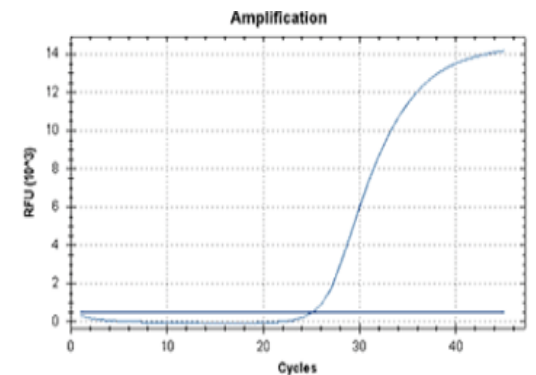
Phénotypique

Test chromogénique (2H)



Génotypique

PCR temps réel (3H)



PEUT PRENDRE DU TEMPS (24H-48H) !!!

Interprétation des résultats

Tout patient positif **est isolé**

Précautions complémentaires contact

Un patient positif sera prélevé à chaque nouvelle hospitalisation

Un patient contact doit être trouvé 3 fois négatif après le départ du patient source

PLAN

Introduction

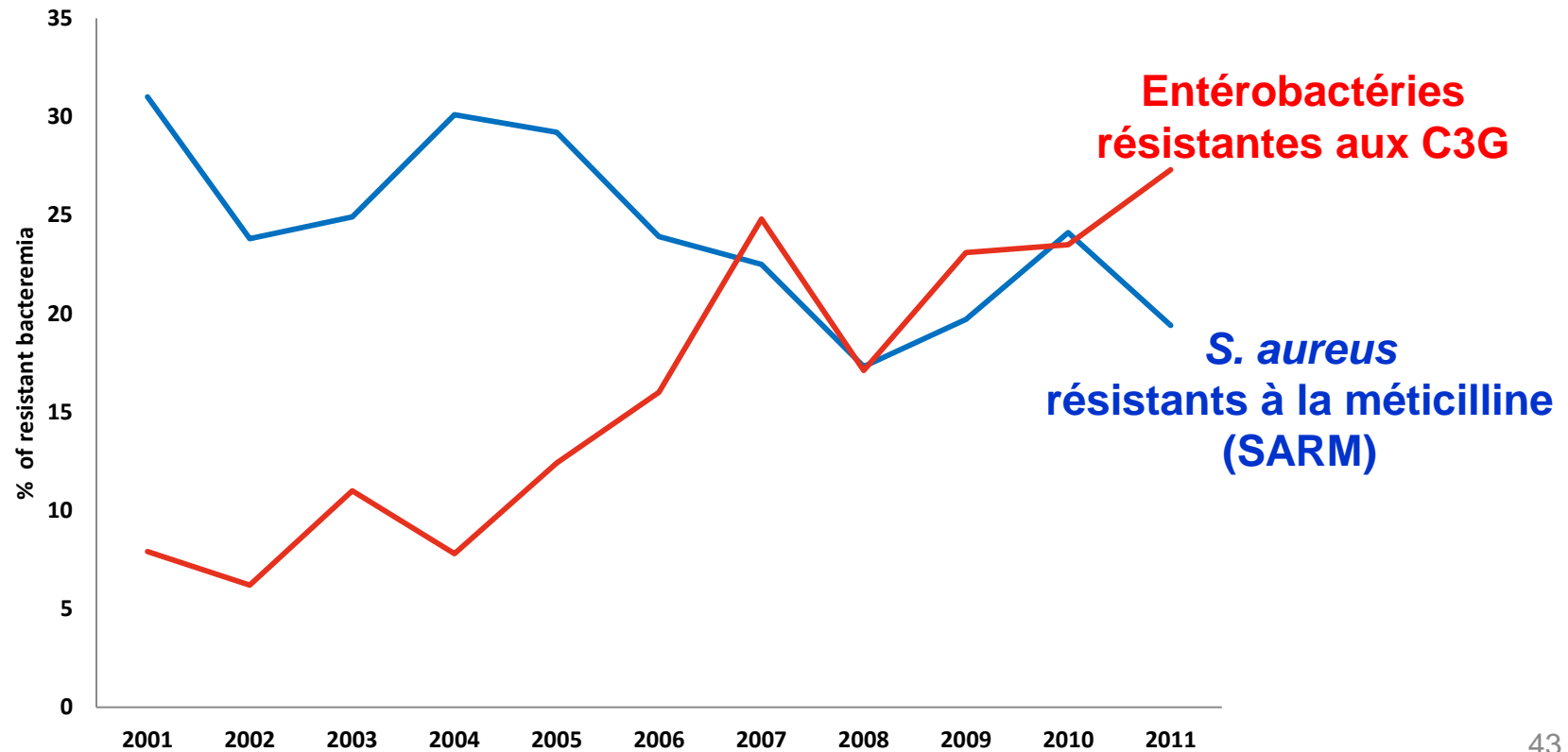
Définitions des résistances

Evaluation des résistances

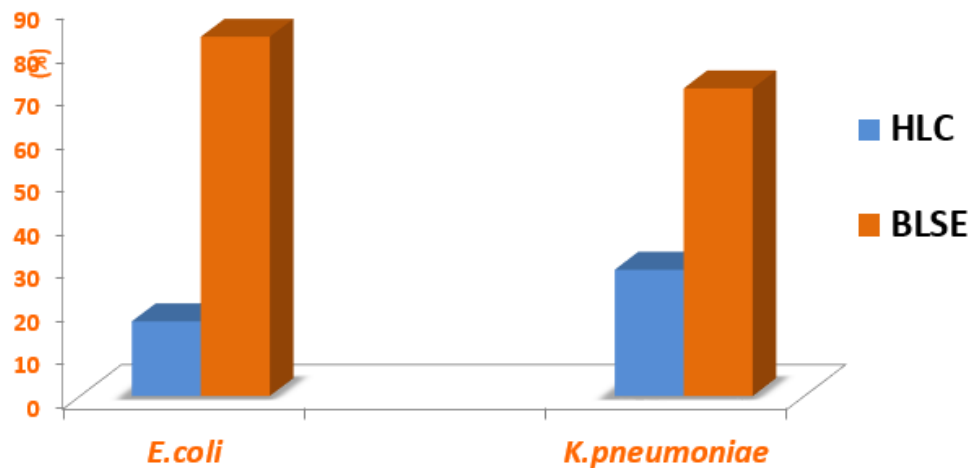
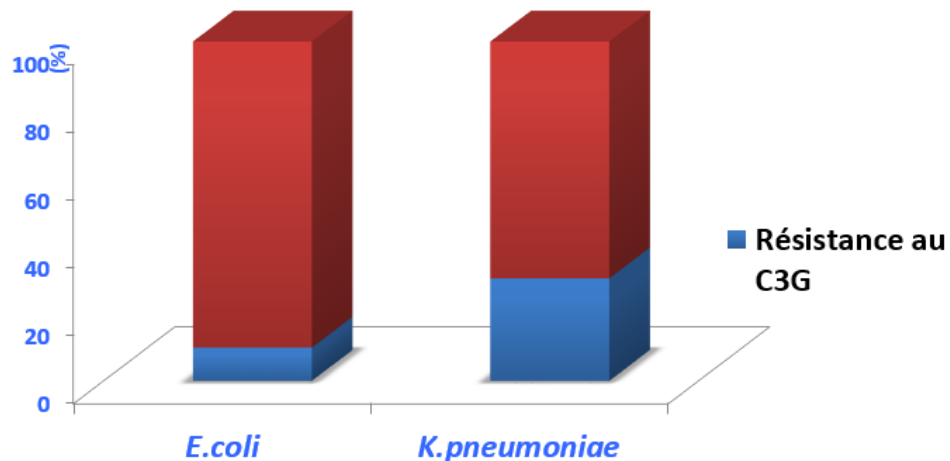
Epidémiologie

Perspectives

Hôpitaux de Marseille



Résistance aux C3G Hôpitaux de Marseille



Conséquences de la résistance aux C3G : Augmentation de l'utilisation des carbapénèmes



Proportion of Carbapenems Resistant (R+I) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2012

percentage resistance

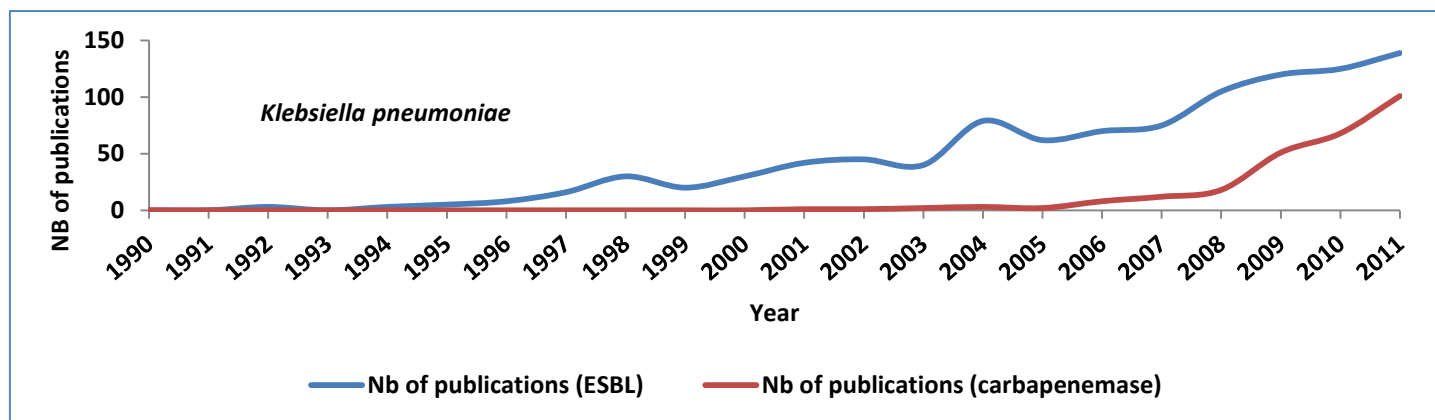
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



Utilisation des
carbapénèmes

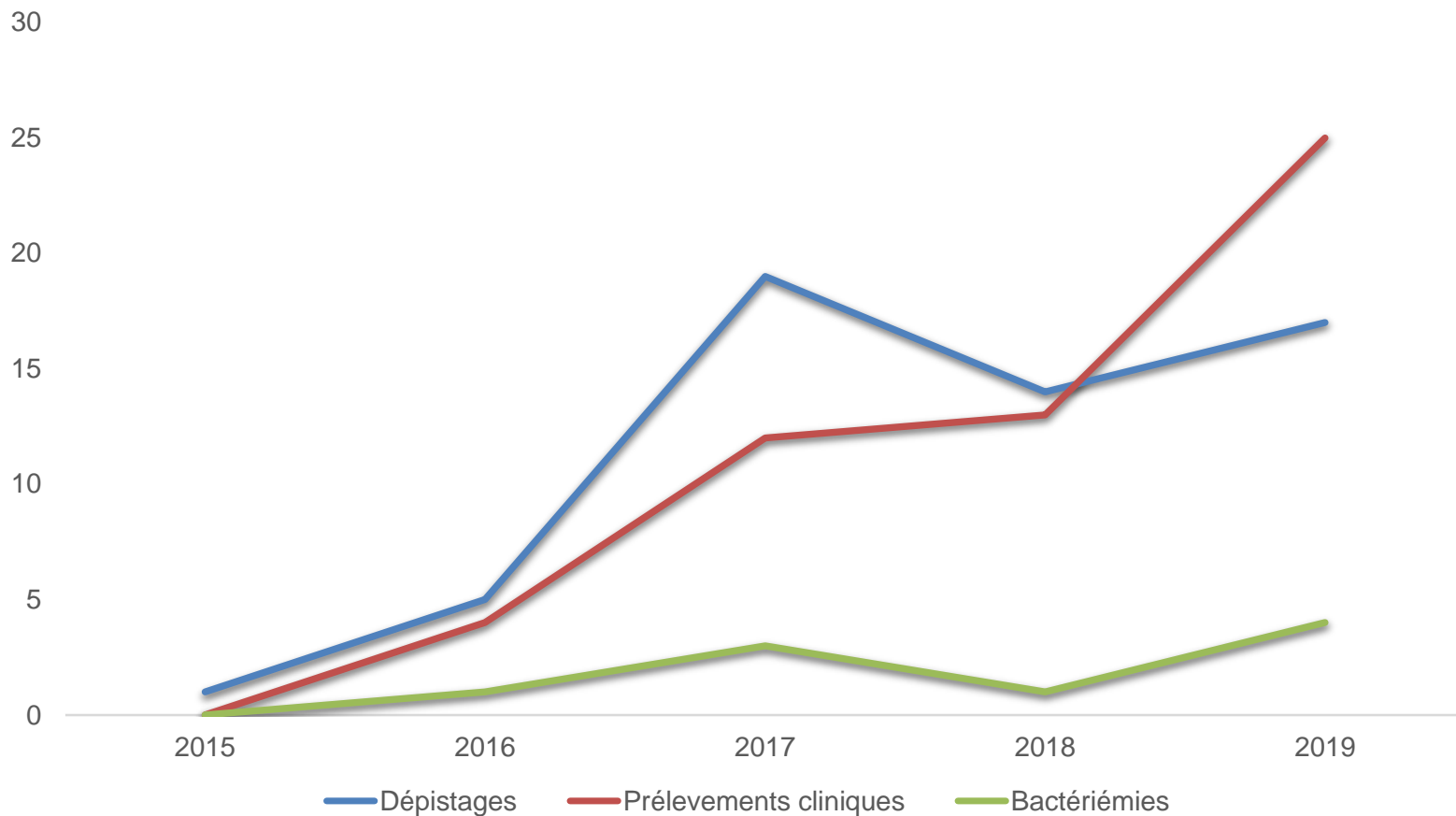


**Mots-clés [carbapenemase] et *K. pneumoniae* dans la littérature
[PubMed, 1990-2011]**

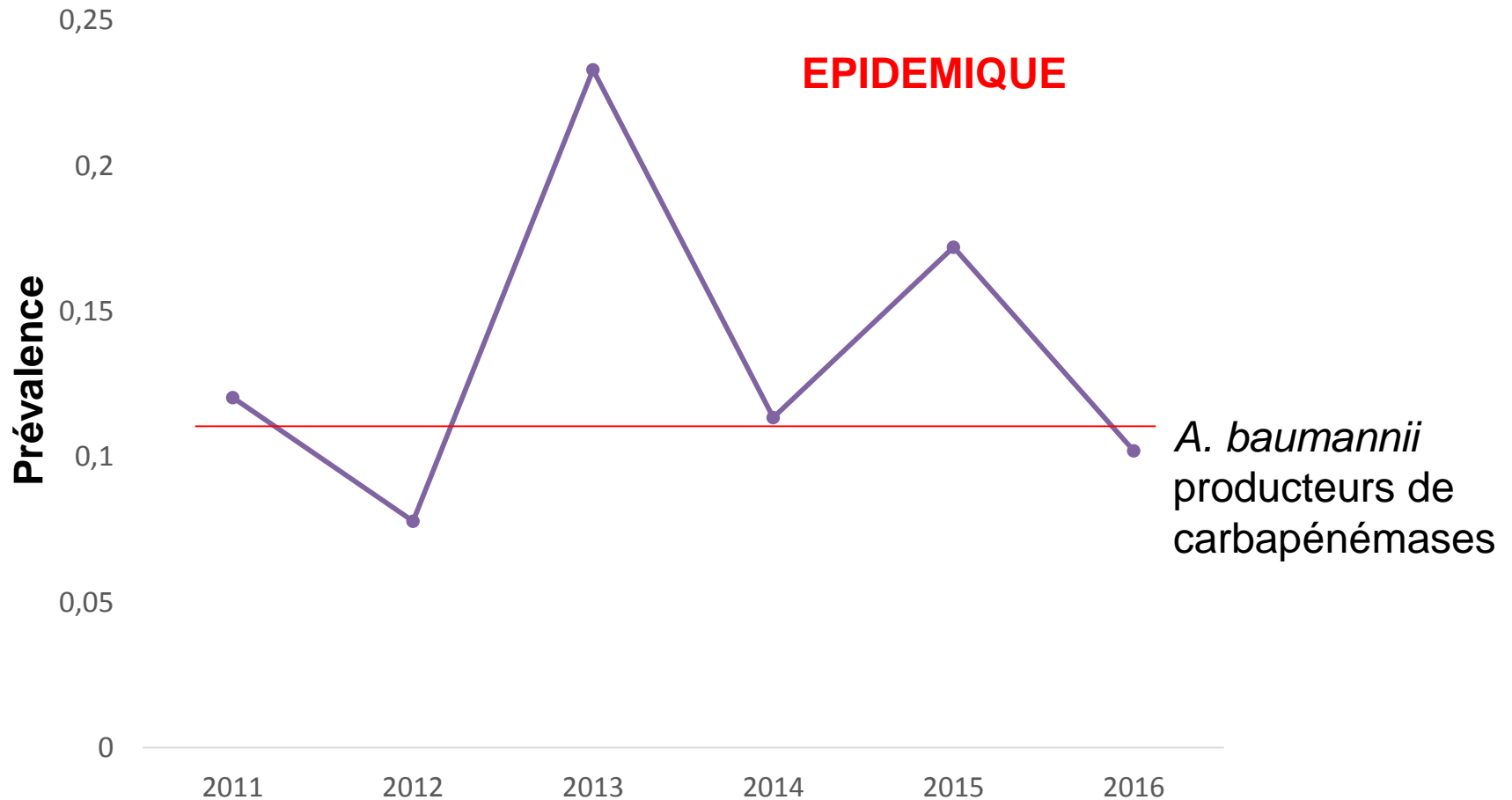


Carbapénémases Hôpitaux de Marseille

Nb patients / an



Tendance – Hôpitaux de Marseille



Tendance – Hôpitaux de Marseille

S. aureus Vanco I/R :

Nombre de cas : 0 à Marseille

Enterocoques résistants aux glycopeptides :

Nombre de cas : 6 à Marseille depuis 2014

EPIDEMIQUE, 100% importation

Tendance nationale

Résistance aux antibiotiques pour certains micro-organismes

Micro-organisme	%	IC95 %
Méticilline-R		
<i>Staphylococcus aureus</i>	26,53	[21,26-32,58]
Vancomycine-R		
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,39	[0,11-1,35]
<i>Enterococcus faecium</i>	5,07	[2,16-11,43]
Carbapénèmes-R		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,46	[9,49-18,75]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19,61	[1,34-81,44]

Lecture : sur l'ensemble des souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'IN, 26,53 % (IC95 % [21,26-32,58]) étaient résistantes à la méticilline (SARM) mais sensibles à la vancomycine.

Entérobactéries	Souches résistantes aux céphalosporines de 3 ^e génération (C3G)		Souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)		Souches résistantes aux carbapénèmes	
	%	IC95 %	%	IC95 %	%	IC95 %
Toutes entérobactéries	22,52	[20,05-25,2]	15,33	[13,21-17,73]	0,65	[0,26-1,60]
<i>Escherichia coli</i>	18,36	[15,62-21,47]	14,87	[12,26-17,94]	0,50	[0,12-1,99]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35,55	[27,95-43,96]	31,59	[23,94-40,38]	1,56	[0,43-5,51]
<i>Enterobacter cloacae</i>	37,38	[30,73-44,55]	19,22	[13,56-26,53]	1,05	[0,30-3,60]

PLAN

Introduction

Définitions

Diagnostic

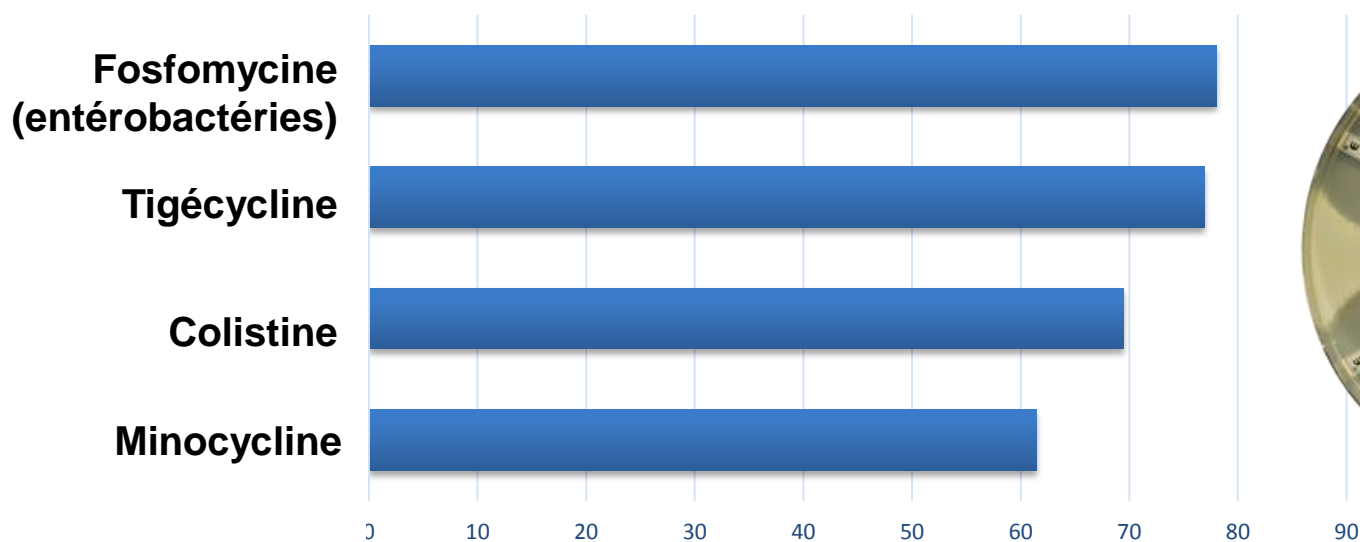
Epidémiologie

Perspectives

Perspectives

Les antibiogrammes « étendus »

% de sensibilité des bactéries productrices de carbapénémases (APHM) à divers antibiotiques



Aucune bactérie résistante à tous les antibiotiques

Perspectives

Souches urinaires

Témocilline

Pivmécillinam

Nitrofurantoine

La plupart des antibiotiques sont d'origine naturelle !

Antibiotique	Source naturelle
Aminoglycosides	
Kanamycin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Gentamycin	<i>Micromonospora purpurea</i>
Tobramycin	<i>Streptomyces tenebrarius</i>
Sisomicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>
Natamycin	<i>Streptomyces natalensis</i>
Neomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>
Macrolides	
Josamycin	<i>Streptomyces narbonensis</i> var. <i>josamyceticus</i>
midecamycin	<i>Streptomyces mycarofaciens</i>
Spiramycine	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Erythromycin	<i>Saccharopolyspora erythraea</i> <i>Streptomyces erythreus</i>
β-lactamines	
Penicillin	<i>Penicillium notatum</i>
Cephalosporin	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Carbapenem	<i>Streptomyces cattleye</i>
Glycopeptides	
Vancomycin	<i>Streptomyces orientalis</i>
Teicoplanin	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>
Autres	
Chloramphenicol	<i>Streptomyces venezulae</i>
Nystatin	<i>Streptomyces noursei</i>
Daptomycin	<i>Streptomyces roseosporus</i>
Amphotericin B	<i>Streptomyces nodosus</i>
Tetracycline	<i>Streptomyces rimosus</i> <i>Streptomyces aureofaciens</i>
Pristinamycin	<i>Streptomyces pristinaespiralis</i>
Lincomycin	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Fosfomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>
Rifamycin	<i>Amycolatopsis mediterranei</i>

Décontamination par greffe fécale



Sonde naso-gastrique

- Pas d'anesthésie
- Bien toléré

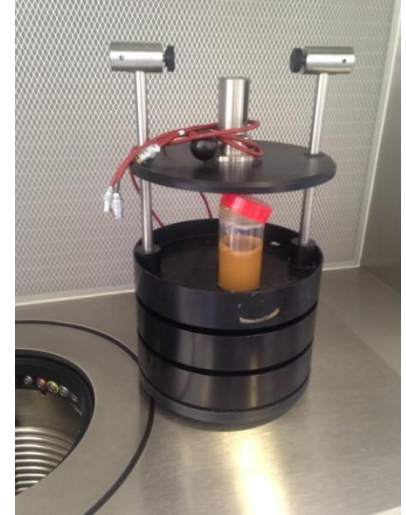
Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows re-entry of patients carrying carbapenamase-producing bacteria into medical care facilities

Nadia Saïdani ^a, Jean-Christophe Lagier ^{a, b} ✉, Nadim Cassir ^a, Matthieu Million ^{a, b}, Sophie Baron ^{a, c}, Grégory Dubourg ^{a, b}, Carole Eldin ^{a, b}, Jad Kerbaj ^a, Camille Valles ^b, Didier Raoult ^{a, b}, Philippe Brouqui ^{a, b}

**80% d'efficacité (groupe greffe) versus
10% (groupe sans intervention)**

**Protocole standardisé à venir :
5 jours antibiotiques, puis lavements pré-greffe**

Gélules

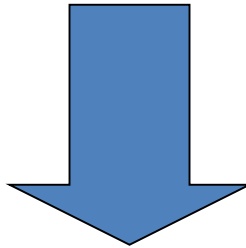


CONCLUSIONS

La résistance peut être naturelle

La résistance mobile peut créer des épidémies

Surveillance des BMR mais surtout des BHRE +++



Dépistages (écouvillon rectaux +++)

Bon usage des antibiotiques +++

Campagnes de sensibilisation

Restriction d'utilisation dans le monde animal

Merci pour votre attention

