



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris



RÉSISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES

Résistances aux antibiotiques chez les bactéries d'intérêt médical

DIU Pathologies infectieuses : de la prévention à la thérapeutique

Agnès JOUSSET

Hôpital Bicêtre (94)

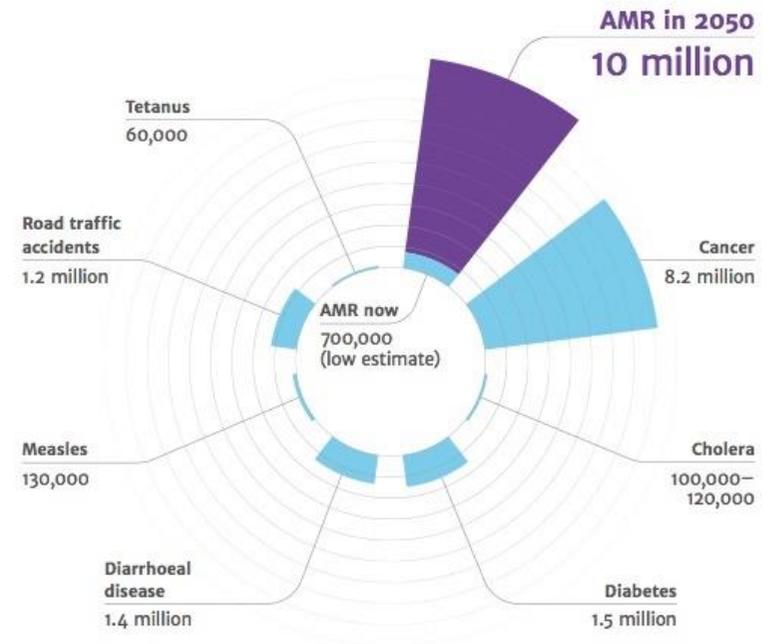
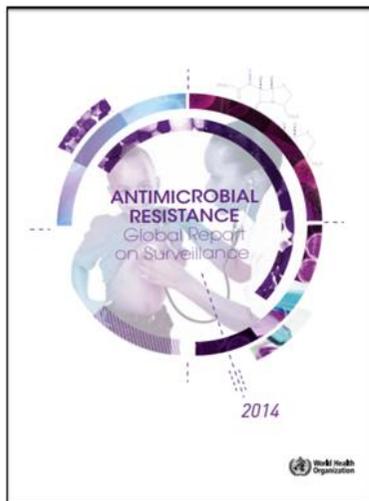
UMR1184-Equipe RESIST « Dynamique, Structure et Fonction des β -lactamases à large spectre » - Université Paris-Sud

CNR associé Résistance aux Antibiotiques "Entérobactéries productrices de carbapénèmases»



L'antibiorésistance, un problème de santé publique

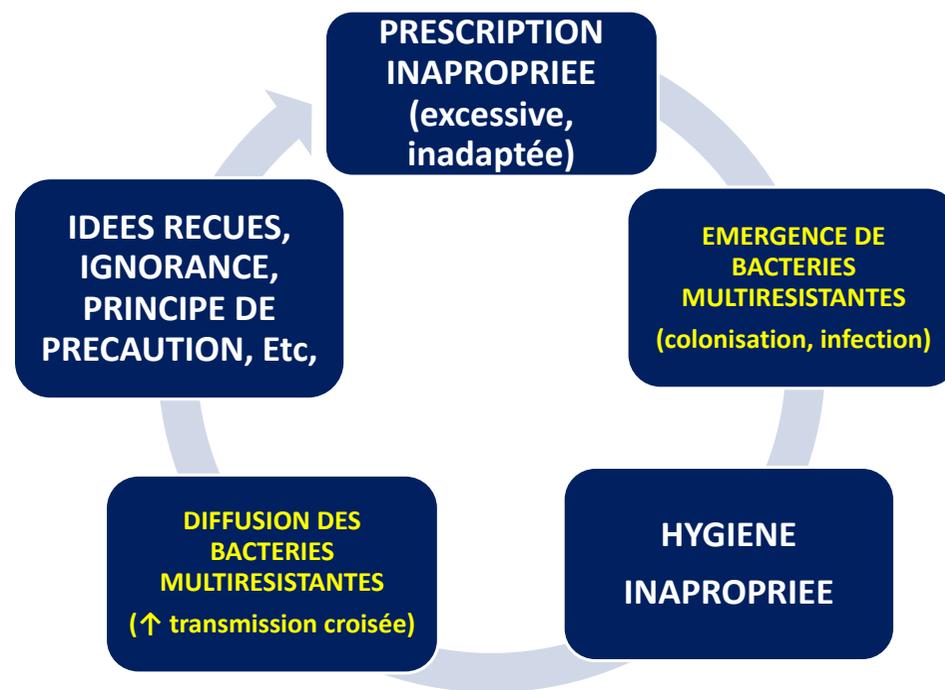
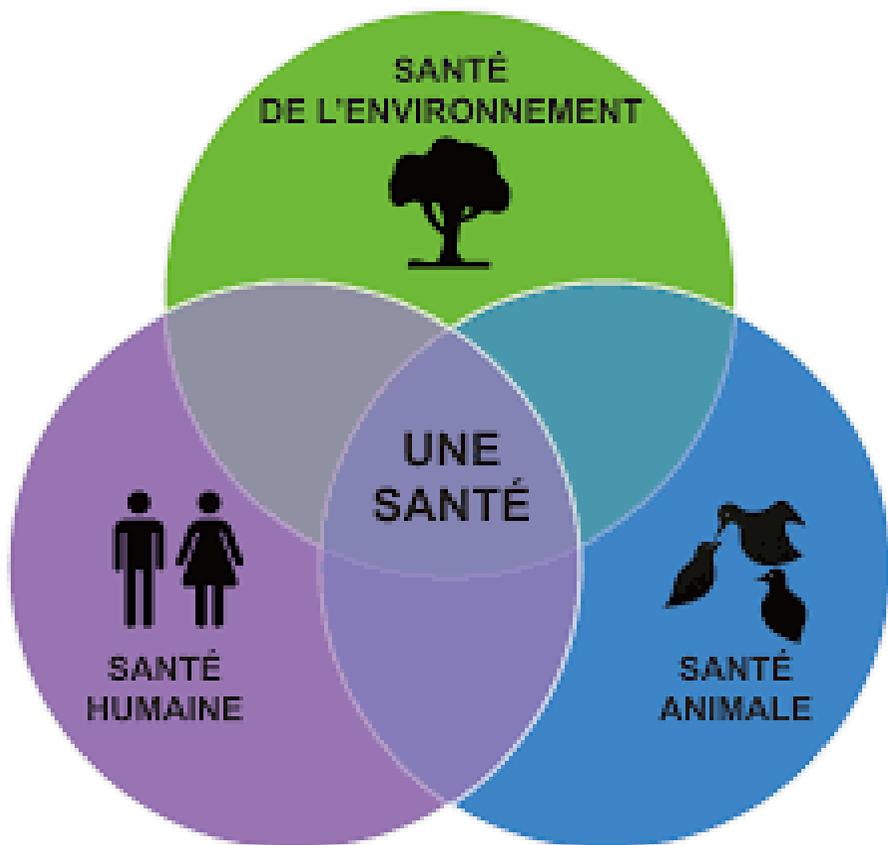
- Projection d'ici à 2050 : 10 millions de morts chaque année (rapport O'Neil, 2014)
- « post-antibiotic era »



**DEATHS ATTRIBUTABLE
TO AMR EVERY YEAR**

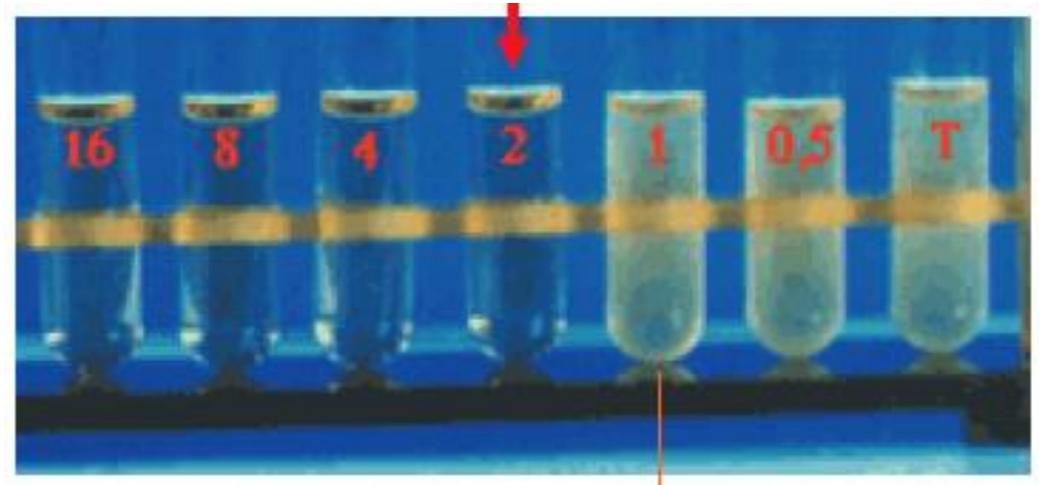
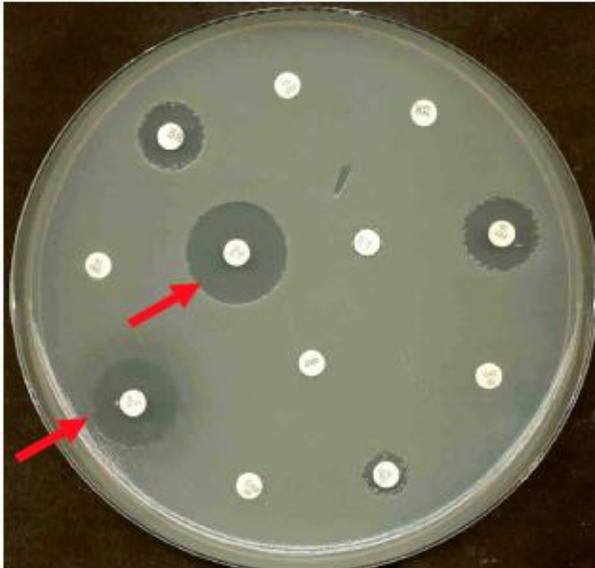
Rapport O'Neil 2014

Le cercle vicieux de l'antibiorésistance



L'antibiogramme

Principe : Déterminer la **CMI** (**concentration minimale inhibitrice**) de la bactérie à l'antibiotique à étudier



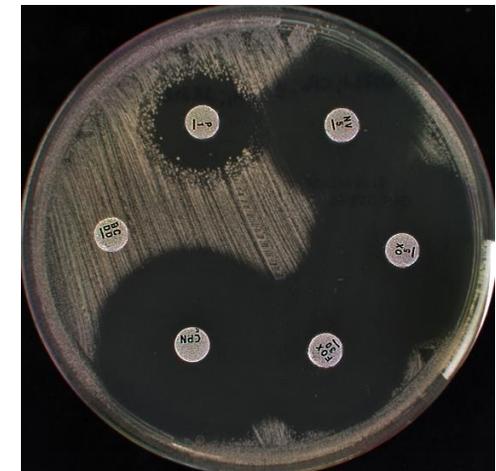
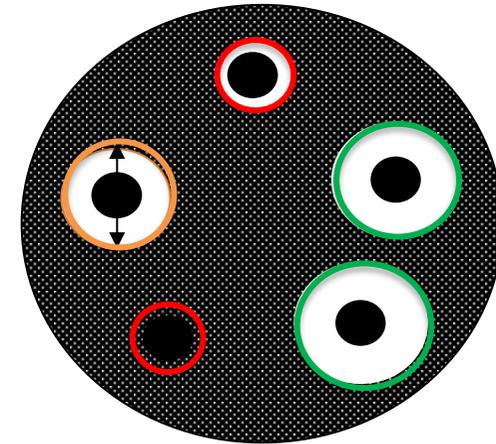
Dilution en milieu liquide = méthode de référence

Antibiogramme en diffusion

Catégorisation clinique

→ En fonction du diamètre d'inhibition, la bactérie sera :

S: sensible	Sensible « Fortes posologies » ‡:intermédiaire	R: résistante
CMI < aux concentrations de l'ATB obtenue dans l'organisme avec des posologies usuelles	CMI voisine des concentrations de l'ATB obtenue dans l'organisme avec des posologies usuelles	CMI > aux concentrations de l'ATB obtenue dans l'organisme avec des posologies usuelles
Forte probabilité de succès à doses standards	Utiliser des fortes posologies Ou fortes concentrations dans le site infectieux	Forte probabilité d'échec même à fortes doses



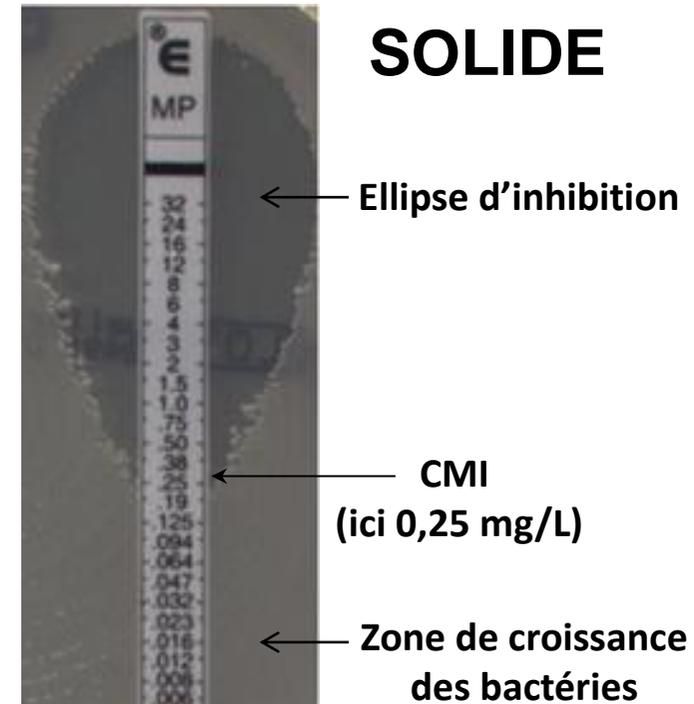
Complément d'antibiogramme

Incertitude sur les diamètres autour des disques →
Détermination plus précise de la CMI

→ plusieurs méthodologies en milieu liquide ou
diffusion milieu solide

- milieu SOLIDE : à l'aide d'une bandelette imprégnée
d'un gradient d'antibiotique

- milieu LIQUIDE : cupules avec concentrations
croissantes d'antibiotiques



Probabiliste → orienté : quels outils au laboratoire ?

**Examen direct :
coloration de Gram, Ag**

J0

Identification

J1

Antibiogramme

J2

Résistance

Sur PRELEVEMENT

- Urine : β -lacta Test (Biorad®)
- BL-Detectool (non commercialisé)

**Identification
+ gènes de
résistance**

BM :

larges panel mPCR ou PCR
ciblées

Sur COLONIES

- β -lacta Test (Biorad®)
- tests immunochromatographiques
(CTX-M-15, PLP2a)

Hémoculture +

J2

- Identification <4h
- β -lacta Test
- mPCR
- Antibiogramme rapide
(RAST, REVEAL #5h)

Résistance des bactéries aux antibiotiques

- Pour être efficace, un **ATB doit parvenir au contact de la bactérie**
 - données pharmacologiques (posologie, voie d'administration, diffusion tissulaire et métabolisme de la molécule)
- L'ATB doit ensuite **pénétrer** dans la bactérie, n'y être **ni détruit, ni modifié**, se fixer à une **cible** et perturber ainsi la physiologie bactérienne
- Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, l'ATB, même correctement administré, se révèle inefficace = **résistance** peut conduire à l'échec du traitement

Principaux mécanismes de résistance chez les bactéries

1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique = DETOXIFICATION

Ex : production de bêta-lactamase hydrolysant les bêta-lactamines

2. Modification de la **cible** de l'antibiotique

Ex : modification de l'ADN gyrase, cible des fluoroquinolones

3. Modification de la **perméabilité membranaire**

Ex : mutation dans une porine de la membrane externe → pas d'interaction possible entre l'ATB et la cible

4. Augmentation des **mécanismes d'efflux**

La résistance bactérienne

Résistance naturelle

- Présente chez **toutes** les bactéries d'une même espèce/genre = critère d'identification

ex : *Enterococcus* spp. résistants aux C3G

Ex : *Klebsiella* spp. résistantes aux pénicillines

- Support génétique chromosomique stable
- Permet de choisir une antibiothérapie adaptée au germe

Résistance acquise

- **Acquisition** de mécanismes de résistance supplémentaire aux résistances naturelles ou **modification** d'un système pré-existant

Ex : *Staphylococcus aureus* résistant aux pénicillines M/méticilline (=SARM)

Ex : *E. coli* résistant à l'amoxicilline (50%)

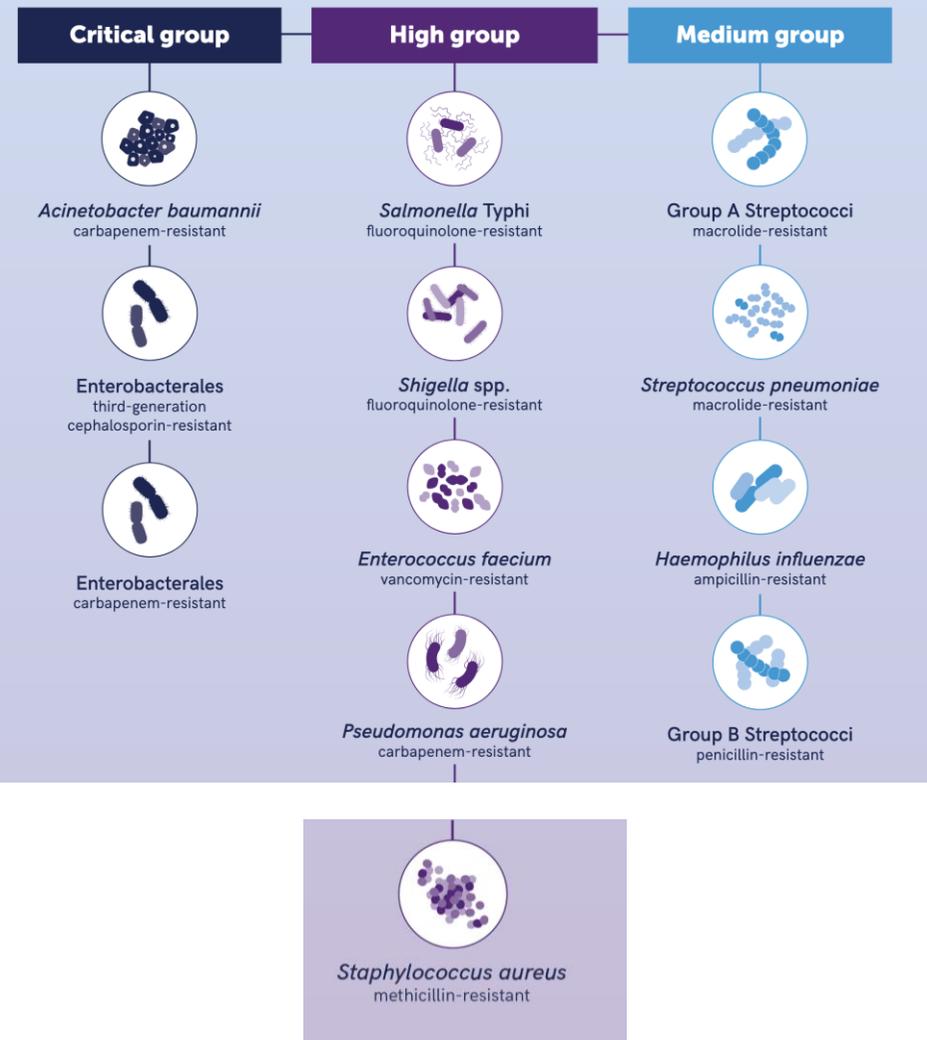
- Mutations ou acquisition de nouveaux gènes (plasmides ++)

- Importance de l'**antibiogramme** ++
- Propre à certaines souches de l'espèce, la fréquence varie dans le temps et l'espace = **marqueur épidémiologique**

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance

Fig. 1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 update



La résistance bactérienne aux ATB illustrée par des exemples

1. Entérobactéries

- Résistance aux C3G
- Résistance aux carbapénèmes

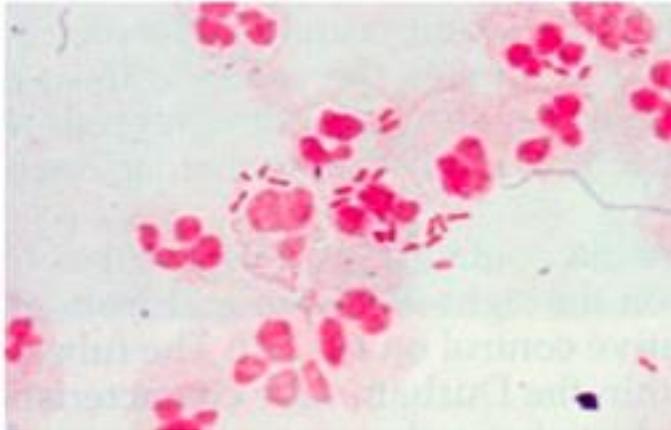
2. *S. aureus* - résistance à la méticilline et à la vancomycine

3. Entérocoques résistants aux glycopeptides

4. Pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines

5. La résistance aux fluoroquinolones

Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

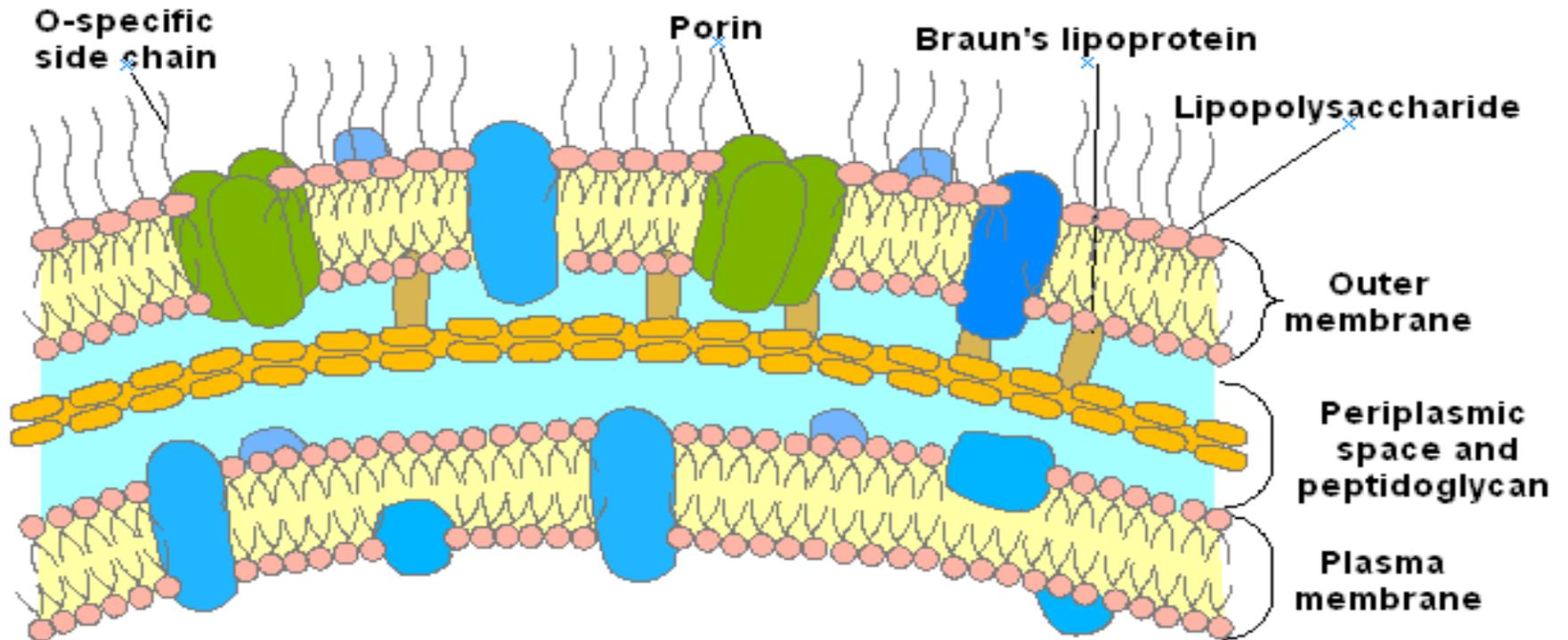


Entérobactéries



La paroi des Gram-

Porines : passage des ATB hydrophiles



Résistance naturelle aux ATB hydrophobes et/ou à MM élevée :
Péni G, V, M, Macrolides, Rifampicine, Acide fucidique, glycopeptides

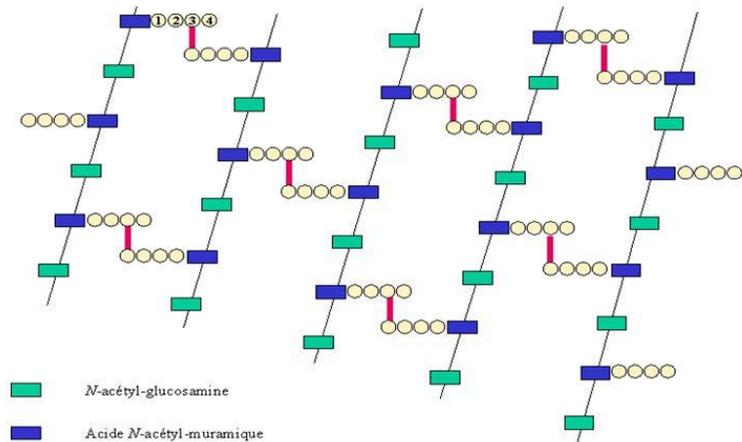
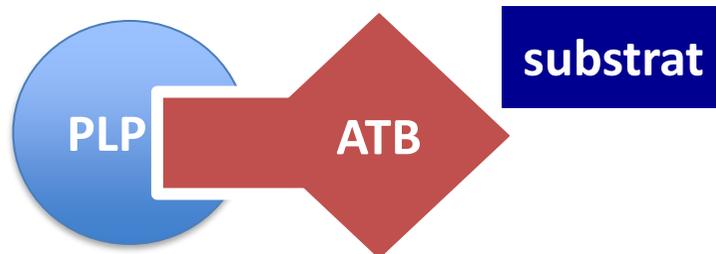
Les bêta-lactamines

- Famille majeure
- Cibles : **enzymes de synthèse du peptidoglycane bactérien** (PLP = protéines liant la pénicilline) → blocage de la synthèse de la paroi → mort bactérienne

Formation naturelle du peptidoglycane → réseau



Fixation de l'antibiotique → pas de synthèse de paroi



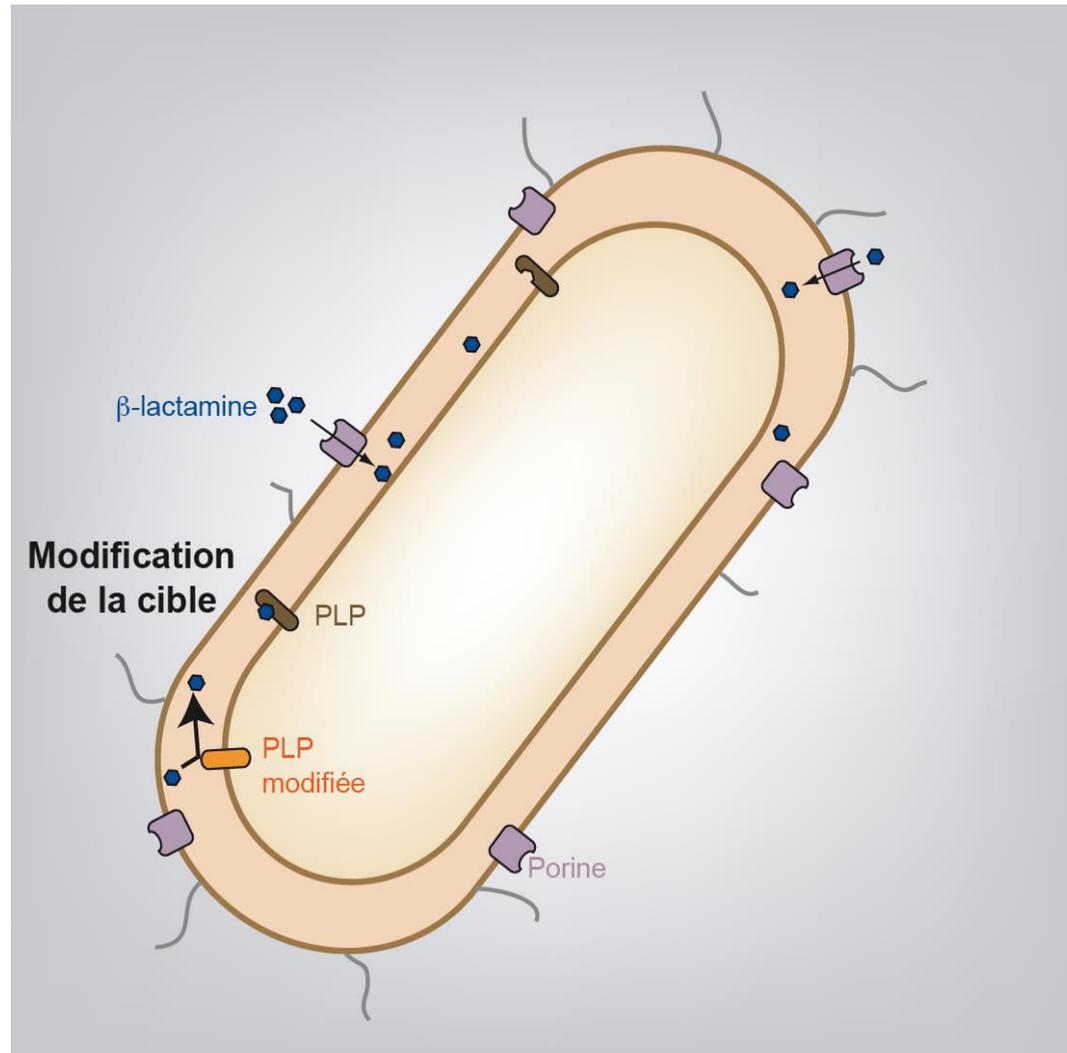
■ *N*-acétyl-glucosamine
■ Acide *N*-acétyl-muramique

①②③④ Chaîne tétrapeptidique - 1 : L-Ala (ou Gly ou L-Ser), 2 : D-Glu, 3 : X, 4 : D-Ala

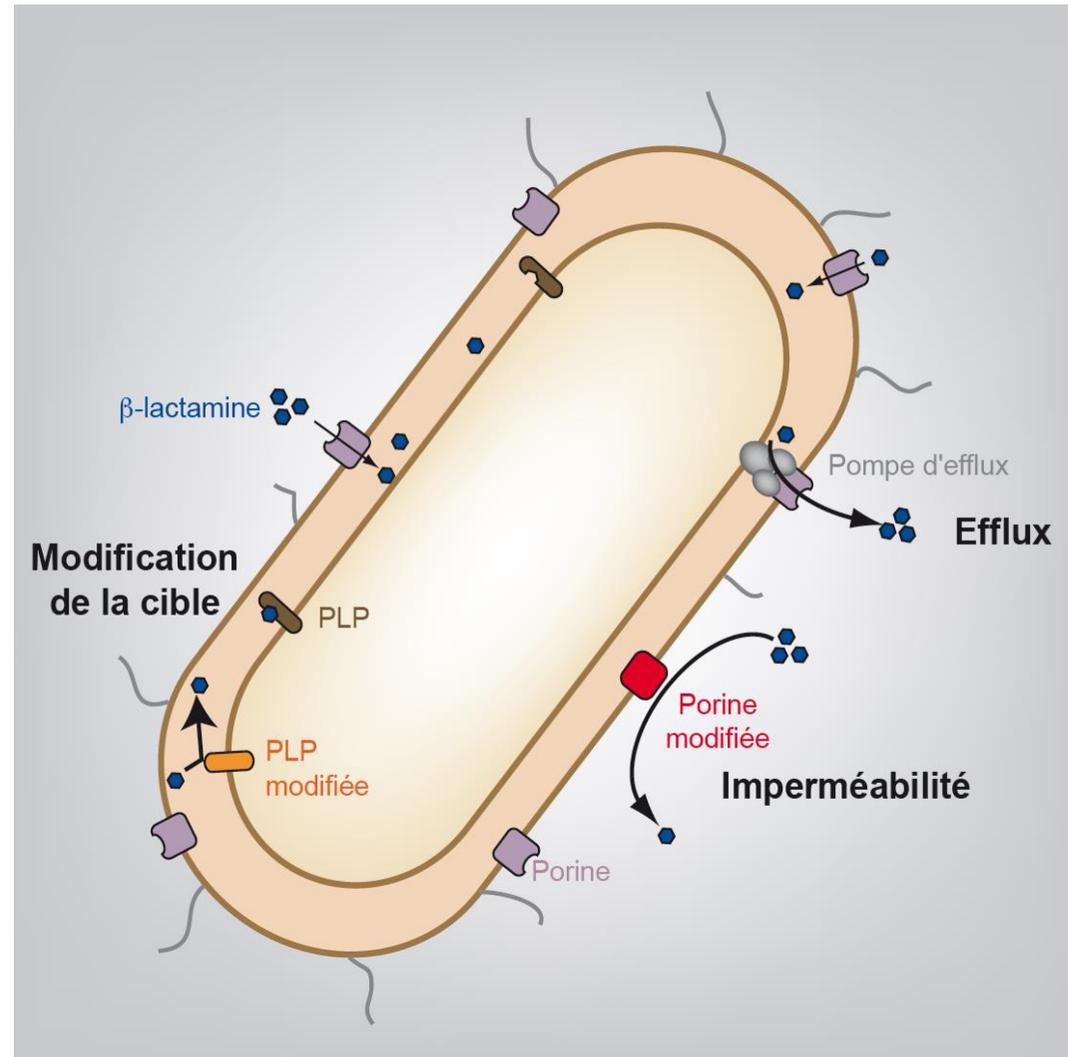
| Pont interpeptidique

Structure schématique du peptidoglycane.

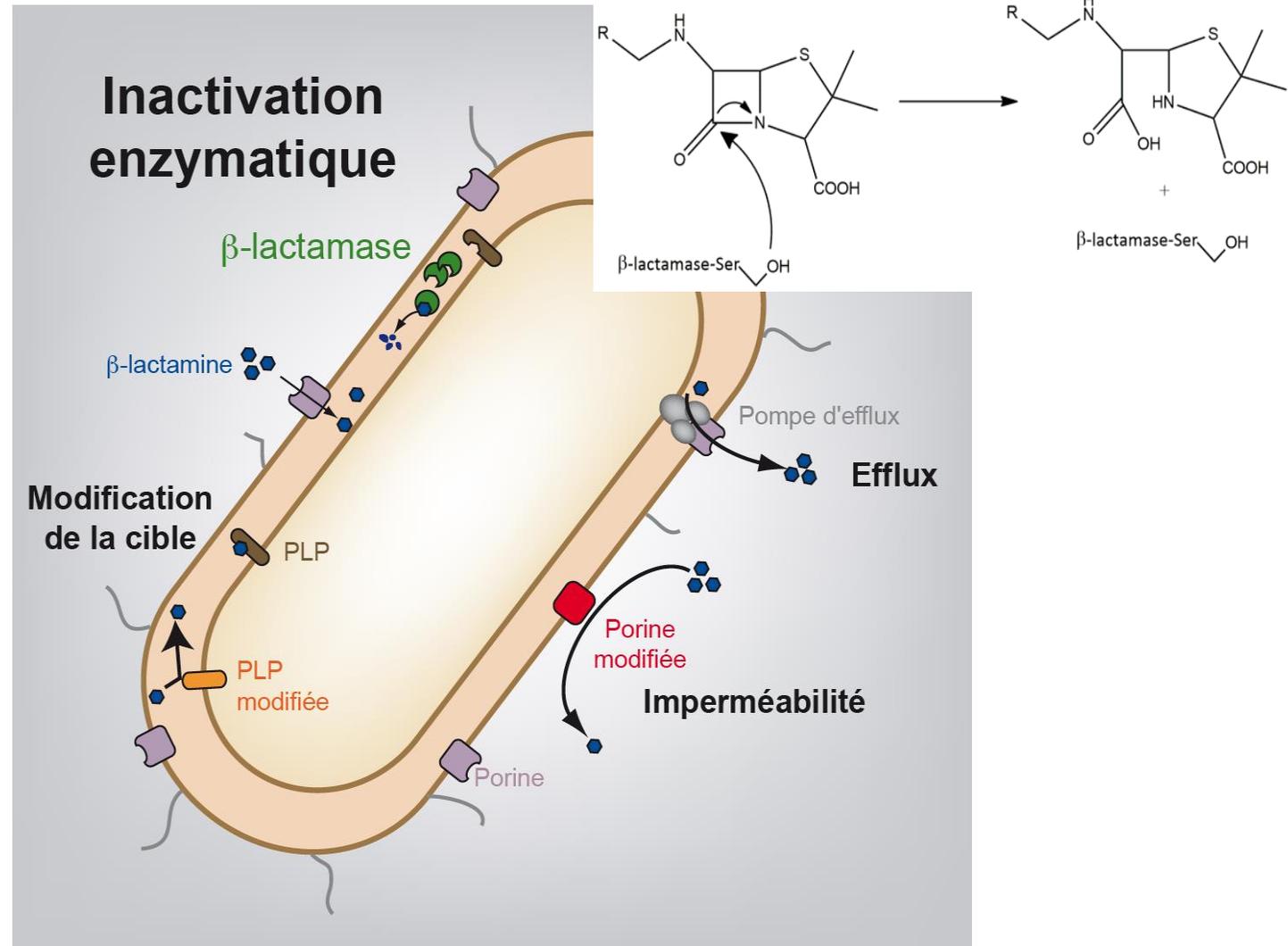
La résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries



La résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries



La résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries



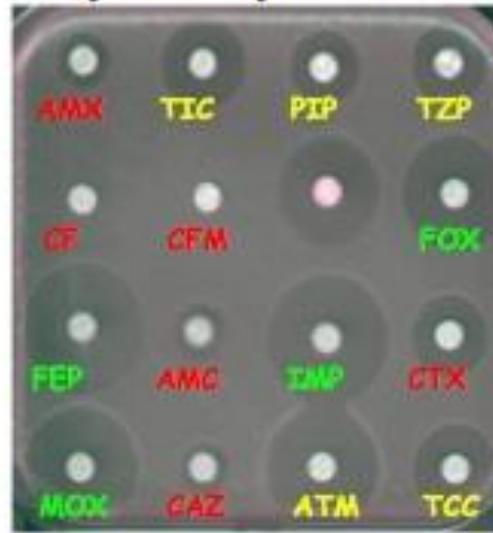
sauvage



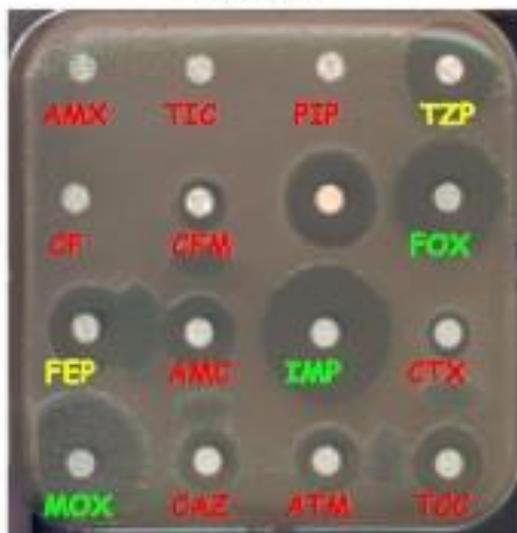
pénicillinase



céphalosporinase



BLSE



carbapénèmase

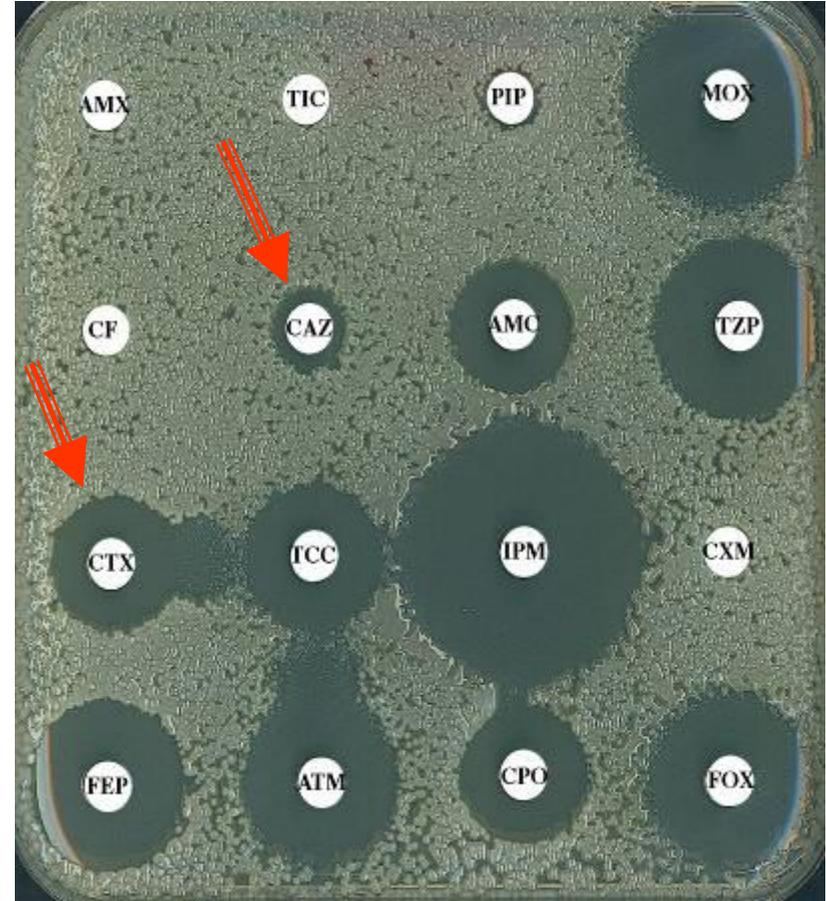
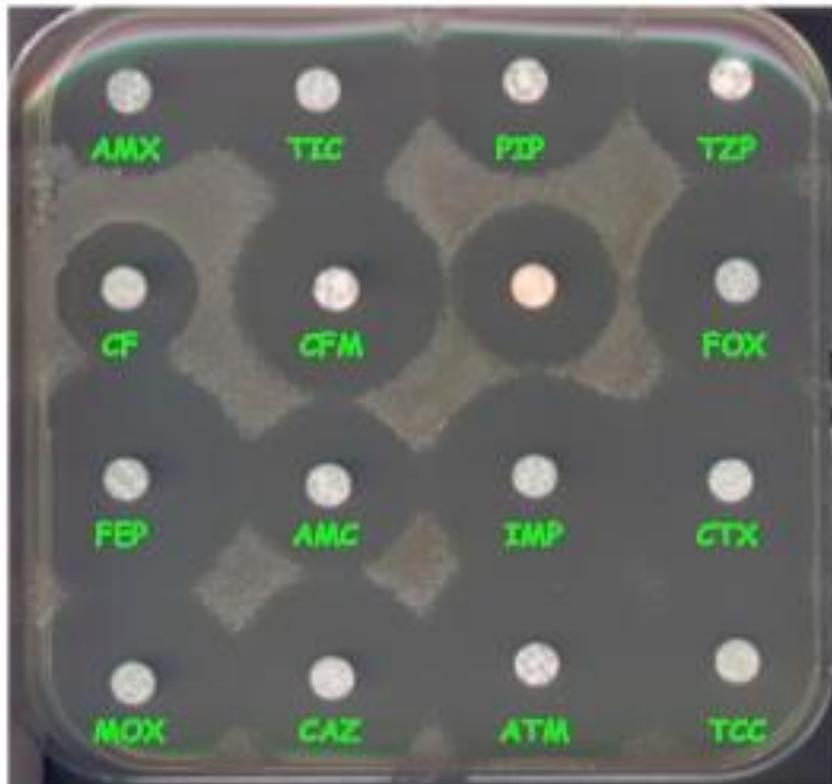


E. coli

*β-lactamases
acquises*

E. coli producteur de BLSE (bêta-lactamase à spectre élargi)

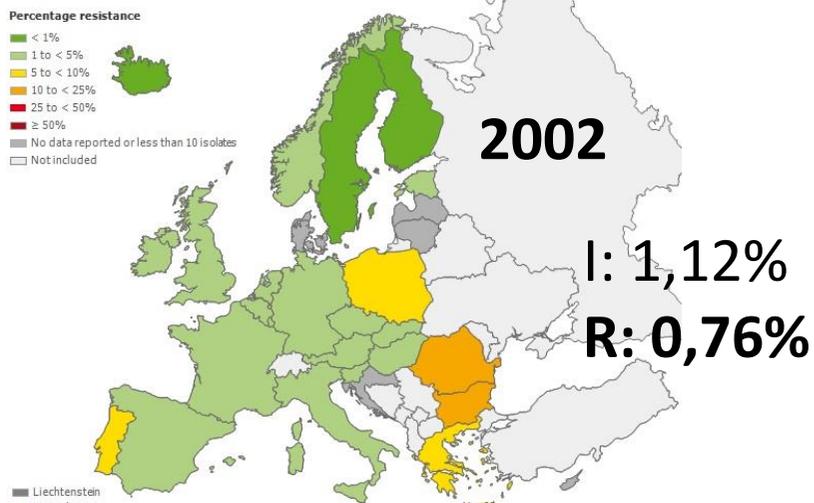
sauvage



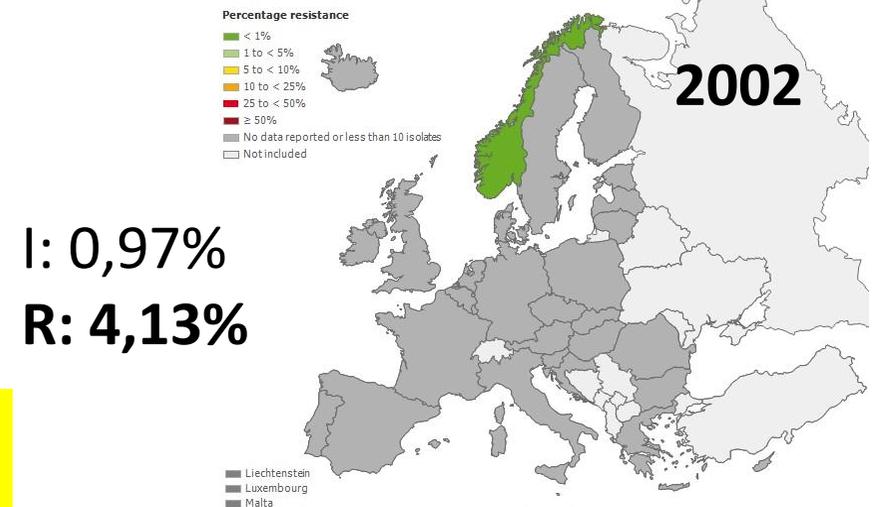
→ résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération =
traitement de référence des infections à Entérobactéries

Evolution de la résistance aux C3G en Europe

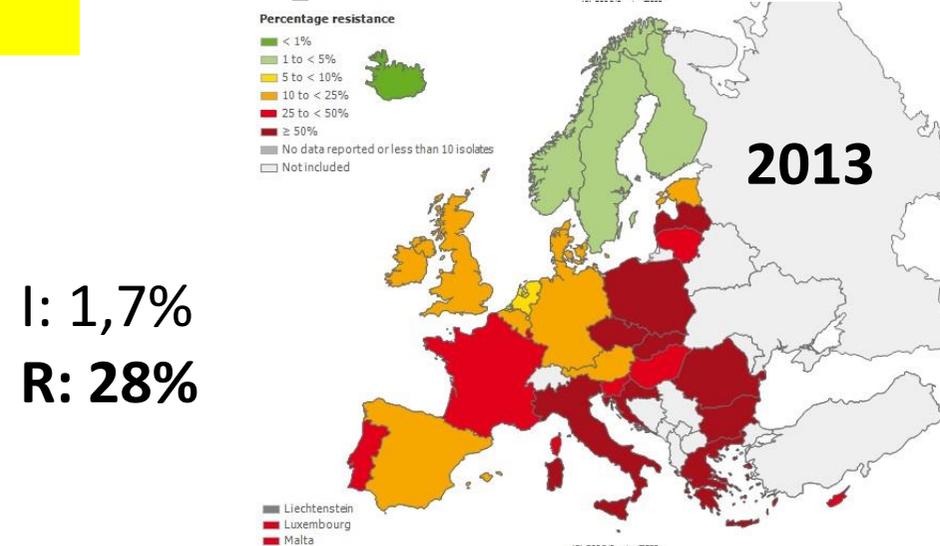
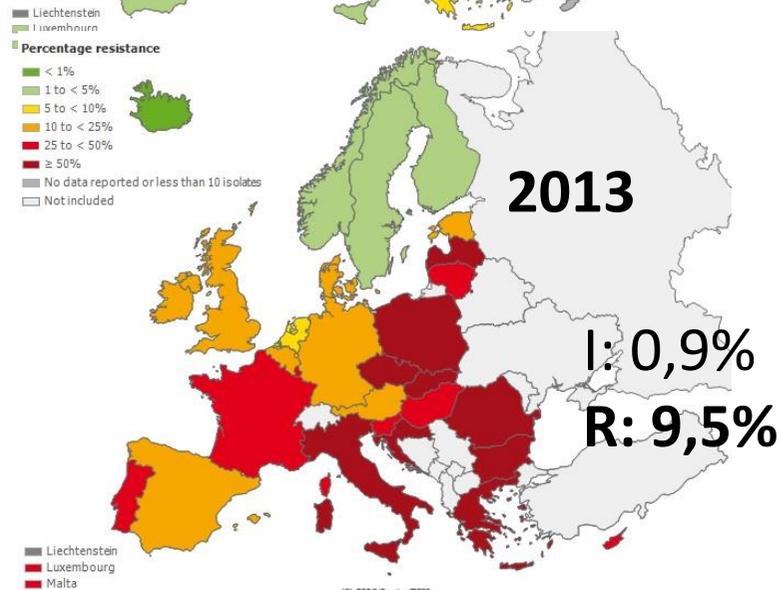
E. coli



K. pneumoniae

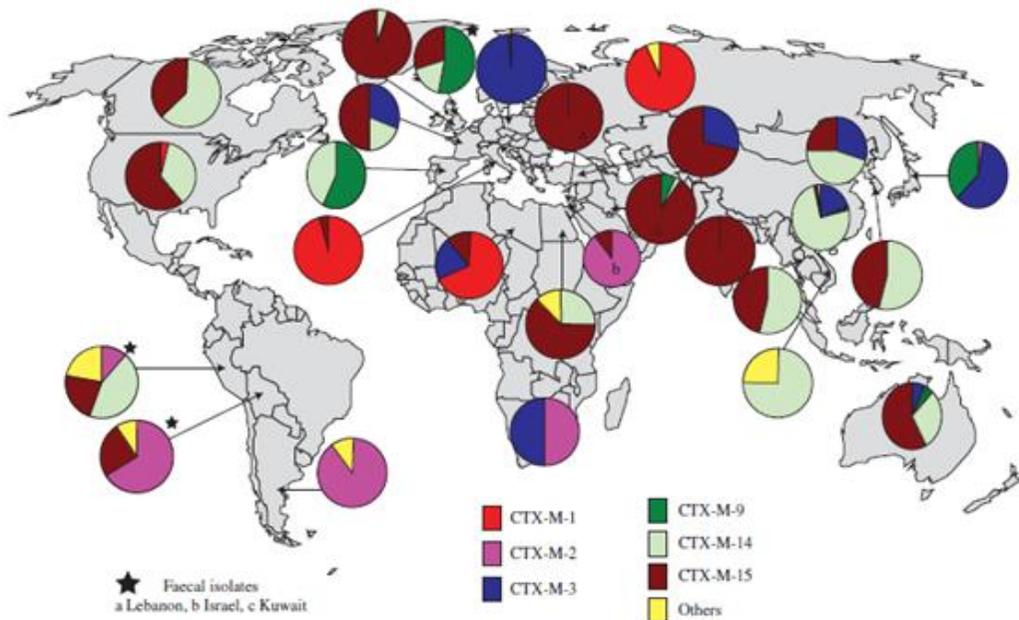


**Explication:
BLSE**



The rise of CTX-M

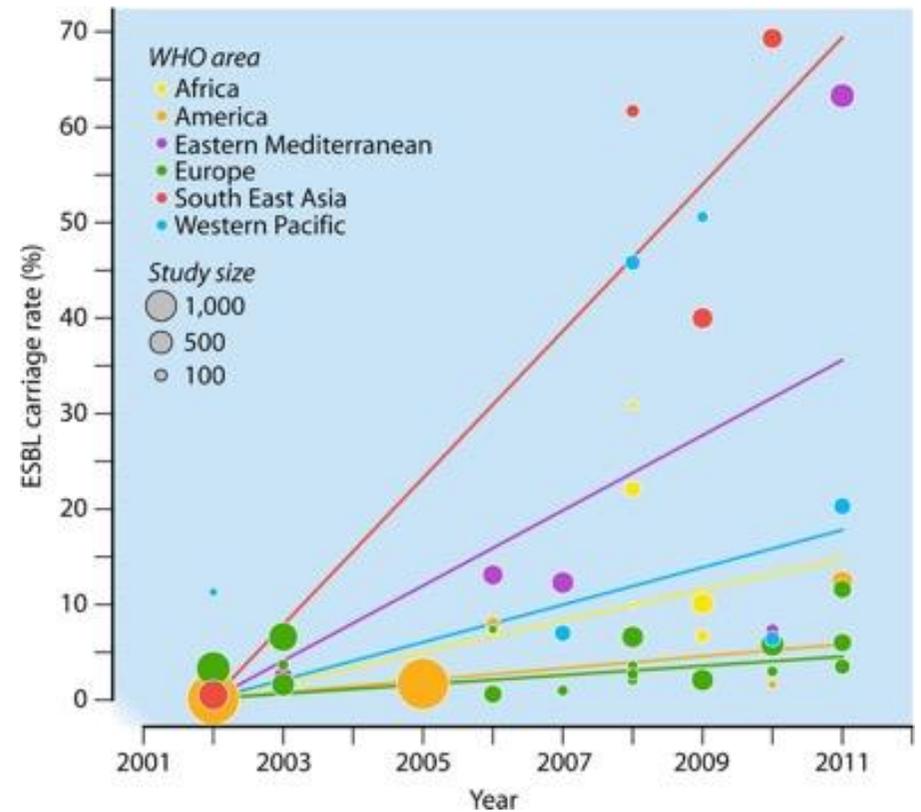
World distribution of CTX-M Enterobacteriaceae



Hawkey and Jones.

J Antimicrob Chemother 2009;64(Suppl 1):i3–10.

Healthy carriage of ESBL-Enterobacteriaceae



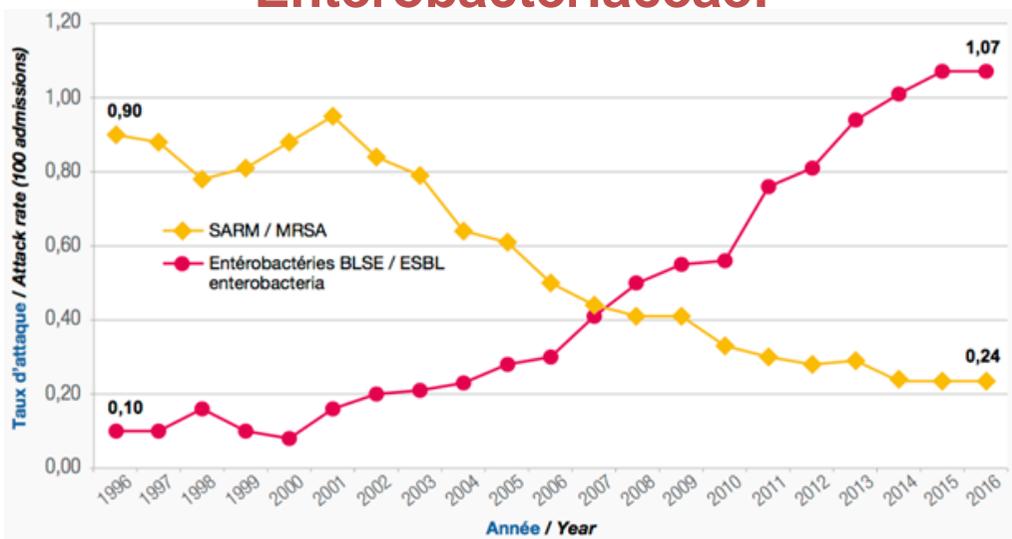
Woerther, et al. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744–58

Caractéristiques des E-BLSE d'avant, et des E-BLSE de maintenant...

Gènes	BLSE de type TEM/SHV	BLSE de type CTX-M
Période majoritaire	1990-2000	>2000
Hôte préférentiel	<i>Klebsiella pneumoniae, Enterobacter sp.</i>	<i>Escherichia coli</i> et toutes les entérobactéries
Site isolement préférentiel	Structures de soins	Indifférent
Type d'infections	Infections liées aux soins	Infections urinaires, infections intra-abdominales
Co-résistances	Fréquemment (>50%) cotrimoxazole, tétracyclines, fluoroquinolones, aminosides (gentamicine et/ou amikacine)	
Diversité génétique	Faible : clones hospitaliers	Importante (polyclonalité)
Facteurs de risque liés aux soins	Présents	Inconstamment présents

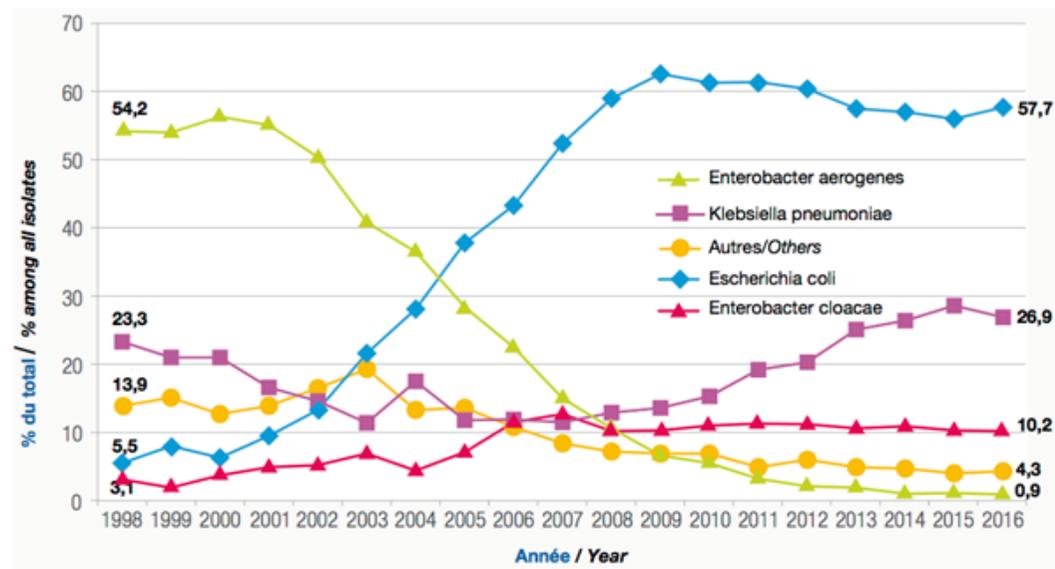
Entérobactéries productrices de BLSE

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and ESBL-producing Enterobacteriaceae:



Réseau AP-HP, 1996–2016

Evolution (%) of species distribution

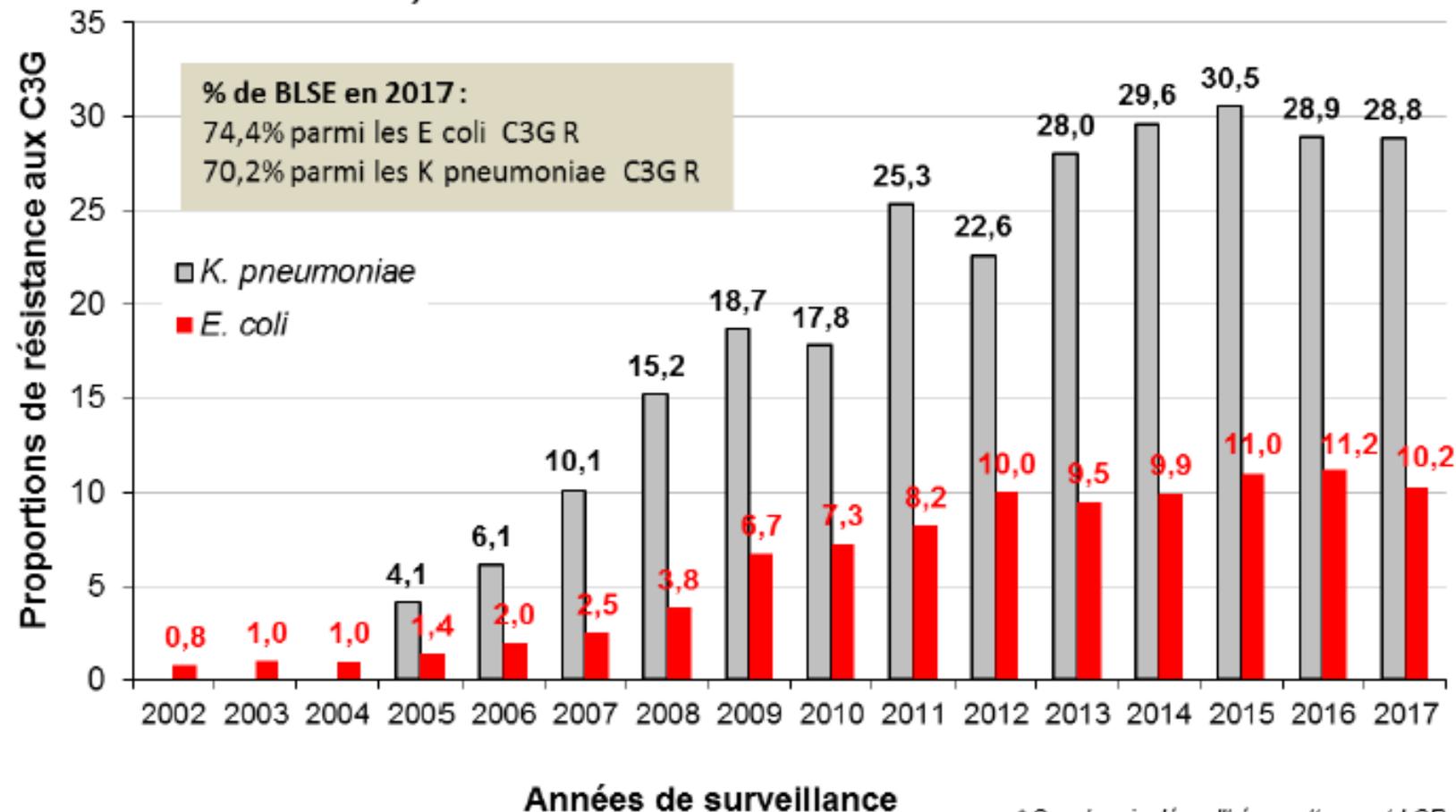


Réseau C-CLIN Paris Nord, 1998–2016

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



Infections invasives*, EARS-Net France 2002-2017.



* Souches isolées d'hémocultures et LCR

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération ; BLSE : bêta lactamase à spectre étendu

E-BLSE, un problème qui n'est pas réservé à l'hôpital !

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2949–2956
doi:10.1093/jac/dkw219 Advance Access publication 20 June 2016

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015

André Birgy¹⁻³, Corinne Levy⁴⁻⁶, Philippe Bidet¹⁻³, Franck Thollot^{4,7}, Véronique Derkx⁴, Stéphane Béchet⁴, Patricia Mariani-Kurkdjian³, Robert Cohen^{4-6,8} and Stéphane Bonacorsi^{1-3*}

- 1886 enfants
- prévalence du portage digestif : 4,8% en 2010 à 10,2 % en 2015
- facteurs de risques identifiés : voyages récents, antibiothérapie récente, garde à domicile



Dossier n° : 102306091036
Prélevé le : 26/06/2023 20:20
Saisi le : 26/06/2023 à 21:23

HOPITAL BICETRE
HC UGA
UNITE GERIATRIE AIGU
94275 LE KREMLIN-BICETRE Cedex

Edité le : 03/07/2023 à 10:53 Statut : Modifié
Version d'édition N° : 4 1ère édition le : 27/06/2023 à 09:32

Résultats Modifiés : Ce compte-rendu annule et remplace le précédent.

Résultat Unité Val de Réf.

Service de Bactériologie et Hygiène. Dr N.FORTINEAU

Informations relatives à l'échantillon : Urines / par sondage Aller-retour

Aspect macroscopique Clair

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE

Numération

Hématies 24200 /ml
UF 4000 (SYSMEX)

Leucocytes 30200 /ml
UF 4000 (SYSMEX)(AccredM)

Examen microscopique

Cellules épithéliales Rares
UF 4000 (SYSMEX)

Cristaux Absence
UF 4000 (SYSMEX)(AccredM)

Levures Absence

Coloration de Gram

Non réalisée (absence de bactérie en cytométrie de flux)
Coloration de Gram: automate Aerospray (Eitest)(AccredM)

Culture et ou identification

3 - => < 1.10*3 UFC/mL (ou g) Escherichia coli

BLSE : Présence

Antibiogramme : Effectué par diffusion en milieu solide (CA-SFM/EUCAST 2019)

pour les cystites

pour les IU non compliquées

pour les infections graves

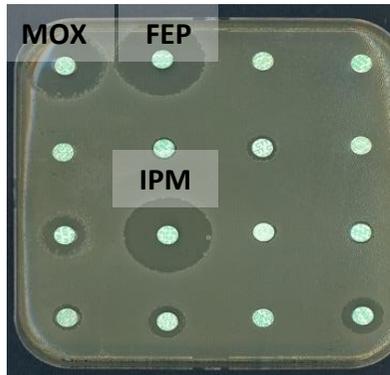
Antibiogramme

	1 : Escherichia coli CMI E-Test (mg/l)
	DIFFUSION
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + tazobactam	I
Temocilline	S
Mécatrim	S
Céfalexine (cystites)	R
Céfoxitine	S
Céfixime	R
Céfotaxime	R
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	S
Ertapénème	S
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	S
Acide nalidixique	R
Norfloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	S
Nitrofuranes	S
Fosfomycine	S

ERC : Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

1) Diminution de perméabilité membranaire + production de β -lactamase avec faible activité d'hydrolyse des carbapénèmes (Lee EH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1093–8)

Résistance aux C3G
mais carbapénèmes S



Après 21 jours de ttt par imipénème



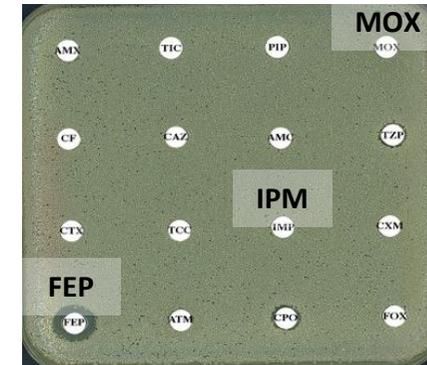
Short communication

In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase*

Gaëlle Cuzon^a, Thierry Naas^{a,*}, Michele Guibert^b, Patrice Nordmann^a

Cuzon G, Naas T, Guibert M, Nordmann P.
Int J Antimicrob Agents 2010;35:265–8

Résistance aux carbapénèmes
par imperméabilité



→ Mutations chromosomiques avec impact sur le fitness

→ Peu de dissémination

→ mais impasses thérapeutiques +++

2) Production de carbapénémase = EPC

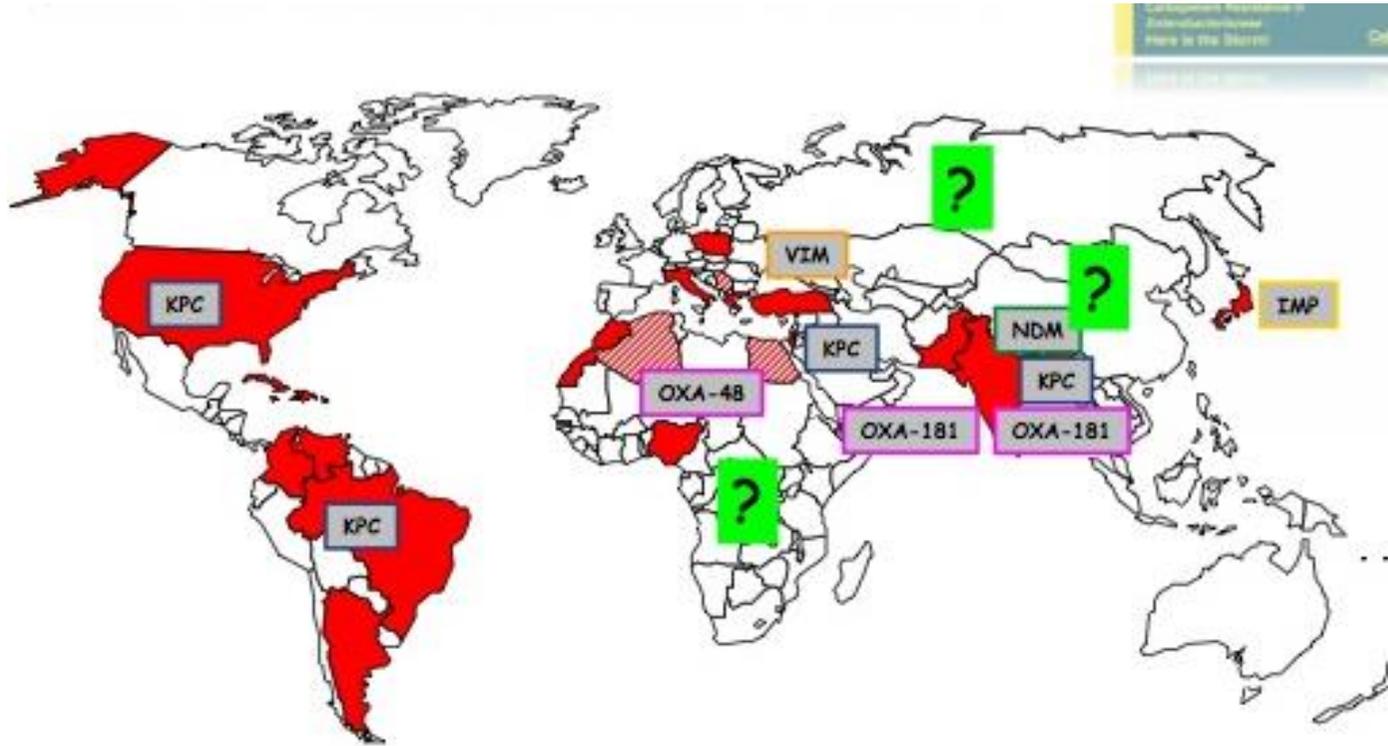
- Hautement épidémique = clones à haut risque de dissémination → BHRé
- Support plasmidique

Les carbapénèmases

Classification des carbapénèmases

ENZYME	Pénicillines	C3G, C4G	Aztréonam	Carbapénèmases
A	Serine carbapenemases: KPC, SME, IMI, GES			
B	Metallo-β-lactamases: VIM, IMP, NDM			
D	Oxacillinases: OXA-48 et ses variants (OXA-181, 204, 232, 244, 370...)			

Les carbapénèmes



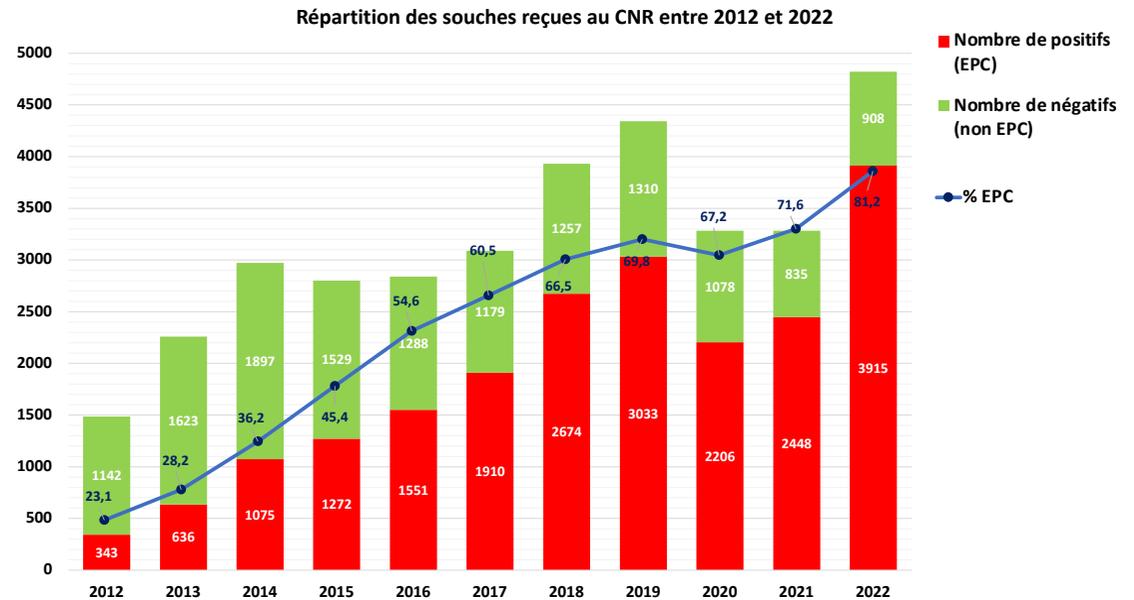
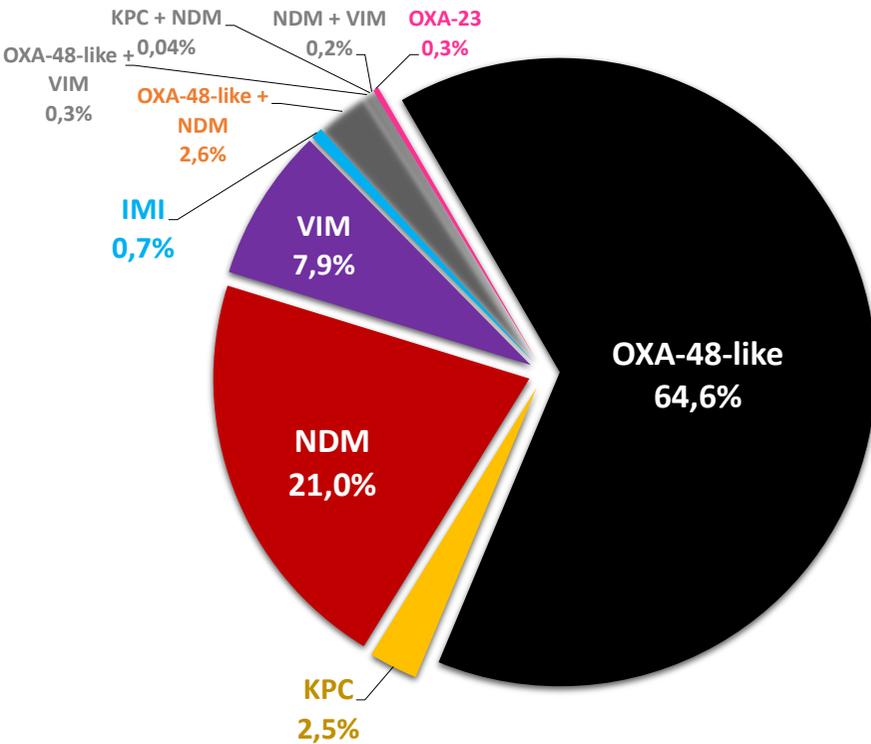
des carbapénèmes

	Aztréonam	Carbapénèmes
PC, SME, IMI, GES		
IMP, NDM		
Oxacillinases OXA-48 et ses variants OXA-181, 204, 232, 244, 370...		

D

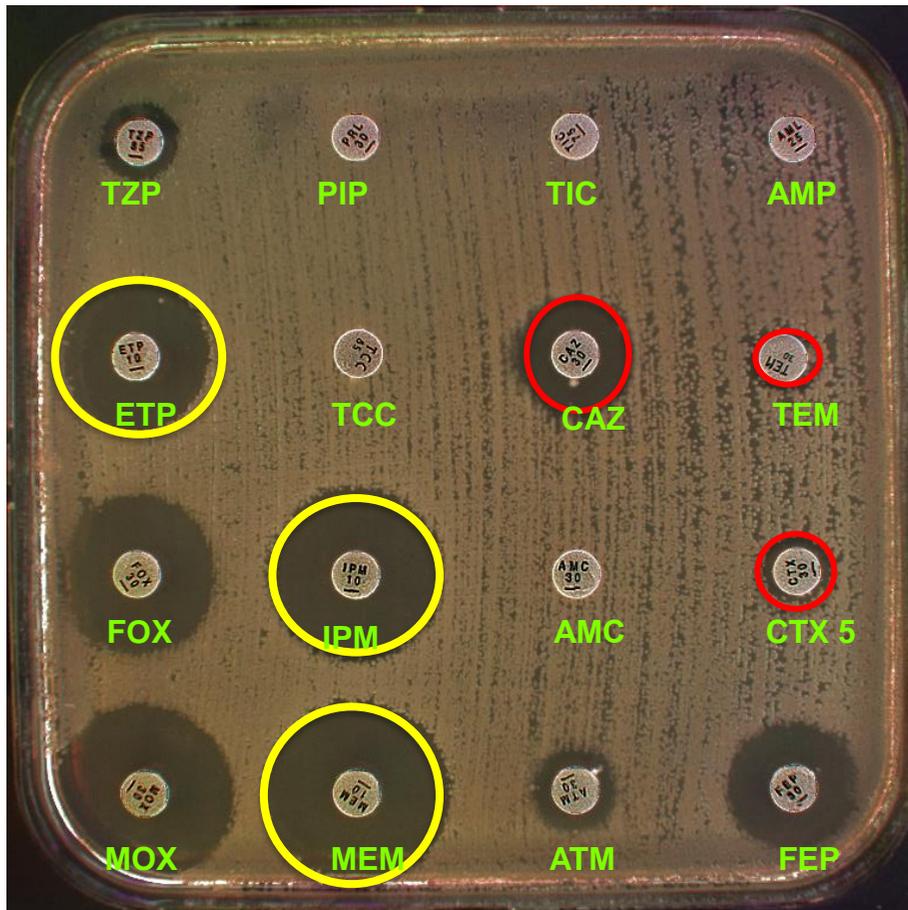
EPC – Epidémiologie française

Distribution des EPC par types des carbapénèmases en 2021



Evolution 2012-2022

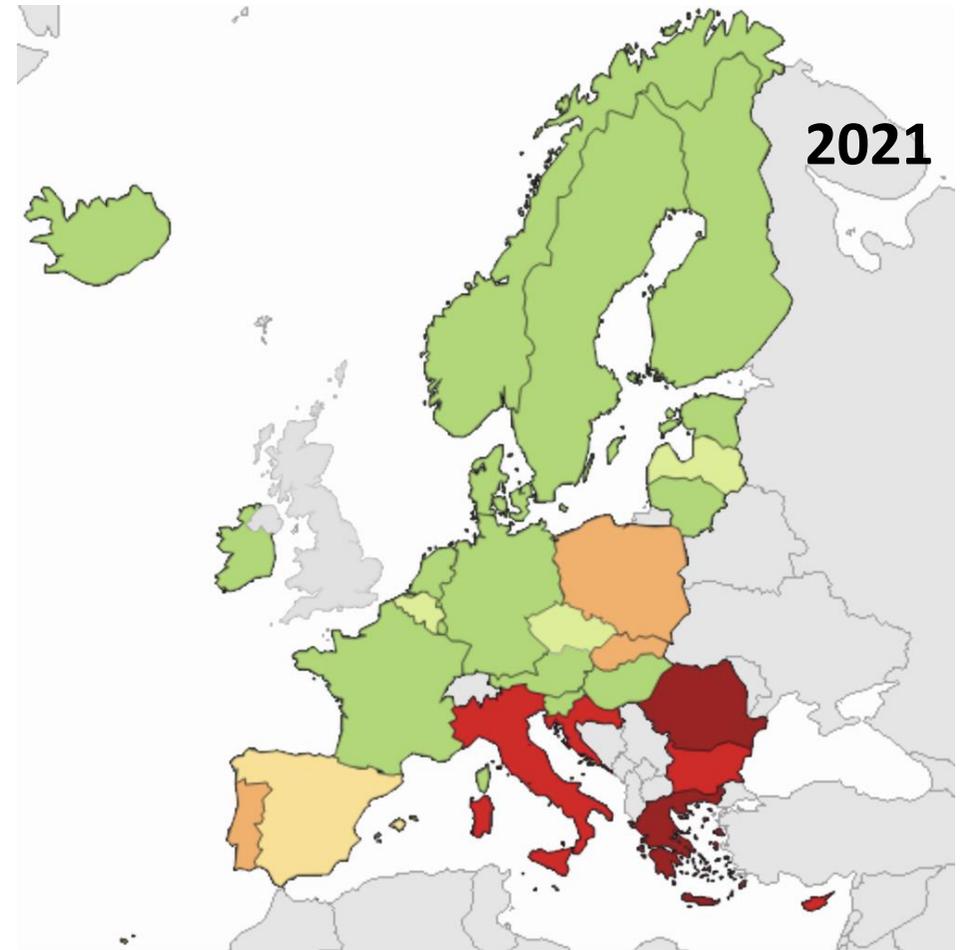
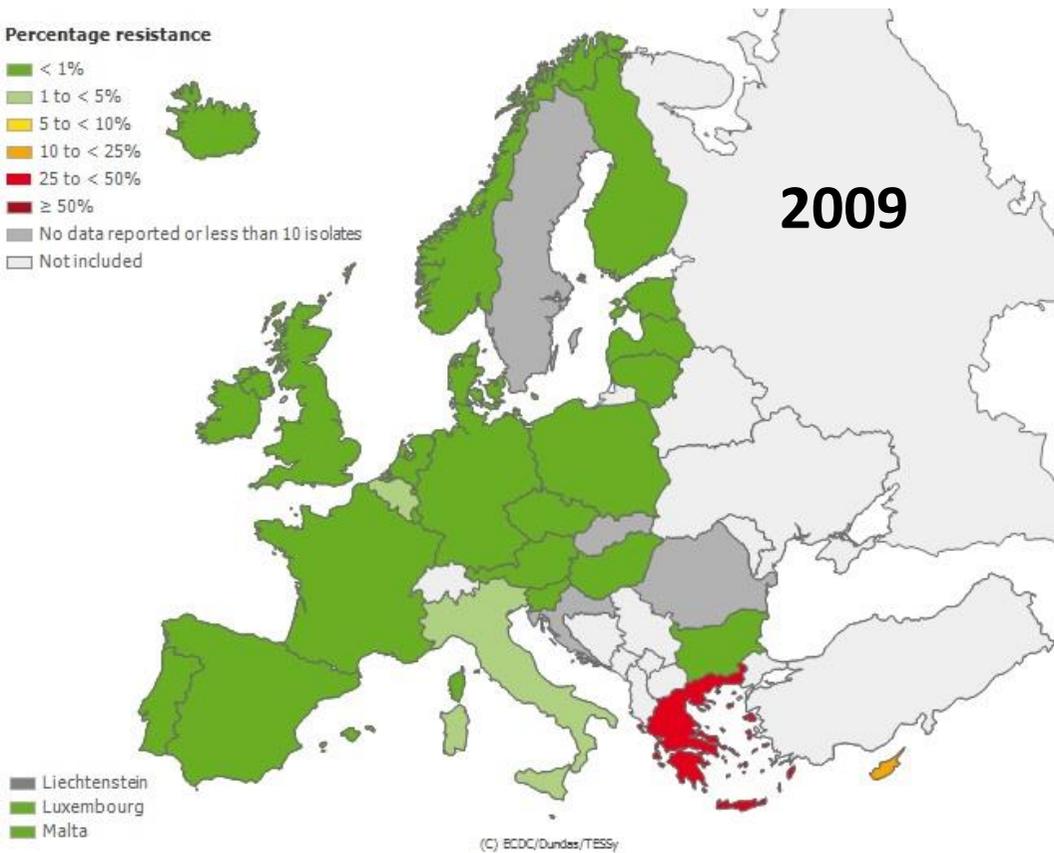
Carbapénèmases OXA-48-like



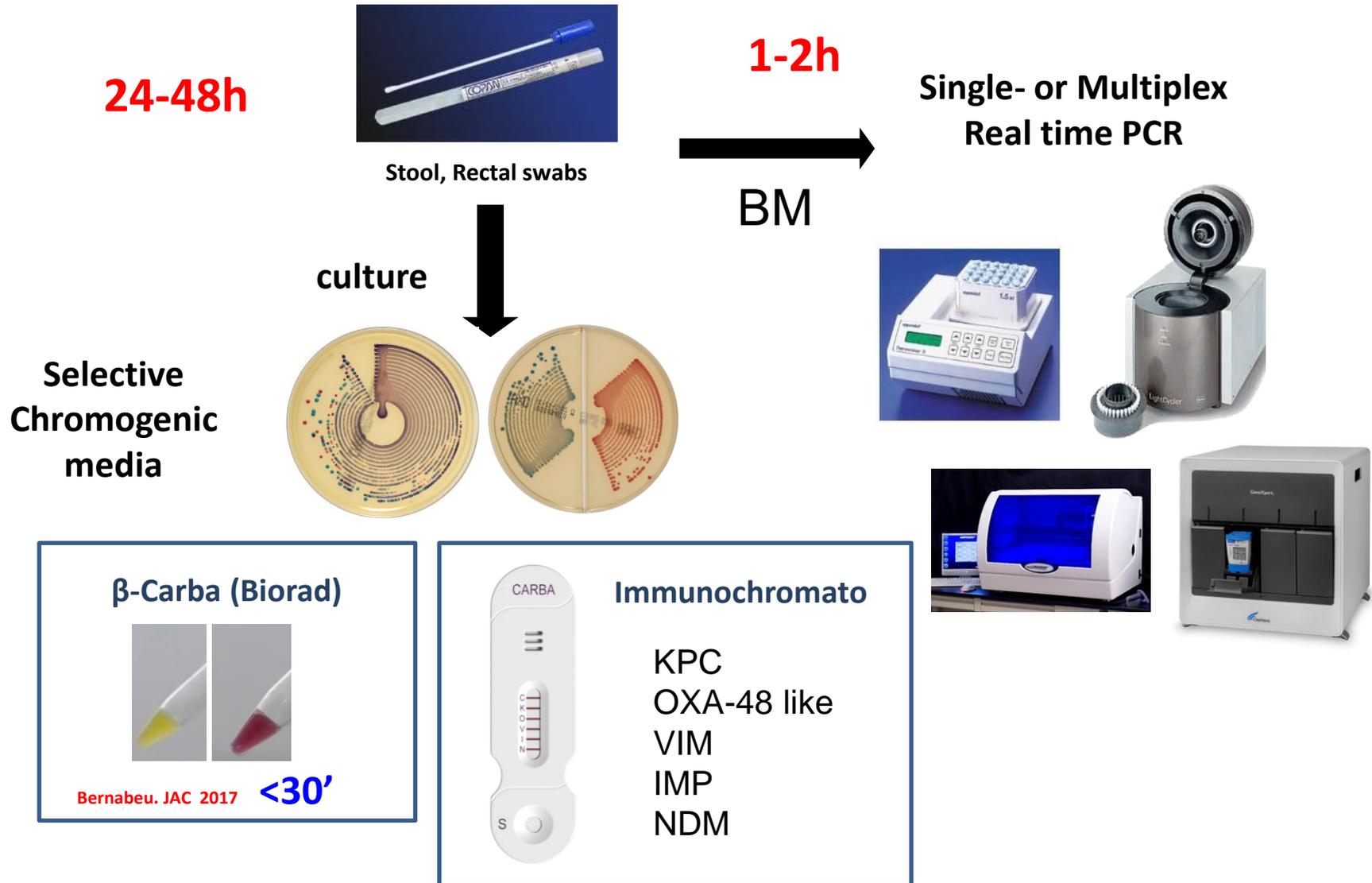
OXA-48 + BLSE



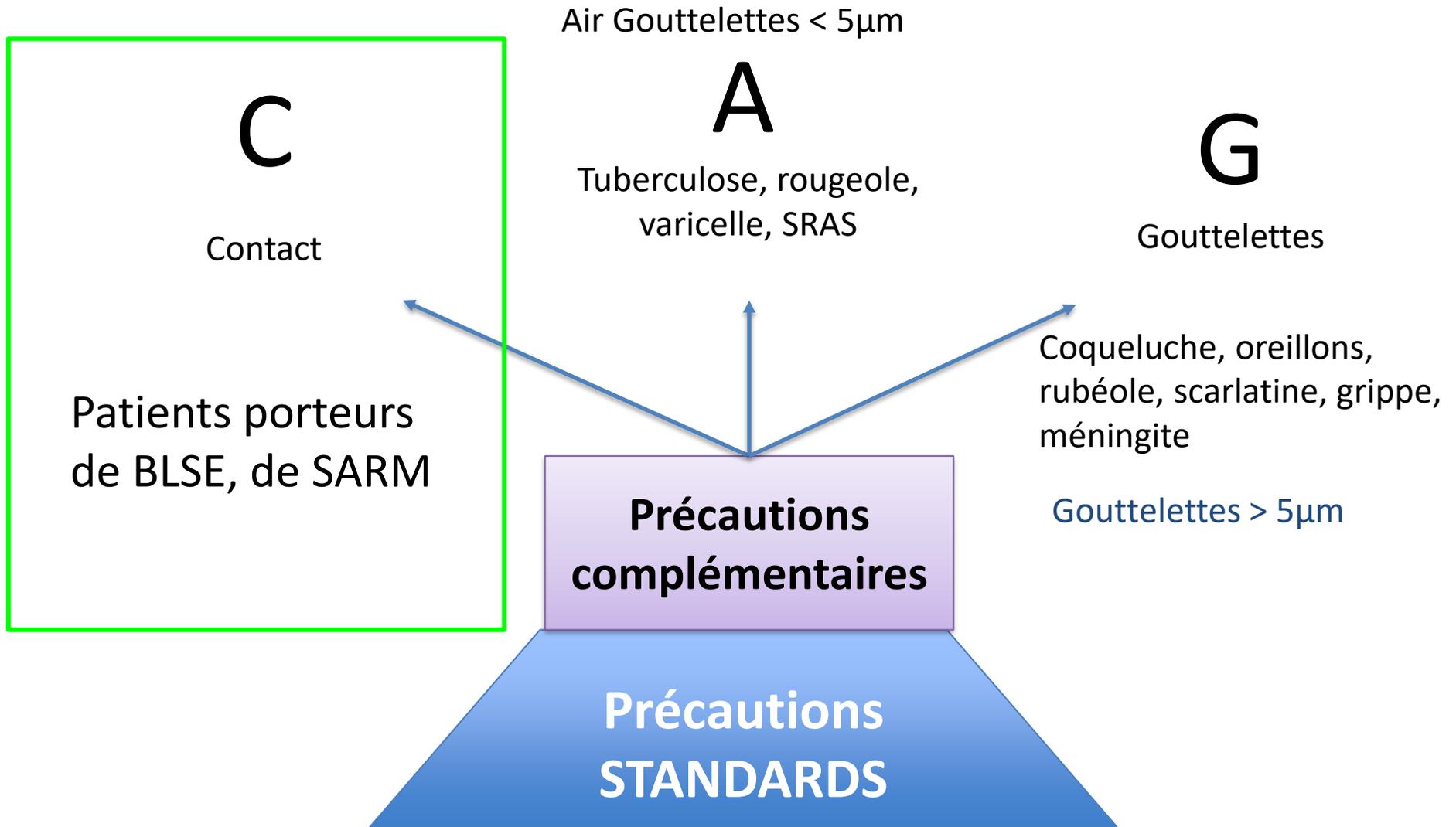
K. pneumoniae résistantes aux carbapénèmes en Europe



CPE colonisation detection

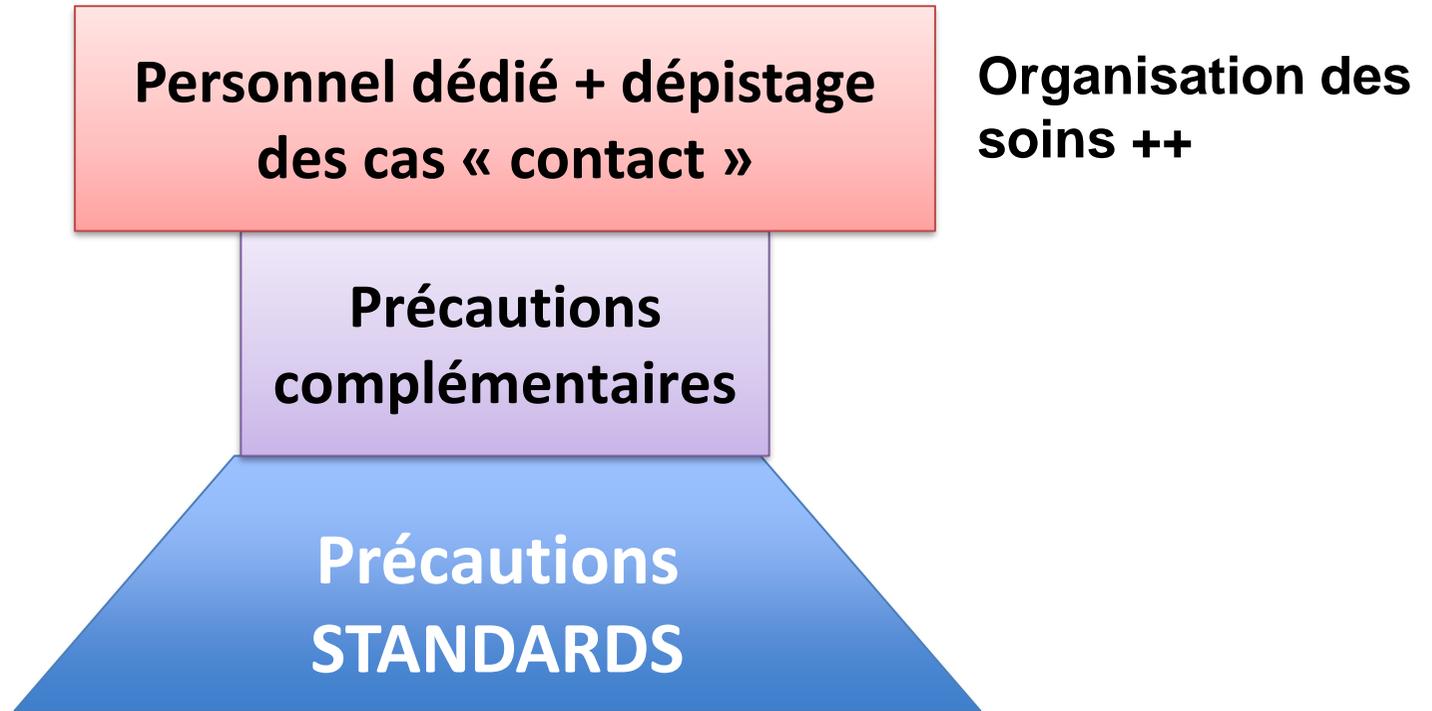


Les précautions complémentaires (PC)



Cas des patients « BHRe »

- BHRe = Bactéries hautement résistantes émergentes
- dont les Entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC)



Les précautions complémentaires (PC)

PRECAUTIONS STANDARDS

+

Chambre seule: évite partage des sanitaires

- Triangle bleu sur la porte
- Unité Mobile de Protection dans la chambre de préférence
- La porte de la chambre peut rester ouverte
- Le patient peut sortir de sa chambre: FHA
- FHA avant la prise en charge du patient et en sortant de la chambre
- Regrouper les soins
- Matériel individualisé dans la chambre
- Visiteurs: FHA +++

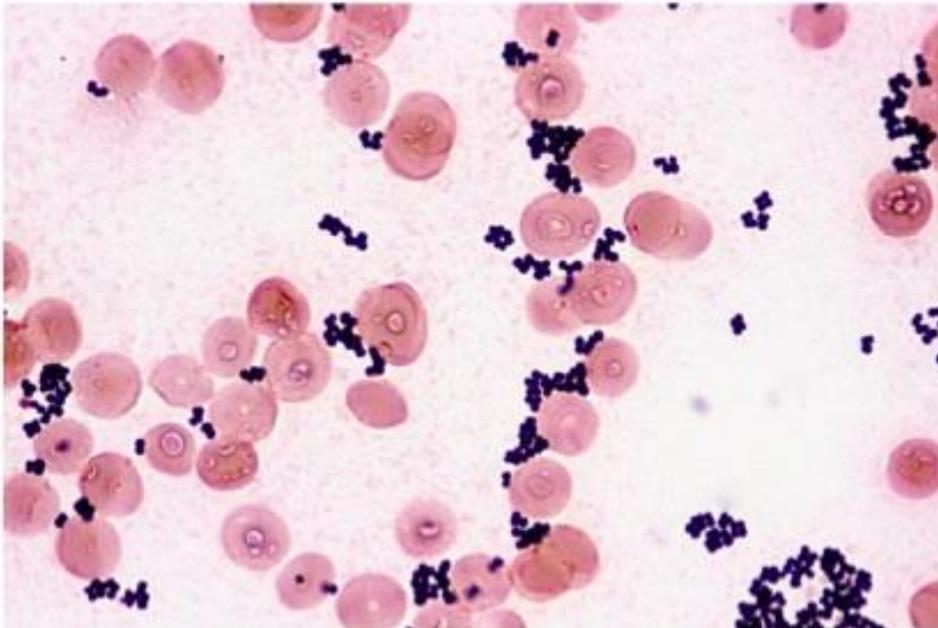


ISOLER LE MICRO-ORGANISME

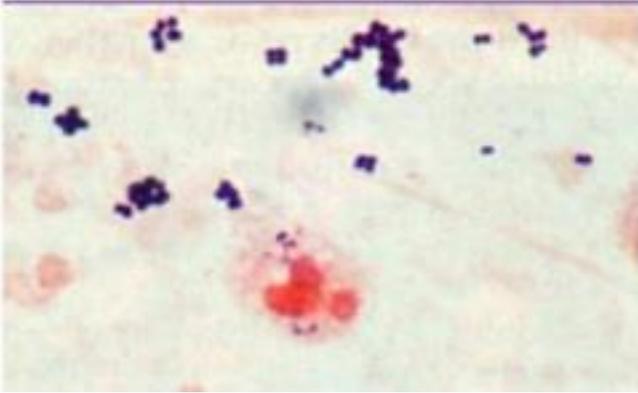
Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

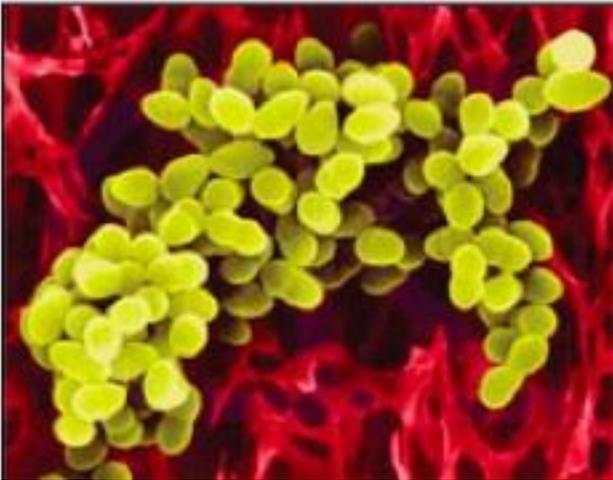
Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant



Bactéries à Gram (+)

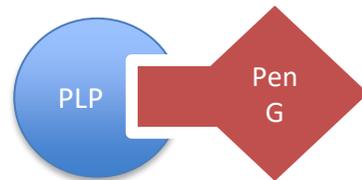
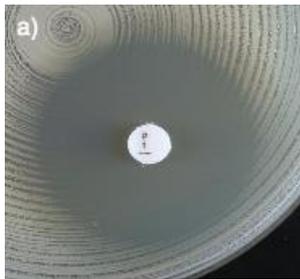


Staphylococcus aureus



Staphylococcus aureus

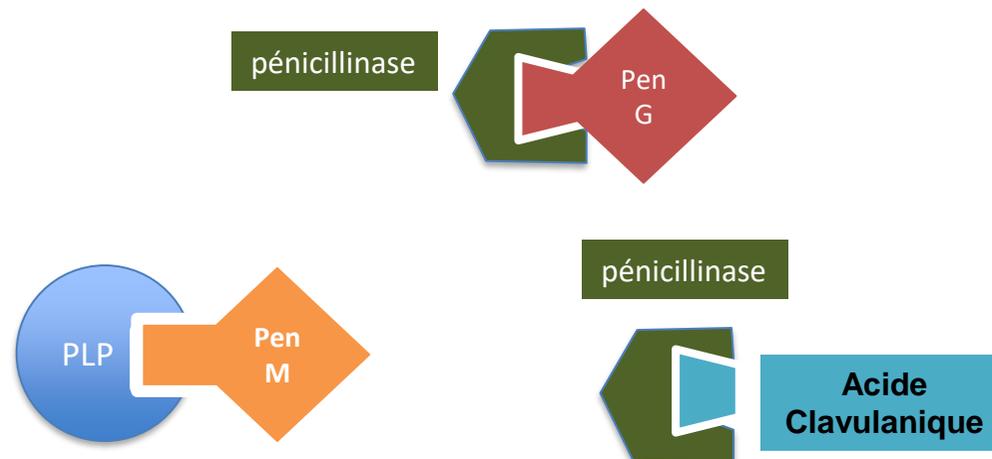
	Phénotype sauvage (5-10%)
Pénicillines G, A	S
Pénicilline A + A. clav	S
Pénicilline M	S
Céphalosporines	S
Carbapénèmes	S



Blocage de la formation
de peptidoglycane →
mort bactérienne

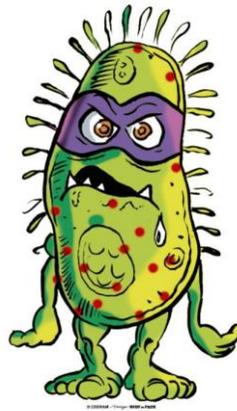
Staphylococcus aureus

	Phénotype sauvage (5-10%)	Acquisition d'une pénicillinase (80%)
Pénicillines G, A	S	R
Pénicilline A + A. clav	S	S
Pénicilline M	S	S
Céphalosporines	S	S
Carbapénèmes	S	S



Staphylococcus aureus

	Phénotype sauvage (5-10%)	Acquisition d'une pénicillinase (80%)	Acquisition d'une PLP supplémentaire résistante (10%)
Pénicillines G, A	S	R	R
Pénicilline A + A. clav	S	S	R
Pénicilline M	S	S	R
Céphalosporines	S	S	R
Carbapénèmes	S	S	R

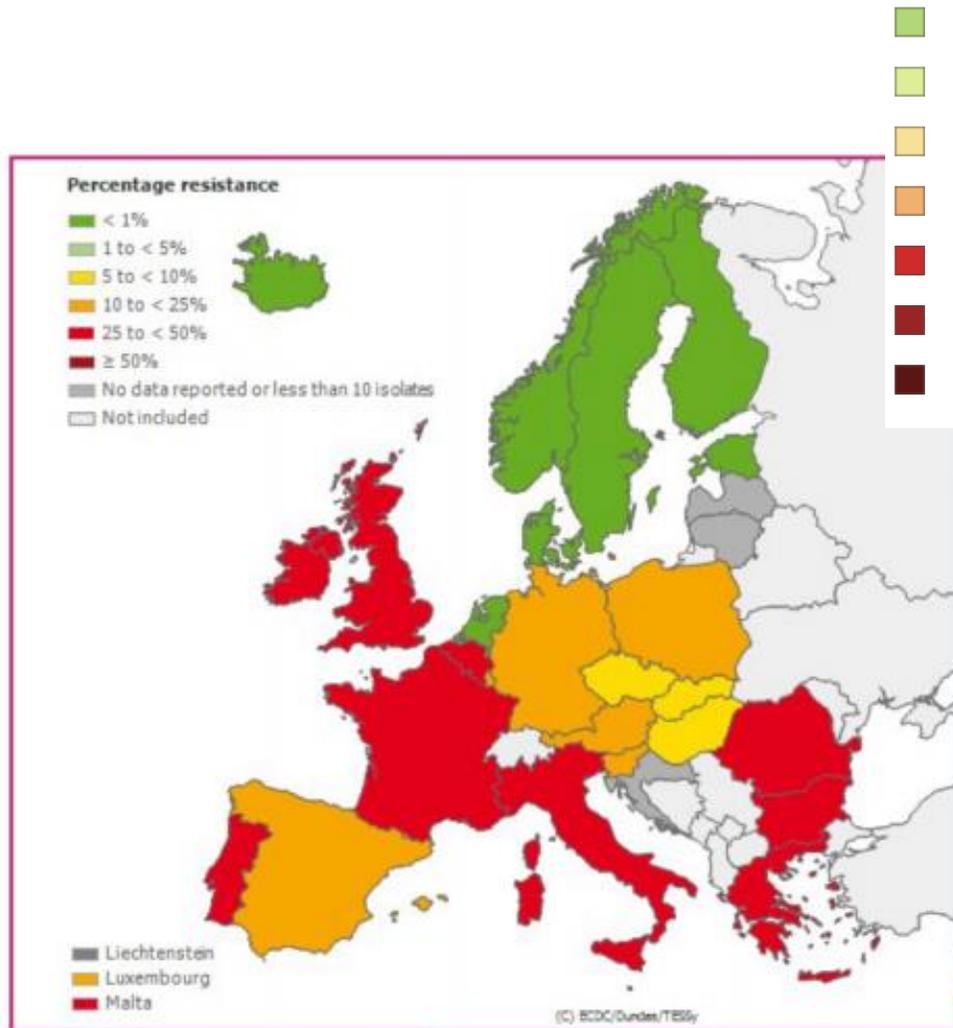


SARM

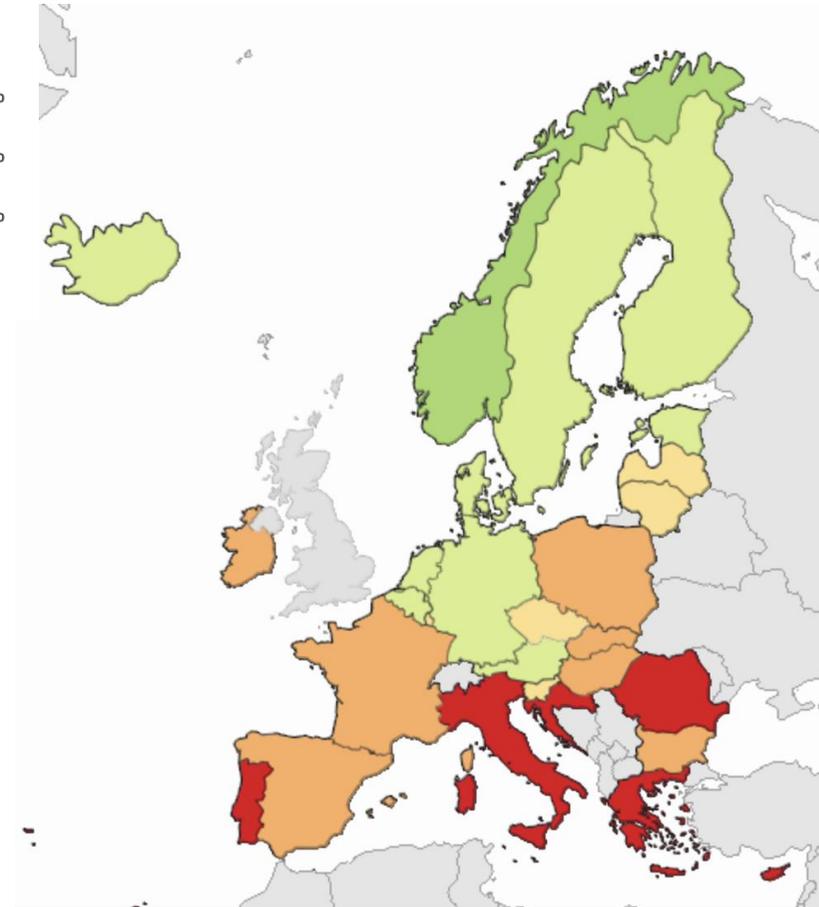


Aucune β -lactamine ne peut se fixer sur cette PLP modifiée \rightarrow Formation normale du peptidoglycane

Epidémiologie des SARM en Europe

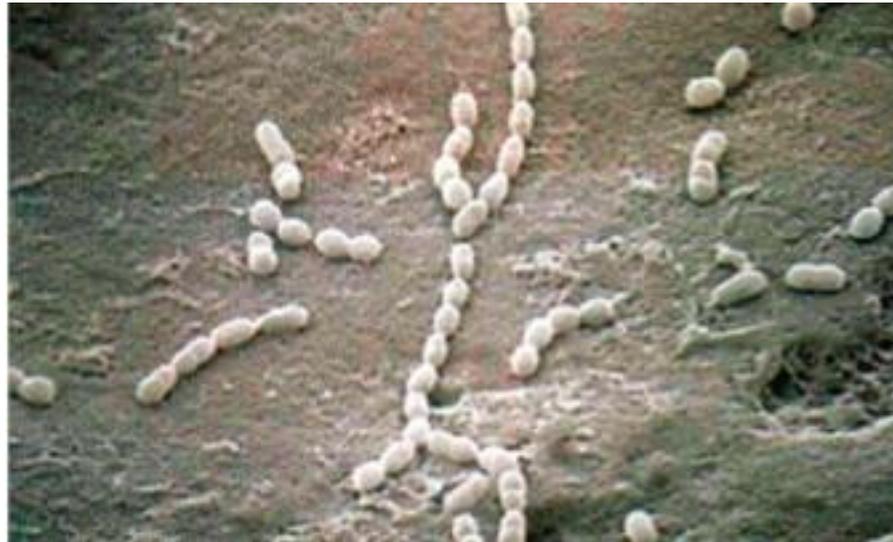


2002



2021

Entérocoques : résistance aux glycopeptides (ERG)



Résistance aux glycopeptides

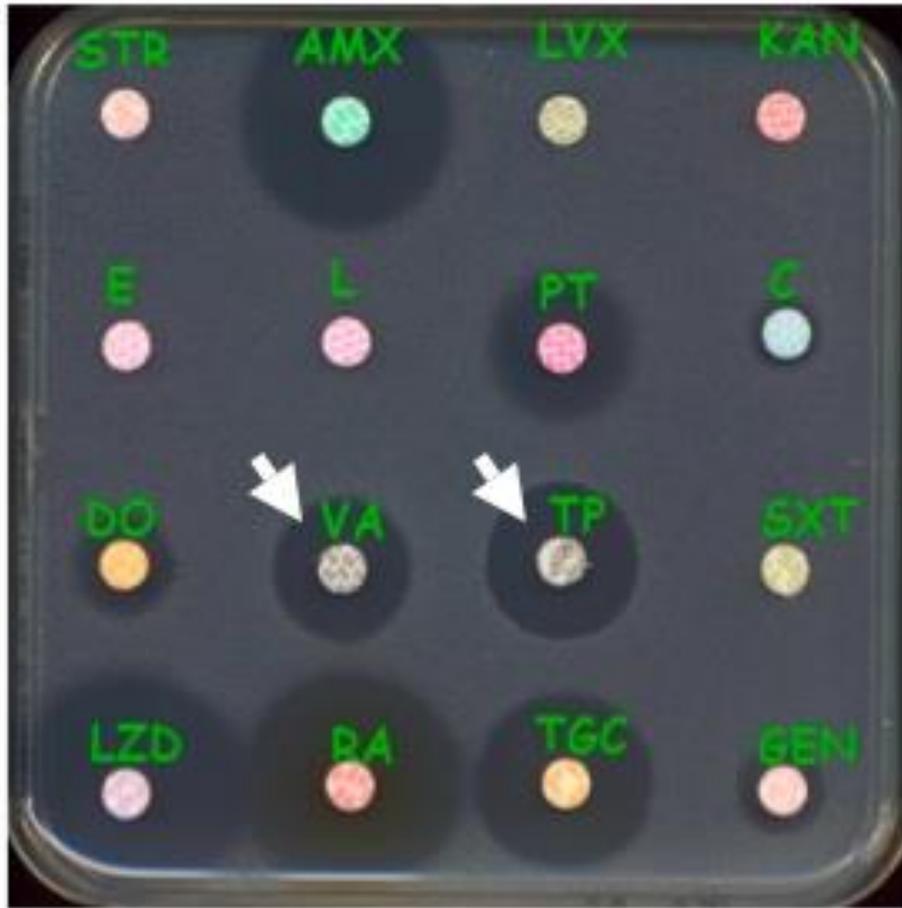
- Décrite en 1988 chez les entérocoques
- Associée à 2 phénotypes majeurs de résistance:
 - **VanA** : confère un haut niveau de résistance inductible à la **vancomycine et à la teicoplanine**; l'opéron *vanA* est porté par un **transposon (Tn1546)** présent sur un **plasmide**
 - **VanB** : confère une résistance inductible de niveau variable à la **vancomycine** mais pas à la teicoplanine; l'opéron *vanB* est porté par un **élément conjugatif** de grande taille (>100 kb)

Emergence en France de clones de *E. faecium vanA*

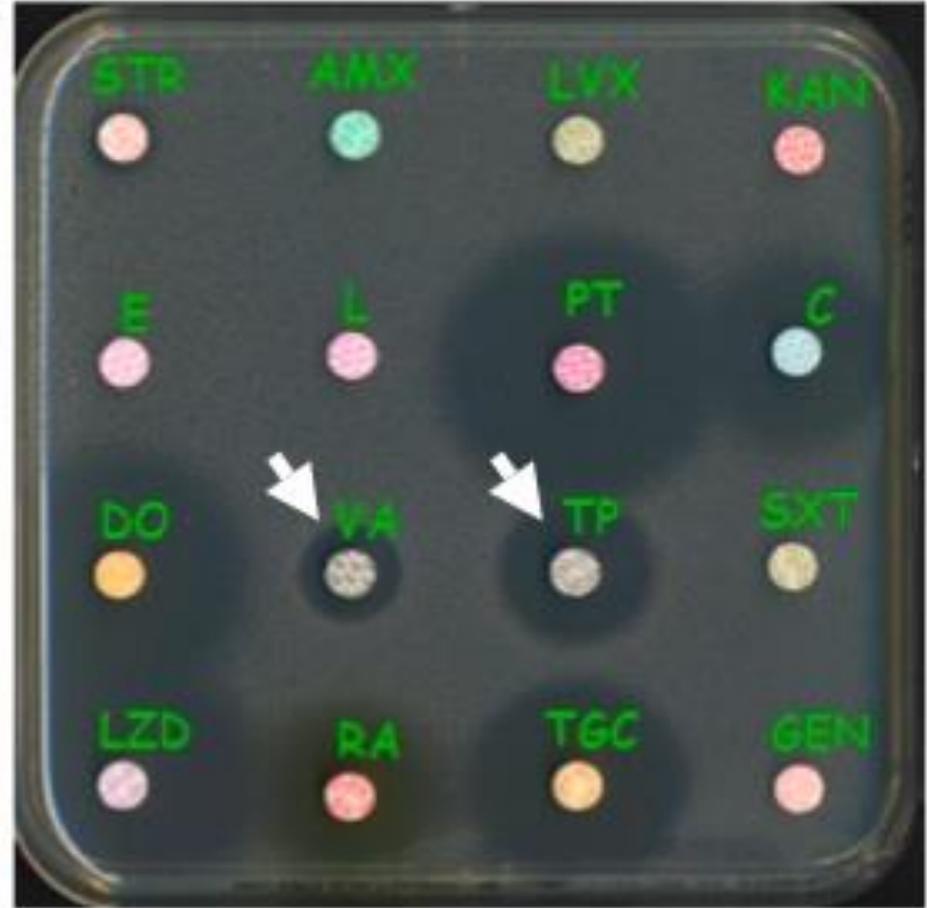
Les gènes *van*

- Modification de cible D-ala;D-ala par **D-ala;D-lac**
- Les bactéries résistantes synthétisent un peptidoglycane « alternatif » à partir de du « D-ala, D-lac » et vivent
- Coût biologique modeste
- Persistance des plasmides porteurs des gènes *van* favorisée par la présence de systèmes toxine-antitoxine

Antibiogrammes d'ERG



E. faecalis vanB (+)

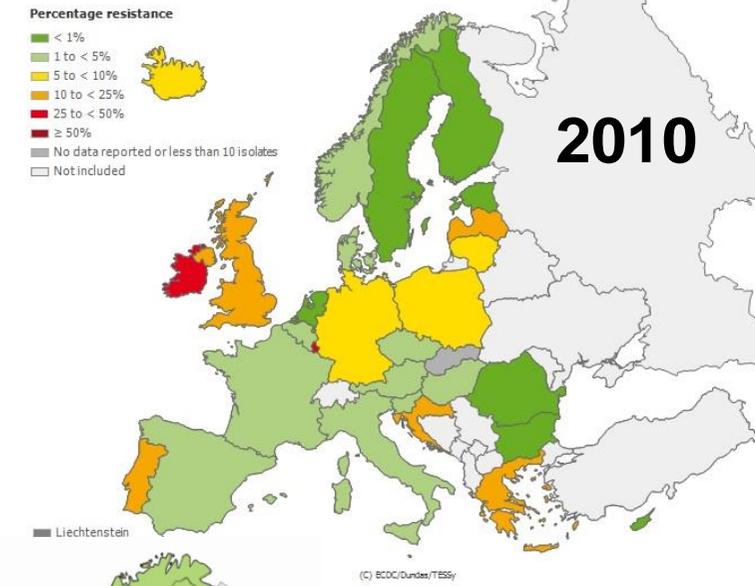
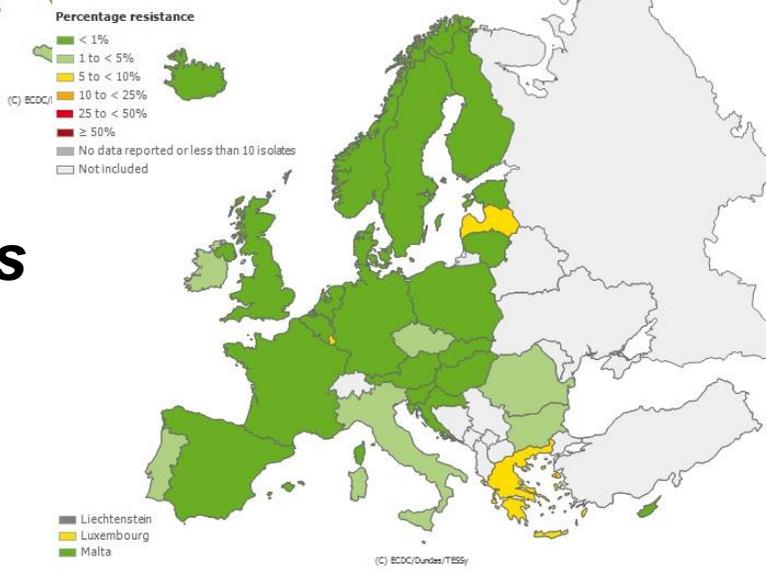


E. faecium vanA (+)

Epidémiologie des ERG en Europe

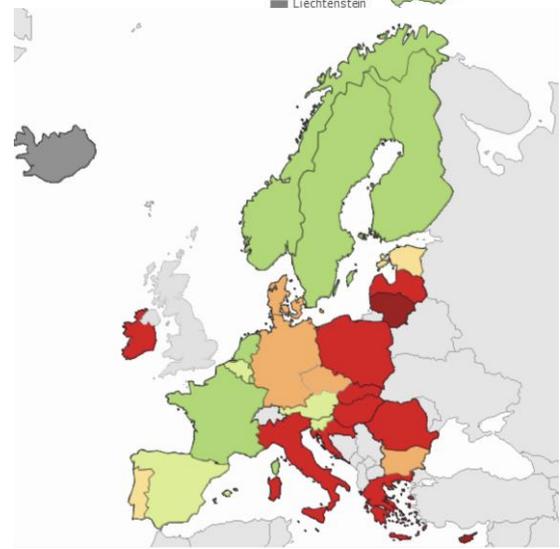


E. faecalis



E. faecium

2021



ERG aux USA

- ERG = moins de 1% des entérocoques en 1989
- **ERG = 28%** des entérocoques en 2003
- Epidémies de souches clonales dans les hôpitaux et transfert horizontal de plasmides

Pourquoi ?

- Consommation de Vancomycine ++ (per os)
- ERG colonisent sans bruit le tube digestif, constitution d'un réservoir occulte ++
- Mise en place des mesures d'isolement tardive



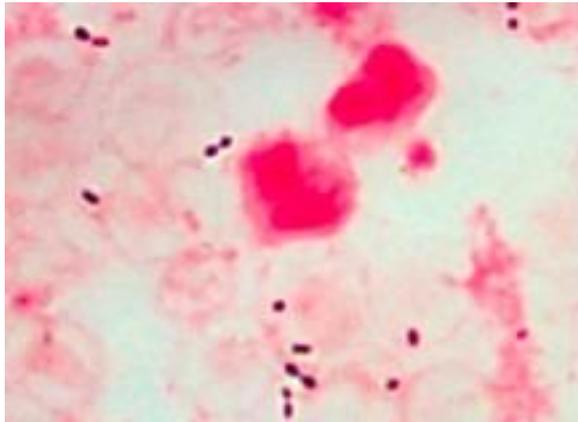
Corrélation consommation
vancomycine et ERG

ERG – où est le problème en Europe ?

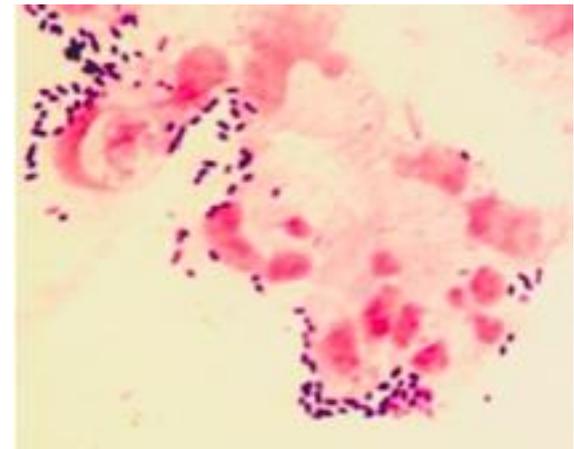
- Risque infectieux faible – Majorité des patients seulement **colonisés** – Le pronostic des rares infections à VRE dépend plus de la pathologie sous-jacente que de la résistance
- Mais **Risque écologique** = Transfert du plasmide *van* vers *S. aureus* possible
- Mise en place de mesure d'hygiène barrière +++ de tout patient porteur de ***E. faecium*** R Glycopeptides = mesures BHRe

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible



Pneumocoque et β -lactamines



PSDP – Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines

2 particularités du pneumocoque :

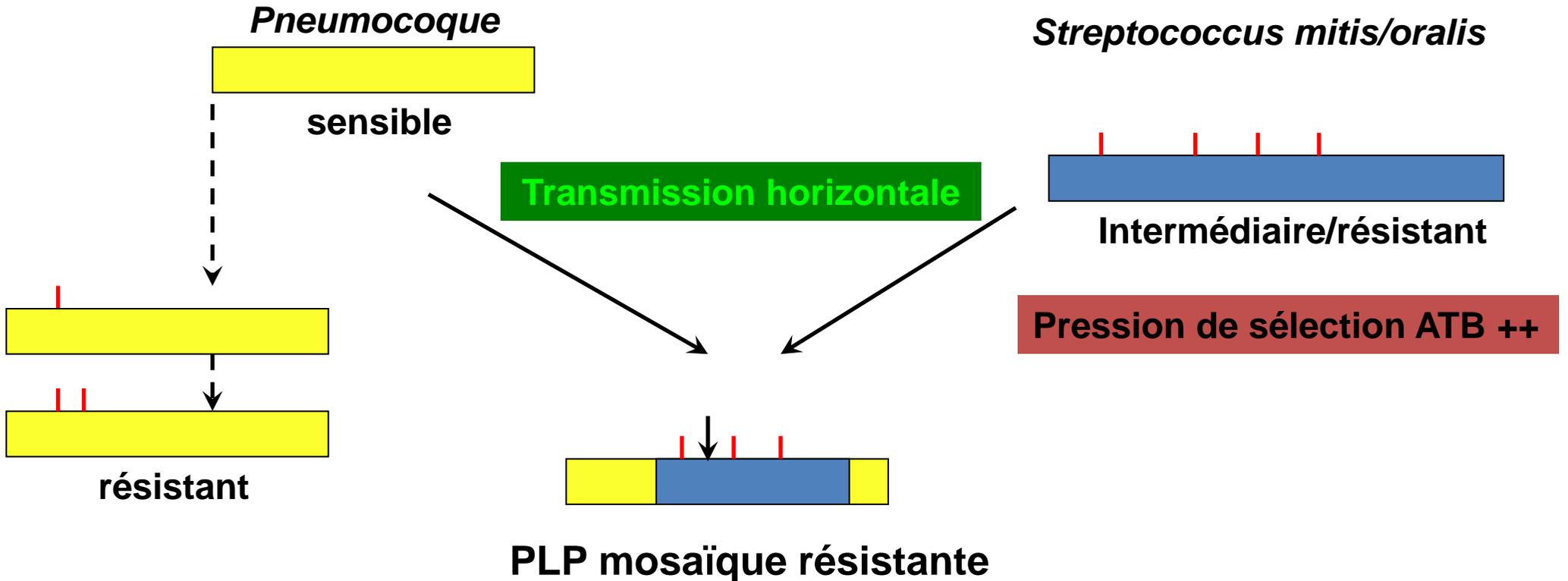
-Son aptitude à coloniser l'oropharynx

- Sa **compétence naturelle**

- Les streptocoques oraux = réservoirs de gènes (*plp*, *gyrA*...)
- Modification des PLP => résistance croisée à toutes les bêta-lactamines, mais niveaux variables
- *parC*, *gyrA* => résistance aux fluoroquinolones

=> Evènements de transformations et de recombinaisons homologues en association à des mutations ponctuelles => création de **structures**
« mosaïques »

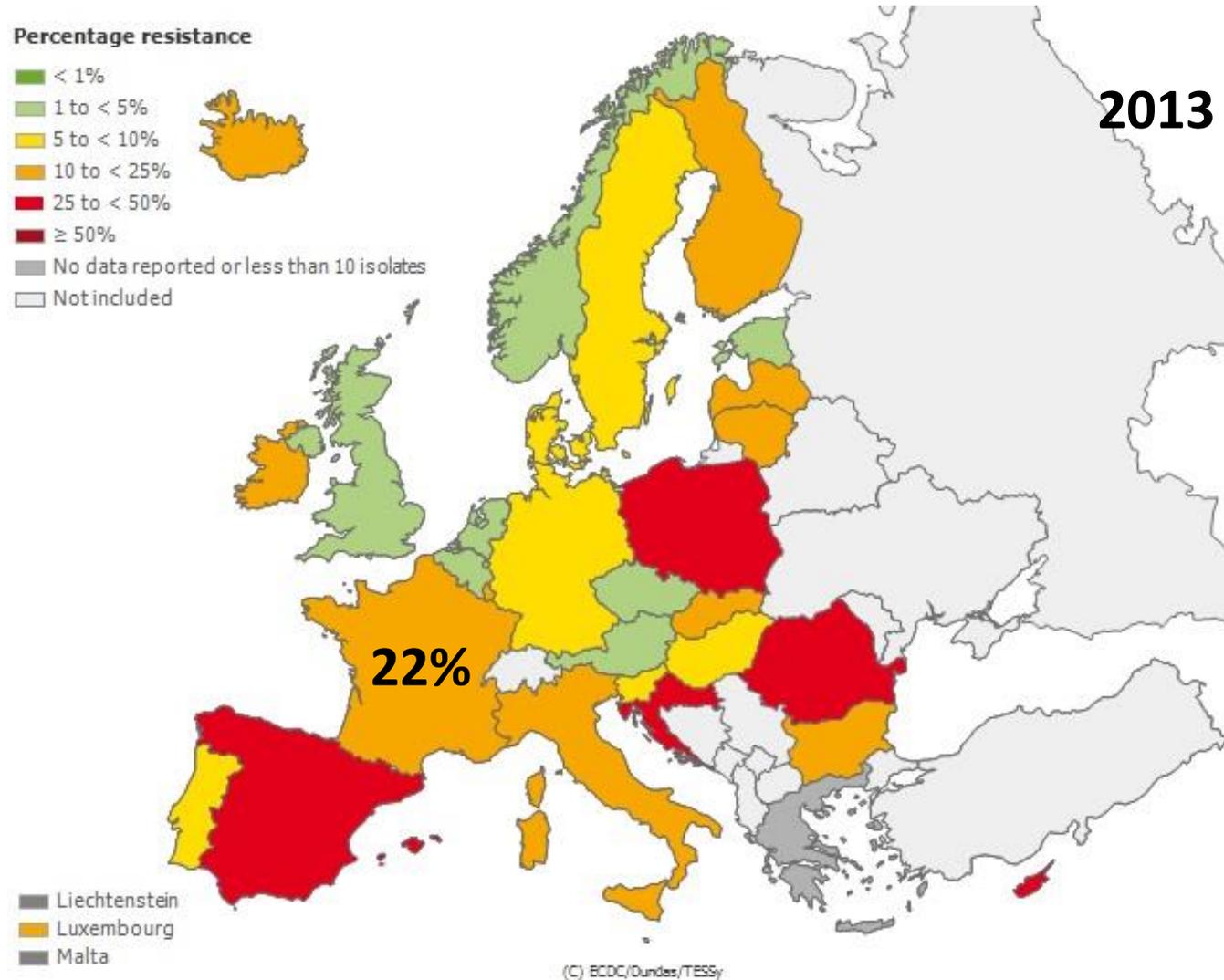
PLP mosaïque et résistance



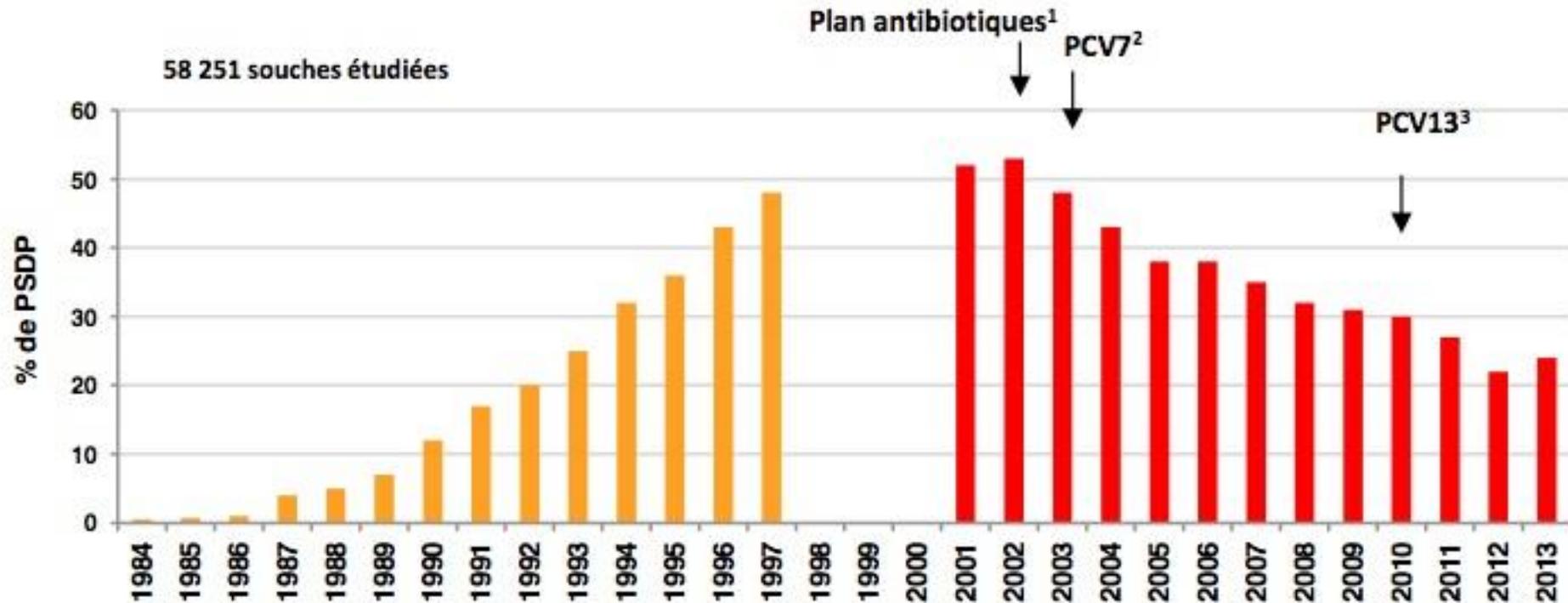
→ PSDP Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : mutations + recombinaison homologue

Transmission verticale

Epidémiologie des PSDP: en Europe



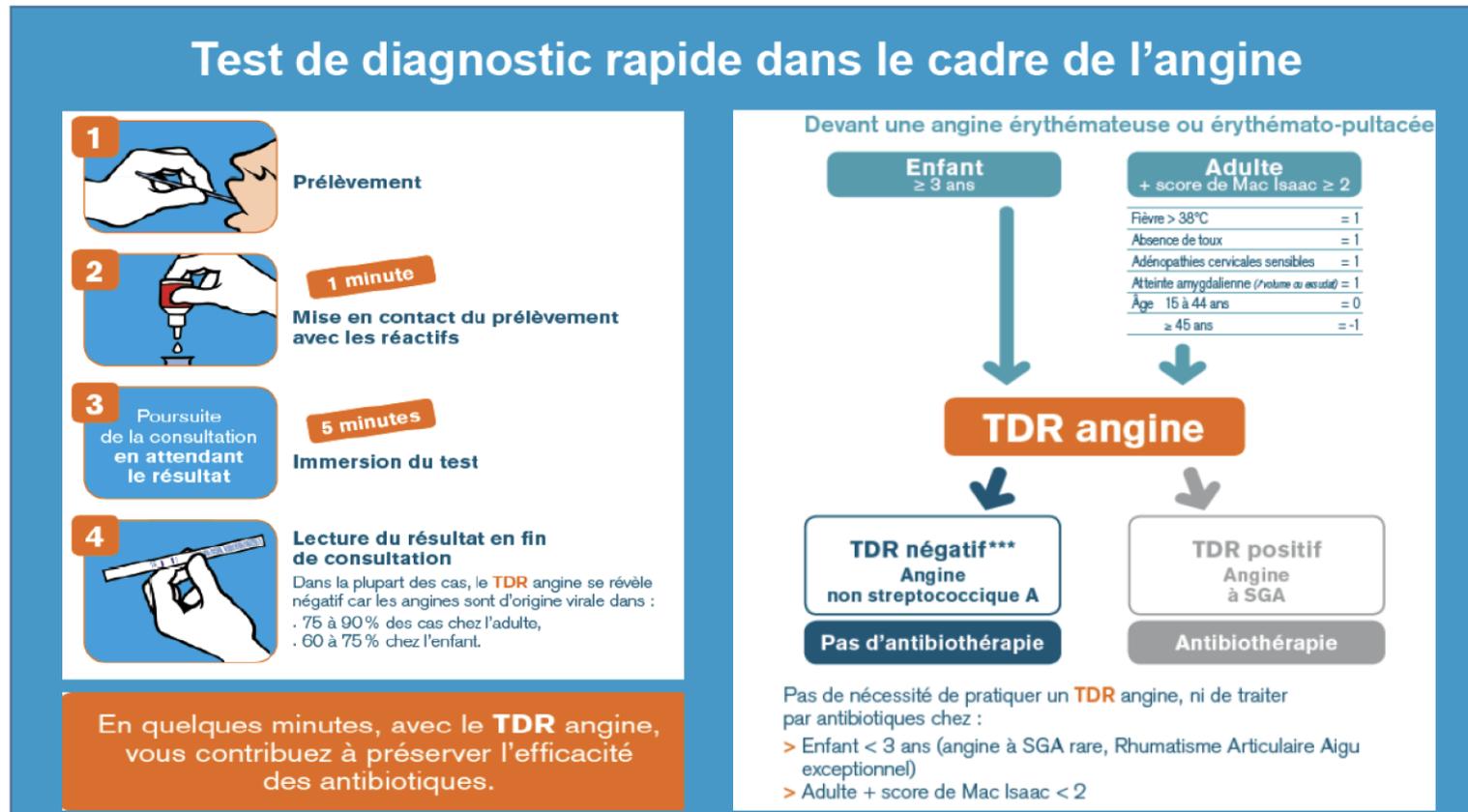
Epidémiologie des PSDP en France



Données du CNRP: 1984-1997 P. Geslin; 2001-2013: E. Varon, L. Gutmann

Lutte contre cette émergence de résistance en France

- Diminution de la pression de sélection aux ATB
- En particulier arrêt du traitement ATB systématique des angines



Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

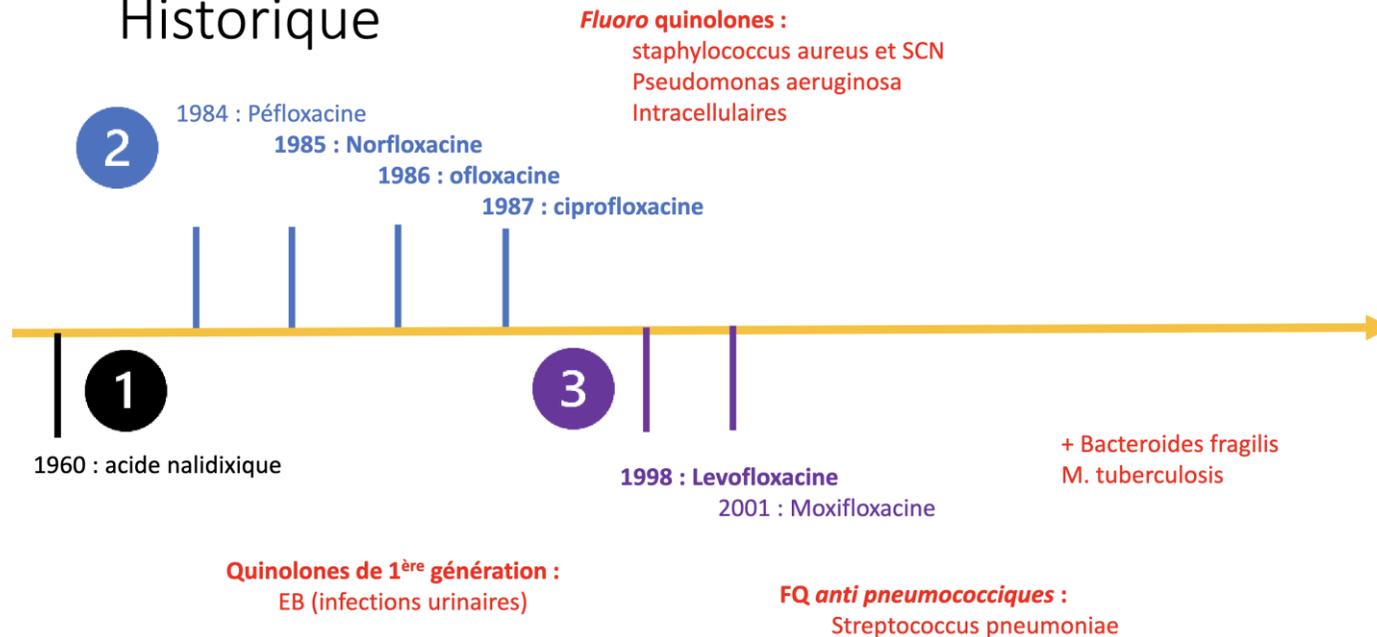
Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

La résistance aux fluoroquinolones

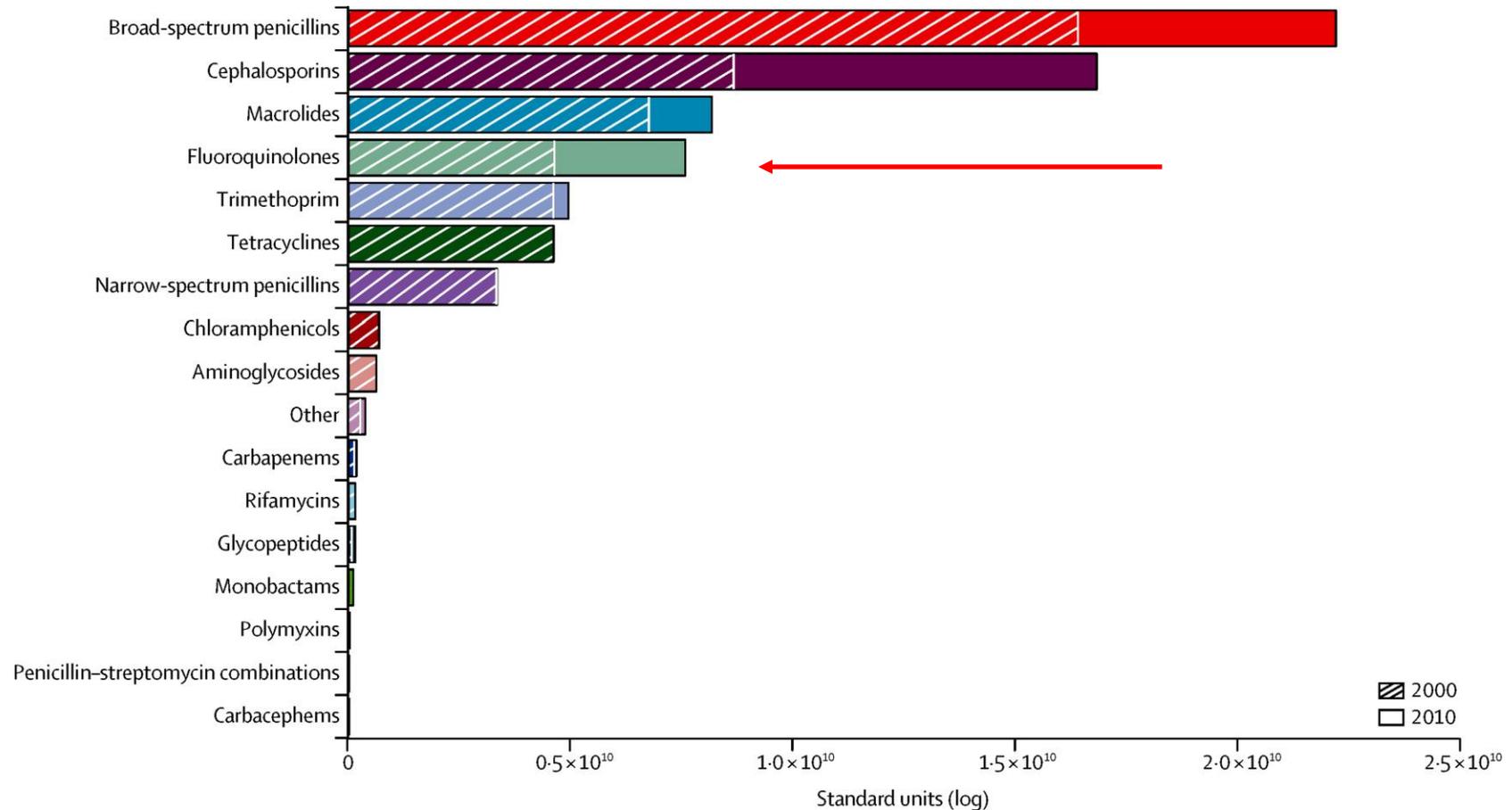
Les fluoroquinolones

- Antibiotiques synthétiques bactéricides
- Excellente biodisponibilité
- Excellente pénétration dans les tissus : poumons, os, prostate, tissus mous ...
- Large spectre

Historique



Consommation mondiale des ATB 2000-2010



Mais ... toxiques

Elle > Société > Actu société

Fluoroquinolones : on vous explique le scandale sanitaire autour de ces antibiotiques aux effets secondaires graves

ELLE

Publié le 13 mars 2023 à 9h20



Selon une association de victimes, six millions de prescriptions de fluoroquinolones injustifiées ont été émises en France au cours des quatre dernières années - © Getty Images

LE FIGARO

Fluoroquinolones: une dizaine de patients portent plainte en raison d'effets indésirables irréversibles

Par Anne Prigent

Publié le 14/03/2023 à 19:19

LADEPECHE.fr

vendredi 06 octobre 2023, Saint Bruno

Accueil / Santé

Fluoroquinolones : des patients dénoncent un "scandale sanitaire" et réclament une enquête sur ces antibiotiques puissants



Tendinopathies

Cardiotoxicité (Allongement QT, torsade de pointe, dissection aortique...)

Dermato (photo-toxicité)

Neuropathie périphérique

Troubles neuro-psychiatriques

Alerte ANSM / EMA

PUBLIÉ LE 20/10/2022 - MIS À JOUR LE 02/08/2023

A retenir

Les fluoroquinolones peuvent être indispensables dans le traitement de certaines infections bactériennes.

Cependant, elles ne doivent être prescrites qu'après avoir soigneusement évalué leurs bénéfices au regard des risques d'effets indésirables attendus, et après en avoir informé le patient.

Nous attirons l'attention des professionnels de santé et des patients sur les précautions à prendre lors de l'utilisation des fluoroquinolones, ainsi que sur l'importance de connaître les signes d'alerte et la conduite à tenir face à des symptômes annonciateurs d'effets indésirables pouvant être graves, ce d'autant que dans certains cas, qui restent rares, ils nécessitent une prise en charge médicale rapide dans un service d'urgence.

Les patients doivent être avertis au moment de la prescription par leur médecin et de la délivrance par leur pharmacien de la nécessité de contacter rapidement leur médecin dès l'apparition de certains symptômes mentionnés dans ce dossier.

Leur surprescription parfois hors indication est
mise en cause dans la survenue d'EI

**Mais l'effet indésirable le plus fréquent la
résistance !**

Epidémiologie de la résistance aux FQ

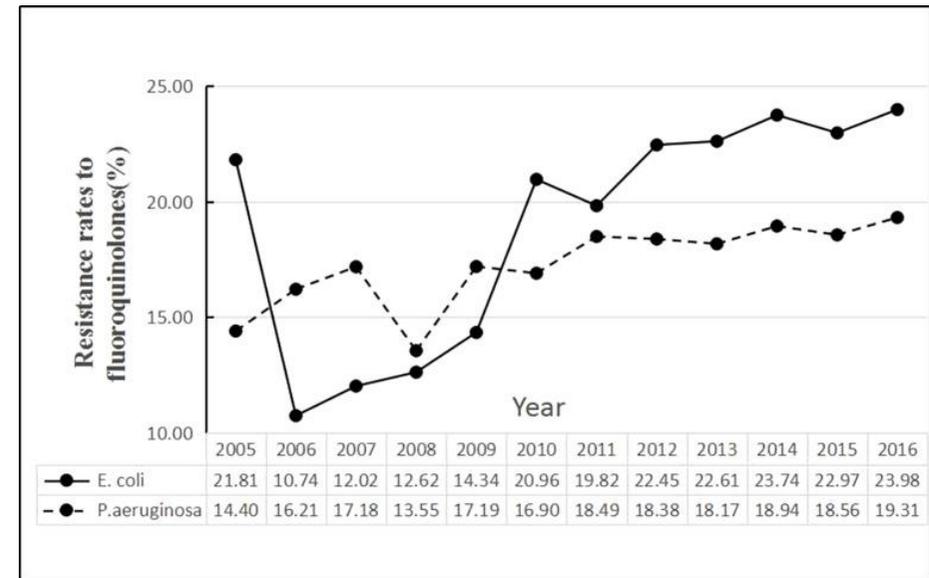
- Partout dans le monde : ↑↑ de la fréquence de la résistance aux FQ
- **Entérobactéries** :
 - communautaires et nosocomiales
 - Asie +++
 - BLSE plus souvent FQ R
- *S. aureus* (SASM <5% vs **SARM** >90%)
- **Gonocoque** 50% FQ R (CNR IST) - 2018

Review Article

Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use

Axel Dalhoff

2012



La résistance aux FQ

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2010, p. 2010–2016
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01131-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 5

2010

Treatment with Fluoroquinolones or with β -Lactam– β -Lactamase Inhibitor Combinations Is a Risk Factor for Isolation of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella* Species in Hospitalized Patients[∇]

Kenneth M. Wener,¹ Vered Schechner,² Howard S. Gold,³ Sharon B. Wright,³ and Yehuda Carmeli^{2,3*}

Department of Infectious Diseases, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts¹; Division of Epidemiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel²; and Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts³

Received 8 August 2009/Returned for modification 7 December 2009/Accepted 1 March 2010

Un traitement par FQ expose un à sur-risque
d'infection à SARM, à E-BLSE, à Clostridium difficile, à
souche FQ-R

Epidémiologie en ville

> ARTICLE // Article

SURVEILLANCE NATIONALE DE LA RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^E GÉNÉRATION ET AUX FLUOROQUINOLONES DES ISOLATS URINAIRES D'*ESCHERICHIA COLI* EN SOINS DE VILLE : TENDANCES 2015-2019 EN FRANCE

// NATIONAL PRIMARY CARE SURVEILLANCE OF RESISTANCE TO 3RD-GENERATION CEPHALOSPORINS AND FLUOROQUINOLONES IN URINARY ISOLATES OF *ESCHERICHIA COLI*: 2015-2019 TRENDS IN FRANCE

Olivier Lemenand¹ (olivier.lemenand@chu-nantes.fr), Jocelyne Caillon¹, Thomas Coeffic¹, Mélanie Colomb-Cotinat², Sonia Thibaut¹, Gabriel Birgand¹ et les biologistes participant au système de surveillance Primo

¹ Cpias des Pays de la Loire, CHU, Nantes

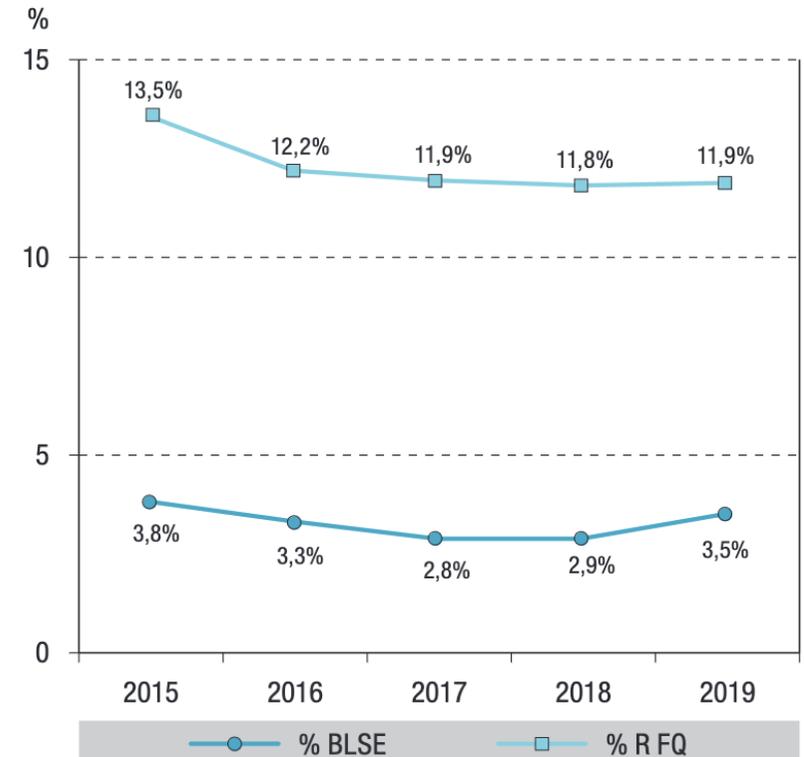
² Santé publique France, Saint-Maurice

Soumis le 19.07.2021 // Date of submission: 07.19.2021

Mission PRIMO

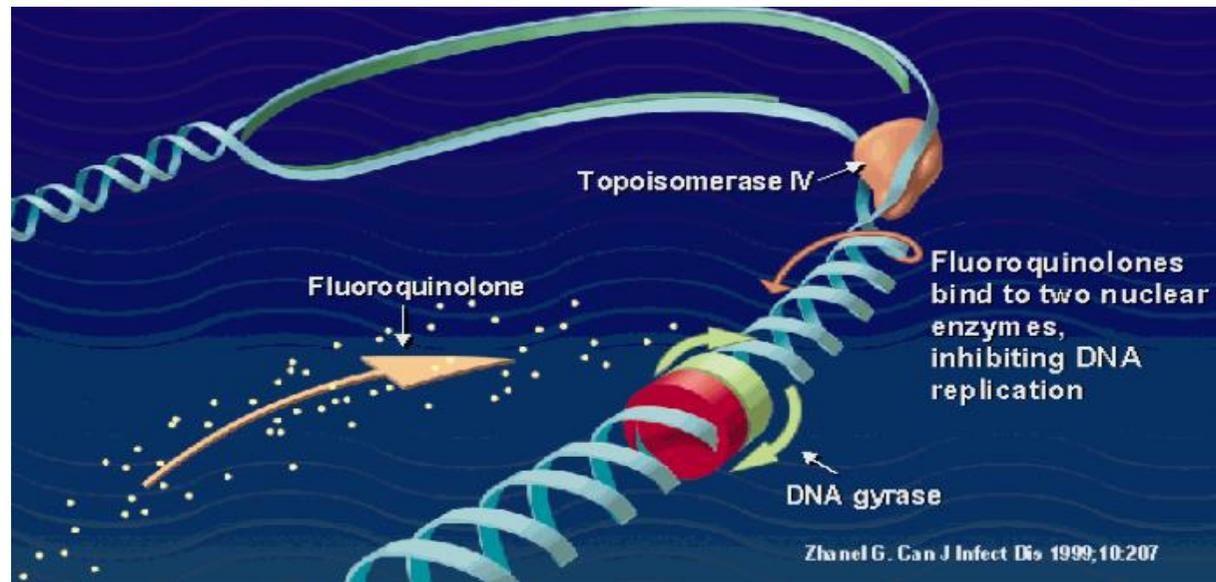
Figure 3

Évolution des pourcentages de *E. coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (% BLSE) et de *E. coli* résistants aux fluoroquinolones (%R FQ) de 2015 à 2019 (données pondérées) en France



FQ : mécanisme d'action

➤ Inhibition de la topoisomérase IV et de l'ADN gyrase



➤ **ADN gyrase = topoisomérase de type II (cible principale des Gram -) : 2 SU A** (codées par *gyrA*, cible principale des FQ chez les entérobactéries) + 2 SU B (codées par *gyrB*, cible indirecte des FQ)

➤ **Topoisomérase IV (cible principale des Gram +) : 40% de similitude avec la gyrase.**
Structure tétramérique C₂E₂, codées par *parC* et *parE*

La résistance acquise aux quinolones

Protection de la cible

Plasmidique : QnrA
(QnrB)

Modification de la
cible

Chromosomique :
mutations *gyrA* +++
(*gyrB*) *parC* *parE*

Détoxification de l'ATB

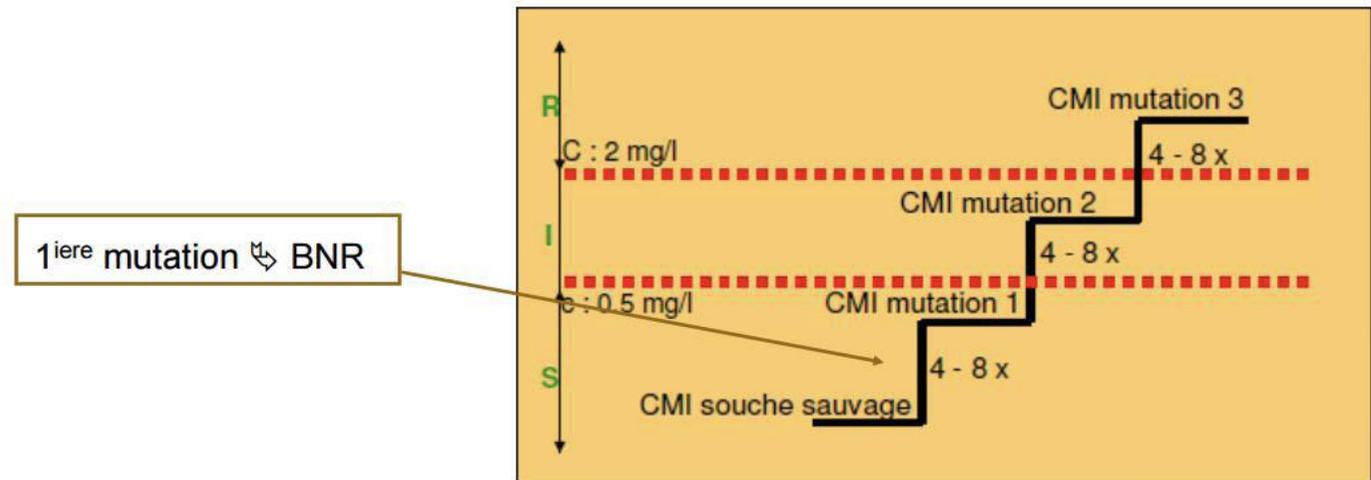
Plasmidique :
AAC(6')Ib-cr

La résistance acquise aux quinolones

Modification de la
cible

Chromosomique :
mutations *gyrA*, *gyrB*
parC, *parE*

- **Mutations dans le QRDR principalement** (Quinolone Resistance Determining Region)
- Mutations dans l'ADN gyrase :
 - *gyrA* +++ (plus rarement *gyrB*)
 - 2 mutations dans *gyrA* entraînent un niveau de R plus élevé
- Mutations dans la **Topoisomérase IV** :
 - *parC* +++ (plus rarement *parE*)
 - Cible secondaire chez les entérobactéries, principale chez les Gram +



Évolution progressive des résistances se fait par **mutations successives**

Chaque marche représente une mutation spontanée qui multiplie par 4 à 8 x CMI

- Résistance multi-étapes par paliers :
 - Augmentation de la R avec le nombre de mutations
 - Chez les entérobactéries : 1 mutation dans *gyrA* suffit pour entrainer résistance à l'A. nalidixique
 - 2 mutations → Ofloxacine R
 - 3 mutations → Ciprofloxacine R

Toute prise antérieure de FQ confère un risque individuel plus élevé d'être infecté par des bactéries résistantes aux FQ

Ne pas prescrire une Fluoroquinolone

- En traitement empirique (sauf pyélonéphrite ambulatoire, neutropénie fébrile ambulatoire)
- Si prise de quinolone dans les 6 derniers mois
- R de bas niveau (EB)
- Si un autre antibiotique peut être utilisé
- A une posologie inférieure à celle recommandée
- Pour une durée inférieure à celle recommandée



Points clés– Résistance aux ATB

- 4 mécanismes principaux
 - Modification de l'antibiotique
 - Modification de la cible
 - Imperméabilité
 - Efflux

- Mécanismes différents selon les germes (Gram +/Gram –) et selon les molécules ATB

- Résistances naturelles et Résistances acquises

- Résistances acquises :
épidémiologie variable d'un pays à l'autre → conditionne l'antibiothérapie probabiliste

Comment empêcher la malédiction de 2050 ?

Limiter la pression de sélection

- réduire la consommation
- prendre le bon ATB

Pour l'opinion publique



TACKLING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ON TEN FRONTS



Review on Antimicrobial Resistance

Pour les professionnels de santé

AGIR Plan AP-HP pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Conscient de la menace que représentent les résistances bactériennes aux antibiotiques pour les années à venir, en tant que médecin de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, j'adhère au Plan AP-HP pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

- Je m'engage à :
- ne prescrire un antibiotique qu'en cas d'infection bactérienne supposée ou prouvée;
 - réévaluer au 3^{ème} jour toute prescription d'antibiotique pour :
 - l'arrêter si l'infection bactérienne n'est pas prouvée;
 - le remplacer par un antibiotique plus adapté (spectre plus étroit);
 - le poursuivre pour une durée définie la plus courte possible;
 - prescrire des durées de traitement antibiotique les plus courtes possibles;
 - justifier dans le dossier du patient les rares traitements poursuivis plus de 7 jours;
 - mettre en œuvre une prévention active des infections :
 - vacciner les patients à risque contre le pneumocoque et la grippe;
 - limiter les dispositifs invasifs (perfusions, sondes urinaires...) et réévaluer quotidiennement leur indication;
 - réaliser une friction hydro-alcoolique des mains avant et après chaque contact avec un patient.

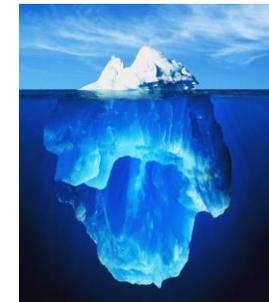


Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



Ralentir la diffusion en renforçant les mesures barrières

→ « Cohorting » des patients porteurs



Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



DISPATCHES

Seagulls and Beaches as Reservoirs for Multidrug-Resistant *Escherichia coli*

Roméo Rocha Simões, Laurent Poiré, João Martins Da Costa, and Patrice Nordmann

A variety of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates, with a high rate of cefotaximase-resistance, were identified in seagull feces from Porto, Portugal, beaches. Beaches may therefore present a risk to the health of migratory birds.



TACKLING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ON TEN FRONTS



Public awareness



Sanitation and hygiene



Antibiotics in agriculture and the environment



Vaccines and alternatives



Surveillance



Rapid diagnostics



Human capital



Drugs



Global Innovation Fund



International coalition for action

Review on Antimicrobial Resistance



Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria

Lydia Yaici ^{a,b}, Marisa Haenni ^{a,*}, Véronique Métayer ^a, Estelle Saras ^a, Ferialle Mesbah Zekar ^b, Meriem Ayad ^c, Abdelaziz Touati ^b, Jean-Yves Madec ^a



mild illness
 severe illness and may lead to death

About **1 in 5** resistant infections are caused by germs from food and animals.

Source: Antibiotic Resistant Threats in the United States, 2013

Learn more about antibiotic resistance and food safety at www.cdc.gov/foodsafety/antibiotic-resistance.html
 Learn more about protecting you and your family from resistant infections at www.cdc.gov/drugresistance/protecting_yourself_family.html

Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



Nombreuses approches (phages, vaccins...)

→ Encore à l'étape de proof of concept

Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



Les missions du CNR :

- Surveillance des clones à succès
- Investigation des épidémies
- Identification de nouveaux mécanismes de résistance
- Evaluation de nouvelles molécules antibiotiques
- ...



Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



Identification rapide des patients porteurs ou infectés

→ développement d'outils rapide de diagnostic

Comment empêcher la malédiction de 2050 ?

MAIS
Encore des impasses
thérapeutiques notamment
pour les métallo- β -
lactamases



Quelques nouvelles
molécules récentes,
nouveaux inhibiteurs de β -
lactamases

Comment empêcher la malédiction de 2050 ?



TACKLING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ON TEN FRONTS



Public awareness



Sanitation and hygiene



Antibiotics in agriculture and the environment



Vaccines and alternatives



Surveillance



Rapid diagnostics



Human capital



Drugs



Global Innovation Fund



International coalition for action

Review on Antimicrobial Resistance

ANTIBIOTIC RESISTANCE
WHAT YOU CAN DO

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.



- 1 Only use antibiotics when prescribed by a certified health professional.
- 2 Always take the full prescription, even if you feel better.
- 3 Never use left over antibiotics
- 4 Never share antibiotics with others
- 5 Prevent infections by regularly washing your hands, avoiding contact with sick people and keeping your vaccinations up to date

www.who.int/drugresistance
#AntibioticResistance

World Health Organization



Merci de votre attention !

Questions ?

