

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES LES TYPES

Pr. A. Philippon
Faculté de Médecine Paris Descartes



Nos ancêtres les Gaulois

[Suivante](#) >>



Marcellus jette ses armes devant César, Peinture de L. Royer, 1888.



LA PRESCRIPTION UN ACTE PAS SI SIMPLE

Quel antibiotique choisir pour une infection urinaire aigue chez une jeune femme ?

- Vos connaissances
 - Le visiteur médical
 - Le Vidal
 - Le référentiel
 - L'antibiogramme



- 1 Vos connaissances

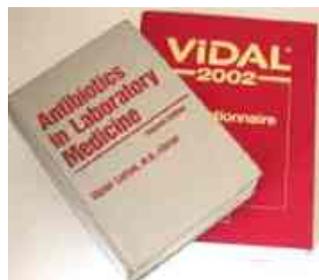
en fait votre expérience selon votre pratique quotidienne



- 2 Le visiteur médical



- 3 Le Vidal





FICHE PAR MEDICAMENT

☆ CLAMOXYL® formes injectables amoxicilline

FORMES et PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IM à 1 g ; Flacon + ampoule de solvant (5 ml), boîte unitaire.
Poudre et solvant pour solution injectable IM à 500 mg ; Flacon + ampoule de solvant (5 ml), boîte unitaire.
Poudre pour solution injectable IV à 2 g, 1 g et 500 mg ; Boîtes de 10 flacons.

COMPOSITION

Voie IM :

[DC] INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles (cf Pharmacodynamie) :

[PP] PHARMACODYNAMIE

Antibiotique antibactérien de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines (J : anti-infectieux). Le spectre antibactérien naturel de l'amoxicilline est le suivant :

- Espèces habituellement sensibles (CMI \leq 4 μ g/ml) : Plus de 90 % des souches de l'espèce sont sensibles (S).
Streptocoques A, B, C, F, G ; Streptococcus bovis ; Streptocoques non groupables ; Streptococcus pneumoniae pénicilline-sensible ; Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes ; Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, eikenella ; Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, clostridium sp, Propionibacterium acnes, peptostreptococcus, actinomyces ; leptospires, borrelia, treponema ; Salmonella typhi, eubacterium, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Helicobacter pylori*.

espèces inconstamment sensibles..... E. coli
R > 10%

SPECTRE DE L'AMOXICILLINE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S \leq 4 mg/l et R > 16 mg/l ;

CMI pneumocoque : S \leq 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (à titre provisoire).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

SPECTRE DE L'AMOXICILLINE

ESPECES SENSIBLES :

- Aérobie à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* (50 - 80 %), *Streptococcus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae* (15 - 35 %).
- Aérobie à Gram - : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bordetella pertussis*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Escherichia coli* (30 - 50 %), *Haemophilus influenzae* (20 - 35 %), *Haemophilus para-influenzae* (10 - 20 %), *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis* (10 - 40 %), *Salmonella* (0 - 40 %), *Shigella* (0 - 30 %), *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio cholerae*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella* (60 - 70 %), *Propionibacterium acnes*, *Veillonella*.
- Autres : *Bartonella*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*.

ESPECES MODEREMENT SENSIBLES (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobie à Gram + : *Enterococcus faecium* (40 - 80 %).

SPECTRE DE L'AMOXICILLINE

ESPECES RESISTANTES :

- Aérobie à Gram + : *Staphylococcus*.
- Aérobie à Gram - : *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Yersinia enterocolitica*.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*.
- Autres : *Chlamydia*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

JUIN 2008

Recommandations de bonne pratique

- 4 Le référentiel



DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES CHEZ L'ADULTE :

- cystite aiguë simple
- cystite compliquée
- cystite récidivante
- pyélonéphrite aiguë simple
- pyélonéphrite aiguë compliquée
- prostatite aiguë
- infections urinaires de la femme enceinte

Choix des AB selon la prévalence de la résistance acquise des germes habituellement retrouvés

Escherichia coli, *Staphylococcus saprophyticus*

CYSTITE AIGUË SIMPLE

Examen recommandé : bandelette urinaire (BU).

• **Traitement probabiliste :**

- en 1^{ère} intention : fosfomycine trométamol, en dose unique ;
- en 2^{ème} intention :
 - nitrofurantoïne, pendant 5 jours,
 - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) en dose unique ou pendant 3 jours.

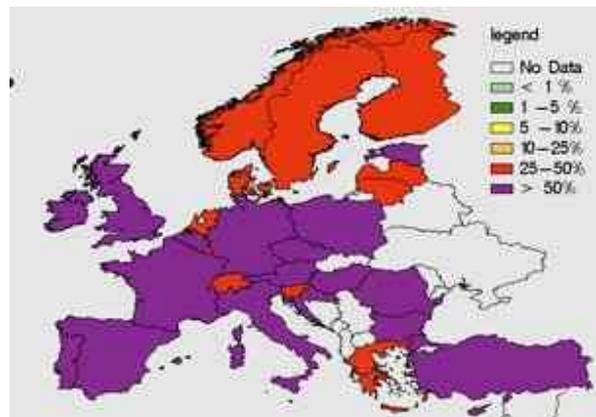
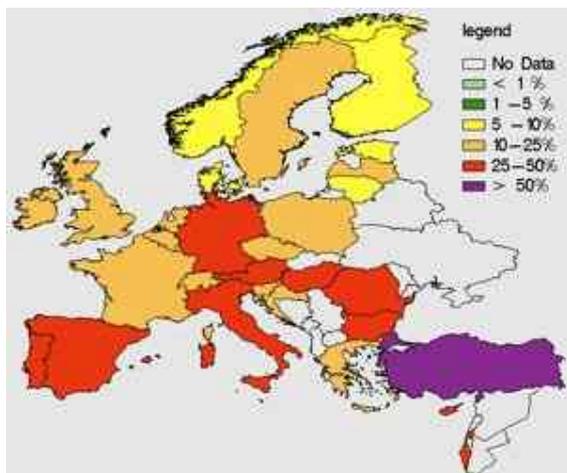
EARSS

European Antimicrobial Resistance Surveillance System

E. coli 2007

Résistance (%)

Aminopénicillines



Fluoroquinolones



5 L'Antibiogramme

Définition: détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Terme contracté par analogie avec l'hémogramme. Examen quotidien de laboratoire, en particulier hospitalier pas toujours nécessaire (cf spectre)

Nom : XXXXXXXXXX
Examen N° 205118453 du 21/03/05
demandeur: Pneumologie Strauss

SERVICE DE
BACTERIOLOGI
COCHIN

Antibiogramme

Acide nalidixique	R
Amikacine	S
Aztréonam	S
Céfalotine	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	I
Ceftazidime	S
Ciprofloxacine	S
Colistine	S
Fosfomycine	S
Gentamicine	S
Imipénème	S
Norfloxacine	I
Péfloxacine	I
Pipéracilline	S
Pipéracilline + tazobactam	S
Ticarcilline	S
Ticarcilline + acide clavulanique	S
Tobramycine	S

Qu'en pensez-vous ?

Antibiogramme

Acide nalidixique	R
Amikacine	S
Aztréonam	S
Céfalotino	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	I
Ceftazidime	S
Ciprofloxacine	S
Colistine	S
Fosfomycine	S
Gentamicine	S
Imipénème	S
Norfloxacine	I
Péfloxacine	I
Pipéracilline	S
Pipéracilline + tazobactam	S
Ticarcilline	S
Ticarcilline + acide clavulanique	S
Tobramycine	S

Qu'en pensez-vous ?

1/ 6 Antibiotiques inutiles

2/ Les classer par famille pour la détection de phénotypes de résistance

Un exemple d'antibiogramme

ANTIBIOGRAMME DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Résultats bruts

	N°	N°	
<u>β-LACTAMINES</u>			
TICARCILLINE.....	S	R	TICARPEN- Cout/24H: 26E.
TICARCILLINE+AC. CLAV	S	S	CLAVENTIN- Cout/24H: 26E.
PIPERACILLINE.....	S	I	PIPERILLINE- Cout/24h: 7,9E.
PIPERACILLINE + TAZO	S	S	TAZOCILLINE- Cout/24H:39,5E(12g)-52,5E(
CEFTAZIDIME.....	S	S	FORTUN- Cout/24H: 38,5E(3g) -77E(6g).
CEFEPIME.....	S	S	AXEPIN- Cout/24H: 36E(4g) - 54E(6g).
AZTREONAM.....	S	S	AZACTAM- Cout/24H: 41E(3g) -82E(6g).
IMIPENEME.....	S	S	TIENAM- Cout/24H: 68E(3g) -90E(4g).
<u>AMINOSIDES</u>			
GENTAMICINE.....	S	R	GENTALLINE- Cout/24H: 0,42E(240mg).
TOBRAMYCINE.....	S	R	NEBCINE- Cout/24H: 4E(210mg) -7E(350mg)
AMIKACINE.....	S	S	AMIKACINE- Cout/24H: 5,43E(1g).
<u>QUINOLONES</u>			
PEFLOXACINE.....	I	I	PEPLACINE- Cout/24H: 2E(PO) ; 19E(IV).
CIPROFLOXACINE.....	S	S	CIFLOX- 2E(PO) ; 24,5E(0,4g)-33,4E(0,6g)
<u>DIVERS</u>			
COLISTINE.....	S	S	COLIMYCINE- Cout/24H: 1,5E.
FOSFOMYCINE.....	S	S	FOSFOCINE- Cout/24H: 33E(12g)-44E(16g).

Validation: Dr. A. GRAM

Un exemple d'antibiogramme

Nom : ██████████
 Examen N° 205118453 du 21/03/05
 demandeur: Pneumologie Strauss

SERVICE DE
 BACTERIOLOGI
 COCHIN

ANTIBIOGRAMME DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA Résultats après interprétation

	N°	N°	
β-LACTAMINES			
TICARCILLINE.....	S	R	TICARPEN- Cout/24H: 26E.
TICARCILLINE+AC. CLAV	S	S	CLAVENTIN- Cout/24H: 26E.
PIPERACILLINE.....	S	R	PIPERILLINE- Cout/24h: 7,9E.
PIPERACILLINE + TAZO	S	S	TAZOCILLINE- Cout/24H:39,5E(12g)-52,5E(
CEFTAZIDIME.....	S	S	FORTUM- Cout/24H: 38,5E(3g) -77E(6g).
CEFEPIME.....	S	S	AXEPIN- Cout/24H: 36E(4g) - 54E(6g).
AZTREONAM.....	S	S	AZACTAM- Cout/24H: 41E(3g) -82E(6g).
IMIPENEME.....	S	S	TIENAM- Cout/24H: 68E(3g) -90E(4g).
AMINOSIDES			
GENTAMICINE.....	S	R	GENTALLINE- Cout/24H: 0,42E(240mg).
TOBRAMYCINE.....	S	R	NEBCINE- Cout/24H: 4E(210mg) -7E(350mg)
AMIKACINE.....	S	S	AMIKACINE- Cout/24H: 5,43E(1g).
QUINOLONES			
PEFLOXACINE.....	I	R	PEPLACINE- Cout/24H: 2E(PO) ; 19E(IV).
CIPROFLOXACINE.....	S	S	CIFLOX- 2E(PO) ; 24,5E(0,4g)-33,4E(0,6g)
DIVERS			
COLISTINE.....	S	S	COLINYCINE- Cout/24H: 1,5E.
FOSFOMYCINE.....	S	S	FOSFOCINE- Cout/24H: 33E(12g)-44E(16g).

Validation: Dr. A. GRAM



Société Française de Microbiologie

Association reconnue d'Utilité Publique, Décret du 17 Mai 1952 (J.O. n° 113)

Catégorie clinique : S, I, R

1/ SENSIBLE: Les souches catégorisées S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), rédigé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

2/ RESISTANT: Les souches catégorisées R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

<http://www.sfm.asso.fr/>

Catégorie clinique : I

3/ INTERMEDIAIRE: Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches :

- peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, avec pour conséquence leur classement dans la catégorie S. Cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;
- peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement dans la catégorie R, mais suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations locales ou posologies accrues) ;

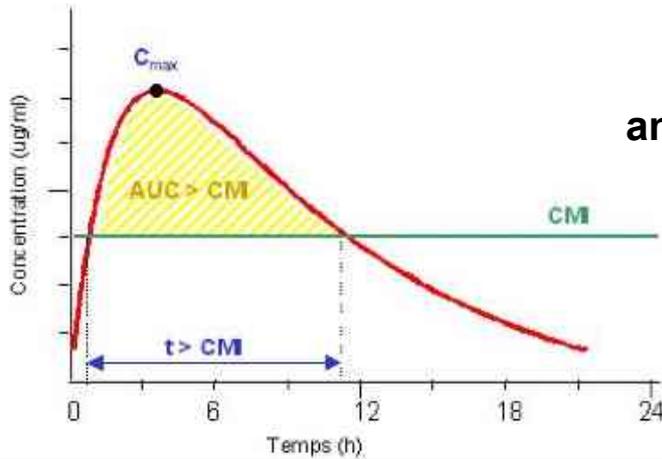
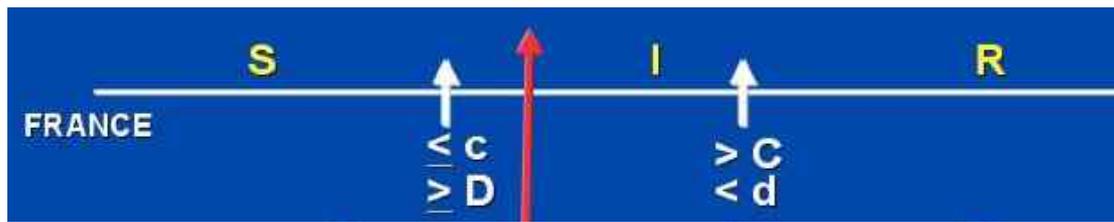
La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

Concentrations (c, C) et des diamètres critiques (D, d) définies pour chaque antibiotique établies selon plusieurs paramètres :

- la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour des populations de souches définies et appartenant à chacune des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine
- les concentrations humorales et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et des résultats obtenus *in vivo* (essais cliniques)
- la variabilité statistique des méthodes utilisées pour mesurer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition.

**Antibiogramme =
catégorisation en S, I, R**

bornes ou C ou D critiques

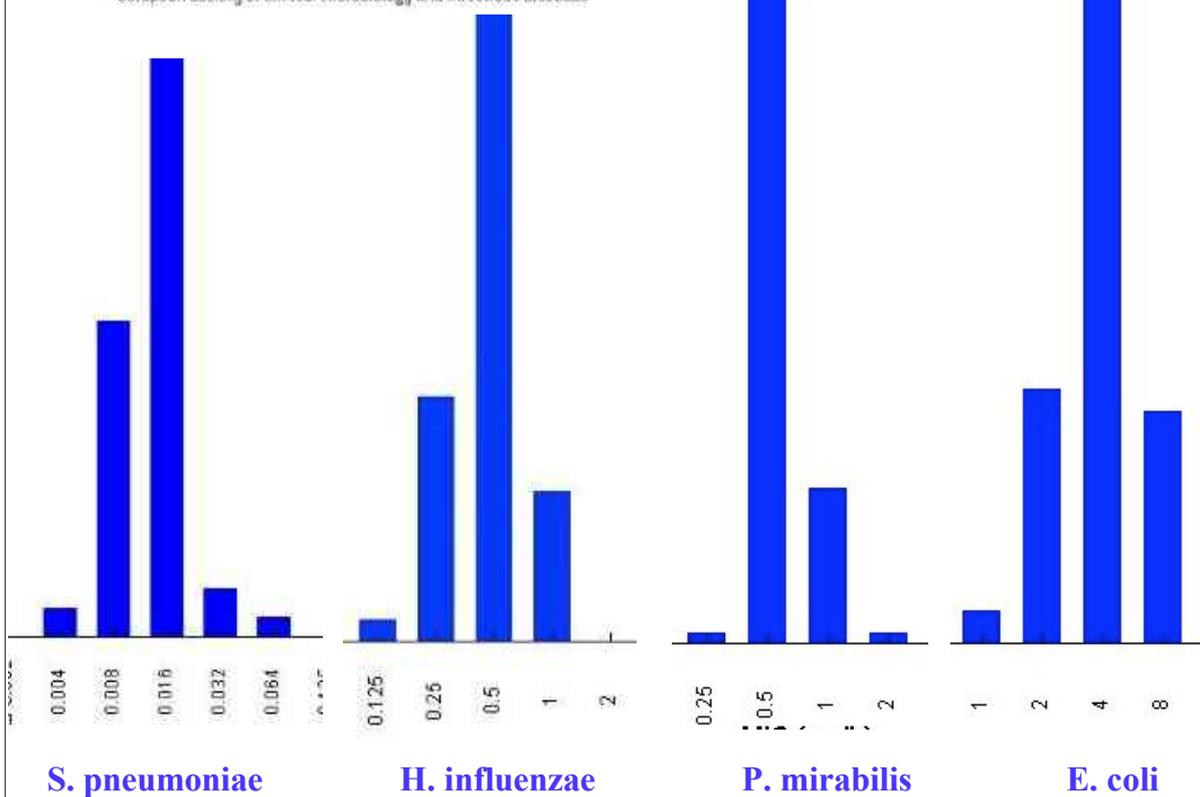


amoxicilline : ≤ 2 et > 8 mg/l

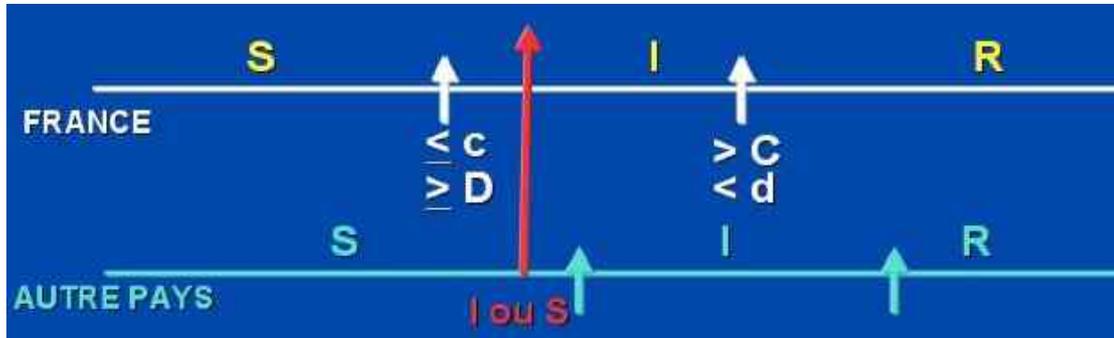
0,016	= S
0,5	
4	

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Distribution des CMI pour l'amoxicilline



Concentrations critiques (c, C) et diamètres critiques (D, d)



« Break-points » : standardisation internationale

 **EUCAST** EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Organization
Clinical breakpoints
Expert rules

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST

<http://www.eucast.org/>

 **CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE**



Shop News & Events Membership Committees Forums Standards Activities Volunteer

<http://www.clsi.org/>



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

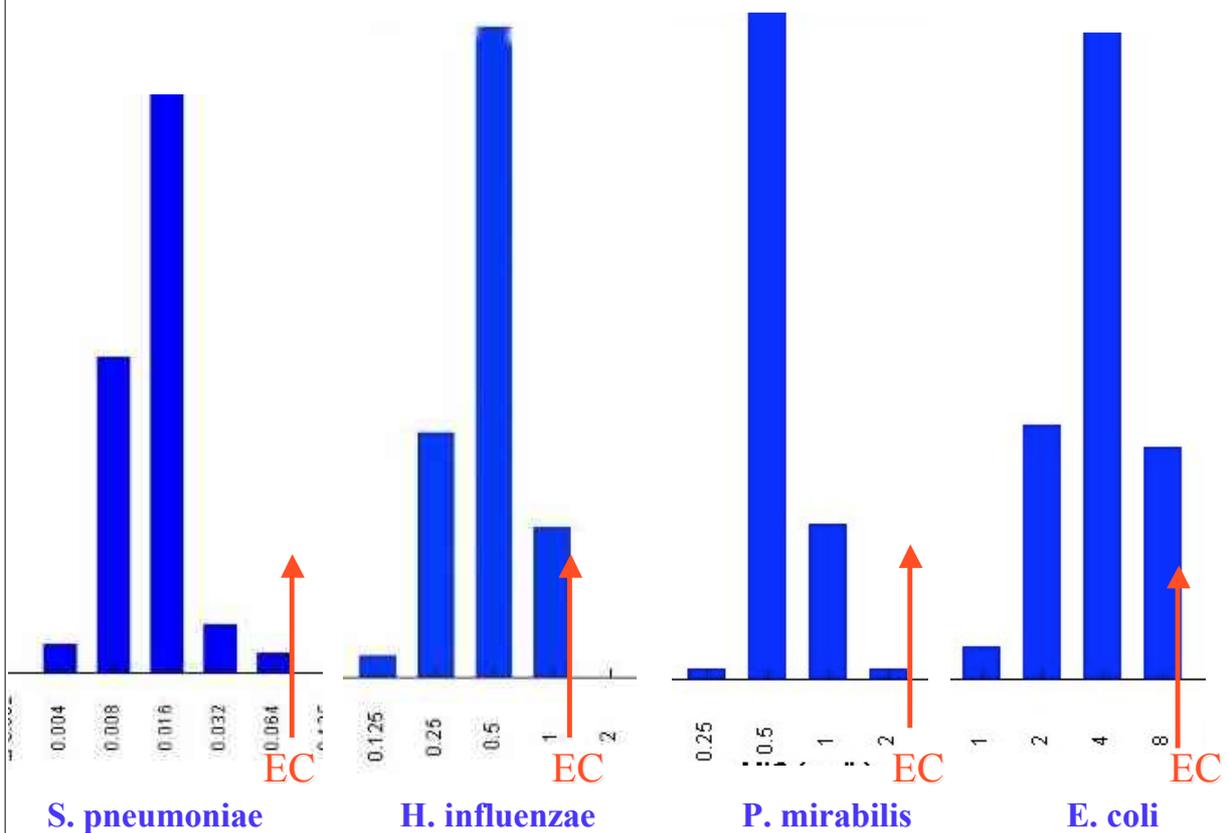
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Amoxicilline

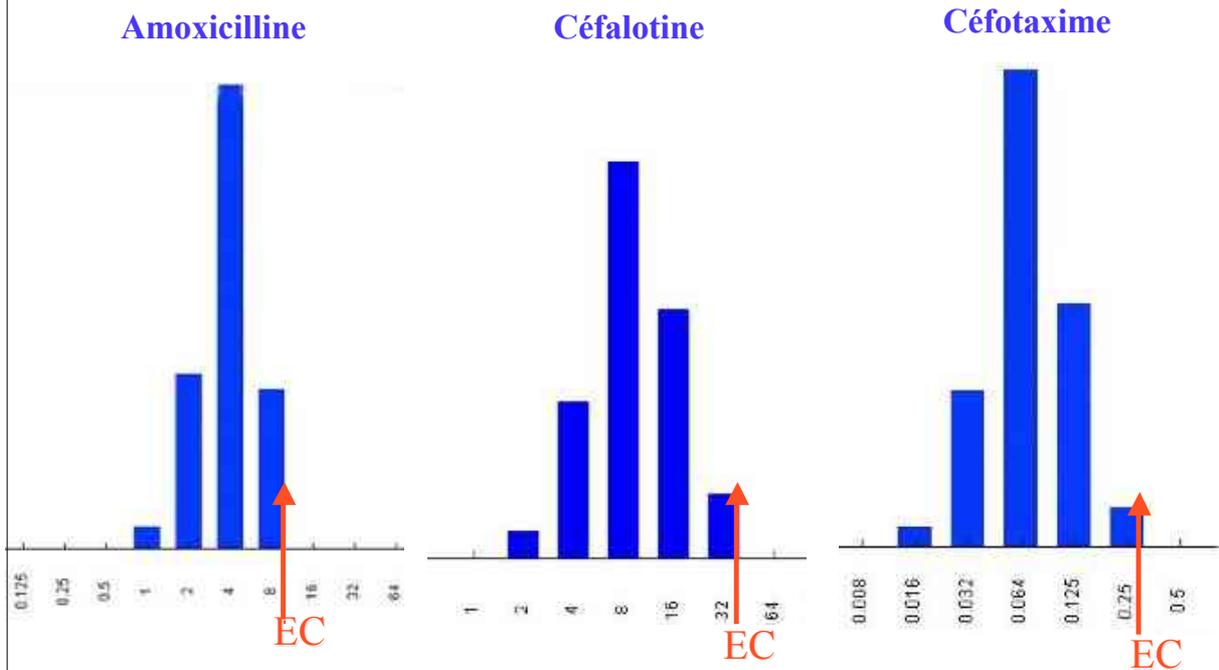
	c	C	EC
Streptococcus pneumoniae	$\leq 0,5$	> 2	$\leq 0,064$
Haemophilus influenzae	≤ 1	> 1	≤ 1
Proteus mirabilis		> 8	≤ 2
Escherichia coli		> 8	≤ 8

EC = epidemiological cut off

Distribution des CMI pour l'amoxicilline



« Epidemiological cutt off »



« cut-off value » sépare pour chaque couple espèce-antibiotique, la population des souches sauvages de celles porteuses d'un ou plusieurs mécanismes de résistance acquise



	Céfotaxime	c	C	c	C
Streptococcus pneumoniae (hors méningite)	$\leq 0,5$	> 2	≤ 1	≥ 4	
Saphylococcus aureus	- a	-	≤ 8	≥ 64	
Haemophilus influenzae	$\leq 0,12$		≤ 2		
Entérobactéries	≤ 1	> 2	≤ 8	≥ 64	CAZ

a, voir la réponse par rapport à la méticilline



Pourquoi toutes ces précautions lors de la prescription ?????

Toutes ces aides à la prescription sont devenues nécessaires à cause de la **résistance acquise** aux antibiotiques qui peut avoir des expressions très variables et dont les implications en clinique peuvent être graves.

Celle-ci constitue maintenant dans de très nombreux pays, un **problème de santé publique majeur** qu'il convient de mieux maîtriser.

Diverses mesures sont, de plus en plus, mises en œuvre dans divers pays.

nature

Vol 451, 21 February 2008 | doi:10.1038/nature06536

LETTERS

Global trends in emerging infectious diseases

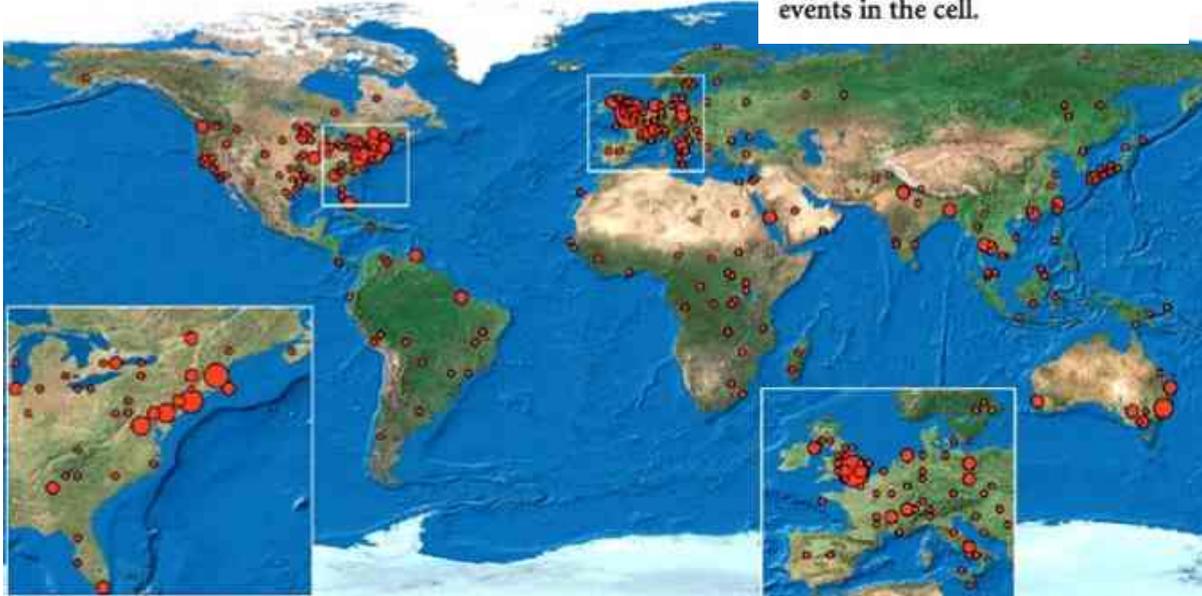
Kate E. Jones¹, Nikkita G. Patel², Marc A. Levy³, Adam Storeygard^{3†}, Deborah Balk^{3†}, John L. Gittleman⁴ & Peter Daszak²

(1940-2004)

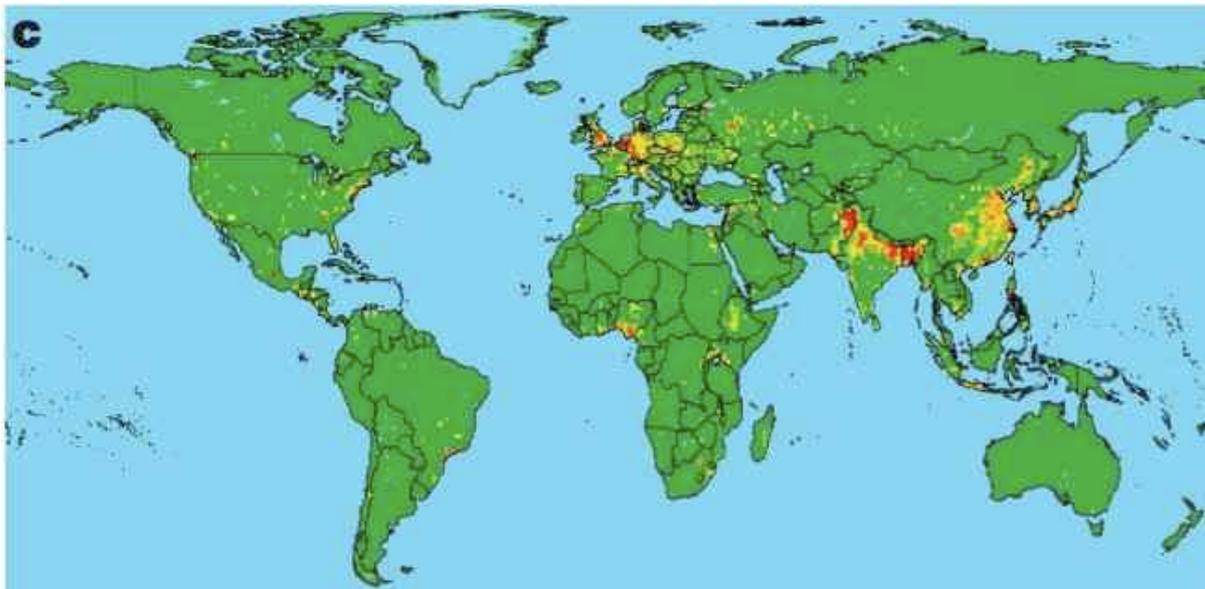
Exemple : Emergence de pathogènes résistants aux antibiotiques

Figure 2 | Global richness map of the geographic origins of EID events from 1940 to 2004. The map is derived for EID events caused by all pathogen types. Circles represent one degree grid cells, and the area of the circle is proportional to the number of events in the cell.

No. of EID events *1 ● 2-3 ● 4-5 ● 6-7 ● 8-11



Emergence de pathogènes résistants aux antibiotiques



RAPPEL SUR LA RESISTANCE

- **1945 - 1975** : Evoquer les problèmes de la résistance des bactéries aux antibiotiques suscitait peu d'intérêt auprès du monde médical. La **résistance** n'était surtout évoquée que lors d'un **échec clinique**

Il est vrai que la découverte continue de nouveaux antibiotiques quelquefois au spectre limité (**résistance naturelle**) rendait la menace peu crédible.

L'hygiène était même en voie de disparition dans les hôpitaux compte tenu du succès des antibiotiques

Cependant les microbiologistes ressentaient les menaces de la **résistance acquise** des bactéries

Caractéristiques de la résistance acquise chez les bactéries

1/ Emergence rapide de qq souches résistantes après leur introduction

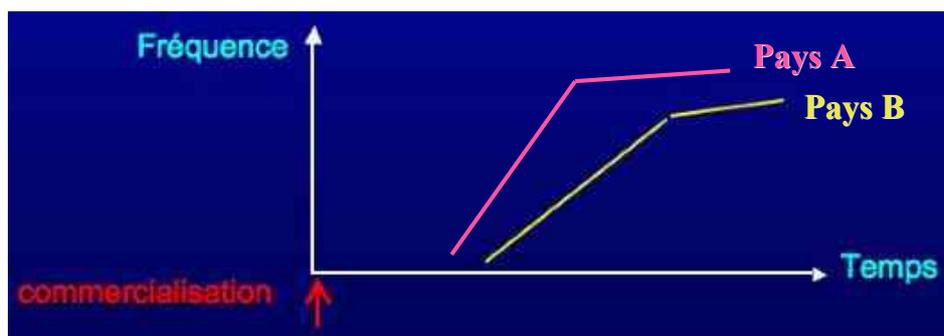
Mise sur le marché

Pénicilline G (1942)
Méticilline (1961)
Ampicilline (1962)
Céphalosporines 3G (1980)

Résistance découverte

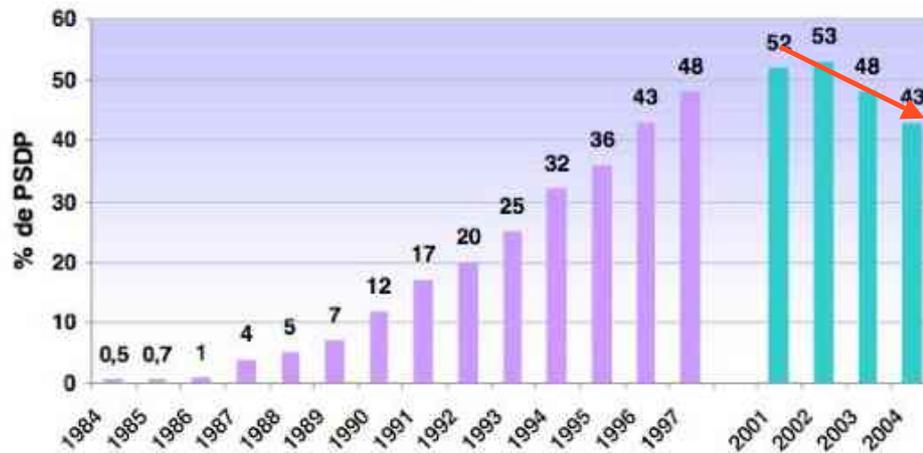
Staphylocoque doré (1943)
Staphylocoque doré (1962)
Entérobactéries (1964)
Entérobactéries (1981)

2/ Fréquence souvent en rapide augmentation, variable selon l'antibiotique Mais aussi l'espèce bactérienne



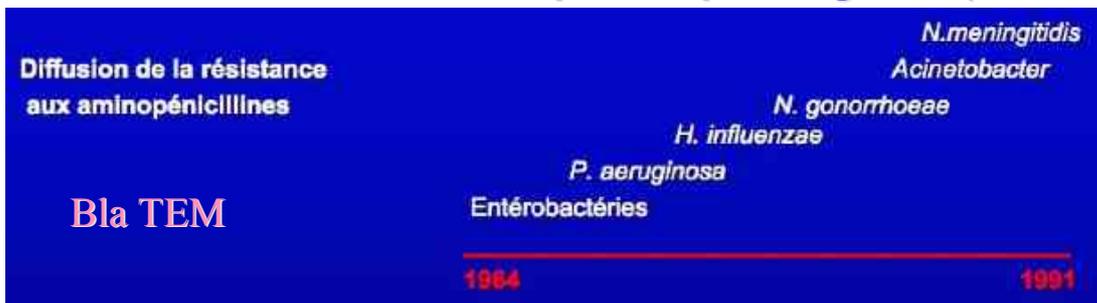
Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques

S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France (CNRP)



www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/.../7_pneumocoques.pdf

3/ Résistance avec diffusion épidémique de gènes (sauf FQ)



Résistance extrachromosomique, plasmidique, transposable.....

4/ Addition de mécanismes de résistance, donc les bactéries sont devenues de plus en plus résistantes (BMR).

!

Résistance croisée et associée

5 / Résistance modulable par évolution: B-Lactamases BLSE, IRT



Résistance chromosomique, constitutive.....



**Les nuages s'accumulent.....
Depuis les années 85.....**

APUA
ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS

Consumer Information Prescriptions Information Research & Surveillance

CDC expands campaign against overuse of antibiotics

June 1, 2009
Web posted at 5:57 p.m. EDT (21:57 GMT)
From staff reports

ATLANTA (CNN) — In an effort to fight drug resistant bacteria, the U.S. Centers for Disease Control and Prevention is expanding its campaign to reduce the number of unnecessary antibiotic prescriptions.

This Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance (Action Plan) was developed by The Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. The Task Force, created in 1999, is co-chaired by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Food and Drug Administration (FDA), and the National Institutes of Health (NIH) and also includes the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centers for Medicare Medicaid Services (CMS), the Health Resources and Services Administration (HRSA), the Department of Agriculture (USDA), the Department of Defense (DoD), the Department of Veterans Affairs (VA), and the Environmental Protection Agency (EPA).

**Restriction des prescriptions
médicales (USA)**

Problème de santé publique

RESISTANCE : TYPES

**clinique
naturelle
acquise
croisée
génétique
chromosomique
extrachromosomique
plasmidique
transposable
associée
inductible
constitutive
bas niveau/haut niveau**

RESISTANCE CLINIQUE

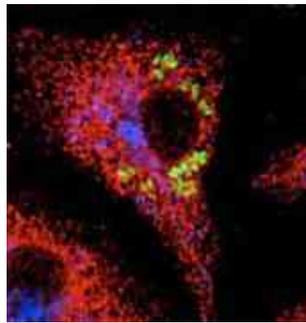
= expression de la résistance in vivo par l'échec thérapeutique

Exemples de discordance In Vitro - In Vivo

1/ *Enterococcus faecalis* S in vitro au C3G

2/ *Klebsiella pneumoniae* S in vitro aux uréidopénicillines (PIP)

3/ *Brucella* S in vitro aux pénicillines A, aminosides



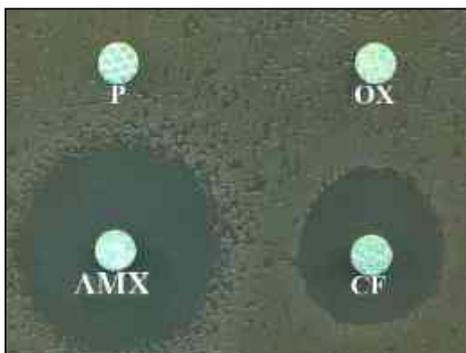
RESISTANCE NATURELLE Syn. R. intrinsèque

Existence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, donc propres à l'espèce. Elle **permet de définir le spectre** clinique d'un antibiotique.

Exemple 1 : les macrolides comme l'érythromycine n'est pas active vis-à-vis des Bacilles à Gram -

Exemple 2 : les quinolones ne sont pas actives vis-à-vis des Gram +

Exemple 3 : Pénicilline G (P) et oxacilline (OX) sont à spectre étroit, PAS Amoxicilline (AMX) et Céfalotine (CF)



Escherichia coli
Antibiogramme (Diffusion)

CONSEQUENCES

- Intérêt taxonomique de l'antibiogramme
- Choix précis des antibiotiques à tester

Exemple de l'entérocoque (*Streptococcus faecalis*)

Liste standard	
<i>Staphylococcus</i> spp. [§]	<i>Enterococcus</i> spp. [§]
Pénicilline G	Ampicilline
Oxacilline	Gentamicine
Céfoxitine ou Moxalactam	Nitrofuranes
Gentamicine	Vancomycine (H)
Erythromycine	Teicoplanine (H)
Lincomycine	
Pristinamycine ou Quinupristine-dalfopristine (H)	
Fluoroquinolones	
Acide fusidique	
Cotrimoxazole	

RESISTANCE ACQUISE

Acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible

EXEMPLES

Staphylococcus aureus Pénicilline G 90% des souches R

Escherichia coli Pénicillines A 50-60% des souches R

Pseudomonas aeruginosa Pénicillines C/U 40-90% des souches

Connaître la prévalence par :

- . Pays
- . Espèce
- . Homme, animal
- . Type d'infection



MENU

<http://www.onerba.org/>

Bactéries

Campylobacter jejuni
Campylobacter spp.
Citrobacter freundii
Citrobacter koserii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Antibiotiques

Acide fusidique
Acide nalidixique
Acide oxolinique
Acide pipémidique
Amikacine
Amoxicilline
Amoxicilline + acide

Microbiologistes d'Ile de France Escherichia coli

REUSSIR Escherichia coli

REUSSIR Escherichia coli

REUSSIR Escherichia coli

Microbiologistes d'Ile de France Escherichia coli

RESSABO Escherichia coli



The European Antimicrobial Resistance Surveillance System

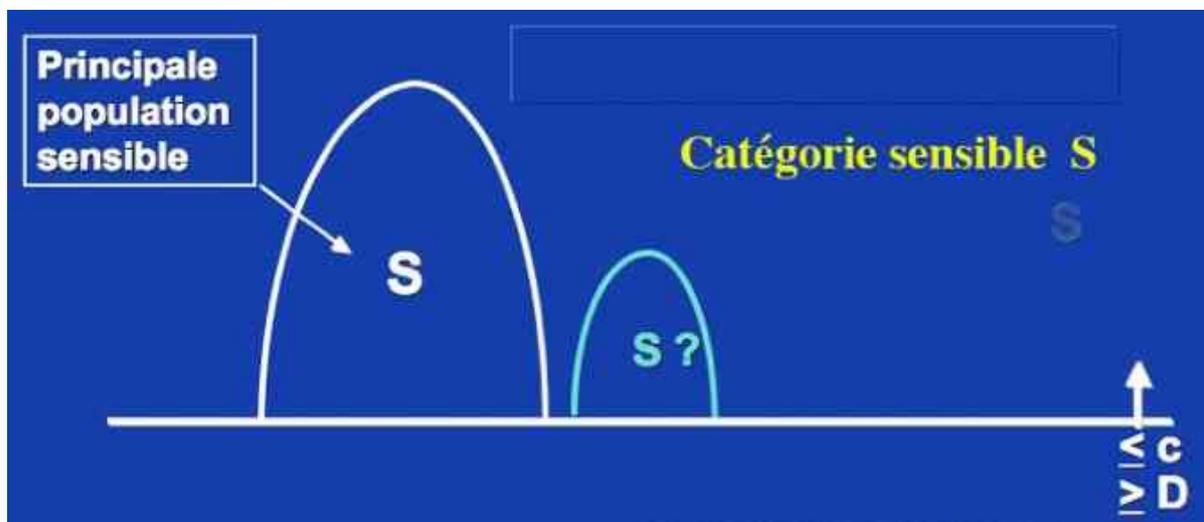
EARSS is a European wide network of national surveillance systems, providing reference data on antimicrobial resistance for public health purposes. This network receives funding from the European Commission's Directorate-General for Health and Consumer Affairs (DG SANCO).

<http://www.rivm.nl/earss/>

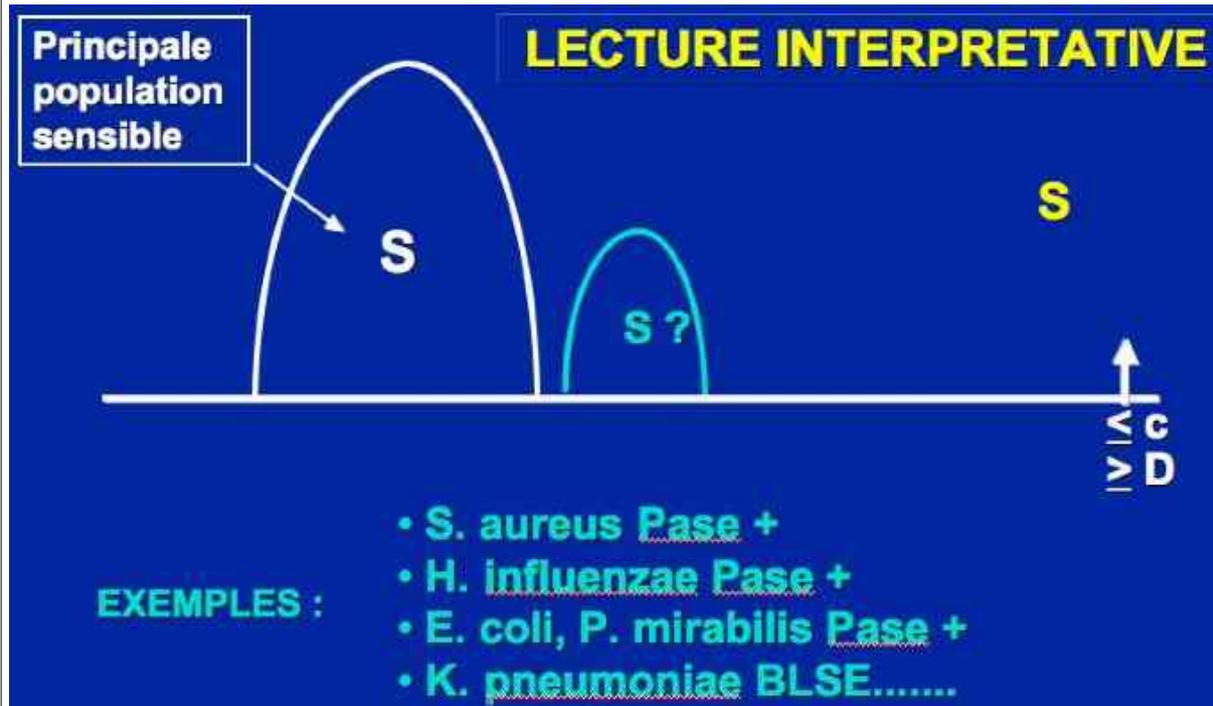
RESISTANCE GENETIQUE

Modification du patrimoine génétique entraînant des augmentations limitées de CMI (X 3-5), souvent peu apparente

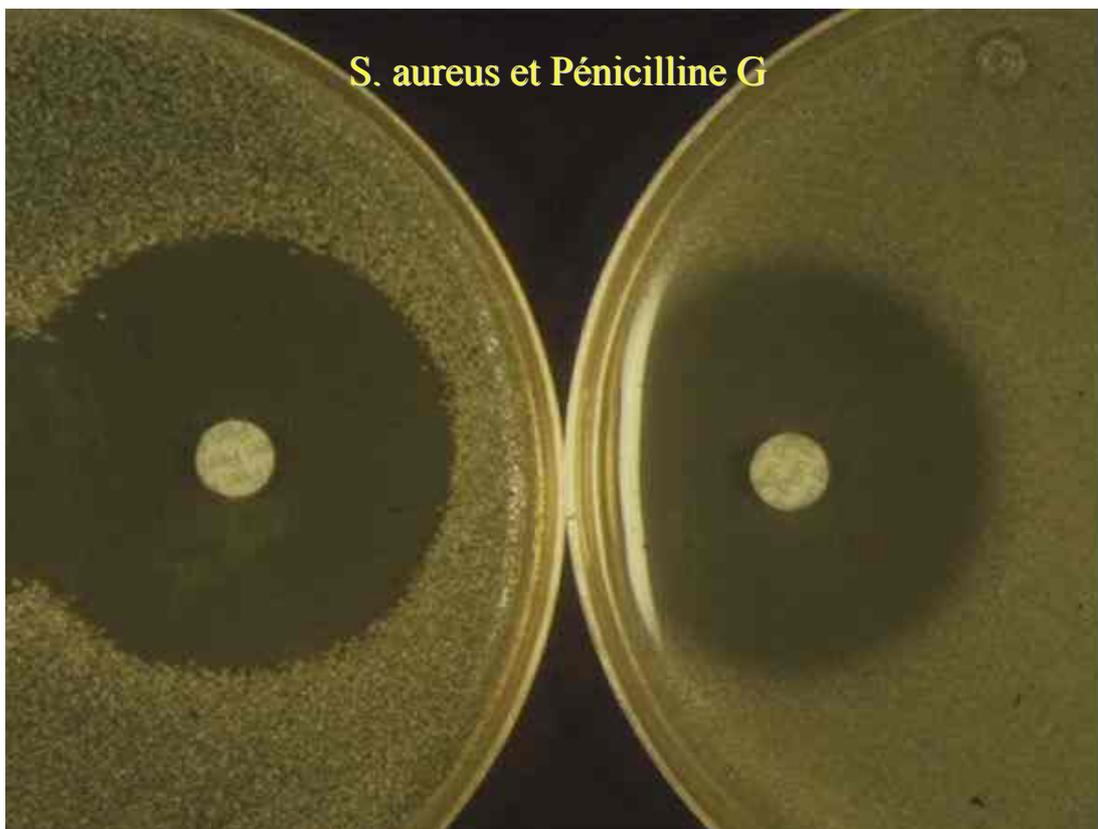
De légères modifications du patrimoine génétique d'une bactérie peuvent entraîner une **moindre sensibilité** à un antibiotique ou plusieurs de la même famille ou de plusieurs selon le mécanisme. Celles-ci sont révélées lors de la détermination de CMI ou par une diminution des diamètres d'inhibition (antibiogramme par diffusion/méthode des disques). L'échec clinique n'est souvent pas encore rapporté.



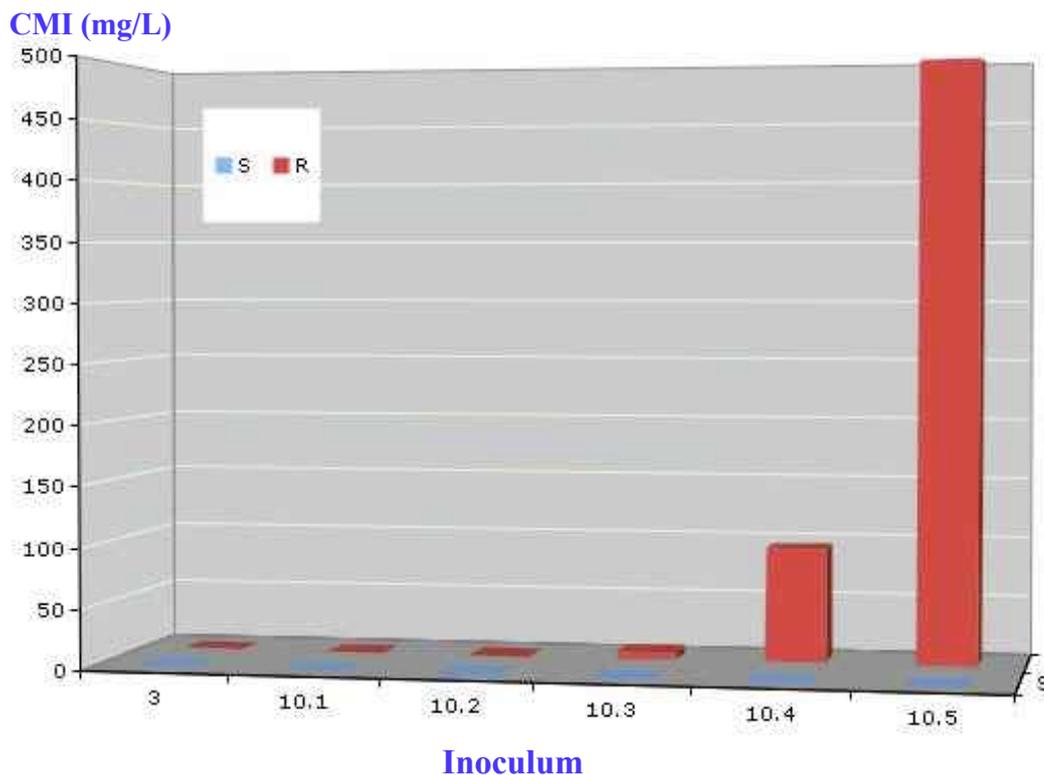
CONSEQUENCE 1



EFFET INOCULUM



VARIATIONS DE LA CMI ET INOCULUM



RESISTANCE CROISEE

Fait référence au spectre d'inactivation lié à un **même mécanisme de résistance** vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe → lecture interprétative de l'antibiogramme



Exemple 1

. Les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont naturellement de phénotype "pénicillinase de bas niveau" avec une résistance à l'amoxicilline et à la ticarcilline.

. La résistance est croisée entre aminopénicillines (ampicilline, métampicilline.... entre carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline).

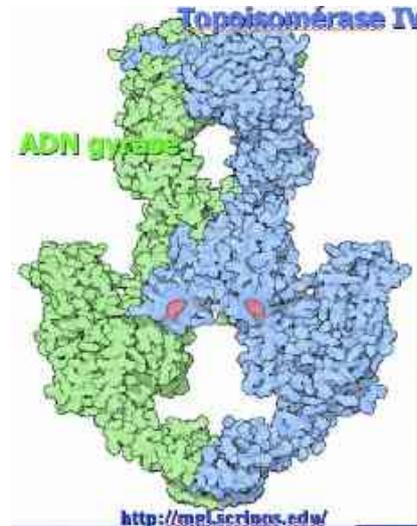
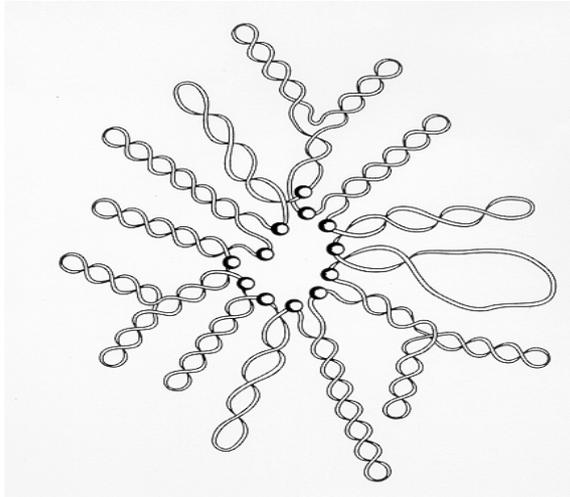
Exemple 2

. Si *Staphylococcus aureus* méticilline-R (SARM), la résistance est croisée entre toutes les β -lactamines, quelle soit la valeur de CMI (in vitro).

RESISTANCE CHROMOSOMIQUE

Résistance liée au chromosome. Il s'agit souvent d'expliquer le **déterminisme génétique** d'une résistance naturelle ou acquise dont le ou les gènes est ou sont liés au chromosome (mutation)

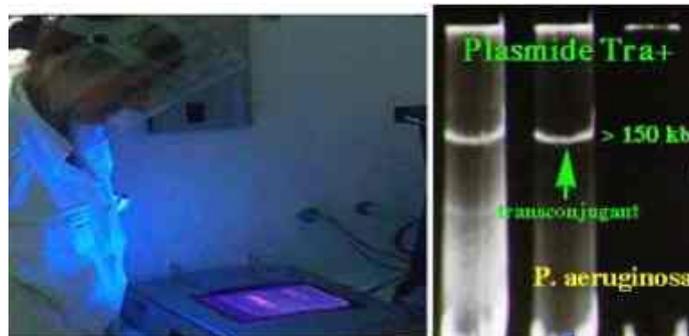
Exemple : *S. aureus* - résistance naturelle aux quinolones



faible affinité de ADN gyrase B (gène *gyrB*)
cf mécanismes de la résistance

RESISTANCE EXTRACHROMOSOMIQUE SYN. PLASMIDIQUE

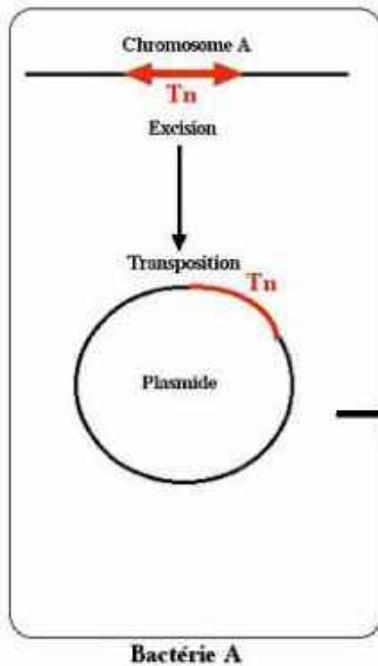
La résistance est liée à la présence d'un fragment d'ADN, le plus souvent en position cytoplasmique et non chromosomique tel un ADN plasmidique révélé après une électrophorèse sur gel (cf ci-dessous):



cf mécanismes de la résistance

Intérêt épidémiologique (TEM) BMR.....

RESISTANCE TRANSPOSABLE



Structure particulière (ADN) localisée sur des transposons (**Tn**) ou éléments génétiques mobiles, situés soit dans le chromosome, soit sur un plasmide.

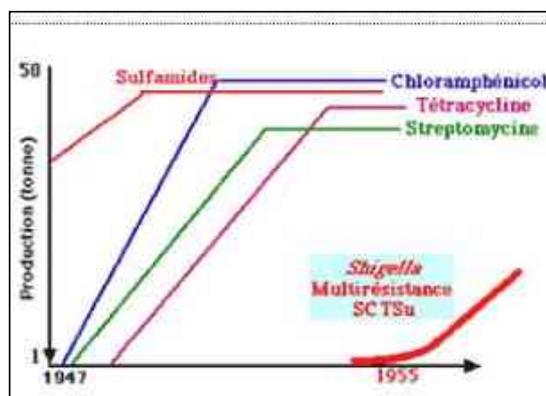
cf mécanismes de la résistance

Intérêt épidémiologique: acquisition et diffusion de gènes au sein du monde bactérien.....

RESISTANCE ASSOCIEE

Résistance médiée par un plasmide porteur de plusieurs gènes de résistance à des antibiotiques de familles différentes (cf résistance plasmidique ou transposable)

Exemple historique : *Shigella* et *E. coli* 1955 au Japon



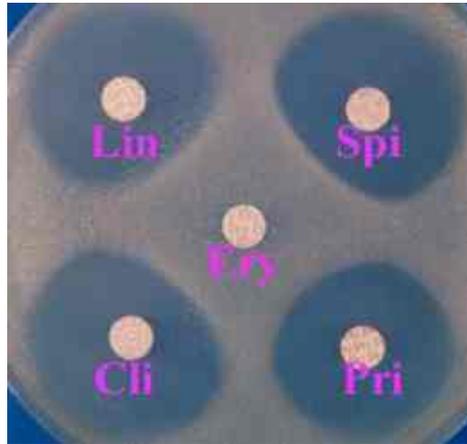
Découverte des RTF= Resistance transfert factor

Intérêt épidémiologique et médical (BMR).....

RESISTANCE INDUCTIBLE

- . expression de la résistance en présence d'un inducteur (AB même famille).
- . diminution de l'activité anti-bactérienne si association de deux antibiotiques de la même famille (un est inducteur et l'autre sensible à cette augmentation de l'expression du mécanisme de résistance)
- . détection simple par la méthode de diffusion = antagonisme (diminution d'activité).

Staphylococcus aureus: Phénotype MLSB inductible



Interprétation pour les antibiotiques du groupe MLS (Macrolides, Lincosamides Synergisites. Association à éviter

RESISTANCE CONSTITUTIVE/DEREPRIMEE

- . modification de l'ADN d'un gène impliqué dans la résistance inductible
- . expression augmentée de la résistance
- . détection facile (méthode de diffusion)

Staphylococcus aureus

Phénotype MLSB inductible



Phénotype MLSB constitutif



E, érythromycine; AZM, azithromycine; L, lincomycine; PT, pristinamycine

lecture interprétative (CA-SFM)

MLS_B - INTERPRETATION

Les interprétations en fonction du mécanisme sont précisées ci-dessous:

Mécanisme R	Macrolides			Lincosamides
	14	15	16	
MLS_B inducible	R	R	S	S
MLS_B constitutive	R	R	R	R

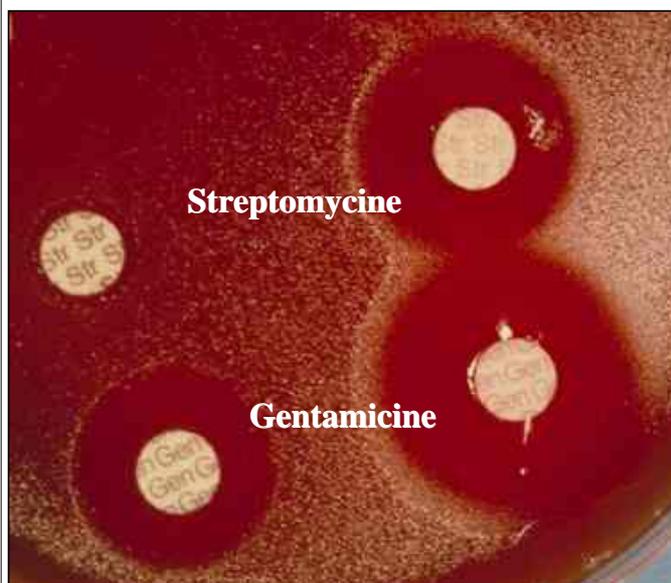
Noyau à 14 atomes : érythromycine, clarithromycine, dirithromycine, oléandomycine, roxithromycine

Noyau à 15 atomes : azithromycine

Noyau à 16 atomes : josamycine, miokamycine, rokitamycine, spiramycine, tylosine.

RESISTANCE DE BAS NIVEAU/HAUT NIVEAU

- . Streptocoques, entérocoques
- . Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides (< 32 mg/L)
- . Synergie possible entre bêta-lactamines - aminosides
- . Résistance acquise de haut niveau (> 128/500 mg/L)
- . Absence de synergie entre bêta-lactamines - aminosides
- . Détection aisée (diffusion, disques hautement chargés)



Charge du disque	
ancien	nouveau
30 µg	500 µg

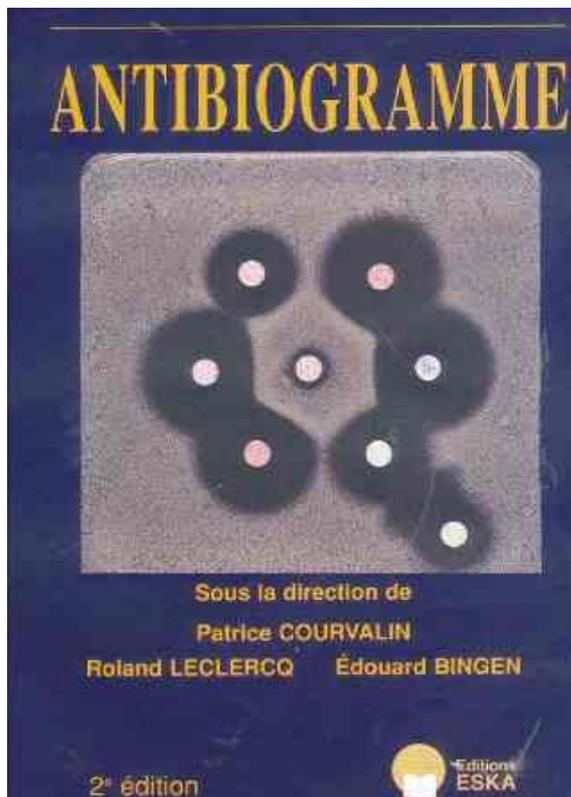
CONCLUSION

La prescription d'un antibiotique doit obéir à des règles strictes prenant en compte des référentiels.....

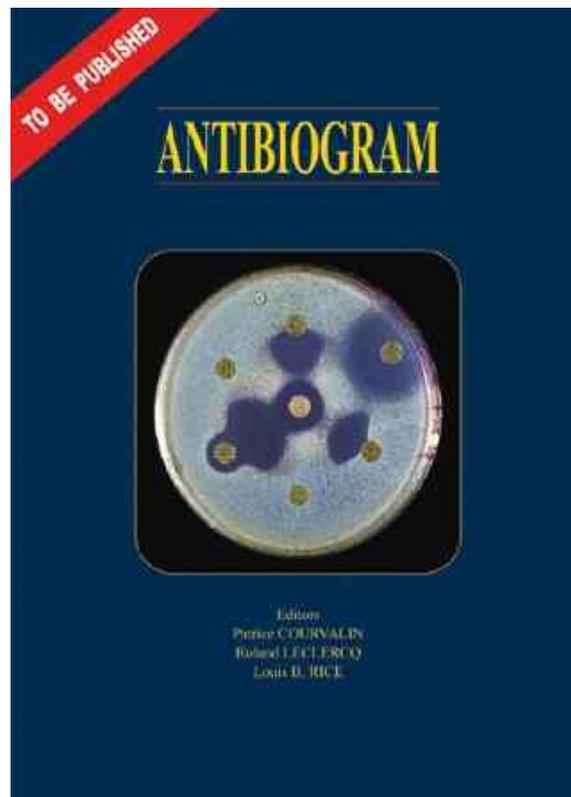
La première question doit répondre à l'utilité de cette prescription, en particulier dans le cas des infections rhino-pharyngées (virus).

Souvenons-nous des campagnes grand public et de leur impact sur la consommation

Cette difficulté de prescription est principalement liée à la résistance acquise. Les mesures de prévalence sont alors un apport très précieux pour une prescription ciblée.



2006 694 pages



Remerciements

A tous les collègues français ou étrangers qui mettent leurs présentations en ligne ainsi qu'à Google® qui nous permet de les retrouver très facilement.

Nous leurs avons emprunté certaines illustrations qu'ils en soient vivement remerciés.