

**Du bon usage des antibiotiques en établissement
de santé
Des β -lactamines aux fluoroquinolones**

**Epidémiologie des résistances des
bacilles à Gram négatif
aux β -Lactamines**

Micheline Roussel-Delvallez
CHRU - Lille

Entérobactéries

- *Escherichia coli***
- *Klebsiella pneumoniae***
- *Enterobacter aerogenes***

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Entérobactéries et bêta-lactamines

- Groupe I:
E. coli, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*
- Groupe II
K. pneumoniae, *K. oxytoca*, *Citrobacter diversus*,
Escherichia hermannii
- Groupe III
Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes*
Citrobacter freundii,
Providencia stuartii, *Providencia rettgeri*,
Serratia marcescens
- Groupe IV
Yersinia

Enterobacteriaceae et b-lactamines (1)

E. coli, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*

	type sauvage	bas niveau Pase	haut niveau Pase	Case ¹	Pase+Case (<i>E. coli</i>)	IRT (<i>E. coli</i>)
Amino-P	S	R	R	R	R	R
AminoP + BLI	S	S	S/R	R	R	R
Carboxy-P	S	R	R	S	R	R
Uréido-P	S	I/R	S/R	S	S/R	R
CIG	S	I	I/R	R	R	S
CIIG	S	S	S/R ²	S ³	R	S
CIIG	S	S	S	S	S	S
Carbapénème	S	S	S	S	S	S

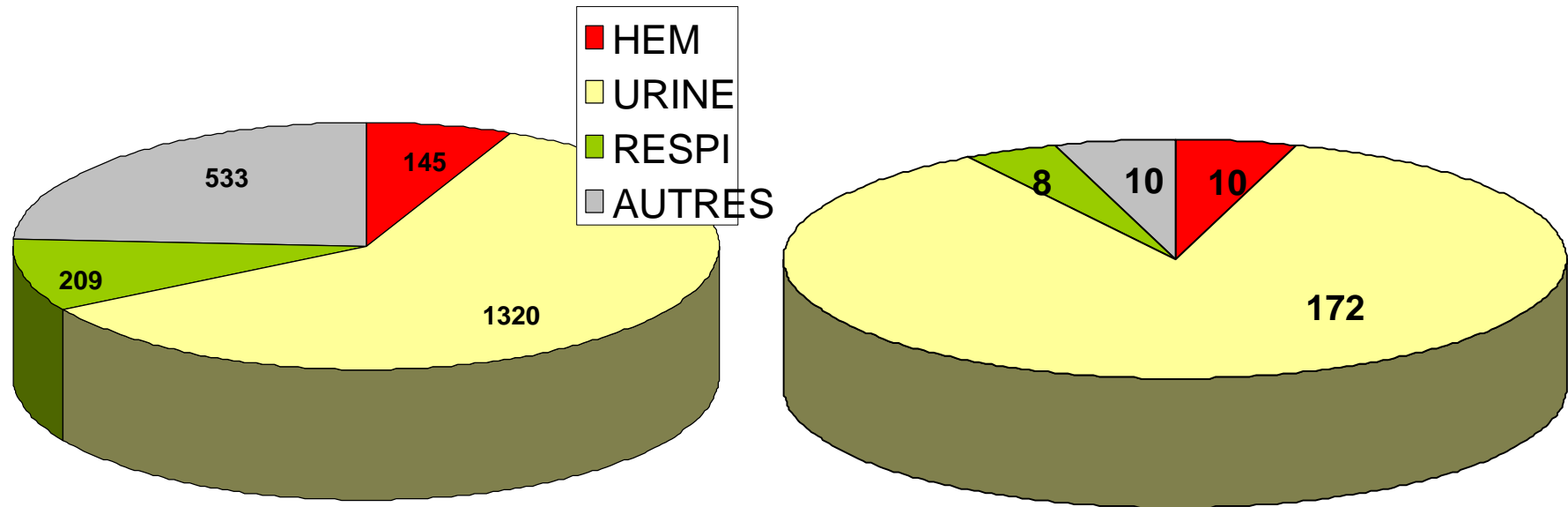
1 : seulement pour *E. coli*; 2 : cefoxitine S; 3 : cefoxitine R

Sensibilité aux antibiotiques de *E. coli* suivant les études

	C CLIN P Nord *		COL-BVH*	EARSS*	CHRU – LILLE**	
	2002		2003	France 2003	2004	
	Comm N=782	Nosoc N=435	N = 619	N= 2493	CS N = 2207	SS-LRD N = 200
AMX	49	47	48	48	48	42
AMC	58	55	65		78	70
CTX	99	97	98		98	97
NAL	91	84	86		84	65
CIP	95	91	92	92	90	75

*= bactériémie; ** = toute infection; Comm = communautaire; nosoc = nosocomiale
 AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime,
 NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

E. coli: Origine des prélèvements



Court séjour

n = 2207

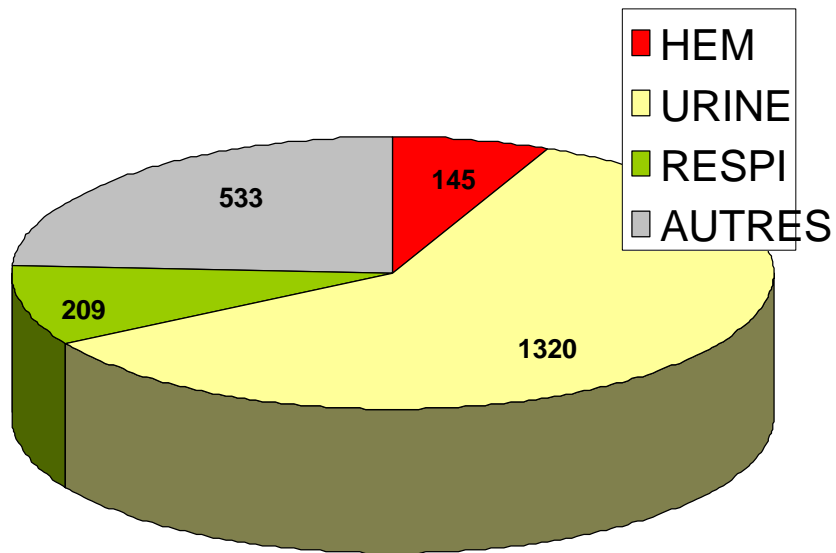
Soins de suite

Rééducation

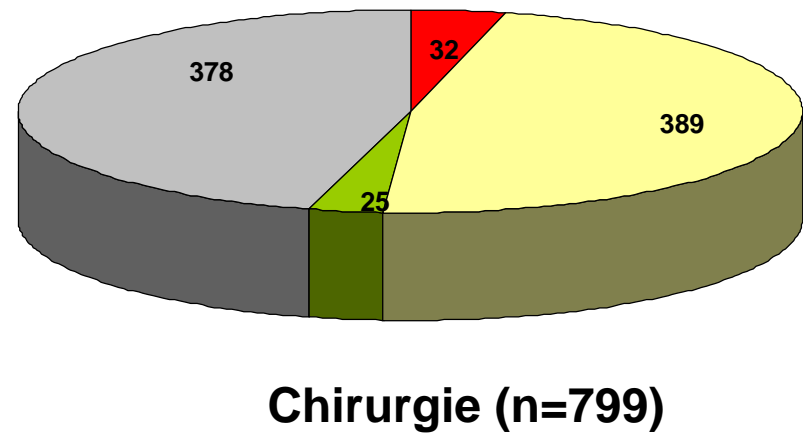
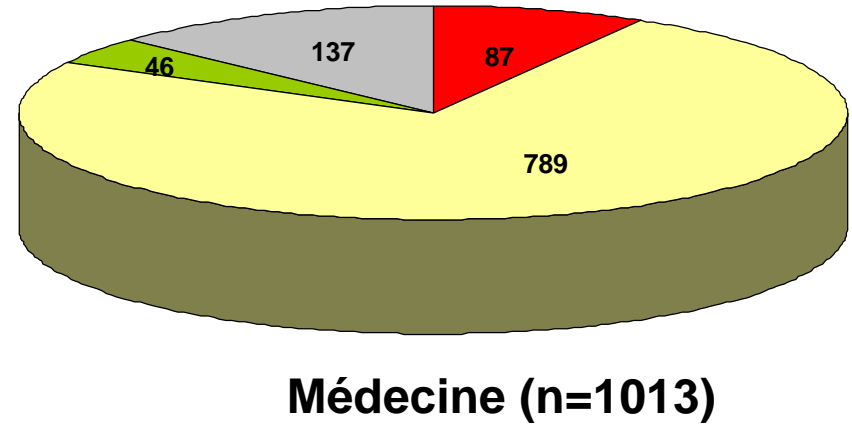
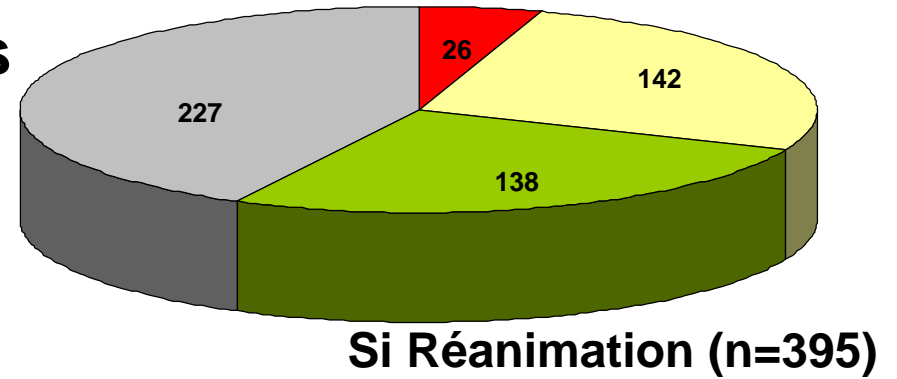
Longue durée

n = 200

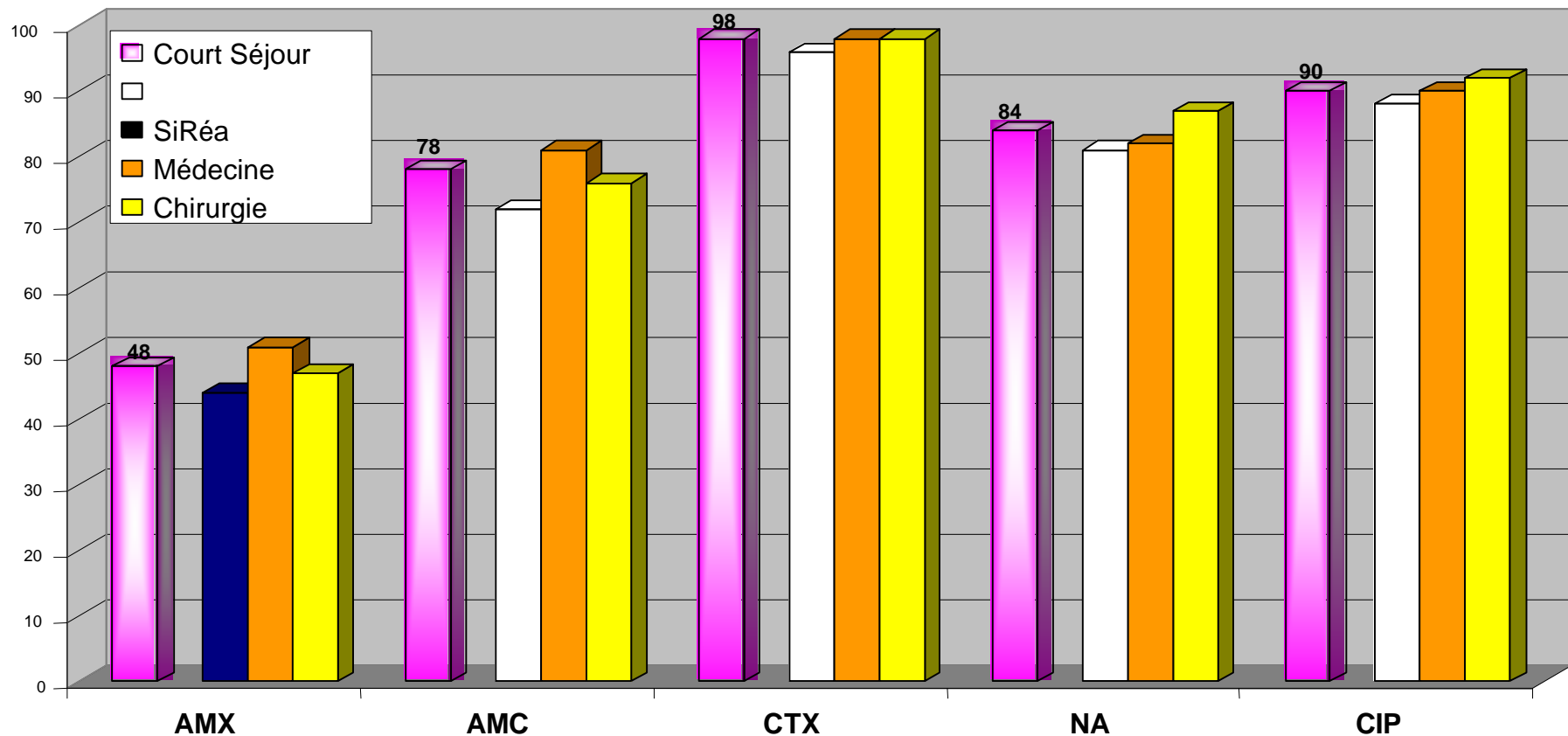
E. coli: Origine des prélèvements



Court séjour
n= 2207



Pourcentage de sensibilité de *E. coli* aux antibiotiques CHRU –Lille 2004 en Court Séjour (Soins intensifs-Réanimation, médecine et chirurgie)



AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime,
NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

Enterobacteriaceae et b-lactamines (2)

K. pneumoniae, *K. oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *E. hermannii*

	type sauvage bas niveau Pase	type sauvage haut niveau Pase	BLSE
Amino-P	R	R	R
AminoP + BLI	S	S/R	I
Carboxy-P	R	R	R
Ureido-P	I	R	R
CIG	S	R	R
CIIG	S	I/R	R / S (FOX)
CIIG	S	S	R / S (CTT)
Carbapénème	S	S	S

1) Si production à bas niveau de la pénicillinase, les souches peuvent apparaître "S", la réponse doit être I

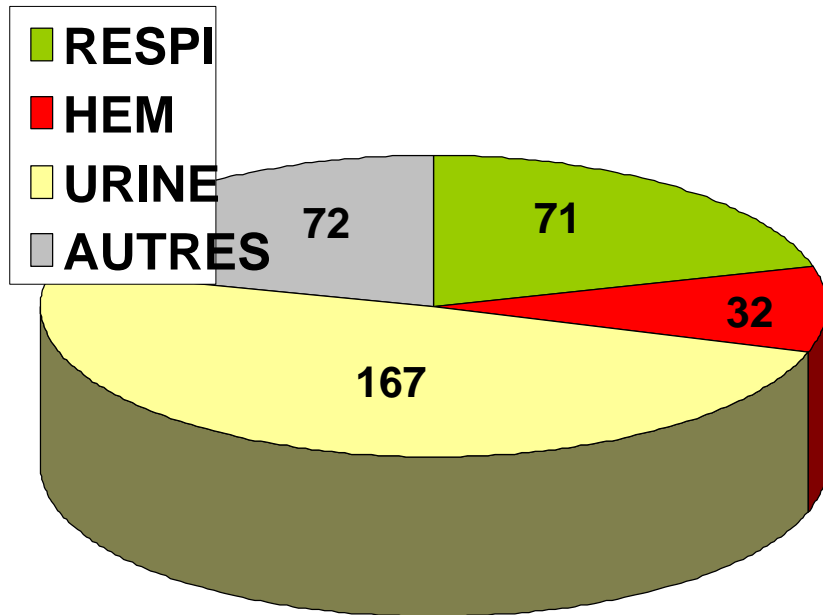
2) Pour *K. oxytoca* : synergie possible entre AMC et AZT /CTX
 jamais de synergie entre AMC et CAZ
 $\text{Æ CAZ} > \text{Æ CTX}$ = hyperproduction de l'enzyme chromosomique

Sensibilité aux antibiotiques de *K. pneumoniae* suivant les études

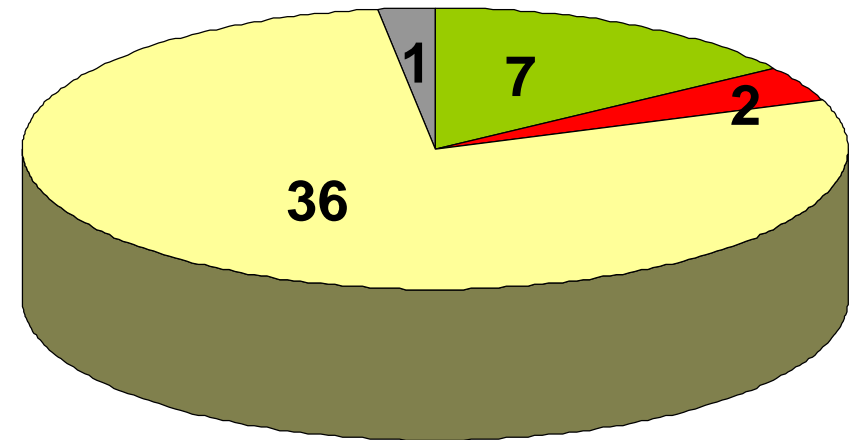
	C CLIN P Nord *		COL-BVH*	CHRU – LILLE**	
	2002		2003	2004	
	Comm N=64	Nosoc N=91	N = 76	CS N = 351	SS-LRD N = 46
AMX	0	0	0	0	0
AMC			86	79	78
CTX	97	92	97	88	84
NAL	83	80	93	75	63
CIP	94	91	95	85	83

* = bactériémie; ** = toute infection; Comm = communautaire; nosoc = nosocomiale
 AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime,
 NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

***K. pneumoniae*:**
Origine des prélèvements

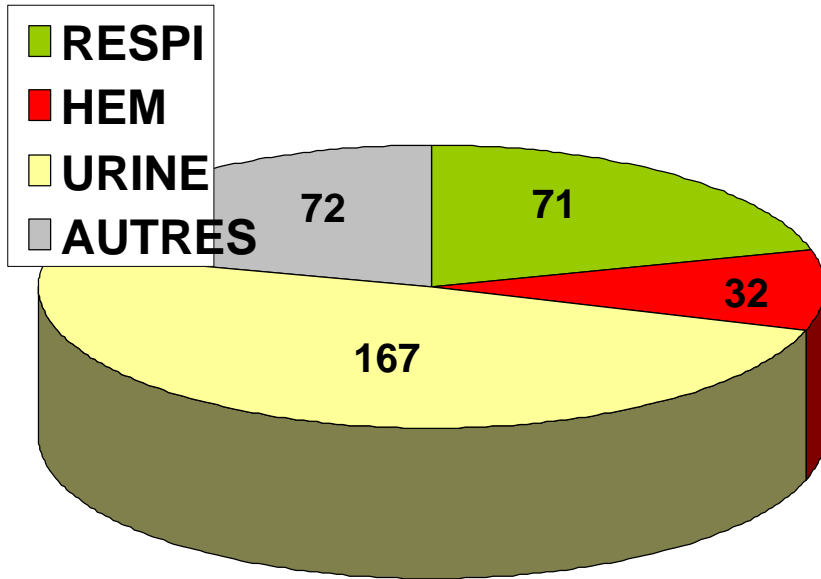


Court séjour
n = 342

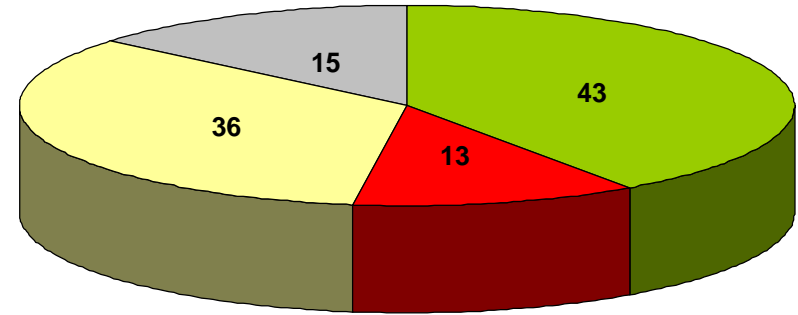


Soins de suite
Rééducation
Longue durée
n = 46

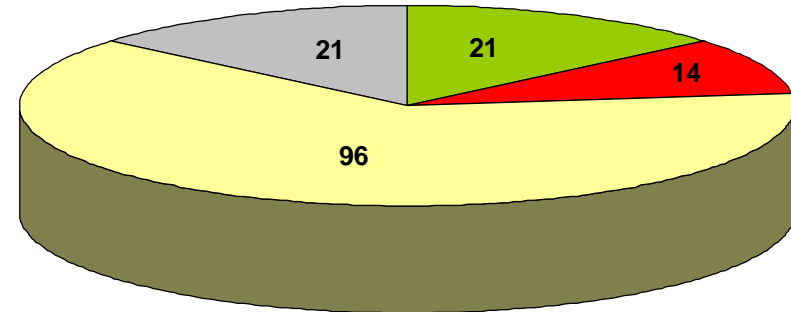
K. pneumoniae: Origine des prélèvements



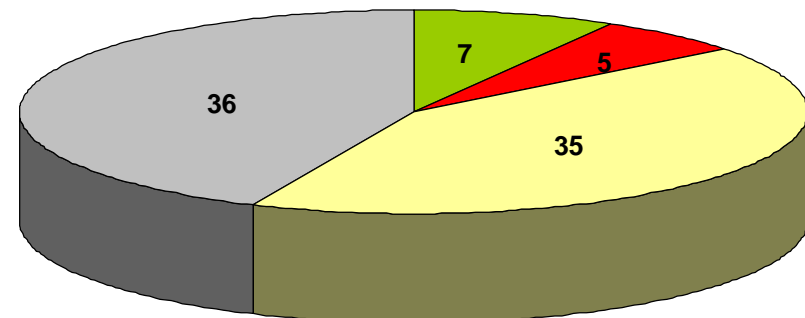
Court séjour n = 342



Si Réanimation (n=107)



Médecine (n=152)

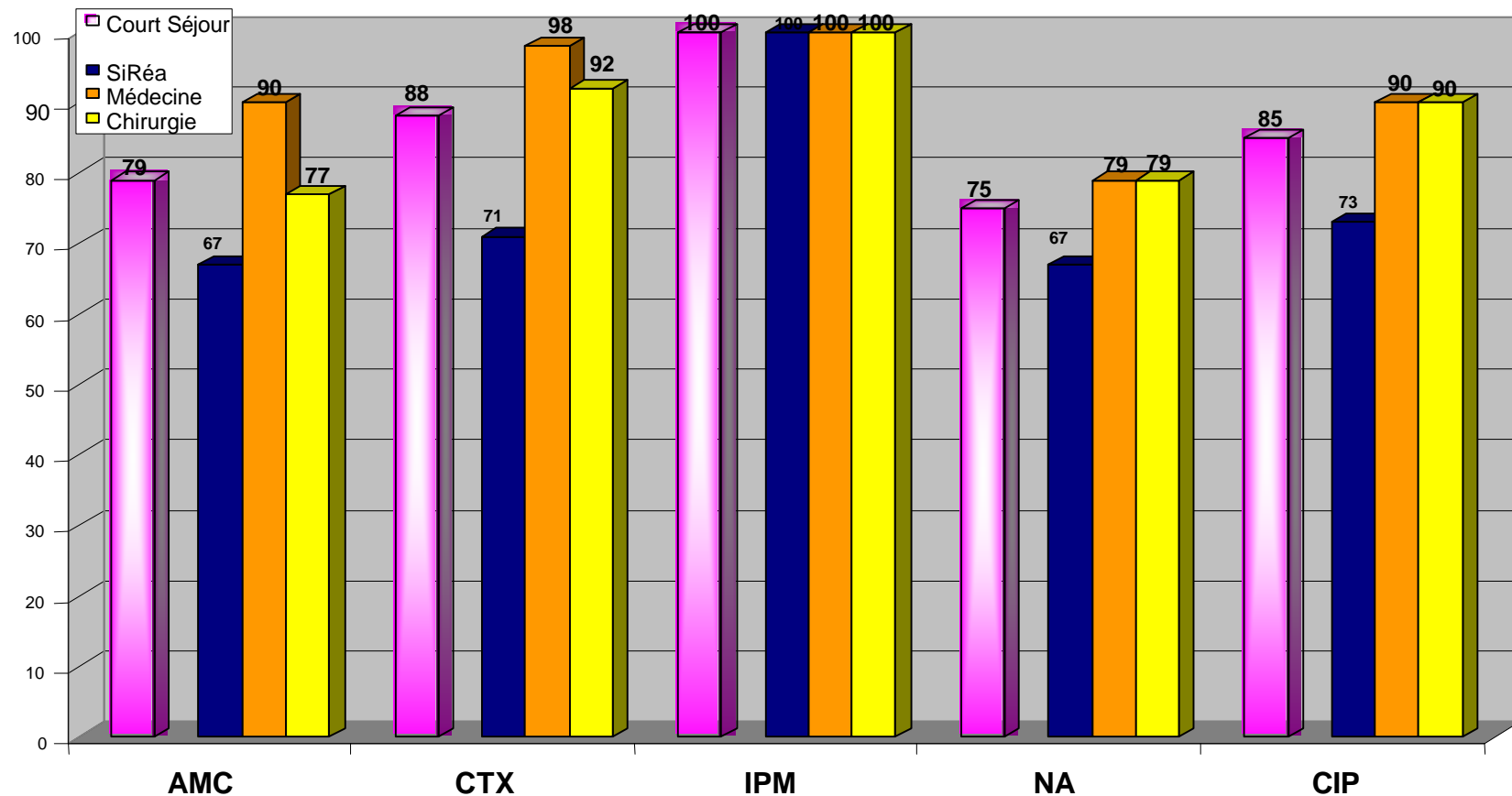


Chirurgie (n=83)

Pourcentage de sensibilité de *K. pneumoniae* aux antibiotiques

CHRU –Lille 2004 en Court Séjour

(Soins intensifs-Réanimation, médecine et chirurgie)



AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime, NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

Enterobacteriaceae et b-lactamines (3)

*Enterobacter cloacae**, *Enterobacter aerogenes**, *Citrobacter freundii**,
Providencia stuartii, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*

	type sauvage bas niveau	Case	Haut niveau Pase	Haut niveau Case	ESBL
Amino-P	R		R	R	R
AminoP + BLI	R		R	R	R
Carboxy-P	S		R	R	R
Ureido-P	S		R	R	R
CIG	R		R	R	R
CIIG	S/R*		S/R*	R	R
CIIG	S		S	R	R
Latamoxef				R	S
Carbapénème				S	S
Cefepime				S	I
Cefpirome				S	I

➡ Si une souche de ce groupe est S à CTX, CRO, CAZ, AZT et I ou R à l'une ou l'autre des molécules testées, alors la réponse doit être I pour toutes.

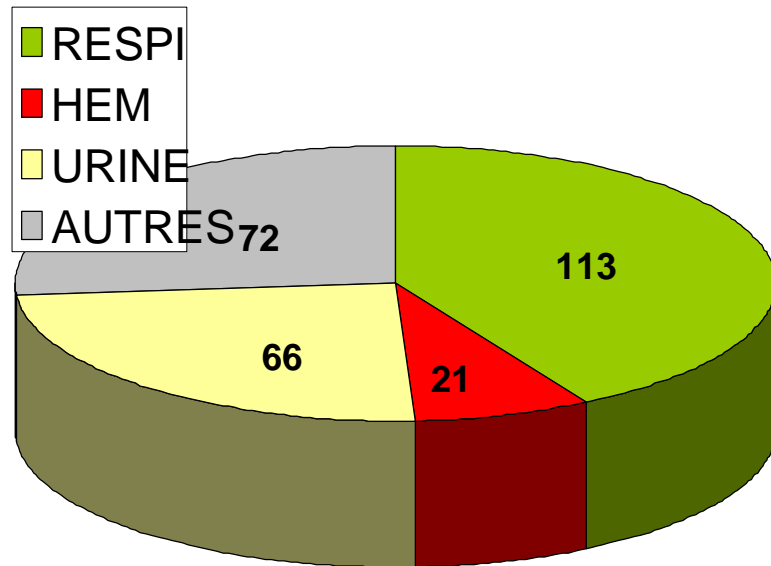
Sensibilité aux antibiotiques de *E. aerogenes* suivant les études

	C CLIN P- Nord* 2002	Réussir** 2002	CHRU – LILLE** 2004	
	Nosocomiale N=35	N=364	CS N = 272	SS-LRD N =38
AMC		0	0	0
TIC		38	27	18
PIP		37	28	13
CTX	37	48	31	24
CAZ		47	30	24
NAL	46	40	27	8
CIP	49	45	30	13

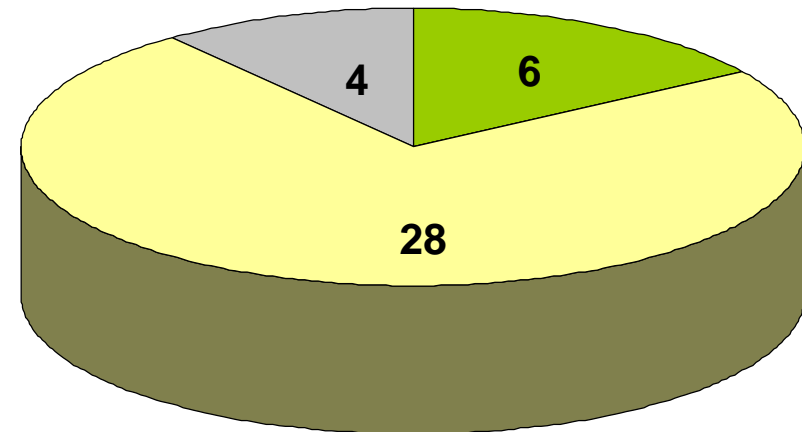
* = bactériémie; ** = toute infection;; nosoc = nosocomiale

AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime,
NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

E. aerogenes: Origine des prélèvements

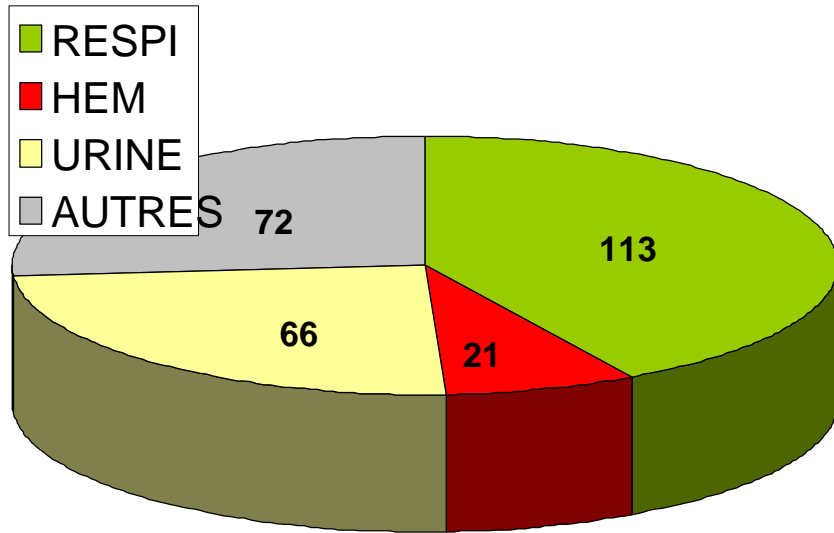


Court séjour
n = 272

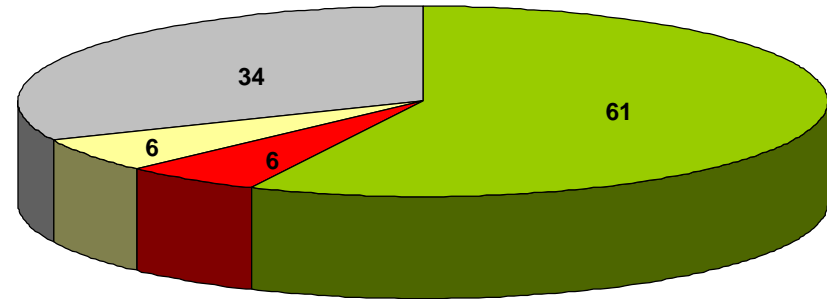


Soins de suite
Rééducation
Longue durée
n = 38

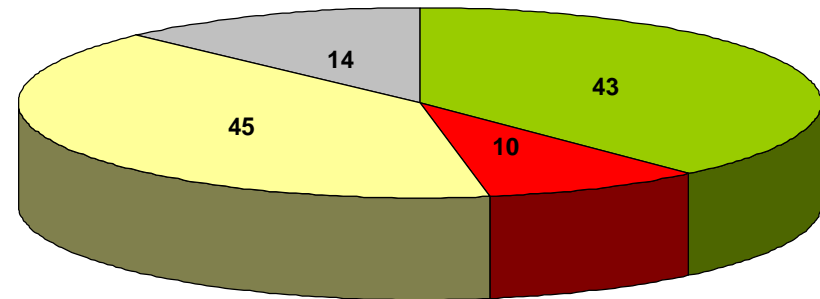
E. aerogenes: Origine des prélèvements



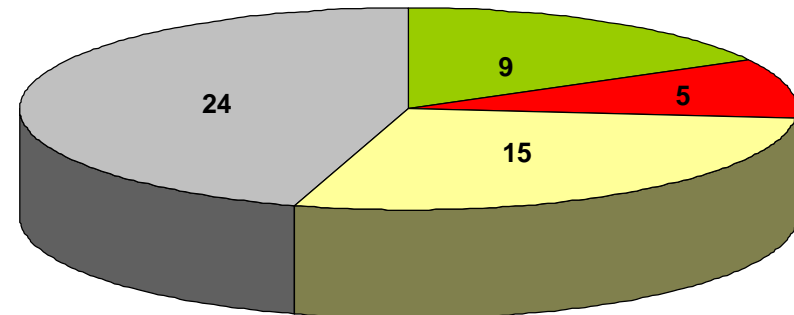
Court séjour
n = 272



Si Réanimation (n=107)

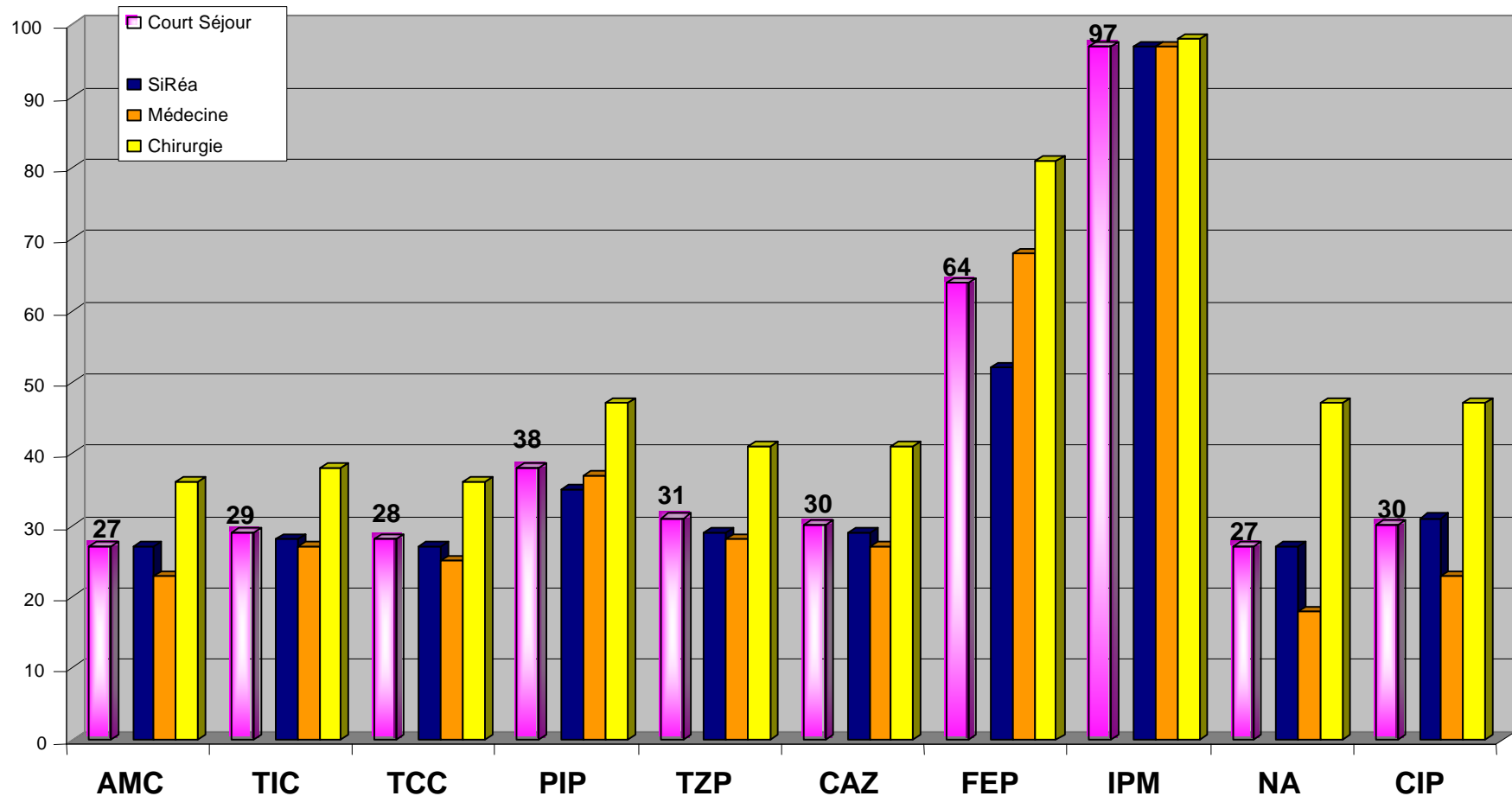


Médecine (n=112)



Chirurgie (n=53)

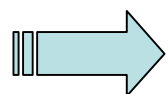
Pourcentage de sensibilité de *E. aerogenes* aux antibiotiques CHRU –Lille 2004 en Court Séjour (Soins intensifs-Réanimation, médecine et chirurgie)



AMX = amoxicilline, AMC = amoxicilline-acide clavulanique, CTX = céfotaxime,
NA = acide nalidixique, CIP = ciprofloxacine

Répartition et pourcentage d'entérobactéries BLSE (n) parmi les entérobactéries (N) isolées selon les services

	CS	SiRéa	Med	Chir	SS LRD
	N = 4336 n = 196	N = 1110 n = 101	N = 1794 n = 62	N = 1432 n = 33	N = 474 n = 24
<i>E. coli</i>	32	11	10	11	3
<i>P. mirabilis</i>	10	2	6	2	9
<i>K. pneumoniae</i>	38	29	3	6	8
<i>K. oxytoca</i>	5	3	2		2
<i>E. aerogenes</i>	96	50	35	11	
<i>E. cloacae</i>	6	5		1	1
<i>M. morgani</i>	1		1		
<i>P. stuartii</i>	3		1	2	
<i>C. freundii</i>	5	1	4		1
%	4,5	9	3,4	2,3	5



Au total = 416 / 4810 = 8,6 % d'entérobactéries BLSE

Pseudomonas aeruginosa et b-lactamines

➤ Résistance :

- . Aminopénicillines; CIG, CIIG (Case chromosomique inductible)
- . Phénicolés, tétracyclines, triméthoprime, IG quinolones

➤ Sensibilité :

- . Uréidopénicillines : pipéracilline
- . Carboxypénicilline : ticarcilline
- . CIIG : ceftazidime, céfépime, cefpirome
- . Monobactam : aztréonam
- . Carbapénèmes : imipénème, méropénème

NB : P. aeruginosa peut apparaître CTX S mais la réponse doit être R

P. aeruginosa et b-lactamines

Phénotype	TIC	PIP	CFP	CFS	CAZ	ATM	FEP	IPM
• Pase	R	R	R	R	S	S	S	S
• Case déréprimée								
faible expression	R	R	R	R	R	R	S/I	S
haut niveau	R	R	R	R	R	R	R	S
• Imperméabilité	R	V	V	V	S	S	S	S
• Porine D₂	S	S	S	S	S	S	S	R

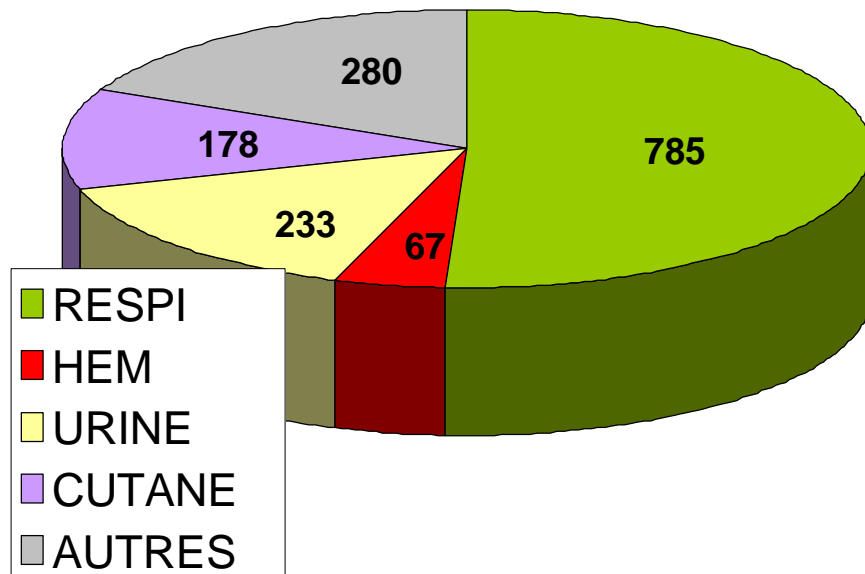
TIC= carboxypénicilline; PIP = pipéracilline; CFP = céfopérazone; CFS = cefsulodine; CAZ = ceftazidime;
 ATM = aztréonam;
 IPM = imipénème; FEP = céfépime
 R = résistant; S = sensible; V = variable

Sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* suivant les études

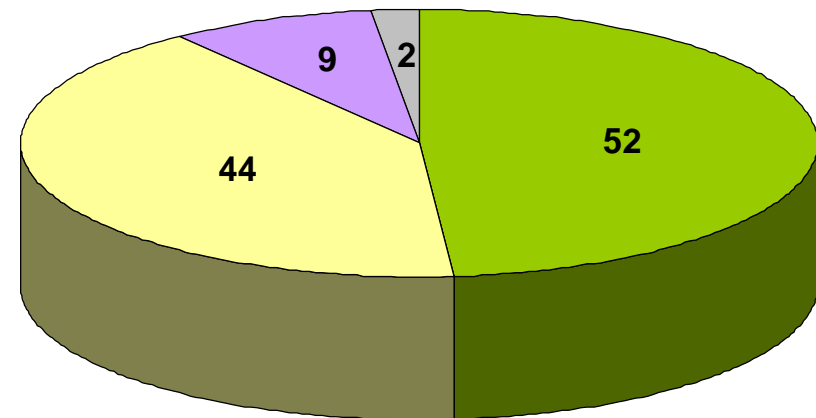
	Réussir** 2002	C CLIN* P- Nord* 2002 Nosoc	COL-BVH* 2003	GERPA** 2004	
	N=2361	N=178	N = 58	France N = 450	Lille N = 30
TIC	65	58	52	62	43
TCC				61	43
PIP	83		73	79	63
TZP	82		82	80	60
CAZ	86	81	79	78	57
FEP				64	53
IPM	83	81	90	83	63
CIP	69	63	79	68	53
AN	84	80		86	76

*= bactériémie; ** = toute infection;; nosoc = nosocomiale, TIC= ticarcilline, TCC = ticarcilline-acide clavulanique, PIP = pipéracilline, TZP = pipéracilline+tazobactam; CAZ=ceftazidime, FEP=céfépime, IPM=imipénème, CIP = ciprofloxacine, AN = amikacine

P. aeruginosa: Origine des prélèvements



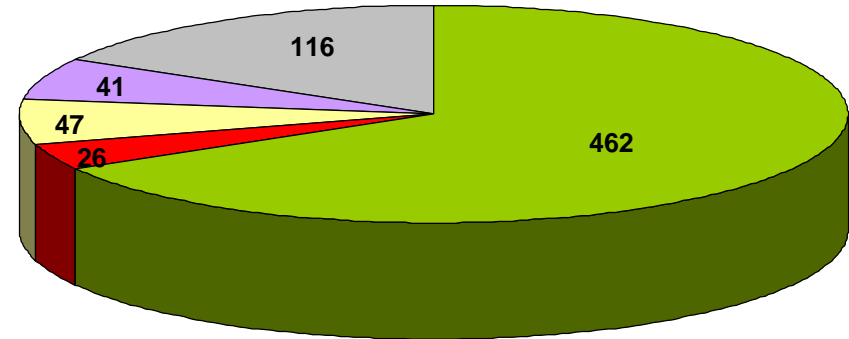
Court séjour
n = 1543



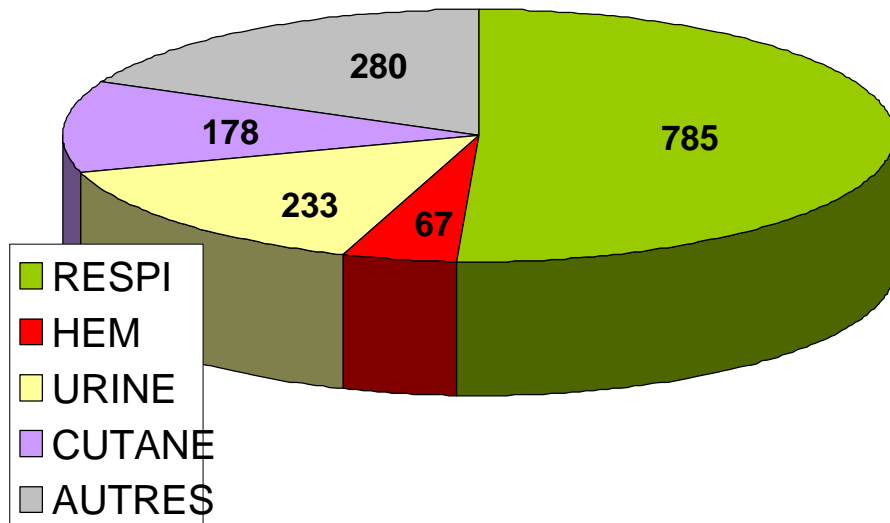
Soins de suite
Rééducation
Longue durée
n = 107

P. aeruginosa: n= 1543

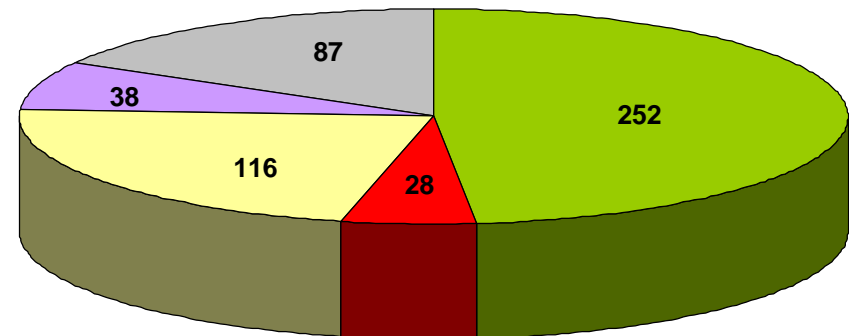
Origine des prélèvements



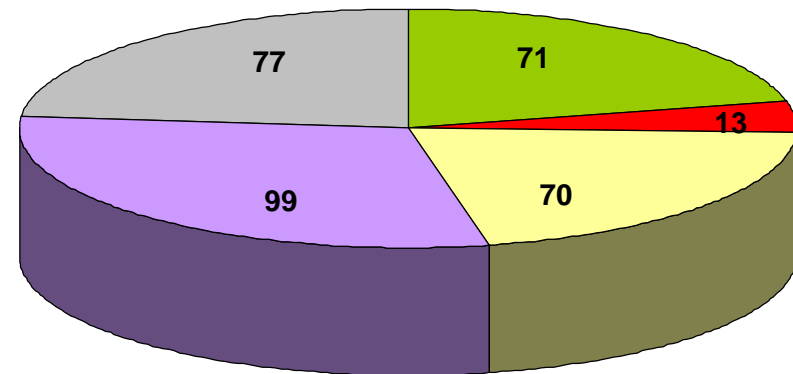
Si Réanimation(n=692)



Court séjour
n = 1543

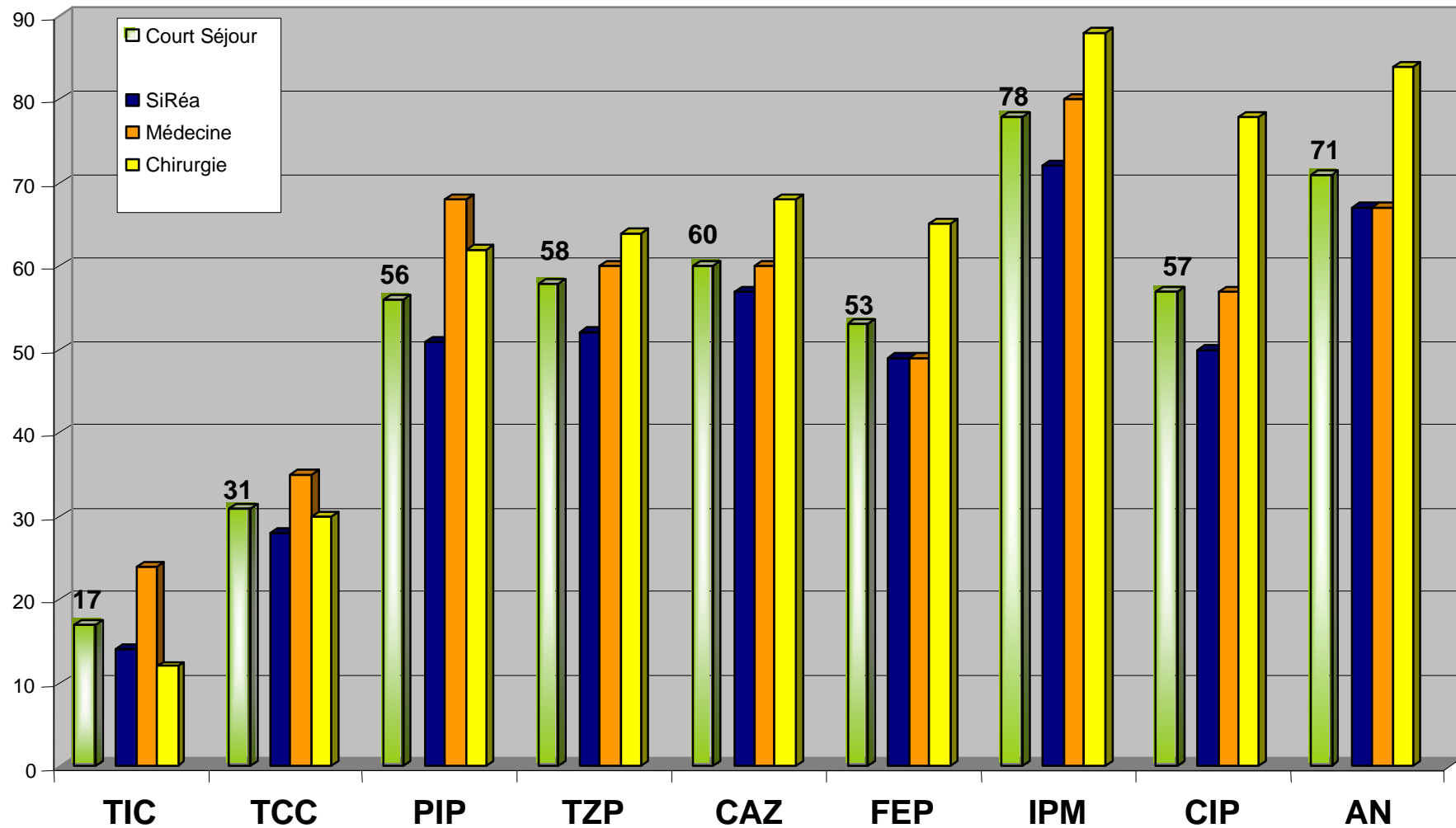


Médecine (n=521)



Chirurgie (n=330)

Pourcentage de sensibilité de *P. aeruginosa* aux antibiotiques CHRU –Lille 2004 en Court Séjour (Soins intensifs-Réanimation, médecine et chirurgie)



TIC = ticarcilline, TCC = ticarcilline-acide clavulanique, PIP = pipéracilline,
TZP = pipéracilline + tazobactam, CAZ = ceftazidime, FEP = céfépime, IMP = imipénème
CIP = ciprofloxacine, AN = amikacine

Acinetobacter baumannii et β -lactamines

- Résistance naturelle:
 - Aminopénicillines, céphalosporines de 1ère et 2ème génération
 - (fosfomycine, triméthoprime, furanes)
- Résistance acquise:
 - Pénicillinases plasmidiques de type TEM (I et II), CARB 5
 - Oxacillinases: Oxa 21
 - Céphalosporinases chromosomiques hyperproduites hydrolysant toutes les céphalosporines y compris les 3ème générations: ACE –1 à 4
 - Béta-lactamases à spectre étendu: VEB 1
 - Résistance à l'imipénème: imperméabilité + céphalosporinase
 - : modification de PLPs
 - : production d'enzymes de type ARY-I ou ARI-2

Acinetobacter baumannii et β -lactamines

PHENOTYPE	I	II	III	IV	V
Mécanisme	sauvage	Pase	Case	Pase + Case	Accumulation de mécanisme
TIC, PIP	S	R	S	R	R
C3G	S	S	R	R	R
ATM	S	S	R	R	R
IMP	S	S	S	S	R

Pase = pénicillinase, Case = céphalosporinase, TIC= ticarcilline, PIP= pipéracilline,
C3G= céphalosporine de 3ème génération, ATM= aztréonam, IMP= imipénème

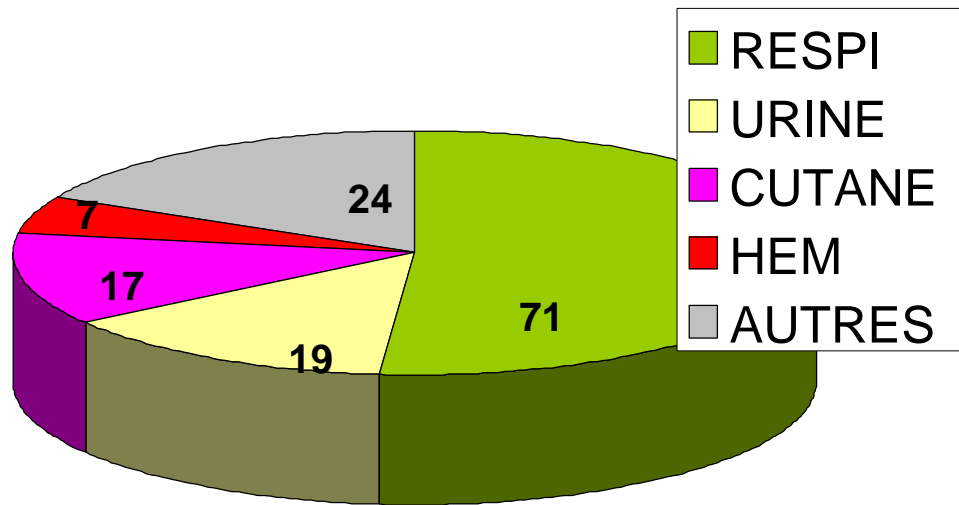
Sensibilité aux antibiotiques de *Acinetobacter baumannii* suivant les études

	Réussir**	CHRU – LILLE**	
	2002	2004	
	N=290	CS N = 138	SS-LRD N =23
TIC	60	25	22
TCC	63	36	56
PIP	40	21	13
TZP	69	34	43
CAZ	32	14	9
FEP	29	18	9
IPM	100	100	100
CIP	34	16	0
AN	74	76	43

** = toute infection, TIC= ticarcilline, TCC = ticarcilline-acide clavulanique, PIP = pipéracilline, TZP = pipéracilline+tazobactam; CAZ=ceftazidime, FEP=céfépime, IPM=imipénème, CIP = ciprofloxacine, AN=amikacine

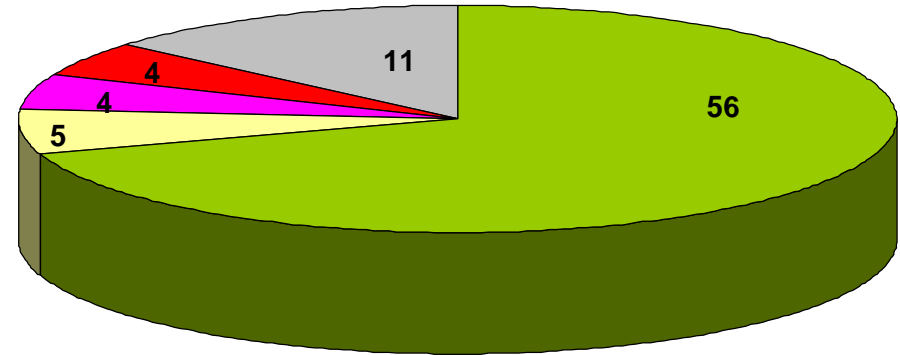
A. baumannii:

Origine des prélèvements en Cours Séjour

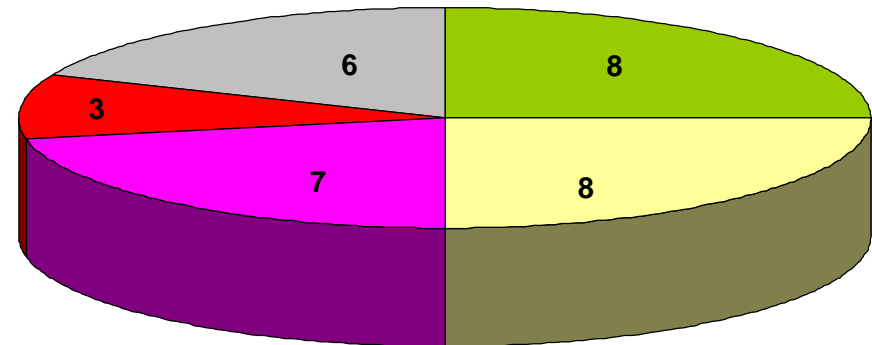


Court séjour
n = 138

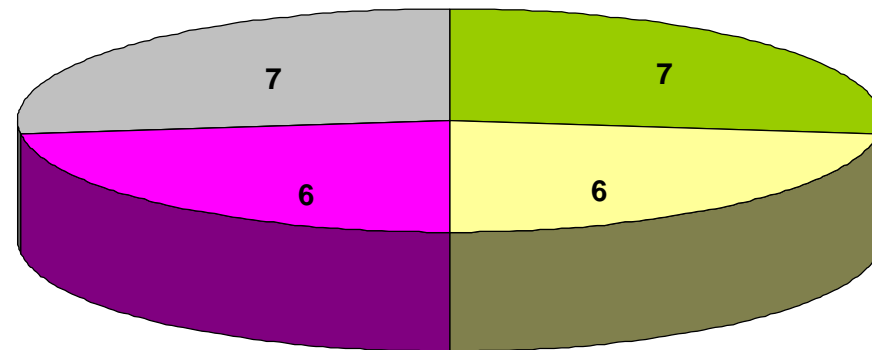
➡ 23 isollements en SS RDL



Si Réanimation

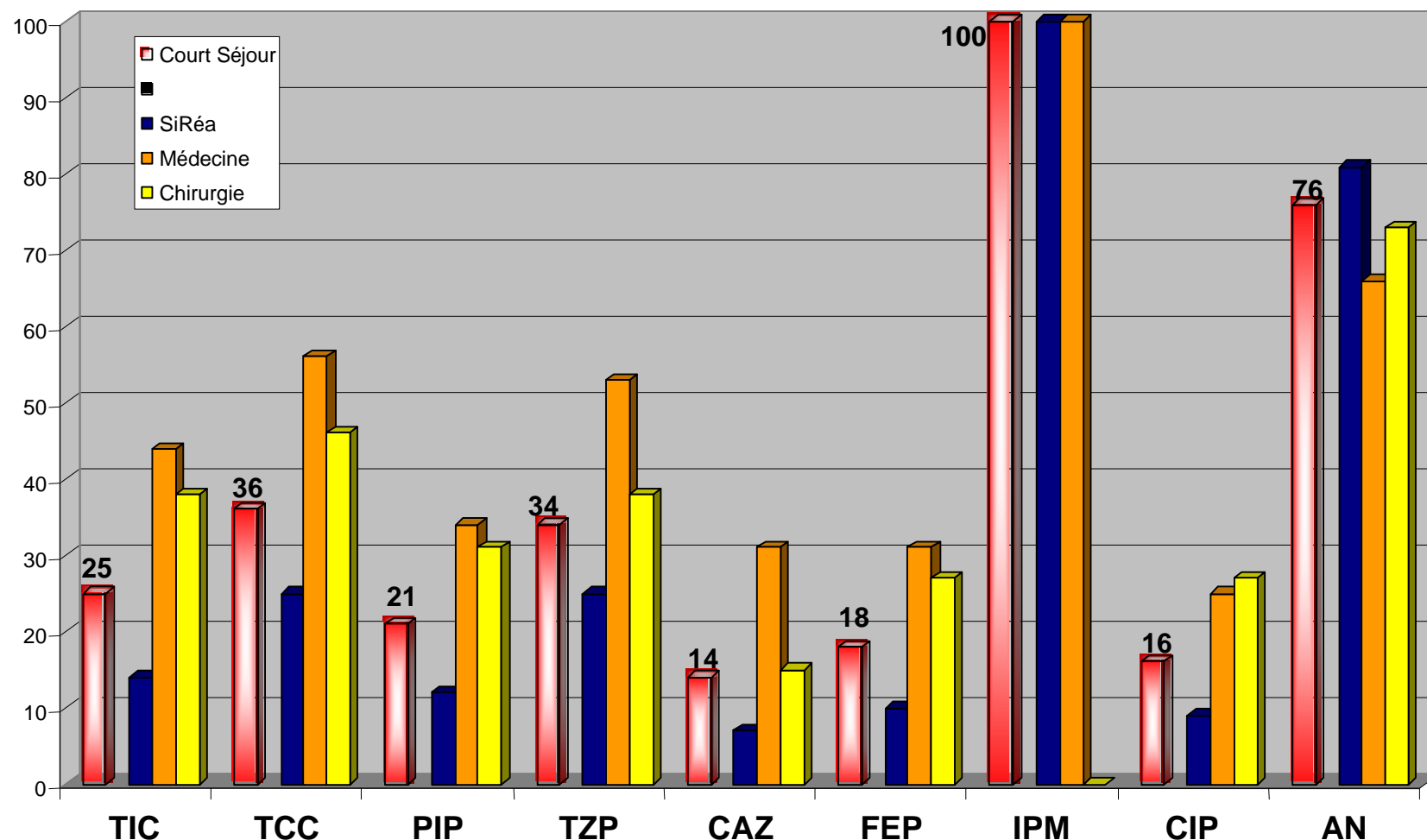


Médecine



Chirurgie

Pourcentage de sensibilité de *A. baumannii* aux antibiotiques CHRU –Lille 2004 en Court Séjour (Soins intensifs-Réanimation, médecine et chirurgie)



TIC = ticarcilline, TCC = ticarcilline-acide clavulanique, PIP = pipéracilline,
TZP = pipéracilline + tazobactam, CAZ = ceftzixidime, FEP = céfépime, IMP = imipénème
CIP = ciprofloxacine, AN = amikacine

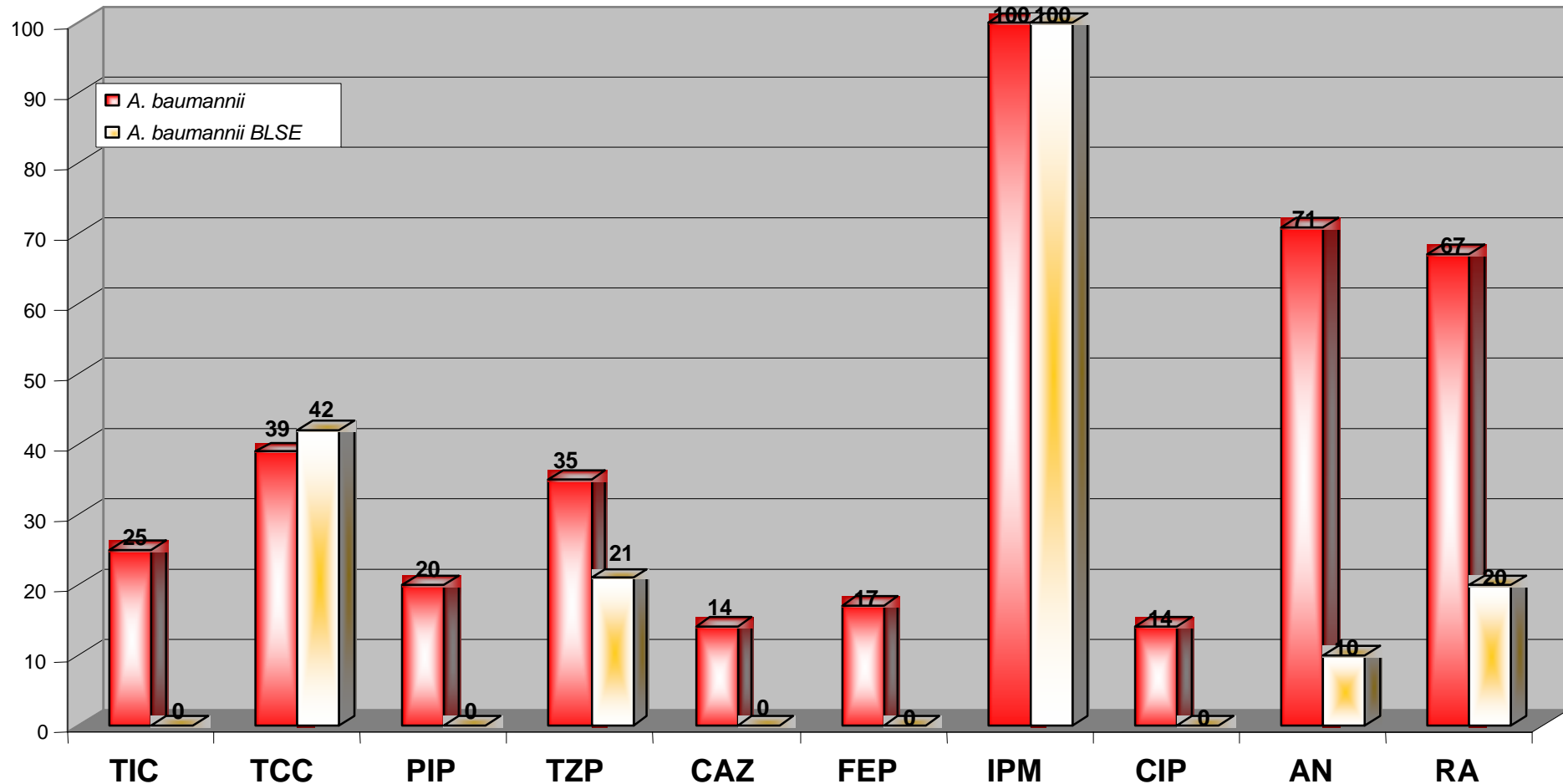
Prévalence des *A. baumannii* producteurs de BLSE au CHRU de Lille suivant les services

	CS	SiRéa	Med	Chir	SS LRD
	N = 138 n = 26	N = 80 n = 13	N = 32 n = 9	N = 26 n = 4	N = 23 n = 12
%	19	16	28	15	52

En 2004 au CHRU de Lille

38/161 = **23,6 %** des *A. baumannii* sont BLSE +
(secréteurs d'une β -lactamase à spectre étendu)

Pourcentage comparé de sensibilité aux antibiotiques de *A. baumannii* non producteur et producteur de β -lactamase à spectre étendu (BLSE)



TIC = ticarcilline, TCC = ticarcilline-acide clavulanique, PIP = pipéracilline,
TZP = pipéracilline + tazobactam, CAZ = ceftzidime, FEP = céfépime, IMP = imipénème
CIP = ciprofloxacine, AN = amikacine

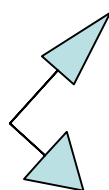
Mais

.....

Pourcentage de SARM dans l'espèce *S. aureus* et dans le genre *Stapylococcus*

	CS	SiRéa	Med	Chir	SS LRD
SARM	698	188	298	212	142
S. aureus	1589	559	667	363	184
Staphylocoque	3546	1207	1257	1082	220
% SARM / SA	41	34	45	58	77
%SARM / staphylocoque	20	15	24	19	64

Au total au CHRU



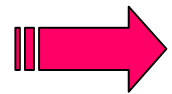
$$1512 / 3492 = 43,2 \% \text{ SARM / } S. aureus$$

$$1512 / 7312 = 20,7 \% \text{ SARM / Staphylocoque}$$

Evolution et Incidence comparées des E BLSE et des SARM au CHRU de Lille avril-juin 2003-04

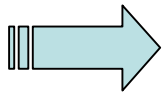
Activité	E BLSE		SARM	
	2004	2003	2004	2003
% adm. Court séjour	0,36	0,86	0,84	1,5
←----- Incidence par 1000 JH ----->				
Court Séjour	0,40	0,42	1,14	1,22
SI et réa	0,99	1,91	2,77	3,53
Médecine	0,42	0,15	1,14	0,95
Chirurgie	0,24	0,24	0,64	0,75
SSRLD	0,28	0,28	1,01	1,19
Total	0,37	0,39	1,14	1,19

Relativisons !!!!



Au total = $416 / 4810 = 8,6 \%$ d'entérobactéries BLSE
parmi les entérobactéries

= $454 / 6621 = 6,9 \%$ de bacilles BLSE parmi
les bacilles à Gram négatif



Au total = $1512 / 3492 = 43,2 \%$ SARM / *S. aureus*

= $1512 / 7312 = 20,7 \%$ SARM / staphylocoque