



Bactéries Hautement Résistantes Emergentes (BHRe)



Le point de vue du microbiologiste



Sylvaine Bastian
Laboratoire de Microbiologie – CHU de Guadeloupe

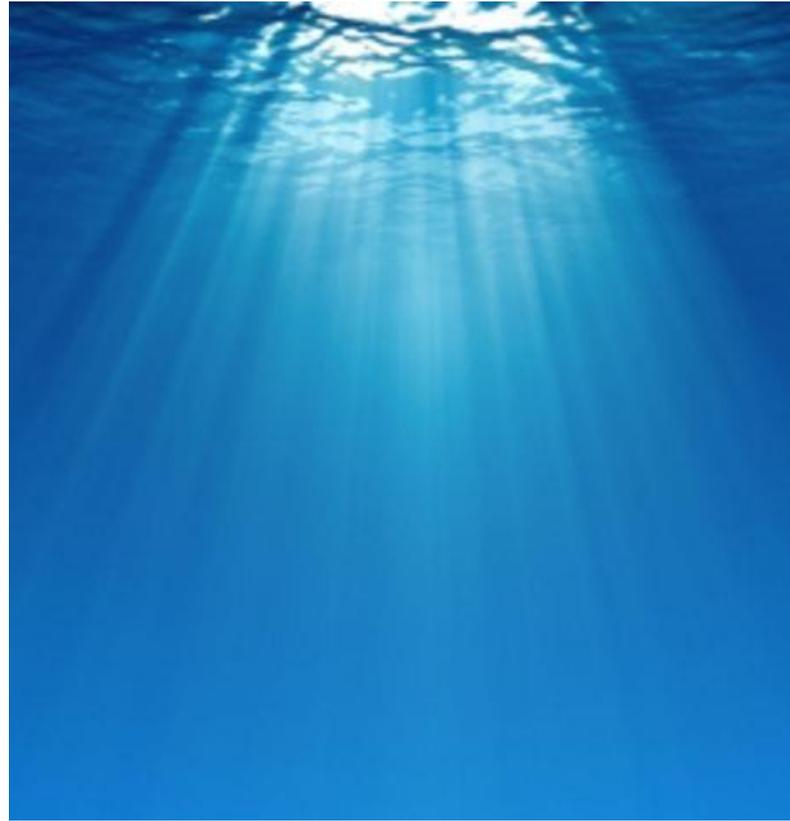


Le monde bactérien

- Age des bactéries : 3.5 milliards d'années
- Les premiers hommes : 3.5 millions d'années (Mille fois moins longtemps)
- Bactéries hautement **adaptables** (« tous terrains »)
 - Lieux (partout)
 - Nombre (des milliers d'espèces)
 - **Plasticité du génome** (éléments mobiles)
- Les divers types de bactéries
 - **Environnementales**
 - Humaines
 - Strictement **pathogènes** (peste, tuberculose...)
 - **Commensales** ↔ **OPPORTUNISTES**



Dans le sol, dans les sources bouillantes



Au fond des océans



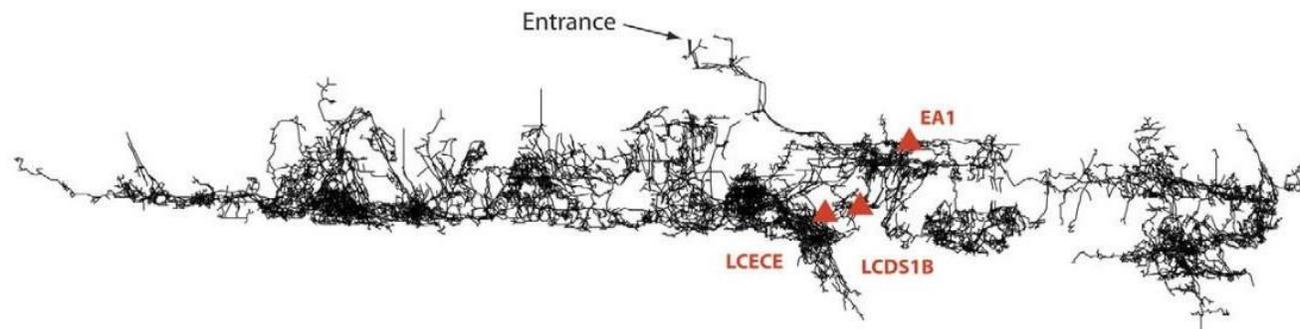
Dans les glaces anciennes

Les bactéries ...
s'adaptent à tout!

Bactéries environnementales : aux origines de la résistance...

Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome

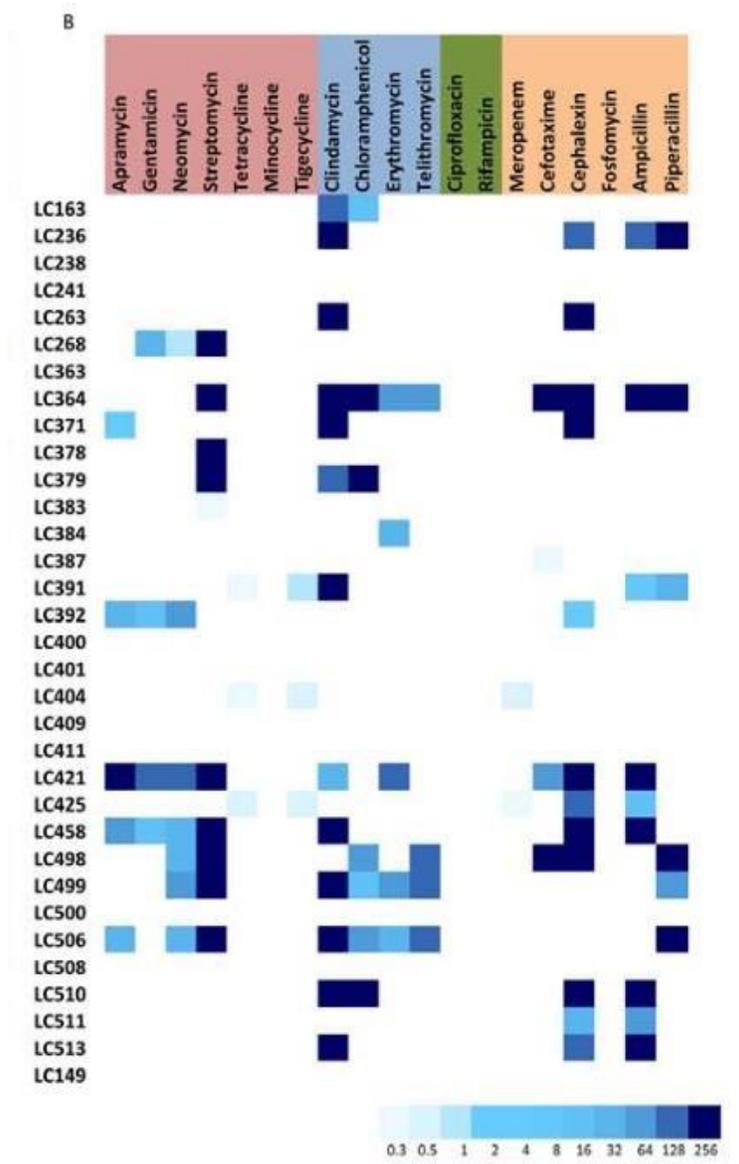
Kirandeep Bhullar¹, Nicholas Waglechner¹, Andrew Pawlowski¹, Kalinka Koteva¹, Eric D. Banks², Michael D. Johnston², Hazel A. Barton², Gerard D. Wright^{1*}



Mexique, grotte à 500 m de profondeur
Microbiome préservé depuis 4 millions d'années

93 souches (Gram + et Gram -)
 Testées contre 26 ATB
 Gram + : résistance jusqu'à **14 ATB!**
 3 souches **R à la daptomycine**, ATB très récent!
 Gram - : 2/3 souches R à 3 ou 4 classes d'ATB

Up
 Profile
 (1.5X)



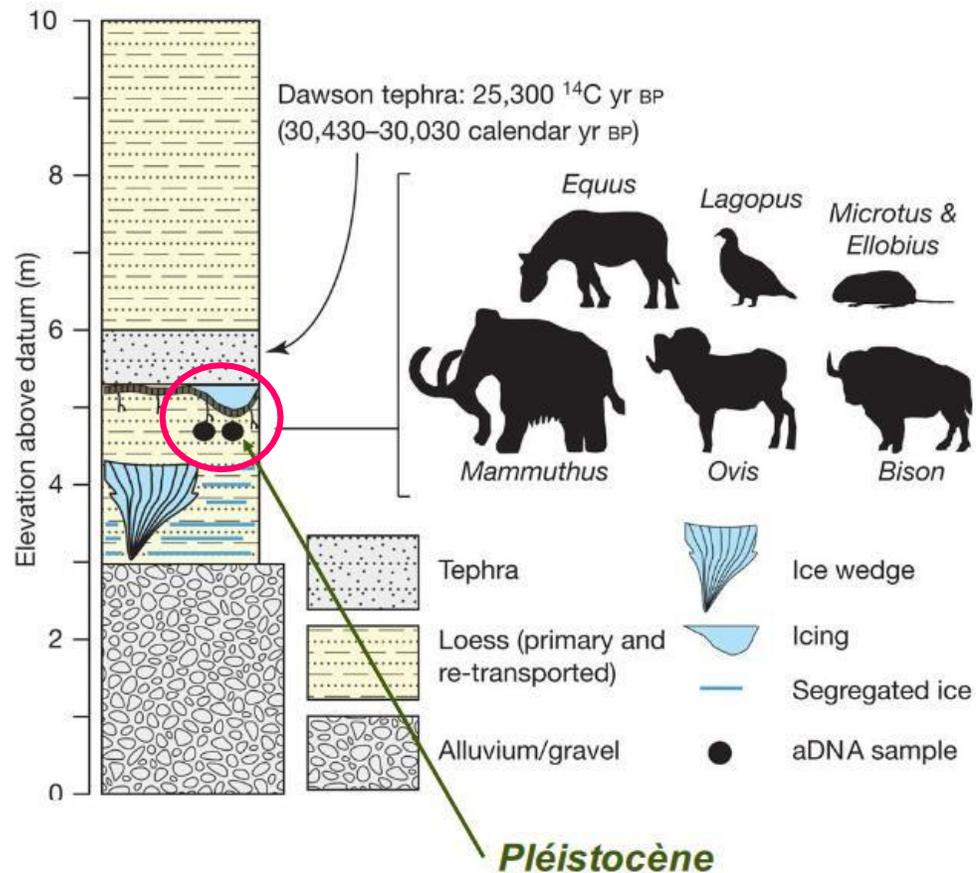
← PLoS ONE, 2012

Bactéries environnementales : aux origines de la résistance...

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}

Nature, 2011



Sédiments de permafrost, Dawson City, Yukon
Pléistocène, âge : 30 000 ans



Analyse ADN ancien

Découverte de formes ancestrales des gènes

- *vanA*
- *bla*
- *tetR*
- ...

ERG!

La course aux antibiotiques... et aux résistances...

Les antibiotiques : définition

- Agents antibactériens naturels d'**origine biologique** élaborés par des micro-organismes
- Définition élargie aux produits de synthèse et d'hémi-synthèse
- 10 000 antibiotiques connus
- 180 spécialités (+ 69 formes locales)



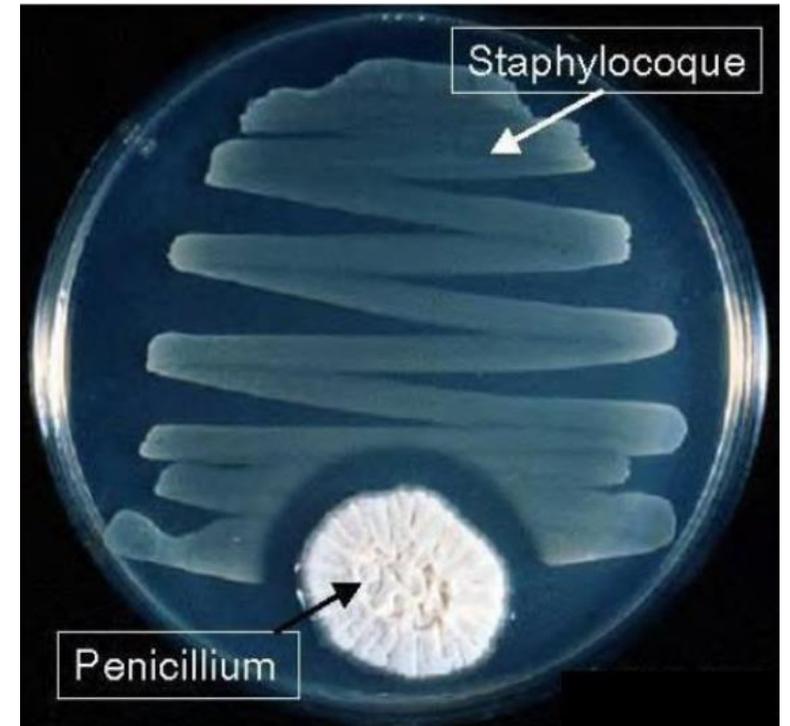
Substance naturelle ou non possédant une activité antibactérienne sans toxicité pour l'hôte

Découverte de la pénicilline



Sir Alexander Fleming

3 septembre 1928



La découverte des autres antibiotiques

- **1943 :**

Découverte de la **streptomycine** (aminoside), isolée de *Streptomyces griseus* (champignon)

1er antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch (traitement de la **tuberculose**)

- **1945 :**

Découverte des **céphalosporines** chez un champignon des eaux d'égoût : *Cephalosporium acremonium*

Céphalosporines : classe d'antibiotiques parmi les plus utilisés en médecine

1950-1980 : l'antibio-boum

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

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

- Amélioration par substitution chimique

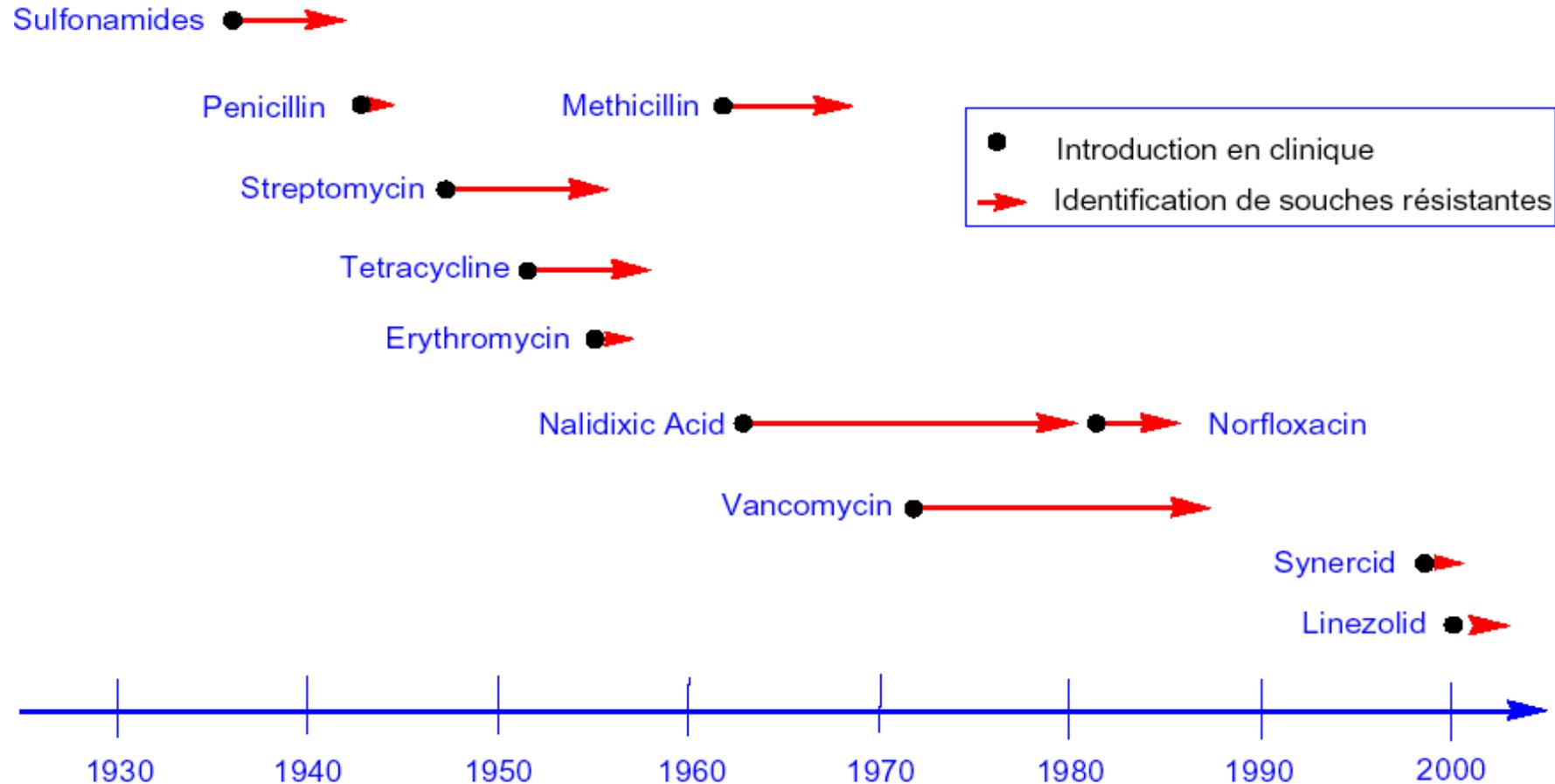
(extension du spectre, meilleure tolérance, pharmacocinétique)

1980-20... : l'antibio-blues



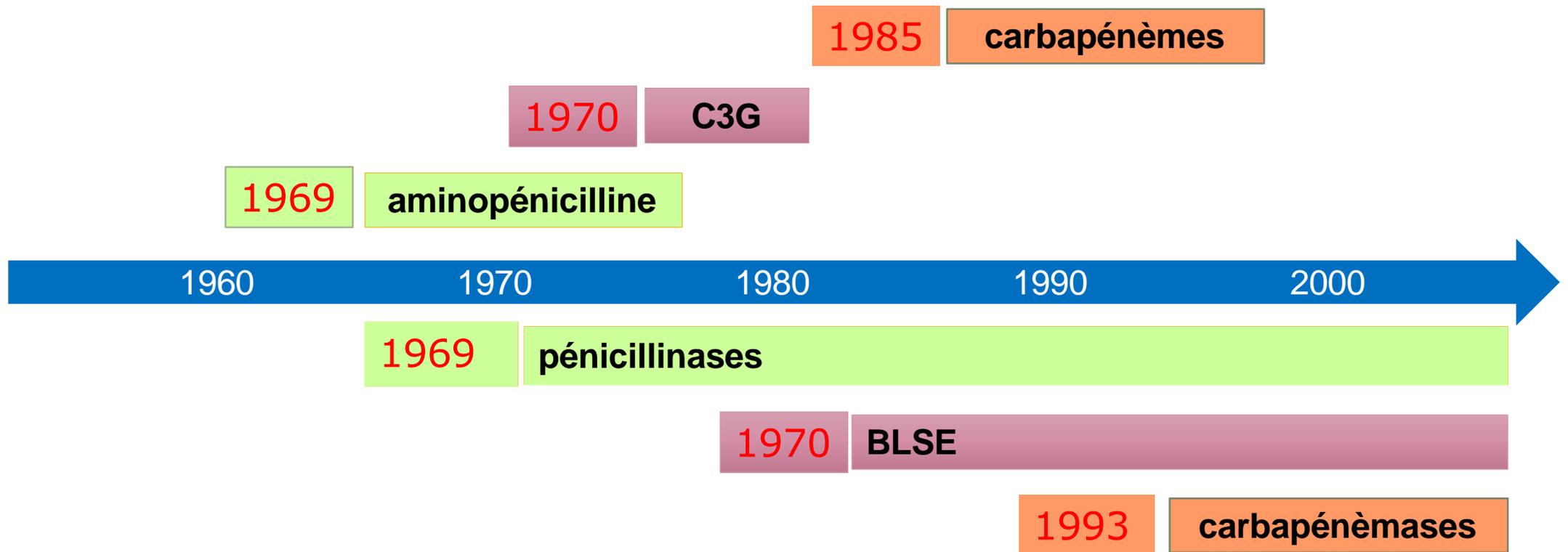
Depuis 1980 : diminution des AMM d'antibiotiques en France

Développement des résistances



Chaque nouvel antibiotique entraîne RAPIDEMENT l'apparition de souches résistantes

Cas des entérobactéries et des bêta-lactamines



Engrenage : de la surconsommation d'ATB à l'impasse thérapeutique



Conséquences de l'antibiorésistance

- Les nouveaux mécanismes de résistance bactérienne se développent plus vite que les nouvelles molécules
- Les situations d'impasse thérapeutique ne sont plus exceptionnelles
- La résistance concerne aussi bien les infections nosocomiales que communautaires
- En 2050, à l'échelle planétaire et en l'absence d'amélioration, la résistance aux antibiotiques sera responsable de 10 millions de décès par an (plus que le cancer)
- Rapport de l'OMS «: « ère post-antibiotique »

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group**

Les chiffres-clés de la résistance aux antibiotiques en santé humaine

> 670 000

**INFECTIONS
À BACTÉRIES
RÉSISTANTES
AUX ANTIBIOTIQUES
EN EUROPE
EN 2015**

125 000

**INFECTIONS
À BACTÉRIES
MULTIRÉSISTANTES
EN FRANCE
EN 2015**

> 5 500

**DÉCÈS LIÉS
À CES INFECTIONS
EN FRANCE
EN 2015**

Lutte contre l'antibiorésistance

- La maîtrise de la résistance aux antibiotiques passe par 2 axes fondamentaux :
- Réduire la pression de sélection => **bon usage des antibiotiques**
- Limiter la transmission croisée des bactéries résistantes aux antibiotiques
=> **mesures d'hygiène +++**

BMR et BHRe

BMR : définition

- BMR = bactérie multi-résistante aux ATB
- Bactéries commensales du tube digestif (**portage digestif +++**)
- Conjugue plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques :



- Possibilités thérapeutiques limitées en cas d'infection
- BMR surveillées :
 - SARM
 - Entérobactéries BLSE
 - *Acinetobacter* résistant à l'imipénème (ABRI)

BHRe : définition

➤ Bactéries commensales du tube digestif

➤ **portage digestif +++**

➤ transmission +++ si diarrhée/incontinence fécale (mains, matériel et environnement)

➤ Hautement Résistantes (XDR)

➤ résistance à tous les ATB (ou presque) → impasse thérapeutique

➤ Gènes de résistances portés par des **plasmides** ou transposons

⇒ **transférables entre bactéries**, **fort potentiel de diffusion** à l'hôpital ou en ville

➤ Émergentes en France : cas sporadiques ou épidémies limitées



BHRe : Ce n'est pas ...

Ne sont pas des BHRe :

- Les bactéries saprophytes comme *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, quelle que soit leur multi-résistance aux antibiotiques
- Les autres bacilles Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases
- Les bactéries multi résistantes (BMR) aux antibiotiques
 - Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et sensibles aux glycopeptides
 - Les entérobactéries produisant des β lactamases à spectre étendu (EBLSE)
- Les autres espèces d'*Enterococcus* résistants aux glycopeptides

Enjeux des BHRe

- Enjeu majeur : limiter la transmission croisée pour éviter qu'elles deviennent endémiques
- Prévalence faible en France, mais en augmentation
- Bcp de cas sporadiques mais aussi qqs épidémies
- La France est passée en qqs années du stade épidémiologique 3 (épidémies régionales) au stade 4 (épidémies inter-régionales), dernier stade avant l'endémie

- *E. faecium* résistant aux glycopeptides
- Commensal du tube digestif de l'homme et des animaux
- Augmentation mondiale de la résistance (USA : 30% d'ERG dus à une mise en œuvre tardive des mesures de précaution)
- Transmission croisée (manuportage +++) ou indirecte via l'environnement
- Survie dans l'environnement > 1 semaine
- Patients hospitalisés et fragilisés
- Portage plusieurs mois

- Facteurs de risque d'acquisition d'ERG :
 - Immunodépression
 - Traitement antibiotique antérieur (C3G, glycopeptides)
 - Services à risque : néphrologie, dialyse, transplantation, réanimation, gériatrie
- Risque : évolution en infection si portage digestif prolongé (infection urinaire +++)
- Rôle prépondérant de la pression de sélection antibiotique
- Risque épidémique ++ > EPC

ERG en France, 2019

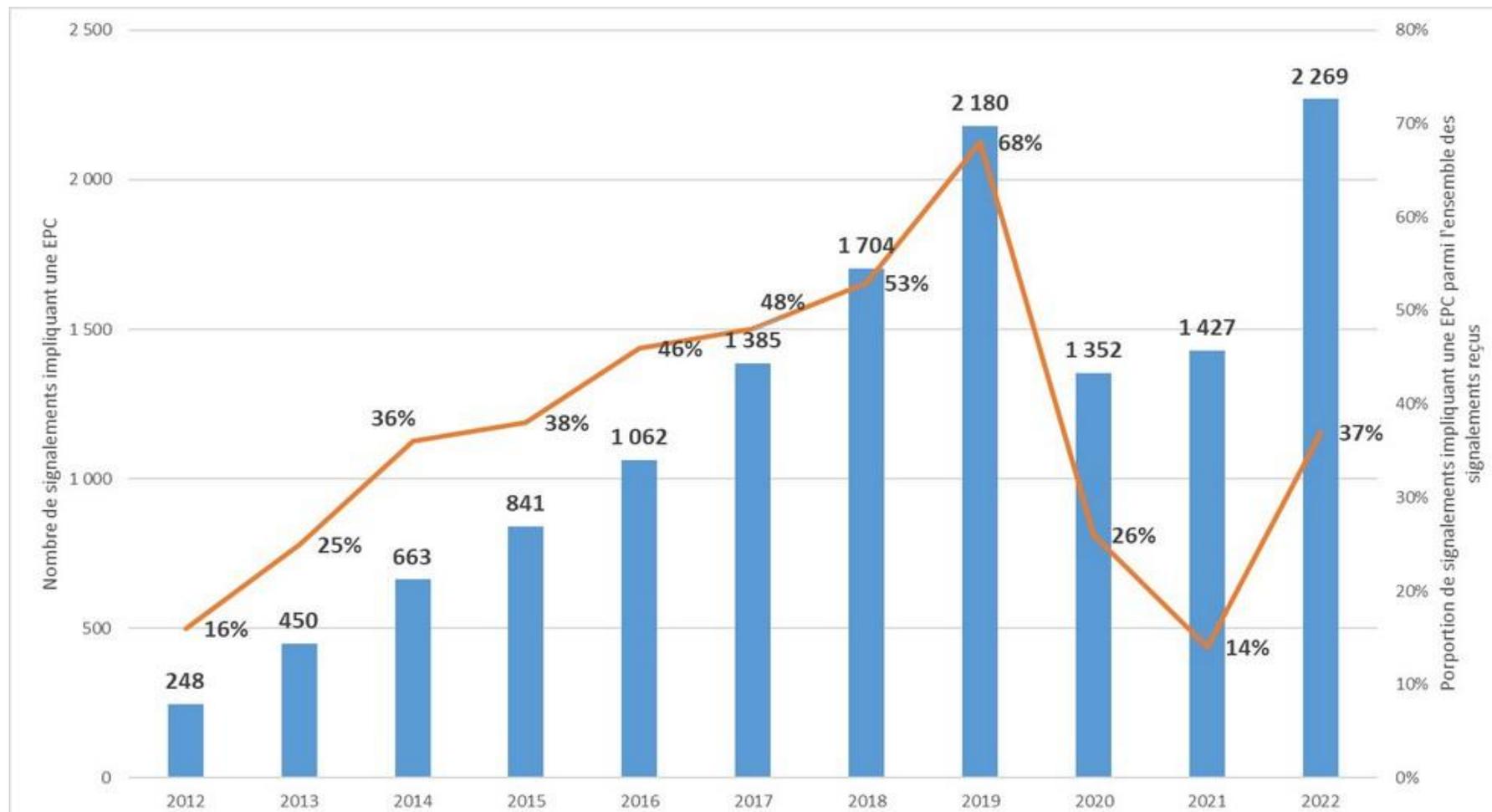


ERG absents du territoire guadeloupéen

Nombre d'épisodes d'infection ou colonisation à ERG déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2019

- Entérobactéries, principales espèces : *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*
- Produisent une enzyme = carbapénémase qui inactive tous les antibiotiques de la classe des beta-lactames
- Impasse thérapeutique si associée à d'autres mécanismes de résistance
- Principal mode de transmission : **manuportage**. Transmission indirecte secondaire via l'environnement
- Survie plusieurs jours dans l'environnement
- Portage digestif pouvant évoluer en infection (surmortalité++)
- Facteurs de risque : rapatriement ou hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente
- Différentes enzymes décrites : KPC, NDM-1, OXA-48...

EPC, France, 2022

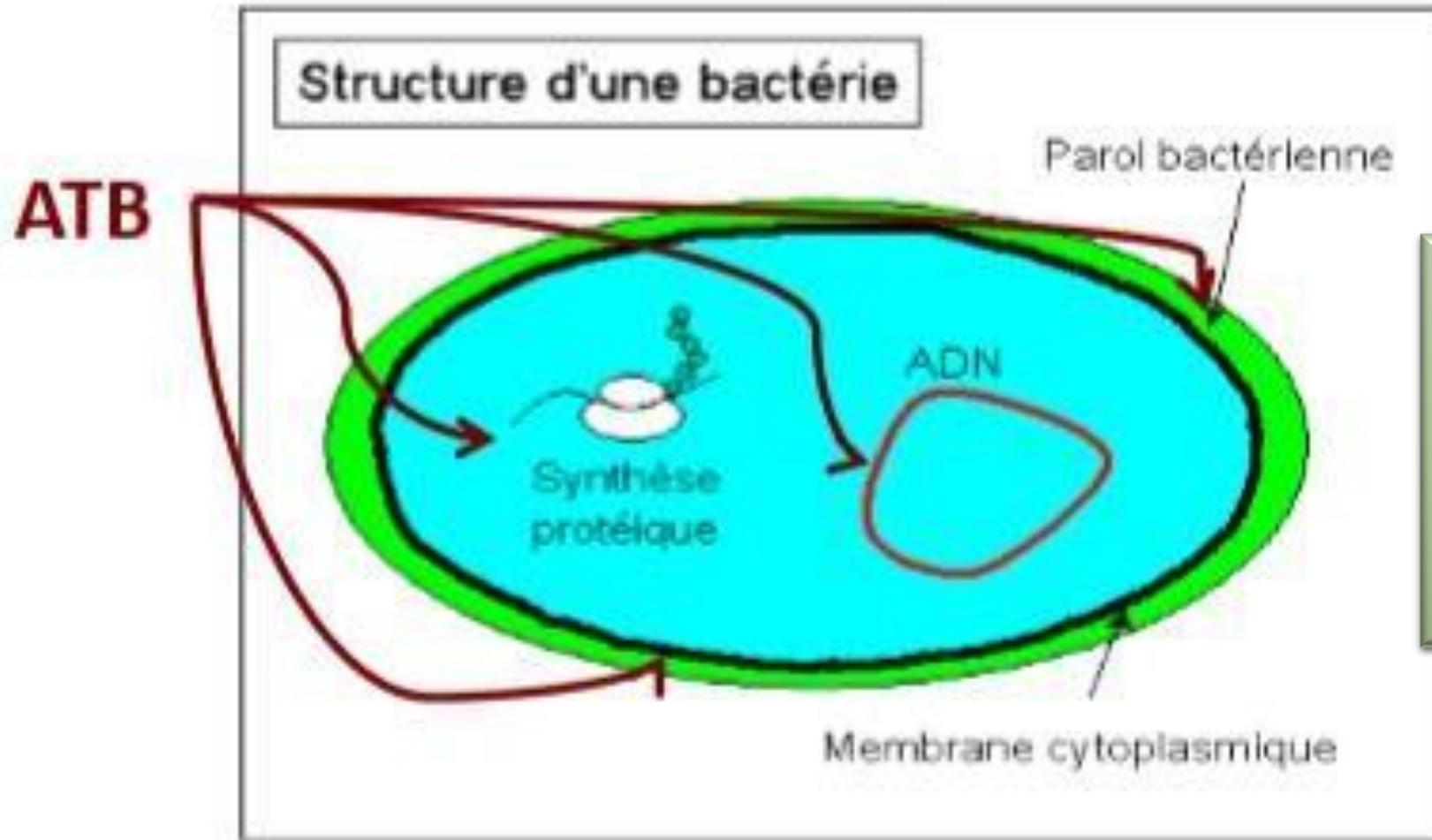


Évolution du nombre de signalements externes d'infections associées aux soins impliquant une entérobactérie productrice de carbapénèmase (EPC) via l'application E-sin en France. Données 2012-2022

Diffusion des BMR / BHRe

- Mécanismes d'action des ATB
- Mécanismes de résistance des bactéries aux ATB
- Support génétique de la résistance aux ATB
- Diffusion de la résistance aux ATB

Pré-requis pour l'activité d'un antibiotique



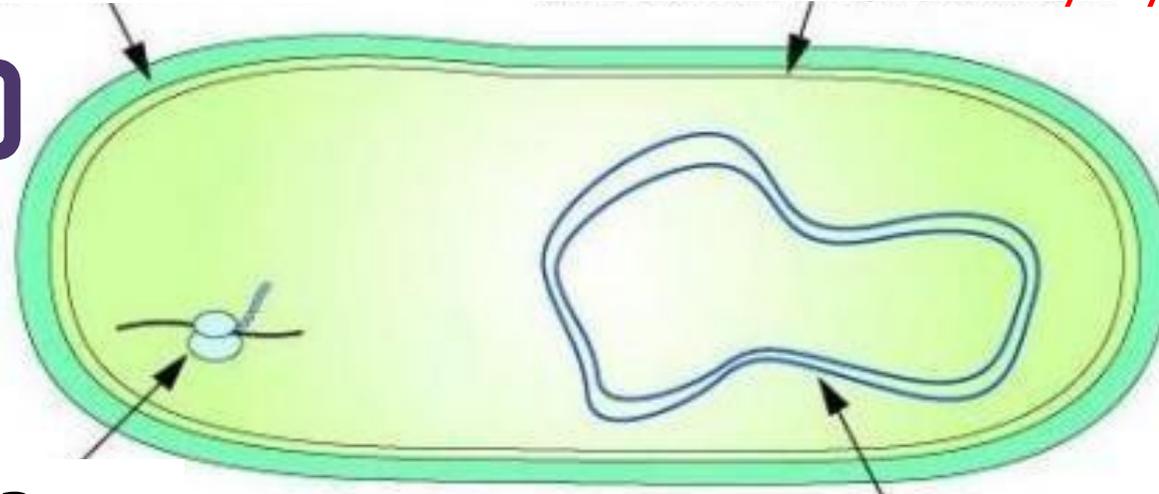
1. Atteindre la cible
2. En concentration suffisante
3. Avec une bonne affinité

Mécanismes d'action des antibiotiques

**Inhibition de la
synthèse de la
paroi bactérienne**

Eosfomycine
Béta-lactamines
Glycopeptides

**Inhibition de la
synthèse de membrane
cytoplasmique** Polymyxines



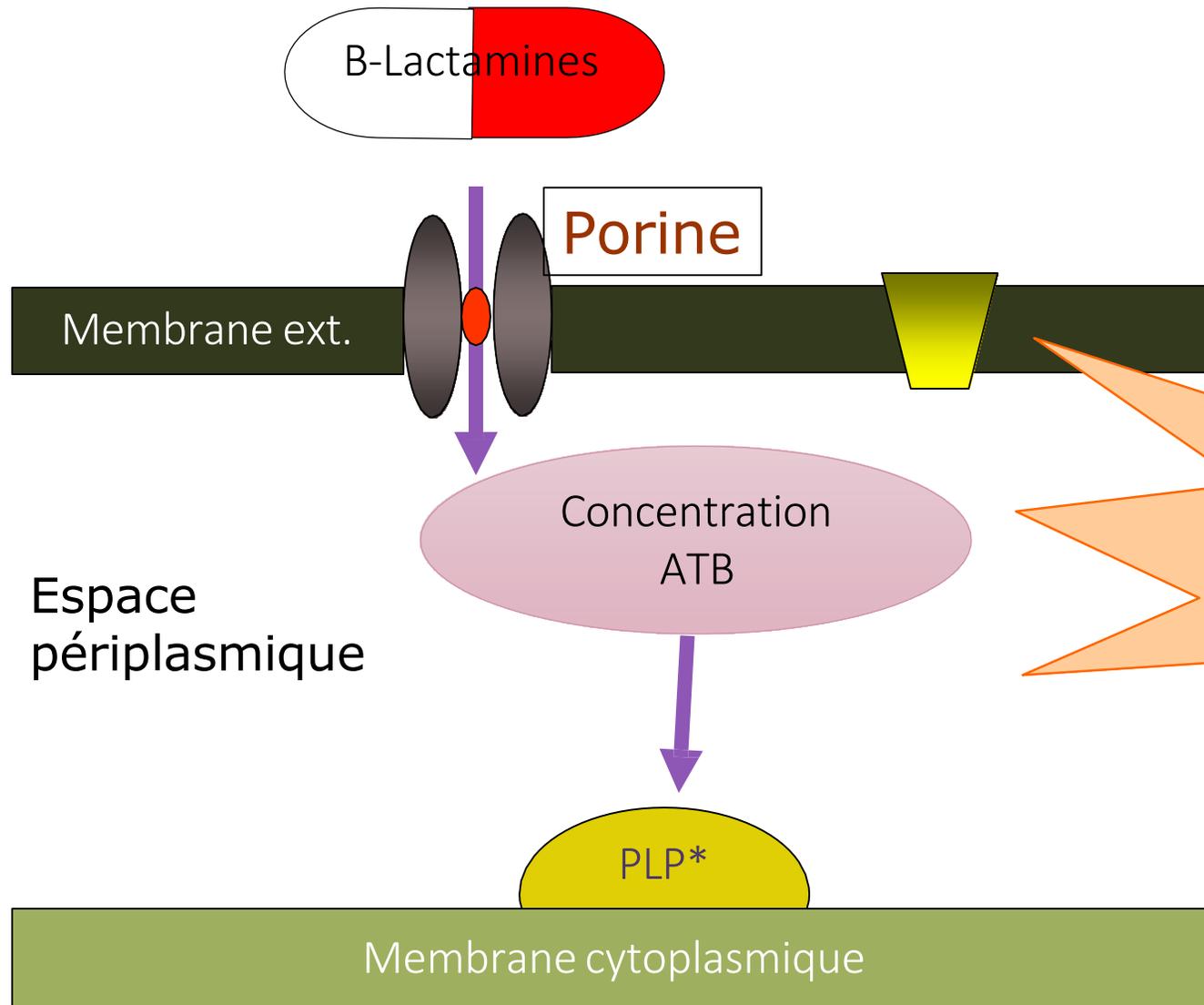
**Inhibition de la
synthèse protéique**

Aminosides
Phénicol
Tétracyclines
Macrolides

**Inhibition de la
synthèse de l'ADN**

Quinolones
Fluroroquinolones
Sulfamides
Rifampicine

Activité des bêta-lactamines



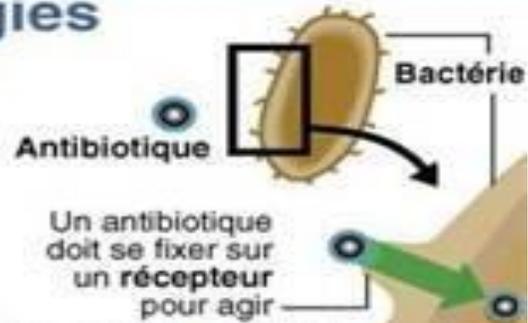
Inhibition des activités
des PLP impliquées dans
la synthèse de la paroi
=> mort cellulaire

*Protéines Liant les
Pénicillines

Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

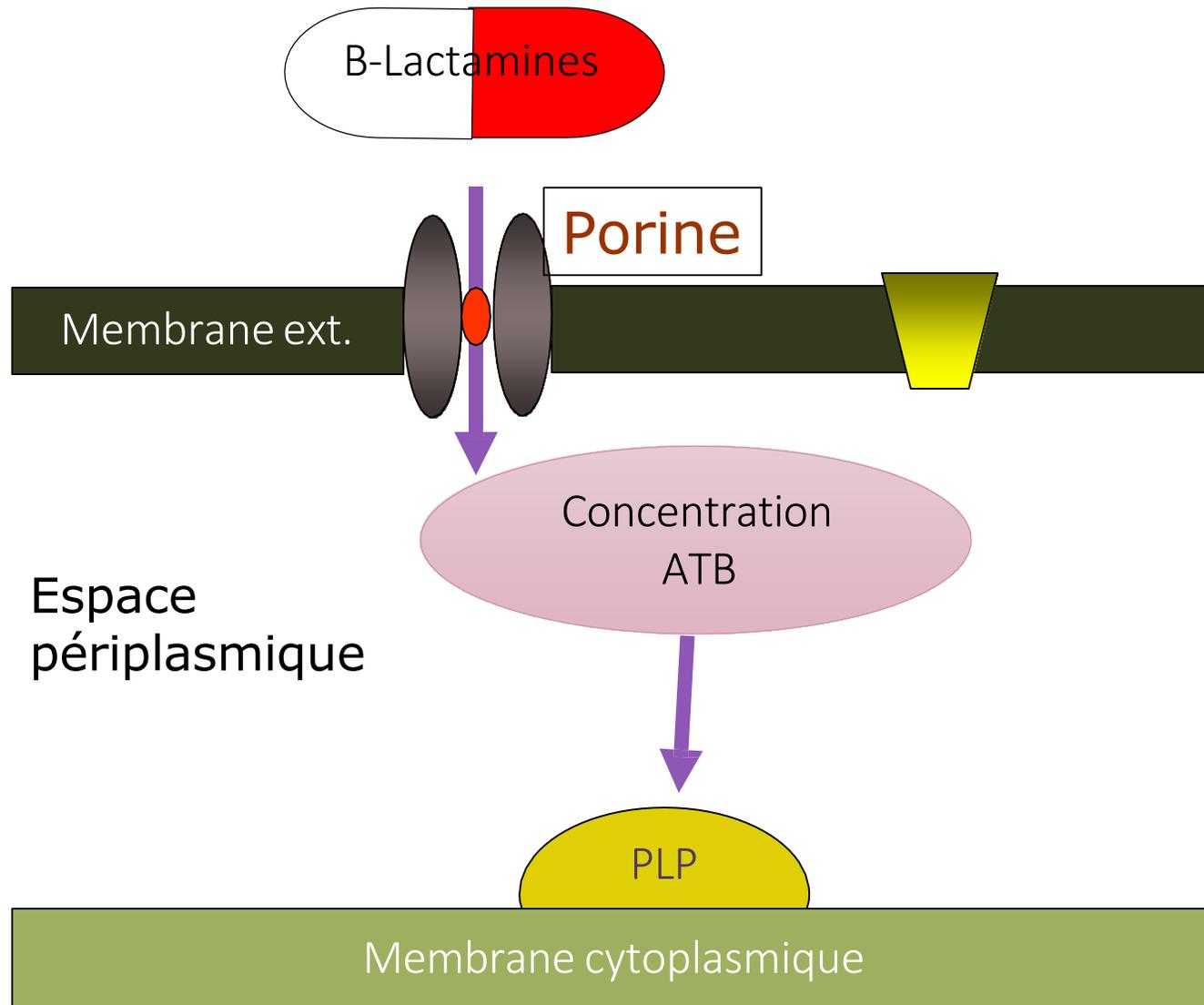
Les quatre stratégies de résistance aux antibiotiques

Les bactéries sont des êtres vivants qui évoluent. De ce fait, elles sont capables de s'adapter et de résister aux antibiotiques.

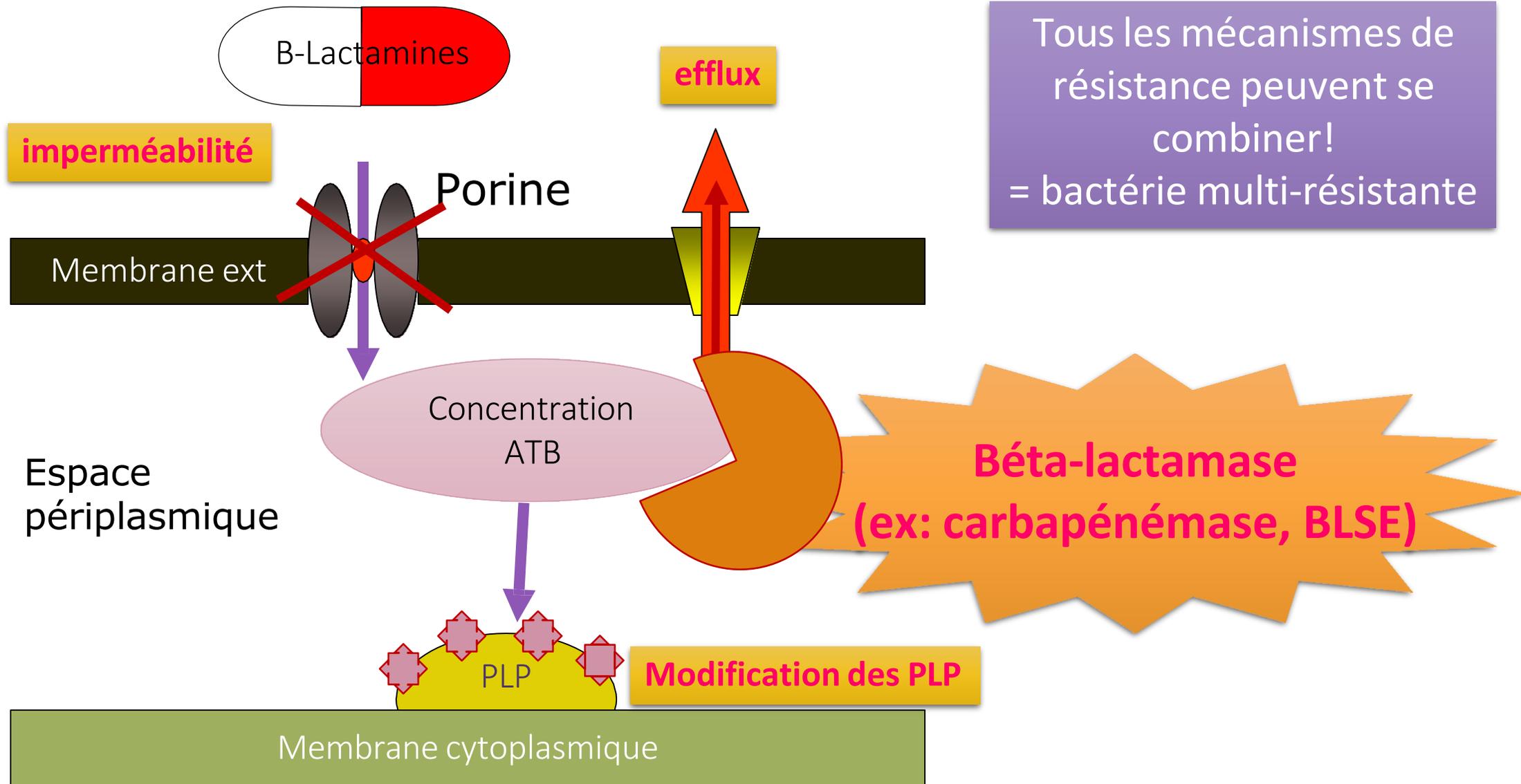


Ex : résistance aux bêta-lactamines
par sécrétion de **BLSE** ou
carbapénémase

Exemple de la résistance aux bêta-lactamines



Exemple de la résistance aux bêta-lactamines



Support génétique de la résistance aux antibiotiques

Résistance naturelle vs acquise

Résistance naturelle (= chromosomique)

- Délimite le spectre d'activité de l'ATB (phénotype « sauvage »)
- Propriété innée, partagée par toutes les souches normales
- Transfert vertical (« bactéries filles ») mais pas horizontal

Résistance acquise

- Souche naturellement sensible à un ATB devient résistante, sous la **pression de sélection** des antibiotiques
- Modifications génétiques
 - **mutations** génétiques
 - acquisition de gènes de résistance
- Multi-résistance fréquente
- Transfert vertical ET horizontal



Résistance naturelle
Exemple : entérobactéries et
beta-lactamines

Antibiogramme d'une souche d'*E. coli* sauvage (groupe 1)



E. coli sauvage :
souche naturellement
sensible à toutes les bêta-
lactamines

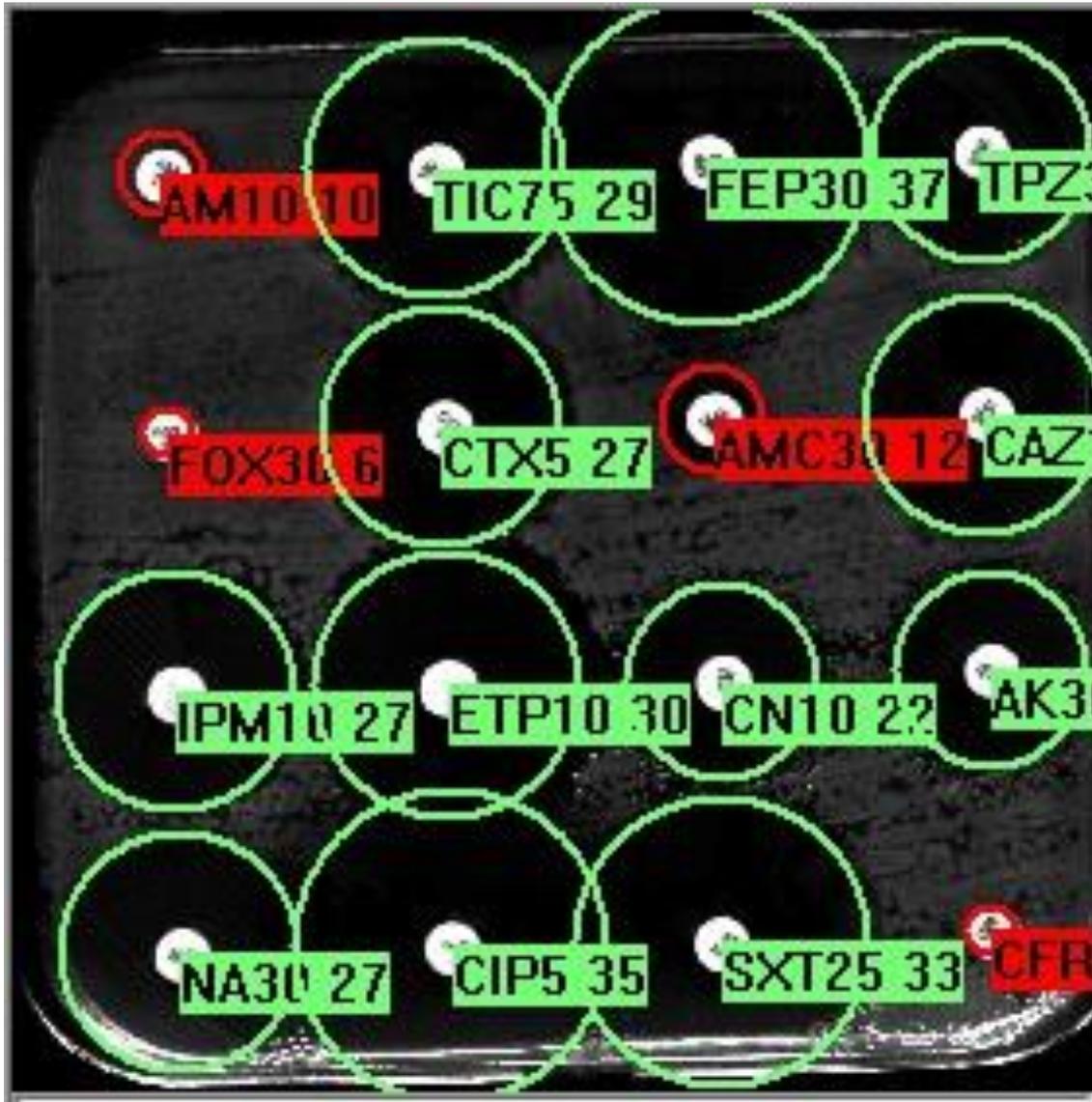
Antibiogramme d'une souche de *K. pneumoniae* sauvage



Pénicillinase :

Résistance naturelle à amoxicilline et ticarcilline

Antibiogramme d'une souche d'*E. cloacae* sauvage



Céphalosporinase :

Résistance naturelle à amoxicilline, Augmentin et C1G

Connaissance des phénotypes sauvages et résistants

La connaissance du comportement d'une souche donnée vis-à-vis d'un ensemble d'ATB :

- Est indispensable pour la prescription des ATB
- Permet d'envisager le mécanisme de résistance en cause
- De déduire les conséquences pour le traitement

= Lecture interprétative

- Outil épidémiologique – veille sanitaire
 - Surveillance de la diffusion des souches résistantes
 - Emergence de nouvelles résistances

Résistance naturelle vs acquise

Résistance naturelle (= chromosomique)

- Délimite le spectre d'activité de l'ATB (phénotype « sauvage »)
- Propriété innée, partagée par toutes les souches normales
- Transfert vertical (« bactéries filles ») mais pas horizontal

Résistance acquise

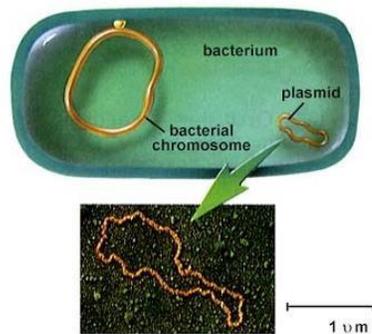
- Souche naturellement sensible à un ATB devient résistante, sous la **pression de sélection** des antibiotiques
- Modifications génétiques
 - **mutations** génétiques
 - **acquisition de gènes** de résistance
- Multi-résistance fréquente
- Transfert vertical ET horizontal

Acquisition de « nouveaux » gènes :

- survenue rare
- long pour « fabriquer les premiers éléments », mais permet des solutions complexes et multiples
- Multi-résistances fréquentes
- Transfert vertical et **horizontal**
 - Éléments génétiques mobiles (**plasmides**, transposons, intégrons)
- Epidémies de souches ET du support

Plasmides

- ADN circulaire extrachromosomique
- non indispensable à la survie
- Héritable
- capable de **réplication autonome**

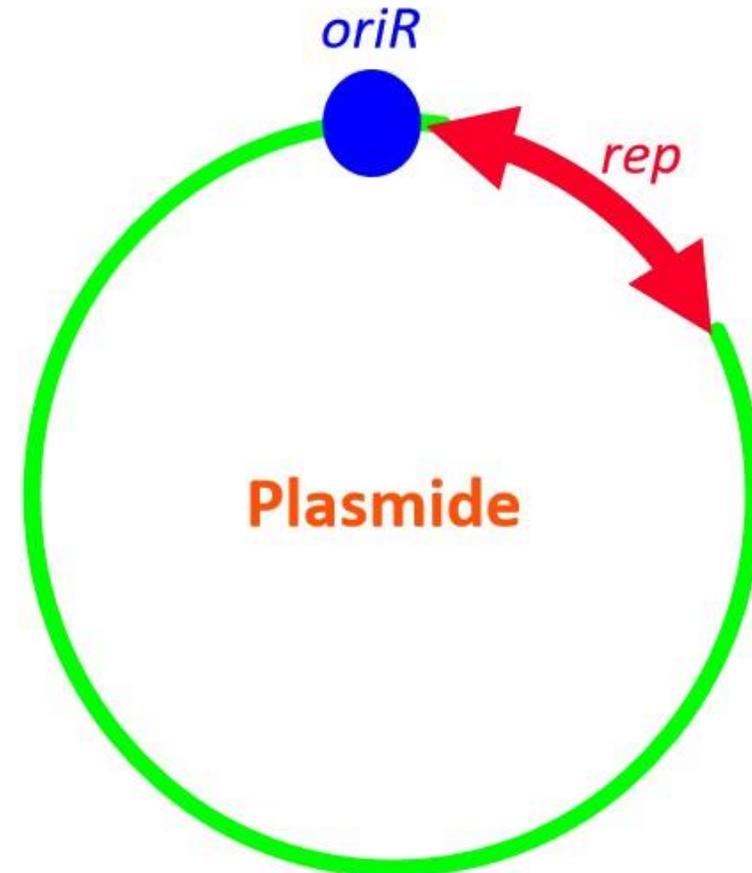


Plasmide = association moléculaire de gènes en unité fonctionnelle (1)

Gènes impliqués dans la réplication

Plasmide = réplicon

- Maintien à taux constant dans les cellules au cours des divisions successives
- Phénomène d'incompatibilité et contrôle du nombre de copies

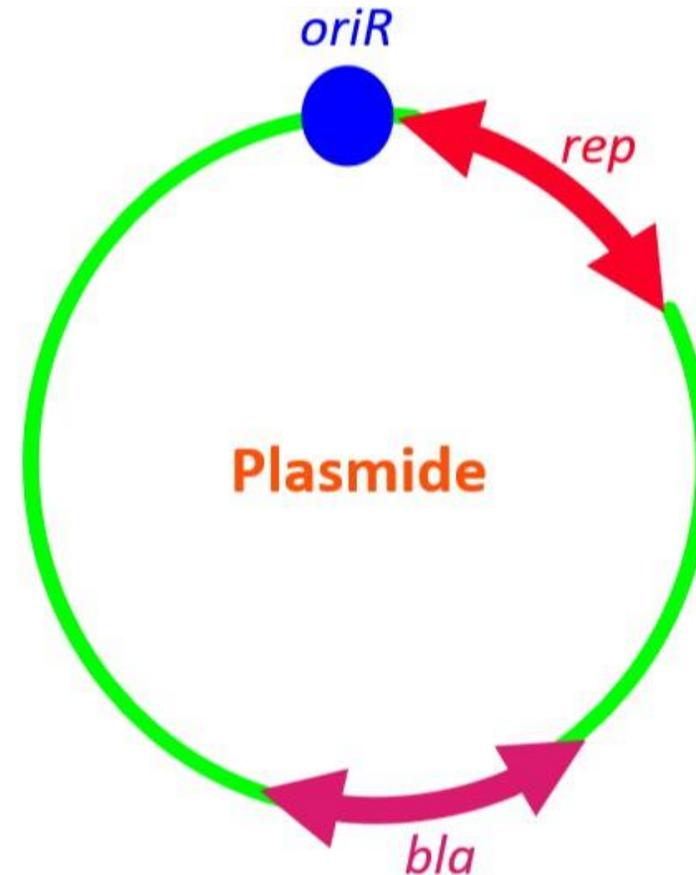


oriR : origine de réplication *rep* : gènes de réplication

Plasmide = association moléculaire de gènes en unité fonctionnelle (2)

Gènes conférant des propriétés supplémentaires

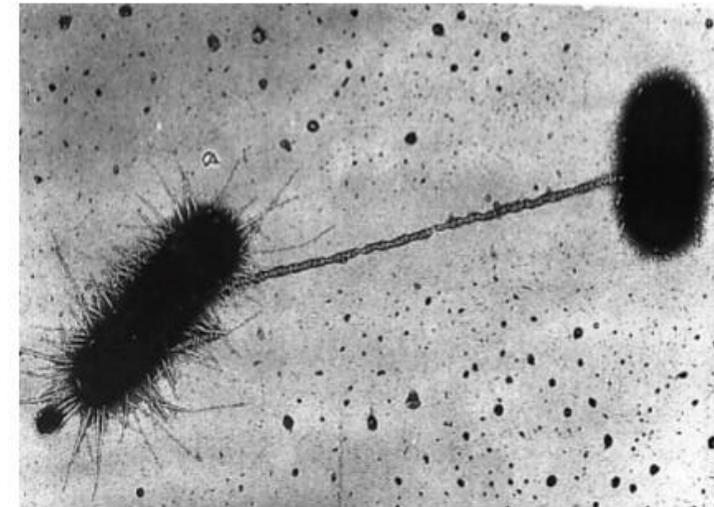
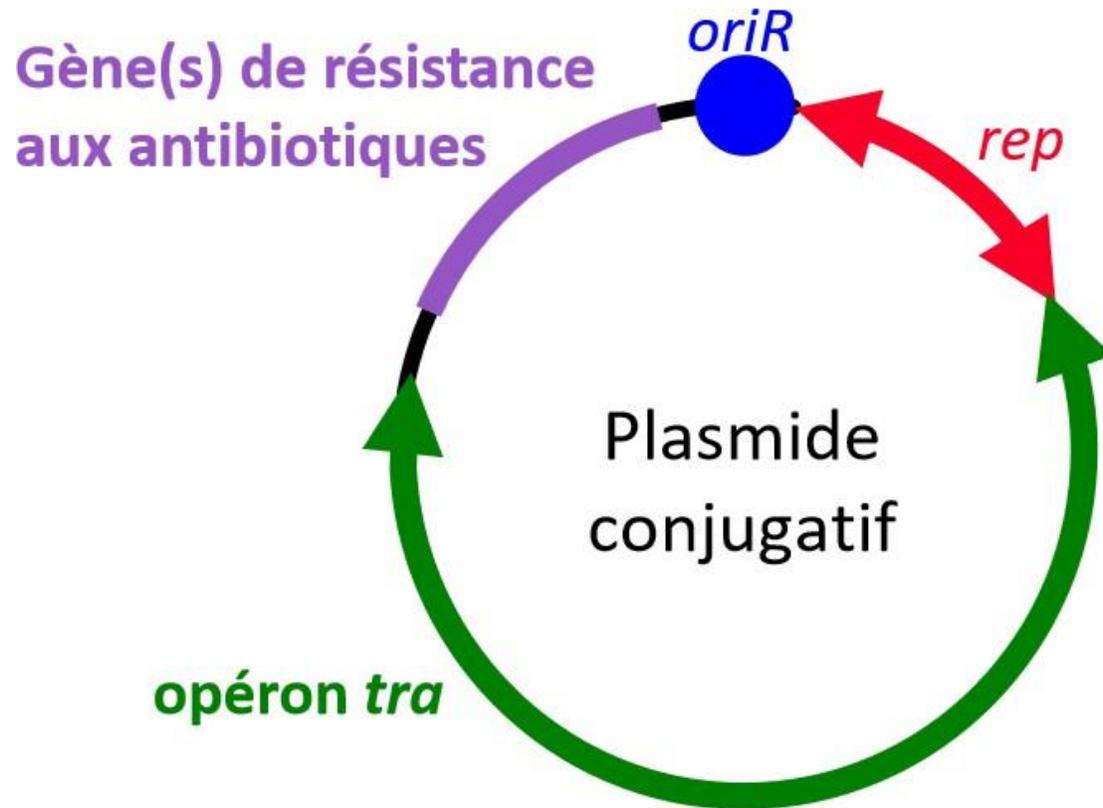
- Gènes de résistance aux ATB : support le plus fréquent
- Gènes de virulence : ex. *Shigella* spp.
- Gènes métaboliques



oriR : origine de réplication *rep* : gènes de réplication

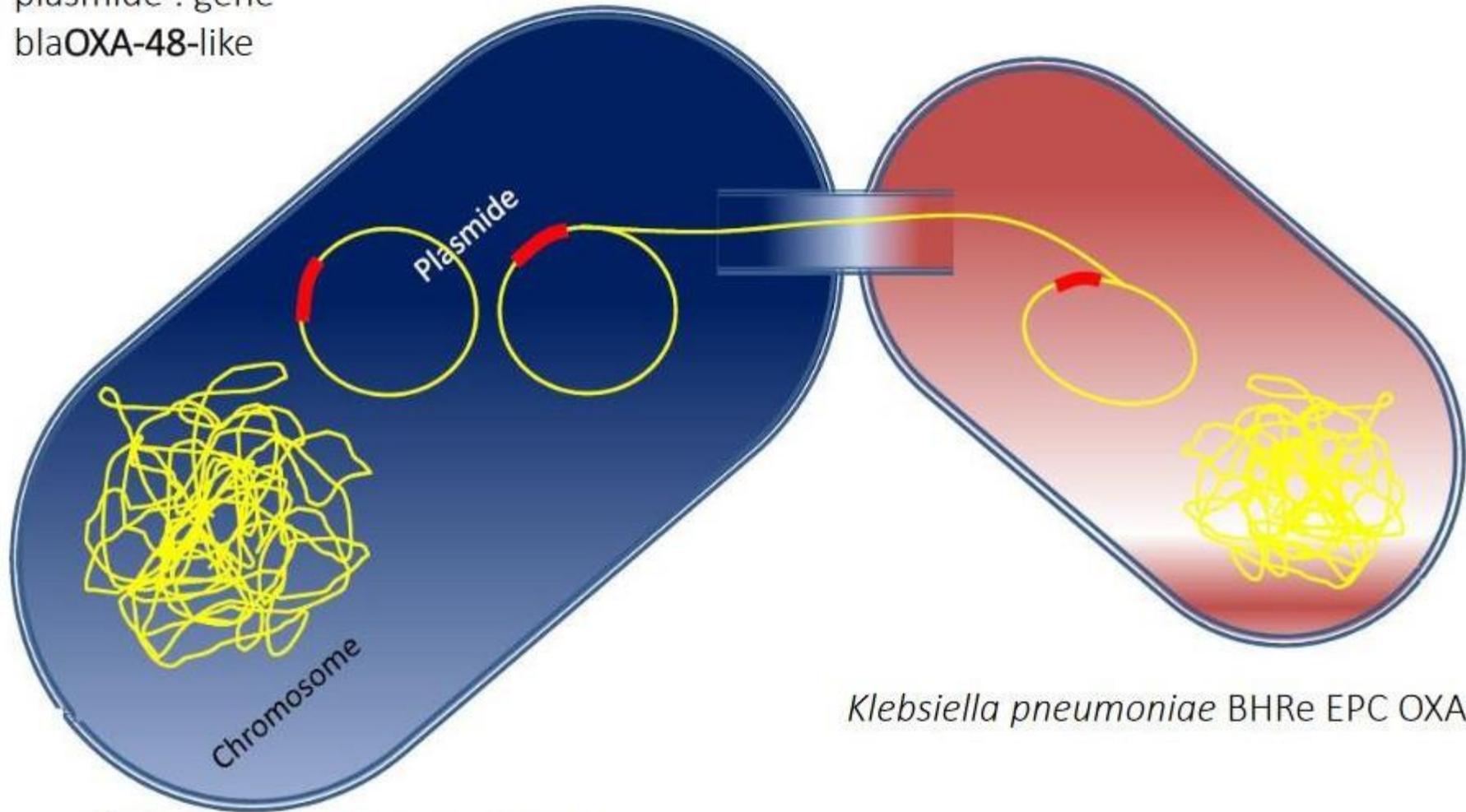
bla : bêta-lactamase

Plasmide = association moléculaire de gènes en unité fonctionnelle (3)



oriR : origine de réplication *rep* : gènes de réplication
opéron *tra* : opéron des gènes de transfert

Exemple de
plasmide : gène
blaOXA-48-like



Escherichia Coli BHRé EPC OXA-48

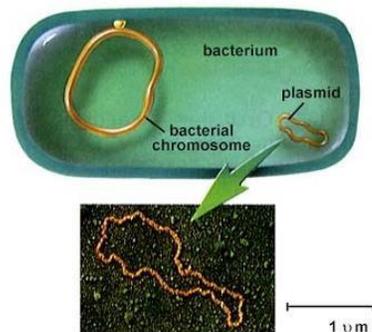
Klebsiella pneumoniae BHRé EPC OXA-48

Transfert de plasmide entre 2 bactéries

Eléments génétiques transférables

Plasmides

- ADN circulaire extrachromosomique
- non indispensable à la survie
- Héritable
- capable de **réplication autonome**



Eléments clés dans
la dissémination de
la résistance aux
ATB



Résistance acquise
Transfert horizontal de gènes
Ex : BLSE et carbapénémases

Béta-lactamase à spectre étendu (BLSE) des entérobactéries



Jusqu'à la fin des années 90

- Origine plasmidique
- Epidémies nosocomiales en unités de soins intensifs à *K. pneumoniae* +++

Depuis le début des années 2000

- **Emergence et dissémination massive** des BLSE sur tous les continents
- *E. coli* en milieu communautaire +++
- Diffusion à d'autres espèces puis en milieu hospitalier

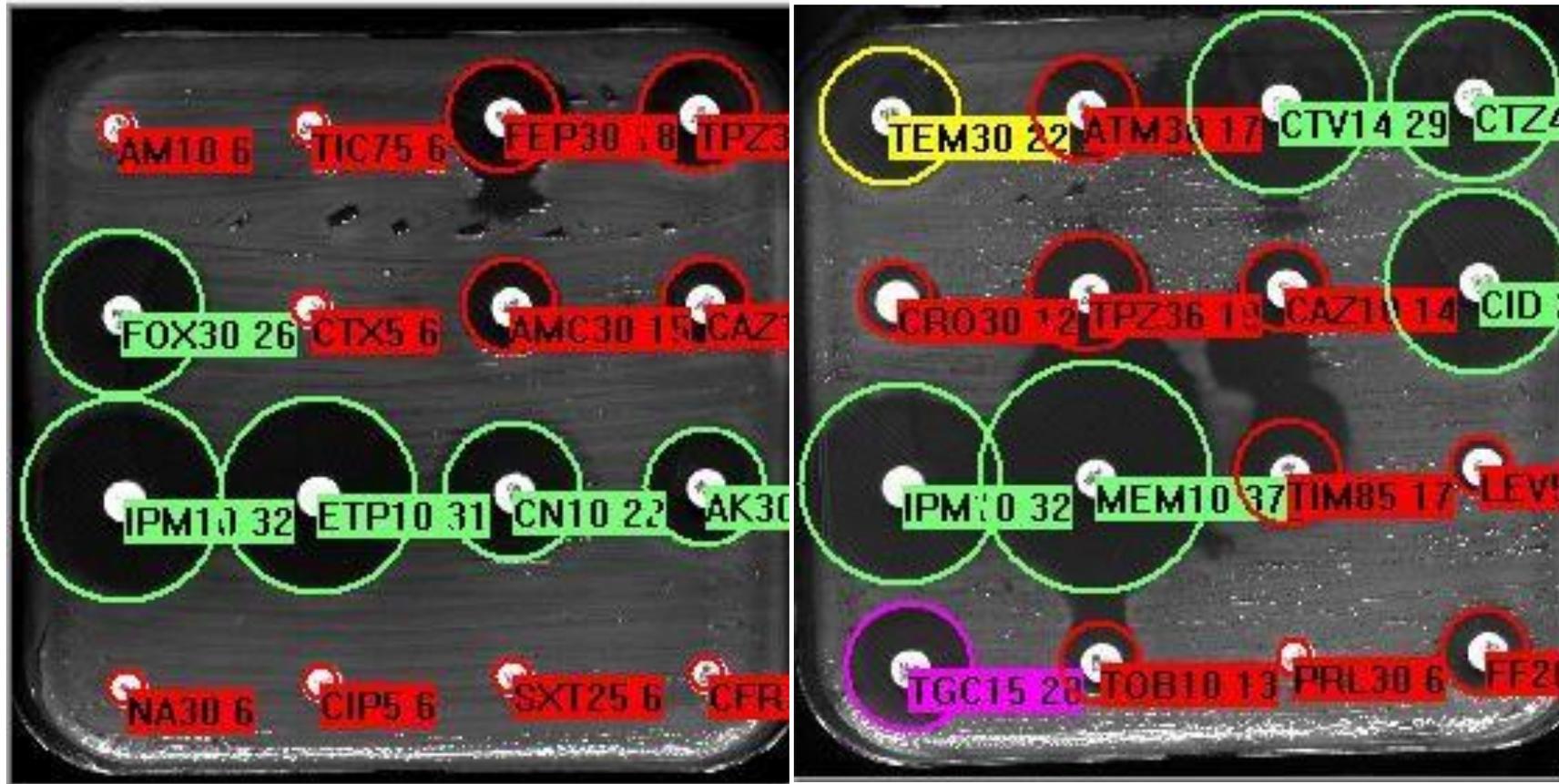
Antibiogramme d'une souche de *K. pneumoniae* sauvage



Pénicillinase :

Résistance naturelle à amoxicilline et ticarcilline

Antibiogramme d'une souche de *K. pneumoniae* BLSE



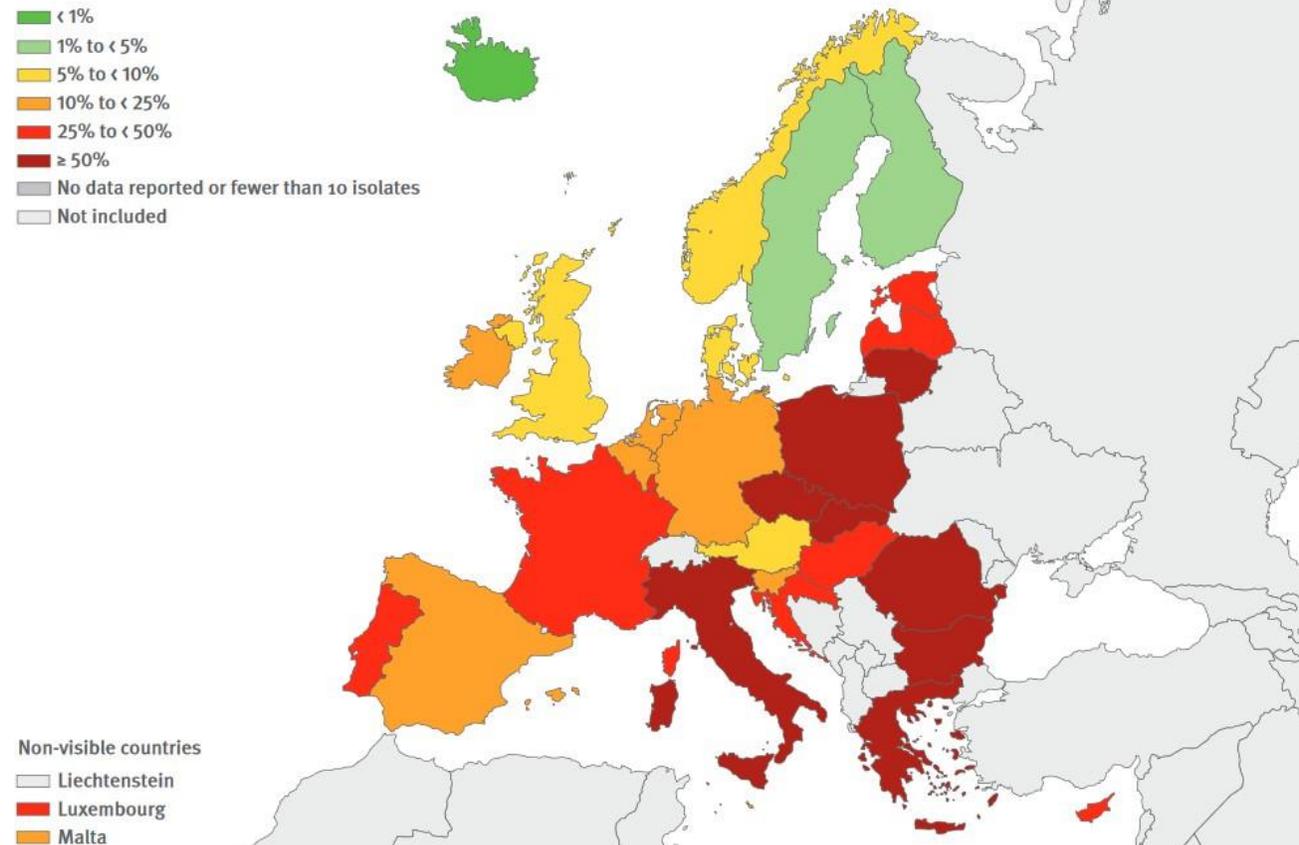
BLSE :

Synergie entre l'acide clavulanique et les C3G
Souche S aux pénèmes uniquement

Diffusion de la résistance aux antibiotiques

Entérobactéries productrices de BLSE en Europe

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016



En France :

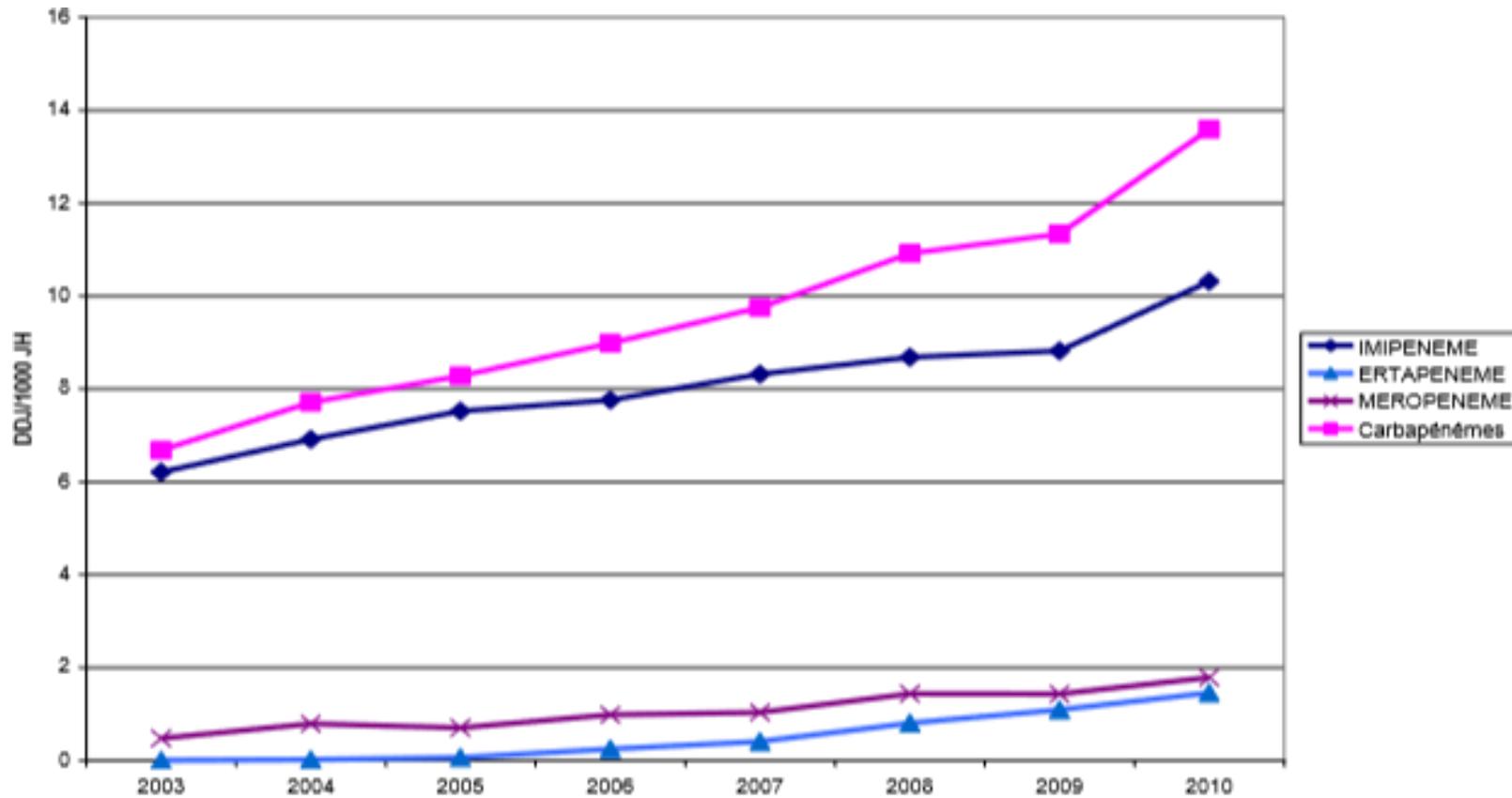
- *K. pneumoniae* R aux C3G : 29% en 2016
- *E. coli* R aux C3G : 11% en 2016

Grèce : 72% Kp R aux C3G...

Traitement de choix contre les BLSE :

Les **carbapénèmes** qui sont les dernières béta-lactamines disponibles

L'augmentation des BLSE entraîne l'augmentation de la consommation de pénèmes à partir des années 2000...



... et en 2009...



Lancet Infect Dis. 2010 Sep; 10(9): 597–602.

doi: [10.1016/S1473-3099\(10\)70143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2)

PMCID: PMC2933358

PMID: [20705517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705517/)

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Kumarasamy et al., 2010

NDM-1 : 1^{ère} description à New Delhi en 2009 chez un patient suédois

Pression de sélection élevée ++

2010

Inde, Pakistan, UK, ...

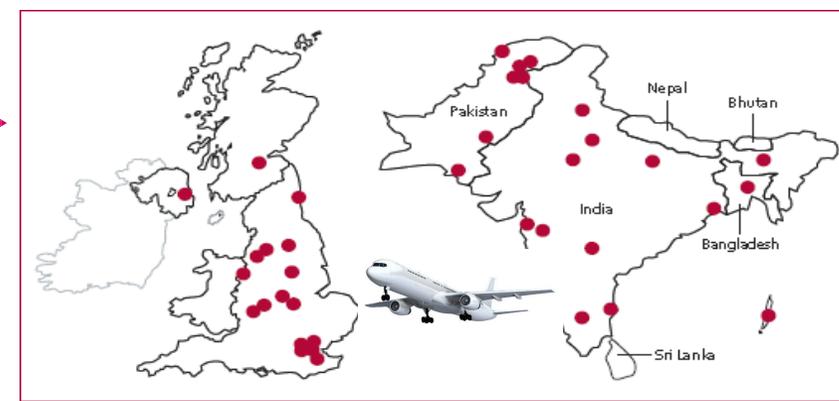
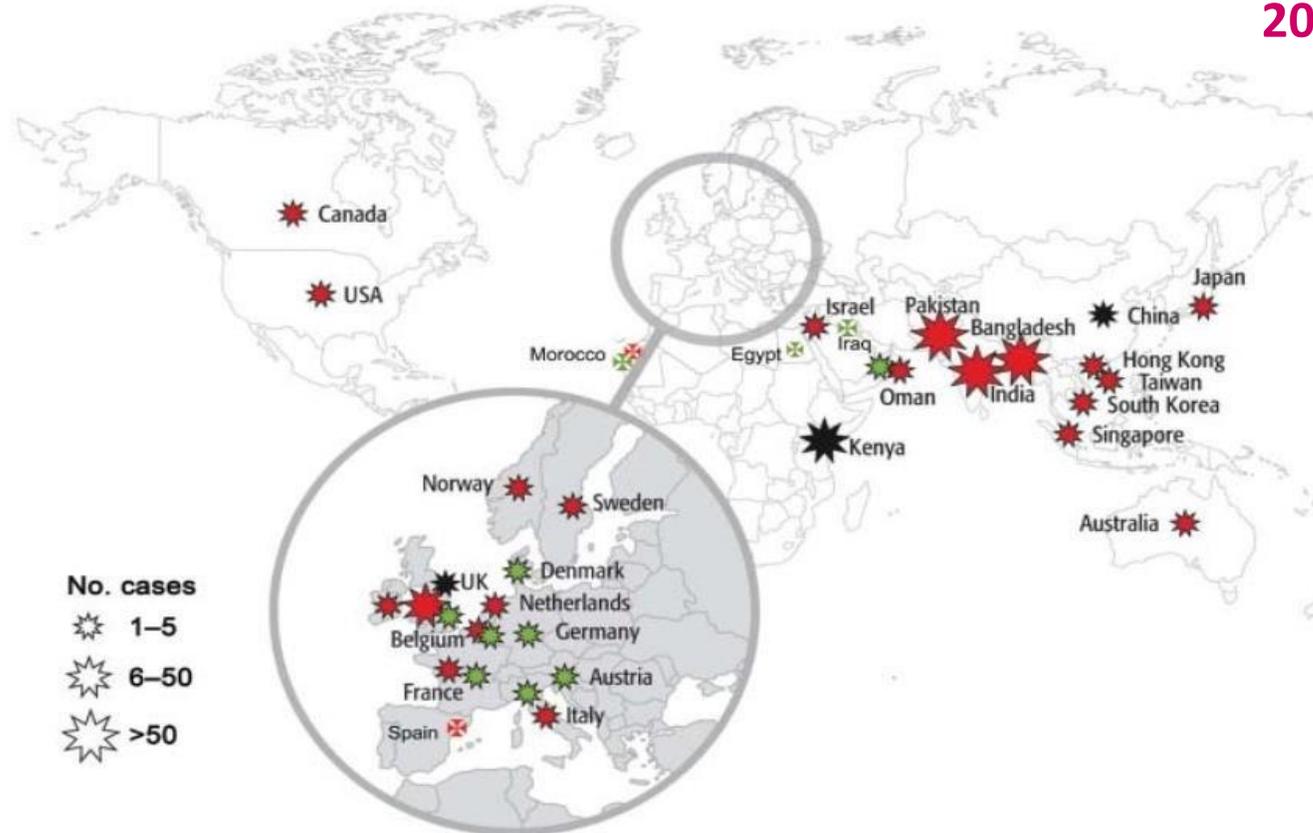


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, India, Pakistan, and the UK

2011 : monde entier!



Nordmann P. et al. EID 2011
Cornaglia G. et al. Lancet 2011
Kumarasamy K. et al. , LID , 2010

Dissémination mondiale des carbapénémases en quelques années...

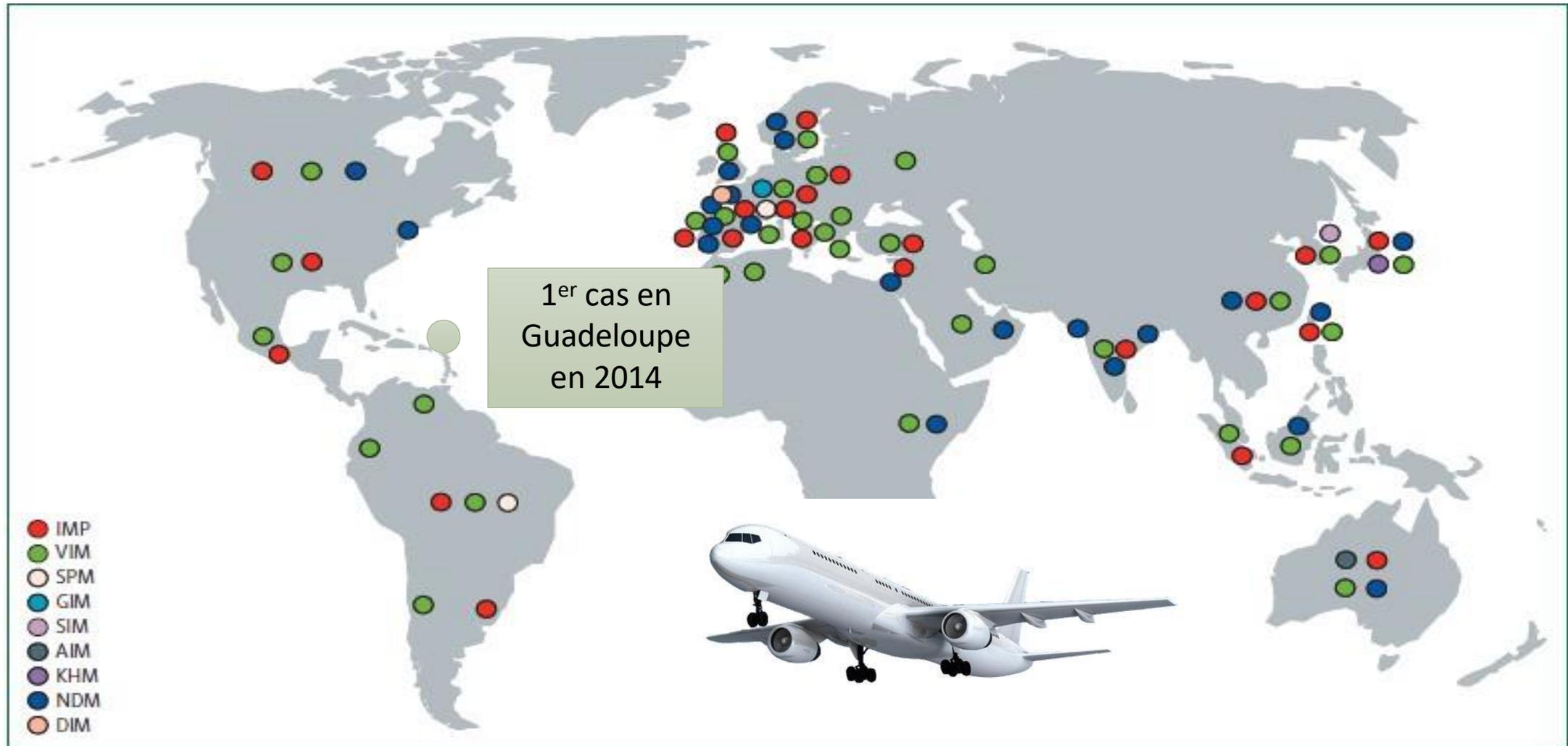


Figure 2: Worldwide dissemination of different types of metallo- β -lactamases

First case of NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* in Caribbean islands

- Mr K., touriste allemand hospitalisé pendant 2 semaines dans un service de Réa à **Cuba**
- Rapatrié en Guadeloupe



Écouvillons nasal et rectal de dépistage à l'entrée :

- SARM
- *E. coli* BLSE
- ABRI
- ***K. pneumoniae* NDM-1**

Ca doit faire tilt!!!!

- Isoler le patient dès l'entrée
- Prévenir le labo de microbio

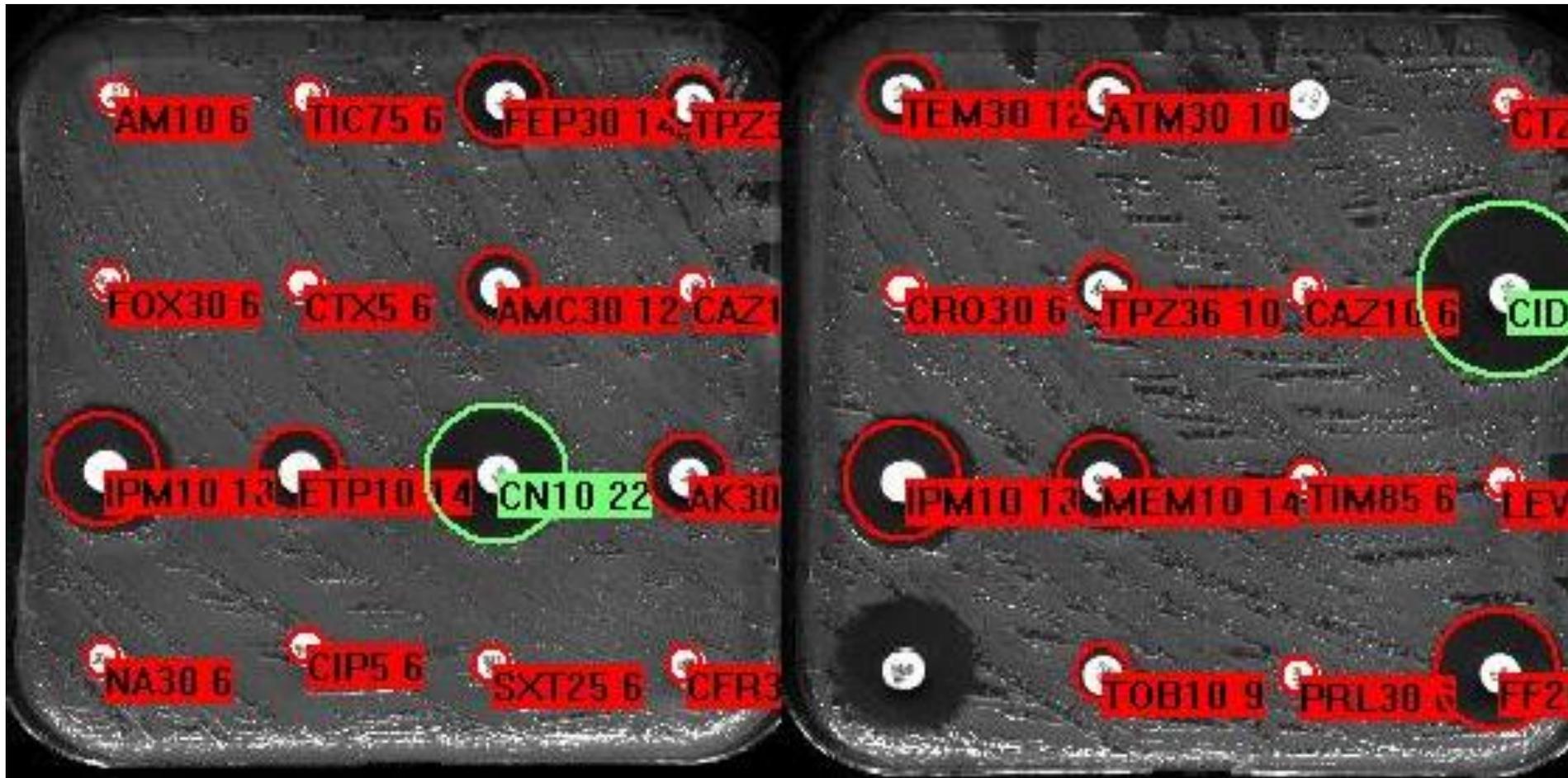
Antibiogramme d'une souche de *K. pneumoniae* sauvage



Pénicillinase :

Résistance naturelle à amoxicilline et ticarcilline

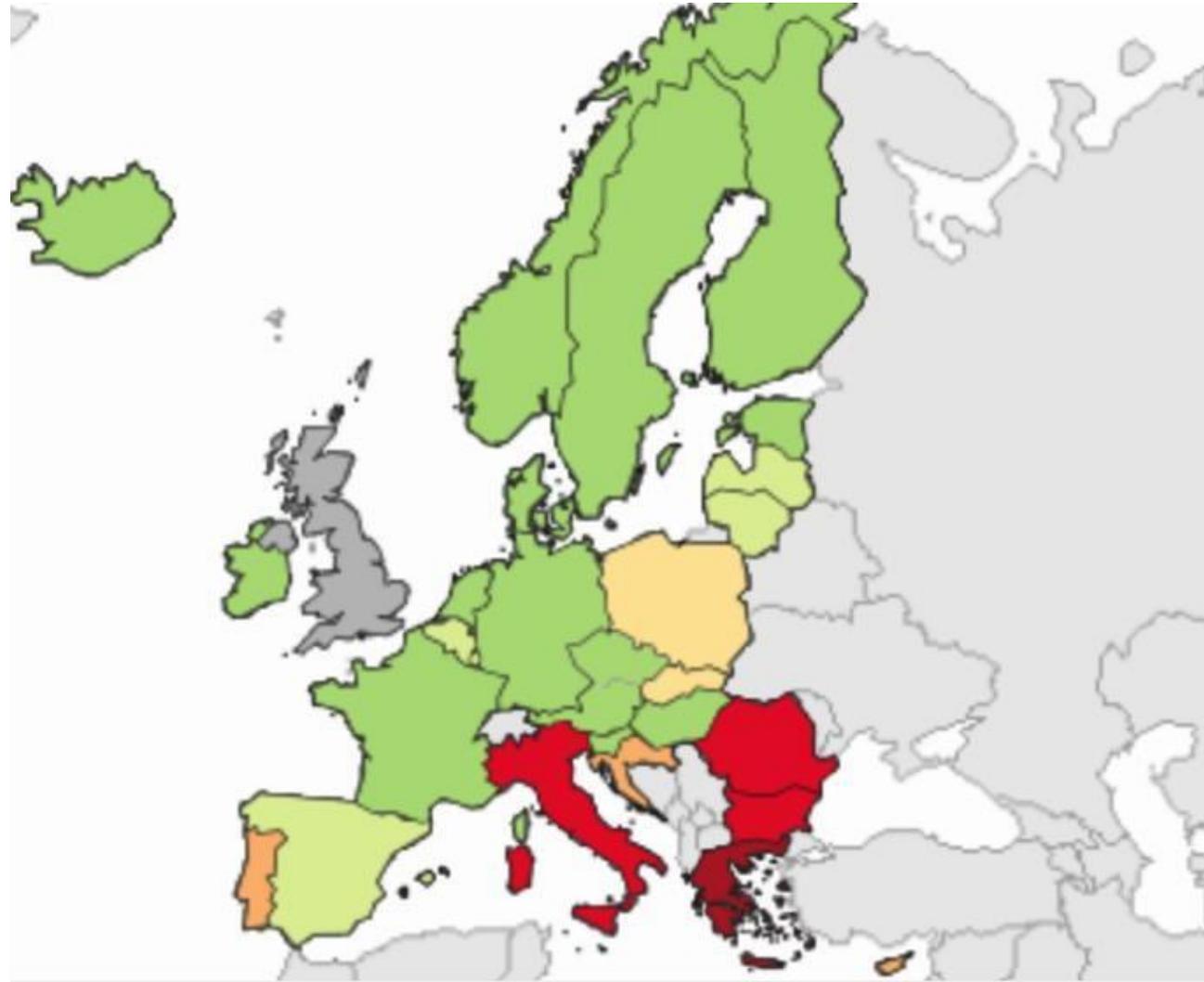
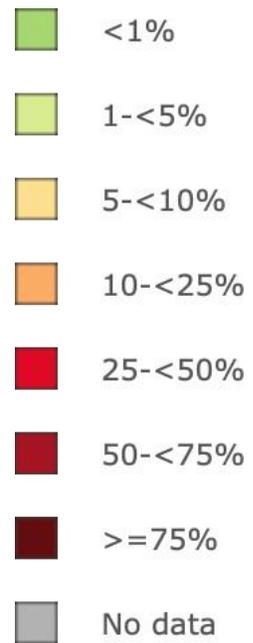
Antibiogramme d'une souche de *K. pneumoniae* NDM-1 (EPC)



EPC :
Souche R aux pénèmes et à toutes les beta lactamines

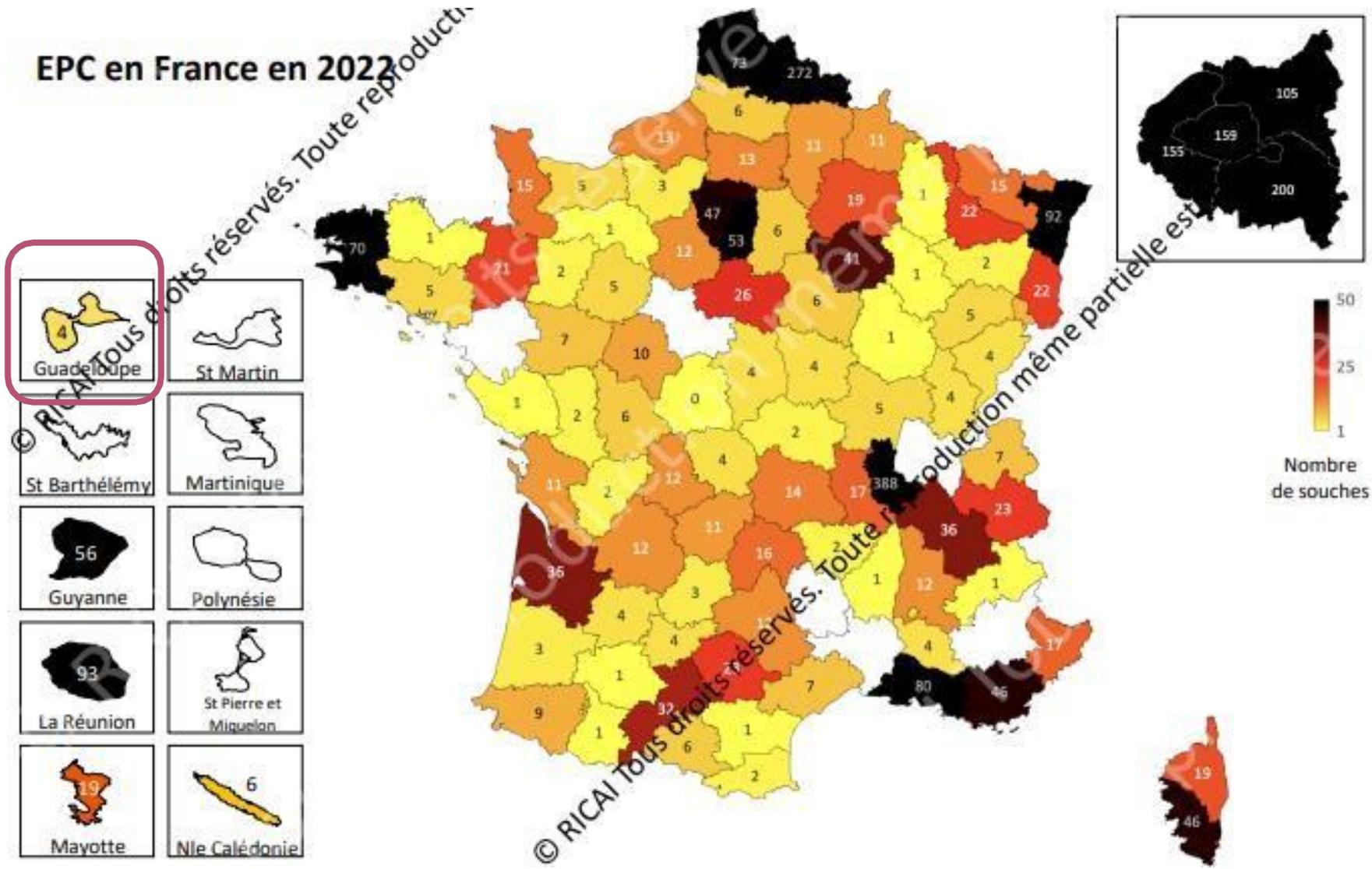
EPC en Europe, 2020

Souches d'EPC isolées de prélèvements diagnostics

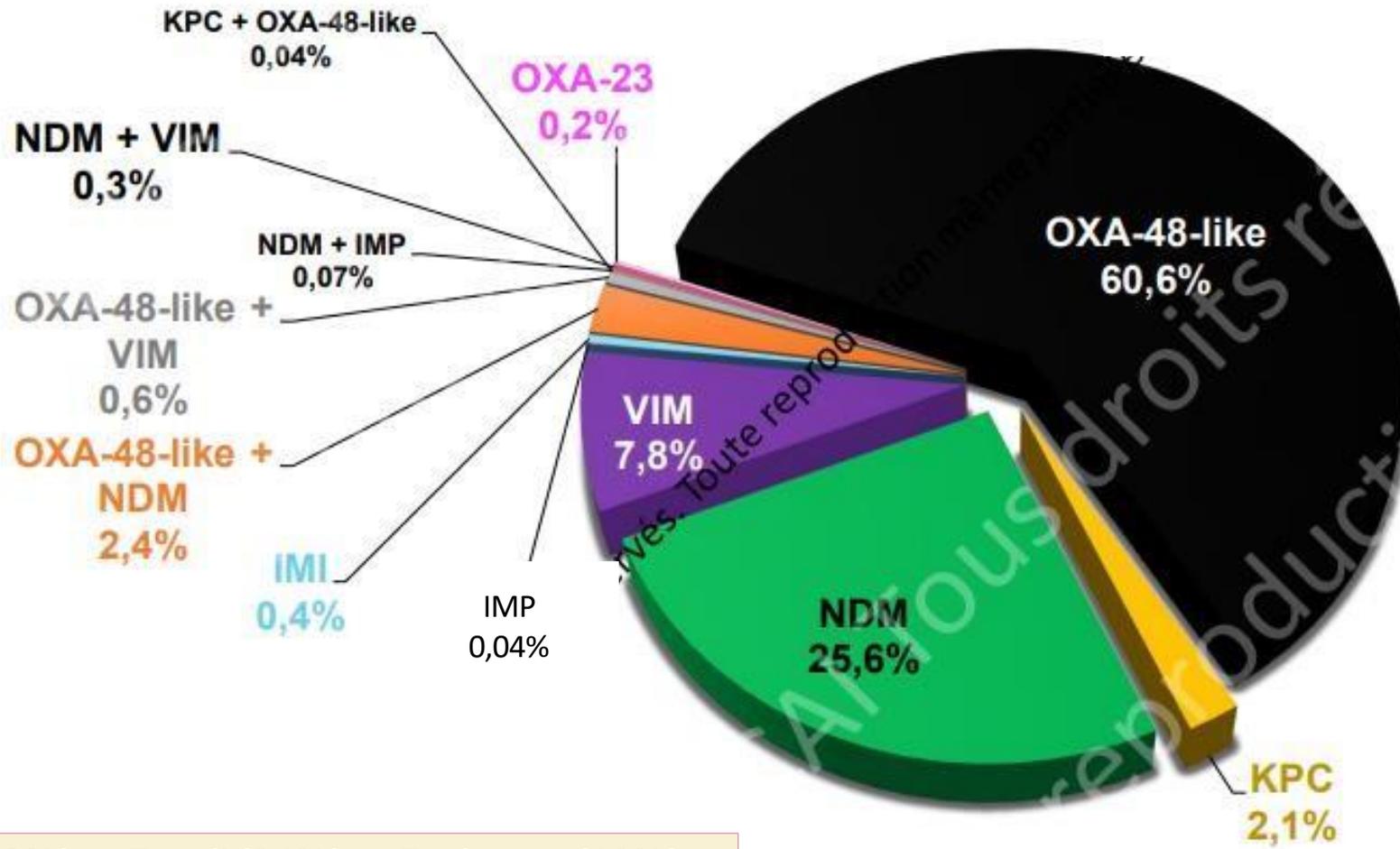


EPC en France, 2022

EPC en France en 2022



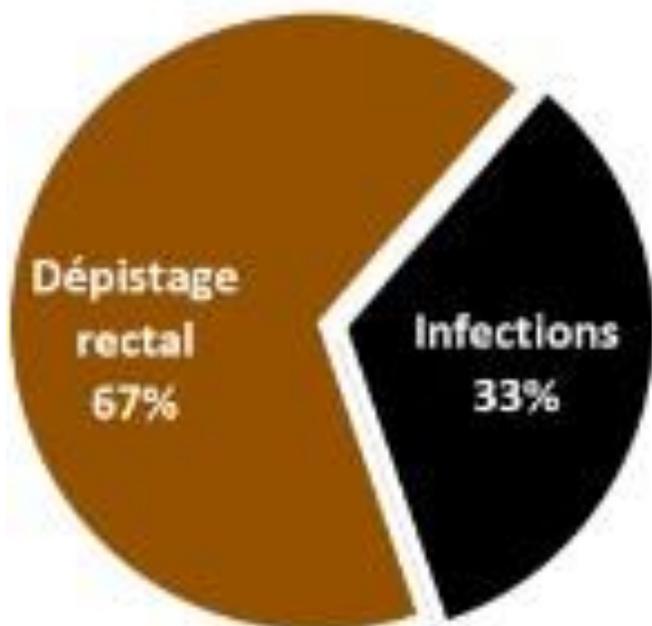
Répartition des EPC par type de carbapénémase en 2022



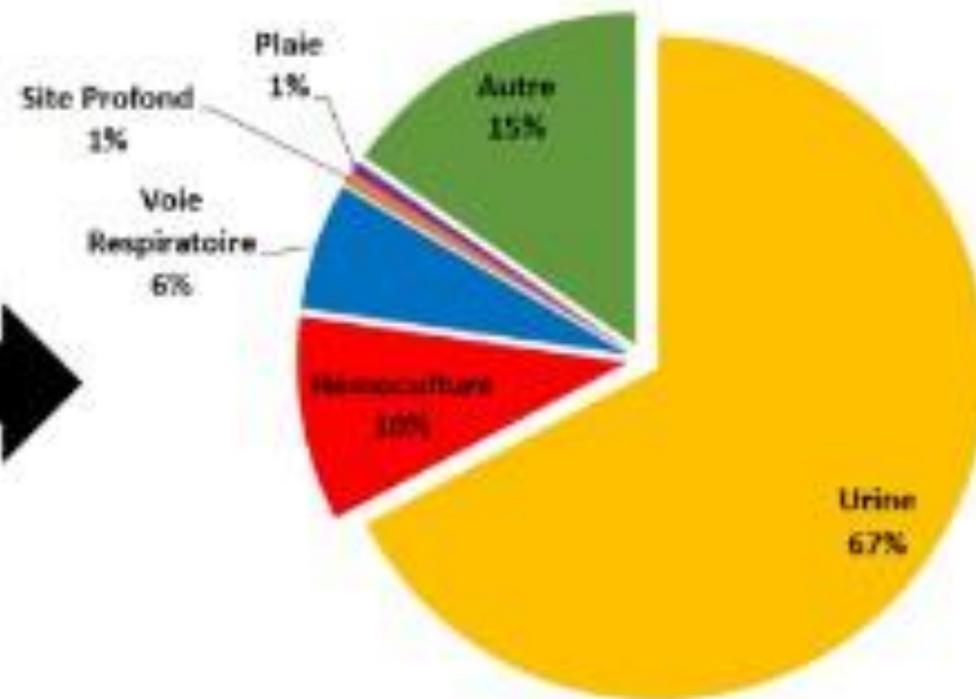
K. pneumoniae (29%) > *E. coli* (24%) > *E. cloacae* (18%)

Répartition des EPC par type de prélèvement

Répartition des EPC par type de prélèvement en 2021



Répartition des EPC responsables d'infections en 2021



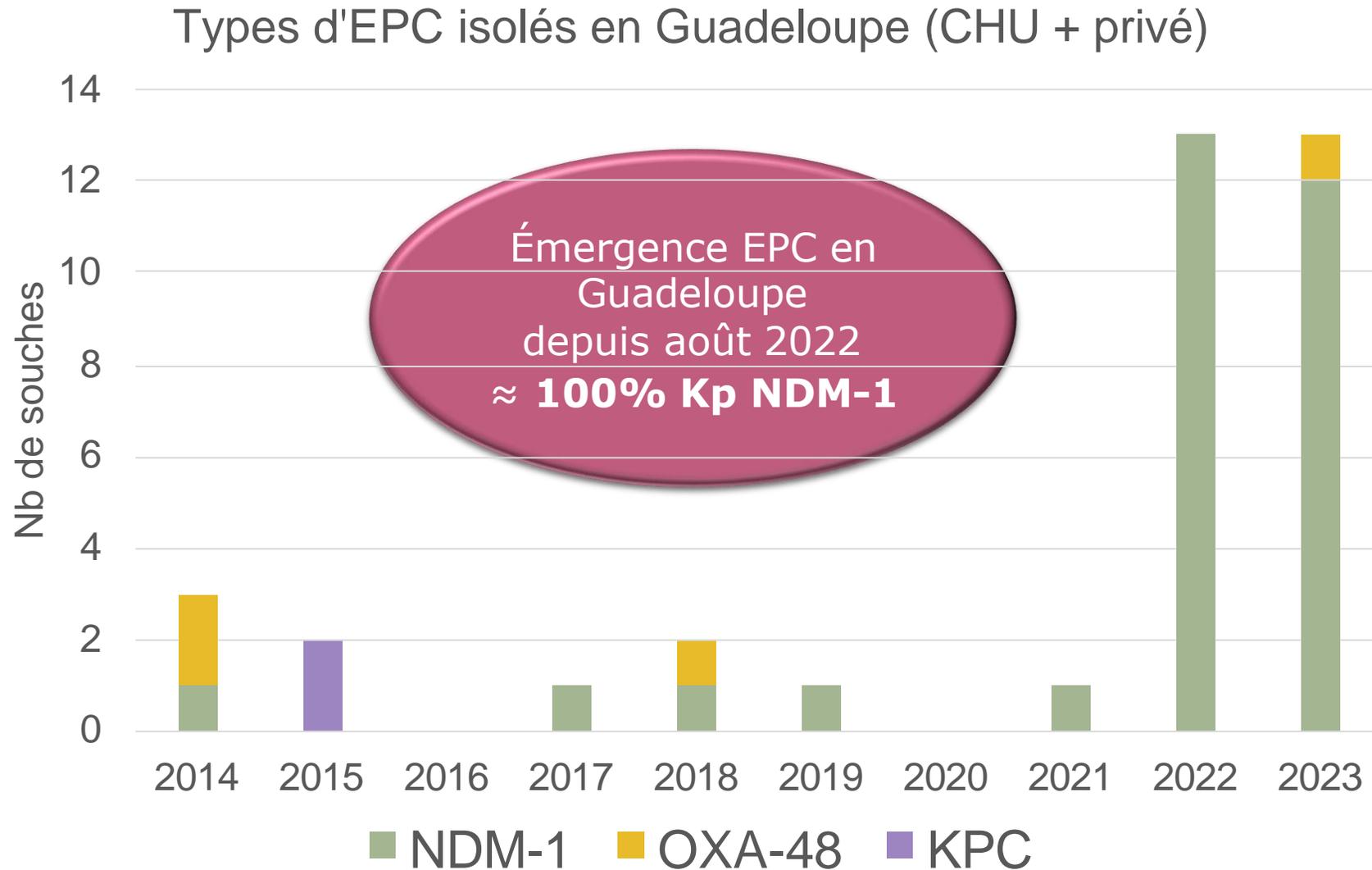
E. cloacae (41%) > *K. pneumoniae* (25%) > *E. coli* (10%)

K. pneumoniae (29%) > *E. coli* (24%) > *E. cloacae* (18%)

EPC en Guadeloupe?

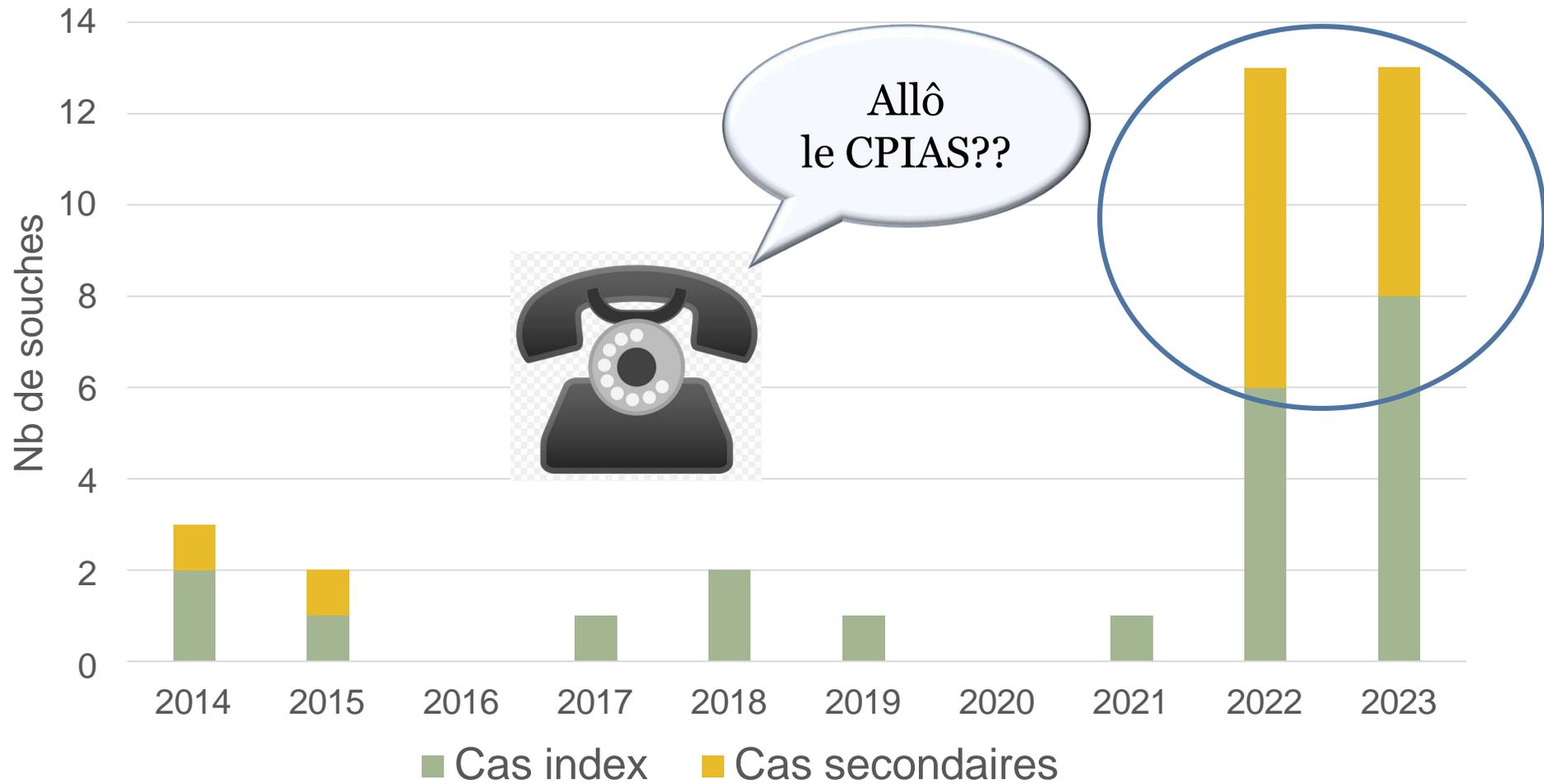
- **1^{ère} EPC isolée en Guadeloupe au CHU en 2014**
 - Touriste allemand en voyage à Cuba
 - 2 semaines d'hospitalisation à Cuba
 - Rapatriement sanitaire au CHU de Guadeloupe
 - *K. pneumoniae* NDM-1
- 2^{ème} EPC qqs mois plus tard :
 - Patient originaire de Dominique
 - *E. coli* OXA-48
- Puis... rien (ou presque rien) jusqu'en août 2022

EPC en Guadeloupe, 2023

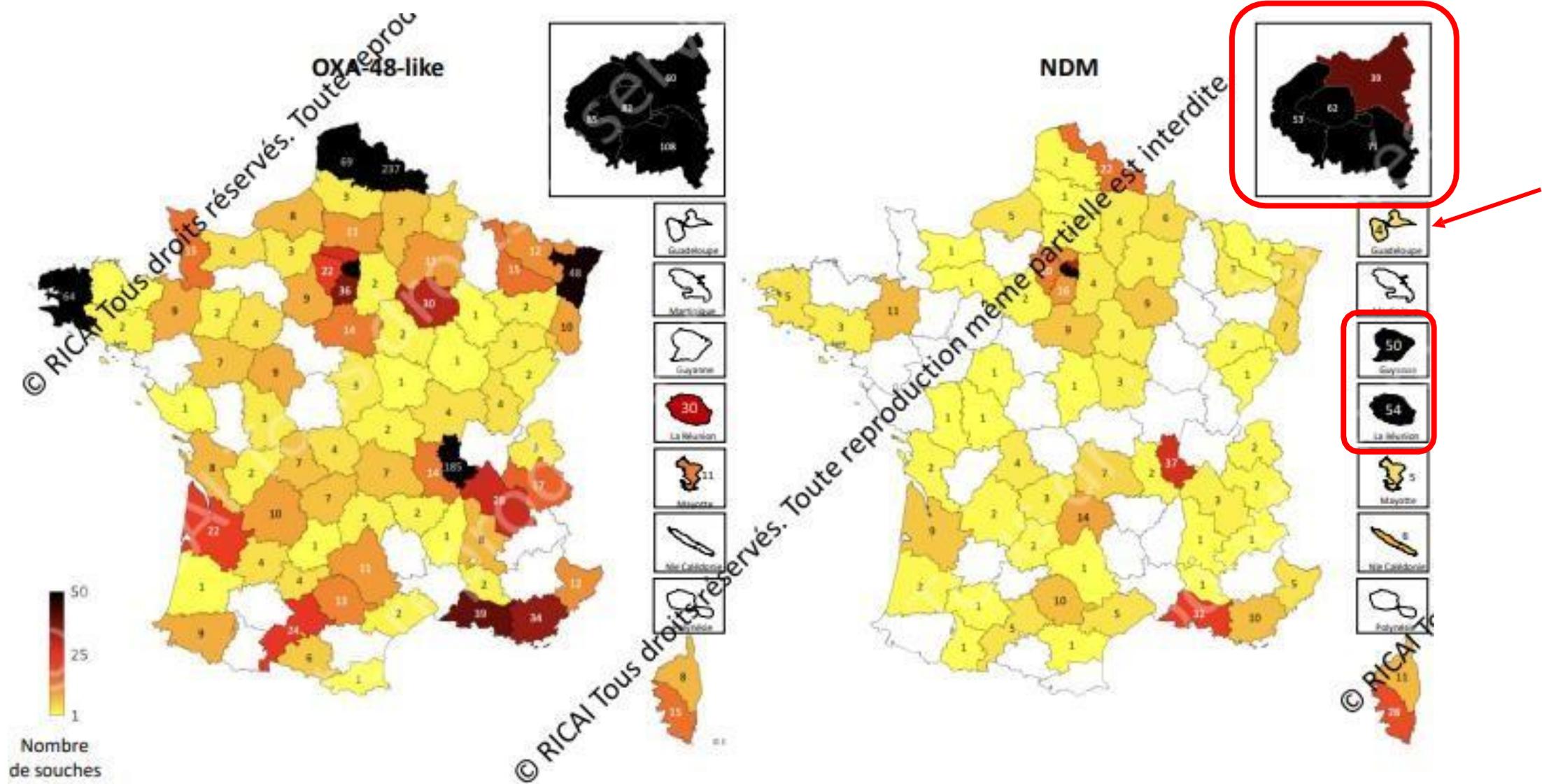


EPC en Guadeloupe, 2023

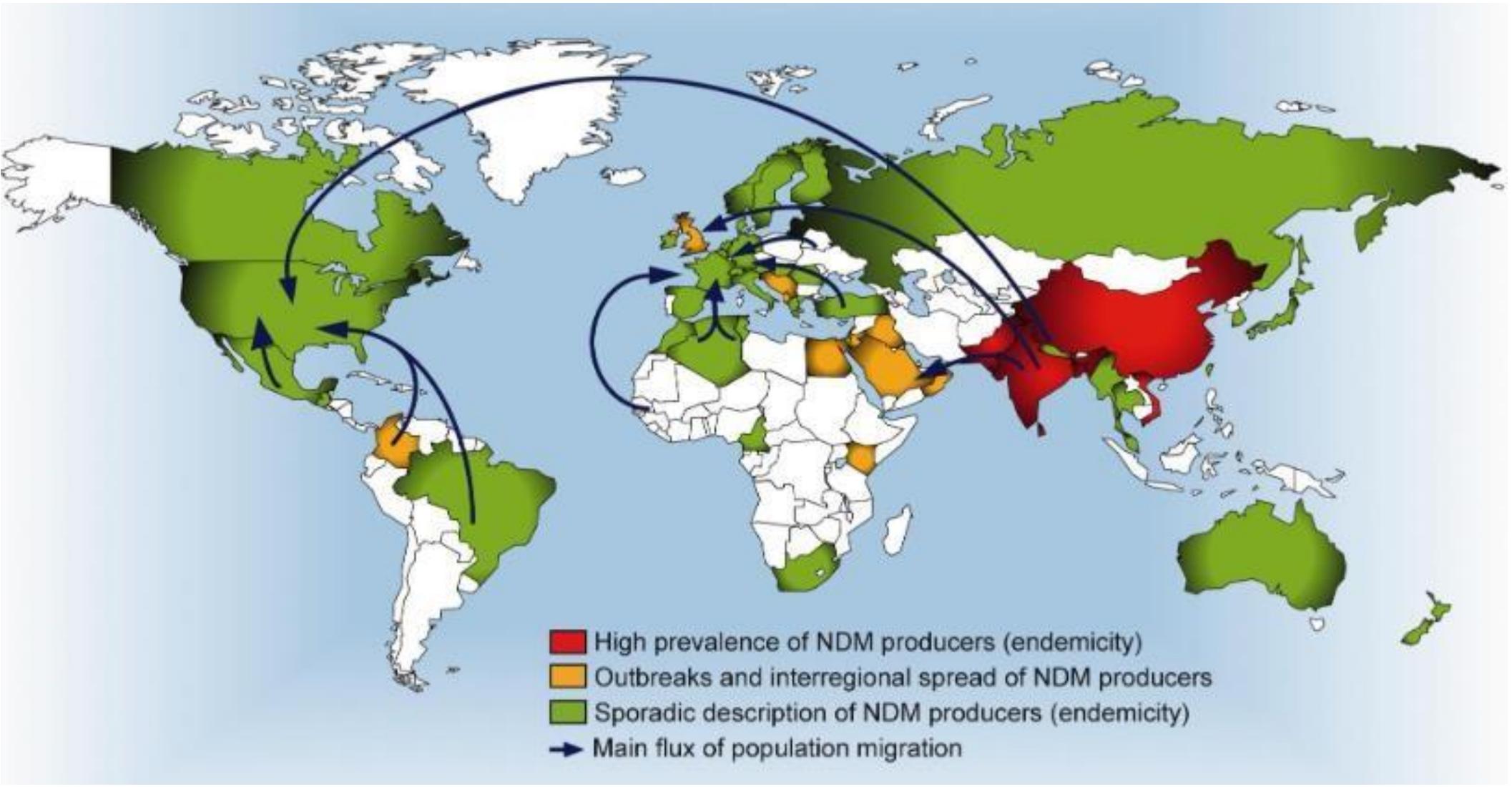
Cas index vs cas secondaires (= transmission croisée)



OXA-48 et NDM-1 en France, 2022



Dissémination des NDM-1 à partir du sous-continent indien



Epidémiologie guadeloupéenne

- Emergence importante d'EPC (*K. pneumoniae*++, *E. coli*) productrices de NDM-1 depuis août 2022 en Guadeloupe
- Surprenant car en France métropolitaine : majorité d'OXA-48
- Hypothèses??
 - Dissémination à partir d'un cas ? Cas index = génomes différents
 - Communauté indienne de Guadeloupe? (ex de la Réunion)
 - Echanges intercaribéens? Guyane?



USA : KPC majoritaire
Amérique du Sud : OXA-48
**Amérique Latine : MBLs
(NDM, VIM, IMP)**

Communication

Multicenter Study of Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* in Havana, Cuba, 2016–2021

Haiyang Yu ¹, María Karla González Molina ¹, Yenisel Carmona Cartaya ¹, Marcia Hart Casares ², Meiji Soe Aung ³, Nobumichi Kobayashi ^{3,*} and Dianelys Quiñones Pérez ^{1,*}

**152 EPC
100% NDM-1**

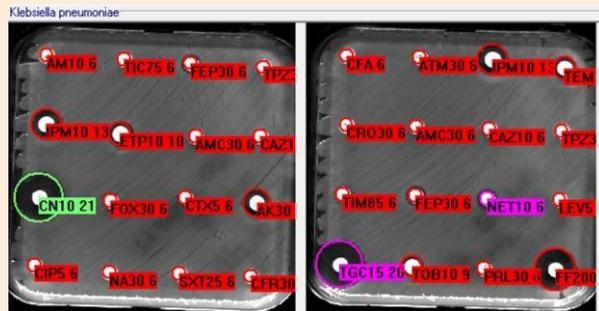
Dépistage des EPC au laboratoire

Détection d'EPC au laboratoire

2 possibilités

Découverte fortuite

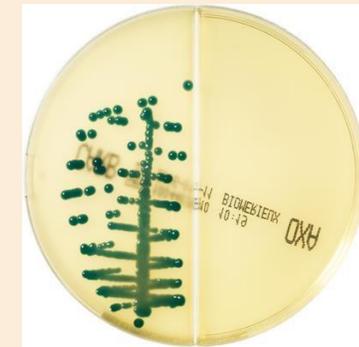
- Prélèvements à visée diagnostique
- Données de l'antibiogramme +++



Recherche spécifique

- Prélèvements de dépistage
 - qualité de la prescription
 - qualité de l'échantillon
 - techniques de laboratoire

Gélose
chromogène
sélective +++



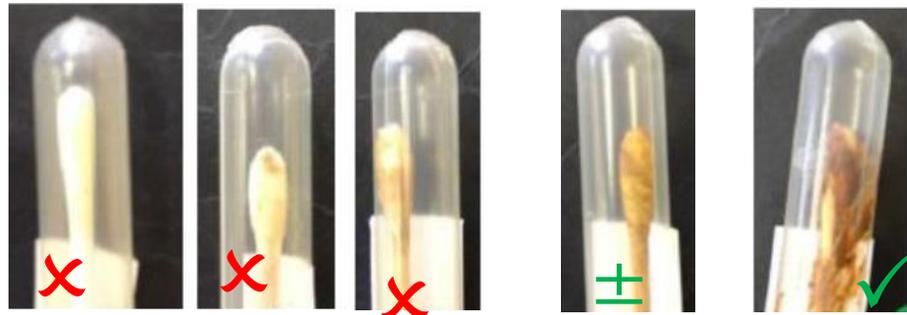
Dépistage rectal : bonnes pratiques de prélèvement

Dépistage BMR et BHRé (EPC) ⇒ écouvillon rectal de qualité !

Qualité de l'échantillon!

Écouvillon teinté = matières fécales visibles à l'œil nu !!!

✓ Écouvillonnage rectal profond (ou écouvillonnage de l'orifice de stomie)



✓ ou... selles



« Ecouvillons blancs »
NC = NON techniqués

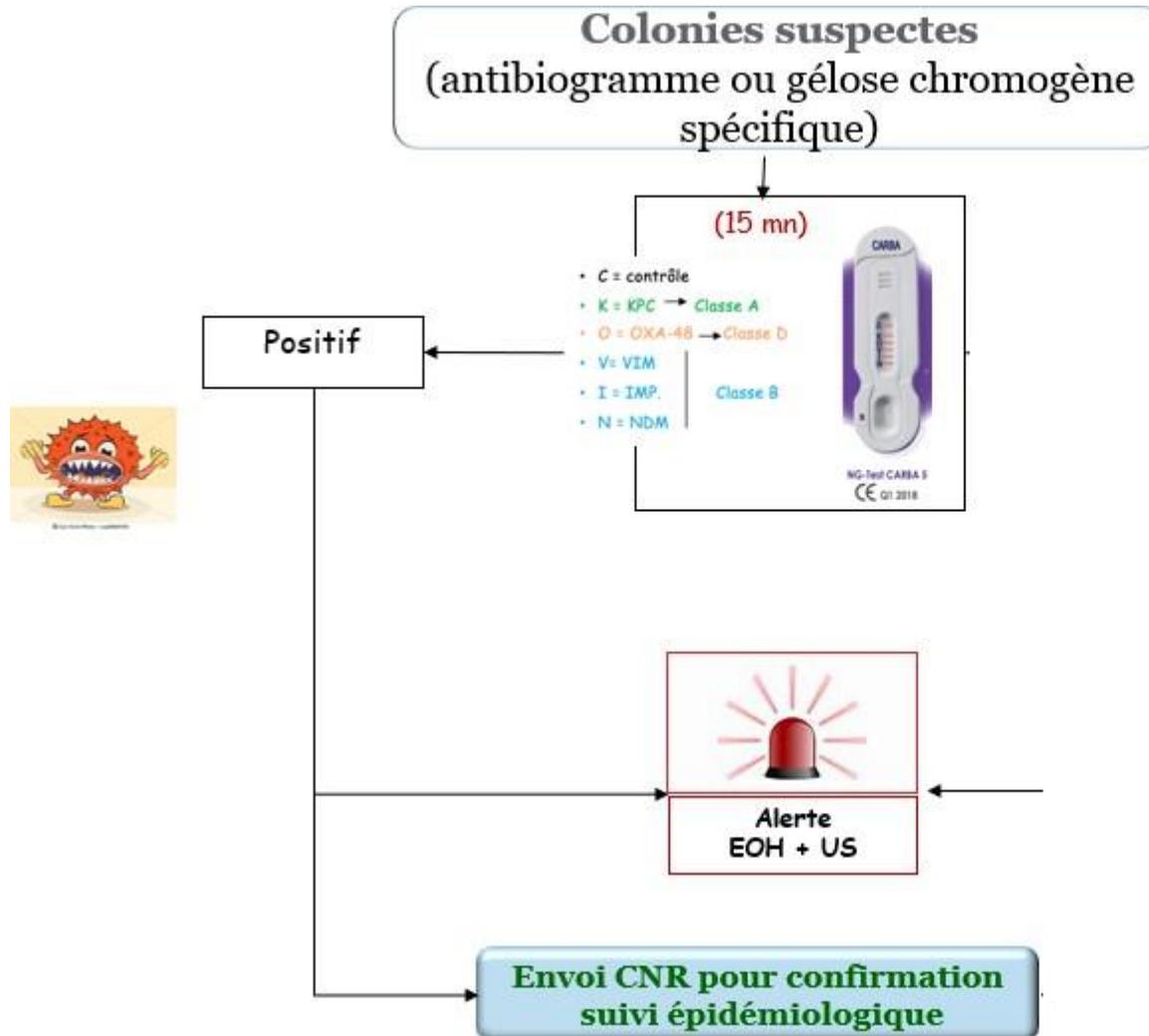
Notions importantes à préciser :

- ✓ Rapatriement sanitaire ?
- ✓ Patient contact ?
- ✓ ATCD de portage ?

Qualité de la prescription!

**NB : Dépistage négatif ne veut pas dire non porteur
... mais peut être porteur non disséminateur**

Tests de confirmation des EPC



Conclusion

- Les bactéries s'adaptent à tout
- Elles développeront toujours des résistances plus vite que les hommes de nouvelles molécules
- BHR_e (EPC et ERG) résistent à (presque) tous les antibiotiques
- Risque épidémique +++ :
 - tube digestif
 - matériel génétique transférable entre bactéries
- Impact sur la santé: risque d'échec thérapeutique +++
- Situation déjà catastrophique dans certains pays (Grèce...)

Conclusion

2 voies d'action

**Limiter la pression de
sélection**

Bon usage des antibiotiques

Contrôler la diffusion

Mesures d'hygiène

Précautions standard, gestion des
excreta

Dépistage des patients à risque

Dépistage contacts

Maîtrise des épidémies



**MERCI BEAUCOUP DE
VOTRE ATTENTION**