

**SARM, ABRI,  
E.BLSE...  
ERG et EPC**

**des BMR**  
**à l'émergence des**  
**BHRe**

**O. Meunier**

Equipe Opérationnelle d'Hygiène

**J. Exinger**

Laboratoire de Bactériologie

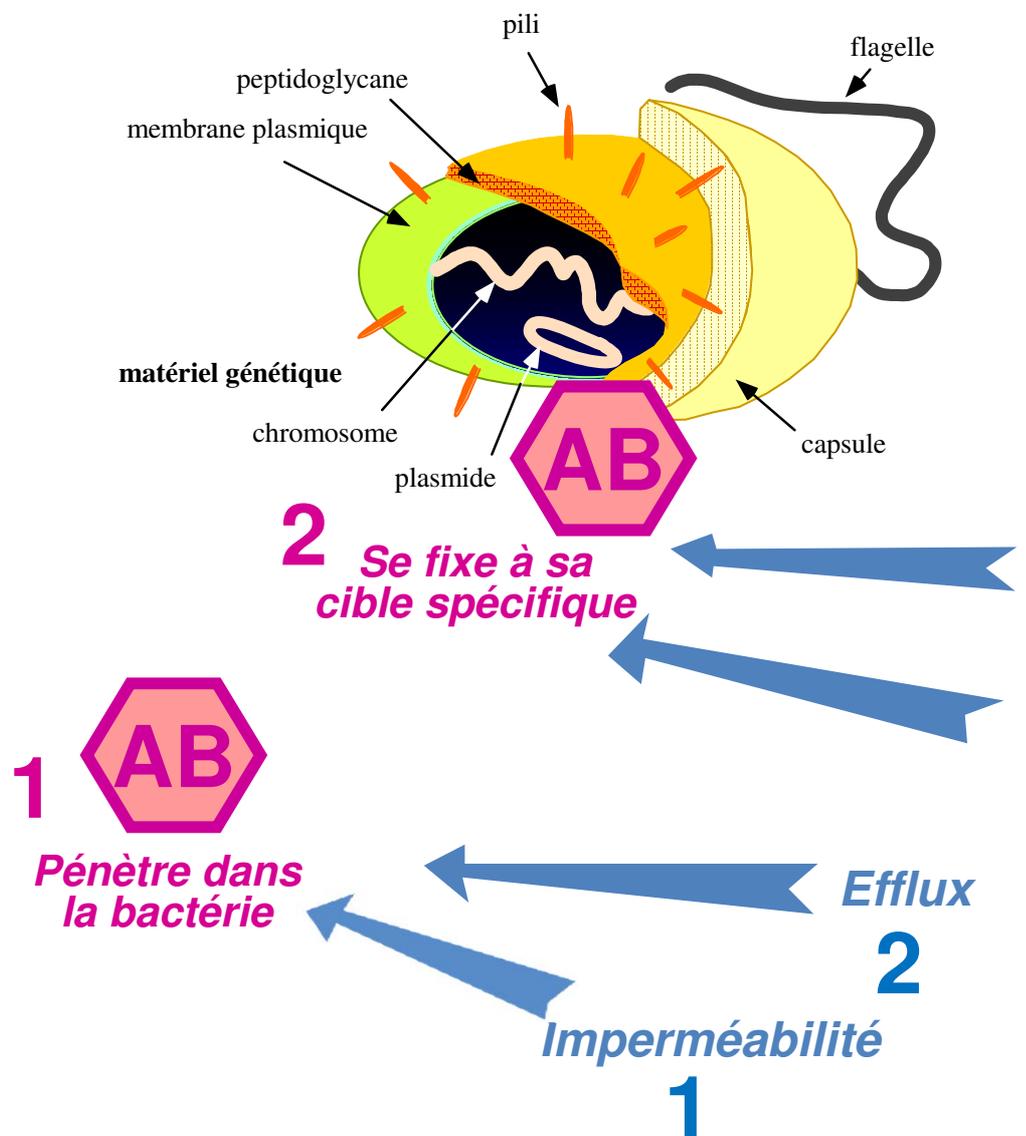
**F. Kara**

Référent Antibiothérapie – Service de Médecine Interne  
Centre Hospitalier de HAGUENAU - 2016

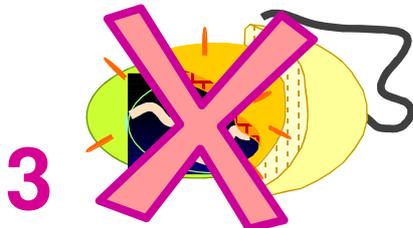
# Mécanismes d'action des antibiotiques

Schématiquement, un antibiotique **pénètre (1)** dans une bactérie pour atteindre une **cible spécifique (2)** et bloquer une ou plusieurs **fonctions vitales (3)** de cette dernière.

La bactérie est soit bloquée dans sa prolifération (bactériostase), soit détruite (bactéricidie). Elle est alors dite **sensible** à l'antibiotique utilisé.



# Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques



3

*Bloque une fonction vitale de la bactérie*



5

*Destruction enzymatique de l'antibiotique*

*Hyper production de la cible* 4

*Modification de la cible* 3

Plusieurs mécanismes de **résistance** de la bactérie vis-à-vis d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques sont parfaitement décrits :

**L'imperméabilité (1)** bactérienne pour l'antibiotique.

**Efflux (2)** actif des antibiotiques à l'extérieur de la bactérie.

La **Modification (3)** ou **l'hyperproduction (4)** de la cible de l'antibiotique laissant des cibles libres.

La **destruction enzymatique (5)** de l'antibiotique.

Plusieurs de ces mécanismes sont souvent associés.

Une résistance peut être :

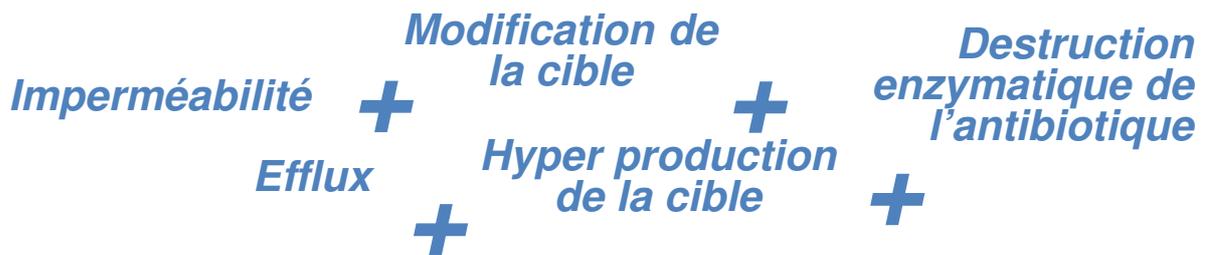
- **Naturelle** : Le gène de résistance est alors exclusivement contenu dans le chromosome bactérien, la transmission de la résistance est alors verticale vers la descendance.
- **Acquise** : Le gène de résistance peut alors être porté par le chromosome bactérien ou par un plasmide (matériel génétique extra-chromosomique). La résistance plasmidique se transmet verticalement à la descendance mais aussi horizontalement vers les bactéries d'autres espèces.

On oppose aussi la résistance constitutive, qui est spontanée et permanente, à la résistance inductible dont le mécanisme est induit par une molécule particulière (souvent un autre antibiotique). La résistance induite est réversible.

# Définitions

## BMR aux antibiotiques

Les Bactéries Multi Résistantes aux antibiotiques (BMR) sont des bactéries qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui limite les possibilités thérapeutiques en cas d'infection.



Les BMR dont l'épidémiologie est actuellement surveillée sont citées ci-dessous :



*Staphylococcus aureus*  
résistant à la méticilline

Entérobactérie productrice de  
 $\beta$ -lactamase à spectre étendu

E-BLSE

*Acinetobacter baumannii*  
multirésistant

ABRI

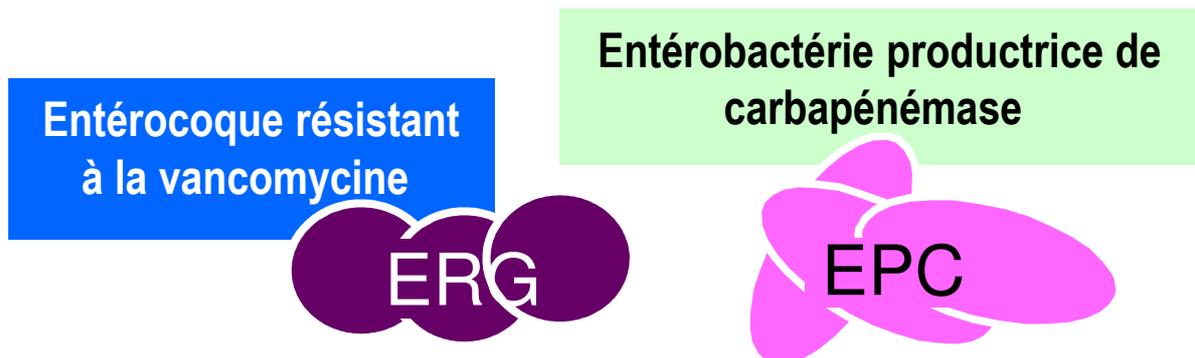
# Définitions

## BHRe aux antibiotiques

Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) sont des bactéries **commensales** du tube digestif **et résistantes** à de nombreux antibiotiques.

De plus, les mécanismes de résistance sont plasmidiques et **transférables**.

Actuellement, deux groupes de BHRe doivent faire l'objet de toute notre attention :



*Enterococcus faecium*\* résistant aux glycopeptides (ERG)  
Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

\**E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR



## Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

*Staphylococcus aureus* est une bactérie « cocci à Gram + », groupés en amas.

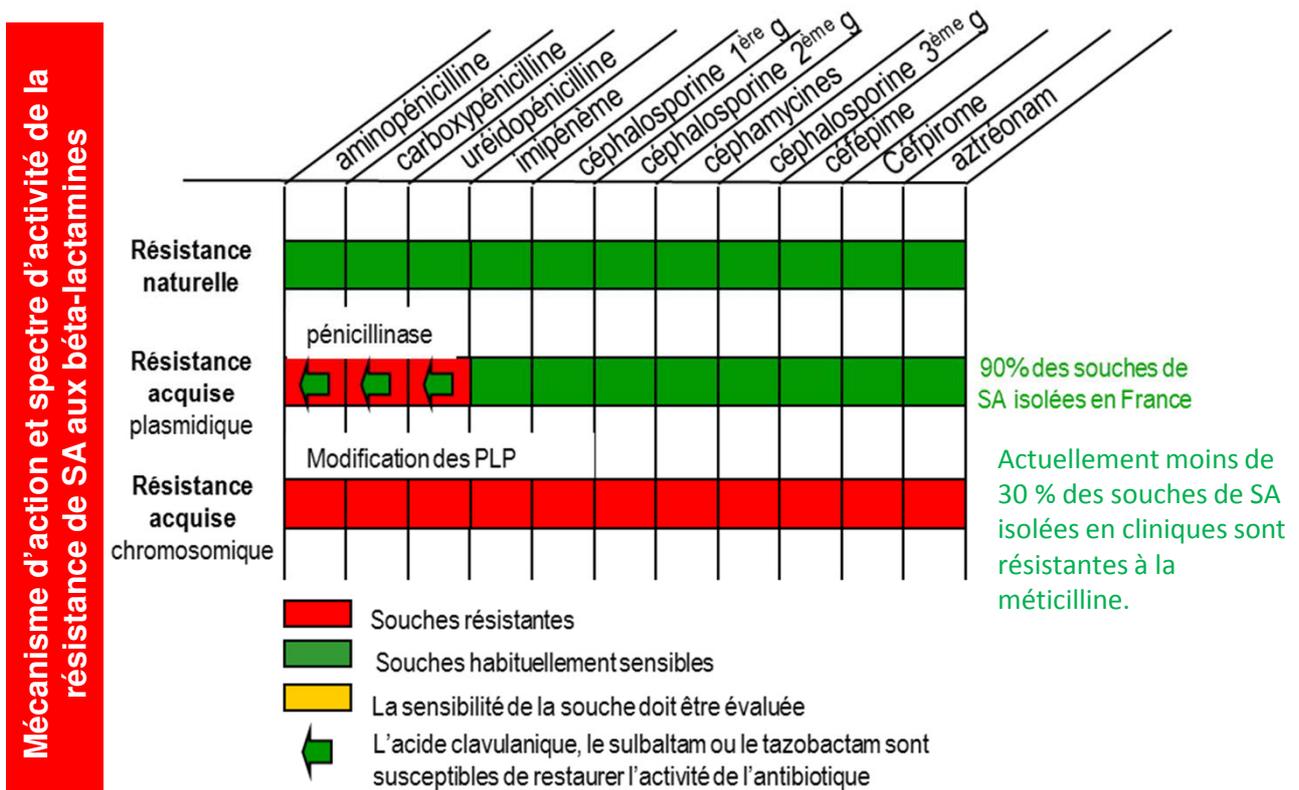
Dans la population générale, on compte 30 à 40% de porteurs sains au niveau cutané, le réservoir se situant au niveau de la muqueuse nasale.

*S. aureus* survit plusieurs semaines sur les surfaces inertes (surfaces, dispositif médicaux, stéthoscope, clavier d'ordinateur, téléphone... ) qui deviennent autant de réservoirs à l'origine de la contamination des mains des utilisateurs, professionnels et patients.

*S. aureus* est responsable de près de 20 % des infections nosocomiales. Dans moins de 30 % des cas, il est résistant à la méticilline (**SARM**), c'est-à-dire résistant à toutes les bêta-lactamines.

*S. aureus* est principalement impliqué dans les infections cutanées et les infections du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%).

La transmission est manuportée. L'introduction des solutions hydro-alcooliques (SHA) à l'hôpital a permis de réduire significativement l'incidence des infections à *S. aureus* et à SARM.



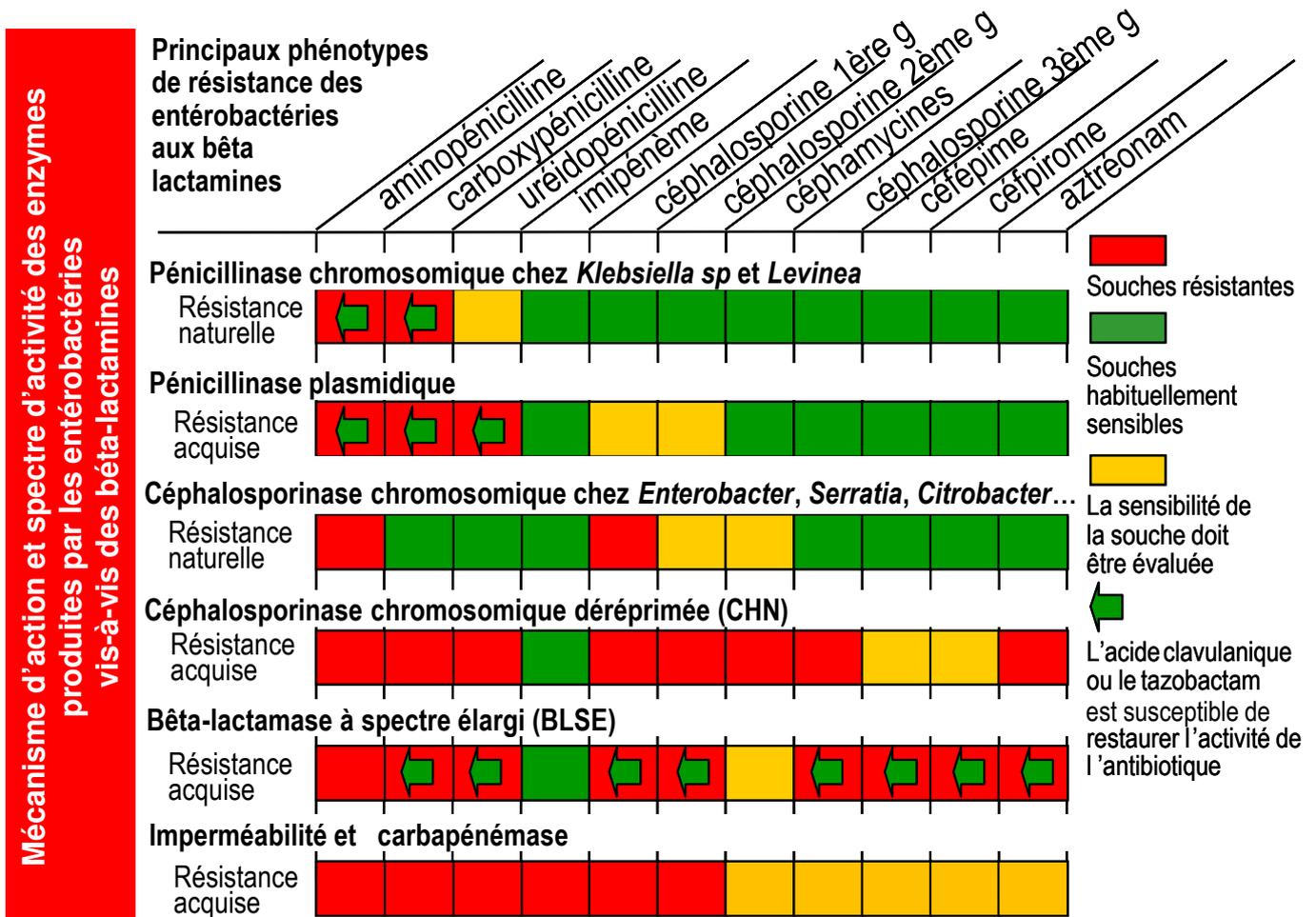


## Entérobactérie productrice de $\beta$ -lactamase à spectre étendu

Les entérobactéries sont des Bacilles à Gram négatif. Chez l'Homme, le réservoir est le tube digestif à partir duquel la contamination urinaire et cutanée est fréquente.

Les principales espèces isolées en médecine sont *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter*... Certaines espèces sont responsables d'intoxication alimentaire comme *Salmonella sp*, *Yersinia sp* et *Shigella*.

L'incidence des infections et colonisations bactériennes à E-BLSE augmente de façon exponentielle ces dernières années, les différentes enzymes bactériennes et leurs spectres d'activité antibactérienne sont résumés dans le tableau ci-dessous.





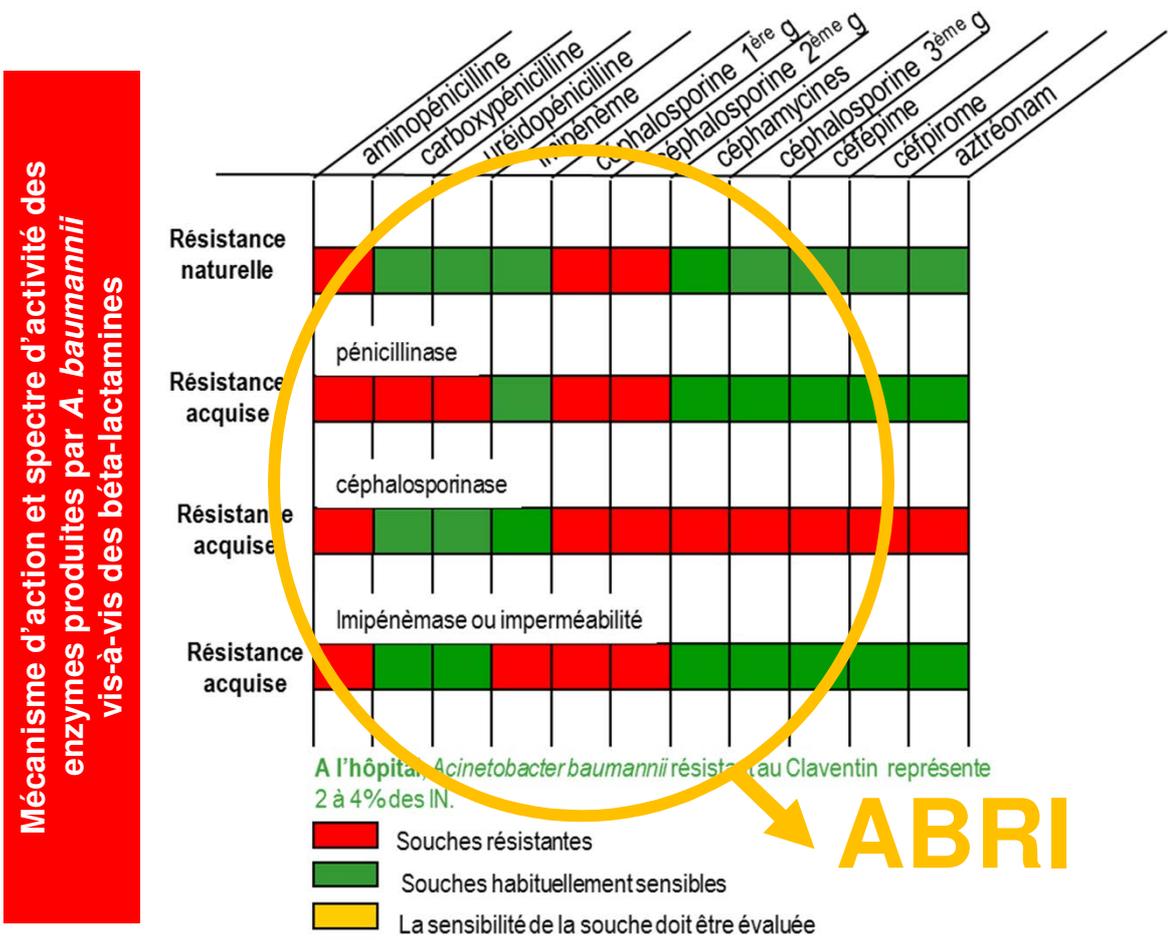
## *Acinetobacter baumannii* multirésistant

*Acinetobacter baumannii* est une bactérie « coccobacille » à Gram négatif aérobie strict. responsable de pneumonies, de bactériémies, d'infections urinaires et de méningites nosocomiales.

Le réservoir est humain, la bactérie s'implante au niveau de la **flore cutanée** (25% de porteurs sains), des flores **pharyngée et digestive**.

La transmission d'*A. baumannii* est **directe** par les gouttelettes de Flügge ou **indirecte** par les mains, le matériel, les dispositifs médicaux contaminés. La bactérie a la capacité de survivre sur les surfaces inertes qui deviennent alors des réservoirs microbiens à l'origine de la contamination des mains.

*A. baumannii* résiste aux antibiotiques par la production de pénicillinases et/ou céphalosporinases et/ou carbapénémases. Les souches d'*A. baumannii* résistantes à l'imipénème (ABRI) cumulent tous les mécanismes de résistance décrits dans le tableau ci-dessous.



# Possibilités thérapeutiques



Le traitement classique reste la **vancomycine** (selon la sévérité, la localisation) associée ou non à la gentamicine (selon sensibilité) en cas de choc septique (ou autre molécule en intraveineux selon antibiogramme).

La **daptomycine** peut se discuter en cas d'insuffisance rénale, d'endocardites, d'infections sur matériel. Elle ne doit pas être utilisée en cas d'infection pulmonaire car elle est inactivée par le surfactant.

Le **linézolide** peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention pour les infections sévères en cas d'insuffisance rénale, de pneumonie, en relais oral d'un glycopeptide.

La **pristinamycine** ne peut être utilisée que si la souche est sensible aux macrolides et dans les infections peu sévères.

Si la souche est sensible à la **fosfomycine**, il existe une synergie fosfomycine-céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (même si le germe est méticilline-résistant) : intérêt dans les infections neuro-méningées.

L'utilisation de **ceftobiprole** et **ceftaroline** peut être discutée.



Les **Carbapénèmes** restent le traitement de référence car ils ne sont pas hydrolysés par les BLSE mais il existe des limites à leur utilisation qui expose au risque d'émergence d'entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes.

L'**aztréonam** ou les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération peuvent être utilisées selon les CMI.

Les associations  **$\beta$ -lactamines + inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases** peuvent être utilisées avec prudence pour les infections urinaires selon sensibilité.

La **céfoxitine** peut avoir un intérêt dans les infections urinaires à *E. coli* uniquement.

La **fosfomycine** orale, le **pivmécillinam** sont intéressants dans les cystites à E-BLSE.

La **témocilline**, les **aminosides**, les **fluoroquinolones**, le **cotrimoxazole** sont intéressants selon sensibilité.

La **tigécycline** peut être proposée si aucune autre molécule n'est efficace.



La **colistine** est une molécule intéressante, des associations doivent être testées.



## Entérocoque résistant aux glycopeptides

Les espèces du genre *Enterococcus* sont des bactéries « cocci » à Gram positif en chaînettes, aéro-anaérobies. Leur réservoir est humain (flore digestive et ORL) et environnemental par leur capacité à survivre dans l'environnement.

Les Entérocoques sont responsables d'endocardites, de bactériémies ainsi que d'infections urinaires (2 à 5 % des infections urinaires).

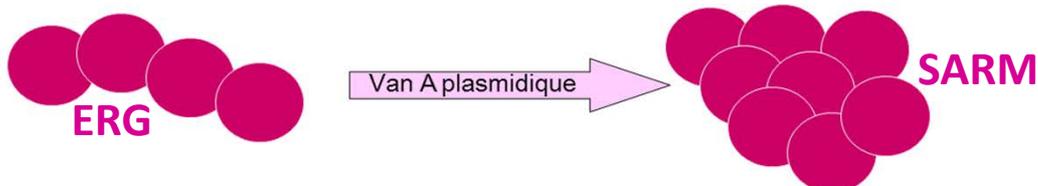
La transmission peut être **directe** par les gouttelettes de Flügge à partir du portage rhino-pharyngé ou **indirecte** par « manuportage », par le matériel ou par l'eau contaminée.

La **résistance** des entérocoques aux glycopeptides est plasmidique (modification de la cible de l'antibiotique), exposant ainsi au risque de transfert de cette résistance à d'autres bactéries. Les ERG sont sélectionnés dans la flore digestive par l'administration *per os* de glycopeptides : vancomycine ou targocide en médecine humaine et certainement aussi par la consommation de viande d'élevage gavée d'avoparvine.

***E. faecium*\* Van A** : résistant à la Vancomycine et à la Teicoplanine  
***E. faecium*\* Van B** : résistant à la Vancomycine. La Teicoplanine reste efficace

Même si *Enterococcus sp* est peu virulent...

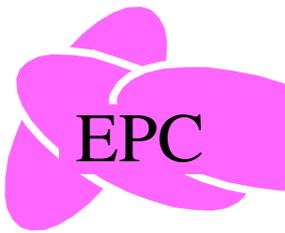
...la résistance acquise aux glycopeptides est transférable



Un transfert de résistance vers un SARM aurait de graves conséquences :

- impasse thérapeutique dans les infections à SARM.
- dispersion de SARM totoR.

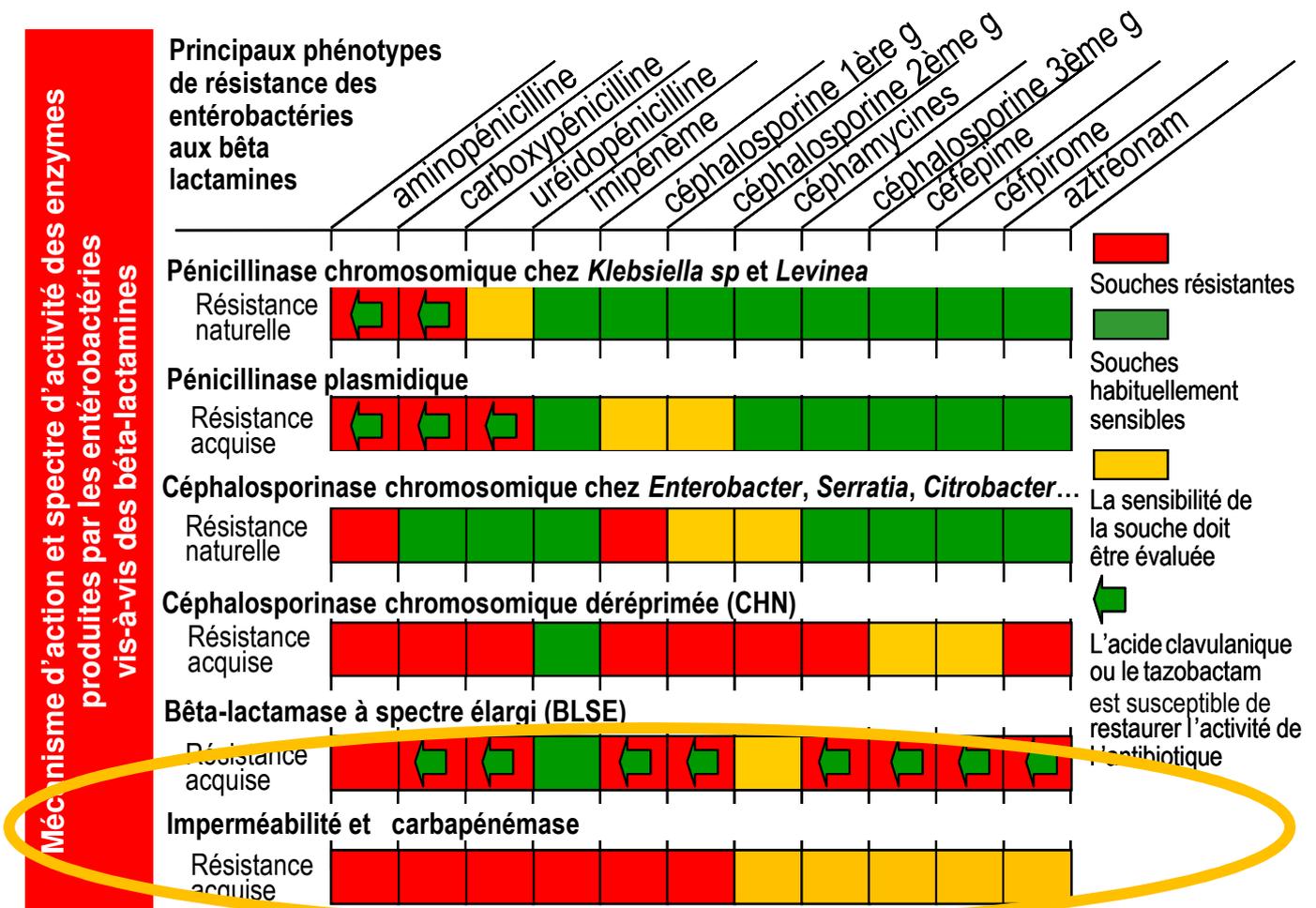
\**E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR



## Entérobactérie productrice de carbapénémase

Les carbapénémases sont des enzymes qui détruisent l'imipénème (Tienam) et le méroponème (Méronem), rares molécules encore actives sur les E-BLSE.

L'incidence des souches hébergeant une carbapénémase reste faible en France, mais dans certains pays européens, plus des 2/3 de souches de *Klebsiella* isolées en clinique humaine sont des EPC.



# Possibilité thérapeutiques



Le *linézolide* peut être utilisé, sauf pour une endocardite. L'usage de la *tigécycline* peut être envisagé.

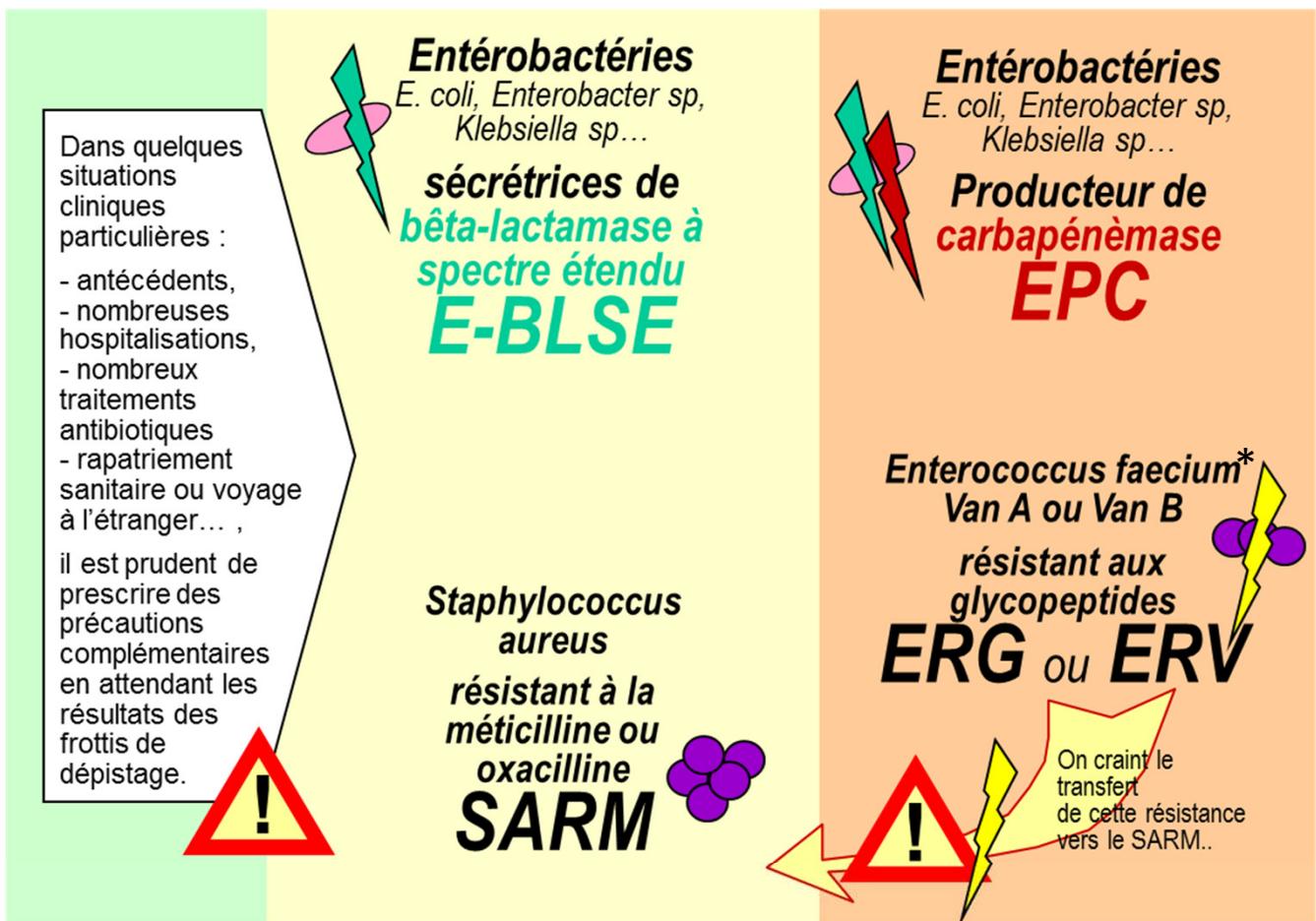


Des associations sont à tester : *colistine, fosfomycine, tigécycline.*

**Dans tous les cas,  
un avis est souhaitable.**

# En résumé

## Mon patient est porteur de ? **BMR\*** **BHRe\*\***



## J'applique les consignes



\* Les **Bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR)** conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui a pour conséquence de limiter les possibilités thérapeutiques en cas d'infection.

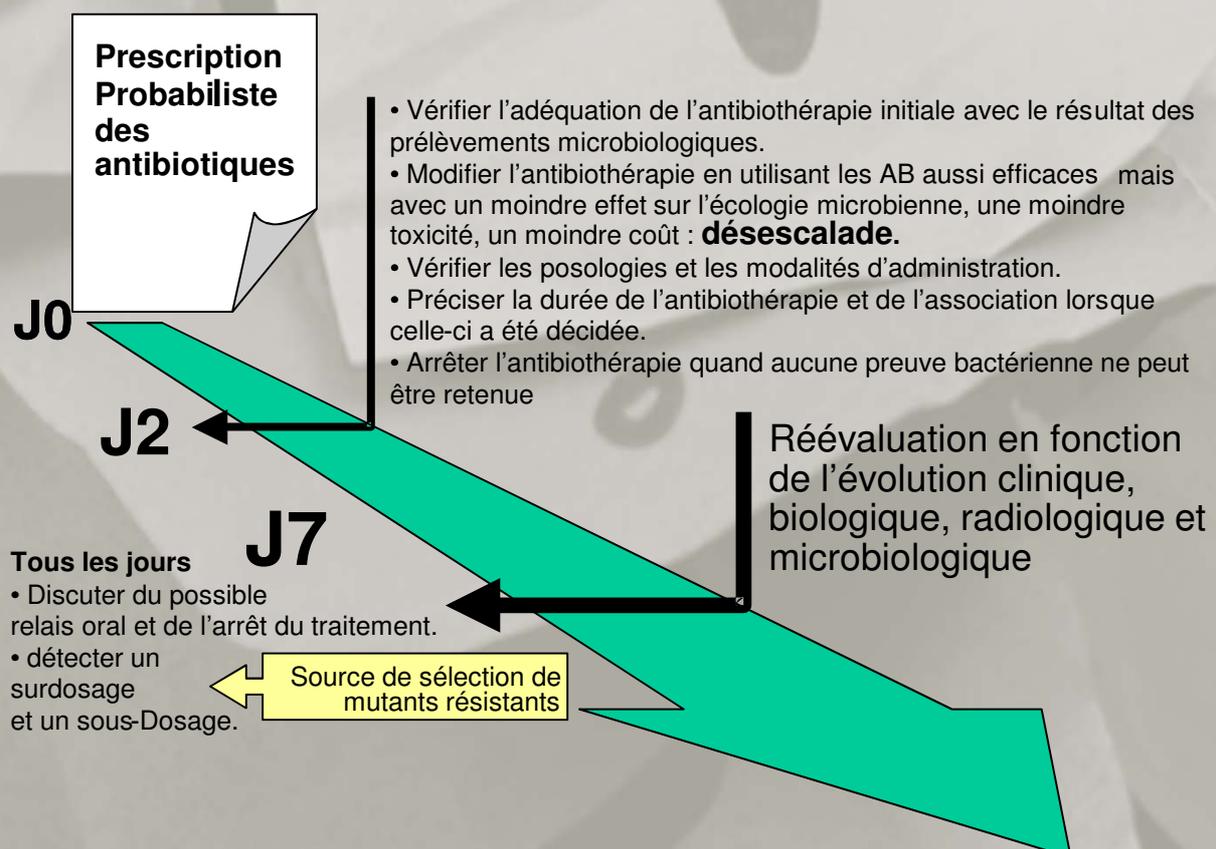
\*\* Les **Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe)** sont des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques et dont les mécanismes de résistance sont transférables entre bactéries. Elles sont émergentes selon l'épidémiologie connue : sporadique ou épidémique limitée.

\**E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR

# Comment limiter l'émergence des BMR et BHRé ?

## Respecter les règles de bon usage des antibiotiques

- Infection **bactérienne documentée** ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.
- Respecter **posologies** et **modalités d'administration** = concentrations appropriées au site d'infection.
- **Attention au sous dosage.** (échec thérapeutique et risque de sélection des souches résistantes) et au surdosage (iatrogénie).
- Préférer les antibiotiques avec **impact sur la flore commensale** faible.
- Argumenter la voie d'administration et les associations en privilégiant les monothérapie qui sont suffisantes dans la plupart des cas.
- Limiter la **durée** de traitement :
  - **réévaluation** à la 48<sup>ème</sup> et 72<sup>ème</sup> heure,
  - justification du bien fondé de la prolongation de traitement au delà du 7<sup>ème</sup> jour.



# Comment limiter la dispersion des BMR et BHRé ?

## La « boîte à outils BHRé » régionale

Tous les éléments sont disponibles sur le site Intranet (Prise en charge du patient / Hygiène / BHRé) pour une coordination régionale de la prise en charge des « Patients excréteurs » et des « Patients contact » :

- fiche signalétique « patient EPC ou ERG positif »,
- fiches signalétique « patient contact »,
- livret explicatif,
- fiche de transport...

The image displays a collection of medical forms and a red toolbox, illustrating the 'BHRé toolbox' (boîte à outils BHRé) used for patient management. The forms include:

- PATIENT CONTACT BHRé**: A form for patient contact, detailing patient information and medical history.
- PATIENT PORTEUR**: A form for patient carrier status, including sections for 'PATIENT PORTEUR' and 'MÉDECIN TRAITANT'.
- FICHE SIGNALÉTIQUE**: A form for patient identification and signaling, including sections for 'PATIENT CONTACT BHRé' and 'PATIENT PORTEUR'.
- INFORMATION DE L'UNITÉ D'HOSPITALISATION ASSISTANT IDENTIFICATION D'UN CAS BHRé**: A form for hospital unit information, including sections for 'INFORMATION DE L'UNITÉ D'HOSPITALISATION ASSISTANT IDENTIFICATION D'UN CAS BHRé' and 'INFORMATION DE L'UNITÉ D'HOSPITALISATION ASSISTANT IDENTIFICATION D'UN CAS BHRé'.

Red arrows point from the toolbox to the forms, indicating that the forms are part of the 'BHRé toolbox'.

# Comment limiter la dispersion des BMR et BHR ?

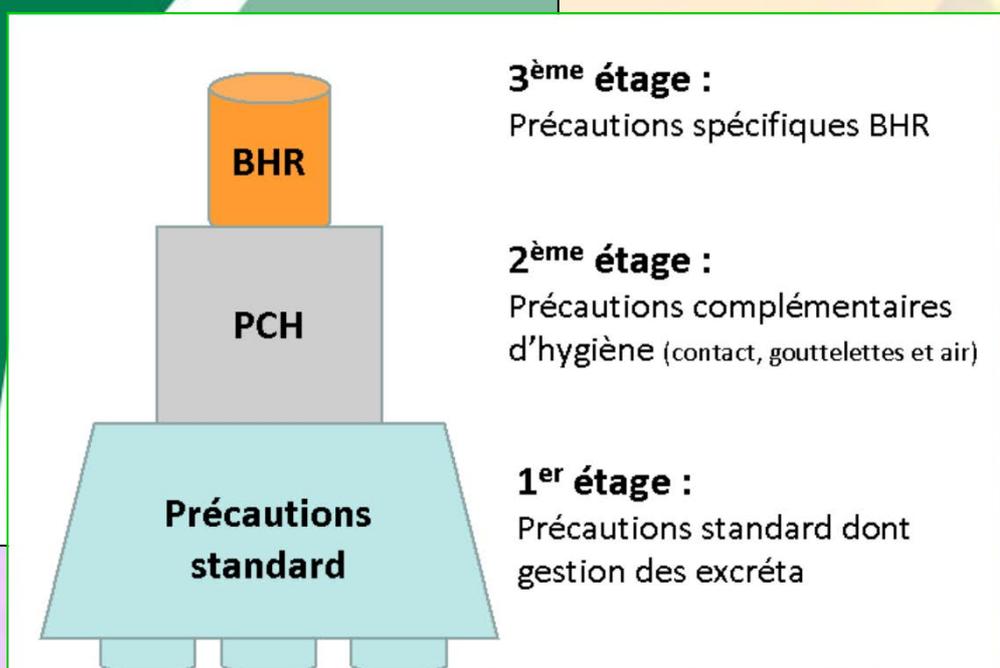
Respecter les règles d'hygiène hospitalière :

« Précautions standard »,  
« Précautions complémentaires » et  
« Précautions spécifiques BHR »



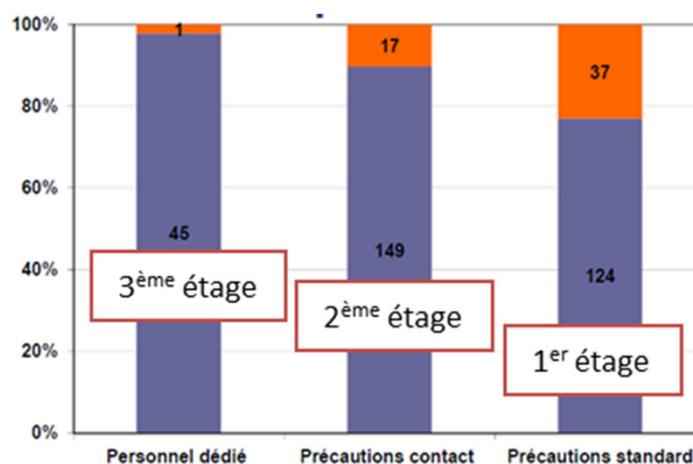
Prévention de la transmission  
croisée des Bactéries  
Haute Résistance  
aux antibiotiques  
émergentes  
(BHR)

Collection  
Documents

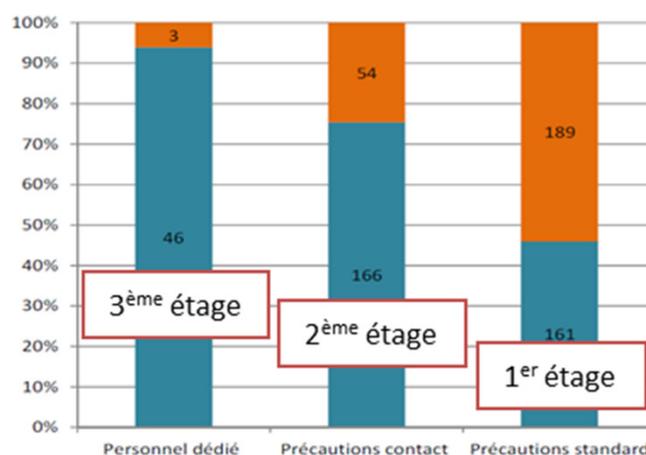


# Comment limiter la dispersion des BMR et BHRe ?

**Bilan de la prise en charge de patients BHRe à l'APHP** en fonction du niveau de précautions mises en œuvre autour d'un cas : « Précautions standard » seules (1<sup>er</sup> étage), « Précautions Contact » (2<sup>ème</sup> étage) ou « Personnel dédié » (3<sup>ème</sup> étage).



Proportion d'épidémies (n = 55) parmi les alertes (n = 373) selon les précautions mises en place.  
orange : épidémie ; bleu : alerte sans épidémie



Proportion de cas secondaires selon les précautions mises en place dans les 48h suivant l'admission du cas index  
orange : cas secondaires ; bleu : cas index

# Comment limiter la dispersion des BMR et BHRé ?



Les BMR et BHRé sont des commensaux de la peau et du tube digestif, le portage est donc très long.

BMR	Principaux sites colonisés et sites de dépistage	Situation en France	Persistance de colonisation
SARM	Cavités nasales	Endémique	1 à 4 ans
EBLSE	Tube digestif	Endémique ( <i>E. coli</i> ) Épidémique (espèces hospitalières)	3 à 8 mois (jusque 3 ans)
ERG	Tube digestif	BHRé Sporadique, quelques épidémies hospitalières	2 à 90 semaines
EPC	Tube digestif	BHRé Sporadique	1 an
PAR	Peau, oropharynx, tube digestif	Potentiellement épidémique en USI	Absence de données
ABR	Peau, oropharynx	Potentiellement épidémique en USI Émergent si résistant aux carbapénèmes	20 à 42 mois

C. Cattoen. Réanimation (2015) 24:249-255

Il est donc important de ne pas perdre l'information d'une hospitalisation à l'autre

## Rapatriement sanitaire



### Danger BHRé

Tous les séjours hors de France sont considérés comme des facteurs de risque d'acquisition de BMR et BHRé. Le risque est d'autant plus important si le séjour à l'étranger a nécessité un traitement antibiotique et/ou une hospitalisation.

Les ARS informent directement l'EOH en cas d'accueil d'un patient dans le cadre d'un rapatriement sanitaire afin que les mesures puissent être mises en place dès l'admission pour éviter tout risque épidémique.

1 - Précautions Complémentaires Contact.

2 - Dépistage par écouvillonnage rectal

« recherche d'ERG et EPC dans le cadre d'un rapatriement sanitaire ».

# Comment limiter la dispersion des BMR et BHRe ?

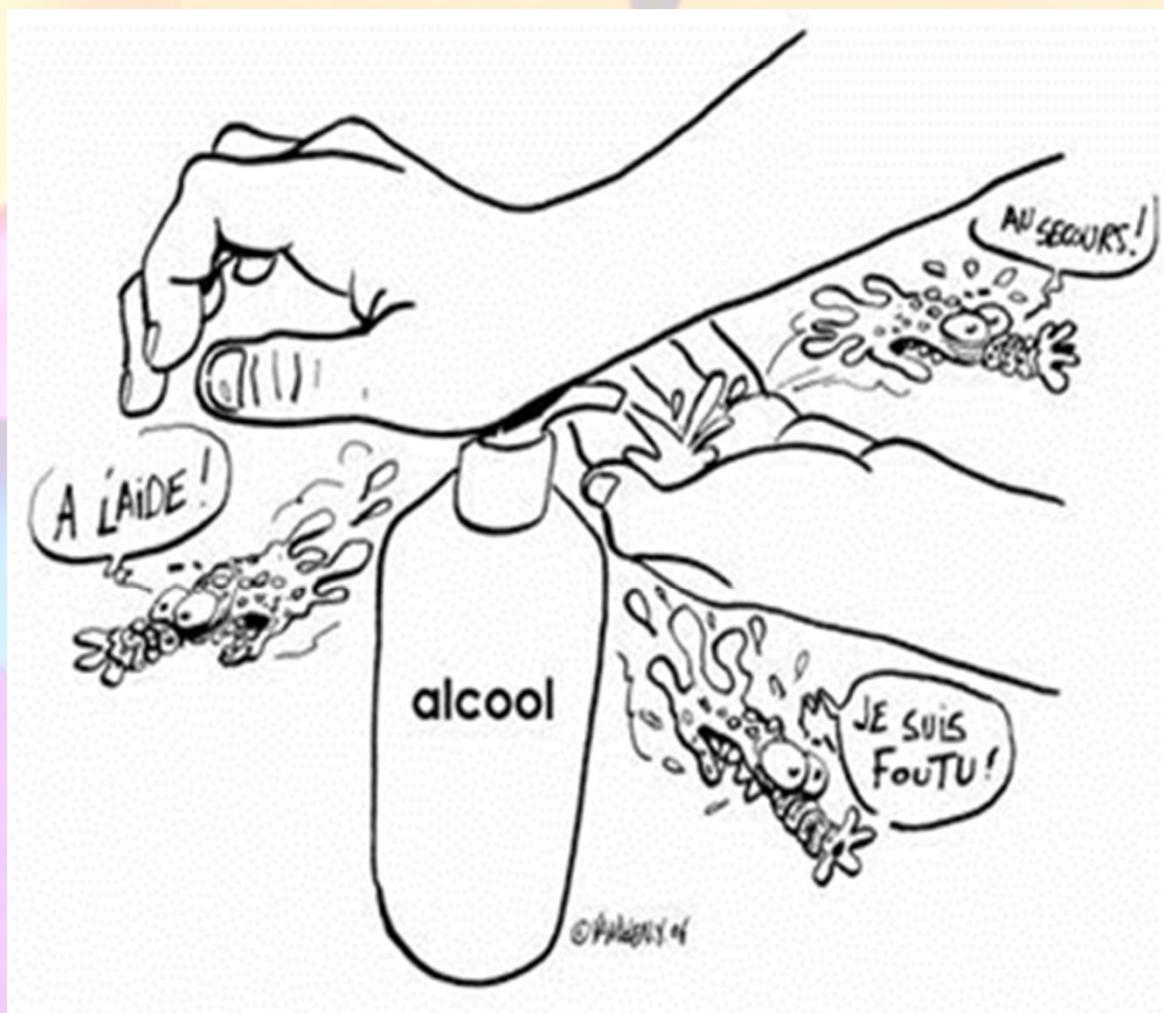
**Résistant aux antibiotiques**

*mais*

**Sensible aux désinfectants**

**Sensible aux antiseptiques**

**SHA efficaces**



# Conclusion

Les Bactéries Multirésistantes (BMR) aux Antibiotiques et maintenant les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont un **problème majeur de santé publique en France en Europe et dans le Monde.**

Ces bactéries exposent au risque d'**impasse thérapeutique**, imposent une **antibiothérapie probabiliste à large spectre** responsable de nouvelles sélections bactériennes...

Les armes dont nous disposons pour lutter contre ces BMR et BHRe sont basées sur deux principes :

- Prévenir leur dispersion par le strict respect des précautions d'hygiène : **Précautions standard** et **Précautions complémentaires CONTACT** avec intensification de l'usage des solutions hydro-alcooliques pour tous. Les mesures spécifiques BHRe ont fait la preuve de leur efficacité mais elles sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre.
- Prévenir leur émergence par une politique de **bon usage des antibiotiques.**

La maîtrise de la diffusion des BMR ne pourra se faire que dans le cadre d'une coopération entre microbiologistes, hygiénistes, cliniciens et l'ensemble de l'équipe soignante.