

Bactéries multi-résistantes : quels enjeux en santé publique ?

Marie-Cécile Ploy

Tropiques en Marche
2_05_2014



Résistance aux antibiotiques: une menace d'ampleur mondiale



Planchettes de médicaments

30 avril 2014 – La résistance aux antibiotiques – lorsque l'évolution des bactéries rend les antibiotiques inefficaces pour traiter une infection – est désormais une grave menace pour la santé publique. C'est ce que révèle le premier rapport mondial de l'OMS qui dresse un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques dans 114 pays.

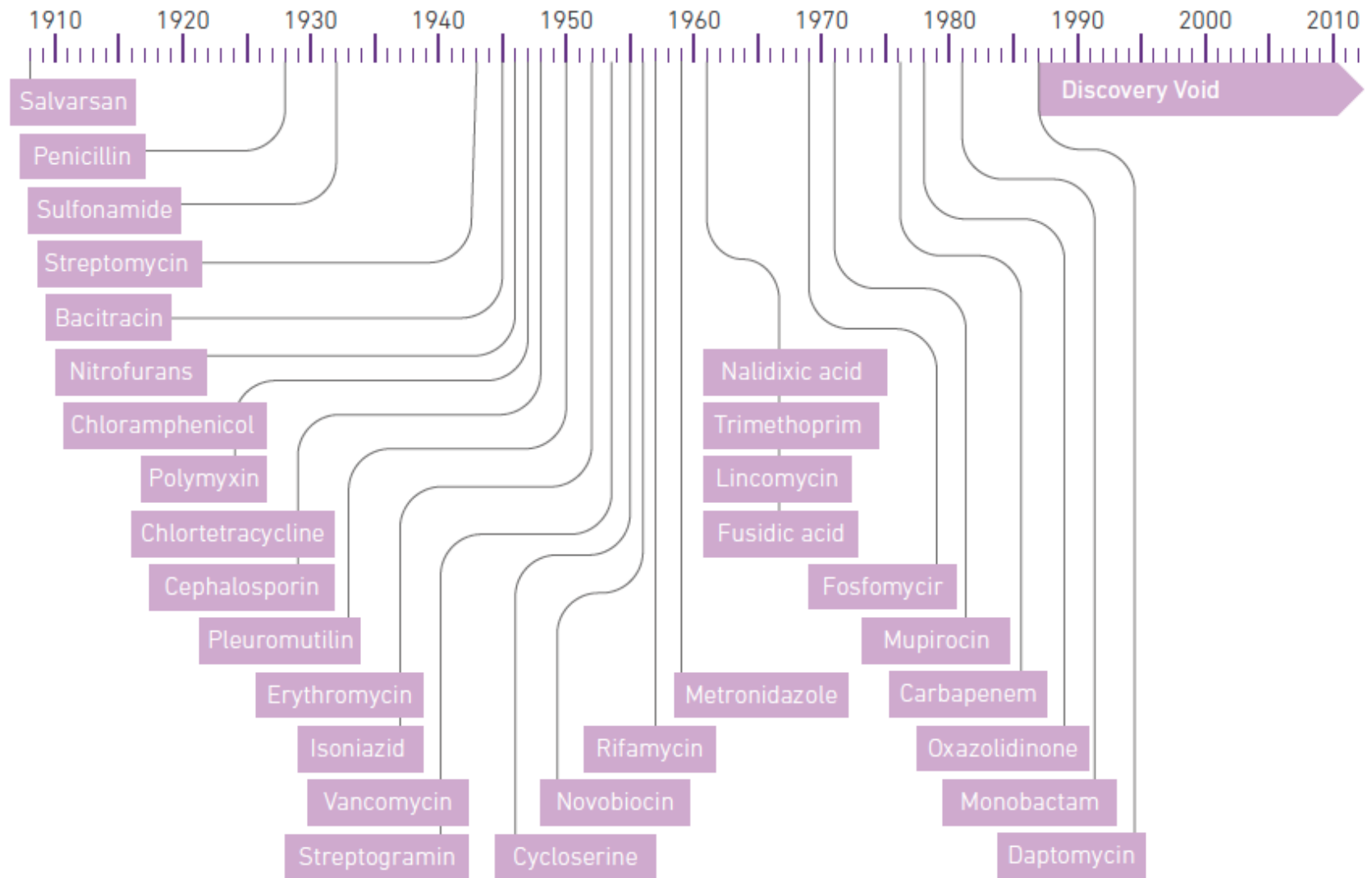
L'Organisation appelle à une action d'urgence de tous les acteurs concernés: des pouvoirs publics, aux médecins et aux patients.

Années 1960-1990

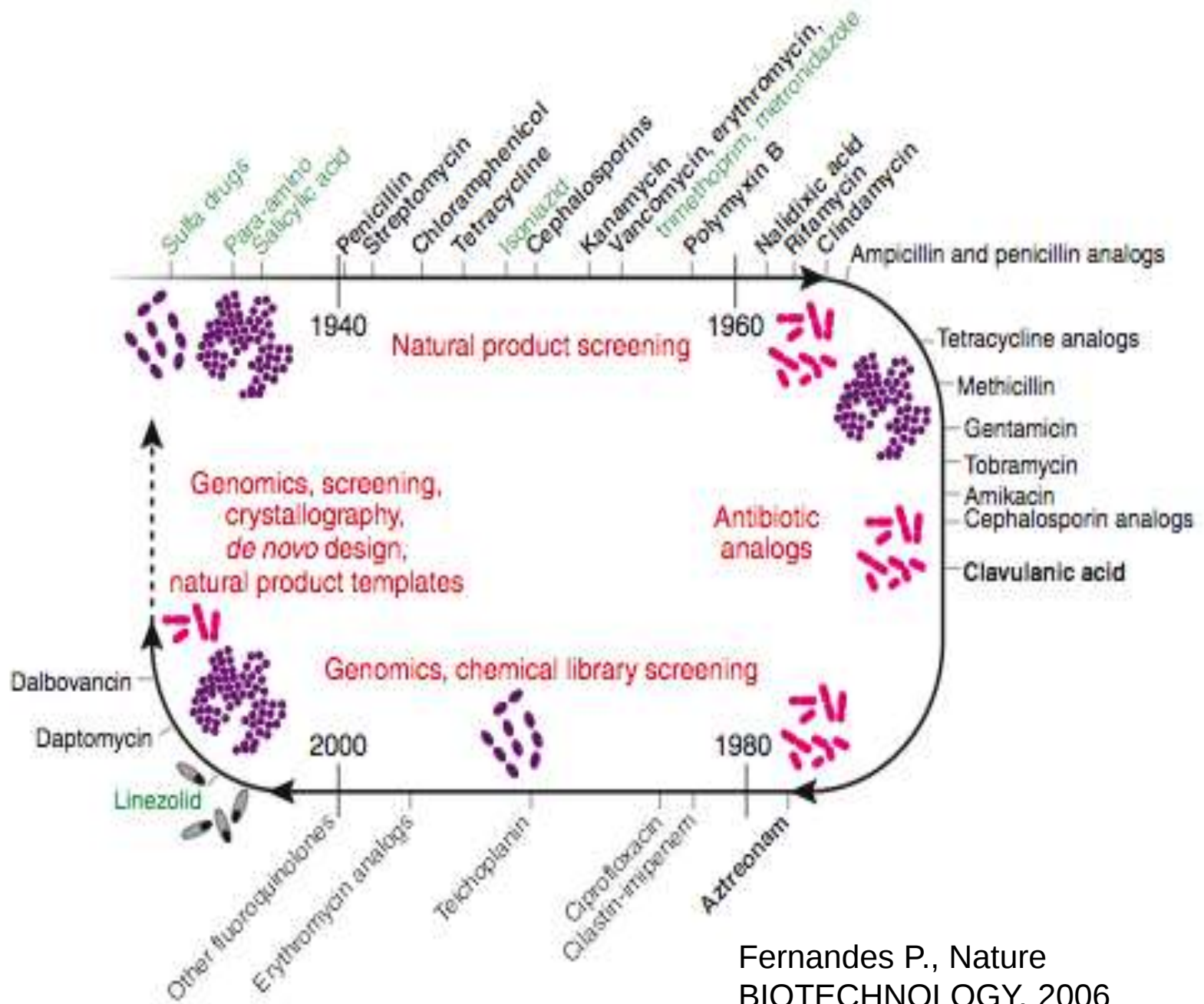
**Age d'or des
antibiotiques**

Figure 1 Dates of discovery of distinct classes of antibacterial drugs

Illustration of the “discovery void.” Dates indicated are those of reported initial discovery or patent.



Adapted from Silver 2011 (1) with permission of the American Society of Microbiology Journals Department.



Fernandes P., Nature
BIOTECHNOLOGY, 2006

Bactéries résistantes à tous les antibiotiques

Impossibles à imaginer jusqu'à récemment!

Antibiotiques agissent sur une cible « vivante »

Et pourtant

Staphylococcus aureus

2006) pénicilline active jusqu'en 1945 (>90% R en

découverte de la méticilline en 1960

SARM dès les années 1970 (souches multirésistantes)

recours : vancomycine

1995 : VISA

2005 : VRSA

Prescription d'un antibiotique

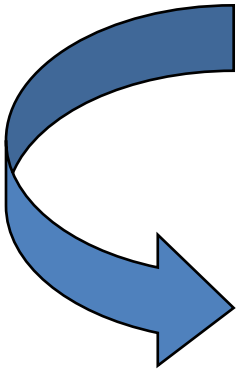


Bactéries pathogènes

Bactéries de la flore commensale humaine

digestive (10^{12} bactéries/g de selles)

oro-pharyngée, vaginale, ...



déstabilisation des flores

adaptation des bactéries au « stress » antibiotique

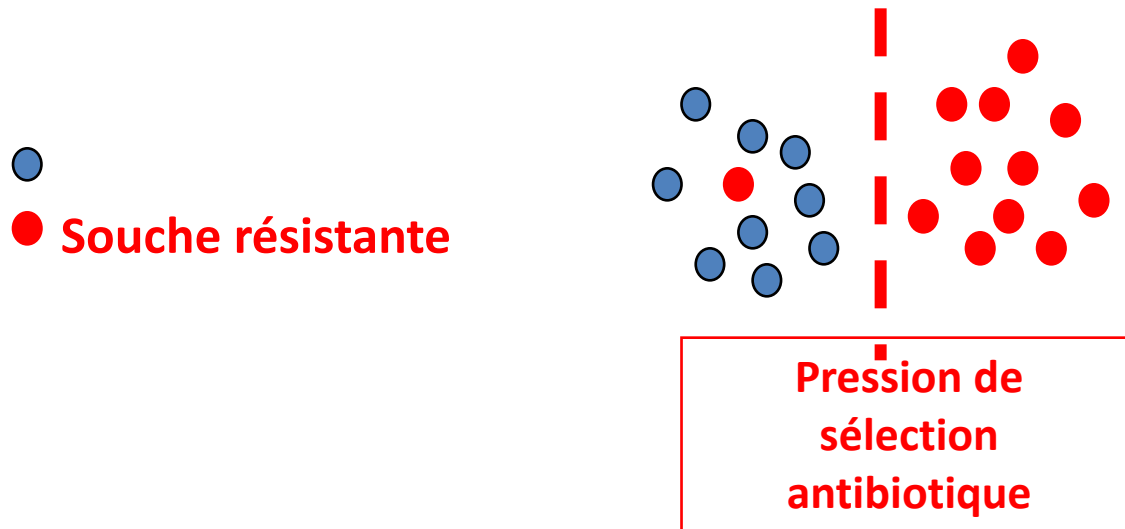
évolution des génomes bactériens par transfert de gènes

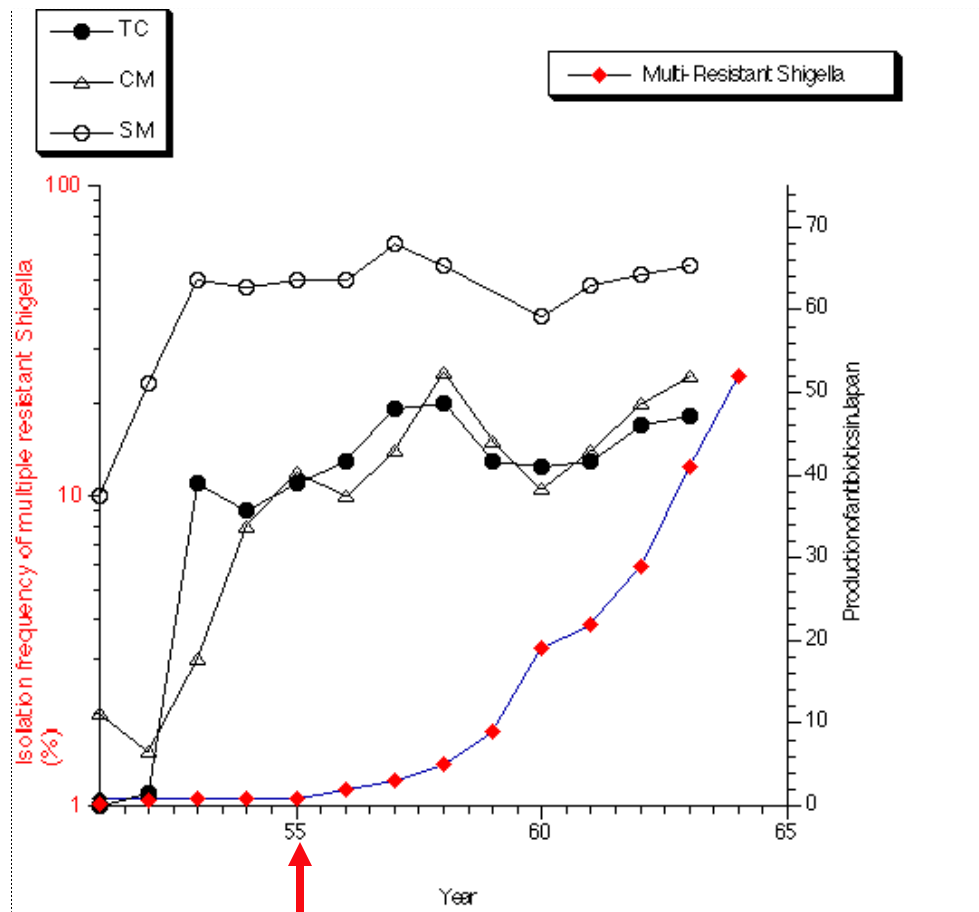
Les étapes de la résistance

Emergence : au hasard

Sélection

Diffusion





➡ Acquisition de résistances par les bactéries

↪ Mutation chromosomique

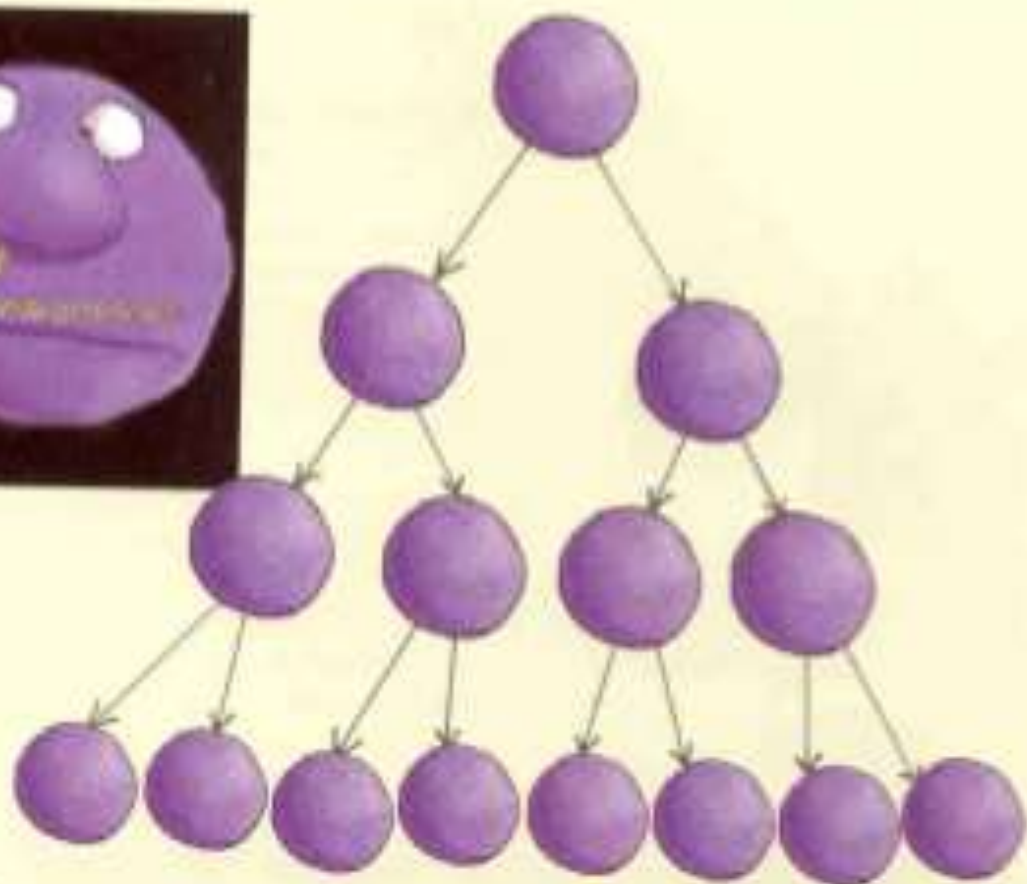
↪ Transfert horizontal de gènes



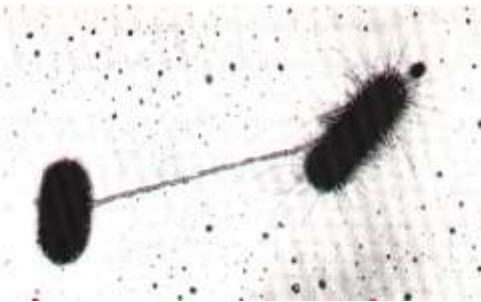
Vertical Gene Transfer



Microbes duplicate their entire chain of DNA just before dividing in half to form two cells instead of one. This practice ensures that each new daughter cell contains exactly the same genetic information as the parent.



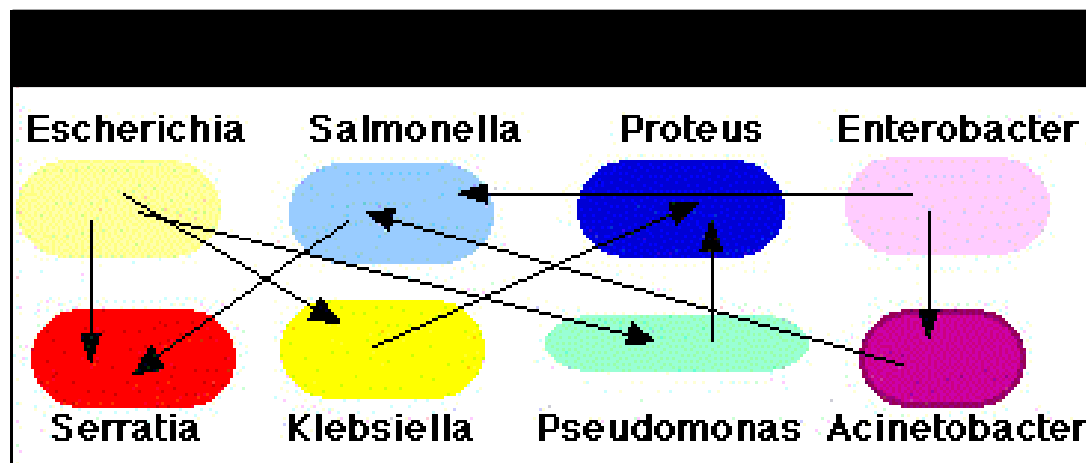
Transfert horizontal de gènes



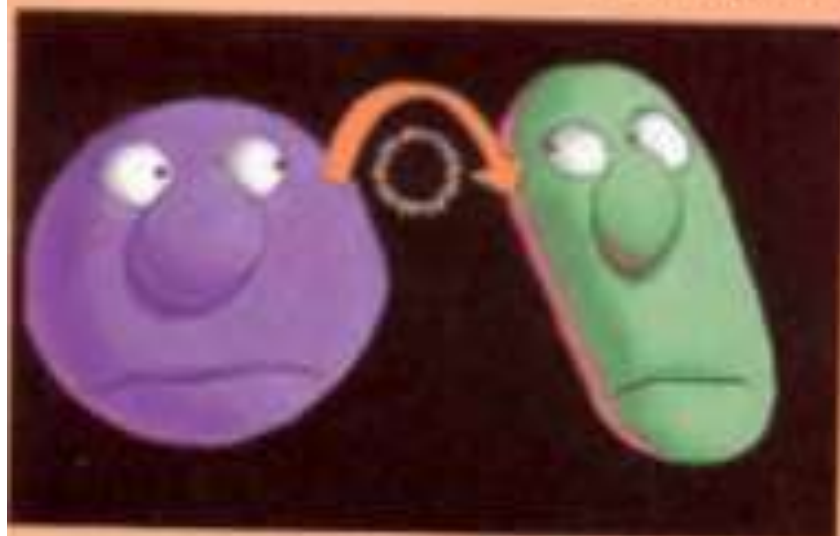
80% des
résistances en
clinique



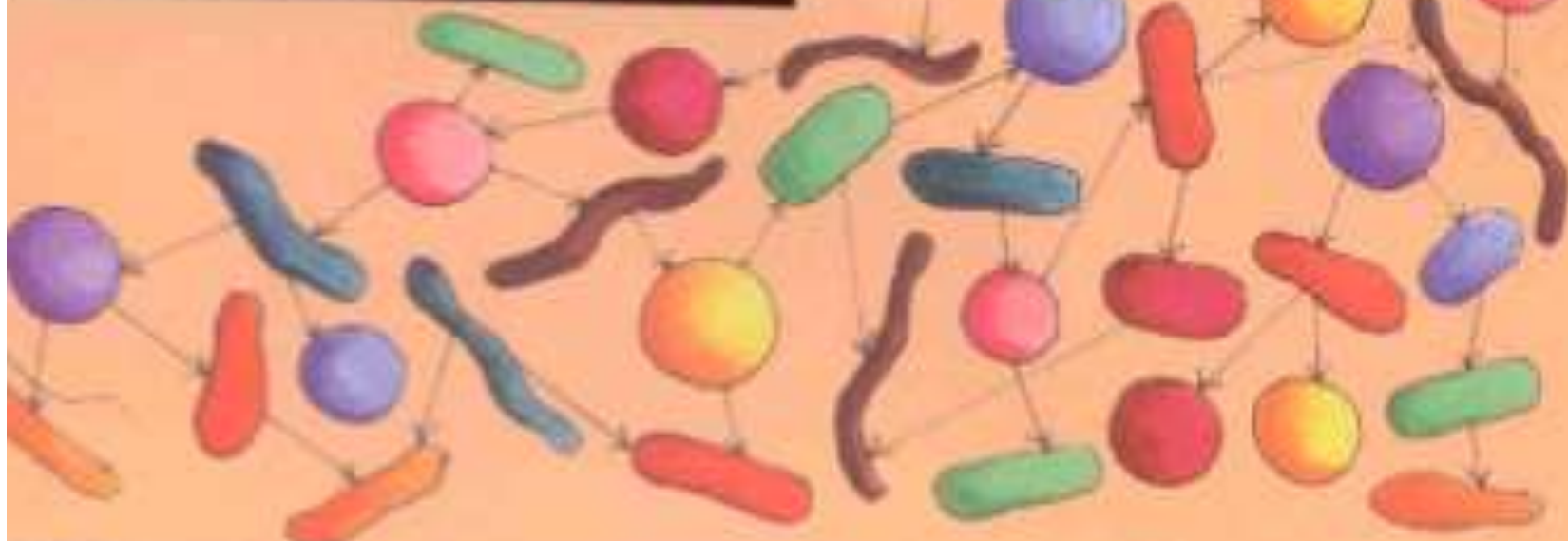
It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.



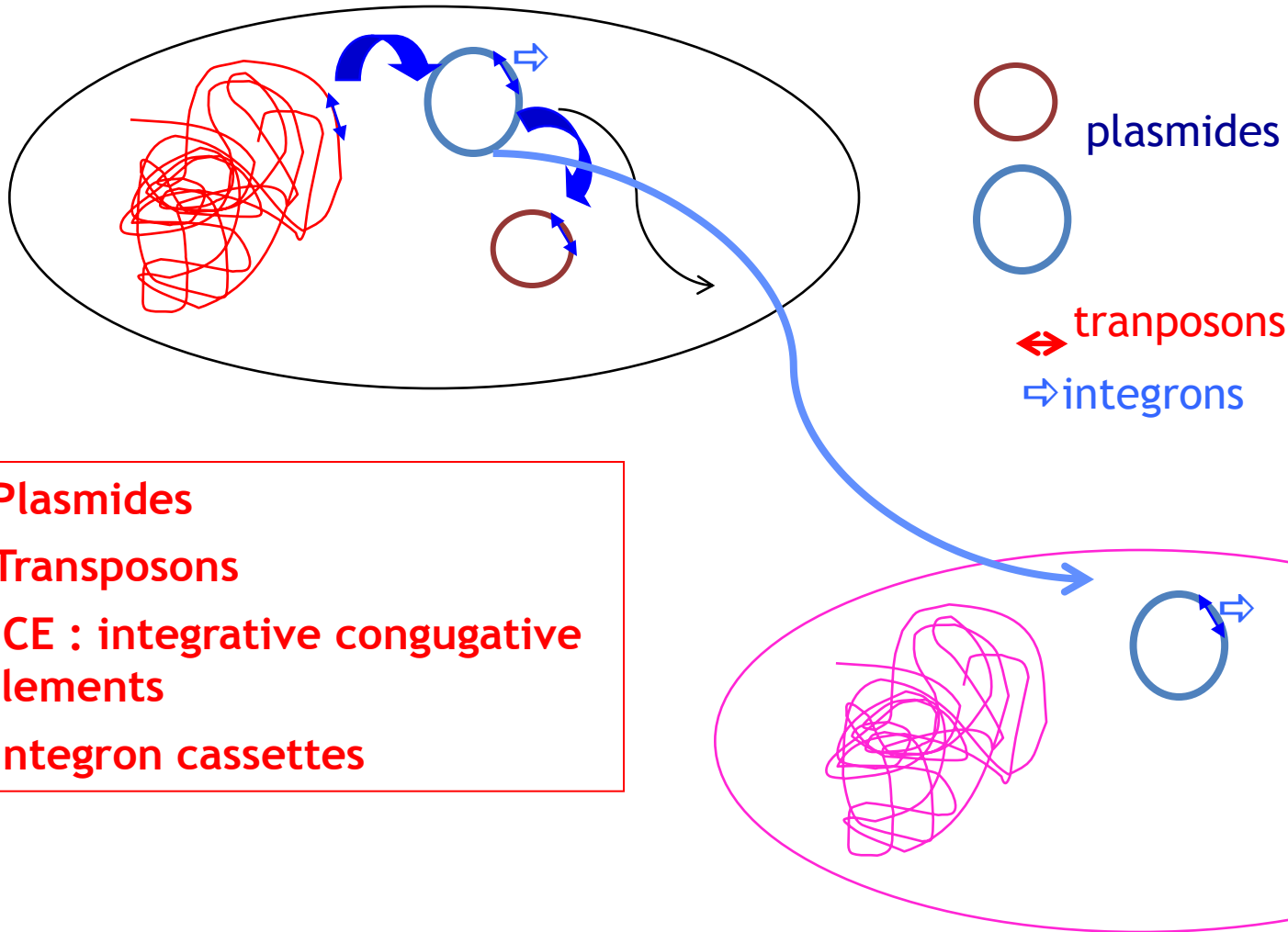
Horizontal Gene Transfer



Microbes can also share genetic information by transferring small pieces of their DNA to other microbes.



Diversité d'éléments génétiques



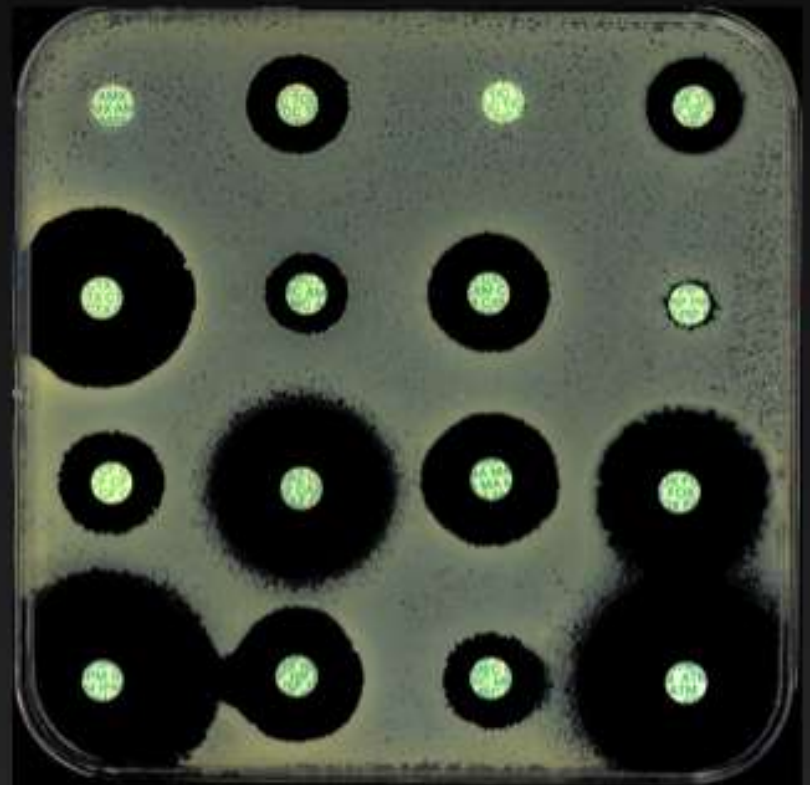
- Plasmides
- Transposons
- ICE : integrative conjugative elements
- Integron cassettes

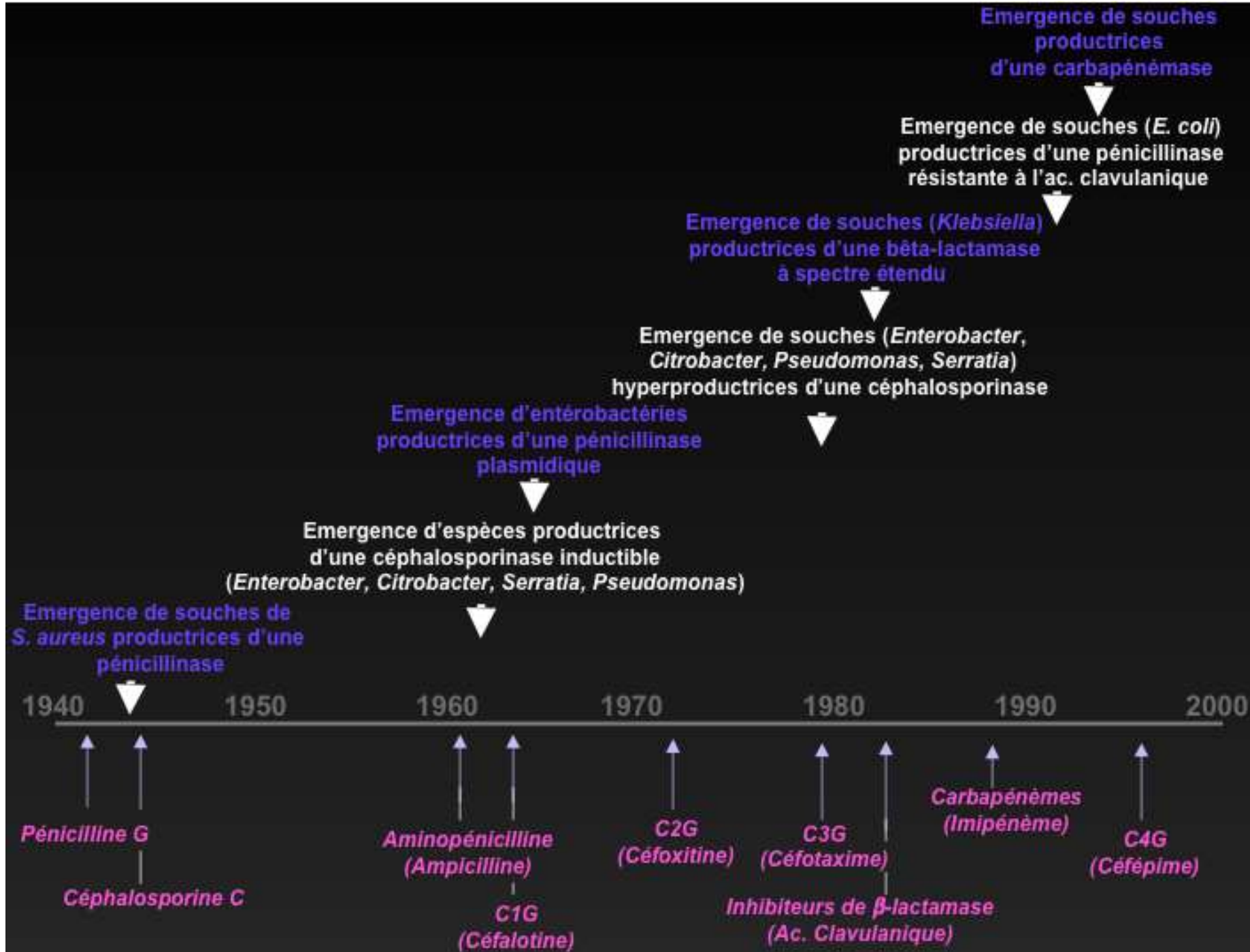
La résistance acquise

Escherichia coli
souche sensible

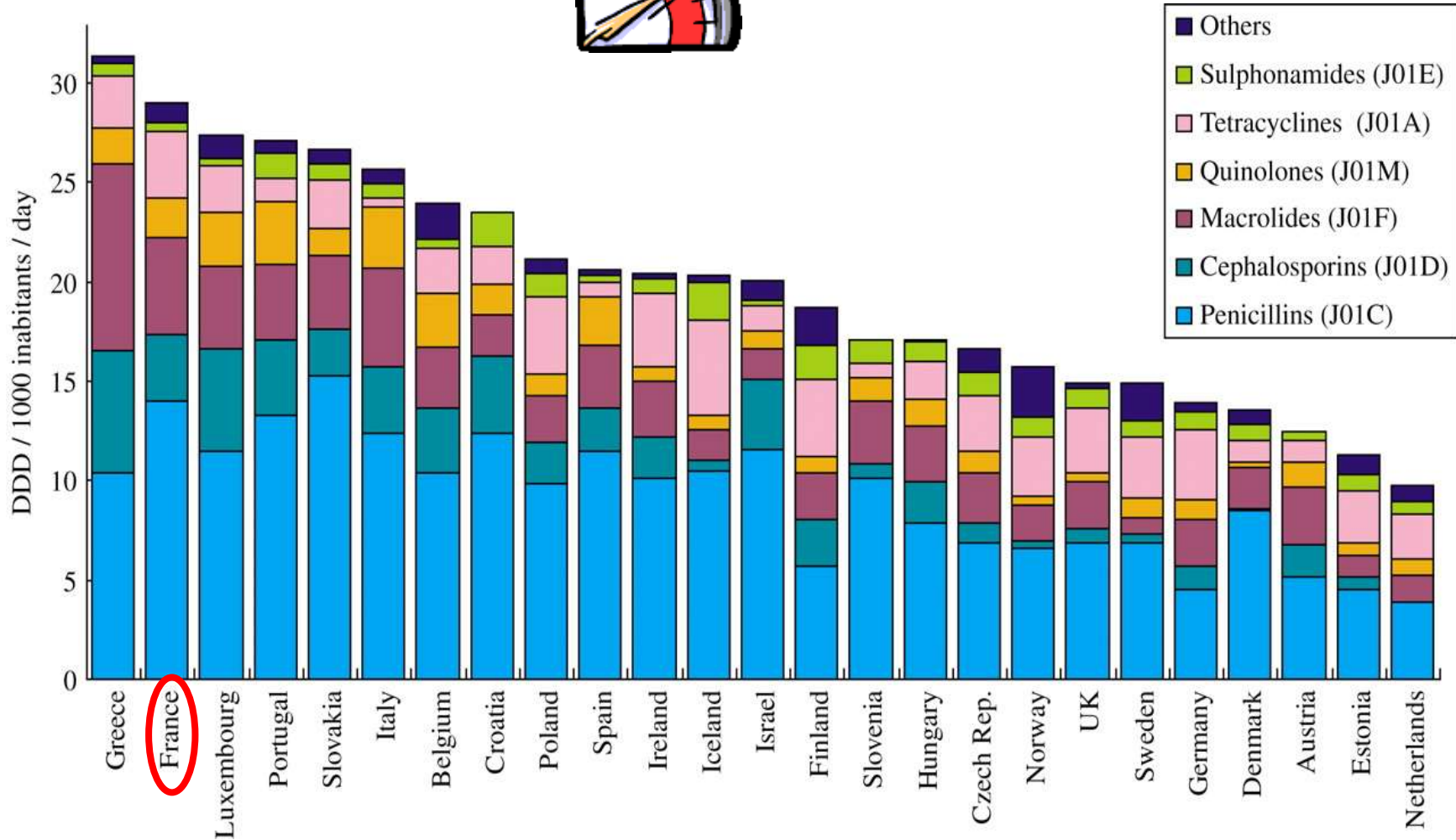


Escherichia coli
souche résistante



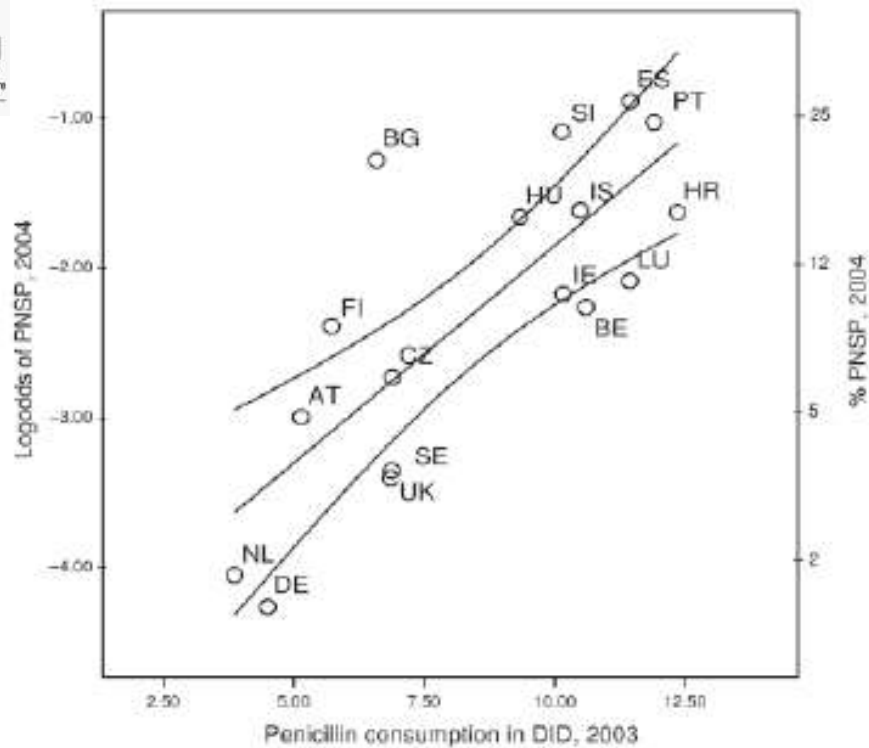


Consommation des antibiotiques en ville en 2003

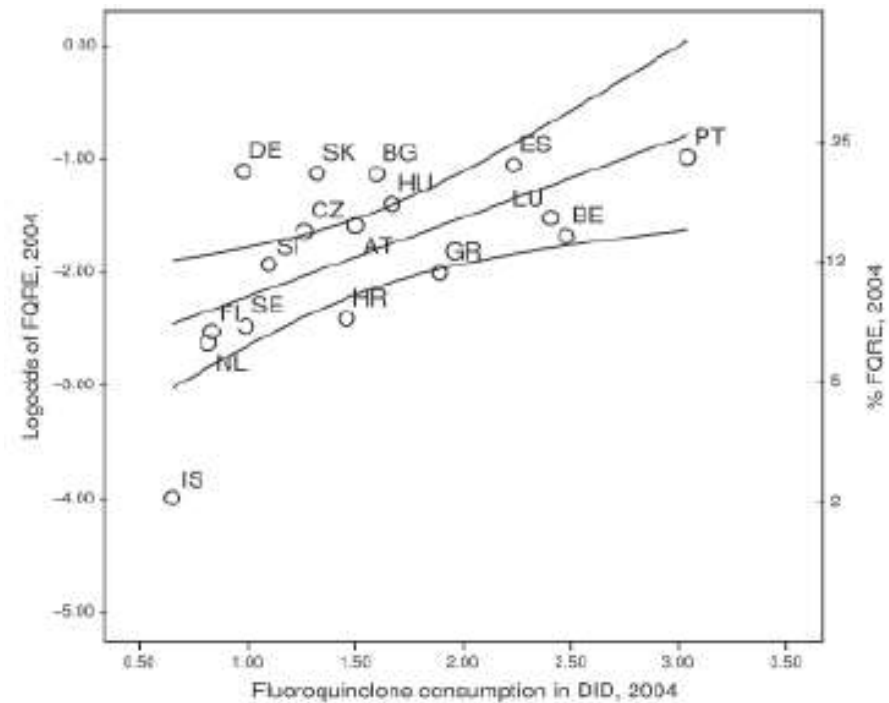


JAC, 2006

Fercher et coll., JAC, 2006

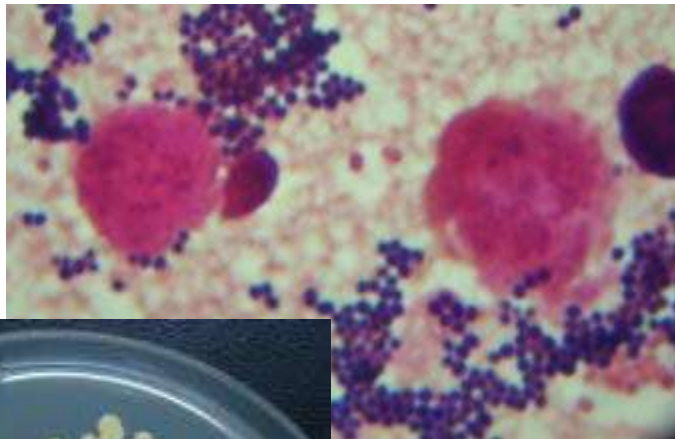


2004 :
 Consommation FQ et
 résistance d'*Escherichia coli*

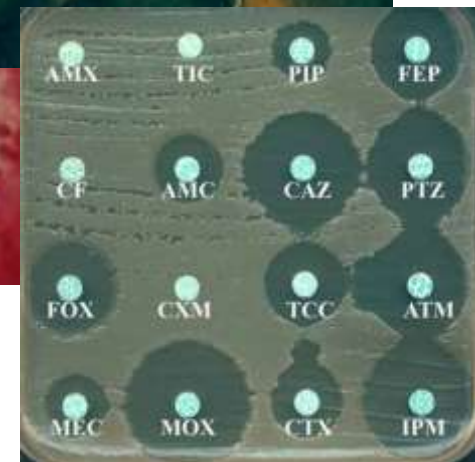
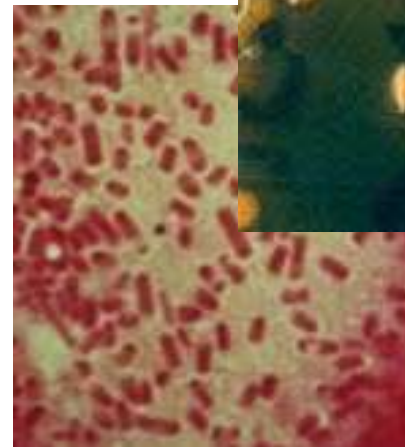


BMR

SARM



Entérobactéries BLSE



Qu'appelle-t-on BMR ?



- Résistance ≥ 2 antibiotiques ?
- Résistance *via* ≥ 2 mécanismes de résistances ?
- Définition non codifiée

= Bactéries qui ne restent sensibles qu'à un faible nombre d'antibiotiques utilisables

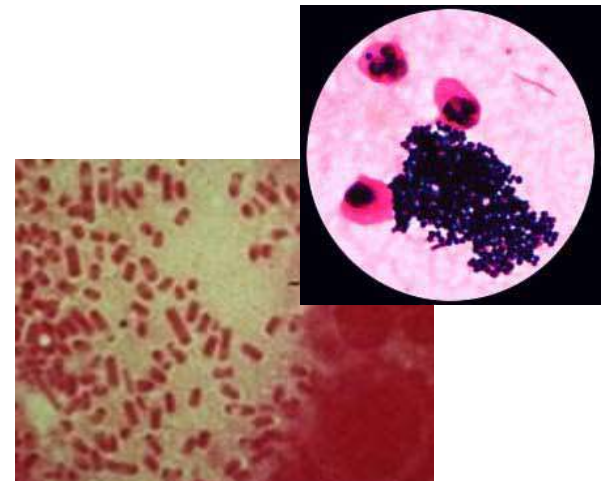
BMR : quelles bactéries ?

- Fréquence élevée
 - Caractère commensal
 - Caractère clonal
 - Mécanismes de résistance aisément transférables
- ⇒ Haut potentiel de transmission croisée

SARM

Entérobactéries BLSE et EPC

ERV

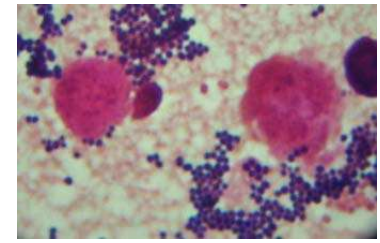


Autres BMR...



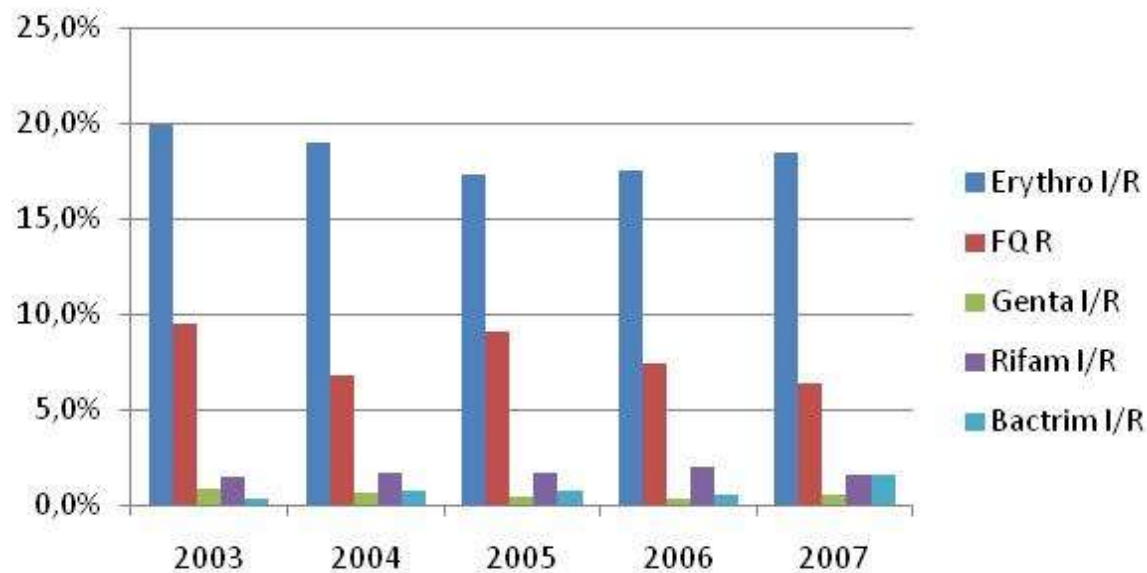
- Hôpital ++
- Infections nosocomiales ++
 - Entérobactéries productrices de céphalosporinase à haut niveau
 - *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime (Fortum®) R
 - *Acinetobacter baumannii* imipénem (Tienam®) I/R

SARM

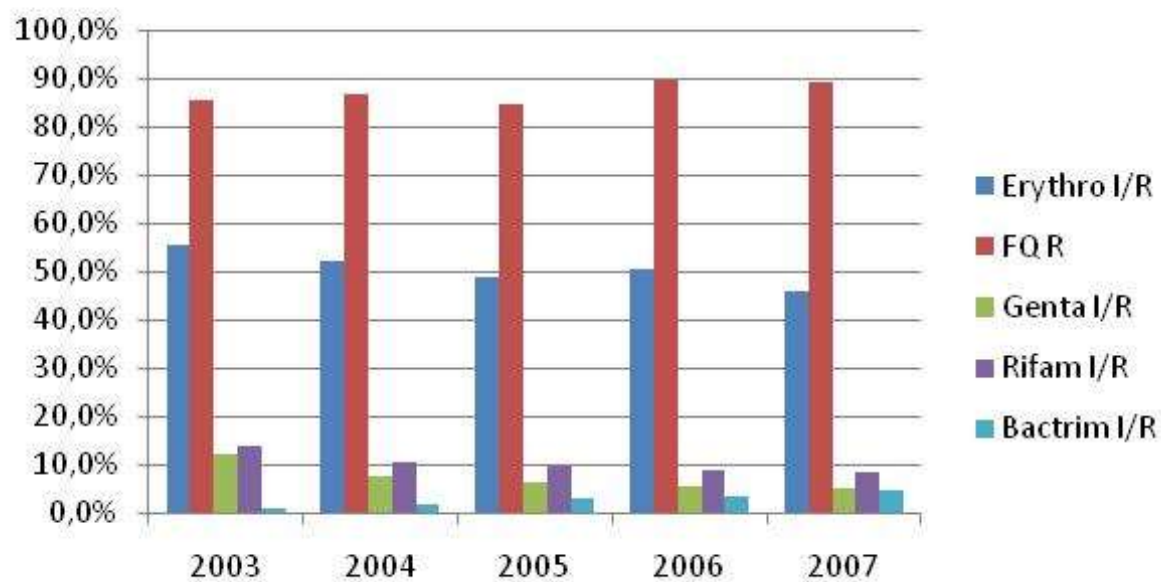


- Jusque dans les années 2000
 - SASM : Ville (pénicilline R)
 - SARM : Hôpital +++
 - R à l'ensemble des β -lactamines
 - R souvent associées : FQ, AG, macrolides...
 - Retrouvés en ville après séjour à l'hôpital
 - 2009 : **25-30 %** des *S. aureus* isolés à l'hôpital
- Depuis 2000 : **SARM-C**
SARM communautaires = virulence + résistance

SASM et résistances associées

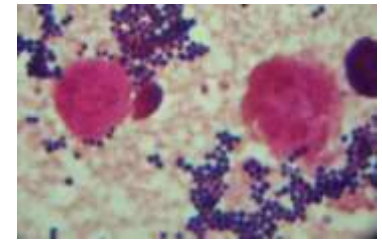


SARM et résistances associées

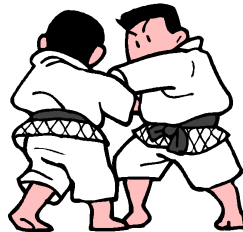


SARM communautaires

virulence + résistance



- Adolescents, adultes jeunes, en bonne santé
- Infections graves
 - Infections suppuratives de la peau et des tissus mous
 - Fasciites nécrosantes
 - Pneumonies nécrosantes (mortalité +++)
- FDR : promiscuité, manque d'hygiène
- Transmission
 - Directe : lésions
 - Indirecte : linge, tatami...
- Leucocidine
de Panton-Valentine (PVL) +



SARM

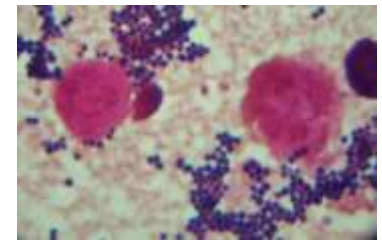
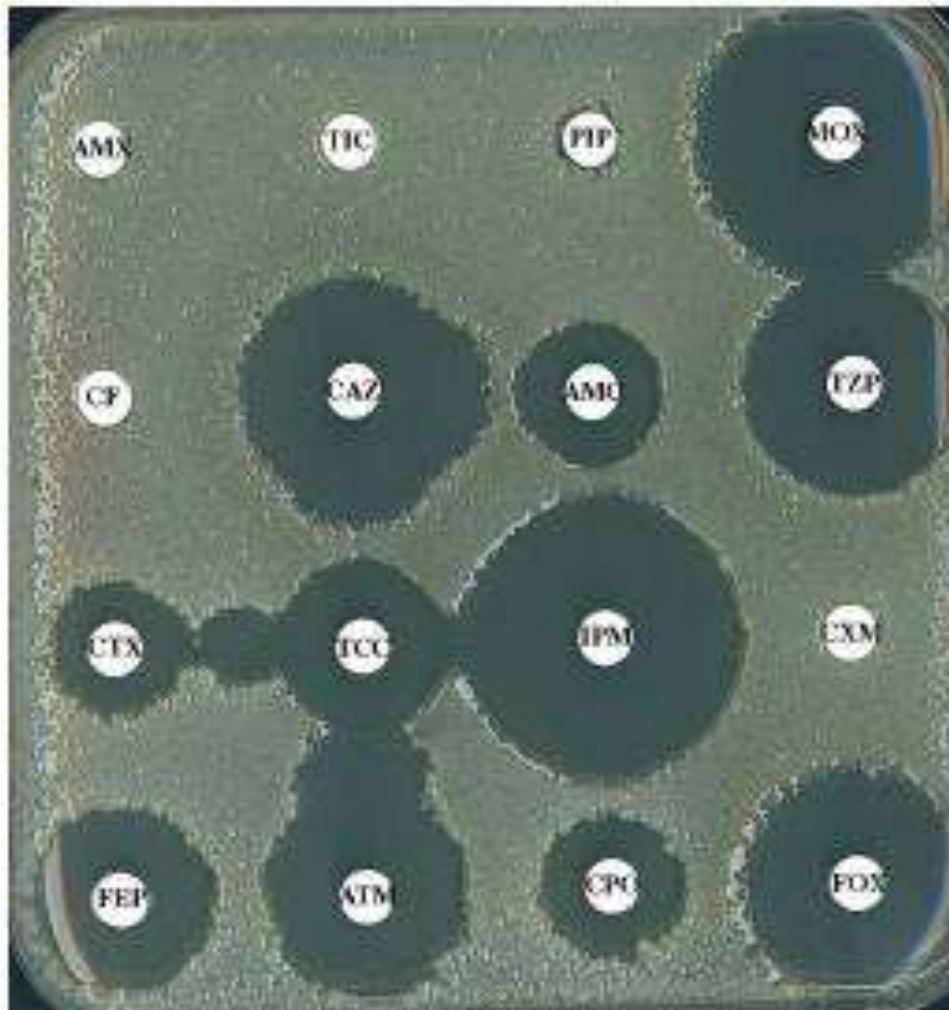
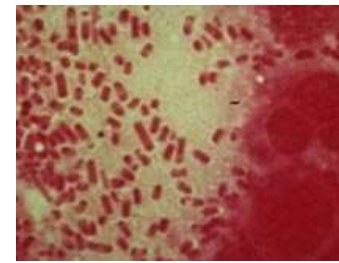


Figure 5.8: *Staphylococcus aureus*: proportion of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA) in 2010

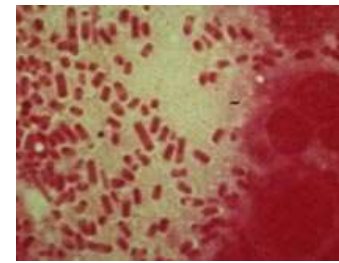


Entérobactéries BLSE



- BLSE : β -lactamase à spectre élargi
- enzyme (pénicillinase) active sur les C3G, mais sensible aux inhibiteurs de β -lactamase

Entérobactéries BLSE



- Jusque dans les années 2000 : Hôpital, IN ++
 - *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.* (TEM, SHV)
 - FDR : USI, chirurgie, KT, hospitalisation prolongée...
- Depuis 2000 : ↗ hôpital **ET ↗ ville +++**
 - *Escherichia coli* +++ (CTX-M)
 - ECBU

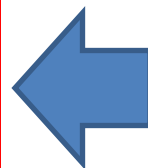
Recommandations

Traitement des IU communautaires

1^{ère} intention

Cystite simple : **fosfomycine**

Cystite compliquée : **nitrofurantoïne**

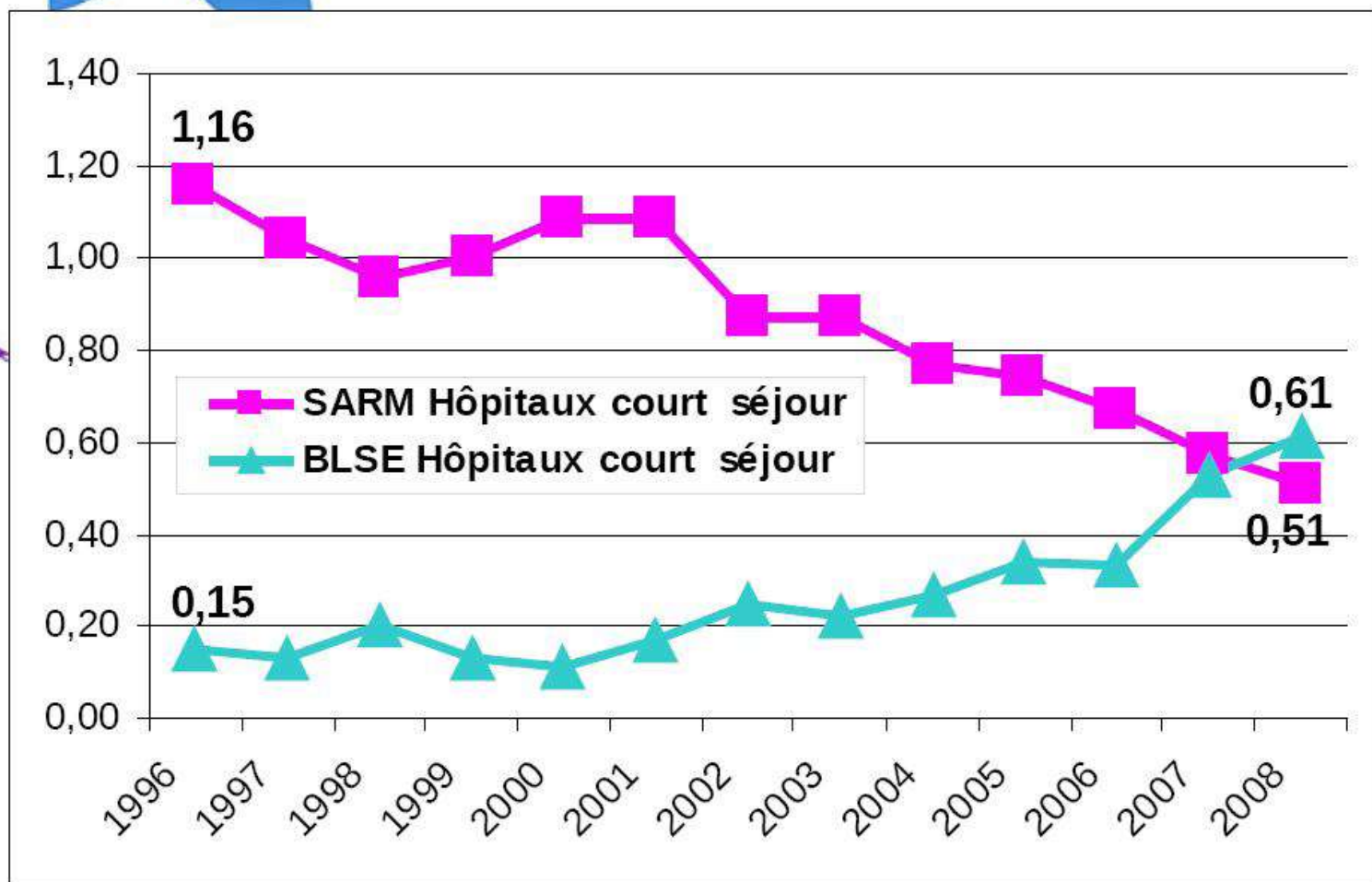


Choix ATB limité

ATB :

- β -lactamines R
- seules carbapénèmes S
- R associées : FQ, AG, SXT...

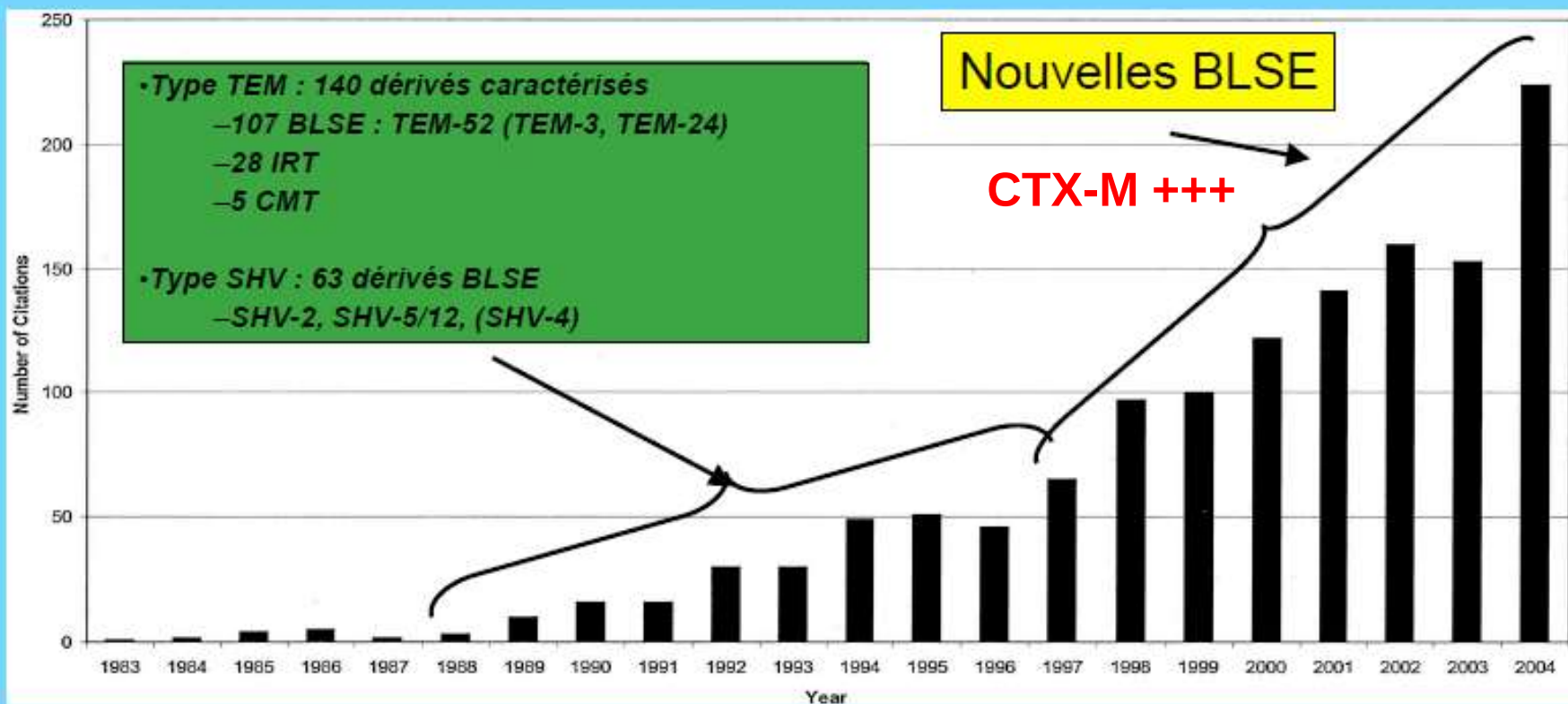
Evolution de 1996 à 2008 de l'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE dans les hôpitaux de court séjour

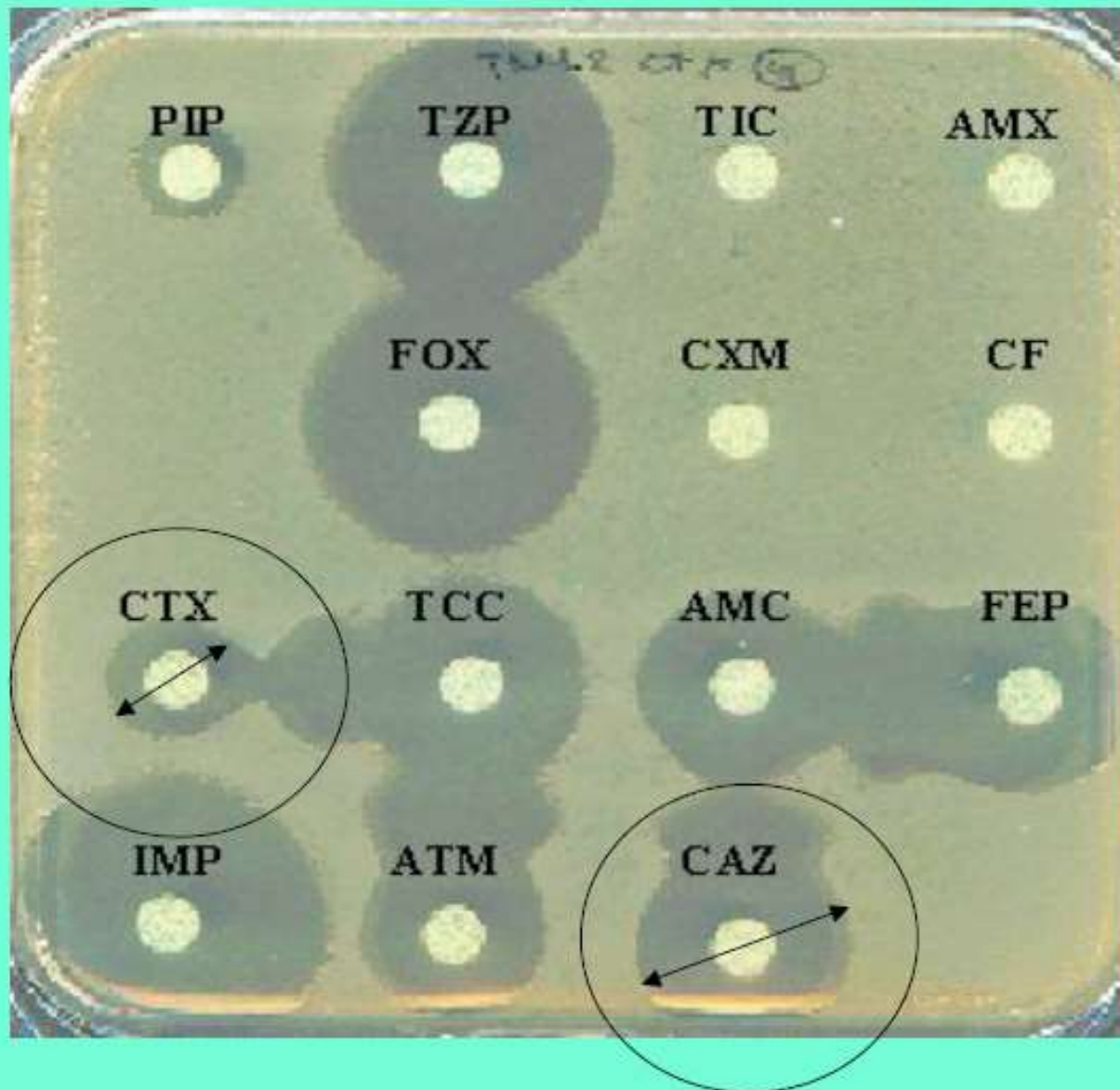


Explosion des ESBL

Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update

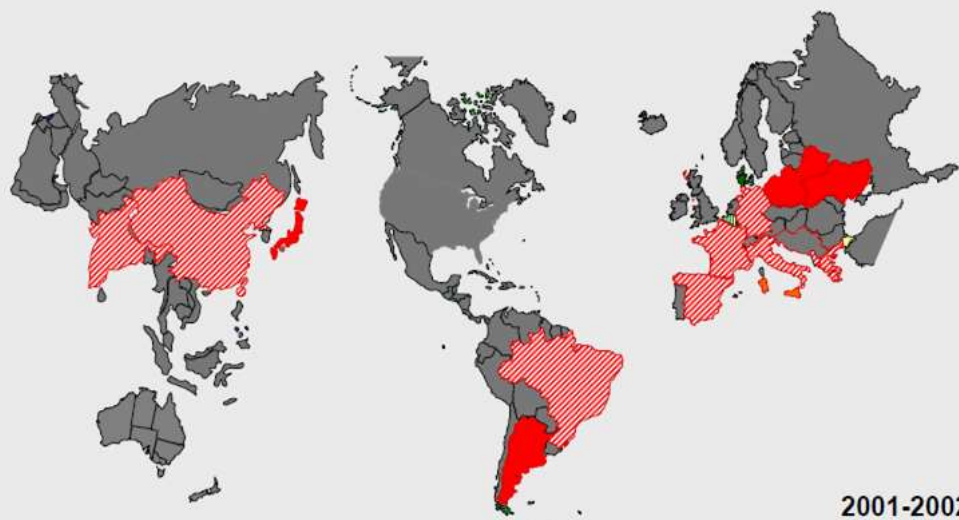
D L. Paterson and R. A. Bonomo Clin. Microbiol. Rev. 2005, 18: 657-86





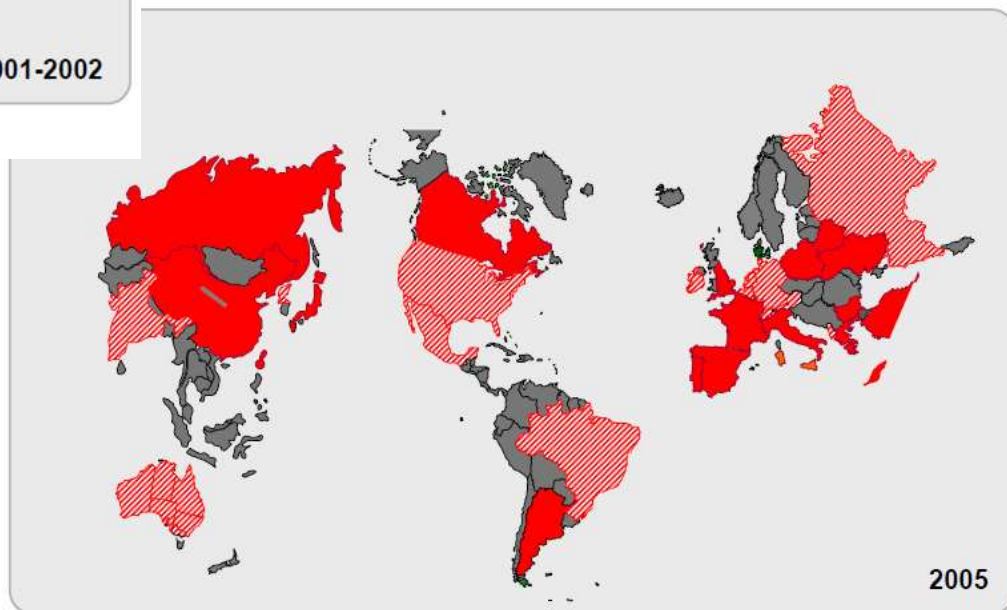
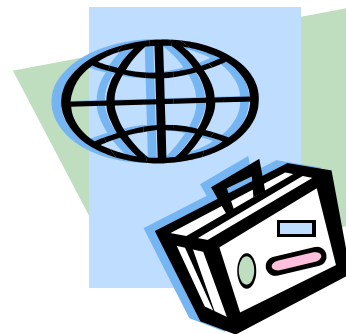
BLSE CTX-M

Mondialisation : dissémination CTX-M



2001-2002

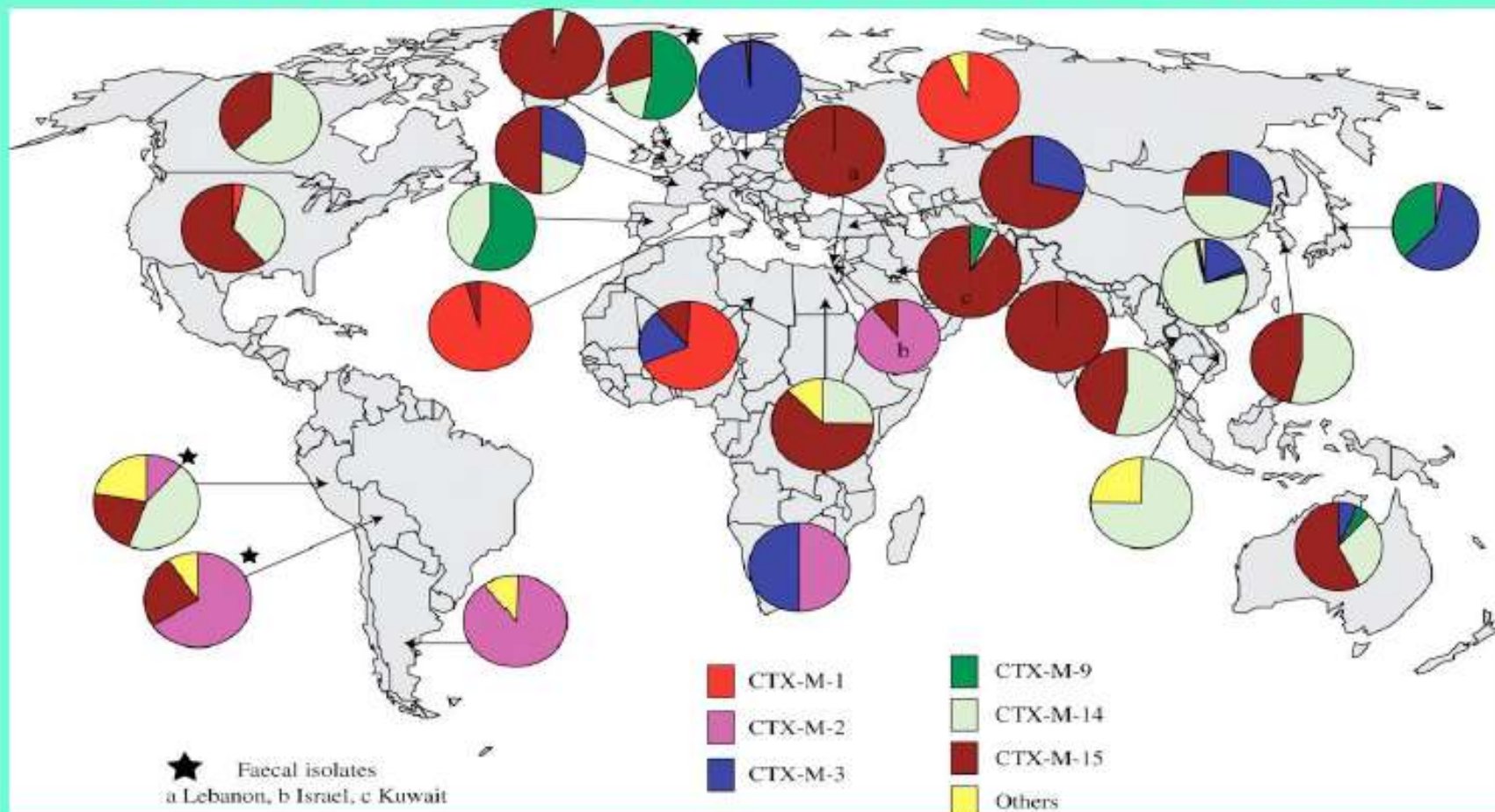
■ Endémie ■ Sporadique



2005

■ Endémie ■ Sporadique

Distribution mondiale des CTX-M



Hawkey, P. M. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 64:i3-10i; doi:10.1093/jac/dkp256

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UPM

Escherichia coli C3G R

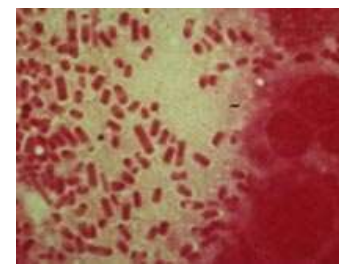


Figure 5.14: *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins in 2010



EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases

- Groupe hétérogène d'enzymes : KPC, IMI, VIM, IMP, NDM, OXA-48, OXA-23...
- Entérobactéries +++, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

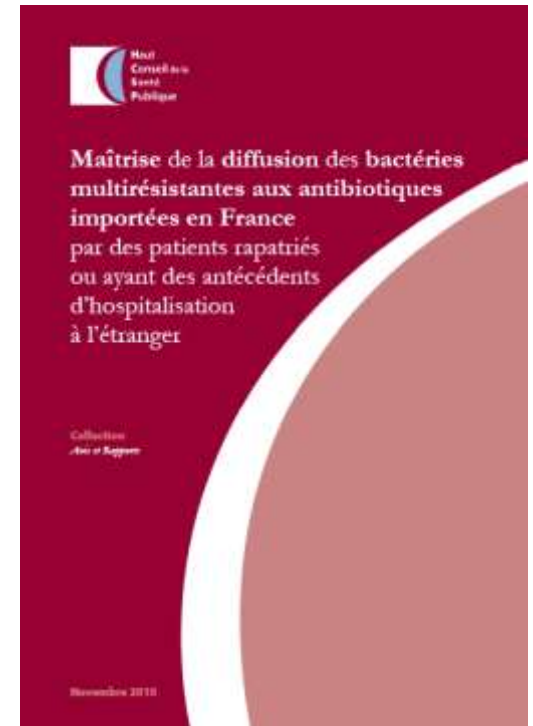


**Quasi-impasse
thérapeutique !!**

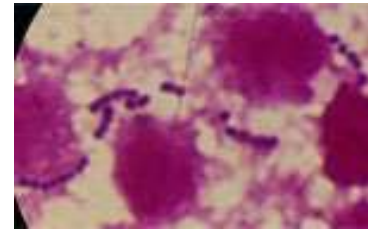
→ **Recommandations du Haut
Conseil de Santé Publique**
(novembre 2010)

EPC : recommandations du HCSP

- Pourquoi des recommandations ?
 - Quasi-impasse thérapeutique
 - Pouvoir de diffusion
 - Pouvoir pathogène
 - France : rare, cas d'importation ++
- **Recommandations :**
 - **S'applique à tout patient rapatrié ou hospitalisé dans un pays étranger dans l'année précédant son admission**
 - **Isolement du patient (précautions « contact »)**
 - **Dépistage digestif (écouvillonnage rectal/coproculture)**



ERV



- Réservoir : TD homme, animaux, flore génitale femme
- Espèces naturellement VancoR
 - E. gallinarum*, *E. flavescens*, *E. casseliflavus*
- Résistance acquise : *E. faecalis*, *E. faecium* (gènes *van*)
- Contrôle de leur diffusion +++
 - Risque de transfert du gène à *Staphylococcus*
 - Déjà effectif aux USA
- Risque
 - hôpital ++++
 - peu en ville mais attention **maison de retraite, EHPAD !!**



ERV (*E. faecium*)

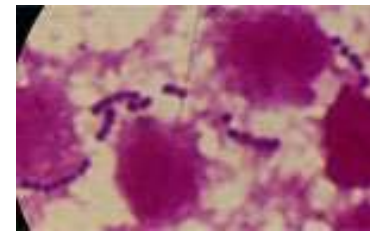


Figure 5.12: *Enterococcus faecium*: proportion of invasive isolates resistant to vancomycin in 2010



Conduite à tenir



Pour le médecin et l'équipe soignante

- **Objectif individuel** → Traiter le patient
- **Objectif collectif** → Limiter la diffusion



- **Information**
- **Mesures d'hygiène**
- **Bon usage des ATB**



Désinfection des mains : FHA



Bon usage des ATB

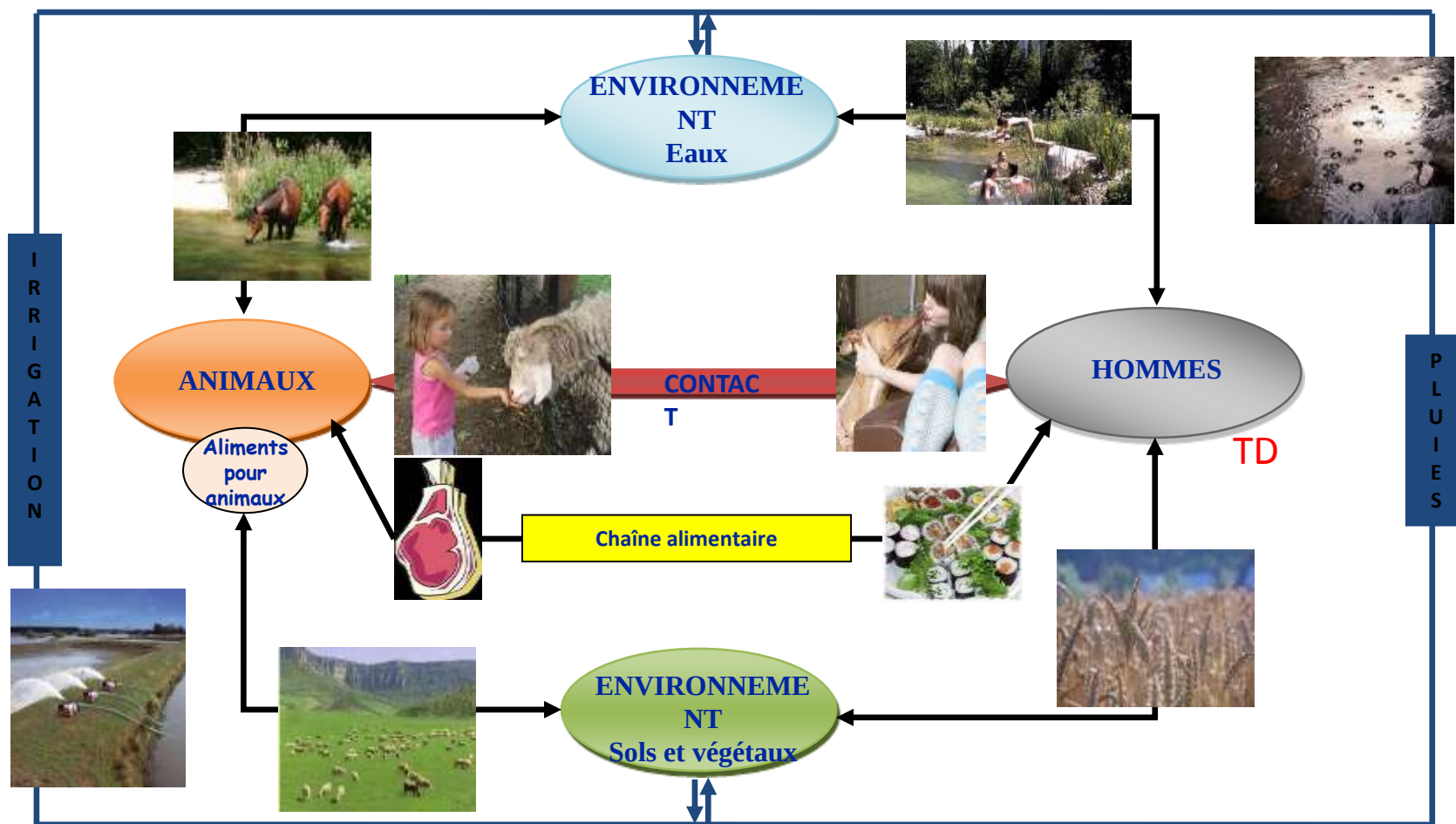


Rhinopharyngites, angines, bronchites :
aider son corps
à se défendre, ça s'apprend



RHINOPHARYNGITES, ANGINES, BRONCHITES
LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE

LES
ANTIBIOTIQUES
UTILISÉS **À TORT**
ILS DEVIENDRONT
MOINS FORTS

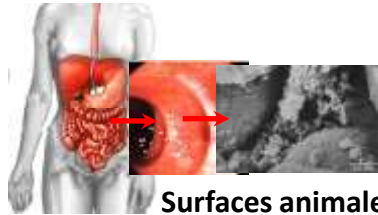


Dissémination des résistances. Inspiré de McNab, Alves, Lammerding, Stahevitch et Morely, 1996.

Biofilms



Surfaces minérales
et végétales



Surfaces animales

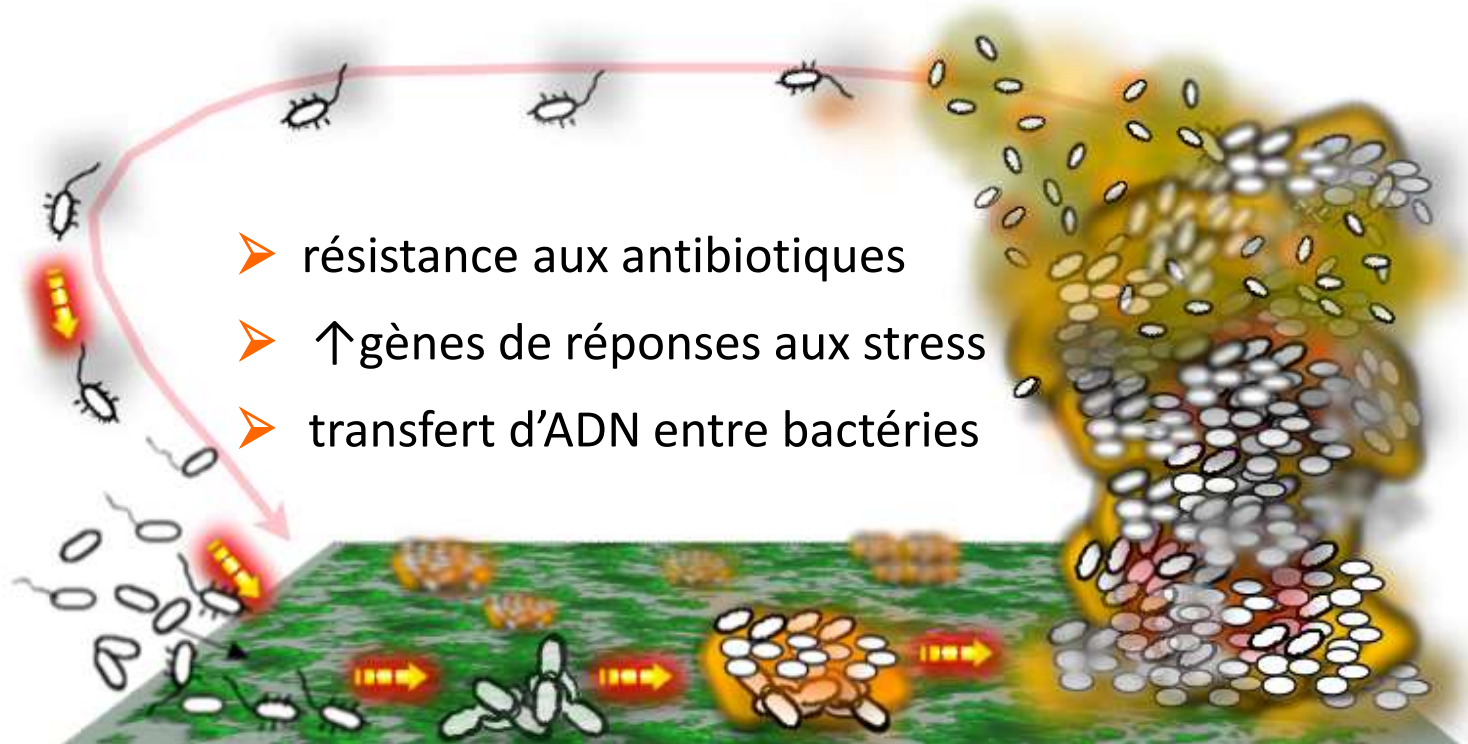


Surfaces industrielles



Biofilm sur cathéter
Surfaces médicales
Infections nosocomiales

- résistance aux antibiotiques
- ↑gènes de réponses aux stress
- transfert d'ADN entre bactéries



Nouveaux antibiotiques...

Nouvelles cibles thérapeutiques

- Espoir ++ : ciblage de facteurs de virulence
- Anticorps anti-*Pseudomonas*, anti-*S. aureus*, anti-toxines... ⇒ Molécules en essais cliniques

Nouveaux outils de détection précoce de la résistance