

LES B.H.R.e



- Connaître l'agent infectieux
- Connaître nos forces et nos défenses

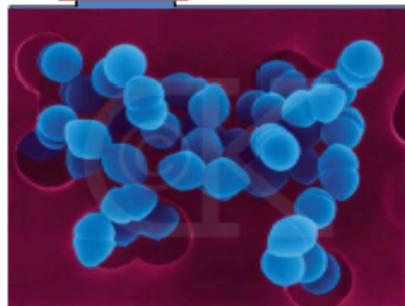
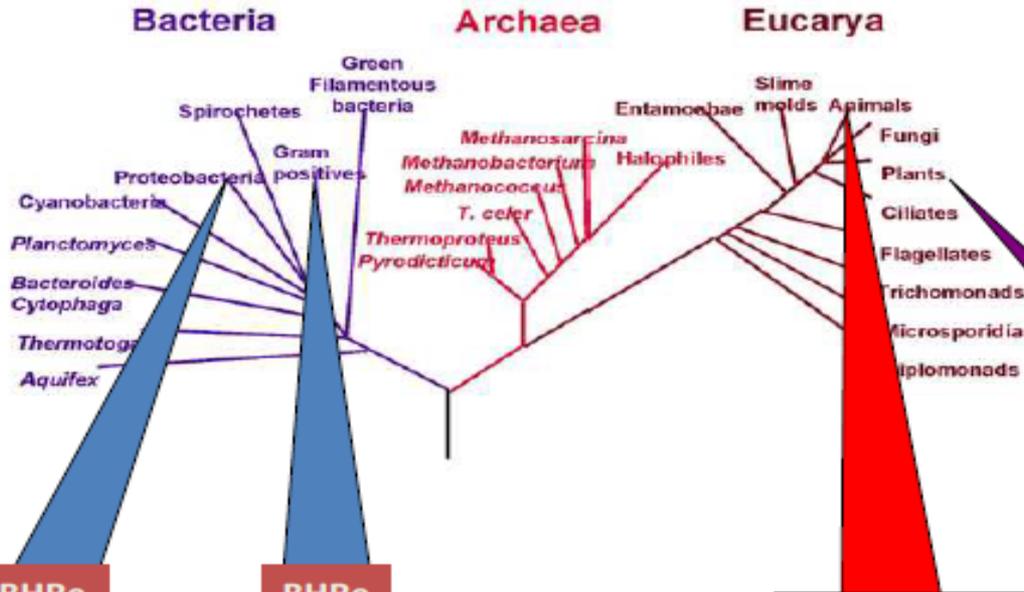
Pour mieux évaluer les risques et prendre les mesures adaptées.



Connaître l'agent infectieux
les particularités des BHR

1- Les agents infectieux dans la biodiversité

Phylogenetic Tree of Life



2- Comportement pathogène des bactéries

✓ Saprophytes

Vivent dans l'environnement sans association obligatoire avec un autre être vivant.

P. aeruginosa

✓ Commensales/Mutualistes

Bactéries des microbiotes (flores) humaines, animales ou végétales

Pathogènes opportunistes

BMR

Pathogènes opportunistes

BMR & BHRé

✓ Pathogènes spécifiques de l'homme

S. aureus
LPV

BMR

Bactérie **M**ulti**R**ésistante aux antibiotiques

Bactéries qui, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et / ou acquises, ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique

→ Réduction de l'arsenal thérapeutique

BHR

Bactérie **H**autement **R**ésistante aux antibiotiques

« Extensively Drug Resistant » (XDR) (consensus international)
Sensible à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques

→ Impasse thérapeutique

➔ **Problème majeur de santé publique**

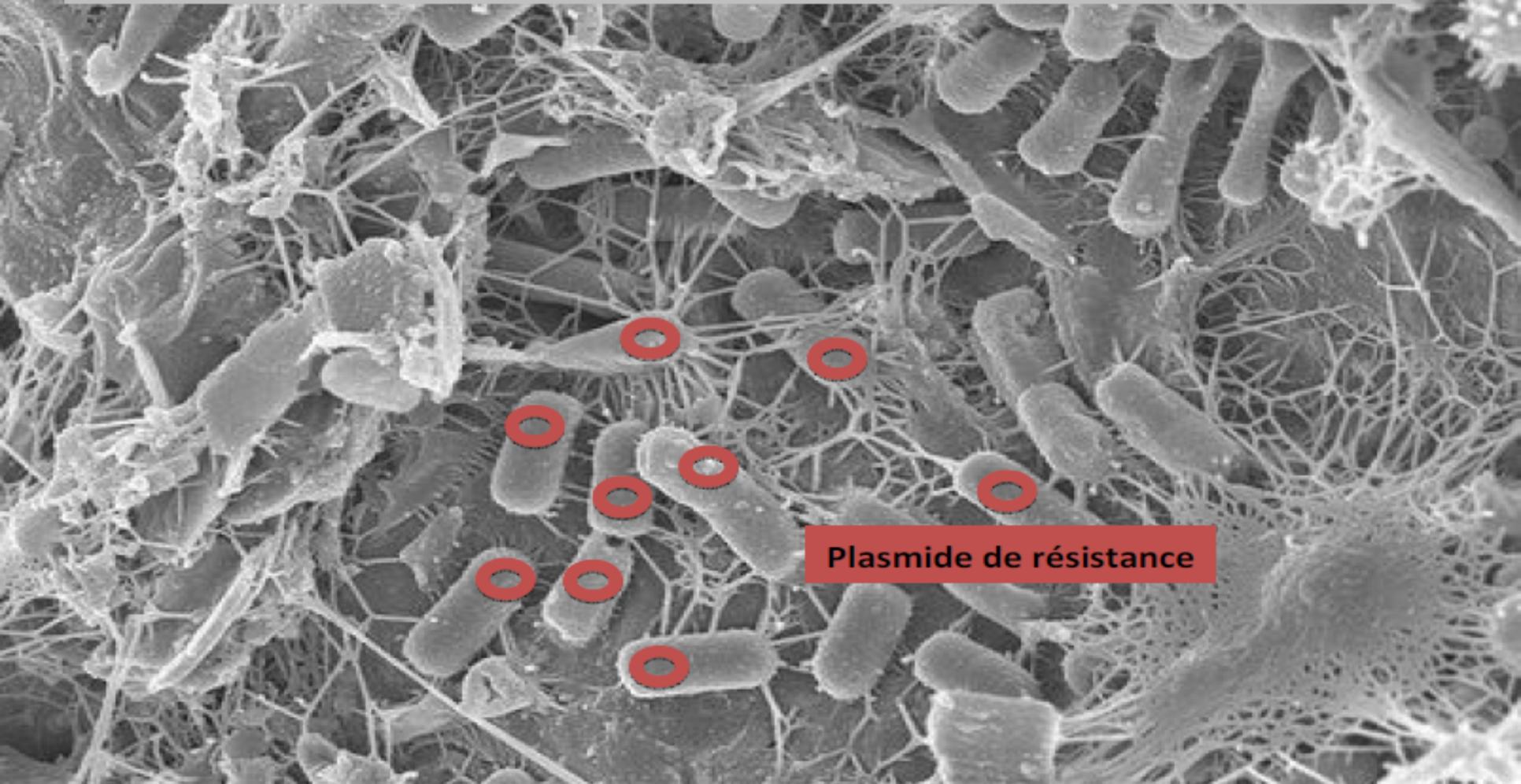
Caractéristiques des BHRé

1. Bactéries commensales du tube digestif

2. Résistantes à de nombreux antibiotiques

3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries

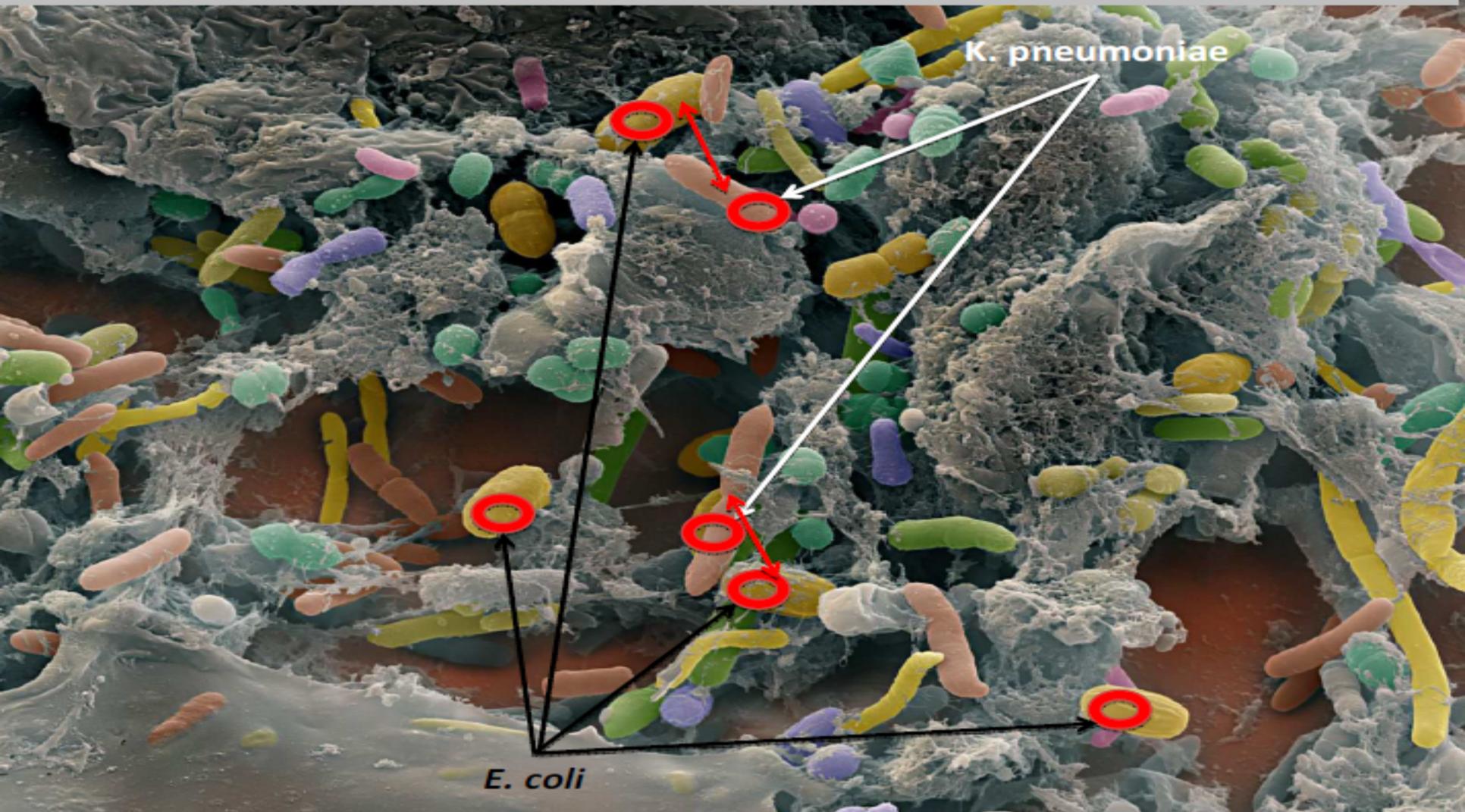
Représentation simplifiée de la diffusion d'un marqueur de résistance au sein du microbiote digestif



Plasmide de résistance

3.00um

Exemple de la diffusion d'un marqueur de résistance entre espèces différentes au sein du microbiote digestif



3- Le continuum BMR BHRe

- SAMR *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline
- EBLSE Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
- PARC *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime
- ABRI *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème
- HyperCASE Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases
- GISA *Staphylococcus aureus* intermédiaires aux glycopeptides
- ERG *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides

Pas de frontière nette en termes de microbiologie

Frontière épidémiologique

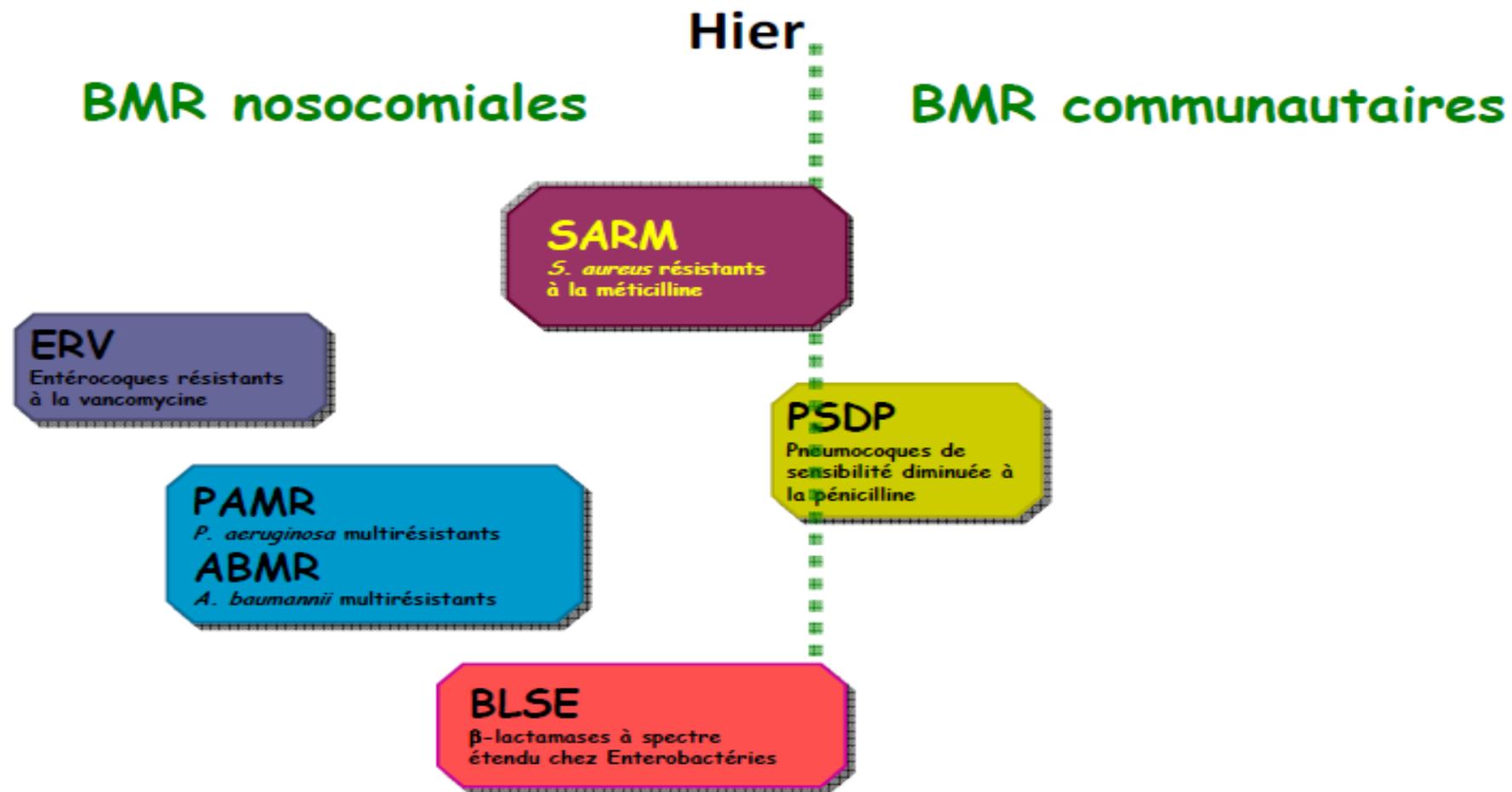
- **ERG *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides**
- **EPC Entérobactéries productrices de carbapénémase**

3- Le continuum BMR BHR_e (2)

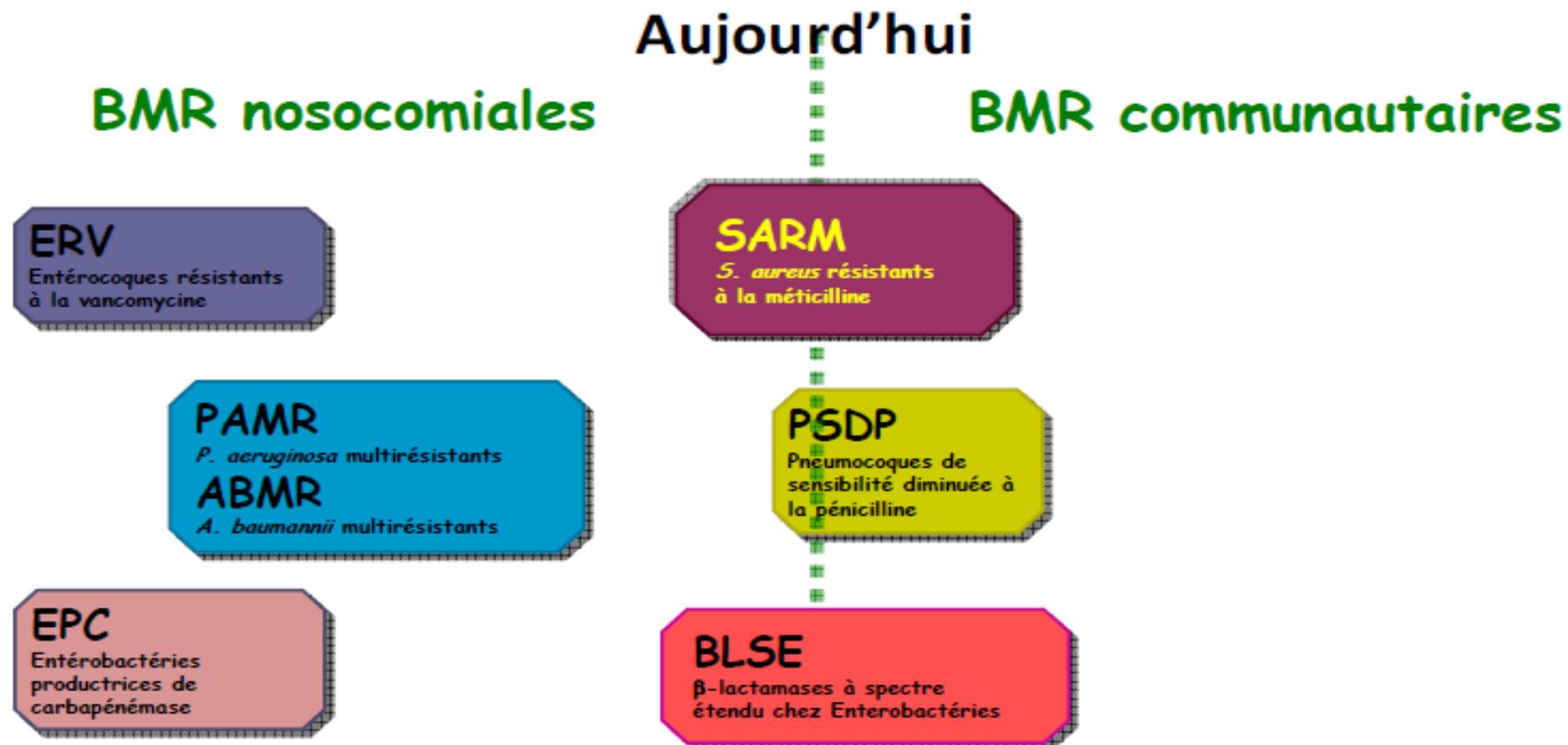
Les BHR_e :

- Commensales du tube digestif (comme beaucoup de BMR)
- Résistantes à de nombreux antibiotiques (comme beaucoup de BMR)
- Mécanisme de R⁺ transférable entre bactéries (comme beaucoup de BMR)
- Emergentes sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité

3- Le continuum nosocomial communautaire



3- Le continuum nosocomial communautaire (2)



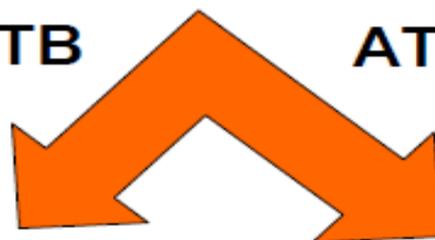
4- Comment les BHRé émergent-elles? (2)

In vivo

Apparition d'un mutant résistant spontané ou transmission d'une souche résistante

Pas d'ATB

ATB



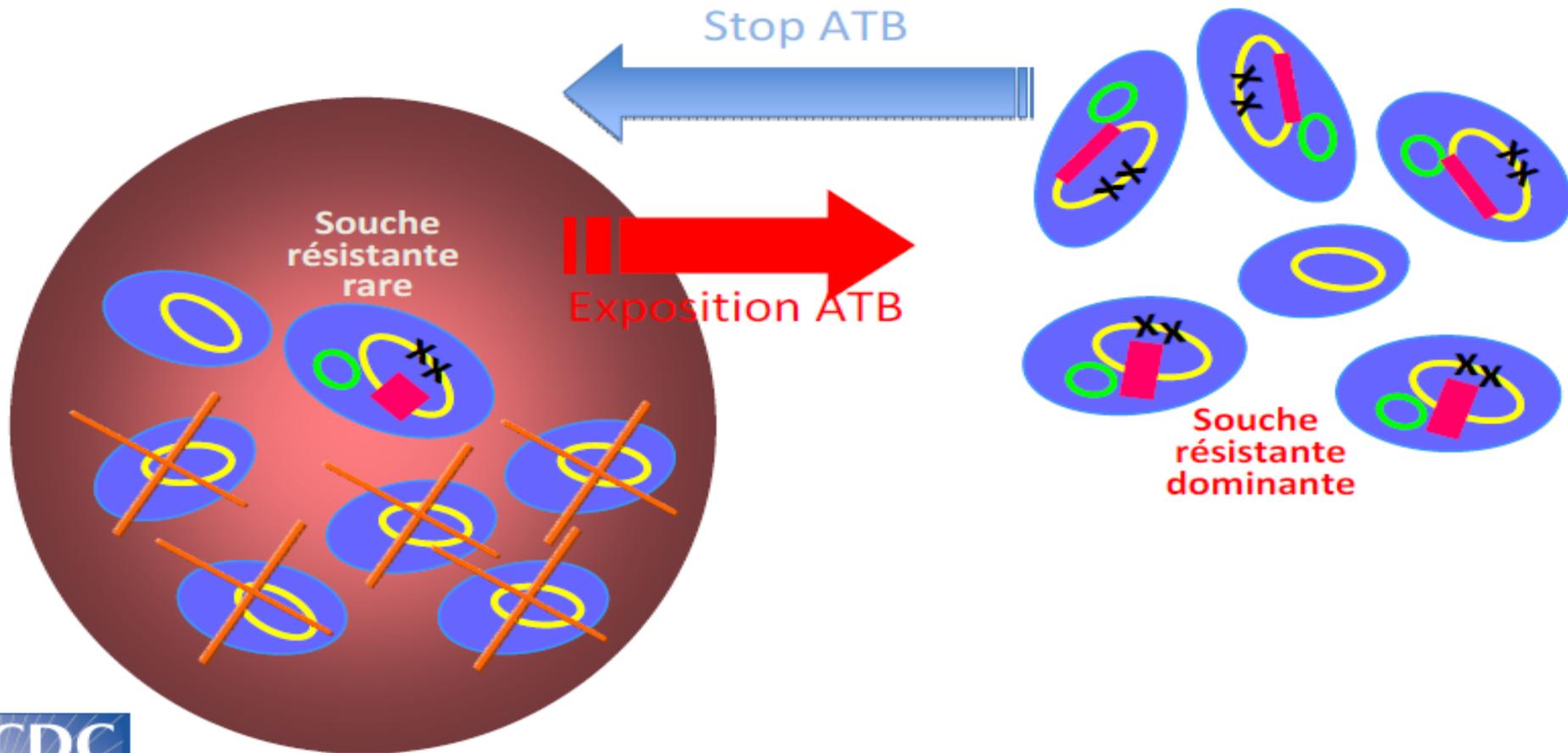
La souche résistante se trouve dans un microbiote diversifié et ne prends pas le dessus.

La souche résistante est sélectionnée par l'ATB qui déséquilibre le microbiote: prédominance de la souche résistante.



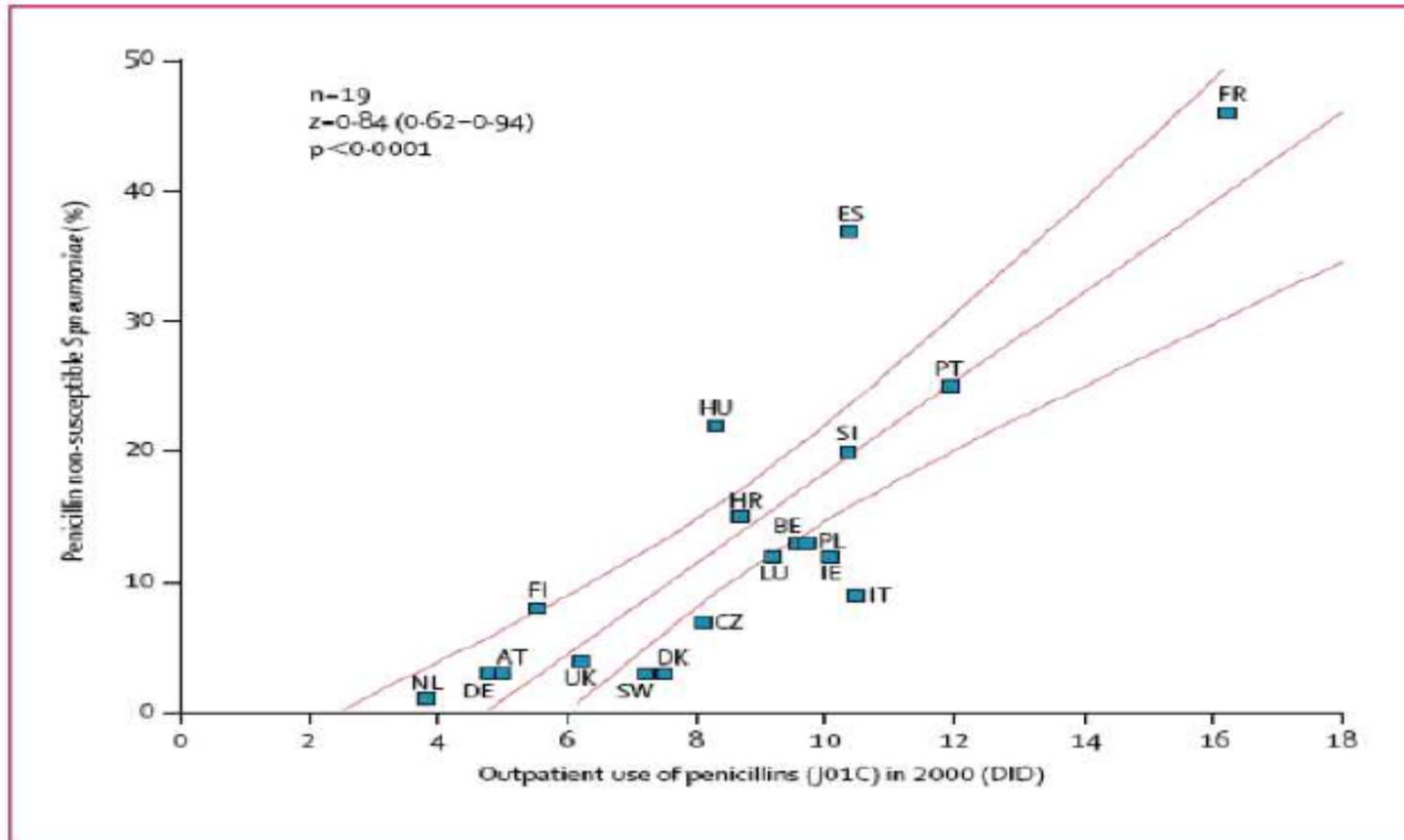
Stop ATB

4- Comment les BHRé émergent-elles? (3)



4- Comment les BHRé émergent-elles? (4)

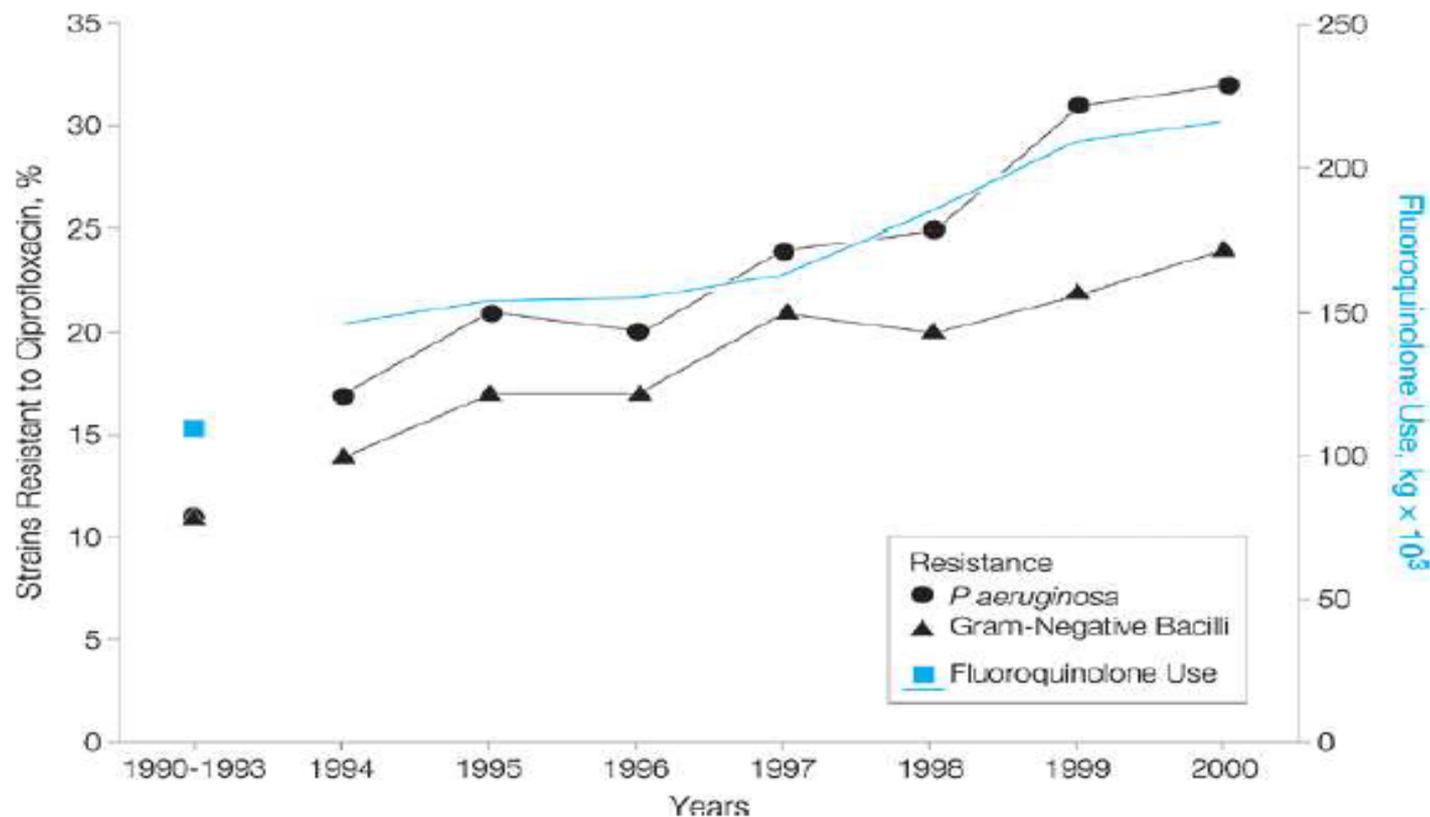
Plus un pays consomme d'antibiotiques plus les bactéries sont résistantes



Goossens (2005). *Lancet* 365:579-87

4- Comment les BHRé émergent-elles? (5)

Plus on consomme d'antibiotiques plus les bactéries sont résistantes



(Neuhauser MM et al. JAMA 2003;289:885-8)

5- Existe-t-il des réservoirs environnementaux de BHRé ?

- La médecine « crée »-t-elle les BHRé?
- Non, elle les sélectionne et il existe d'autres pressions de sélection



Pression de sélection

Environnement



Homme dans son environnement

Résistome

= L'ensemble des gènes de résistance d'un écosystème

Ex: EPC et goélands



Zone anthropisée



Goélands leucophées
→ **EPC +**: 19% des poussins



Espace naturel



Goélands railleurs
→ **absence d'EPC**

Première description d'EPC dans un réservoir aviaire en France

SFM mars 2014

Connaître nos armes naturelles
pour lutter contre les BHRé

Les microbiotes

Vision « hygiéniste » du microbiote humain



100.000



500.000



1.000.000



2.500.000



5.000.000



10.000.000



15.000.000 / 30.000.000

1- Qu'est-ce qu'un microbiote ?

Ex flore commensale

Le microbiote correspond à une **communauté** microbienne complexe installée durablement et adaptée à un organisme vivant.

Le microbiote est adapté aux conditions écologiques dans les différents milieux de l'organisme hôte (pH, T°, hormones ...)

Ces conditions sont elles-mêmes modifiées par le microbiote (*construction dynamique de **niche***)

2- L'homme et ses micro-organismes endogènes

Qui sommes-nous?

Le corps humain est formé de :
 10^{15} bactéries et 10^{13} cellules humaines
15 à 30 000 espèces différentes

Individu + son microbiote = niche écologique

Forte conscience de notre humanité

Faible conscience de notre part microbienne

Message complexe...

UN ORGANE EN SOI

Le microbiote est l'écosystème composé des milliards de microorganismes qui colonisent les intestins. Il est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière.



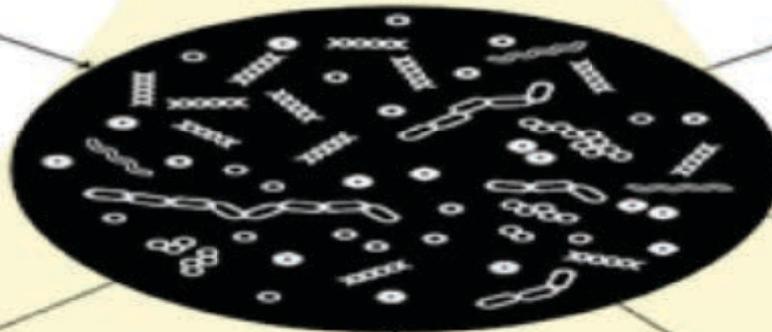
400 m²

La taille de la surface intestinale, soit l'équivalent de deux courts de tennis.



95%

Le pourcentage du microbiote qui contient le côlon, le reste est dispersé dans l'ensemble du système digestif.



1'000 000

Le nombre d'espèces bactériennes identifiées dans le microbiote intestinal humain. Il n'y en a que 100 à 170 prédominantes par individu.

3 millions

Le nombre de gènes dans le microbiote intestinal, soit 100 fois plus que de gènes dans le génome humain.

100'000 milliards

Le nombre de bactéries qui colonisent l'intestin, c'est-à-dire 100 fois plus que le nombre de cellules humaines.

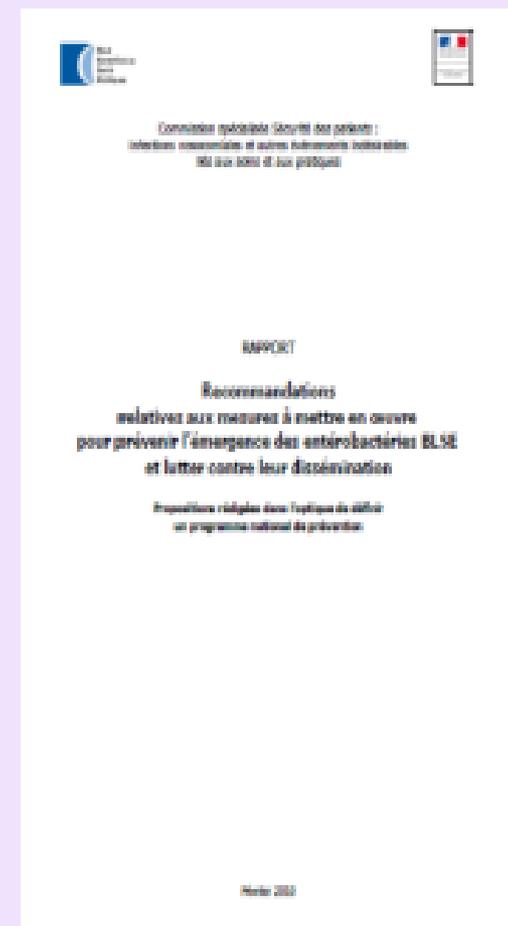
2 kilos

Le poids de l'ensemble des bactéries qui vivent dans l'intestin.

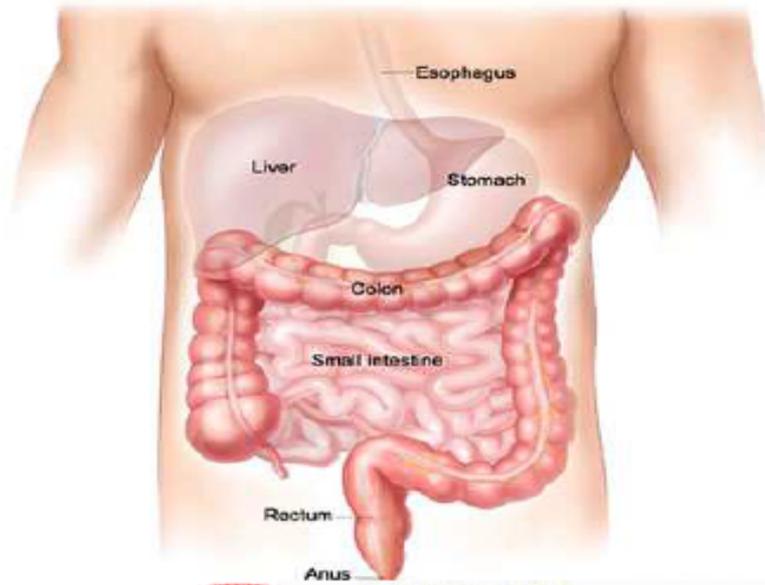
1. Bactérie commensale du tube digestif

Nouveau péril fécal

- Tube digestif : 10^8 /g de selles (10^{10} à 10^{11} au total)
- Porteur d'E. coli BLSE → Elimination 10^{10} *E. coli* / j dans l'environnement via ses excréta
- Infection urinaire à E. coli → Excrétion de 10^8 à 10^9 *E. coli* / j via les urines



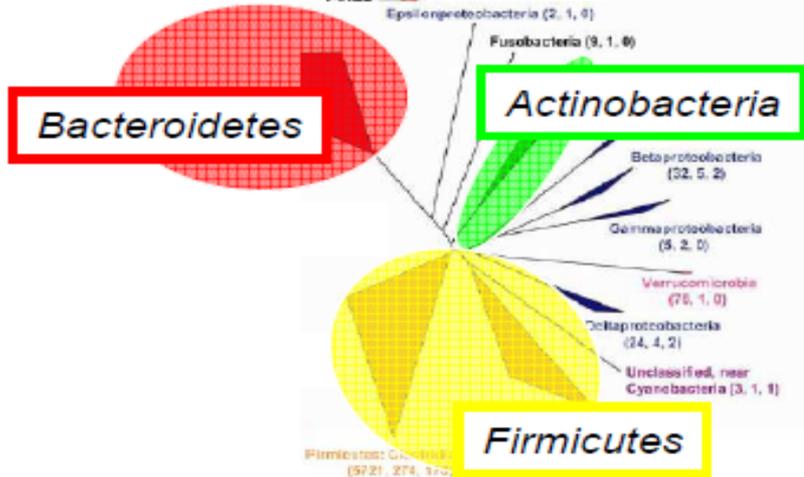
3- Le microbiote digestif



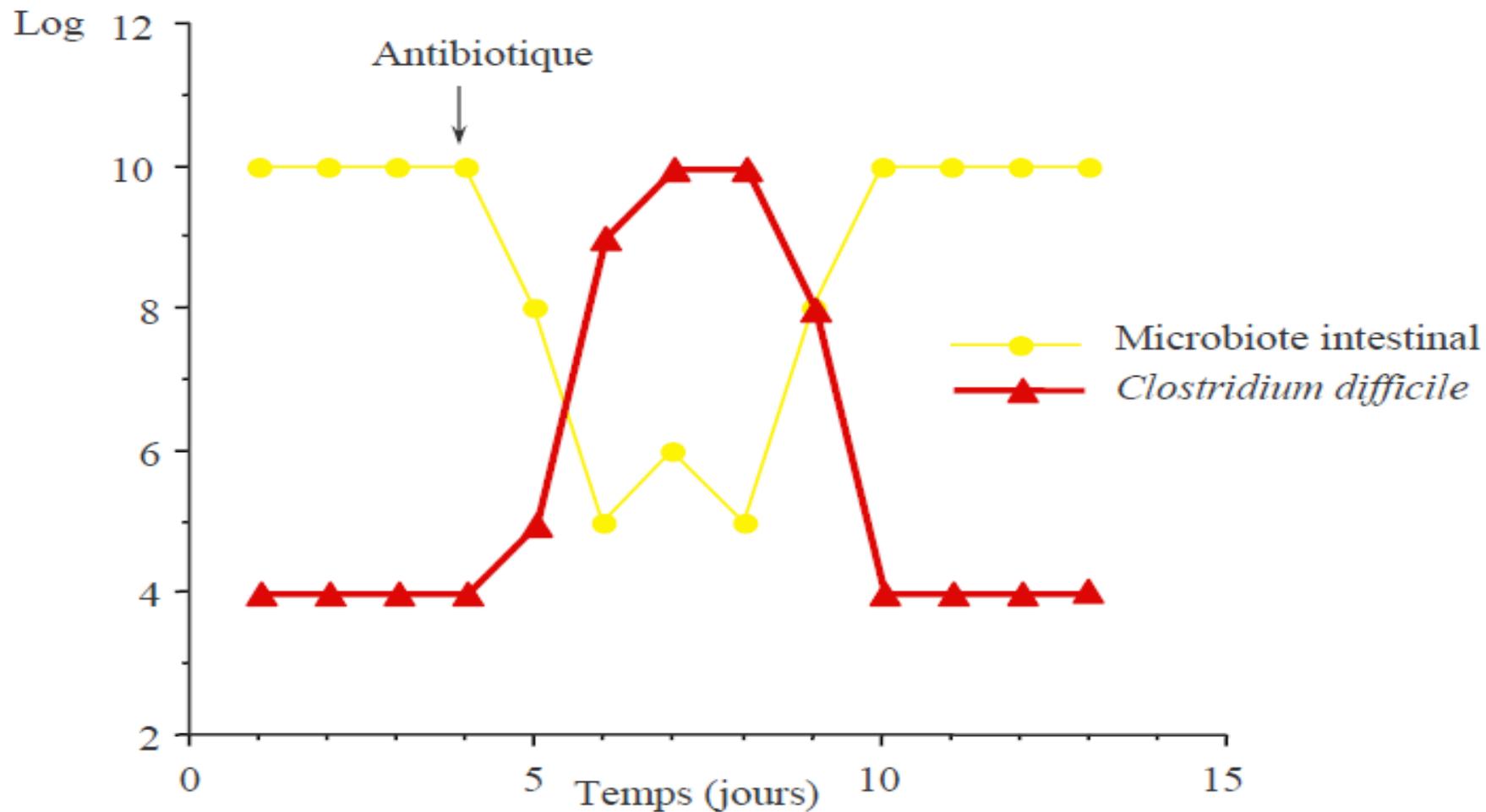
Abondance : 10^{14} bactéries
 Diversité : ~ 1000 espèces
 Trois phyla (divisions) majeurs

Métagénome (ADN bactériens): $\sim 10^8$ gènes
 Fonctions **PHYSIOLOGIQUES** pour l'hôte

→ 'Organe' symbiotique



7- Le microbiote digestif est résilient (2)



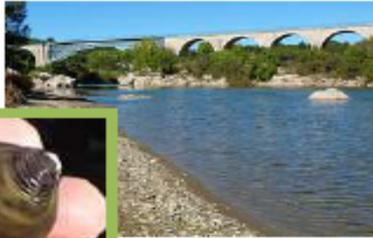


Les BHR face aux microbiotes
(EPC)

1- Remplacement de communauté et sélection de bactéries R+

Comparaison des communautés d'une patiente après noyade et de la rivière

Laurens et al. Soumis pour publication, EID



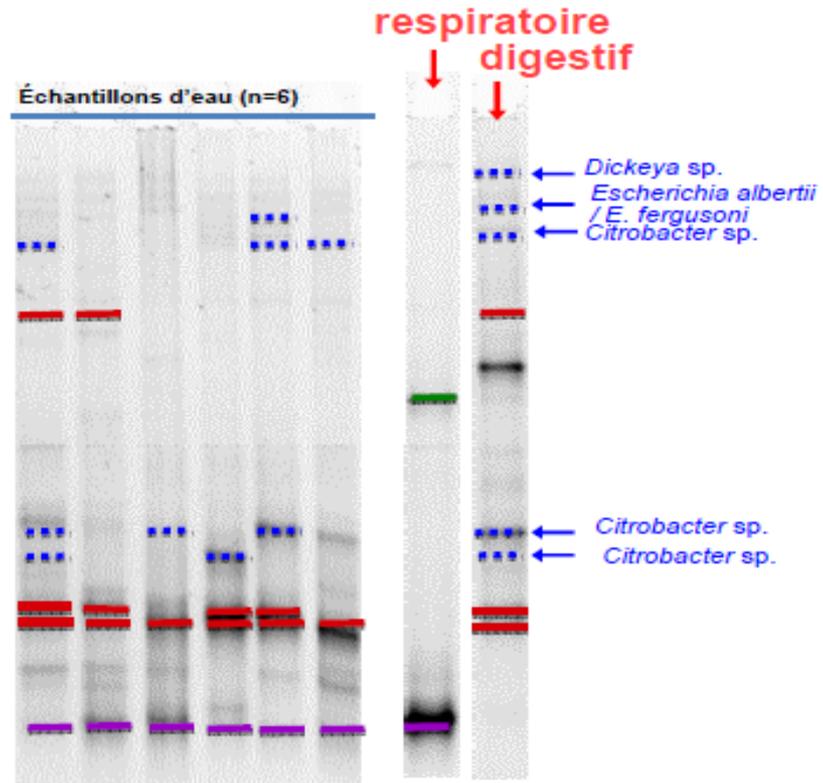
Pseudomonas groupe *fluorescens*



Enterobacter asburiae EPC



Aeromonas veronii



→ Implantation de la communauté environnementale aquatique dans le microbiote de la patiente

→ Implantation digestive d'une EPC environnementale
→ septicémie

2- Les EPC sont rares dans la communauté

- 314 échantillons de selles d'employés de cuisines and 291 de patients entrant dans les hôpitaux en Suisse (2012).

Pas de gène de carbapénémases détecté.

Nüesch-Inderbinen et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2013

- 250 patients admis pour la première fois en service de maladie infectieuse en F

Pas de gène de carbapénémases détecté.

R. Lepeule, 2012 JMI

-273 patients norvégiens avec des signes de gastro-entérite

- 16% porteurs de EBLSE

- 0% d'EPC

Ces résultats confirment que les EPC sont des émergentes encore rares et suggèrent :

- Il est encore temps de contenir l'émergence

- Bonne résistance du microbiote équilibré (population générale)

3- Les EPC ne sont pas rares partout

Ruppé et al. : Eurosurveillance, April 2014

574 personnes ayant voyagé en Amérique, en Afrique, au Moyen-Orient et dans le Sud-Est de l'Asie.

EPC identifiées uniquement chez les voyageurs qui revenaient d'Inde (3/57).

2 n'ont pas été malades et 1 a eu quelques troubles digestifs pendant le voyage.

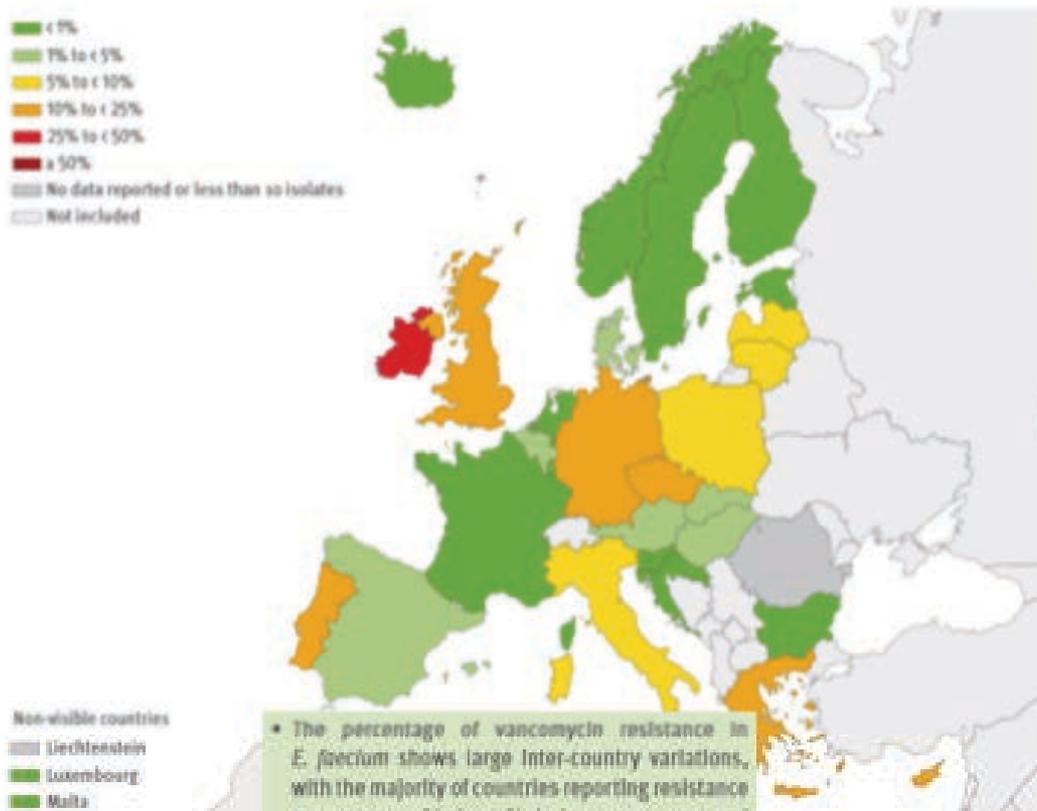
Aucun n'a eu recours au système de soins sur place ni pris d'antibiotiques.
Réservoir communautaire d'EPC, au moins en Inde.

La durée du portage était de moins d'un mois ou autour d'un mois.

Ces résultats montrent la transmission possible des EPC au microbiote sain :

- Contenir l'émergence
- Résilience du microbiote équilibré (population générale)
- Evoque un effet inoculum (PS et PCC +++)
- Densité de population (PS et PCC)

ERV (*Enterococcus faecium*)

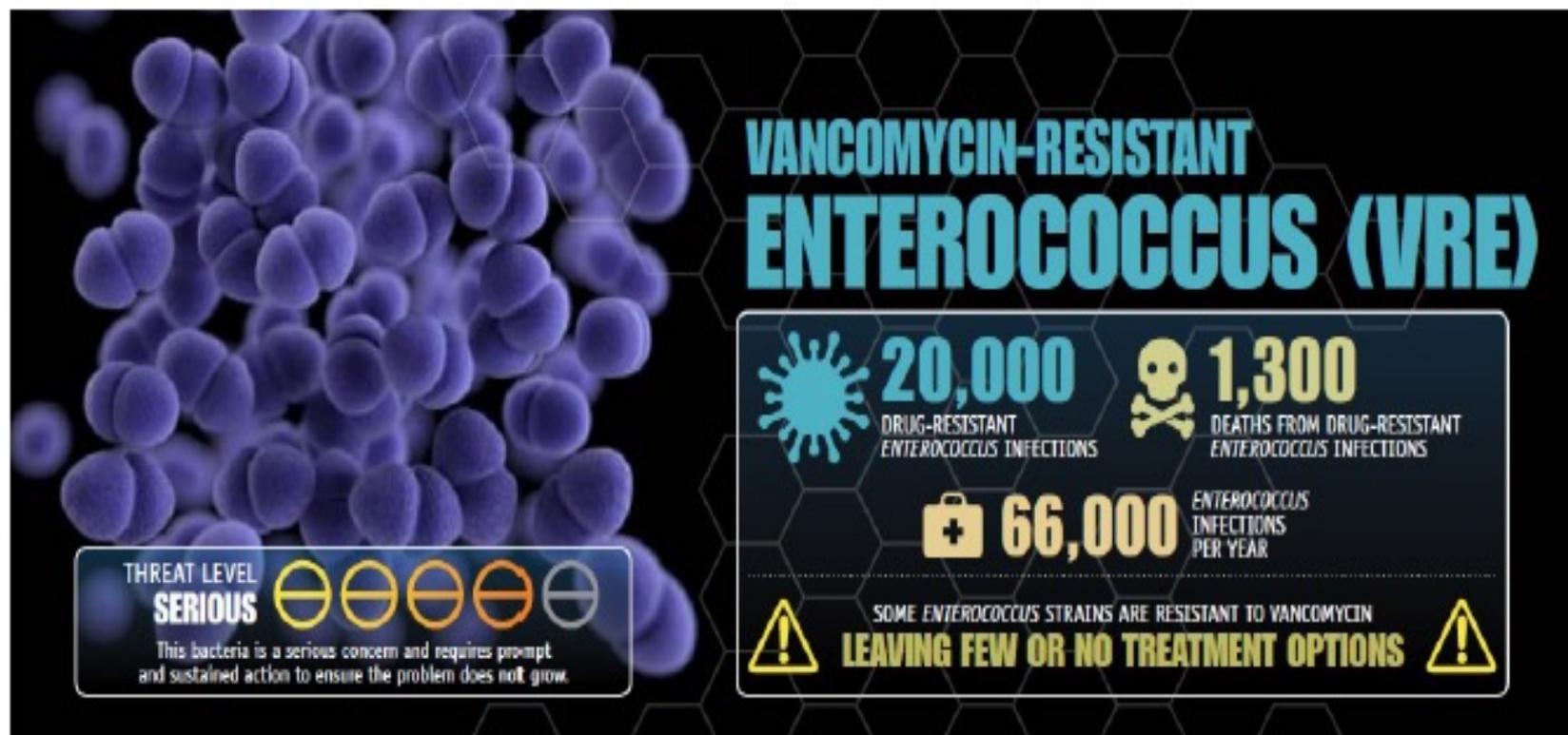


Prévalence de la colonisation par le VRE à l'admission dans les réanimations :

- USA: 12.3% (tendance à la baisse),
- Europe: 2.7%
- Amérique du Sud: 7.0%
- Asie: 5.3%
- Océanie: 4.4%

Plos One September 2013 | Volume 8 | Issue 9 | e75658

Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG)



CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013*

Facteurs de risque associés

- Immunosuppression
- Comorbidité
- Durée de séjour à l'hôpital
- Durée de séjour dans les services de soins intensifs ou de réanimation
- Procédures invasives
- Antibiotiques à larges spectres
 - ✓ Fluoroquinolones
 - ✓ Céphalosporines
 - ✓ Carbapenemes
 - ✓ Glycopeptides
 - ✓ Amoxicilline + acide clavulanique

Synthèse

Prévention :

- Transmission croisée
- Utilisation des antibiotiques