

Bactéries Multi-Résistantes et Bactéries Hautement Résistantes, quesaco ?

Dr. Christophe ISNARD

Département des Agents Infectieux CHU de CAEN

INSERM UMR1311 DynamiCure

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : ISNARD Christophe
- **Titre** : BMR et BHRe, quesaco ?

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : **MSD**
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

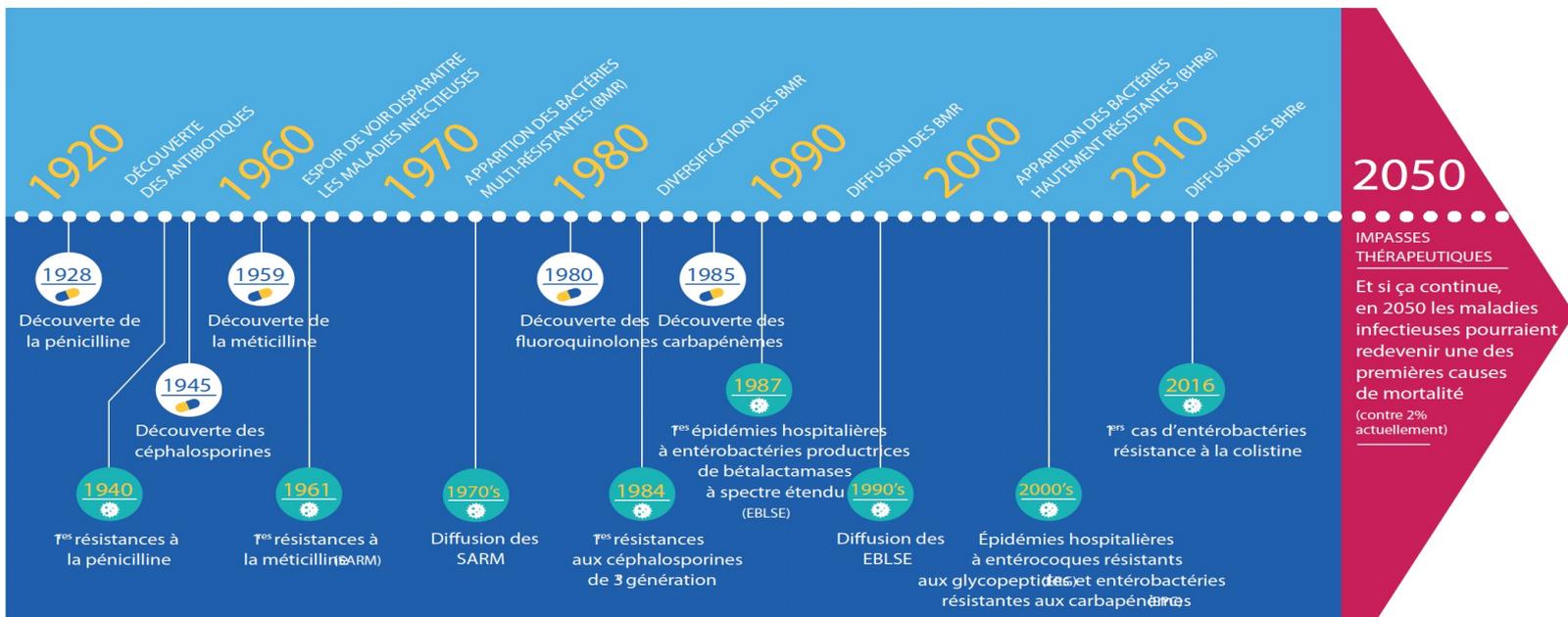
OUI NON

OUI NON

BMR / BHRé – La grande problématique de l'antibiorésistance

ENGRENAGE : DE LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES À L'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE

LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EST RESPONSABLE DE L'AUGMENTATION DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIBIOTIQUES, FAISANT CRAINDRE DES IMPASSES THÉRAPEUTIQUES DE PLUS EN PLUS FRÉQUENTES



BMR / BHRé – La grande problématique de l'antibiorésistance

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance



Critical group



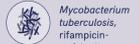
Enterobacterales carbapenem-resistant



Enterobacterales third-generation cephalosporin-resistant



Acinetobacter baumannii carbapenem-resistant



Mycobacterium tuberculosis, rifampicin-resistant*

*RR17 was included after an independent analysis with parallel criteria and subsequent application of an adapted MCDA matrix.

High group



Salmonella Typhi fluoroquinolone-resistant



Shigella spp. fluoroquinolone-resistant



Enterococcus faecium vancomycin-resistant



Pseudomonas aeruginosa carbapenem-resistant



Non-typhoidal *Salmonella* fluoroquinolone-resistant



Neisseria gonorrhoeae third-generation cephalosporin, and/or fluoroquinolone-resistant



Staphylococcus aureus methicillin-resistant

Medium group



Group A Streptococci macrolide-resistant



Streptococcus pneumoniae macrolide-resistant



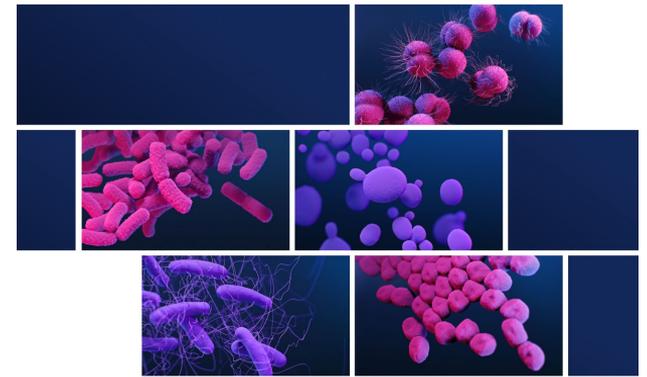
Haemophilus influenzae ampicillin-resistant



Group B Streptococci penicillin-resistant

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES

2019



Revised Dec. 2019

WHO Bacterial Priority Pathogens list 2024
CDC Antibiotic Resistance threats in the US 2019

VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI (VRE)

THREAT LEVEL: SERIOUS

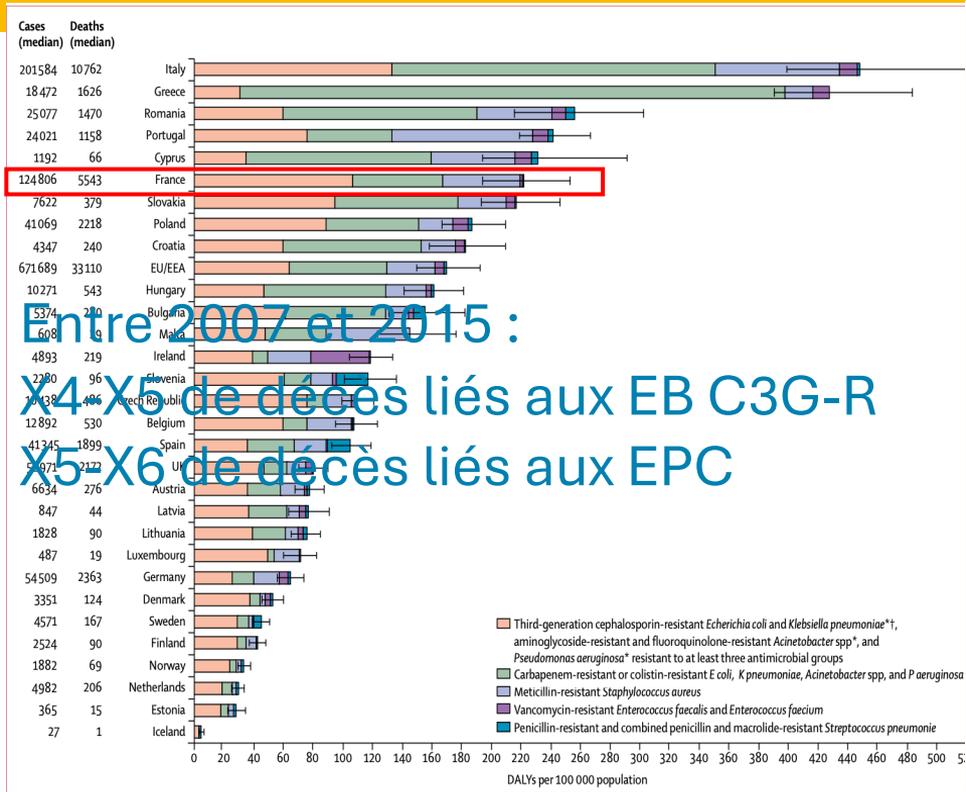
- 54,500 Estimated cases in hospitalized patients in 2017
- 5,400 Estimated deaths in 2017
- \$539M Estimated attributable healthcare costs in 2017

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

THREAT LEVEL: URGENT

- 13,100 Estimated cases in hospitalized patients in 2017
- 1,100 Estimated deaths in 2017
- \$130M Estimated attributable healthcare costs in 2017

BMR / BHR_e - La grande problématique de l'antibiorésistance



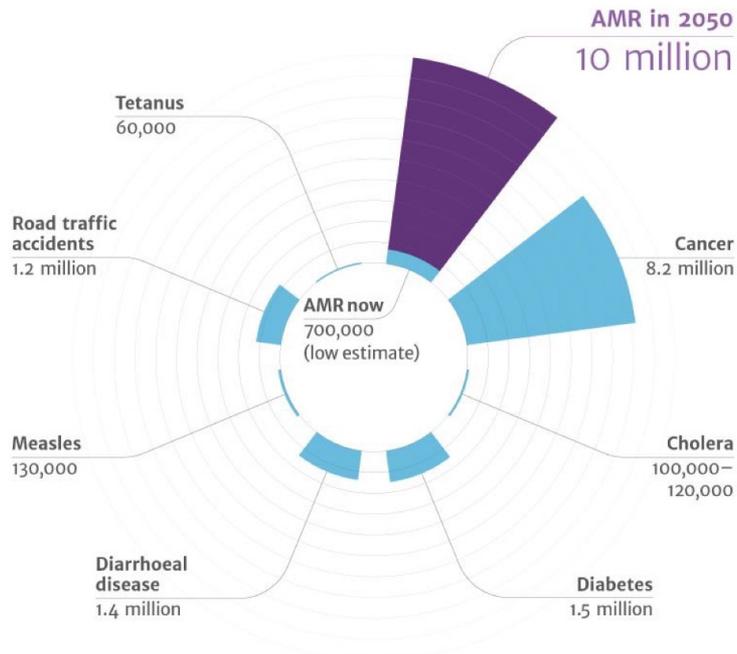
	Median number of infections		Median number of attributable deaths		Factor increase in attributable deaths between 2007 and 2015
	2007	2015	2007	2015	
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> * †	70 276 (63 113-77 778)	285 758 (246 318-328 828)	2139 (1901-2420)	8750 (7505-10 262)	4.12 (3.29-5.13)
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	112 782 (103 186-122 006)	143 947 (127 592-161 158)	5340 (4952-5723)	6810 (6096-7559)	1.28 (1.11-1.47)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 972 (15 685-20 170)	59 529 (51 237-68 238)	1216 (1000-1469)	4008 (3235-4898)	3.29 (2.41-4.46)
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> * †	16 474 (15 097-17 825)	64 980 (58 360-72 048)	891 (830-950)	3508 (3197-3824)	3.95 (3.51-4.43)
Carbapenem-resistant <i>K pneumoniae</i>	2535 (2125-2952)	15 910 (13 352-18 377)	341 (288-404)	2094 (1779-2460)	6.16 (4.78-8.04)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i>	8277 (6699-9950)	15 917 (12 900-19 092)	538 (452-652)	1065 (874-1283)	1.95 (1.47-2.58)
Multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> ‡	5603 (4796-6430)	8749 (7470-10 044)	357 (281-439)	556 (447-681)	1.55 (1.11-2.17)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> §	2183 (2033-2355)	2817 (2552-3104)	134 (126-143)	171 (159-184)	1.28 (1.15-1.42)
Penicillin-resistant and macrolide-resistant <i>S pneumoniae</i> ¶	1916 (1782-2075)	2386 (2173-2648)	118 (110-126)	145 (135-158)	1.25 (1.12-1.40)
Carbapenem-resistant <i>E coli</i>	543 (442-647)	2616 (2283-2960)	29.2 (22.2-37.6)	141 (118-163)	4.76 (3.51-6.90)
Overall	239 238 (215 544-262 951)	602 609 (524 237-686 497)	11 144 (9999-12 407)	27 249 (23 544-31 471)	2.46 (1.01-3.00)

Data are median (95% uncertainty interval) and are age-standardised. Note that only bacteria under surveillance in both 2007 and 2015 are included in this analysis. *Excluding isolates resistant to colistin or carbapenems. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88.6%) and *K pneumoniae* (85.3%) isolates reported to EARS-Net produced an extended-spectrum β-lactamase. ‡Resistance to three or more antibiotic groups as marker of multidrug resistance. §Excluding isolates resistant to macrolides. ¶Excluding isolates resistant to penicillins, but not to macrolides.

Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015
 Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88.6%) and *K pneumoniae* (85.3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β-lactamase. ‡

Table 2: Estimated annual burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance, age-group standardised, EU and European Economic Area, 2007-15

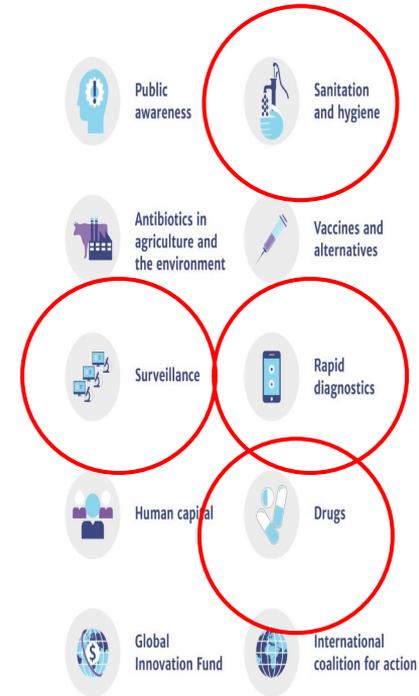
BMR / BHRé – La grande problématique de l'antibiorésistance



Number of deaths per year today

A ten-point plan for action

- Eight interim reports over 18 months.
- Final report in May 2016 recommended specific actions on ten fronts.
- Argues for comprehensive, global action to reduce unnecessary demand for antimicrobials, as well as stimulating the supply of new ones.



BMR / BHRe – Quesaco ?

BMR

Bactéries Multi- Résistantes

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

BHRe

Bactéries Hautement Résistantes émergentes

«Extensively Drug Resistant» (XDR)
(consensus international)

**Sensible à seulement 1 ou 2
classes
d'antibiotiques**

Bactérie de la flore commensale

Impasse thérapeutique

Bactéries commensales donc portage et excrétion ++

Bactéries adaptées au milieu hospitalier + Résistance transférable

Les Bactéries Multi-Résistantes (BMR)

❖ Parmi les bactéries suivantes, lesquelles peuvent être considérées comme des BMR?

1. Entérobactéries sécrétrices d'une BLSE
2. *Staphylococcus epidermidis* résistants à la méticilline
3. *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
4. *Enterococcus faecalis* résistants à la vancomycine
5. *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes

Voter



Les Bactéries Multi-Résistantes (BMR)

❖ Parmi les bactéries suivantes, lesquelles peuvent être considérées comme des BMR ?

1. Entérobactéries sécrétrices d'une BLSE
2. *Staphylococcus epidermidis* résistants à la méticilline
3. *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
4. *Enterococcus faecalis* résistants à la vancomycine
5. *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes

Les Bactéries Hautement Résistantes Emergeantes (BHRe)

❖ Parmi les bactéries suivantes, lesquelles sont des BHRe ?

1. *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et aux FQ
2. *Klebsiella pneumoniae* productrices d'une carbapénémase
3. *Streptococcus pneumoniae* Peni-R et Macrolides-R
4. *Pseudomonas aeruginosa* producteurs d'une carbapénémase
5. *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides

Voter



Les Bactéries Hautement Résistantes Emergeantes (BHRe)

❖ Parmi les bactéries suivantes, lesquelles sont des BHRe ?

1. *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et aux FQ
2. *Klebsiella pneumoniae* productrices d'une carbapénémase
3. *Streptococcus pneumoniae* Peni-R et Macrolides-R
4. *Pseudomonas aeruginosa* producteurs d'une carbapénémase
5. *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides

Les BMR

❖ Actuellement **2 bactéries suivies sur le plan national par les réseaux de surveillance (CPIAS – RPIAS - ...)**:

- *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)
- Entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE)

❖ **Mais d'autres bactéries peuvent être catégorisées comme BMR (recommandations):**

- Entérobactéries C3GR non BLSE
- *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI)
- *Pseudomonas aeruginosa* **producteurs** de carbapénémase
- *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides (ERG/ERV)

En fonction de
l'épidémiologie locale

Les BHRe

❖ 2 types de bactéries BHRe :



- **Entérobactéries productrices d'une carbapénémase (EPC)**
 - Gènes appartenants à différentes classes de β -lactamases = bla_{KPC} / bla_{NDM} / bla_{OXA}
- ***Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG/ERV)**
 - Résistance Vancomycine / Teicoplanine = gène *vanA*
 - Résistance isolée Vancomycine = gène *vanB*

➔ Gènes de résistances portés par des plasmides : risque de dissémination ++

E-BLSE



3 espèces principalement :

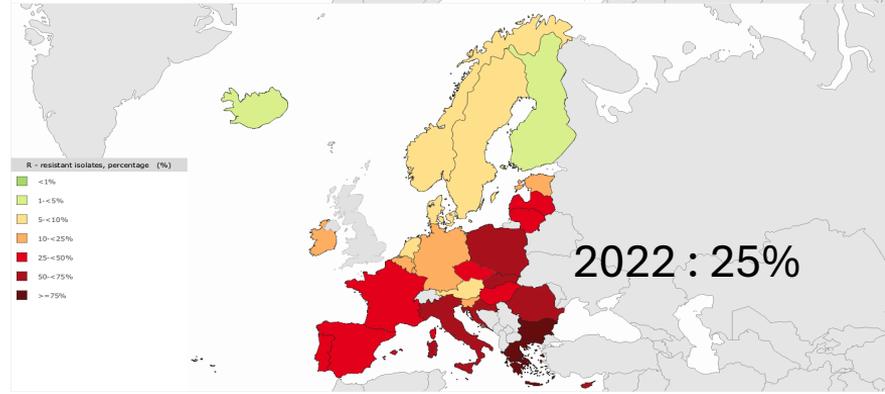
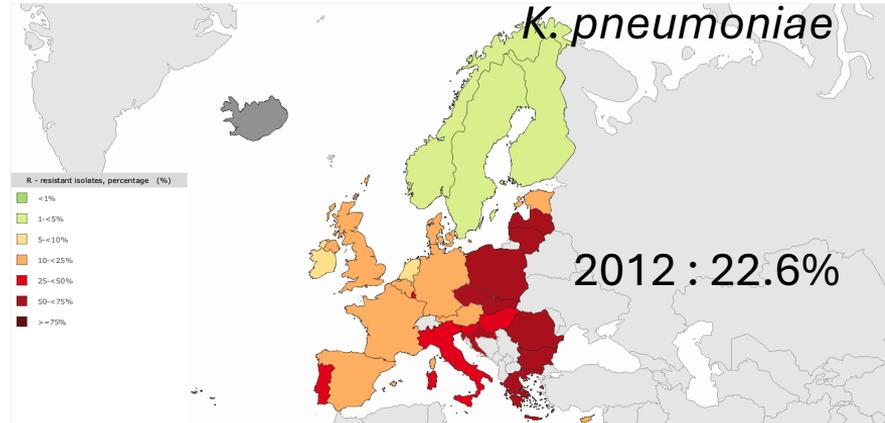
- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *E. cloacae* complex

Réservoir digestif principalement

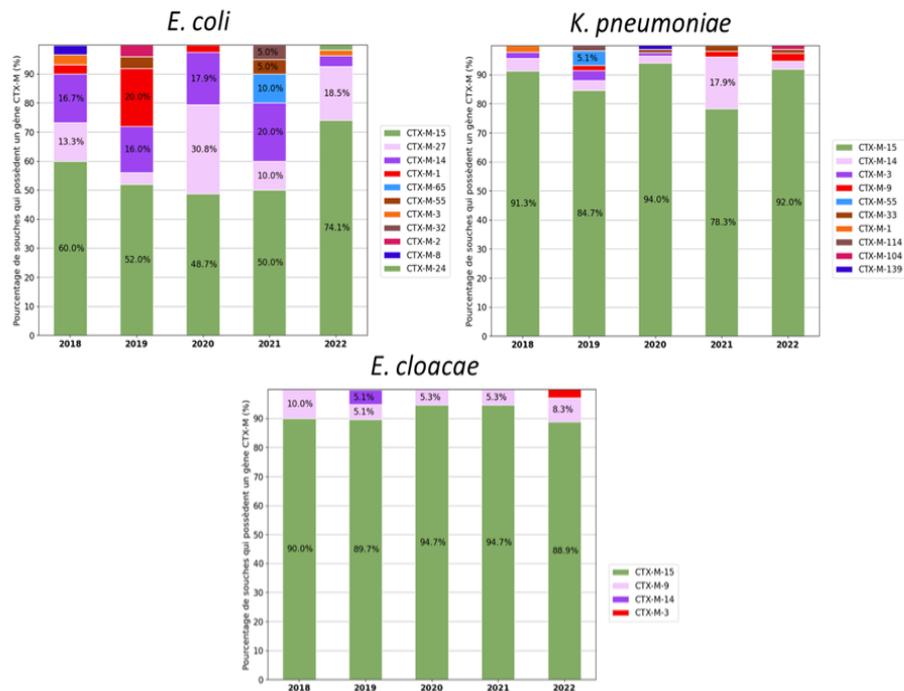


Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance | *Klebsiella pneumoniae* | Third-generation cephalosporins | R - resistant isolates, percentage | 2012



E-BLSE



En France, la principale enzyme de type BLSE retrouvée au sein des souches d'entérobactéries est la **CTX-M15**



gène porté par des plasmides →
transfert horizontal ++ donc
IMPORTANCE des PCC

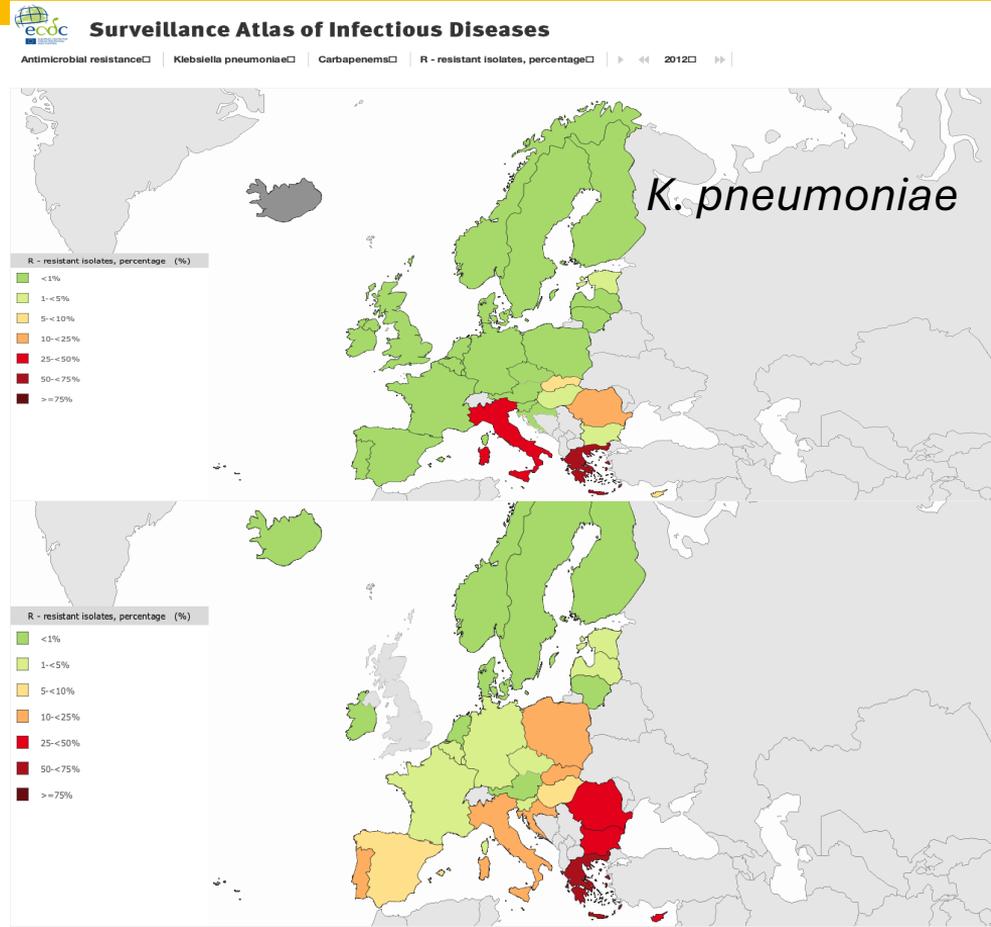
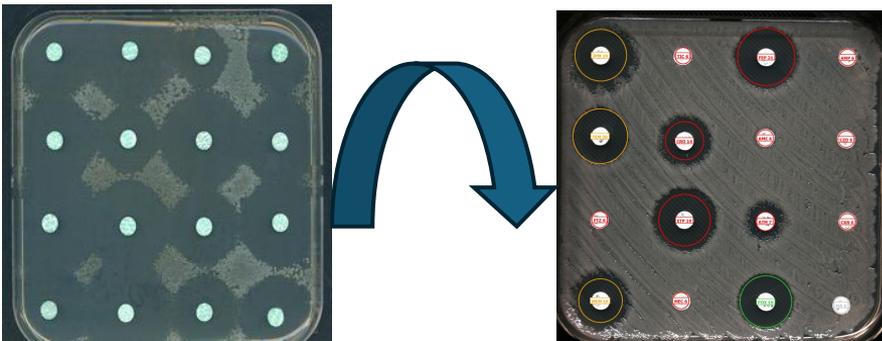
Figure 10 : Les BLSE produites par les *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* complex résistantes aux C3/4G colligées entre 2018 et 2022. Les pourcentages des variants dont la fréquence est supérieure à 5% sont indiqués.

Entérobactéries productrices de Carbapénémases (EPC)

3 espèces principalement :

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *E. cloacae* complex

Réservoir digestif principalement
Impasse thérapeutique possible



Epidémiologie des BMR / BHRe

❖ Quel est le type de carbapénémase le plus prévalent chez les EB en France ?

1. Carbapénémases de type VIM
2. Carbapénémases de type KPC
3. Carbapénémases de type GES
4. Carbapénémases de type NDM
5. Carbapénémases de type OXA48/OXA₄₈-like



Epidémiologie des BMR / BHRe

❖ **Quel est le type de carbapénémase le plus prévalent chez les EB en France ?**

1. Carbapénémases de type VIM
2. Carbapénémases de type KPC
3. Carbapénémases de type GES
4. Carbapénémases de type NDM

5. Carbapénémases de type OXA-48/OXA-51

Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

Différentes enzymes responsables de la résistance aux carbapénèmes (avec des phénotypes de résistances divers)

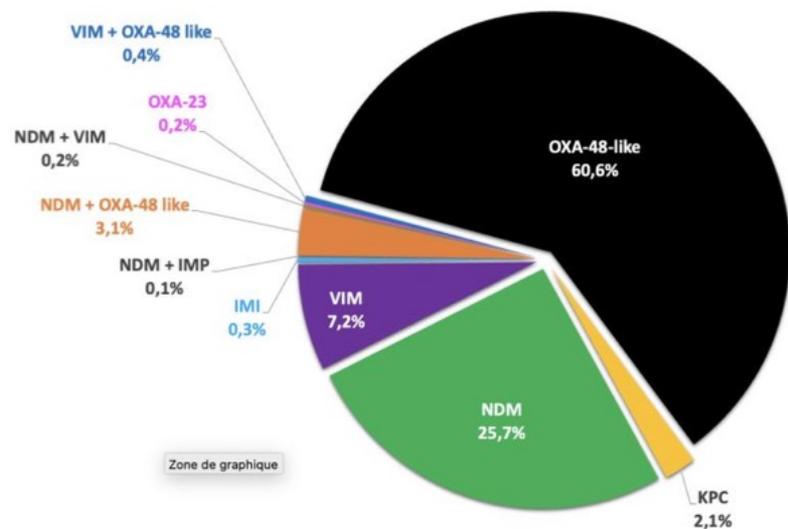


Figure 26 : Distribution des EPC par type de carbapénémase en 2022

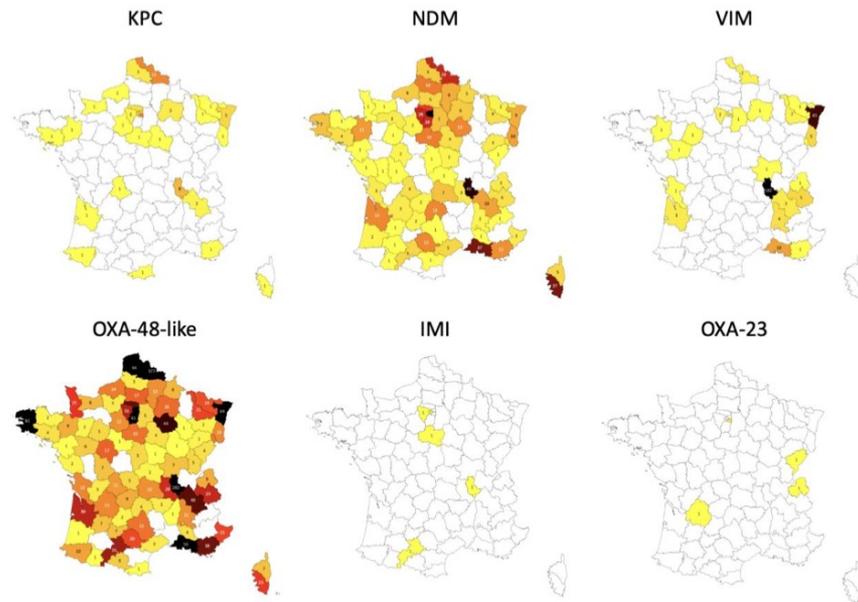


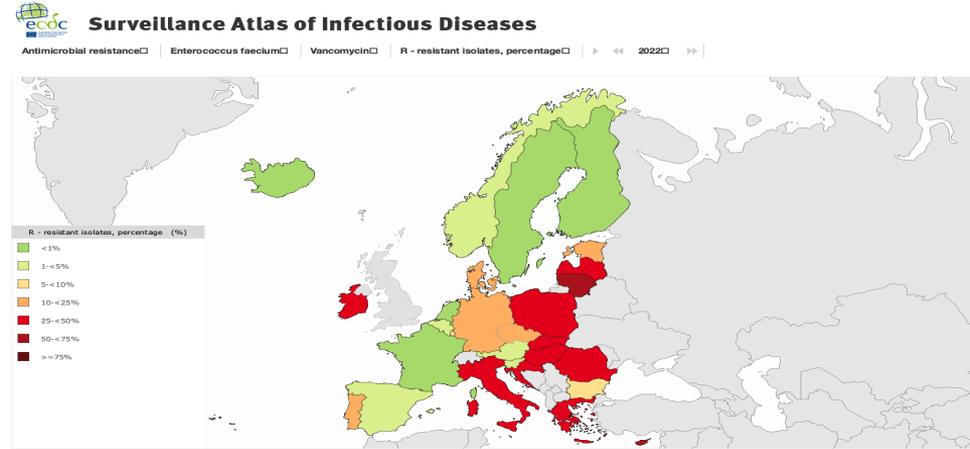
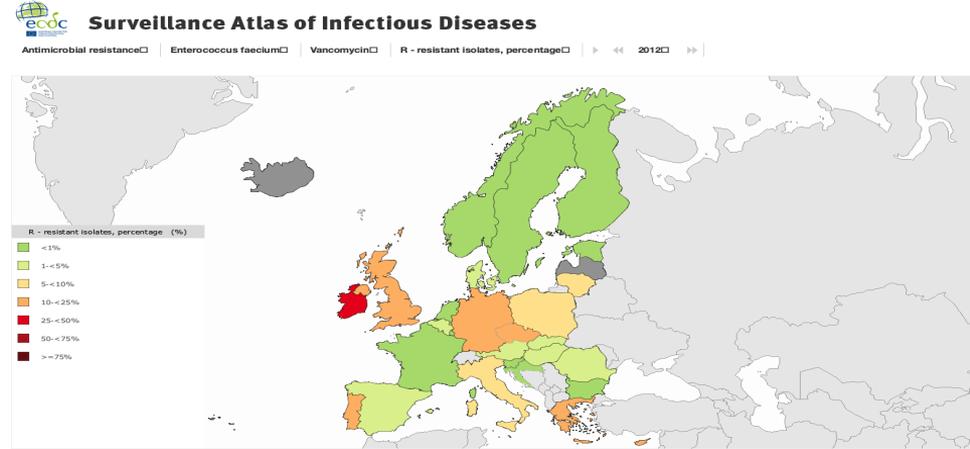
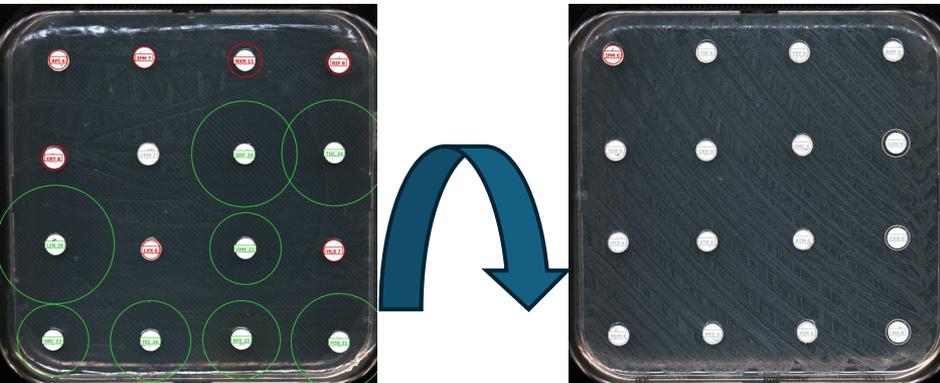
Figure 30 : Répartition géographique par type d'EPC en 2022

Entérocoques résistants aux glycopeptides

Cocci à Gram positif en chainettes

Réservoir : Digestif

Peu virulents mais extrêmement bien adaptés au milieu hospitalier



Epidémiologie des BMR / BHRe

❖ Chez quel patient doit-on penser à rechercher des BHRe ?

1. Patient rapatrié sanitaire
2. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation en Suisse huit mois avant l'arrivée sur votre site
3. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation aux USA six mois avant l'arrivée sur votre site
4. Patient réfugié politique Afghan, sur le territoire depuis < 12 mois
5. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation au Maroc un mois avant l'arrivée sur votre site

[Voter](#)



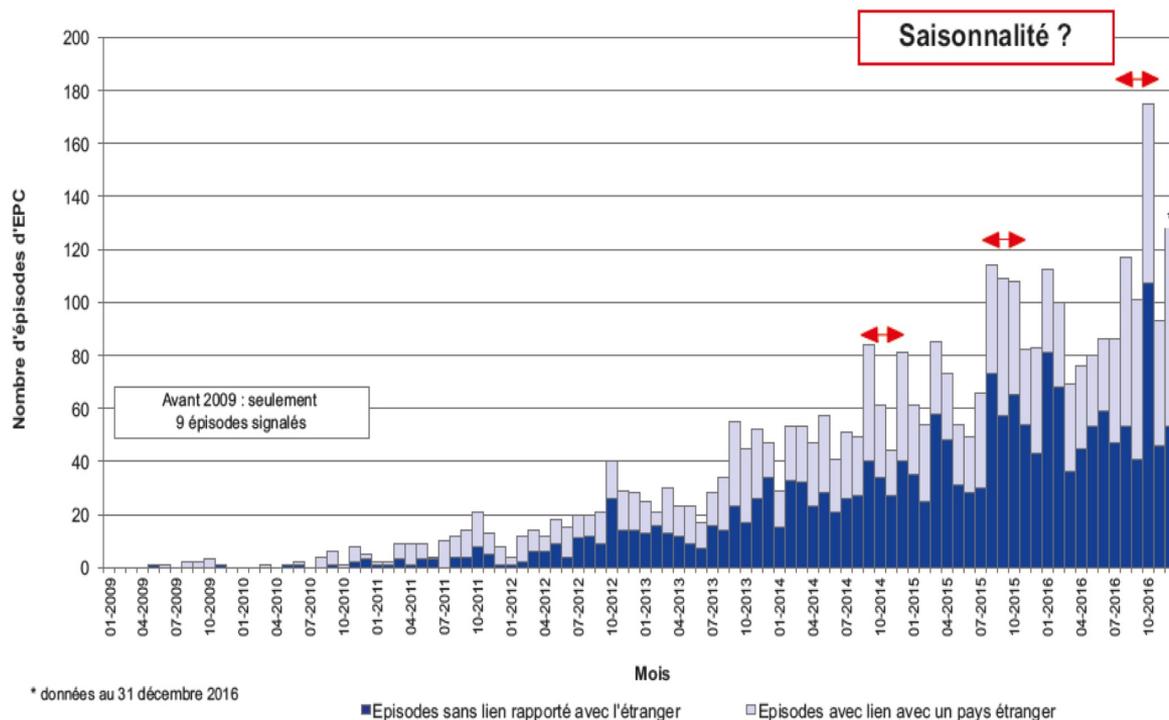
Epidémiologie des BMR / BHRe

❖ Chez quel patient doit-on penser à rechercher des BHRe ?

1. Patient rapatrié sanitaire
2. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation en Suisse huit mois avant l'arrivée sur votre site
3. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation aux USA six mois avant l'arrivée sur votre site
4. Patient réfugié politique sur le territoire depuis < 12 mois
5. Patient ayant eu un antécédent d'hospitalisation au Maroc un mois avant l'arrivée sur votre site

Epidémiologie des BMR / BHRé

Figure 1 | Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=3 595)



* données au 31 décembre 2016

EPC : lien avec les voyages hors métropole → y penser pour les rapatriements + hospitalisations à l'étranger

Où recherche t'on les BMR/BHRe ?

1. Les E-BLSE se recherchent par écouvillonnage axillaire
2. Les EPC se recherchent par écouvillonnage rectal
3. Les ERV se recherchent par écouvillonnage rectal
4. Les ABRI se recherchent par écouvillonnage nasal
5. Le SARM se recherche par écouvillonnage de gorge

[Voter](#)



Où recherche t'on les BMR/BHRe ?

1. Les E-BLSE se recherchent par écouvillonnage axillaire
2. Les EPC se recherchent par écouvillonnage rectal
3. Les ERV se recherchent par écouvillonnage rectal
4. Les ABRI se recherchent par écouvillonnage nasal
5. Le SARM se recherche par écouvillonnage de gorge

Dépistages à réaliser



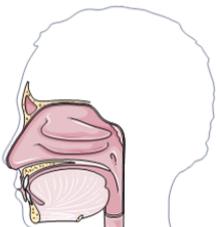
Selon analyse de
risque locale

Candida auris

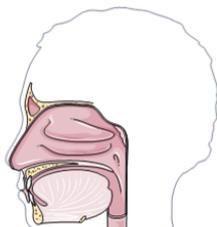
ABRI

SARM

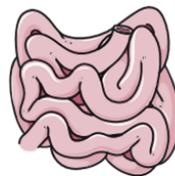
eBLSE
EPC
ERV



Réservoirs :
Cutanée, salivaire
Dépistage : gorge



Réservoirs :
Cutanée, nasal
Dépistage : nasal



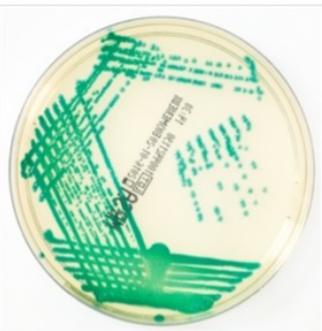
Réservoir :
Tube digestif
Dépistage : ano-rectal

Ecouvillon Teinté !!!



Réservoir :
Flore cutanée
Dépistage : cutanée
(aisselle et plis
inguinaux)

Dépistage en microbiologie



CHROMID® MRSA

Milieu chromogène pour le dépistage des SARM
(Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline)

- Les résultats positifs sont rendus dès 18H
- Performances élevées :
 - ▶ Sensibilité = 93,3%*
 - ▶ Spécificité = 97,2 %*
- L'utilisation combinée avec les eSwab évite la ré-incubation à 24 H des négatifs

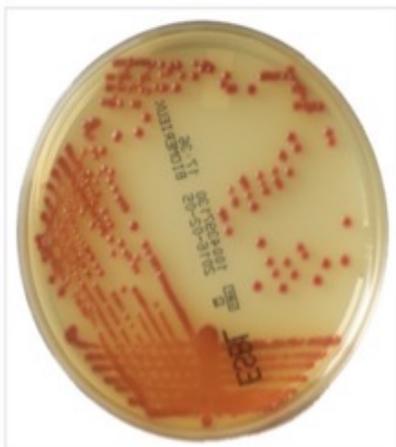


CHROMID® CARBA SMART

Détection des Entérobactéries Productrices de Carbapénèmes (EPC)

Pour le suivi épidémiologique renforcé de toutes les EPC.

- Premier milieu combiné pour la détection de toutes les EPC
- Performances élevées :
 - ▶ Sensibilité = 95,9%*
 - ▶ Spécificité = 96,6%*
- Gain de temps en confirmations inutiles



CHROMID® BLSE

Détection présomptive des entérobactéries productrices de *Beta*-Lactamase à Spectre Étendu (BLSE)

- Meilleure spécificité que sur un milieu classique non chromogène⁽¹⁾
- Gain de temps et de réactifs par la réduction du nombre de confirmations inutiles⁽²⁾
- Réponse rapide en 18 à 24 h pour l'isolement des patients à risque dans les services sensibles



CHROMID® VRE

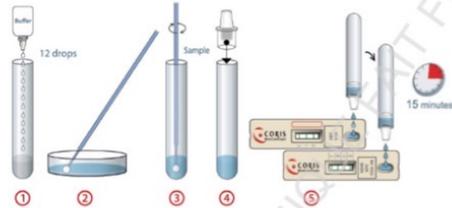
Dépistage de *E. faecium* et *E. faecalis* présentant une Résistance acquise à la Vancomycine (ERV) type Van A et Van B

- Permet de distinguer l'*enterococcus faecalis* de l'*enterococcus faecium*.
- Excellentes performances :
 - ▶ Sensibilité : 97,4%*
 - ▶ Spécificité : 98,8%*



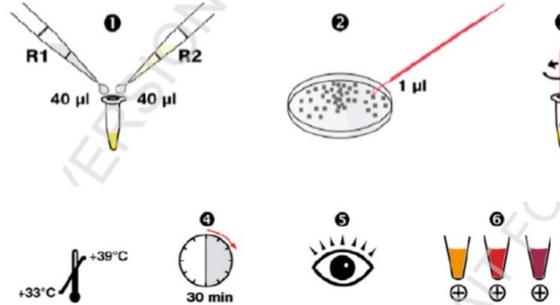
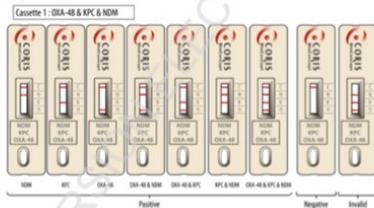
Dépistage en Microbiologie

- ❖ Identification bactérienne
- ❖ Antibiogramme
- ❖ Tests rapides



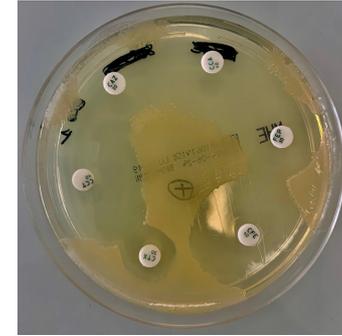
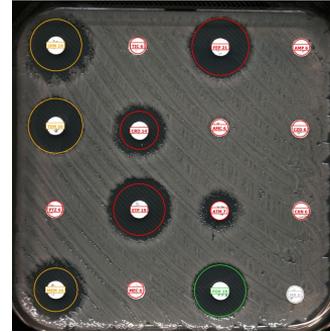
- 1 Mettre 12 gouttes de réactif dans un tube fourni
- 2 Prélever une colonie
- 3 Remettre la colonie en suspension dans le réactif
- 4 Insérer le bouchon compte-goutte
- 5 Mettre 3 gouttes de la suspension dans la cupule puis attendre 15 minutes

Interprétation :



Interprétation

	Témoin -	Témoin +	Test
Test négatif (absence de carbapénémase) :	Jaune	Rouge (orange franc, pourpre)	Jaune
Test positif (présence de carbapénémase) :	Jaune	Rouge (orange franc, pourpre)	Rouge (orange franc, pourpre) Jaune ou Rouge (orange franc, pourpre)
Non interprétable	Rouge (orange franc, pourpre)	Jaune	Jaune ou Rouge (orange franc, pourpre)



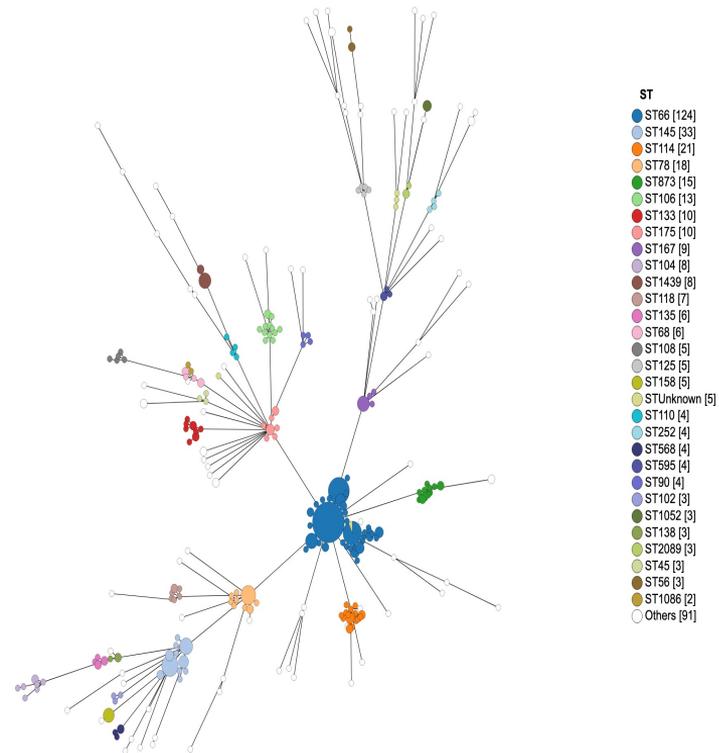
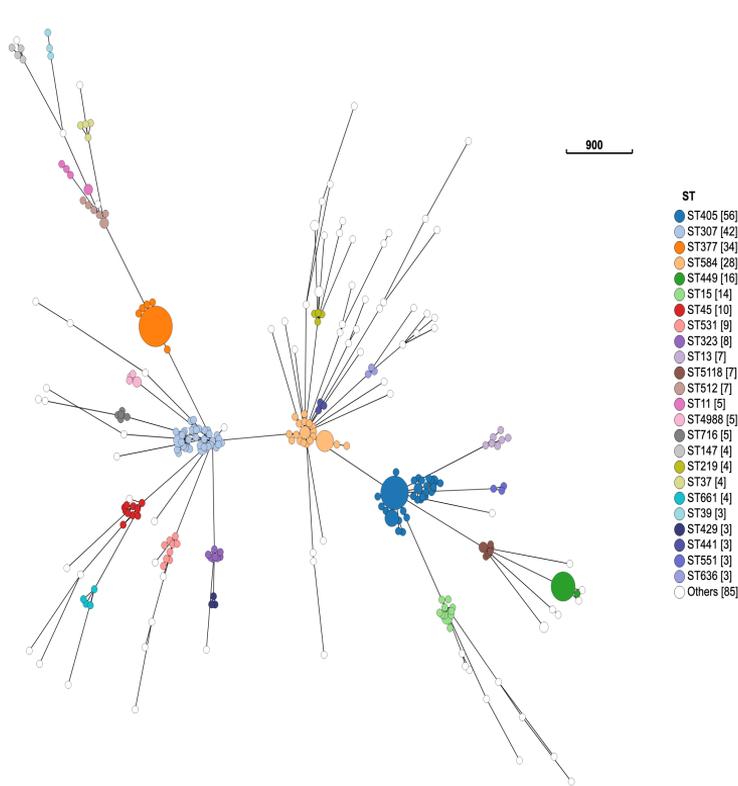
Dépistage en Microbiologie et Suivi épidémiologique – Avènement du WGS

Séquençage du génome complet des BMR / BHRé :

- Suivi à grande échelle des clones circulants au sein des espèces
- Suivi des déterminants de résistance = épidémie de plasmides
- Corrélation avec les métadonnées clinico-biologiques



Dépistage en Microbiologie et Suivi épidémiologique – Avènement du WGS



Courtesy of Dr. F. Gravey

BMR / BHRé – En conclusion

Point de vue Clinique



Casse-tête pour la
PEC du patient

Point de vue Microbio



Intérêt mécanistique
Challenge du rendu de
résultat
Dialogue clinico-bio-EOH

Point de vue EOH



Course contre la montre
Mise en place des PCC
Conseil aux équipes
Suivi des patients ++

Bactéries Multi-Résistantes et Bactéries Hautement Résistantes, quesaco ?

Dr. Christophe ISNARD

Département des Agents Infectieux CHU de CAEN

INSERM UMR1311 DynamiCure