

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 21 janvier 2020

Hôpital cantonal de Genève

Antibiotiques et bactéries : un conflit ancestral et toujours d'actualité

Dr D. Andrey

Il s'agit de la restitution d'un « fellowship » de 3 ans à Sao Paulo au Brésil, et à Cardiff au Royaume Uni.

La résistance aux antibiotiques est certainement liée à un mésusage et à une utilisation excessive, mais pas seulement car, comme on nous le montre, elle peut parfois précéder, parfois être concomitante à la sortie du produit sur le marché...

Par exemple, dans la flore fécale des indiens Yanomani en Amazonie, qui n'avaient à ce jour jamais été mis en contact avec des antibiotiques, on trouve des bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques...



De même, dans la grotte de Lechuguilla au Nouveau Mexique, complètement isolée du monde extérieur pendant plus de 4 millions d'années, on découvre des bactéries (non pathogènes pour l'homme) résistantes aux antibiotiques modernes...



Donc une fois de plus, rien n'est simple...

Le problème c'est que cette résistance aux antibiotiques circule vite dans notre monde de plus en plus petit : entre les eaux usées, l'eau potable, les animaux domestiques, les vecteurs, les hôpitaux et la communauté...

Il y a danger et ce sont les entérobactéries (E. Coli, Klebsiella, Enterobacter) qui représentent la menace la plus urgente avec la résistance croissante aux carbapénèmes (on va en reparler).

Les carbapénèmes sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques obtenus à partir de *Streptomyces cattleya* faisant parties des bêta-lactamines. Il y en a 5 : l'ertapénem, l'imipénem, le doripénem, le tébipénem et le méropénem.



Streptomyces cattleya

Ensuite il y aurait la résistance (tjrs aux carbapénèmes) de Gram négatifs non-fermentatifs comme les Acinetobacter.

Ensuite, il y a la résistance des gonocoques aux céphalosporines de 3e génération, tout comme les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3e génération et celles résistantes aux polymyxines et finalement le S. aureus MRSA ou CA-MRSA (Community Associated MRSA), l'entérocoque VRE (Vancomycin resistant), le pneumocoque résistant à la pénicilline, etc...

En Europe, il y a souvent un gradient Nord-Sud et Ouest-Est avec plus de résistances au Sud et à l'Est. C'est vrai pour l'E. Coli et pour les Klebsielles en tout cas...

On nous signale le site <http://www.anresis.ch/index.php/base-de-donnees-interactive.html> permettant de déterminer la résistance d'un germe selon la région où l'on se trouve et l'organe incriminé...

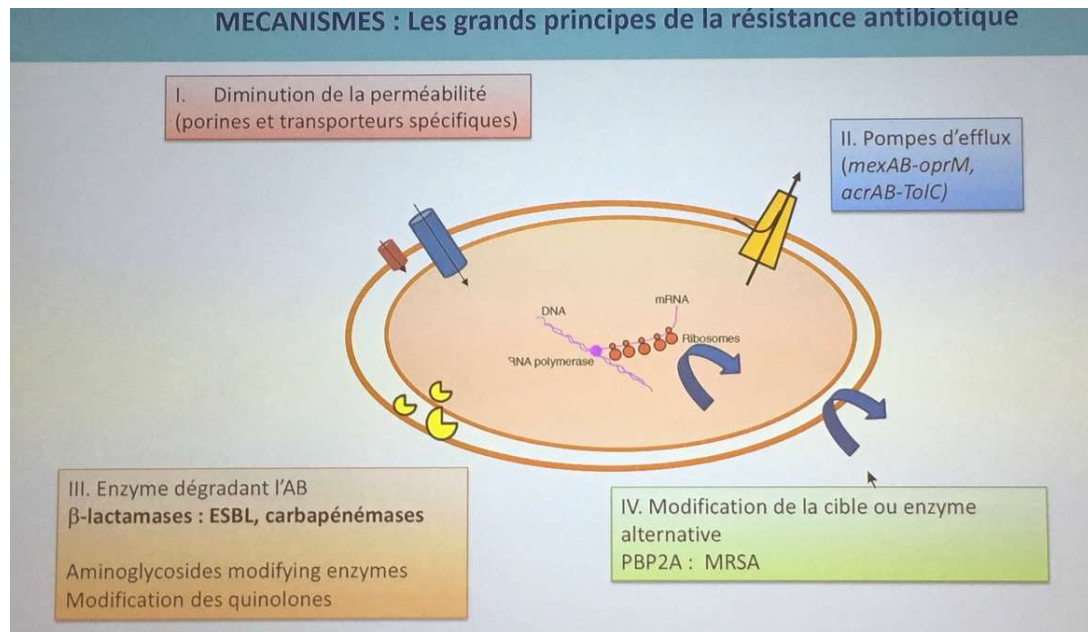
Est-ce que la résistance aux carbapénèmes est un vrai problème ?

Apparemment oui : on estime à 25'000 décès par an en Europe et 500'000 infections invasives...

Lors d'une bactériémie à Entérobactéries c'est 20% de mortalité avec des bactéries sensibles aux carbapénèmes, contre 35% de mortalité lors de résistance aux carbapénèmes...

La résistance aux antibiotiques présente en gros 4 mécanismes essentiels :

- Une diminution de la perméabilité des membranes aux antibiotiques
- Un système d'évacuation de l'antibiotique par une pompe d'efflux
- Des enzymes dégradant l'antibiotique p. ex. bêta-lactamases, carbapénémases
- Une modification de la cible ou enzyme alternative (p. ex. expression of penicillin-binding protein 2a (PBP2a), a transpeptidase that catalyzes cell-wall crosslinking in the face of the challenge by β -lactam antibiotic).



Pour ce qui est de la résistance aux carbapénèmes, c'est :

- Soit une résistance de bas niveau avec combinaison de perméabilité diminuée, la pompe à efflux pour éliminer l'antibiotique et des enzymes non carbapénémases
- Soit une résistance de haut niveau avec une carbapénémase avec des mutations des porines (c-à-d. de la perméabilité de la membrane).

Il y a plusieurs sortes de carbapénémases pouvant entraîner une résistance aussi aux pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, 3^e et 4^e génération, aux bêta-lactames avec inhibiteur de la bêta-lactamase, aux carbapénèmes, et à l'aztréonam.

On nous parle des transposons qui sont un élément transposable, une séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome, par un mécanisme appelé transposition, mécanisme qui amplifie la capacité de résistance.

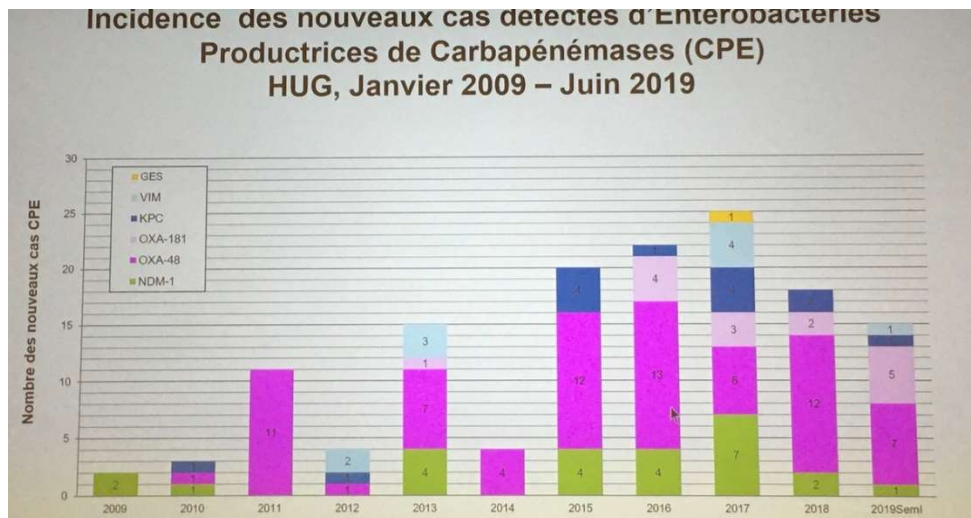
On nous parle aussi de la résistance des Klebsielles aux carbapénèmes et d'une épidémie aux HUGs en 2015 avec 4 patients avec, malgré les précautions et les isolements d'usage, 435 personnes dépistées comme colonisées par frottis rectal.

A Genève qui est petite et où les moyens et les infrastructures sont adaptées, ça va encore, mais à Sao Paulo au Brésil, on nous parle de 165 cas de bactériémie à Klebsielles résistantes aux carbapénèmes avec une mortalité globale à 30 jours de 60%, et chez un sous-groupe de patients avec une souche particulièrement virulente (ST16) d'une mortalité de 95%.

Parmi les carbapénémases, il y a la NDM pour (New Delhi Metallo bêta-lactamase) endémique dans le sous-continent indien, l'oxacillinase-48 (OXA-48) la plus fréquente en Europe (y compris la Suisse) et au Moyen Orient.

Le microbiome fécal dans certains pays (particulièrement l'Inde) est colonisé par ces carbapénémases.

Aux HUGs, la situation est la suivante ces dernières années :



Pour finir sur une touche optimiste, on nous annonce 2 nouveaux antibiotiques :

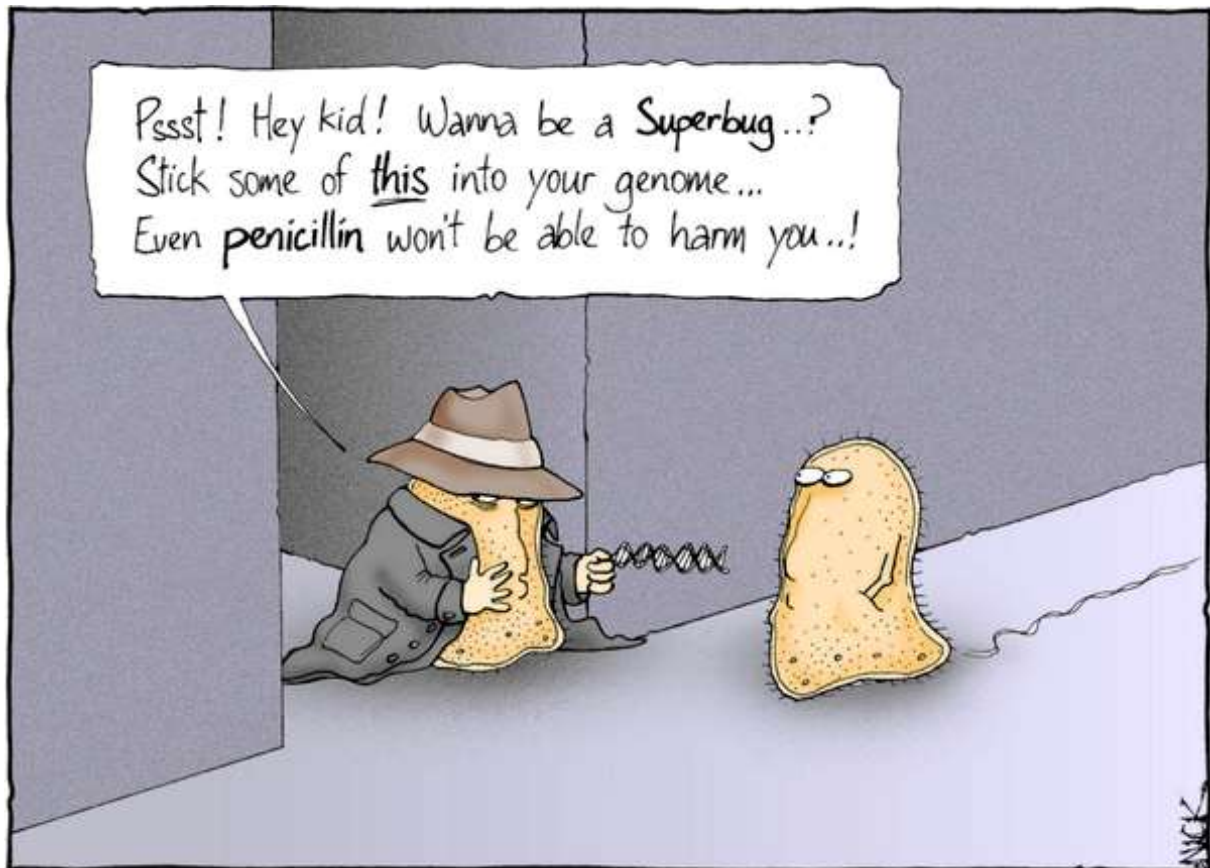
Le Ceftazidime-Avibactam et le Cefiderocol.

Il y aurait déjà des résistances annoncées contre le 1^{er} mais pas encore contre le 2^e.

On retiendra que la résistance aux carbapénèmes est mondialement répandue, y compris en Suisse, qu'elle nécessite un gros travail de contrôle de l'infection en collaboration avec les équipes soignantes en charge des patients.

Il faut effectuer des screenings de bactéries multi-résistantes par frottis ano-rectal (on ne trouve que ce que l'on cherche).

Genève, ville internationale, avec des patients en provenance de nombreux pays est particulièrement exposée.



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

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch