

Problématique de l'antibiorésistance en 2021

Pr. Vincent Cattoir

*Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, CHU de Rennes
CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé "Entérocoques")
Faculté de Médecine & Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1*

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique. Aux États-Unis, plus de 2 millions d'infections dues à des bactéries multi-résistantes (BMR) sont rapportées chaque année avec un total de 29 000 décès associés (1). En Europe, plus de 33 000 décès sont attribués aux infections à BMR, qu'elles soient acquises à l'hôpital ou en ville, comptabilisant plus de 1,5 milliard de surcoûts directs ou indirects (2,3). En France, il a été estimé que 158 000 infections étaient dues aux BMR par an avec 12 500 décès associés (4). Cette problématique de diffusion mondiale de l'antibiorésistance est accentuée par le nombre limité de molécules ou de stratégies innovantes qui ont été approuvées ces deux dernières décennies (5).

Les espèces bactériennes qui posent problème en terme d'antibiorésistance sont notamment celles qui sont responsables d'infections opportunistes chez le patient hospitalisé (6). Elles ont été regroupées sous l'acronyme ESKAPE pour : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp. (7). Même si *Escherichia coli* n'appartient pas formellement à ce groupe, de nombreuses souches hospitalières et communautaires sont aussi multi-résistantes à travers le monde (6). Selon l'OMS, sont considérées comme critiques ou prioritaires la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries et les bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentaires (i.e. *P. aeruginosa* et *A. baumannii*), la résistance à la vancomycine chez *E. faecium* et la résistance à la méticilline chez *S. aureus* (8).

Alors que les premières souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine (ERV) ont été décrites en Europe dans le milieu des années 80 (9,10), ces BMR ont rapidement émergé aux États-Unis dans les années 90 (11). Actuellement, près de 80 % des souches d'*E. faecium* sont résistantes à la vancomycine (12). En Europe, la prévalence des ERV chez *E. faecium* est très variable d'un pays à l'autre, allant de moins de 1 % (ex. France) à plus de 50 % (ex. Lituanie) parmi les souches invasives isolées en 2020 (13). La diffusion est principalement due à la circulation de souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier appartenant au complexe clonal 17, appelé maintenant clade A1 (14,15). En France, plus de 95 % des souches d'ERV reçues au CNR appartiennent à l'espèce *E. faecium* tandis que 75 % et 24 % d'entre elles portent les opérons *vanA* et *vanB*, respectivement (16). Ces souches d'ERV restent sensibles aux nouvelles molécules anti-Gram+ (i.e. linézolide, daptomycine, tigécycline) avec moins de 2 % de souches résistantes (17) même si l'émergence d'entérocoques résistants au linézolide (ERL) est à surveiller (18).

Les souches de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont apparues au début des années 60 et ont longtemps diffusé dans les hôpitaux à travers le monde (6). La situation épidémiologique actuelle est très variable selon le pays ou le continent (19). Aux États-Unis, la prévalence des SARM est toujours très élevée (50 à 60 %) du fait de la dissémination communautaire et hospitalière d'un clone particulier appelé USA300 (6). En Europe, la prévalence ne cesse de diminuer dans de nombreux pays même s'il y a toujours un gradient entre les pays du Nord et du Sud (13,20). En France, la prévalence du SARM parmi les souches invasives est d'environ 12 % en 2020, avec une diminution constante depuis 20 ans (13). Des souches de SARM portant le nouveau gène de résistance *mecC* ont été décrites en 2011 mais ne semblent pas avoir diffusé (21,22). Même si les premières souches hautement résistantes à la vancomycine ont été identifiées en 2002 aux États-Unis, celles-ci n'ont heureusement pas diffusé avec

moins de 20 souches caractérisées depuis (6). Enfin, la résistance aux nouvelles molécules anti-Gram+ est pour l'instant exceptionnelle (23).

La résistance chez les BGN est plus préoccupante, notamment avec la diffusion de souches résistantes aux C3G et/ou aux carbapénèmes chez les entérobactéries (6). Entre 2002 et 2020, la résistance aux C3G chez *E. coli* en France a été multiplié d'un facteur 12 (de 0,8 à 9,5 %) parmi les souches invasives, même si ce taux semble se stabiliser depuis quelques années (13). Pour *K. pneumoniae*, cette prévalence est passée de 4,1 à 27,8 % ($\times 6$) entre 2005 et 2020 (13). Ce phénomène est lié à la dissémination mondiale de souches d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) de type CTX-M (notamment CTX-M-15) depuis le début des années 2000 (24). Dans l'enquête nationale de prévalence (ENP) menée en France en 2017, plus de 18 et 35 % des souches d'infections d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* étaient respectivement résistantes aux C3G dont plus 80 % étaient des E-BLSE (25). En France en soins de ville, il a été observé une diminution de la résistance aux C3G chez les souches urinaires d'*E. coli* entre 2015 et 2018 (4,2% vs 3,2%) suivie d'une augmentation en 2019 (3,4%), avec un pourcentage de souches productrices de BLSE suivant la même tendance (3,7 % en 2015, 2,8 % en 2018 et 3 % en 2019), ce qui est plutôt rassurant (26).

La large diffusion de ces souches d'E-BLSE a eu pour conséquence l'utilisation massive des carbapénèmes au cours des années 2000, ce qui a été suivi par l'émergence de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) (27). La résistance aux carbapénèmes ne semble pas encore être un problème chez *E. coli* en Europe avec une prévalence de moins de 1 % parmi les souches invasives dans tous les pays en 2020 (13). Par contre, la prévalence des souches résistantes chez *K. pneumoniae* est très inquiétante dans certains pays comme la Grèce (66 %), l'Italie (29 %) ou le Portugal (12 %) (13). Dans l'ENP de 2017, moins de 1 % des souches d'entérobactéries responsables d'infections en France étaient des EPC (25). Même si la prévalence des souches d'EPC responsables d'infections semble encore faible, une forte augmentation des signalements d'épisodes (principalement liés à des colonisations digestives) a été observée depuis 2012 (28). En France en 2020, les principales espèces d'EPC étaient *K. pneumoniae* (28 %), *E. coli* (25 %), *Citrobacter freundii* (19 %) et *Enterobacter cloacae* complex (17 %) alors que les principales enzymes étaient OXA-48-like (63 %), NDM (20 %) et VIM (9 %) parmi les souches reçues au CNR (16). Au début de l'émergence des EPC et avant l'introduction des nouveaux inhibiteurs de β -lactamases, la colistine a été réutilisée en thérapeutique et s'en est rapidement suivie la détection de la résistance plasmidique (due au gène *mcr*) en Chine (29).

Concernant les BGN non fermentaires, le principal problème est lié aux souches multi-résistantes voire toto-résistantes de *P. aeruginosa* et aux souches d'*A. baumannii* résistantes à l'imipénème (ABRI) (6). La prévalence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ceftazidime, à la piperacilline-tazobactam, aux carbapénèmes ou aux fluoroquinolones est assez stable (aux alentours de 15 % chacune) parmi les souches invasives isolées en France depuis 2005 (13). La résistance aux β -lactamines (hors carbapénèmes) est encore majoritairement due à l'hyperproduction de céphalosporinase, la production de BLSE étant beaucoup plus rare (30). En France, la résistance aux carbapénèmes est liée à des modifications de la porine OprD ou plus rarement à la production de carbapénémases de classe B (notamment VIM) (16). Chez *A. baumannii*, la prévalence de la résistance aux carbapénèmes reste faible (environ 3 %) pour les souches invasives en France en 2020 alors qu'elle est très élevée dans d'autres pays comme la Grèce (95 %), l'Italie (81 %) ou l'Espagne (61 %) (13). Cette résistance est toujours due à la production de carbapénémases de classe D, notamment OXA-23 (30).

En conclusion, certaines tendances épidémiologiques sont plutôt rassurantes comme la prévalence du SARM qui ne cesse de diminuer dans de nombreux pays (excepté aux États-Unis) dont la France, la situation plutôt stable pour *P. aeruginosa*, la prévalence des infections à EPC (encore) faible dans plupart des pays (dont la France) ainsi que l'utilisation clinique de nouveaux inhibiteurs (ex. avibactam, relebactam, vaborbactam). D'autres points sont plus critiques comme la diffusion des ERV dans

certaines pays (notamment aux États-Unis), l'émergence des ERL au niveau international, l'endémicité des E-BLSE (CTX-M) dans tous les pays du monde, la diffusion des EPC (notamment OXA-48 et NDM), les nombreuses épidémies à ABRI et la résistance transférable à la colistine. Enfin, aucun inhibiteur commercialisé n'est actif contre les carbapénémases de classe B (même si l'aztréonam n'est pas un substrat de ces enzymes) et les OXA d'*A. baumannii*.

1. Centers for Disease Control and Prevention (2019) Antibiotic resistant threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, et al. (2019) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 19:56–66.
3. Weist K, Högberg LD (2016) ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill* 21(46):pii 30401.
4. Carlet J, Le Coz P (2015) Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf.
5. Cattoir V, Felden B (2019) Future antibacterial strategies: From basic concepts to clinical challenges. *J Infect Dis* 220:350-360.
6. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ (2020) Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev* 33:e00181-19.
7. Rice LB (2008) Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 197:1079-1081.
8. World Health Organization (2017) Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1.
9. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P (1988) Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319:157-61.
10. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC (1988) Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1:57-8.
11. Cattoir V, Leclercq R (2013) Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother* 68:731-42.
12. Centers for Disease Control and Prevention (2013) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (2021) Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
14. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, Grundmann H, Bonten M (2005) Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 11:821-8.
15. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, Corander J, Cheng L, Saif S, Young S, Zeng Q, Wortman J, Birren B, Willems RJ, Earl AM, Gilmore MS (2013) Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *mBio* 4:e00534-13.
16. Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques (2021) Rapport d'activité 2019-2020. https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/Rapport_CNR_RA_2019_2020v2.pdf.
17. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN (2019) Temporal and geographic variation in antimicrobial susceptibility and resistance patterns of enterococci: Results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 6:S54-S62.
18. Schwarz S, Zhang W, Du XD, Krüger H, Feßler AT, Ma S, Zhu Y, Wu C, Shen J, Wang Y (2021) Mobile oxazolidinone resistance genes in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 34:e0018820.
19. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S (2018) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 4:18033.
20. Akova M (2016) Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence* 7:252-66.
21. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, Walpole E, et al. (2011) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 11:595-603.
22. Lozano C, Fernández-Fernández R, Ruiz-Ripa L, Gómez P, Zarazaga M, Torres C (2020) Human *mecC* carrying MRSA: Clinical implications and risk factors. *Microorganisms*. 8:1615.
23. Diekema DJ, Pfaller MA, Shortridge D, Zervos M, Jones RN (2019) Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Open Forum Infect Dis* 6:S47-S53.
24. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA (2021) Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist* 3:dlab092.
25. Santé Publique France (2017) Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/182243/2306353>.
26. Lemenand O, Caillon J, Coeffic T, Colomb-Cotinat M, Thibaut S, et al. (2021) Surveillance nationale de la résistance aux céphalosporines de 3e génération et aux fluoroquinolones des isolats urinaires d'*Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2015-2019 en France. *Bull Epidémiol Hebd* 18-19:336-41. <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/>.
27. 18-19/2021_18-19_2.htmlBonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF (2018) Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis* 66:1290-1297.
28. Colomb-Cotinat M, Soing-Altrach S, Leon A, Savitch Y, Poujol I, Naas T, Cattoir V, Berger-Carbonne A, Dortet L; CPIAS network (2020) Emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) in France in 2018. *Med Mal Infect* 50:715-722.
29. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J (2016) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16:161-8.
30. Lupo A, Haenni M, Madec JY (2018) Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol Spectr* 6.