



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**LES BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES ÉMERGENTES :  
LEUR INFLUENCE SUR LA SANTÉ PUBLIQUE ET LES  
NOUVEAUX ENJEUX POUR LE PHARMACIEN**

Présenté par Marie MENSAH-NYAGAN

Soutenu le 22 novembre 2024 devant le jury constitué de

Professeur Julien GODET, Président

Docteur Patrice RASSAM, Directeur de thèse

Docteur Emmanuel BOUTANT, Autres membres du jury

Docteur Yasmine NIVOIX, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen  
et par le Président de l'Université de Strasbourg

**Doyen****Directeurs adjoints****Directeur adjoint étudiant****Responsable administrative**

Esther ELLENBERGER

Julien GODET

Nananta HOUSTAULT

Emilie SOU

Léo FERREIRA-HOURWAT

Nathal MOUCZY

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT****Professeurs :**

Philippe	BOUCHE	Physiologie
Nathalie	BOLLANGES	Parasitologie
Line	BOURIL	Chimie thérapeutique
Rosal	BONDI	Biophysique
Solo	ENRINAH	Chimie analytique
Carole	LEDIRY	Microbiologie
Philippe	GERGEL	Bactériologie, Virologie
Nananta	HOUSTAULT	Pharmacie galénique
Esther	ELLENBERGER	Bio-informatique
Marcine	LEHANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHON	Chimie analytique
Nathal	HEITZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Franck	HEGENLIN	Droit et économie pharm.
Yves	HELY	Physique et biophysique
Nathalie	NEIDERHOFER	Pharmacologie
Jean-Yves	HAZET	Droit Economie pharm.
Françoise	POUC	Toxicologie
Valérie	SCHNEIDER	Pharmacologie
Florence	TON	Pharmacologie
Thierry	VALEMBRE	Biophysique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Rosal	WEHLE	Pharmacie galénique

**Professeurs praticiens hospitaliers**

Julien	GODET	Statistiques - Statistique des données
Jean-Yves	LESONDES	Biophysique
Bruno	MICHEL	Pharm. Clinique santé publique
Daudine	SOULAS-SPRAUD	Immunologie
Geneviève	UNOAC-SÉQUER	Pharmacochimie

**Enseignants contractuels**

Rosandra	DIAMANT	Pharmacie d'officine
Mathieu	FERRE	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDI	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHLE	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Noëlle	ANTON	Pharmacie biogénétique
Farafina	SATOH	Biochimie
Martine	BOGASTZEL	Chimie analytique
Elia	BOHARDA	Biophysique
Aurèle	BOURGOIGNON	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUSKA	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATELONNEAU	Pharmacologie
Mariela	CHIFFI	Pharmacie biogénétique
Sulfaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTYARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcelle	DE SODRE	Pharmacochimie
Serge	DUMORT	Biologie cellulaire
Dièle	HAM-ACHAROFF	Pharm. médicinales
Carole	JACQUEMARD	Chimie informatique
Aïda	KARIMAKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ ALLURE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Pharmacologie
Samah	ROSTON	Chimie en flux
Fridérik	RYZELLA	Biostatistiques
Patrice	SADANI	Microbiologie
Eleonore	REAL	Biophysique
Andreas	RESCHE	Biophysique
Cathrine	REYFAUT-VALDES	Analyse de médicament
Carole	ROZAN	Toxicologie
Emilie	SOU	Pharmacologie
Faoula	SOUSSOU	Pharmacognosie
Maria-Christa	SPAZZESIA	Chimie thérapeutique
Arlette	TERSIANO	Physiopathologie
Hassana	TOUNSI	Chimie physique
Aurèle	URBAN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chromatographie

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Aude	BRUNET	Parasitologie
Henri	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ETIENNE-SELLIUM	Pharmacologie-pharm. clinique
Vincent	SIS	Immunologie
Guillaume	TEITA	Biochimie

**Assistants hospitaliers universitaires**

Abdelmalek	BOUAFIA	Production de méd. antimicrobienne
Hassine	PETIT	Pharmacochimie

## SERMENT DE GALIEN

### JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## **Remerciements**

### **Aux membres du jury**

Monsieur le Professeur Julien GODET, Monsieur le Docteur Emmanuel BOUTANT, Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'évaluer ce travail.

### **À mon directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Patrice RASSAM, je vous exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir encadré et accompagné sur ce travail de thèse tout au long de cette année, particulièrement intense pour moi. Merci pour votre bienveillance, votre écoute, votre patience et vos précieux conseils.

### **Aux professeurs**

Je tiens à remercier l'ensemble des professeurs et enseignants de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg pour leur enseignement tout au long de mon parcours.

### **À mes amis et proches**

À ma famille, mes parents, Christine et Guy, ma sœur, Christelle, mon compagnon Rodolphe et tous mes proches, je vous adresse toute ma gratitude pour votre soutien sans faille, vos encouragements et votre accompagnement. Merci pour tout.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des figures et des tableaux</b> .....	<b>6</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>CHAPITRE 1 : Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)</b> .....	<b>9</b>
A. Généralités sur les entérobactéries.....	9
B. Spécificités génomiques et structurelles.....	9
C. Acquisition et mécanisme de résistance.....	11
D. Épidémiologie et santé publique.....	14
<b>CHAPITRE 2 : Les Enterococcus résistants aux glycopeptides (ERG)</b> .....	<b>15</b>
A. Généralités sur les entérocoques.....	15
B. Spécificités génomiques et structurelles.....	15
C. Acquisition et mécanisme de la résistance.....	16
D. Épidémiologie et santé publique.....	17
<b>CHAPITRE 3 : Détection, dépistage et traitements</b> .....	<b>19</b>
A. Les moyens de détection.....	19
B. Les moyens de dépistage.....	22
C. Les thérapies actuelles.....	22
D. Les nouveaux traitements en étude.....	23
E. La maîtrise des BHRé à l'hôpital.....	27
<b>CHAPITRE 4 : Rôle du pharmacien dans la gestion des BHRé</b> .....	<b>30</b>
A. Rôle du pharmacien hospitalier.....	30
a. Gestion des infections nosocomiales.....	30
b. Sensibilisation du personnel de santé.....	30
c. Veille scientifique.....	31
B. Rôle du pharmacien d'officine.....	31
a. Gestion des antibiotiques.....	31
b. Sensibilisation des patients sur la prise des antibiotiques.....	32
c. Formation aux nouveaux ATB.....	32
C. Rôle du pharmacien industriel.....	33
a. Gestion du risque de contamination des lignes de production.....	33
b. Développement de nouveaux antibiotiques.....	33
<b>CHAPITRE 5 : Questionnaire / Étude de terrain</b> .....	<b>35</b>
A. Matériels et méthodes.....	35
a. Objectifs.....	35
b. Champs d'application.....	35
c. Recueil des réponses.....	35
B. Résultats.....	35
<b>Discussion</b> .....	<b>38</b>
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>40</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>41</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>44</b>
Annexe 1 : Résultats du questionnaire.....	44

## Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASO : Oligonucléotides anti-sens

ATB : Antibiotiques

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

EPC : Entérobactérie(s) Productrice(s) de Carbapénèmases

ERG : Entérocoque(s) Résistant(s) aux Glycopeptides

LPS : Lipopolysaccharides

OLS : Oligonucléotides sens

R&D : Recherche et développement

TTC : Chlorure de triphényltétrazolium TTC

VRE : Entérocoques résistants à la vancomycine

## Liste des figures et des tableaux

**Figure 1** : Génome de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2

**Figure 2** : Schéma modifié représentant les différentes méthodes de résistance aux antibiotiques

**Figure 3** : Schéma représentant les 8 familles d'antibiotiques

**Figure 4** : Épisodes d'infections ou colonisation à EPC déclarés via signalement électronique et proportion parmi l'ensemble des signalements en France de 2012 à 2022

**Figure 5** : Photo du genre *Enterococcus* observé au microscope électronique

**Figure 6** : Carte circulaire du génome de *E. faecium* TX16

**Figure 7** : Schéma représentant les 8 familles d'antibiotiques

**Figure 8** : Épisodes d'infections ou colonisation à ERG signalés en France de 2006 à 2020

**Figure 9** : Principe du test de Hodge

**Figure 10** : Principe du Carba NP Test

**Figure 11** : Schéma d'un anticorps monoclonal

**Figure 12** : Schéma représentant un bactériophage

**Figure 13** : Affiche de signalisation à apposer sur la porte des chambres des patients porteurs BHRe, réalisée par l'équipe EOH du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, rédacteur C. IPPOLITO

**Tableau 1** : Liste des antibiotiques critiques inspiré de l'ANSM

**Tableau 2** : Efficacité des traitements par oligonucléotides antimicrobiens à différentes étapes de R&D

**Tableau 3** : Efficacité des traitements par anticorps monoclonaux à différentes étapes de R&D

**Tableau 4** : Efficacité des thérapies par les phages à différentes étapes de recherche et développement

## **Introduction**

Madame X, une patiente hospitalisée pour une intervention de routine a vu son séjour prolongé de manière inattendue. À l'origine de cette complication, une infection nosocomiale causée par une souche d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Ce cas, loin d'être isolé, est devenu une problématique de plus en plus fréquente dans les établissements de santé.

Ces types de pathogène appelés BHRe pour Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) ont la capacité de coloniser le tube digestif humain et sont composés de deux principaux groupes de bactéries : les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) et les entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC). Leur principale particularité réside dans leur aptitude à échapper aux traitements antibiotiques conventionnels. C'est pourquoi, cette résistance représente une menace, tant pour les patients, dont la durée d'hospitalisation s'allonge, que pour la santé publique, avec une augmentation des coûts de prise en charge, mais également pour les professionnels de santé, qui ne trouvent plus de solution dans les thérapies actuelles.

Mon intérêt pour ce sujet s'est développé au cours de mon stage hospitalier au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, notamment à travers le suivi de patients comme Madame X. Le défi posé par le haut risque de transmissibilité et la résistance aux antibiotiques m'a révélé l'ampleur de ce problème. La gestion de ces infections exige une approche pluridisciplinaire continue, reposant sur des dépistages approfondis, des innovations technologiques et thérapeutiques, ainsi qu'une sensibilisation renforcée des équipes soignantes et des patients.

Au niveau mondial, les BHRe représentent une crise sanitaire d'envergure, affectant des millions de personnes chaque année. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère d'ailleurs la résistance aux antibiotiques comme l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine.[1] En Europe et en France, la situation est également préoccupante, avec une augmentation continue du nombre de cas signalés.

Les enjeux de ce sujet sont importants pour les professionnels de santé, mais aussi pour les institutions publiques, qui cherchent à comprendre et à participer à l'amélioration des stratégies de lutte contre les BHRe. Les défis sont nombreux : comment limiter la propagation de ces bactéries ? Quelles sont les méthodes de dépistage et de diagnostic disponibles ? Existe-t-il des thérapies plus efficaces et innovantes ?

Il s'agit également de comprendre le rôle du pharmacien : au niveau hospitalier, comment gère-t-il ces BHRe, quelles sont les répercussions en officine et les potentialités en industrie ?

Afin d'appréhender ce sujet, le manuscrit est divisé en 5 grandes parties. Deux premières parties introductives consacrées à la présentation des 2 types de BHRe : les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Une troisième partie porte sur les méthodes de détection, de dépistage et les traitements actuels. La quatrième partie présente le rôle du pharmacien dans la gestion de ces BHRe. Enfin, la cinquième partie reprend les résultats d'une étude terrain destinés aux professionnels de santé pour comprendre leur rôle au quotidien dans la gestion des BHRe. L'ensemble de ces résultats est suivi d'une discussion mettant en parallèle les éléments bibliographiques, l'avis de mes pairs et ma vision du sujet. Pour finir, le manuscrit se termine par une conclusion et des perspectives.



## CHAPITRE 1 : Les entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC)

### A. Généralités sur les entérobactéries

Les entérobactéries sont des bactéries à Gram négatif, aérobies/anaérobies facultatives et commensales de la flore digestive. [2]

Cette famille bactérienne est composée d'une cinquantaine de genres subdivisés en 200 espèces dont une vingtaine peut être retrouvée en clinique humaine.

Les principaux genres bactériens pathogènes pour l'Homme sont *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* ou *Yersinia*. [3]

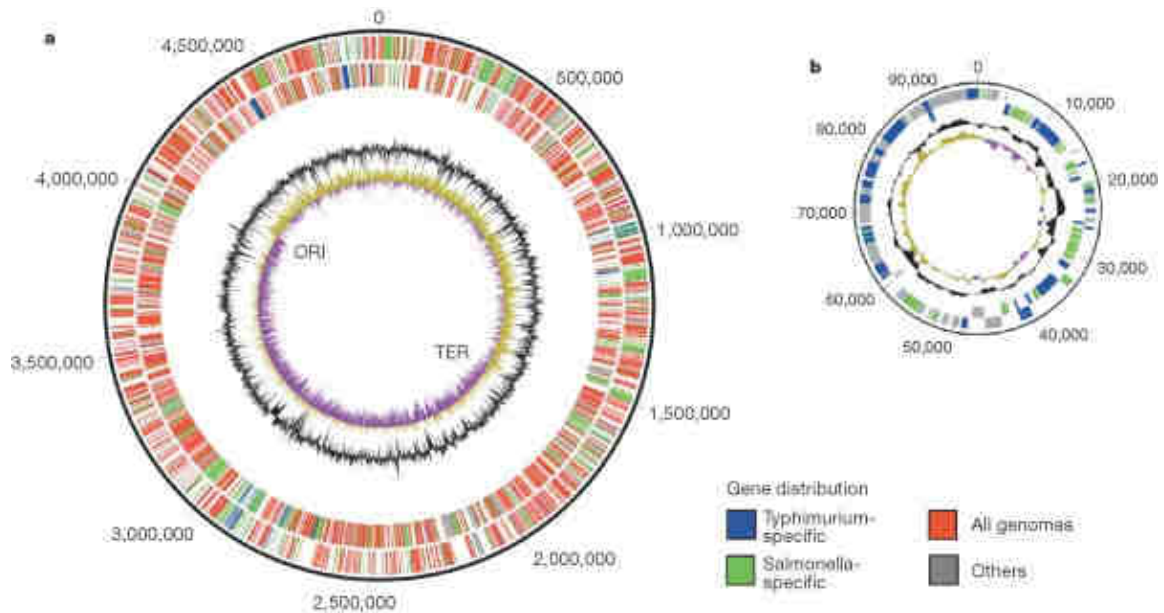
Les entérobactéries ont des caractères phénotypiques spécifiques. Elles fermentent le glucose, sont nitrate réductase et catalase positives et oxydase négatives. [4]

Ces bactéries ne forment pas de spores, sont mobiles dans leur environnement et sont souvent source de contamination fécale. Cette mise en évidence permet la détection d'un éventuel pathogène d'origine entérique afin de vérifier l'efficacité de certains procédés technologiques comme la stérilisation ou le nettoyage.

### B. Spécificités génomiques et structurales

Les entérobactéries, étant des bactéries à Gram négatif, possèdent une paroi cellulaire composée de 2 membranes : une membrane interne composée de phospholipides et une membrane externe composée de lipopolysaccharides (LPS) responsable de la réponse immunitaires chez l'hôte. Ce sont ces lipopolysaccharides qui sont également appelés endotoxines.

Le génome des entérobactéries est composé d'un ADN circulaire double brin comme illustré dans la **Figure 1**. Sa taille peut varier en fonction des espèces entre 4,5 et 5,5 millions de paires de bases. Les entérobactéries possèdent également des plasmides et du matériel génétique acquis par transfert horizontal. Ceci leur permet d'acquérir des gènes de résistances afin de posséder des facteurs de virulence.



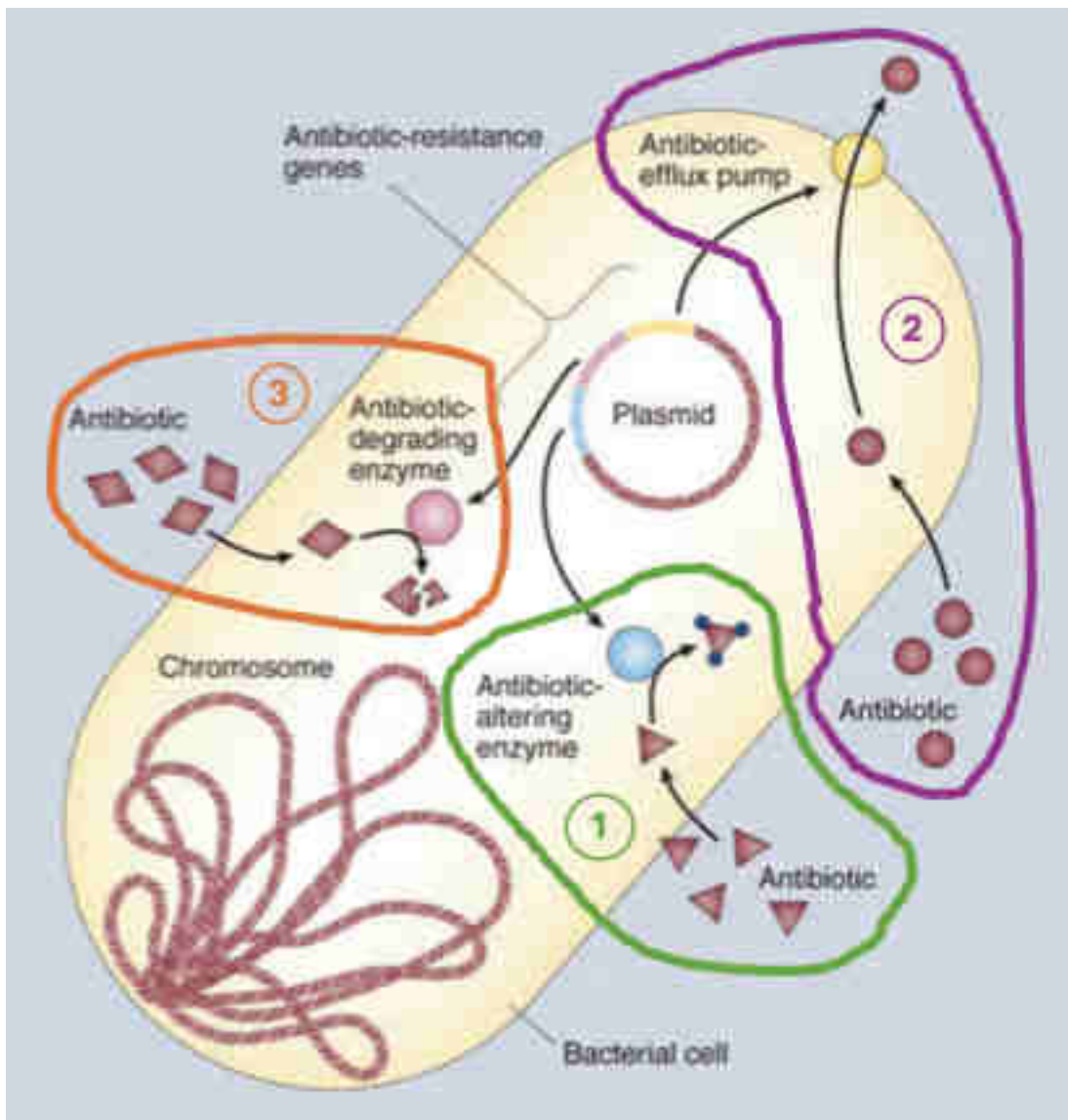
**Figure 1 :** Génome de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2 [5]

La partie a de la **Figure 1** représente le chromosome de *Salmonella enterica* et la partie b représente son plasmide avec le nombre de paires de bases indiquées à l'extérieur des cercles. Les différentes couleurs dans les cercles correspondent à la comparaison avec d'autres génomes bactériens faisant partie de la même espèce et d'autres espèces. Les paires en rouge indiquent une homologie avec des génomes d'autres espèces. En vert, ce sont les gènes homologues avec une autre espèce de *Salmonella* et en bleu ce sont les gènes spécifiques à la *S. typhimurium LT2*.

Ceci permet de visualiser la transmission de gènes bactériens et de facteurs de virulence entre différentes espèces.

### C. Acquisition et mécanisme de résistance

La résistance aux antibiotiques est issue d'un certain nombre de mécanismes, dont plusieurs peuvent agir de manière concomitante comme illustré dans la **Figure 2** :



**Figure 2** : Schéma modifié représentant les différentes méthodes de résistances aux antibiotiques [2]

Les 3 grands mécanismes de résistances sont les suivants :

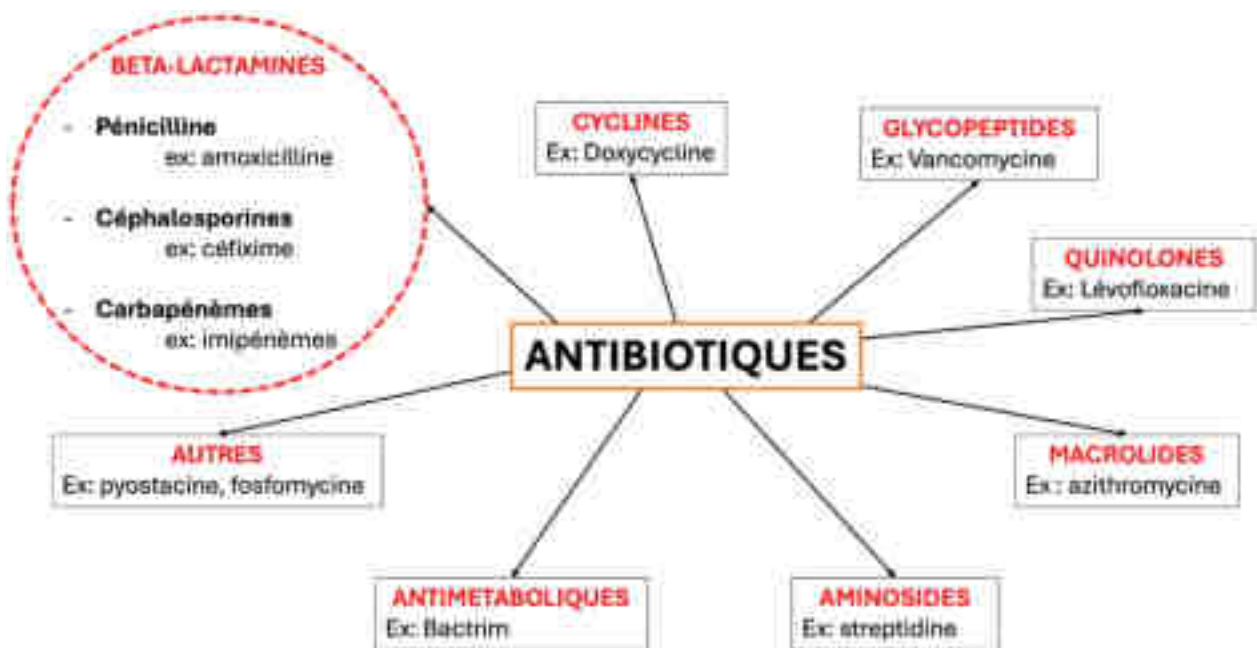
1. **Altération de la cible de l'antibiotique**. Pour cette méthode, une enzyme bactérienne lie des protéines à l'antibiotique afin que celui-ci ne soit pas reconnu par ses récepteurs. Ces protéines sont appelées *penicillin-binding-proteins* et empêchent la liaison des antibiotiques de type pénicilline. Par exemple, pour les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), liées à une chirurgie ou une insertion de cathéter, les antibiotiques pénicilline ou méticilline ne pourront pas traités efficacement l'infection. Des antibiotiques plus puissants ou spécifiques comme la vancomycine ou le linézolide doivent être utilisés.

2. **Pompe à efflux.** Cette pompe expulse l'antibiotique du cytosol bactérien et diminue donc sa concentration intracellulaire. Par exemple, les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* liées à des pneumonies ou infections nosocomiales, possèdent des systèmes de pompes à efflux, comme la pompe MexAB-OprM, qui expulse activement plusieurs types d'antibiotiques hors de la cellule bactérienne, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire et limitant leur efficacité. Ce mécanisme affecte divers antibiotiques, notamment les fluoroquinolones (comme la ciprofloxacine), les carbapénèmes et les céphalosporines.

3. **Altération de l'antibiotique par des enzymes.** Les bactéries produisent des enzymes capables de dégrader l'antibiotique, le rendant inefficace. Par exemple, la résistance aux antibiotiques bêta-lactamines comme la pénicilline et les céphalosporines, résulte de ce mécanisme. En effet, les bactéries synthétisent des enzymes appelées bêta-lactamases, qui dégradent l'anneau bêta-lactame de l'antibiotique. Ce phénomène est fréquemment observé chez les entérobactéries, telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, particulièrement en milieu hospitalier.

Ainsi, tout antibiotique contenant un noyau bêta-lactame dans sa structure moléculaire sera détruit par ces enzymes, comme c'est le cas avec les entérobactéries productrices de carbapénémases. [6]

Les antibiotiques impactés pour ce type bactérien sont entourés en rouge dans la **Figure 3**. [7]



**Figure 3** : Schéma représentant les 8 familles d'antibiotiques

Les carbapénèmes sont des antibiotiques faisant partie de la famille des bêta lactamines. Cette classe d'antibiotique a un spectre d'activité les plus larges. Au fil du temps, les entérobactéries ont réussi à acquérir un gène de résistance et développer des enzymes : les carbapénémases. [8]

Il existe 5 classes de carbapénémases permettant la résistance à ces antibiotiques :

- Enzyme KPC : *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*
- Enzyme IMP : *Active on imipenem*
- Enzyme VIM : *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*
- Enzyme OXA-48 : *Oxacillinase*
- Enzyme NDM-1 : *New Delhi metallo-β-lactamase*

## D. Épidémiologie et santé publique

La surveillance des EPC est renforcée à partir des signalements externes et des signalements directs par le Centre national de référence (CNR) ou des laboratoires experts. Ils ont permis de réaliser un suivi depuis 2012 comme illustré dans la **Figure 4**.



**Figure 4** : Nombre d'épisodes d'infections ou colonisation à EPC déclarés via signalement électronique et proportion parmi l'ensemble des signalements en France de 2012 à 2022 [9]

Ce graphique illustre, à l'aide d'un histogramme bleu, l'évolution du nombre de signalements impliquant des EPC en France depuis 2012 à 2022 ainsi que la proportion de ces signalements parmi l'ensemble des notifications, représentée par une courbe orange.

Le nombre de signalements a constamment augmenté au fil des années, avec une multiplication par 8 entre 2012 et 2019. Les premiers cas signalés étaient majoritairement des cas sporadiques, importés de l'étranger, dans un contexte de transfert hospitalier suite à des rapatriements sanitaires. [10]

Toutefois, une baisse significative a été observée entre 2019 et 2020, principalement en raison de la pandémie de COVID-19, qui a entraîné une sous-déclaration des EPC au profit des signalements liés au COVID-19. Les signalements sont effectués par les professionnels de santé via une application électronique dédiée.

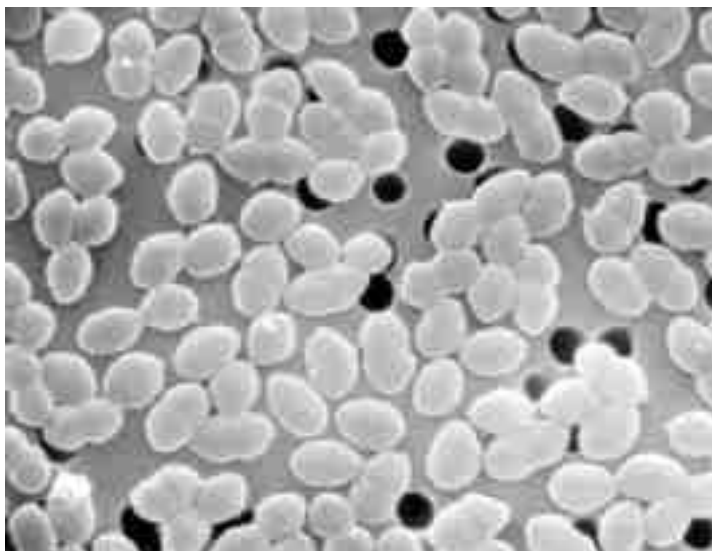
Depuis 2022, une reprise marquée est constatée, avec un nombre de signalements dépassant même celui de 2019.

## CHAPITRE 2 : Les *Enterococcus* résistants aux glycopeptides (ERG)

### A. Généralités sur les entérocoques

Les entérocoques sont des bactéries cocci à Gram positif, souvent représentés par paires ou en courtes chaînettes immobiles. Ils sont ubiquitaires et retrouvés dans la flore fécale de l'Homme, des animaux, les eaux usées ou le sol. Ils sont marqueurs de contaminations fécales. [11]

Le genre *Enterococcus*, illustré dans la **Figure 5**, comporte 48 espèces.



**Figure 5** : Photo du genre *Enterococcus* observé au microscope électronique [12]

L'espèce la plus connue est *Enterococcus faecalis*.

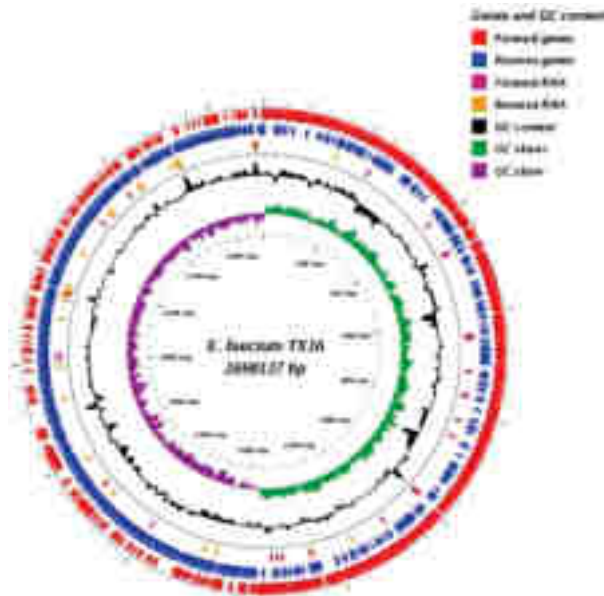
Ces bactéries poussent sur des milieux usuels à des températures optimales de 35 °C mais dans des conditions hostiles avec 6,5 % de NaCl, 40 % de bile et un pH basique à 9,6. [13]

Les *Enterococcus* sont anaérobies, aéro-tolérants, catalase négative et esculine positive. Ils ont une activité glucidique importante et un métabolisme homofermentaire. [14]

Une des particularités de *Enterococcus faecalis* est sa capacité à réduire le chlorure de triphényltétrazolium (TTC), ce qui provoque des colonies fuschia. Il possède également une résistance naturelle aux antibiotiques de type polymyxines, quinolones, aminosides, pénicilline M, céphalosporines. Ces bactéries sont responsables de 2 à 5 % des infections urinaires et de bactériémies. Les Entérocoques peuvent coloniser les voies urogénitales de l'homme ou de la femme ainsi que la cavité buccale.[15] [16]

### B. Spécificités génomiques et structurales

Étant des cocci à Gram positive, les entérocoques possèdent une membrane de phospholipides. Certains *E. faecium* produisent une exotoxine appelée cytolysine qui contribue à la virulence bactérienne. En plus de son activité toxique, la cytolysine est bactéricide pour presque tous les organismes Gram-positifs.



**Figure 6** : Carte circulaire du génome de *E. faecium* TX16 [17]

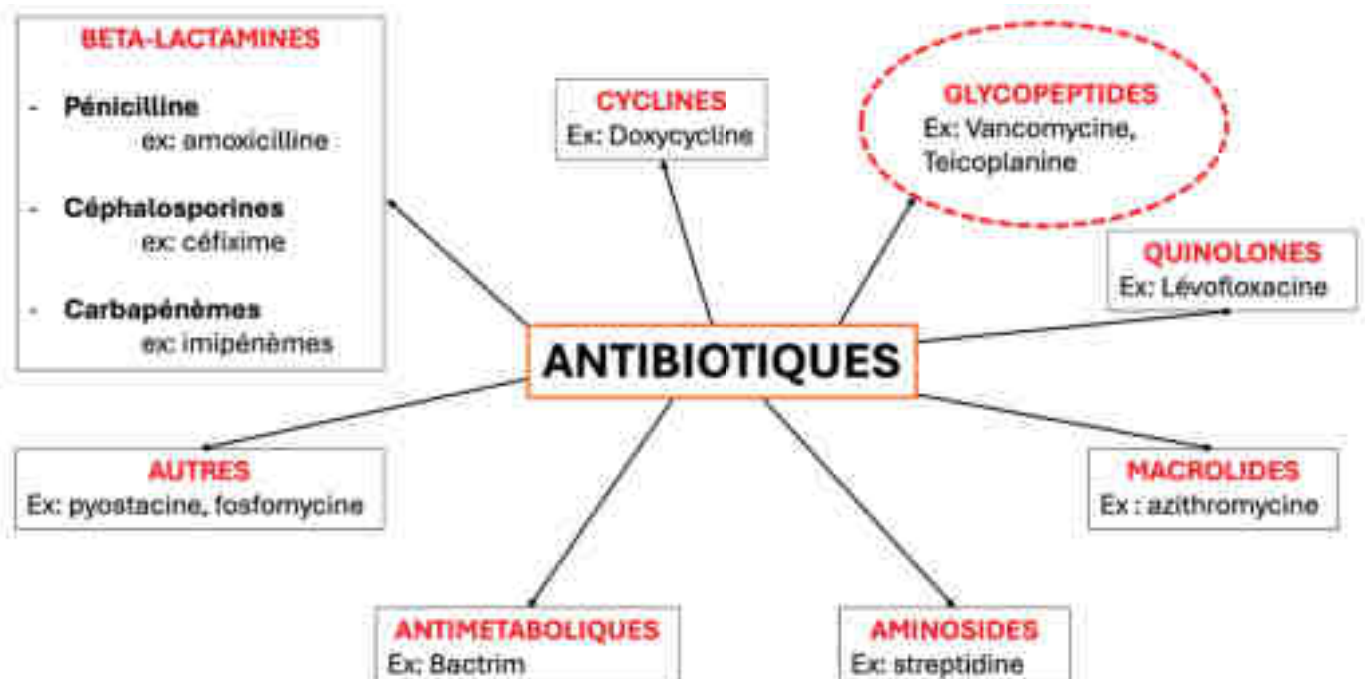
La **Figure 6** représente le génome de *E. faecium* TX16. Son génome se compose d'un chromosome et de trois plasmides. Le chromosome contient 2,698,137 paires de base.

### C. Acquisition et mécanisme de la résistance

La résistance des entérocoques, *E. faecium*, aux glycopeptides est due à une altération de la cible de l'antibiotique. Ceci correspond au mécanisme de résistance (1) dans la **Figure 1**.

Il existe 2 gènes de résistance. Le gène *vanA*, le plus fréquent, confère aux souches une résistance de haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine. Le gène *vanB*, moins fréquent, confère aux souches une sensibilité à la teicoplanine. [18]

Ainsi, les antibiotiques impactés par ce type bactérien sont ceux entourés en rouge dans la **Figure 7**.





### Figure 7 : Schéma représentant les 8 familles d'antibiotiques

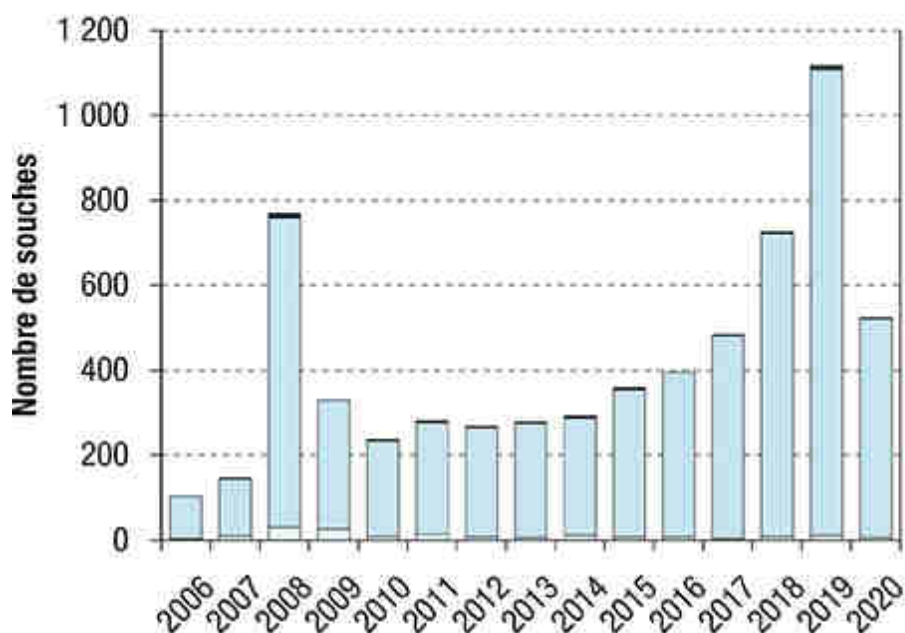
Les ERG sont sélectionnés dans la flore digestive par l'administration per os de glycopeptides : vancomycine ou targocide en médecine humaine et certainement aussi par la consommation de viande d'élevage gavée d'avoparvine. Les entérocoques les plus connus sont ceux résistants à la vancomycine (VRE).[18]

Un patient de 60 ans a développé une endocardite à la suite d'une greffe rénale causée par *E. faecium*. Bien que le taux de survie pour l'endocardite à VRE soit d'environ 74 %, le rétablissement est compliqué car il nécessite une combinaison d'antimicrobiens spécialisés comme le linézolide ou le quinupristine-dalfopristine, qui sont généralement bactériostatiques plutôt que bactéricides. [19]

Ce cas met en évidence la complexité de la prise en charge des infections à VRE, en particulier chez les patients immunodéprimés comme les receveurs de greffes. [20]

#### D. Épidémiologie et santé publique

La surveillance des ERG est renforcée à partir des signalements externes et des signalements directs par le Centre national de référence (CNR) ou des laboratoires experts. Ils ont permis de réaliser un suivi depuis 2012 comme illustré dans la **Figure 8**. [21]



**Figure 8 : Épisodes d'infections ou colonisation à ERG signalés en France de 2006 à 2020** [22]

Ce graphique illustre, à l'aide d'un histogramme bleu, l'évolution du nombre de signalements impliquant des ERG en France depuis 2006 à 2020.

Après un pic en 2008, le nombre de signalements d'ERG s'est stabilisé entre 2009 et 2014 avec une moyenne de 300 souches déclarées par an . Cependant, entre 2015 et 2019, le nombre de signalements a triplé.

Pour les ERG également, une baisse significative a été observée entre 2019 et 2020, en grande partie due à la pandémie de COVID-19, qui a entraîné une sous-déclaration des ERG au profit des signalements liés au COVID-19.

Bien que les épidémies d'ERG semblent moins fréquentes et mieux maîtrisées, une vigilance constante reste nécessaire, en particulier pour des patients comme Madame X. Le dépistage et la détection précoce des ERG constituent les premières lignes de défense, permettant une intervention rapide et la mise en place de mesures appropriées dès les premiers signes. [23]

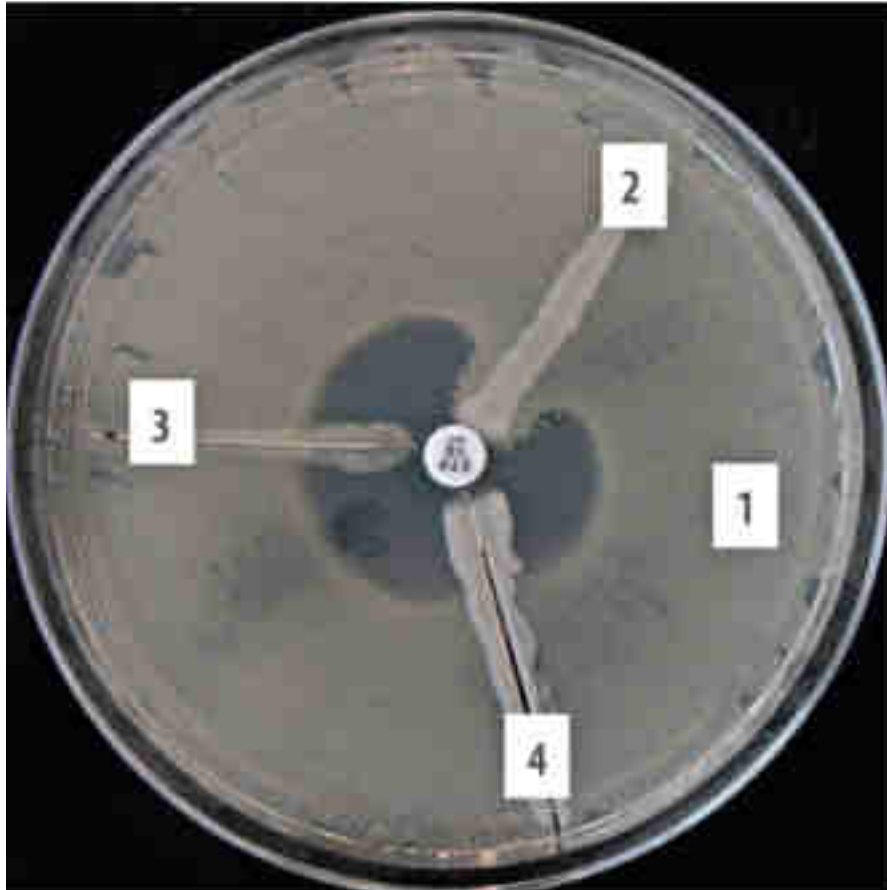
## CHAPITRE 3 : Détection, dépistage et traitements

### A. Les moyens de détection

Les moyens de détection des BHRe repose sur la détection de souche infectante. Il existe trois types de méthodes de détection. Les méthodes phénotypiques, biochimiques et moléculaires. [24]

#### Les méthodes phénotypiques :

- l'**analyse du phénotype de résistance** obtenu avec un antibiogramme classique. [25] Cette méthode est utilisée par exemple lors d'un prélèvement urinaire pour une suspicion d'infection par *E.coli*.
- la **spectrophotométrie UV** : une culture de bactérie à tester est réalisée, puis par sonication du culot bactérien, un extrait enzymatique est récupéré et mis en présence de substrat de carbapénème. Si le substrat est hydrolysé, l'absorbance diminue ce qui indique la présence d'une souche productrice de carbapénémases.  
La spectrophotométrie UV à 280 nm est également utilisée pour le diagnostic clinique afin de mesurer les protéines dans des fluides biologiques. Des concentrations anormalement élevées ou faibles de protéines dans le sang peuvent indiquer des troubles comme des infections, des maladies du foie ou des troubles rénaux.
- Le **test de Hodge** à la **Figure 9** permet de comparer l'activité enzymatique entre une souche bactérienne à tester et une souche bactérienne sauvage de référence sensible.



**Figure 9** : Principe du test de Hodge [26]

La figure 9 présente le test de Hodge réalisé avec des souches d'entérobactéries.

Au niveau de la partie (1) de la boîte de Petri, le test permet d'identifier la souche d'*E. coli* sensible à l'ertapénème.

Au niveau de la partie (2), le test met en évidence la souche d'*E. coli* produisant des enzymes OXA-48.

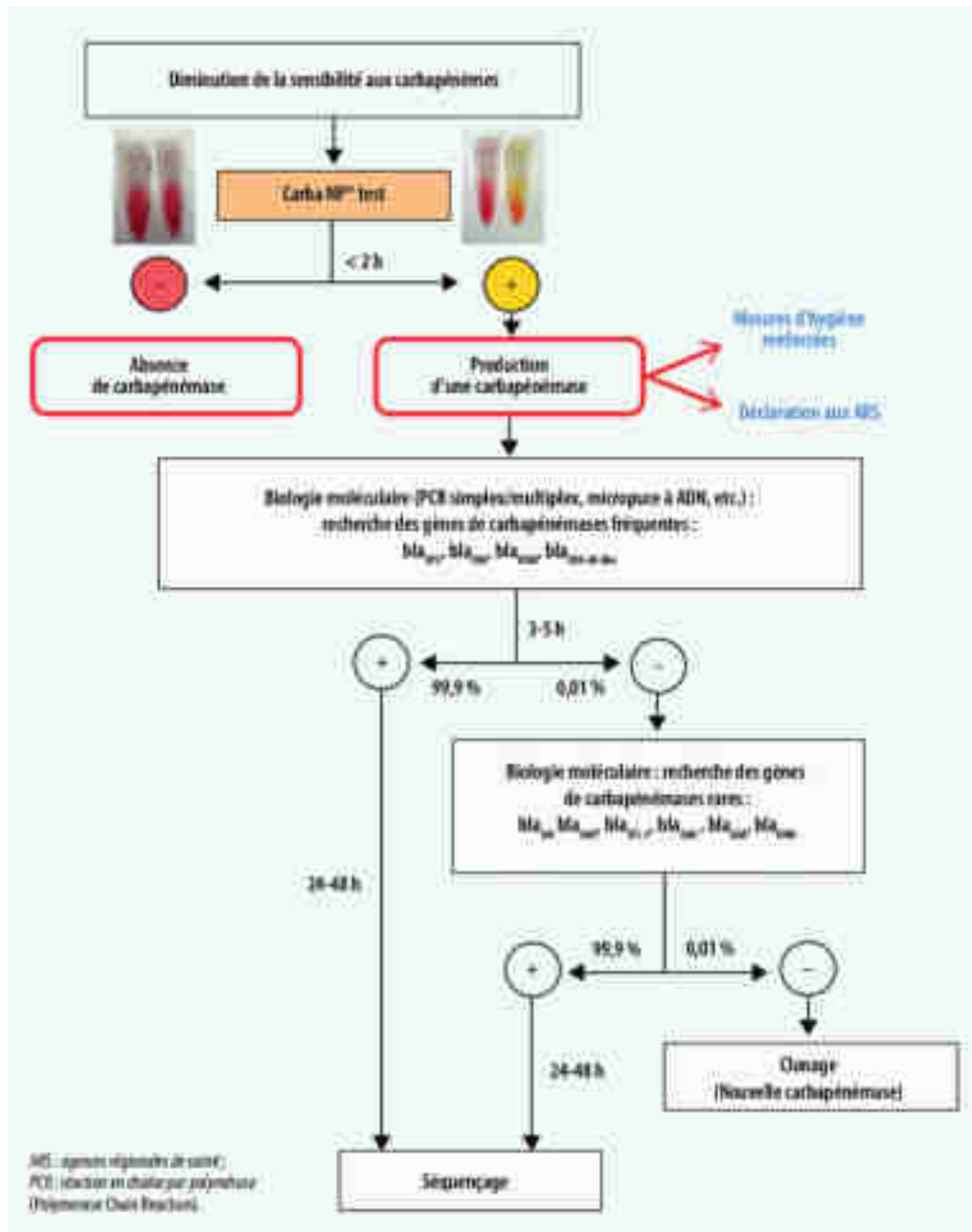
Au niveau de la partie (3), la souche souche d'*E. coli* productrice de bêta lactamase à spectre élargi est identifiée.

Au niveau de la partie (4), le test identifie la souche d'*Enterobacter cloacae* hyperproductrice de céphalosporinase.

Ainsi, cette expérience nous permet de conclure sur le type de souche de notre bactérie à tester.

Les méthodes biochimiques :

- l'utilisation du MALDI-TOF
- l'utilisation du Carba NP Test présenté à la **Figure 10**. Ce test permet l'observation de l'hydrolyse d'un carbapénème, par une souche bactérienne produisant des carbapénémases. L'hydrolytation provoque une acidification du milieu et donc un changement de couleur.



**Figure 10** : Principe du Carba NP test [26]

### Les méthodes moléculaires :

- La réaction en chaîne par polymérase (PCR) : avec couples d'amorces spécifiques aux différents groupes de gènes . La PCR permet de dépister directement les EPC et les ERG dans les selles de patients porteurs. [25]

### B. Les moyens de dépistage

Le réservoir des bactéries EPC et ERG étant le tube digestif, leur mise en évidence se fait par leur recherche dans les selles ou par écouvillonnage rectaux. La méthode consiste à introduire l'écouvillon au niveau intra rectal profond et de recueillir des matières fécales. Un écouvillonnage de la marge anale ne suffit pas. [21]

Un écouvillon est demandé par type de recherche : 1 écouvillon pour la recherche d'EPC et un 1 écouvillon pour la recherche d'ERG. Ces écouvillons sont ensemencés sur des géloses sélectives et incubés 24h à 48h à 30-35°C. [27]

Pour la recherche des EPC, un disque d'ertapénème est disposé sur la gélose.

Pour la recherche des ERG, un disque de vancomycine et teicoplanine sont disposés sur la gélose. Des outils pour mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI) sont utilisés. [27]

Tous les résultats positifs à EPC ou ERG doivent être signalés aux autorités sanitaires.

### C. Les thérapies actuelles

Une liste des antibiotiques critiques a été éditée par l'ANSM en 2013 résumé dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1** : Liste des antibiotiques critiques inspiré de l'ANSM [28]

Antibiotiques de derniers recours (= catégorie 2)	
Bactéries à Gram négatif	Cocci à Gram positif
Pénèmes	Daptomycine
Fosfomycine injectable	Linézolide

Les antibiotiques de catégorie 2 sont plutôt d'utilisation hospitalière et utilisés sans autre alternative thérapeutique dans le cas de pathologies graves. Ils ne sont pas utilisés en première intention. Ils sont uniquement utilisés pour des infections dues à des bactéries multi résistantes avec une sensibilité conservée pour l'antibiotique.

Pour traiter les patients atteints des EPC ou ERG d'autres familles d'antibiotiques sont utilisées.

Pour les EPC, les possibilités thérapeutiques sont la tigécycline et le linézolide, sauf pour des cas d'endocardite du à son effet indésirable hypertenseur. [29]

#### D. Les nouveaux traitements en étude

Les nouveaux traitement en étude sont les suivants [30] :

##### - Les oligonucléotides antimicrobiens

Les deux principales approches pour moduler l'expression des gènes sont les oligonucléotides antisens (ASO) et les ARN interférents courts (siRNA). Les oligonucléotides sens (OLS) et les ARNsi possèdent tous deux des séquences complémentaires de leur ARNm cible. L'hybridation de l'oligonucléotide inhibe la traduction du gène correspondant par la dégradation de l'ARNm cible ou l'obstruction de la liaison ribosomale.

Le ciblage des gènes de virulence est une approche qui rend un agent pathogène moins efficace tout en réduisant le risque de résistance.

Le **Tableau 2** reprend les différents traitements en recherche et développement.

**Tableau 2 : Efficacité des traitements par oligonucléotides antimicrobien à différentes étapes de recherche et développement [30]**

Oligonucléotide	Indication	Mechanism of action	Stage	Results of efficacy studies
Famviricin (phosphorothioate ASO)	Cytomegalovirus (CMV) retinitis	Silences the expression of CMV immediate-early 2 protein required for viral replication	FDA approved but no longer on the market as of 2017	Highly efficacious in treating CMV retinitis but treatment was obsolete following the development of high-activity antiretroviral therapy [13]
Micavirin (UNA ASO)	Hepatitis C virus (HCV) infection	Silences liver-expressed miRNA-122 required for viral stability and propagation	Phase 2a clinical trials as of 2013	Treatment of patients with chronic HCV infection resulted in a statistically significant dose-dependent reduction in HCV-RNA levels [24]
AVI-8002 (PMO ASO)	Ebola virus post-exposure prophylaxis	Silences miRNA sequences encoding viral proteins	Phase 1 clinical trials as of 2014	Studies in mouse, guinea pig and non-human primate lethal challenge models resulted in high levels of survival in the treatment groups [25]
FtsZ ASO (peptide-conjugated LNA)	Bacterial infection	Silences ftsZ gene required for bacterial cell division and viability	In vivo experiments as of 2013	In a murine model of sepsis with MRSA, treatment with 3 mg/kg of FtsZ ASO increased survival by 60% [26]
MexB siRNA	Parasitoma aeruginosa infection	Silences mexB gene encoding a component of the efflux pump that expels many antibiotics	In vivo experiments as of 2014	In a murine model of <i>P. aeruginosa</i> lung infection, treatment with siRNA restored mexB activity to significantly reduce bacterial load [27]
NDM-1 ASO (peptide-conjugated PMO)	Gram-negative bacterial infection	Silences bla <sub>NDM-1</sub> gene encoding a carbapenemase conferring resistance to $\beta$ -lactam antibiotics	In vivo experiments as of 2017	In a murine model of sepsis with NDM-1-positive <i>Escherichia coli</i> , treatment with the ASO restored mexB activity and increased survival by 75% [19]
Casulase siRNA	Staphylococcus aureus infection	Silences expression of casulase, a virulence factor protecting the bacterium from phagocytosis	In vivo experiments as of 2006	In a murine model of pulmonary infection with MRSA, treatment with siRNA significantly reduced the number of viable organisms [28]
CTX-M-15 ASO (lipid-conjugated phosphorothioate)	Gram-negative bacterial infection	Silences bla <sub>CTX-M-15</sub> gene encoding resistance to third-generation cephalosporins	In vitro experiments as of 2020	An <i>E. coli</i> strain positive for bla <sub>CTX-M-15</sub> subjected to 5 $\mu$ M of the ASO yielded a 23-fold decrease in the MIC of ceftriaxone [29]
RNA analogue 2'-OMe PGO	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection	Silences the <i>sid</i> gene that likely plays a role in cell wall synthesis	In vitro experiments as of 2019	Treatment with 2'-OMe PGO led to a statistically significant growth reduction of the intracellular model organism <i>Mycobacterium smegmatis</i> [30]
2'-O-methyl phosphorothioate ASO with <i>fwcR</i>	Chlamydiae ( <i>Chlamydia</i> ) <i>difficile</i> infection	Silences the <i>dnaJ</i> gene encoding a DNA polymerase important for DNA replication	In vitro experiments as of 2018	Deposition of <i>C. difficile</i> in the ASO complex led to a significant reduction in MIC with no deleterious effect on guttural intestinal flora [31]

Deux molécules sont actuellement à l'étude pour le traitement des EPC : le NDM-1 ASO et le CTX-M-15 ASO. Le NDM-1 est au stade *in vivo* sur un modèle murin et démontre un taux de survie de 75 % chez les souris.

### - Les anticorps monoclonaux

Lorsque la région Fab d'un anticorps, représentée à la **Figure 11**, se lie à un antigène soluble, elle bloque la capacité de cet antigène à se lier à son ligand correspondant, neutralisant ainsi l'antigène. La neutralisation des facteurs de virulence représente un mécanisme indirect de suppression de l'activité pathogène, qui repose sur un système immunitaire compétent de l'hôte pour éliminer l'infection par la suite.. Les mécanismes d'action directs sont généralement médiés par la région Fc et aboutissent au ciblage des pathogènes pour leur destruction.

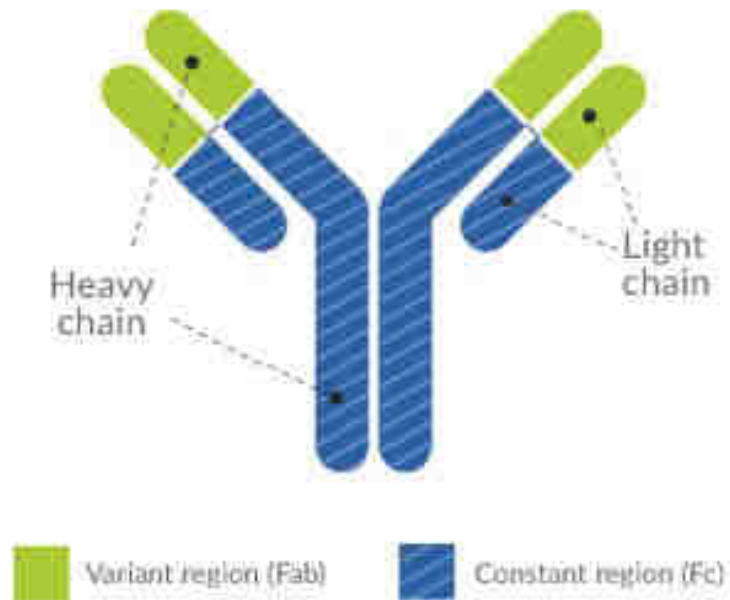
Le **Tableau 3** reprend les différents traitements en recherche et développement.

**Tableau 3** : Efficacité des traitements par anticorps monoclonaux à différentes étapes de recherche et développement [30]

Antibody	Indication	Mechanism of action	Stage	Results of efficacy studies
Bedintoximab	Adjunct therapy for Clostridioides difficile infection	Protects against recurrent infection by neutralising enterotoxin B	FDA-approved as of 2017	<i>C. difficile</i> -positive patients receiving a combination of bedintoximab and antibiotics had a 38% lower re-infection rate compared with those receiving antibiotics alone [46]
Cholizumab	Inhalational anthrax	Acts therapeutically in combination with antibiotics or prophylactically by neutralising the anthrax toxin	FDA-approved as of 2017	In a rabbit model of lethal inhalational anthrax, survival was markedly increased (90%) in the group given a combination of choltuzumab and antibiotic compared with antibiotics alone [56]
MEC3902	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia	Binds the rhamnolysins Rhl as well as the PcrY antigen, a type III secretion system component	Phase II clinical trials as of 2010	Pre-clinical studies in murine models demonstrated that with an antibody dose of 1 mg/kg, 90% of mice survived a lethal challenge with <i>P. aeruginosa</i> [47,51]
MED4891	<i>Streptococcus aureus</i> pneumonia	Binds to the $\alpha$ -toxin preventing it from adopting a type I transmembrane conformation [52]	Phase II clinical trials as of 2010	Among mechanically ventilated ICU patients colonised with <i>S. aureus</i> , a single dose of antibody provided a 31.8% relative risk reduction for <i>S. aureus</i> pneumonia [53]
314G3	Adjunct therapy for <i>S. aureus</i> bacteraemia	Enhances opsonisation by binding to surface-exposed protein A	Phase II clinical trials as of 2008	In a pre-clinical murine model of MRSA bacteraemia, 60% of mice pre-treated with 314G3 survived the lethal infection compared with none of the mice in the control group [54]
OC1A025 mAb-antibiotic conjugate	<i>S. aureus</i> bacteraemia	mAb portion opsonises <i>S. aureus</i> ; phagocytosis releases antibiotic, which kills intracellular bacteria	Phase I clinical trials as of 2010	In a murine model of <i>S. aureus</i> bacteraemia, treatment with the mAb plus vancomycin led to significantly enhanced bactericidal activity compared with vancomycin alone [55]
Inflimab	<i>Helicobacter pylori</i> infection	Neutralises cytokine TNFs, which may reduce gastric tissue damage and neoplastic transformation	Clinical case report from 2001	A heat-directed mAb typically used in Crohn's disease was administered to two patients positive for <i>H. pylori</i> infection, resulting in a significant reduction in gastric levels [4,56]
A7302	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258	Neutralises endotoxin by targeting the conserved LPS O-antigen $\beta$ -galactan-III	<i>In vivo</i> experiment as of 2017	In a rabbit model of lethal <i>K. pneumoniae</i> bacteraemia, prophylactic immunisation with A7302 afforded a significant level of protection at a dose as low as 2 mg/kg [57]
mAb binding LPS antigen O25b	Multidrug-resistant <i>Escherichia coli</i> ST131-H30	Facilitates complement-mediated cytotoxicity, opsonisation and endotoxin neutralisation	<i>In vivo</i> experiment as of 2017	In a murine model of lethal <i>E. coli</i> ST131 bacteraemia, 90% of mice immunised with an antibody dose of ~0.5 mg/kg survived [45]
mAb binding BamA epitope	Proof-of-concept	Directly bactericidal by targeting the essential $\beta$ -barrel assembly machine (BAM) in <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i> experiment as of 2018	Researchers demonstrated that antibody binding to an exposed BamA epitope inhibited its hiding activity, compromising membrane integrity and killing bacteria [58]

Deux anticorps, entourés en rouge dans le **Tableau 3**, sont actuellement à l'étude pour le traitement des EPC. 90 % des souris immunisées avec l'anticorps *mAb binding LPS antigen O25b* survivent à une infection d'*E.coli* résistante.



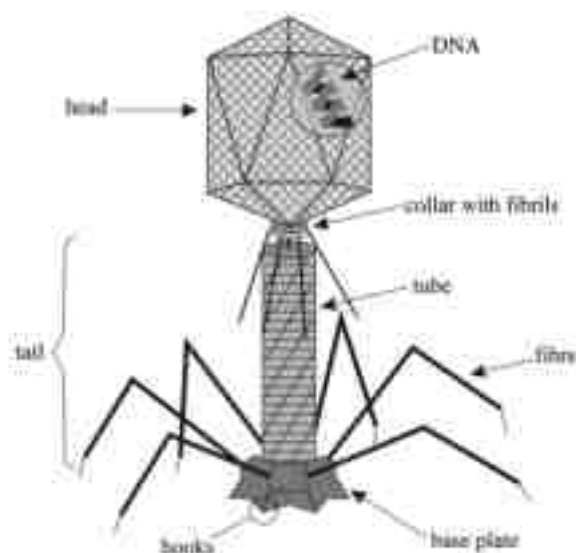


**Figure 11** : Schéma d'un anticorps monoclonal [31]

- la **thérapie par les phages**

La majorité des phages (**Figure 12**) sont spécifiques d'une espèce ou d'une souche particulière. La gamme d'hôtes est déterminée par le type de récepteur bactérien. Après la reconnaissance et l'attachement au récepteur, les phages injectent leur matériel génétique dans la cellule hôte. Les cocktails de phages personnalisés sont créés en testant un isolat bactérien particulier contre une vaste collection de phages, alors que les cocktails de phages fixes ont une composition prédéterminée de phages lytiques et ciblent des espèces bactériennes spécifiques. Par exemple, un cocktail de phages fixes largement utilisé en Europe de l'Est, connu sous le nom d'Intestiphage, est conçu pour cibler environ 23 pathogènes entériques différents. Il a également été démontré que les phages agissent en synergie avec les antibiotiques.

Le **Tableau 4** reprend les différentes thérapies par les phages en recherche et développement.



**Figure 12** : Schéma représentant un bactériophage [32]

**Tableau 4** : Efficacité des thérapies par les phages à différentes étapes de recherche et développement [30]

Phage therapy	Indication	Mechanism of action	Stage	Results of efficacy studies
Recombinant phage lysin malfucase	Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis	Hydrolises the bacterial cell wall and degrades biofilms	Phase II clinical trial as of 2019	A single dose of malfucase co-administered with standard antibiotics to treat MRSA bacteraemia led to a 42.8% higher response rate compared with antibiotics alone [76]
Commercial phage cocktail Pycophage	Treatment of catheter-associated UTIs	This cocktail of phages infects and lyses a variety of uropathogenic bacteria such as Escherichia coli	Phase study preceding clinical trial as of 2018	Following phage instillation via suprapubic catheter for 7 days, bacterial titres decreased by 1-5 log in 6/9 patients who underwent transurethral resection of the prostate [71]
Personalised three-phage cocktail	Disseminated Mycobacterium abscessus	Phages were screened for efficacy against the clinical isolate and genetically modified to optimise lysis	Clinical case report from 2019	Intravenous phage therapy combined with topical phage treatment was associated with surgical wound closure, healing of skin nodules and improved liver function [70]
Fixed phage cocktail	Chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection	A combination of ten bacteriophages specifically infects and lyses P. aeruginosa	Ex vivo experiment as of 2014	Addition of phages to sputum samples from cystic fibrosis patients led to a statistically significant decrease in P. aeruginosa bacterial load [77]
Phage lysin Ply307	Acinetobacter baumannii infection	Hydrolises the bacterial cell wall and degrades the extracellular polymeric matrix of biofilms	In vivo experiment as of 2015	In a murine model of lethal A. baumannii bacteraemia, a single dose of Ply307 resulted in 50% survival in the treatment group compared with 10% in the control group [72]
Phage-delivered CRISPR-Cas9 (pM121-cas9)	S. aureus infection	Cleaves the aph-3 gene conferring resistance to kanamycin	In vivo experiment as of 2014	Mice were colonised with a 1:1 mixture of kanamycin-susceptible/resistant S. aureus. Post-treatment, kanamycin-resistant cells accounted for only 13.4% of the population [78]
Commercial phage cocktail Stafai®	Staphylococcal infections	Phages in Stafai® infect S. aureus bacteria and degrade the endopolysaccharides of biofilms	In vitro experiment as of 2010	A phage concentration of 10 <sup>10</sup> PFU/ml killed both planktonic and biofilm-associated S. aureus cells of several strains after 24 h of treatment [79]
Oligomeric phage lysin PlyB7N-V12C	Staphylococcal and streptococcal infections	Fusing the cell-binding domain of one lysin with the catalytic domain of another broadens the lytic range	In vitro experiment as of 2010	PlyB7N-V12C demonstrated lytic activity against all 25 S. aureus strains tested in addition to other clinically relevant staphylococcal and streptococcal species [80]
Phage-delivered ΦC31(Gsd2b-1)/Gsd-III	Infections with β-lactam resistant bacteria	Induces double-strand breaks in bla <sub>TEM-1</sub> and bla <sub>NDM-1</sub> genes encoding resistance to β-lactams	In vitro experiment as of 2014	Treatment of E. coli containing bla <sub>TEM-1</sub> or bla <sub>NDM-1</sub> plasmids with ΦC31(Gsd2b-1)/Gsd-III resulted in 2-3 log <sub>10</sub> reduction in viable cells without affecting wild-type E. coli [81]
ph-δCas9 (R0-6) CRISPR system	Multidrug-resistant bacteria	Represses the gene for a mobile class I integron that facilitates antibiotic resistance gene transfer	In vitro experiment as of 2020	Following induction of the CRISPR system in E. coli, plasmid-mediated resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole decreased 8- and 13-fold, respectively [81]

Deux types de bactériophages, encadrés en rouge dans le **Tableau 4**, sont à l'étude pour le traitement des EPC et des bactéries multirésistantes.

Il existe aussi des **lipopeptides**, tels que la surfactine et les iturines, produits par certaines bactéries comme *Bacillus subtilis*, qui présentent un fort potentiel contre les bactéries résistantes. Ces molécules,

bien qu'en cours de recherche, offrent une nouvelle voie pour lutter contre les infections multirésistantes. [33] [34]

Chacune des ces nouvelles thérapies offre des avantages tels qu'un ciblage spécifique des pathogènes et une réduction des effets secondaires, mais des défis subsistent, notamment en matière de développement clinique et de viabilité économique.[30]

#### E. La maîtrise des BHRe à l'hôpital

La maîtrise des BHRe à l'hôpital, nécessite une coordination rigoureuse des équipes soignantes et la mise en place de protocoles stricts pour éviter leur propagation. La gestion efficace des BHRe repose sur trois piliers principaux : les précautions mises en place, la protection des patients et la surveillance continue. [27]

Lorsqu'un patient est dépisté positif à une BHRe des mesures spécifiques sont appliquées immédiatement. Le patient est maintenu en mesures complémentaires contact tout au long de son séjour, souvent dans une chambre individuelle pour éviter tout risque de transmission. La **Figure 13** reprend les précautions complémentaires de contact à mettre en place. L'objectif est de limiter les mouvements du patient et éviter les transferts entre services si possible. [35]

 **Précautions Complémentaires**  
**CONTACT**



**Figure 13** : Affiche de signalisation à apposer sur la porte des chambres des patients porteurs BHRé, réalisée par l'équipe EOH du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, rédacteur C. IPPOLITO

Si le patient doit être transféré vers un autre établissement, le service d'hygiène hospitalière se charge de prévenir le centre de soins afin que les mêmes mesures de précaution soient respectées dans la nouvelle structure. Ce service permet une gestion proactive des risques grâce à la surveillance, la notification et la formation des intervenants médicaux. De plus, le service d'hygiène hospitalière assure le suivi d'une cohorte de patients porteurs ou contacts.

En effet, les établissements de santé sont tenus de pratiquer des dépistages des contacts proches du patient dépisté positif pour éviter la propagation de l'infection. Ces mesures sont coordonnées par l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) et s'appuient sur des protocoles définis par des organismes comme l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Au niveau national, l'ARS a mis en place une synthèse régulière sur la gestion des BHRe, visant à fournir un état des lieux de la situation dans chaque région. Dans des zones comme le Bas-Rhin, la surveillance et la coordination entre les EOH des hôpitaux alsaciens sont particulièrement renforcées. La communication fluide entre les établissements permet une meilleure gestion des cas, assurant que les protocoles sont respectés et que les patients infectés ou à risque sont identifiés et isolés rapidement.

L'utilisation des antibiotiques doit également être strictement encadrée pour éviter la sélection de nouvelles souches résistantes. Le bon usage des antibiotiques, associé à des campagnes de sensibilisation auprès des professionnels de santé, constitue une stratégie complémentaire essentielle pour limiter l'apparition et la dissémination des BHRe.[36]

Le suivi épidémiologique au sein de l'hôpital et au niveau régional permet de prévenir les épidémies et de réagir rapidement en cas d'alerte. Les équipes médicales sont formées aux bonnes pratiques d'hygiène et à l'application des mesures préventives, notamment en matière de frottis rectal pour le dépistage, qui est souvent perçu comme invasif par les patients, mais essentiel pour limiter la propagation de ces bactéries résistantes. [37]

## CHAPITRE 4 : Rôle du pharmacien dans la gestion des BHR

### A. Rôle du pharmacien hospitalier

#### a. Gestion des infections nosocomiales

Le rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des infections nosocomiales est multi-facette, alliant expertise en pharmacothérapie, participation aux comités de prévention des infections, et surveillance de l'utilisation des antibiotiques pour limiter la résistance bactérienne.

En effet, il participe à la mise en place de protocoles pour une utilisation rationnelle des antibiotiques, en fonction des résistances bactériennes locales. Il surveille les prescriptions pour s'assurer que les antibiotiques sont prescrits de manière appropriée avec le bon dosage et la bonne durée de traitement. Si le traitement ne lui paraît pas adapté, il fournit des recommandations aux médecins et adapte la thérapie en fonction des résultats de cultures.

Par ailleurs, le pharmacien est membre des comités d'hygiène hospitalière comme le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). Ce comité permet l'élaboration de protocoles d'hygiène, de désinfection, et de gestion des épidémies.

#### b. Sensibilisation du personnel de santé

Le personnel de santé est le premier acteur en contact avec les patients. Par conséquent, il est formé au mieux pour avoir une action préventive contre les infections. L'organisation de sessions de formation périodiques et de sensibilisation pour les soignants sur la gestion des antibiotiques, l'hygiène des mains et l'utilisation des antiseptiques, permet d'améliorer les pratiques de soins et de réduire l'incidence des infections.

Le personnel est impliqué dans la collecte des données et informé de l'analyse de ses données épidémiologiques. Il est important que les soignants connaissent les germes, la fréquence des infections et la résistance aux antibiotiques pour réagir efficacement et à la source. L'idée est de détecter le plus rapidement possible les infections afin de les signaler au plus tôt pour ajuster les stratégies de prévention et de traitement.

Par exemple, Monsieur Y est hospitalisé en service de néphrologie pour une insuffisance rénale. Au cours de son séjour, il présente des symptômes de diarrhée, et un frottis rectal révèle de manière fortuite qu'il est porteur d'une entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC). L'infirmier du service contacte alors l'équipe d'hygiène hospitalière pour signaler ce cas.

Le pharmacien hospitalier de l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) est informé et demande au personnel soignant de mettre en place les différentes mesures de prévention, notamment d'isoler Monsieur Y dans une chambre individuelle et de réaliser des frottis rectaux pour l'ensemble des patients du service de néphrologie.

Le pharmacien coordonne ensuite avec le laboratoire de microbiologie pour qu'un antibiogramme soit effectué. En collaboration avec le médecin, le pharmacien définit la stratégie thérapeutique pour Monsieur Y. L'EOH assure le suivi tout au long de son séjour. Si un transfert vers un autre service ou établissement est nécessaire, l'EOH informera les équipes soignantes en amont pour prévenir toute propagation potentielle de l'infection.

#### c. Veille scientifique

Le pharmacien a également pour objectif de maintenir une veille scientifique afin de rester informé des recommandations et nouveautés scientifiques. Les publications scientifiques, les rapports d'agence de santé comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ou la Haute Autorité de Santé en France sont des méthodes afin de maintenir l'actualité du sujet.

Les mises à jour des lignes directrices apportées par les autorités de santé permettent d'adapter les protocoles hospitaliers et sécuriser les soins optimisant la prise en charge des patients.

La participation à des congrès ou séminaires permet également de partager des expériences avec ses pairs, de découvrir les innovations en matière de thérapie et de prévention, et de s'inspirer des meilleures pratiques.

### B. Rôle du pharmacien d'officine

#### a. Gestion des antibiotiques

Le pharmacien d'officine occupe un rôle en première ligne dans la gestion des antibiotiques, notamment par la délivrance de ces médicaments aux patients. En vérifiant les prescriptions, il s'assure de leur pertinence et de la posologie appropriée, tout en conseillant les patients sur une utilisation correcte afin de réduire le risque de résistance.

De plus, le pharmacien doit se tenir informé des nouveautés médicamenteuses et adapter son discours en conséquence. Il participe à la veille sur les nouveaux antibiotiques, informe ses collègues et patients des options émergentes, et reste attentif aux recommandations des autorités de santé, contribuant ainsi à une meilleure utilisation des antibiotiques et à la lutte contre l'antibiorésistance.

#### b. Sensibilisation des patients sur la prise des antibiotiques

Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans la sensibilisation des patients sur l'antibiorésistance et ses impacts sur la santé. En effet, il a été démontré que l'administration d'antibiotiques augmente significativement la concentration de bactéries résistantes aux glycopeptides (ERG) dans la flore colique, jusqu'à 5 log, tandis qu'à l'arrêt des antibiotiques, cette concentration diminue en 1 à 4 mois. [21]

Ainsi, les patients porteurs d'une quantité plus importante de bactéries ERG vont contaminer plus leur environnement et transmettre ces bactéries ERG à d'autres patients. Même si ces derniers patients présentent une colonisation moindre, la prise ultérieure d'antibiotiques pourrait réactiver l'épidémie en favorisant la prolifération des ERG.

C'est pourquoi, il est important que le pharmacien informe régulièrement les patients sur les risques liés à l'usage inapproprié des antibiotiques et les sensibilise à une prise responsable de ces traitements. Lors de la dispensation, le pharmacien doit s'assurer que le patient a bien compris son traitement et les enjeux associés.

De plus, l'un des moyens efficaces pour réduire les prescriptions inutiles d'antibiotiques est la réalisation de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) en officine. Ces tests permettent de déterminer si une infection, souvent respiratoires comme les angines, est d'origine virale ou bactérienne. En cas de résultat positif, un traitement antibiotique est justifié. Si le test est négatif, il s'agit vraisemblablement d'une infection virale, pour laquelle les antibiotiques ne sont pas indiqués. Ces tests contribuent à une meilleure gestion des antibiotiques, à promouvoir l'antibiogouvernance en médecine de ville et à limiter le développement de résistances bactériennes.[38]

#### c. Formation aux nouveaux ATB

Lors de la réception d'un nouvel antibiotique et avant même sa commercialisation, le pharmacien reçoit le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice patient. De plus, il est formé spécifiquement par le laboratoire et les délégués pharmaceutiques pour expliquer le mécanisme d'action, l'indication et les particularités du médicament. Par la suite, le pharmacien est amené à consulter des bases de données professionnelles comme Vidal, Thériaque et des articles scientifiques pour approfondir les connaissances sur le nouveau médicament.

Une fois l'antibiotique commercialisé, le pharmacien l'intègre dans son logiciel de gestion officinale et forme l'équipe. Le pharmacien joue également un rôle de pharmacovigilance, il doit recueillir tous les retours des patients, les effets secondaires et/ou les difficultés rencontrées.

Le pharmacien développe en continue son parcours de formation soit liées à des nouvelles classes thérapeutiques ou à des évolution de textes comme la Pharmacopée Européenne.



## C. Rôle du pharmacien industriel

### a. Gestion du risque de contamination des lignes de production

Le pharmacien industriel aura un rôle dans la maîtrise de la contamination au sein des lignes de production pharmaceutique et la prévention de la propagation des agents infectieux. Ce rôle inclut des responsabilités dans le contrôle environnemental, la surveillance microbiologique, et la gestion des risques liés aux opérateurs.[39]

Le pharmacien industriel doit s'assurer que la production de médicaments se déroule dans un environnement aseptique, où le risque de contamination par des agents pathogènes est minimisé. Cela nécessite une validation stricte des processus de nettoyage et de désinfection des lignes de production, ainsi que la mise en place de protocoles rigoureux pour maintenir des conditions stériles.

Le pharmacien doit assurer la mise en place d'un programme de surveillance adapté à la flore microbienne locale, en tenant compte des agents pathogènes spécifiques à l'environnement de production. Cette surveillance implique des prélèvements réguliers d'échantillons d'air, de surfaces et d'eau, afin de détecter la présence de micro-organismes. Les résultats sont ensuite utilisés pour ajuster les mesures de contrôle et assurer un environnement exempt de contamination.

Les opérateurs constituent le vecteur principal d'introduction de nouveaux agents infectieux dans l'environnement de production. C'est pourquoi, des protocoles stricts d'habillement et de désinfection sont en place. Le pharmacien est responsable de former et sensibiliser le personnel sur les bonnes pratiques d'hygiène pour éviter d'introduire ou de propager des agents infectieux dans les zones sensibles. [40]

### b. Développement de nouveaux antibiotiques

Avec la montée en puissance des bactéries multi-résistantes (BMR) et l'épuisement des options thérapeutiques traditionnelles, les enjeux pour les entreprises pharmaceutiques et la recherche sont considérables. Produire de nouvelles molécules capables de vaincre ces résistances est un défi qui nécessite l'innovation et une coopération interdisciplinaire, notamment avec l'aide de la biotechnologie. [33]

Le pharmacien industriel collabore avec les équipes de R&D pour explorer de nouvelles stratégies moléculaires et tester de nouveaux composés capables de contourner ces résistances. La biotechnologie joue un rôle central dans le développement des nouveaux antibiotiques. Elle permet d'exploiter des technologies avancées pour découvrir de nouvelles molécules, en particulier des peptides antimicrobiens, les bactériocines, [41] ou des antibiotiques issus de micro-organismes comme

les champignons ou les bactéries marines. En utilisant des techniques de modélisation moléculaire, il est possible de concevoir des antibiotiques plus ciblés, capables de contourner les mécanismes de résistance des bactéries. Ces approches permettent d'explorer des stratégies alternatives aux antibiotiques classiques, comme l'utilisation de bactériophages ou des inhibiteurs d'enzymes résistantes.

## CHAPITRE 5 : Questionnaire / Étude de terrain

### A. Matériels et méthodes

#### a. Objectifs

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir des informations sur l'impact des BHRé dans le quotidien des pharmaciens.

#### b. Champs d'application

Le questionnaire se focalise spécialement sur la totalité de la profession. Ce questionnaire a été envoyé à la fois à des pharmaciens hospitaliers mais également à des pharmaciens officinaux et industriels.

#### c. Recueil des réponses

Le recueil des réponses a été effectué via un questionnaire au format Google Form à réponses ouvertes.

### B. Résultats

Le questionnaire est composé de 5 questions. Le nombre de répondants est de 17 personnes. L'analyse des résultats synthétise les réponses données. Leur interprétation se fera dans la partie discussion.

#### Question n°1 : “Quelle est votre profession ?”

Cette question permet de cibler le public répondant aux questions et d'avoir une idée si les personnes étaient amenées à être confrontées à ce sujet dans leur quotidien.

Sur les 17 répondants il y avait 6 médecins, 5 pharmaciens hospitaliers, 5 infirmiers et 1 pharmacien industriel.

#### Question n°2 : “D'après votre formation initiale et votre expérience terrain que savez-vous des BHRé ?”

Cette question permet de sonder les connaissances des répondants et voir si on retrouve les connaissances détaillées dans les chapitres 1 et 2. Les réponses se rejoignent sur la définition des bactéries hautement résistantes émergentes, de leur caractère épidémique, et transmissible par manuportage. Leur résistance aux antibiotiques et l'impasse thérapeutique sont des idées qui reviennent dans plusieurs réponses également. Le côté problématique de traitement en jeu pour la santé publique est aussi revenu dans les réponses. Sur les 17 réponses, une seule ne connaissait pas les BHRé.

Question n°3 : “ Dans votre métier, listez vos rôles et missions au quotidien face au BHRe ?”

Cette question permet de voir le rôle de chacun face à ce sujet. Avec l'ensemble des réponses, 3 missions clés ressortent des témoignages.

La première mission concerne la **transmission des précautions et le suivi des patients**. La formation du personnel soignant sur les précautions à prendre tel que l'hygiène des mains, la gestion des excréta, du matériel et des dépistages à effectuer est une des missions quotidiennes. Le respect de ces règles d'hygiène empêche la transmission des BHRe. L'explication des recommandations au personnel permet d'améliorer la prise en charge et le dépistage des patients porteurs de BHRe, et d'assurer le suivi des patients contacts. Le suivi des patients fait également partie des missions en transmettant les statuts des patients aux organismes de santé compétents (CPIAS, ARS).

La deuxième mission qui revient souvent concerne l'**analyse pharmaceutique et le bon usage des antibiotiques**. Certains membres du questionnaire sont responsables de promouvoir le bon usage des antibiotiques en formant le personnel médical et les patients. Ils proposent des solutions pour optimiser et adapter l'antibiothérapie et éviter le développement de résistances, comme l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit, l'ajustement des dosages, et la durée de traitement adaptée.

La troisième mission concerne la **participation aux réunions et aux comités contre les infections nosocomiales et la gestion de crise BHRe**. Ces réunions permettent de coordonner les actions avec les autorités de santé et entre régions.

Question n°4 : “Quelles sont les innovations dans les méthodes de dépistage et de thérapies que vous connaissez ou que vous déployez pour les EPC et les ERG ?”

Cette question explore la possibilité d'innovations dans ce domaine et leur application pratique. Parmi les 17 répondants, seuls 6 ont fourni des réponses, tandis que les 11 autres ne connaissaient pas ou n'étaient pas informés des nouveautés.

Les réponses ont mis en avant l'utilisation du frottis rectal et de la PCR pour le dépistage des patients porteurs et contacts. Une thérapie n'est instaurée qu'en présence de signes cliniques. Pour la prise en charge, la création d'une unité dédiée aux patients porteurs de BHRe, avec un personnel spécialisé, est suggérée en période d'épidémie, afin de centraliser les données et de faciliter la transmission des informations entre établissements de santé. Une meilleure informatisation du suivi des patients est également proposée.

Enfin, des innovations en matière d'antibiothérapie, telles que des campagnes de sensibilisation et des conseils de prescription, sont recommandées pour améliorer les pratiques dans ce domaine.

Question n°5 : “Au quotidien, quelles difficultés rencontrez-vous avec les EPC et les ERG ? (relations humaines entre patients/collègues, techniques, pratiques)”

Cette question permet de mettre en avant les difficultés terrains rencontrées. Une des principales difficultés concerne les traitements antibiotiques qui sont souvent compliqués à mettre en place car il y a un nombre limité de solutions thérapeutiques disponibles. Par conséquent, cela prolonge la durée de séjour des patients à l'hôpital et nécessite un suivi rigoureux des stocks de médicaments, souvent limités, par les pharmaciens.

Une des difficultés concerne l'isolement des patients. Bien que nécessaire, cela peut entraîner des incompréhensions et des sentiments de discrimination chez les patients et leurs proches, compliquant l'accès à certains examens et les transferts entre services. Par ailleurs, l'aspect anxiogène du dépistage par frottis rectal pour les patients, souvent perçu comme invasif, et parfois refusé, en raison d'une incompréhension de son utilité.

Une des difficultés concerne les services hospitaliers qui ne comprennent pas toujours les recommandations en place, ce qui peut mener à des erreurs dans la prise en charge et potentiellement à des transmissions croisées, voire à des épidémies. Par ailleurs la mise en application des précautions complémentaire de contact est mentionnée comme chronophage avec un manque de ressources humaines et de temps pour assurer une mise en œuvre adéquate. Il est également relevé que les soignants sous-estiment souvent le risque de transmission des BHRe, ce qui est aggravé par une méconnaissance générale du problème. Certains services se trouvent parfois démunis face à des épidémies, et la prescription d'antibiotiques adaptés est un processus long et complexe, entravant la mise en isolement rapide et appropriée des patients.

## **Discussion**

La gestion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), en particulier les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), constitue un défi majeur, tant dans les hôpitaux que dans l'industrie pharmaceutique. L'analyse croisée de la littérature et des données issues du questionnaire révèle des divergences notables dans la perception et la gestion des risques associés à ces infections.

Selon la littérature scientifique, la gestion des infections en milieu hospitalier présente un niveau de risque plus élevé, notamment en raison des interactions directes avec des agents pathogènes, et de la vulnérabilité des patients immunodéprimés. Elle met en avant l'importance d'un suivi rigoureux des patients infectés par des BHRe pour prévenir la propagation des épidémies.

Toutefois, les données de terrain montrent que, bien que les professionnels de santé soient conscients des risques, la mise en œuvre systématique des mesures de précaution, telles que l'isolement des patients, est difficile. Cette complexité est due à divers facteurs, notamment le manque de formation spécifique du personnel, l'insuffisance de chambres individuelles et les ressources humaines limitées. Ces contraintes rendent l'application des protocoles de contrôle des infections plus compliquée.

Bien que la littérature fournisse des recommandations claires sur la communication des risques et la mise en œuvre de ces mesures, dans la réalité, les contraintes de temps et de ressources prennent souvent le dessus. La banalisation de ces infections découle fréquemment du manque de temps et de moyens, les soignants étant confrontés à des pressions logistiques considérables. Cette situation est aggravée par une sensibilisation insuffisante des professionnels et des patients à la gravité des infections à BHRe, ce qui peut conduire à une sous-estimation du problème.

En ce qui concerne le dépistage, les patients ne sont pas toujours réceptifs à la détection des BHRe, notamment à cause du caractère invasif de la méthode de détection et d'une mauvaise connaissance des enjeux. Cela complique encore davantage la gestion préventive de ces infections. En effet, dans la littérature, il n'existe pas d'amélioration de méthode de dépistage qui serait à mon sens essentiel pour rendre la méthode plus acceptable et moins invasive et encourager le patient afin de détecter au plus tôt l'infection et limiter la propagation de ces bactéries résistantes.

Actuellement, l'antibiothérapie reste le principal traitement disponible sur le terrain. Bien que des traitements innovants contre les EPC suscitent un intérêt croissant, ils en sont encore à un stade précoce de développement. La littérature souligne la nécessité de prêter une attention particulière à ces

bactéries, car les options thérapeutiques actuelles sont limitées et des solutions nouvelles doivent être trouvées. Cependant, sur le terrain, ces avancées sont perçues comme lointaines et souvent inaccessibles aux professionnels de santé, qui continuent de faire face à des contraintes pratiques au quotidien.

La bibliographie et les données de terrain s'accordent pour dire que les EPC sont les bactéries les plus couramment rencontrées en milieu hospitalier. Cela est principalement dû à l'utilisation prolongée et généralisée des antibiotiques bêta-lactamines, qui sont parmi les plus anciens et les plus prescrits. En conséquence, ces bactéries ont eu davantage de temps pour développer des résistances.

À l'inverse, les ERG affectent un nombre de patients plus réduit, probablement en raison d'une moindre exposition à des antibiotiques comme les glycopeptides.

De mon point de vue, il est essentiel de renforcer la veille scientifique dans ce domaine afin de rester à jour sur les nouvelles approches thérapeutiques et les mesures de gestion des infections. Une sensibilisation accrue des professionnels de santé aux nouvelles molécules en cours de développement, ainsi que des formations plus approfondies aux patients sur les pratiques de prévention des infections à BHRe, seraient bénéfiques pour améliorer leur prise en charge et les impliquer dans leur guérison.

Le patient doit être placé au cœur de son parcours de soins, en étant pleinement acteur, plutôt que de le subir passivement.

## Conclusion et perspectives

En conclusion, les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) représentent une menace croissante pour la santé publique, touchant un nombre toujours plus important de patients chaque année. Pour limiter leur propagation, il est essentiel de promouvoir le dépistage régulier par frottis rectal, de renforcer les mesures d'hygiène et d'isolement et de sensibiliser les patients et le personnel de santé. Bien que de nouveaux traitements soient en cours d'étude, les stratégies thérapeutiques actuelles reposent principalement sur des protocoles antibiotiques.

À l'hôpital, le pharmacien joue un rôle central dans la gestion de ces infections, assurant le suivi des traitements et la prévention des épidémies. En officine, le pharmacien sensibilise les patients aux risques liés à l'utilisation inappropriée des antibiotiques. En industrie, le pharmacien veille à limiter la contamination des chaînes de production et participe selon son domaine d'expertise au développement de nouveaux traitements.

À mon sens, ce sujet reste encore insuffisamment exploré, malgré la menace qu'il représente. Les pharmaciens sont confrontés à de nouveaux défis liés à ces résistances, car les options thérapeutiques actuelles se révèlent souvent inefficaces.

Pour l'avenir, je souhaite que des solutions soient développées, notamment des méthodes de dépistage moins invasives afin d'encourager un diagnostic précoce. J'attends également une meilleure communication de la part des autorités de santé, afin de sensibiliser davantage tant les patients que les professionnels de santé. Ces derniers, confrontés à un système de santé surchargé et sous pression, doivent souvent faire des compromis qui les empêchent de mettre en œuvre toutes les recommandations, faute de temps et de ressources.

Il est également crucial de renforcer la sensibilisation autour de l'antibiorésistance. Le fait que les professionnels de santé aient encore aujourd'hui peu de solutions alternatives aux antibiotiques face à ces infections est alarmant. Ce problème reste trop superficiel au sein de la population et des instances de santé publique, en partie parce que les traitements potentiels sont encore à des stades précoces de développement.

Dans un contexte où la technologie, et notamment l'intelligence artificielle, progresse rapidement, je trouve que nous sommes encore en retard en ce qui concerne les traitements disponibles pour les professionnels de santé.

J'attends des nouvelles technologies qu'elles permettent de faire émerger des techniques de détection plus sensibles et spécifiques, afin de prendre une longueur d'avance sur la lutte contre les Bactéries Hautement Résistantes émergentes.



## Bibliographie

- [1] « Antimicrobial resistance ». Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [2] M. Abbas, A. Cherkaoui, C. Fankhauser, S. Harbarth, et J. Schrenzel, « Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse », *Rev Med Suisse*, vol. 338, n° 16, p. 882-889, avr. 2012.
- [3] M. Wolff, M.-L. Joly-Guillou, et O. Pajot, « Les carbapénèmes », *Réanimation*, vol. 18, p. S199-S208, sept. 2009, doi: 10.1016/S1624-0693(09)75318-6.
- [4] E. Masson, « Entérobactéries », EM-Consulte. Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/60989/enterobacteries>
- [5] M. McClelland *et al.*, « Complete genome sequence of Salmonella enterica serovar Typhimurium LT2 », *Nature*, vol. 413, n° 6858, p. 852-856, oct. 2001, doi: 10.1038/35101614.
- [6] L. Abramowicz, M. Gerard, D. Martiny, M. Delforge, S. De Wit, et D. Konopnicki, « Infections due to carbapenemase-producing bacteria, clinical burden, and impact of screening strategies on outcome », *Med. Mal. Infect.*, vol. 50, n° 8, p. 658-664, nov. 2020, doi: 10.1016/j.medmal.2019.12.011.
- [7] « Les autres antibiotiques », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles/autres-antibiotiques.html>
- [8] « Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ». Consulté le: 14 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ottawahospital.on.ca/fr/qualite-et-securite/prevention-et-contrôle-des-infections/rapport-sur-les-indicateurs/enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc/>
- [9] « Résistance aux antibiotiques ». Consulté le: 22 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
- [10] D. González, E. Gallagher, T. Zúñiga, J. Leiva, et A. I. Vitas, « Prevalence and characterization of  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy human carriers », *Int. Microbiol. Off. J. Span. Soc. Microbiol.*, vol. 23, n° 2, p. 171-177, mai 2020, doi: 10.1007/s10123-019-00087-z.
- [11] « ERV (Entérocoques résistants à la vancomycine) », Gouvernement du Québec. Consulté le: 3 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/enterocoque-resistant-vancomycine-erv>
- [12] K. Sae-lim, S. Kaewsuwan, A. Tani, et S. Maneerat, « Physical, biochemical and genetic characterization of enterocin CE5-1 produced by Enterococcus faecium CE5-1 isolated from Thai indigenous chicken intestinal tract », *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, vol. 37, p. 299-307, mai 2015.
- [13] « Enterococcus faecium (Edition 2023).pdf ». Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Enterococcus%20faecium%20\(Edition%202023\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Enterococcus%20faecium%20(Edition%202023).pdf)
- [14] E. Masson, « Entérocoques », EM-Consulte. Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1630483/enterocoques>
- [15] V. Cattoir et R. Leclercq, « Les entérocoques résistants aux glycopeptides », *médecine/sciences*,

vol. 26, n° 11, Art. n° 11, nov. 2010, doi: 10.1051/medsci/20102611936.

- [16] C. Delamare *et al.*, « Épidémie en réanimation médicochirurgicale d'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) avec cocirculation de deux clones différents », *Pathol. Biol.*, vol. 56, n° 7, p. 454-460, nov. 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2008.07.034
- [17] X. Qin *et al.*, « Complete genome sequence of *Enterococcus faecium* strain TX16 and comparative genomic analysis of *Enterococcus faecium* genomes », *BMC Microbiol.*, vol. 12, n° 1, p. 135, juill. 2012, doi: 10.1186/1471-2180-12-135.
- [18] C. A. Arias et B. E. Murray, « The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 10, n° 4, p. 266-278, avr. 2012, doi: 10.1038/nrmicro2761.
- [19] « Nordmann et Carrer.pdf ».
- [20] M. L. Faron, N. A. Ledebøer, et B. W. Buchan, « Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in the Health Care Setting », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 54, n° 10, p. 2436-2447, oct. 2016, doi: 10.1128/JCM.00211-16.
- [21] « brochure\_prise\_en\_charge-ERG.pdf ». Consulté le: 25 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ch-haguenau.fr/laboguide/images/Documents\\_annexes/brochure\\_prise\\_en\\_charge-ERG.pdf](https://www.ch-haguenau.fr/laboguide/images/Documents_annexes/brochure_prise_en_charge-ERG.pdf)
- [22] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le: 22 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021\\_18-19\\_5.html#](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_5.html#)
- [23] G. L. French, « Enterococci and vancomycin resistance », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 27 Suppl 1, p. S75-83, août 1998, doi: 10.1086/514910.
- [24] A. Bouvet et G. Couvry, « Identification des entérocoques en microbiologie clinique », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 24, p. 132-140, févr. 1994, doi: 10.1016/S0399-077X(05)80296-3.
- [25] « Entérobactéries productrices de carbapénémase (CRE ou EPC) | HPCi ». Consulté le: 14 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/ent%C3%A9robact%C3%A9ries-avec-carbap%C3%A9n%C3%A9mase-cre-ou>
- [26] L. Poirel, L. Dortet, et P. Nordmann, « Diagnostic of carbapenemases: detection and characterisation », *Lett. Infect.*, vol. 28, p. 128-132, juill. 2013.
- [27] HCSP, « Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, juill. 2013. Consulté le: 26 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
- [28] « Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015 », 2016.
- [29] « conf-1-mercredi-03-dr-dinh.pdf ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-avril-2019/mercredi-03-04-2019/conf-1-mercredi-03-dr-dinh.pdf>
- [30] L. M. Streicher, « Exploring the future of infectious disease treatment in a post-antibiotic era: A comparative review of alternative therapeutics », *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 24, p. 285-295, mars 2021, doi: 10.1016/j.jgar.2020.12.025.
- [31] « Services d'humanisation des anticorps monoclonaux », ProteoGenix. Consulté le: 9 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.proteogenix.science/fr/anticorps-therapeutiques/humanisation-anticorps-monoclonaux/>

- [32] B. Tokarz-Deptuła, J. Śliwa-Dominiak, M. Adamiak, T. Deptuła, M. Nowak, et W. Deptuła, « *Review paper* Application of bacteriophages – selected data », *Cent. Eur. J. Immunol.*, vol. 36, n° 2, p. 87-91, 2011.
- [33] I. Berger et Z. G. Loewy, « Antimicrobial Resistance and Novel Alternative Approaches to Conventional Antibiotics », *Bacteria*, vol. 3, n° 3, Art. n° 3, sept. 2024, doi: 10.3390/bacteria3030012.
- [34] K. P. Sreelakshmi, M. Madhuri, R. Swetha, V. Rangarajan, et U. Roy, « Microbial lipopeptides: their pharmaceutical and biotechnological potential, applications, and way forward », *World J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 40, n° 4, p. 135, mars 2024, doi: 10.1007/s11274-024-03908-0.
- [35] C. Suetens *et al.*, « Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017 », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 23, n° 46, p. 1800516, nov. 2018, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
- [36] « Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- [37] « Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789241509763>
- [38] C. Pages, T. Fraisse, C. Mourlan, V. Le Moing, et A. Sotto, « Évaluation de l'utilisation par les médecins généralistes d'une plaquette sur le bon usage des antibiotiques à destination des patients », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 47, n° 4, Supplement, p. S48-S49, juin 2017, doi: 10.1016/j.medmal.2017.03.120.
- [39] « Contamination : Analyse microbienne pour prévenir les risques », A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/analyse-de-la-charge-microbienne-en-temps-reel-pour-prevenir-les-risques-d-e-contamination-et-mieux-controler-les-procedes/>
- [40] « 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- [41] E. Meade, M. A. Slattery, et M. Garvey, « Bacteriocins, Potent Antimicrobial Peptides and the Fight against Multi Drug Resistant Species: Resistance Is Futile? », *Antibiotics*, vol. 9, n° 1, Art. n° 1, janv. 2020, doi: 10.3390/antibiotics9010032.

## **Annexes**

### Annexe 1 : Résultats du questionnaire

#### **1. Quelle est votre profession ?**

Médecin - 6 réponses

Pharmacien hospitalier - 5 réponses

Infirmier - 5 réponses

Pharmacien industriel - 1 réponse

#### **2. D'après votre formation initiale et votre expérience terrain que savez-vous des BHRe ?**

Les BHRe sont un problème majeur de santé publique et peuvent conduire à long terme à une impasse thérapeutique. Elles évoluent sous forme sporadique ou épidémique et la prévalence est actuellement en augmentation. L'enjeu majeur de santé publique est de limiter la transmission croisée pour éviter que cela ne devienne épidémique ou endémique. Données du Rapport "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data" de l'ECDC: pour les EPC, moins de 1% des isolats cliniques d'entérobactéries sont résistants aux carbapénèmes pour les ERG, 0,5% des isolats cliniques d'*Enterococcus faecium* sont résistants aux glycopeptides

Bactérie Hautement Résistante émergente = résistante aux antibiotiques Mécanisme de résistance transmissible à d'autres bactéries La transmission croisée par manuportage, par l'environnement de ces BHRe expose les autres patients. Portage digestif. Le problème : le risque d'impasse thérapeutique en cas d'infection bactérienne = problème de santé publique

Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes : bactéries du tube digestif présentant des mutations génétiques leur conférant des résistances à différentes familles d'antibiotiques. Ces mécanismes de résistance peuvent se transférer d'une bactérie à l'autre. De plus, ces résistances sont assez récentes, d'où le terme "émergentes"

Elles sont en augmentation ces dernières années et mènent à un risque d'impasse thérapeutique et une augmentation du taux de mortalité. Pour lutter contre les BHRe, il est important de suivre les recommandations de l'EOH (hygiène des mains, isolement du patient concerné...) et de suivre les règles de bon usage de l'antibiothérapie.

Ce sont des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques, émergentes en France, pour lesquelles des mesures spécifiques sont mises en place en établissement de santé, afin de limiter leur diffusion, notamment celles en provenance de l'étranger et à partir de patients à risque.

ce sont des bactéries qui développent un mécanisme de résistance aux antibiotiques et qui posent des difficultés en termes de traitement lorsqu'elles sont responsables d'infections.

Ce sont des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques et émergentes. C'est un problème de santé publique car on en identifie de plus en plus, notamment venant de l'étranger.

Bactéries hautement résistantes aux ATB émergentes. responsables d'épidémies en service. Portage digestif en majorité, plusieurs mécanismes de résistances,....

Pendant l'externat, des connaissances « superficielles » comme l'efficacité du SHA sur les BHRe et la vie en service avec les PCC adéquats à mettre en place.

Entérobactéries qui ont une résistance aux ATB de spectre large utilisés en seconde ligne, ce qui restreint les ATb disponible pour traiter le patient

Bactéries commensales possédant une haute résistance à de nbx antibiotiques cette résistance étant transmissible à d'autres souches

C'est une bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergentes pouvant être la cause de graves infections.

Ceux sont des bactéries commensales du système digestif difficile de traitement dû à leur bactériorésistance

bactérie hautement résistante aux antibiotiques. pouvant être présente sur la peau, les muqueuses.

émergence, antibiothérapie non adaptée, cas importés

problème clinique en augmentation

rien

### **3. Dans votre métier, listez vos rôles et missions au quotidien face au BHRé ?**

Transmettre aux équipes soignantes qui prennent en charge les patients porteurs de BHRé les précautions à prendre : hygiène des mains, gestion des excréta, gestion de l'environnement et du matériel partagé + les dépistages à réaliser. Informer les équipes accueillant des patients rapatriés de pays étrangers de la mise en place des précautions complémentaires contact et d'effectuer des dépistages. Identifier les patients porteur ou contact et assurer le suivi des patients. Transmission des statuts des patients porteurs de BHRé aux CPIAS +ARS

Membre de la Commission des Anti-infectieux, mon rôle est de contribuer au bon usage des antibiotiques dans l'établissement. Les missions peuvent être la révision des protocoles, l'analyse pharmaceutique ciblée sur l'antibiothérapie, la formation des internes de pharmacie et de médecine. La réalisation d'audit permet de mesurer le niveau de conformité et de mettre en lumière les actions menées.

Proposer des solutions pour tendre vers le bon usage des antibiotiques avec une optimisation de l'antibiothérapie pour éviter le développement de nouvelles résistances : antibiotique de spectre le plus étroit possible, posologie adaptée selon l'antibiogramme (standard ou forte), durée de l'antibiothérapie adaptée... Suivi et réévaluation de l'antibiothérapie avec les médecins.

Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRé) en situation épidémique. Participation aux: - réunions du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) de l'établissement - réunions du COPIL institutionnel de gestion de la crise BHRé (en présence de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et du Centre de Prévention des Infections Associés aux Soins (CPIAS) Grand Est)

Analyse pharmaceutique : Veiller au respect de l'indication des ATB et la durée des prescriptions pour éviter l'apparition de souches résistantes, discussion avec les médecins pour désescalader les ATB Respect des règles d'hygiène et précautions contact en cas lors de la visite dans la chambre des patients porteurs

Donner les recommandations au personnel paramédical quant à la prise en charge et au dépistage de patients porteurs de BHRé, suivre le dépistage des patients contacts lors de mes permanences si j'ai des appels les concernant

Détection et suivi des nouveaux cas, des cas connus et des contacts. Conseils pour la mise en place des mesures d'hygiène pour faire barrière à la transmission des BHRé.

bon usage des antibiotiques pour limiter l'antibiorésistance respect des mesures d'hygiène dans les services et au contact des patients

information sur les précautions à prendre, information sur les types de prélèvements et le nombre de prélèvements à faire

empêchez la transmission directe ou indirecte de ces micro-organismes d'une personne à l'autre ou vers son environnement

Quality Specialist - Projet en cours sur la lutte en ville contre l'AMR en général, non spécifiquement contre les BHRé

Adaptation des antibiothérapies, respect des procédures de prise en charge des patients (FR, cas contact...)



Recensement et transmission aux médecins en charge du suivi. Réalisation de dépistage.

dépistage, éviter la transmission croisée et la diffusion épidémique

diagnostic, traitement, préservation de l'écologie bactérienne

Enregistrement des nouveaux cas et suivi des cas connus

aucun

**4. Quelles sont les innovations dans les méthodes de dépistage et de thérapies que vous connaissez ou que vous déployez pour les EPC et les ERG ?**

Actions à mettre en oeuvre au niveau national : Élargissement des conditions de dépistage de patients à risque à l'admission Indication des techniques de PCR pour le dépistage des patients contact selon les situations Modalités de surveillance d'un patient porteur de BHRé Modalités de surveillance d'un patient contact suivant 3 niveaux de risque de devenir porteur, en ciblant le dépistage des contacts à risque élevé Conditions de mise en place d'une unité de regroupement de patients porteurs de BHRé avec du personnel paramédical dédié en conditions épidémiques ou non Analyse de risque de transmission croisée Conditions de transport des patients porteurs de BHRé et leurs contacts Bon usage des antibiotiques chez les patients porteurs de BHRé et leurs contacts Règles éthiques de mise en oeuvre des recommandations Cahier des charges pour une informatisation de la détection et de l'alerte vers l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) des patients à risque.

Mis en place des précautions complémentaires contact Dépistage des patients porteurs, contact, et en provenance de l'étranger Centralisation des données et transmission des patients identifiés inter-établissements de santé Lutte contre l'antibio résistance = dispositif

de conseil de prescription médicale, campagne de sensibilisation de la population et des professionnels de santé ....

Le dépistage se fait le plus souvent sur frottis rectal, et plus rarement la bactérie peut être retrouvée sur des prélèvements cliniques réalisées devant la présence de symptômes. La PCR ou l'ICT sont des techniques utilisées au laboratoire pour identifier ces bactéries.

identifier les facteurs de risque, dépister les patients à risque et les patients contact; en ville limiter l'antibiorésistance en limitant les prescriptions d'antibiotiques

Pas de connaissance sur les innovations sur les BHRé, plus sur ID+AST méthodes en de plus en plus rapide (45min pour chacun, dépendant de la bactérie/résistance)

Je n'en ai pas la connaissance car cela ne relève pas de mes fonctions d'infirmière hygiéniste

Pas concernée directement. Connaissance d'utilisation de technique comme la PCR et l'ICT.

dépistages : FR / thérapies uniquement si signes cliniques sinon gestes barrières

Utilisation des nouveaux ATB : zerbaxa et zavicefta

Pas de connaissance

je ne sais pas

ne sais pas

aucune idée

ne sait pas

ras

NA

?

**5. Au quotidien, quelles difficultés rencontrez-vous avec les EPC et les ERG ? (relations humaines entre patients/collègues, techniques, pratiques)**

Optimisation des traitements antibiotiques parfois compliquée avec parfois peu de solutions thérapeutiques disponibles, prolongation de la durée de séjour du patient et nécessité de suivi de l'approvisionnement par le pharmacien pour les antibiothérapies de dernières intentions parfois (car peu de stock à l'hôpital (et parfois contingentés)).

mise en isolement des patients possiblement source de difficultés de compréhension pour le patient et son entourage et source de "discrimination" dans leur prise en charge avec plus grandes difficultés à l'obtention e certains examens ou aux transferts interservices

Les services accueillant des patients porteurs ne comprennent pas toujours les recommandations en place, ce qui peut être source d'erreur dans la prise en charge et entraîner in fine des transmissions croisées avec d'éventuelles épidémies

La mise en place effective des PCC pour tous les patients en nécessitant (cas et contacts).  
Recommandations du HCSP pas toujours applicables en pratique. Compliance de certains services aux PCC et aux dépistages. Suivi chronophage.

peut être anxiogène pour le patient, le frottis rectal est un acte considéré par les patients comme invasif, refus des patients de se faire dépister, incompréhension de leur part de l'intérêt de participer au dépistage

Incompréhension de l'impact « réel » de ces BHR de la part des soignants. Sous-estimation du risque de transmission. Services parfois démunies face à certaines épidémies.

Difficulté dans le choix de l'antibiotique lorsqu'on est face à une bactérie résistante pour laquelle il n'y a plus beaucoup d'alternative thérapeutique possible

Pas très concerné. nécessité de porter des équipements de protection supplémentaires pour éviter les transmissions. équipement à usage unique, pas écologique

processus plus long pour prescrire des antibiotiques adaptés, mise en isolement des patients

Grand nombre de patients à dépister et à suivre pour les éventuelles négativations

adaptation antibiothérapie, précautions complémentaires contact mal appliquées

Problème d'oubli de réalisation du frottis rectal recherche ERG/EPC,

Gestion des épidémies, mauvaises pratiques à identifier et corriger

Manque de ressources, de temps et de personnels formés

N/A comme industriel et pas spécialisé sur les BHRe

la méconnaissance du problème

je n'y suis pas confrontée..

Nom : MENSAH-NYAGAN

Prénom : Marie

Née le 12 Juin 1998 à Rouen

LES BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES ÉMERGENTES :  
LEUR INFLUENCE SUR LA SANTÉ PUBLIQUE ET LES NOUVEAUX ENJEUX POUR LE  
PHARMACIEN

Date et lieu de la soutenance : 22 novembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° ordre :

RÉSUMÉ :

Ce manuscrit expose l'ampleur de la problématique des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) en milieu hospitalier et souligne le rôle du pharmacien dans leur gestion. Les Entérobactéries productrices de Carbapénèmases (EPC) et les Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), sont des bactéries résistantes aux antibiotiques classiques et posent de grands défis en termes de contrôle de propagation et de stratégies thérapeutiques. La littérature souligne l'importance d'un suivi rigoureux des patients en milieu hospitalier afin de prévenir les épidémies. Cependant, les contraintes du système de santé compliquent souvent la prise en charge optimale de ces patients. Actuellement, l'antibiothérapie est la principale solution disponible. La sensibilisation des patients et du personnel de santé reste un levier essentiel pour optimiser la gestion des BHRe et impliquer activement le patient dans son parcours de soins.

ABSTRACT :

This manuscript outlines the extent of the problem of emerging Highly Resistant Bacteria in the hospital environment, and highlights the role of the pharmacist in their management. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) and Glycopeptide-resistant Enterococci (GRE) are bacteria resistant to conventional antibiotics, and pose major challenges in terms of controlling their spread and therapeutic strategies. The literature underscores the importance of rigorous patient monitoring in hospitals to prevent epidemics. However, the constraints of the healthcare system often complicate optimal management of these patients. Currently, antibiotic therapy is the main solution available. Raising awareness among patients and healthcare staff remains an essential lever for optimizing BHRe management and actively involving patients in their care.

MOTS – CLÉS :

Entérobactéries productrices de carbapénèmases – Entérocoques résistants aux glycopeptides –  
dépistage – traitement – pharmacien – prise en charge hospitalière

Nom du Directeur de thèse : Dr. Patrice RASSAM