

Nouvelles bactéries à Gram négatif résistantes

Alarmisme ou menace réelle?

Manuel Battegay, Andreas Widmer

Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel



Au cours de l'évolution, les bactéries et les levures ont développé durant des milliards d'années des mécanismes de défense contre les agressions par d'autres microorganismes. La majorité des antibiotiques actuels a été isolée à partir de champignons ayant développé pour leur survie des mécanismes de défense contre les bactéries. Une telle résistance peut faire suite à des mutations de gènes existants ou à l'acquisition de gènes résistants provenant d'autres organismes. La pression de sélection par un usage abusif d'antibiotiques (tab. 1) et la transmission de bactéries résistantes, ainsi que, dans une moindre mesure, des mutations de résistance spontanées, jouent un rôle central à cet égard [1].

La pression de sélection est caractérisée par le fait qu'un antibiotique ne vise en général pas uniquement un germe spécifique, mais agit contre de nombreux autres agents. Un traitement antibiotique décime ainsi les bactéries sensibles à travers l'ensemble de l'organisme, tout en sélectionnant des souches moins ou pas sensibles, autrement dit résistantes. Ce processus se déroule surtout dans l'intestin, dans lequel se trouve la majeure partie de la flore physiologique. Le second facteur décisif pour l'extension des résistances bactériennes est la grande mobilité des microorganismes entre les patients et le personnel médical, mais d'une manière générale chaque fois qu'il y a contact étroit. On peut donc dire en résumé, que l'utilisation à large échelle des antibiotiques en médecine humaine (et plus encore dans l'engraissement des animaux) et le manque d'hygiène à l'intérieur et à l'extérieur des hôpitaux dans des zones de population à très forte densité favorisent la multiplication des germes résistants. Des bactéries résistantes peuvent se transmettre par contact direct, par l'eau ou par la nourriture.

De 1980 à 2000, les germes problématiques étaient avant tout des germes à Gram positif, comme le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA): une série de mesures particulières (*bundle*) ont permis de contrôler ce problème en Europe. Depuis 2010, les résistances au niveau de souches à Gram négatif capables d'inactiver les antibiotiques par voie enzymatique (par ex. bêta-lactamases à large spectre) se font de plus en plus fréquentes. On a ainsi pu démontrer, grâce à des techniques moléculaires, la présence de gènes résistants dans 80% du génome d'*Acinetobacter* [1–3].

Les β -lactamases bactériennes jouent un rôle essentiel dans le développement des résistances. Ces enzymes détruisent l'anneau β -lactame des antibiotiques, si bien que ces derniers ne se fixent plus sur le site de liaison de la pénicilline et ne peuvent donc plus inhiber la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La classification des β -lactamases peut se faire sur une base moléculaire, autrement dit d'après la séquence des acides aminés, ou, comme proposé en 2010, sur une base fonctionnelle [3]. Ce nouveau système de clas-

sification fonctionnel subdivise les β -lactamases bactériennes en trois classes possédant une série de sous-groupes: le groupe 1 des céphalosporinases, le groupe 2 des inhibiteurs résistants à large spectre, des β -lactamases à spectre étendu (ESBL) et des sérine-carbapénémases et le groupe 3 réunissant les métallo- β -lactamases [3]. La diversité des β -lactamases est immense. On pense que les enzymes basées sur la sérine, pour ne citer que cet exemple, se sont développées il y a plus d'un milliard d'années, avant même la différenciation des germes en bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Des résistances peuvent être codées au niveau chromosomique ou plasmidique. Ces dernières peuvent subir, lors de la transmission, certains réarrangements et des pertes ou des gains de DNA. Ces germes cachent donc un grand potentiel de nouvelle diversification.

Ce qui est inquiétant, c'est le développement de nouvelles résistances observées chez des bactéries à Gram négatif multirésistantes, alors que des infections par des germes résistants avaient été observées il y a plusieurs décennies déjà en milieu hospitalier mais aussi au-dehors, par exemple par des MRSA, des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), ainsi que par des salmonelles, des shigelles ou des gonocoques résistants à la pénicilline et aux quinolones. Selon la définition du CDC, les germes résistants à trois classes d'antibiotiques ou plus sont appelés multirésistants. Les germes Gram négatifs multirésistants les plus répandus sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Un exemple de nouvelles résistances parmi les Gram négatif sont les ESBL CTX-M-15, décrites pour la première fois dans les années 1990 en Inde. Dans ce cas, le gène ESBL correspondant a passé de son hôte naturel, *Kluyvera spp.*, à des plasmides qui se sont ensuite répandus dans le monde entier et sont devenus l'une des principales causes de résistances acquises d'*Enterobacteriaceae* aux céphalosporines de troisième génération. Les ESBL se trouvent le plus souvent dans *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* et *E. coli*, *Proteus spp.*, mais peuvent aussi être présentes dans d'autres germes Gram négatif. Il n'y a cependant pas d'image uniforme du point de vue géo-épidémiologique, comme le montre la prévalence des ESBL aux Etats-Unis, qui varie considérablement d'un hôpital à l'autre. Les ESBL s'observent de plus en plus en Europe et également en Suisse [4] en dehors du milieu hospitalier, par exemple dans le cadre d'infections des voies urinaires. Plusieurs facteurs de risque pour la survenue de microorganismes producteurs d'ESBL ont été décrits: la durée du séjour hospitalier, une hospitalisation en unité de soins intensifs, la sévérité de la maladie, les voies veineuses centrales et les sondes urinaires. D'autres facteurs de risque sont plus généralement liés à la gravité de la maladie. Des données récentes indiquent que des souches à Gram négatif



Manuel Battegay

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Tableau 1. Pression de sélection des antibiotiques (*selection pressure*) et résistances bactériennes.

Facteurs favorisant le développement et l'extension	
1.	Altération de la flore normale
2.	Utilisation inadéquate des antibiotiques <ul style="list-style-type: none"> – absence d'indication, par ex. infections virales – utilisation d'antibiotiques à large spectre sans indication – erreurs de posologie et d'application
3.	Manque d'hygiène et de mesures de prévention des infections <ul style="list-style-type: none"> – pas d'isolation des porteurs d'agents multirésistants – screening insuffisant/inexistant des patients à risque
4.	Gavage des animaux et médecine vétérinaire <ul style="list-style-type: none"> – abus d'antibiotiques comme stimulant de la croissance dans l'élevage des animaux – traitements récurrents inappropriés de maladies qui sont en général d'origine virale

tif avec ESBL sont décelables dans plus de 80% des échantillons prélevés sur la nourriture de volailles aux Pays-Bas. En Suisse, on a curieusement constaté une présence relativement forte de germes à ESBL dans les ambulances, alors que ceux-ci ne posent pas trop problème dans les infections nosocomiales, c'est-à-dire hospitalières.

L'extension des ESBL est l'une des causes de la forte augmentation ces dernières années de la pression de sélection chez les bactéries résistantes aux carbapénèmes. On évoquera ici les *K. pneumoniae* porteuses de carbapénémases KRP, particulièrement répandues aux Etats-Unis, en Grèce, en Italie et en Israël; un contrôle des infections y fait largement défaut. Une étude de 2010, qui a largement retenu l'attention, a décrit la présence d'*Enterobacteriaceae* à Gram négatif, surtout *K. pneumoniae* et *E. coli*, dites New-Delhi-métallo- β -lactamase-1 (NDM-1), en Inde, au Pakistan et, par voie de transmission logique, en Grande-Bretagne [2]. Les *Enterobacteriaceae* NDM-1-positives se sont révélées résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques, y compris à certaines carbapénèmes, telles que l'imipénème et l'ertapénème, mais aussi aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides. Presque tous les isolats testés étaient résistants au monobactame aztréoname. Seules la tigécycline et la colistine conservaient encore une certaine efficacité. Il suffisait toutefois de quelques jours pour que ces agents développent également une résistance à ces antibiotiques de réserve [2]. Les gènes NDM-1 sont plasmidiques et sont donc facilement transmissibles. Les germes résistants peuvent se répandre à travers le monde entier en quelques jours à peine, comme l'ont montré le SRAS et la grippe porcine: les avions transportent aujourd'hui près de 2 milliards de passagers par an et plus de 100 vols intercontinentaux quittent chaque jour la Suisse. Les patients européens se voient proposer des opérations de chirurgie esthétique et d'autres interventions partout dans le monde: ces personnes entrent ainsi en contact avec des flores hospitalières dont ils sont susceptibles d'acquérir les résistances.

L'apparition des nouvelles résistances aux antibiotiques est suivie très attentivement par l'OMS et les *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), qui observent que 99,9% des souches d'*Enterobacteriaceae* sont encore sensibles pour l'instant aux carbapénèmes. Il y a cependant fort à craindre que le recours de plus en plus fréquent aux carbapénèmes induise à terme une progression de la sélection et une multiplication de germes à forte résistance. Ceci n'est pas sans conséquences – les infections par des germes résistants sont grevées de taux de morbidité et de mortalité plus élevés et elles sont associées à des durées d'hospitali-

sation plus longues et à des coûts nettement plus élevés. C'est la raison pour laquelle l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) a mis sur pied un programme dont le but est de mettre à disposition d'ici 2020 dix nouvelles classes d'antibiotiques. Ce défi semble aujourd'hui presque impossible à relever. Les antibiotiques les plus récents – iclaprime et ceftobiprole –, tous deux développés à Bâle, n'ont pas atteint le stade de commercialisation mais en recherche plutôt ont dû être retirés du marché [5]. De plus, les conditions actuelles ne permettent plus guère de développer des antibiotiques dégageant un profit suffisant à moyen et à long terme, ce qui freine évidemment grandement les efforts de recherche [6]. Compte tenu du vieillissement de la population dans pratiquement toutes les parties du monde et de l'intensification des soins médicaux qui va de pair, notamment au moyen d'antibiothérapies, ainsi que de la mobilité des voyageurs, qui ne va pas diminuer, nous allons être de plus en plus souvent confrontés durant les années à venir à des patients porteurs de germes fortement résistants. Pour le clinicien, cela signifie par exemple qu'il devra intégrer davantage dans son diagnostic différentiel l'éventualité d'un germe résistant lorsqu'il se trouve face à des infections urinaires récidivantes ou ne répondant pas au traitement. Le système suisse de surveillance nationale et régionale constitue à ce propos une base de données très importante et un précieux instrument de recherche sur les résistances aux antibiotiques et la prescription d'antibiotiques en médecine humaine (www.anresis.ch). Une requête dans cette base de données montre par exemple qu'*E. coli* était sensible aux céphalosporines de troisième génération dans 96,7% des 91 276 échantillons testés en 2007 contre 95,6% en 2008 (106 118 échantillons).

Il n'y a pas lieu de céder à l'alarmisme, mais il ne faut pas ignorer le développement des résistances qui va constituer un très grand défi à l'avenir, à la fois en termes thérapeutiques et sur le plan de l'hygiène hospitalière. Une utilisation parcimonieuse et optimale des antibiotiques, ainsi que des mesures d'hygiène appropriées, vont être essentielles si nous voulons parvenir à freiner cette évolution et nous défendre contre ces menaces potentielles. En Suisse, l'endiguement des résistances des germes à Gram positif, tels que les MRSA, suscite un certain espoir. Il est toutefois probable que les coûts induits par la mise en œuvre systématique des contrôles nécessaires ne seront plus couverts après l'introduction en 2012 du système des DRG (diagnosis-related groups).

Correspondance:

Prof. Manuel Battegay
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
mbattegay@uhbs.ch

Références

- Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *The N Engl J Med*. 2005;352:380–91.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10:597–602.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969–76.
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Battegay M, Hoesli I, Widmer AF. Extended Spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* in Neonatal Care Unit. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16:1758–60.
- Widmer AF. Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:656–8.
- Wenzel RP. The antibiotic pipeline – challenges, costs, and values. *N Engl J Med*. 2004;351(6):523–6.