



Infectiologie

Grippe H1N1 (suite), entérobactéries multirésistantes, nouveautés pour le diagnostic

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 36-40

G. Praz

Dr Gérard Praz
Service des maladies infectieuses
Institut central des hôpitaux valaisans
1951 Sion
gerard.praz@hopitalvs.ch

H1N1 (continued), multiresistant Enterobacteriaceae, new diagnostic tools

The pandemic was declared over in October 2010. In this article we review some publications that describe the specificity of the 2009 A(N1N1) virus or suggest new approaches to design more efficacious and better accepted vaccines.

Antibiotics resistance continue to increase with the emergence of enterobacteria resistant to almost all available agents. Use of old drugs like fosfomycin is reconsidered.

2010 has also brought progress in the diagnosis of infectious diseases.

L'année 2010 a été marquée par la pandémie qui s'est poursuivie jusqu'en octobre. Cet article présente quelques publications qui décrivent les caractéristiques du virus A(H1N1) 2009 ou proposent des approches nouvelles pour améliorer l'efficacité et l'acceptabilité des vaccins.

La résistance aux antibiotiques continue d'augmenter avec notamment l'apparition d'entérobactéries résistant à presque tous les antibactériens actuellement disponibles. Dans ce contexte, d'anciens antibiotiques comme la fosfomycine, toujours efficaces, retrouvent certainement une place.

Enfin, grâce aux progrès technologiques et à l'amélioration des connaissances, le diagnostic d'infections est encore amélioré.

GRIPPE A(H1N1)

Pour mémoire, en mars 2010, soit un an après les premiers cas au Mexique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reportait des cas de grippe A(H1N1), dans tous les pays, avec plus de 15 000 décès. Aux Etats-Unis, cette pandémie a touché environ 60 millions de personnes, nécessité plus de 250 000 hospitalisations et provoqué environ 12 000 décès. La fin de la pandémie a été déclarée le 10 octobre de la même année.¹

La fin de la pandémie a été déclarée le 10 octobre de la même année.¹

Grande similitude entre le virus H1N1 de 2009 et celui de 1918

Une particularité de cette première pandémie du siècle était le faible taux d'infections des personnes âgées, suggérant une immunité préexistante, en relation avec l'âge. Des analyses virologiques ont permis de déterminer la structure antigénique des différents sous-types de H1N1 responsables des pandémies de 1918 à 2009.² Il s'est avéré que les virus H1N1 de 2009 et de 1918 avaient une structure antigénique presque identique. Ces similitudes expliquent vraisemblablement la très forte antigénicité du virus H1N1 de 2009 et la relative protection constatée chez les personnes âgées. Ces dernières ont probablement été exposées à des ancêtres très proches du virus de cette pandémie.

Vaccins

La rapidité de la propagation des virus pandémiques ne donne que peu de temps pour la préparation d'un nouveau vaccin et l'évaluation de son efficacité.

Les vaccins actuellement utilisés nécessitent en plus une logistique très lourde pour l'approvisionnement, le stockage, la distribution et l'administration.

La pandémie a stimulé la recherche de vaccins plus efficaces et plus faciles à administrer. Deux approches paraissent très intéressantes.

Vers un vaccin universel contre la grippe?

Des chercheurs se sont posés la question d'un vaccin universel contre la grippe.³ Ils ont évalué l'effet d'une double vaccination. Une première avec de l'ADN de plasmide du virus H1N1, suivie du vaccin saisonnier agissant un peu comme booster. Cette approche, chez le modèle animal, a montré une augmentation très importante (facteur 50) des anticorps neutralisants et un effet protecteur contre les



diverses souches H1N1 qui ont circulé entre 1934 et 2007, par rapport à l'un ou l'autre de ces vaccins utilisés seuls.

Ces résultats sont très encourageants et constituent peut-être les prémices pour le développement d'un vaccin universel.

Vers des vaccins mieux acceptés?

La voie intramusculaire constitue certainement un frein à l'acceptabilité des vaccinations en général et probablement encore davantage pour celles, comme la grippe, qui doivent être répétées chaque année. Ceci a d'ailleurs été démontré dans une étude publiée en 2004.⁴ Dans cette étude, 97% des 1600 participants, à qui l'on a proposé le choix entre la voie intramusculaire et intranasale, ont choisi la seconde alternative.

De nombreux travaux ont évalué l'efficacité de différents «vaccins sans aiguille».⁵ Pour l'instant, seuls des vaccins administrés par voie nasale, sous forme de gouttelettes contenant des virus vivants atténués, ont été commercialisés. Ils sont très largement utilisés en Russie et approuvés aux Etats-Unis depuis 2003 mais uniquement pour les personnes en bonne santé, entre 2 et 49 ans. Ce vaccin ne peut donc être utilisé dans la très grande majorité de la population cible. Il n'est également pas recommandé pour l'entourage proche des patients immunosupprimés, ni pour le personnel médical et paramédical.

L'immunisation intradermique est une approche qui pourrait apporter une solution attractive. La peau joue un rôle très important dans la production d'anticorps et est très facilement accessible. La vaccination intradermique avec des aiguilles traditionnelles a fait l'objet de nombreuses évaluations cliniques. De façon générale, ces études ont démontré qu'une dose de vaccin inférieure (2/3 à 1/5 de la dose normale) est autant efficace que l'injection intramusculaire. Pour ce qui est de la vaccination de masse, cette technique n'apporte cependant pas d'avantage par rapport à l'administration intramusculaire.

Pour cette raison, différents dispositifs utilisant des micro-aiguilles qui pénètrent la couche cornée atteignant les cellules de Langerhans sans toucher les nerfs et donc sans douleur ont été testés. Une approche particulièrement innovatrice et potentiellement très intéressante a été développée par Sullivan et coll.⁶ Ces chercheurs ont réussi à insérer le vaccin dans des micro-aiguilles d'un polymère soluble dans la peau. Dès leur pénétration dans le derme ces aiguilles se dissolvent et libèrent les particules antigéniques. Montées sur un patch de quelques millimètres (figure 1) ces aiguilles permettent d'administrer, sans lésion mécanique, 3 µg de vaccin. Sur le modèle animal, ce vaccin produit, à 28 jours, un taux d'anticorps comparable à celui obtenu par l'injection intramusculaire et confère une protection peut-être supérieure à la vaccination par injection intramusculaire. Si ces résultats sont confirmés chez l'homme, un tel modèle pourrait grandement améliorer l'acceptabilité et la distribution d'un vaccin saisonnier ou pandémique. On peut imaginer une distribution par courrier avec autoadministration. L'intérêt de ce projet n'a pas échappé au National Institut of Health américain qui vient de décerner un prix de dix millions de dollars pour la poursuite de ce projet.

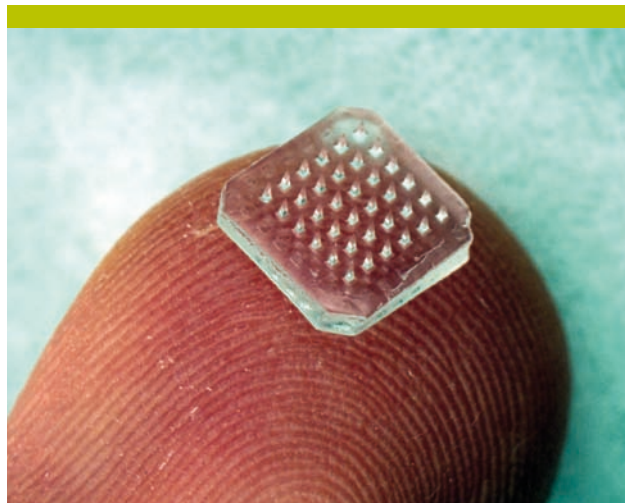


Figure 1. Patch avec micro-aiguilles
Tirée de réf.⁶ avec autorisation des auteurs.

Vacciner les femmes enceintes contre la grippe réduit le nombre d'hospitalisations de leur enfant

La pandémie a confirmé que les femmes enceintes et les enfants étaient à haut risque de complication de la grippe.¹ Les enfants de moins d'un an ont connu le plus haut taux d'hospitalisations et chez les femmes enceintes ce taux était quatre à sept fois supérieur que chez les femmes non enceintes du même âge. Une étude réalisée avant la pandémie, publiée en décembre 2010, a clairement démontré que la vaccination de femmes enceintes réduisait de façon très importante le nombre d'hospitalisations pour la grippe de leur enfant durant les six premiers mois de vie (efficacité > 90%).⁷ Même si elle est en progression, la couverture vaccinale des femmes enceintes reste insuffisante (35% en 2008-2009).⁸ Ces données doivent encourager les efforts pour améliorer la protection de ces populations vulnérables.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance aux antibiotiques préoccupe la médecine hospitalière depuis de très nombreuses années. Plus récemment, il est clairement apparu que les résistances multiples d'entérobactéries aussi banales que *E. coli* ou *K. pneumoniae* représentaient potentiellement le plus grand risque pour la santé publique et ceci pour différentes raisons. Le développement de cette résistance est très rapide et concerne le plus souvent plusieurs familles d'antibiotiques en même temps. Elle est transmise par des plasmides mobiles, qui passent d'une bactérie à l'autre, sans respecter les espèces en particulier dans le tube digestif. Ces souches résistantes se retrouvent rapidement dans l'environnement et peuvent ainsi s'intégrer dans la flore normale de nombreuses personnes en bonne santé. Ce n'est que lors d'une infection endogène, par exemple une cystite, que ces germes sont mis en évidence. De plus, les flux migratoires actuels et les habitudes de voyages, toujours plus fréquents et plus rapides entre les continents, permettent une dissémination extrêmement rapide de ces bactéries.



Bêtalactamases à spectre élargi (BLSE)

La première bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) a été mise en évidence en Inde, au milieu des années 90.⁹ Le gène codant pour cette BLSE est passé du chromosome de son hôte naturel sur un plasmide qui s'est très rapidement disséminé et est devenu la cause principale de résistances des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération.¹⁰ En Inde, 70 à 90% des souches d'entérobactéries produisent cette BLSE.¹¹ Cette proportion n'est certainement pas aussi élevée partout mais ce phénomène n'épargne personne.

Ces micro-organismes sont très souvent résistants aux fluoroquinolones (FQ) et au co-trimoxazole limitant les options thérapeutiques par voie orale. Heureusement, la plupart des souches gardent une sensibilité à la fosfomycine et/ou à la nitrofurantoïne. Pour les infections plus graves, les carbapénèmes deviennent ainsi le choix préférentiel.¹²

Carbapénèmes (KPC)

L'utilisation plus large des carbapénèmes n'a pas tardé à confirmer les craintes des spécialistes de voir apparaître des souches également résistantes à cette famille d'antibiotiques. Une enzyme hydrolysant les carbapénèmes a été mise en évidence pour la première fois dans une *Klebsiella pneumoniae*, aux Etats-Unis, dès 1996.¹³ Cette enzyme, appelée *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC), induit une résistance à l'ertapénem (Invanz) et une diminution de la sensibilité mais pas une résistance complète aux autres carbapénèmes (imipénem, mérépénem). Ce gène de résistance s'est progressivement répandu à travers les Etats-Unis, puis sur tous les continents.

Métallo-bêtalactamase de New-Dehli (NDM-1)

La situation est devenue encore plus alarmante quand, dans le courant de l'été 2010, les autorités sanitaires anglaises, puis l'OMS, ont lancé des alertes concernant des entérobactéries résistantes à toutes les carbapénèmes isolées chez des patients ayant séjourné en Inde ou au Pakistan. Certains y avaient subi des interventions électives de chirurgie esthétique, peut-être encouragés par une certaine presse anglaise qui favorise ce «tourisme médical» dans un but d'économie.¹⁴ Très rapidement, le gène responsable de cette résistance a été identifié.¹⁵ Les entérobactéries qui le possèdent sont résistantes à toutes les bêtalactames, et à la plupart des antibiotiques couramment utilisés. Elles conservent généralement une sensibilité à la colistine, à la tigécycline, un antibiotique nouvellement développé et à la fosfomycine. Très rapidement de telles souches ont été retrouvées en Suède, puis en Australie. On doit s'attendre à une dissémination progressive et rapide de ce genre de micro-organismes, à travers la planète. Ceci, d'autant plus que la plupart des souches isolées en Inde provenaient d'infections acquises dans la communauté et que des bactéries portant ce gène responsable de cette résistance se trouvent dans l'environnement.¹⁶

Qu'en est-il chez nous?

Dans notre laboratoire, les premières entérobactéries productrices de BLSE ont été isolées en 2002. Cette an-

née-là, six patients présentaient une infection due à ces germes. Le nombre de cas a progressivement augmenté par la suite avec notamment une épidémie en 2006¹⁷ (figure 2). La plupart sont des infections urinaires, souvent acquises dans la communauté. La majorité reste sensible à la fosfomycine et/ou à la nitrofurantoïne.

Au moment de la rédaction de cet article, les premières *K. pneumoniae*, porteuses du gène KPC, étaient isolées en Suisse. Celle isolée dans notre laboratoire était résistante à tous les antibiotiques sauf le mérépénem, l'imipénem, la gentamicine, la tigécycline et la fosfomycine.

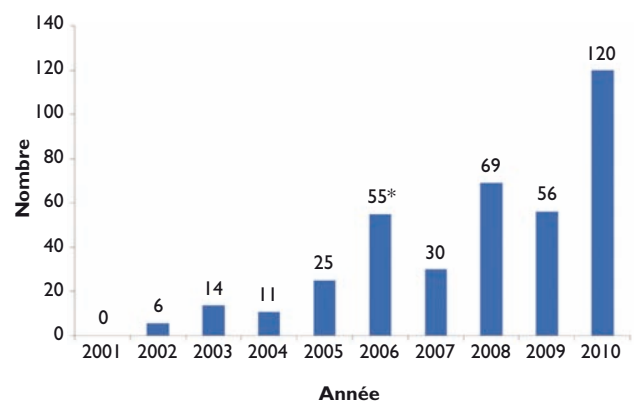


Figure 2. Nombre d'entérobactéries avec bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) isolées dans le laboratoire de bactériologie de l'Institut central des hôpitaux valaisans
(Selon réf.¹⁷).

*Le nombre élevé observé en 2006 comprend des porteurs asymptomatiques retrouvés à l'occasion d'une enquête effectuée lors d'une épidémie.

Une nouvelle vie pour la fosfomycine

En Suisse cet antibiotique est utilisé uniquement en dose unique pour le traitement de l'infection urinaire non compliquée ou en prophylaxie. Dans d'autres pays, il est disponible sous différentes formes et a été utilisé, par voies orale et intraveineuse dans des indications variées.

Un article récent passe en revue 62 publications concernant l'utilisation de cet antibiotique pour le traitement d'infections graves.¹⁸ Un certain nombre de patients avaient reçu la fosfomycine après échec d'un autre traitement. Bien qu'il s'agisse surtout de séries de cas, les auteurs considèrent que les résultats rapportés dans le traitement d'infections aussi graves que des méningites, endocardites, ostéomyélites, pneumonies nosocomiales, etc. font de cet antibiotique une alternative valable pour le traitement d'infections dues à ces germes multirésistants. Ceci d'autant plus que l'émergence de résistances à la tigécycline sous traitement est décrite¹⁹ et que cet antibiotique n'atteint que de faibles concentrations dans les urines.

Le même groupe a également revu la littérature analysant la sensibilité à la fosfomycine des entérobactéries multirésistantes.²⁰ Plus de 90% étaient sensibles à la fosfomycine (96,8 pour *E. coli* et 81,3 pour *K. pneumoniae*).

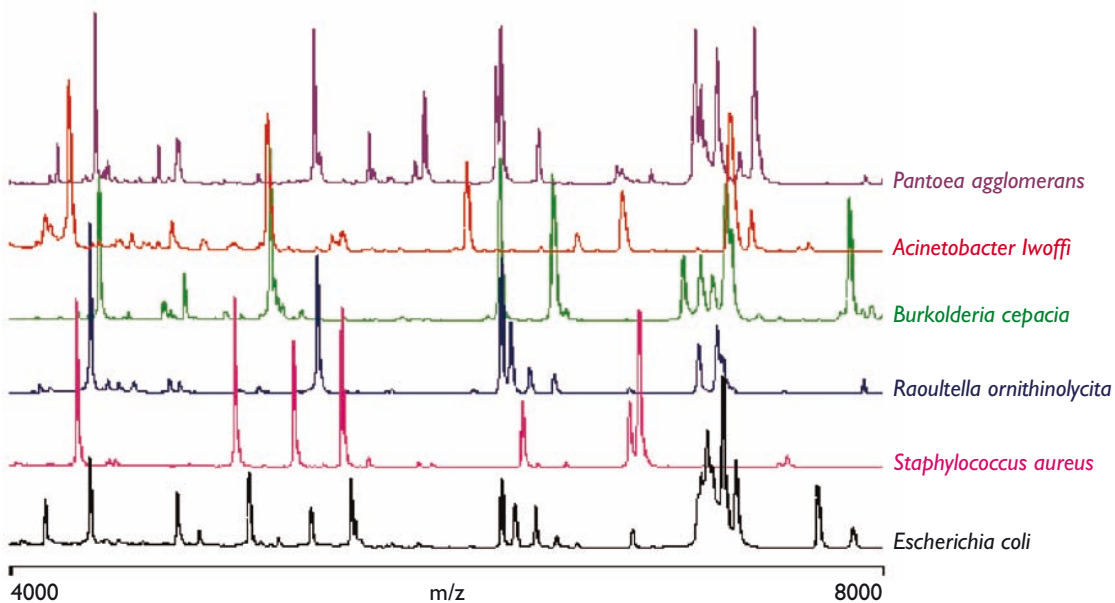


Figure 3. Identification des bactéries par spectrométrie de masse

Ces deux publications constituent une bonne base pour redéfinir l'utilisation de ce vieil agent bactéricide mais devraient aussi motiver la réalisation d'études plus rigoureuses.

DIAGNOSTIC DES MALADIES INFECTIEUSES

Spectrométrie de masse

Après la biologie moléculaire, c'est la spectrométrie de masse (SM) qui est en train d'apporter une nouvelle révolution dans le diagnostic des maladies infectieuses. Cette technologie permet de décomposer les bactéries en leurs différents constituants (protéines, etc.) pour les analyser en fonction de leurs masses et de leurs charges ioniques. Cette analyse produit un spectre, spécifique aux espèces (figure 3). L'analyse se fait en quelques minutes à partir d'une culture en milieu solide ou liquide (hémoculture par exemple).

Les laboratoires des Hôpitaux universitaires de Genève²¹ ont comparé cette technologie avec la méthode conventionnelle. Dans plus de 95% des cas, l'identification par SM était correcte. Ce gain de temps, de quelques heures à plusieurs jours, pourrait, dans certaines situations, être décisif pour une prise en charge optimale du patient. De plus le coût par analyse est inférieur à celui de la méthode conventionnelle.

Des données préliminaires montrent des résultats encourageants pour l'identification des mycobactéries et des champignons. Potentiellement, la résistance à certains antibiotiques pourrait être mise en évidence par cette technologie.

Immunologie et tuberculose

Depuis quelques années, la mesure in vitro de l'interféron (IFN)- γ après stimulation lymphocytaire par des antigènes de *M. tuberculosis* a considérablement facilité le diag-

nostic de tuberculose. Cette méthode est approuvée pour le diagnostic de tuberculose latente mais ne permet pas de la distinguer d'une tuberculose active.²²

Un groupe italien a combiné, dans une étude rétrospective, le dosage de l'IFN- γ à celui de l'interleukine (IL-2) chez des patients avec tuberculose active, tuberculose latente et chez des contrôles.²³ Le dosage de ces paramètres leur a permis de distinguer très clairement les trois catégories de patients. Si ces résultats sont confirmés, cette méthode sera très utile, d'une part pour exclure la tuberculose et, d'autre part, distinguer une tuberculose active d'une tuberculose latente. ■

Implications pratiques

- > Si les résultats du modèle expérimental sont confirmés chez l'homme, on peut imaginer une distribution du vaccin par courrier avec autoadministration
- > Il est clairement apparu que les résistances multiples d'entérobactéries aussi banales que *E. coli* ou *K. pneumoniae* représentaient potentiellement le plus grand risque pour la santé publique
- > La situation est devenue encore plus alarmante quand, dans le courant de l'été 2010, les autorités sanitaires anglaises, puis l'OMS, ont lancé des alertes concernant des entérobactéries résistant à toutes les carbapénèmes



Bibliographie

- 1 ** Writing Committee of the WHO consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
- 2 Xu R, Ekiert DC, Krause JC, et al. Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 2010;328:357-60.
- 3 Wei CJ, et al. Induction of broadly neutralizing H1N1 influenza antibodies by vaccination. *Science* 2010;329:1060-4.
- 4 Sendi P, Locher R, Bucheli B, Battegay M. Intranasal influenza vaccine in a working population. *Clin Infect Dis* 2004;38:974-80.
- 5 * Amorij JP, et al. Needle-free influenza vaccination. *Lancet Infect Dis* 2010;10:699-711.
- 6 Sullivan SP, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 2010;16:915-20.
- 7 * Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro EG, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51:1355-61.
- 8 Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;98:1-52.
- 9 Walsh TR, Toleman MA, Jones RN. Comment on: Occurrence, prevalence and genetic environment of CTX-M beta-lactamases in Enterobacteriaceae from Indian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:799-800.
- 10 Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
- 11 Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl. 1):159-65.
- 12 Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: An emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- 13 Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
- 14 Lakhani N. NHS «could save millions» by flying patients to India. *The Independent*. www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/nhs-could-save-millions-by-flying-patients-to-india-1870215.html
- 15 ** Kumarasamy K, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
- 16 Shahid M, Malik A, Adil M, Jahan N, Malik R. Comparison of beta-lactamase genes in clinical and food bacterial isolates in India. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:593-8.
- 17 Troillet N, Bally F, Nordmann P, et al. Abstract K-438 47th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, 2007.
- 18 * Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-77.
- 19 Daly MW, Riddle DJ, Ledebner NA, et al. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2007;27:1052-7.
- 20 Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50.
- 21 Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. *J Clin Microbiol* 2010;48:1169-75.
- 22 Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: What is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007;44:74-77.
- 23 * Biselli R, et al. Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals and controls. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1282-4.

* à lire

** à lire absolument