



# Entérobactéries résistantes : explosion des $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Rev Med Suisse 2012; 8: 1925-9

D. Berthod  
R. Pouget  
D. San Millán  
N. Troillet

## Resistant *Enterobacteriaceae*: the explosion of extended-spectrum $\beta$ -lactamases (ESBL)

During the past recent years, *Enterobacteriaceae* have supplanted Gram-positives in terms of frequent resistant bacteria seen in the outpatient setting. This change involves common opportunistic pathogens such as *E. coli* and *K. pneumoniae*. It is mainly due to the appearance and dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL), that hydrolyse penicillins and cephalosporins. Bacteria producing these enzymes are often also resistant to quinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole. This article, illustrated by a clinical case, presents the current epidemiology of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and the possible prevention measures and treatment options to fight the growing number of infections that they are causing.

Depuis quelques années, les entérobactéries ont supplanté les Gram positifs en matière de fréquence de résistances aux antibiotiques en pratique ambulatoire. Cette évolution, qui touche des pathogènes opportunistes courants tels que *E. coli* et *K. pneumoniae*, est en grande partie due à l'apparition et à la dissémination de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE). Les bactéries qui produisent ces enzymes, capables d'hydrolyser les pénicillines et les céphalosporines, sont souvent également résistantes aux quinolones et au triméthoprim-sulfaméthoxazole. Cet article, illustré par un cas clinique, discute l'épidémiologie actuelle des entérobactéries productrices de BLSE et les possibilités de prévention et de traitement pour faire face au nombre croissant d'infections qu'elles causent.

## INTRODUCTION

Suite à l'optimisme des décennies qui ont suivi l'introduction des antibiotiques, le médecin actuel est de plus en plus confronté à une réalité où les infections, même banales, posent des problèmes de traitement. Un cercle vicieux s'est installé entre la mise à disposition d'antibiotiques nouveaux, de plus en plus rares, et la sélection qu'ils engendrent dans des populations bactériennes en constante évolution et générant spontanément des résistances, comme l'ont démontré deux études récentes, effectuées dans des milieux entièrement préservés de toute influence humaine.<sup>1,2</sup> Depuis quelques années, particulièrement en médecine ambulatoire, les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, ont volé la vedette aux Gram positifs (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine).

## CAS CLINIQUE

Dix jours après une biopsie transrectale de la prostate effectuée au retour d'un voyage en Inde, un patient de 64 ans, en bonne santé habituelle, est hospitalisé en urgence pour état septique après un traitement ambulatoire inefficace de ceftriaxone IV. La culture d'urine et les hémocultures mettent en évidence un *E. coli* producteur d'une bêtalactamase à spectre élargi (BLSE), résistant à l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin), au triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim), à la ciprofloxacine, à la pipéracilline/tazobactam (Tazobac) et à toutes les céphalosporines. Il est traité pendant quatorze jours, successivement par méropénem (Meronem) 1 g IV 3 x/jour, puis par ertapénem (Invanz) 1 g IV 1 x/jour. L'évolution est rapidement favorable et le patient quitte l'hôpital cinq jours après son admission, lors du passage à l'ertapénem.

Il est réadmis trois mois plus tard pour un nouvel état septique, accompagné de lombalgies. L'urine n'est pas infectée. Les hémocultures révèlent le même *E. coli* que précédemment, toujours sensible aux carbapénèmes (concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le méropénem  $\leq 0,25$  mg/l). L'IRM met en évidence une spondylodiscite L2-L3. Il n'y a pas de signe d'endocardite à l'écho-

cardiographie. Le méropénem 1 g IV 3 x/jour est réintroduit pour une durée de huit semaines, avec un bon effet clinique et normalisation de la protéine C réactive (CRP).

Six mois après la fin de ce deuxième traitement, près d'une année après sa première hospitalisation, le patient signale une récurrence de ses douleurs lombaires et sa CRP s'élève modérément (23 mg/l). Une nouvelle IRM ayant démontré une progression des lésions de spondylodiscite (figure 1), une ponction-biopsie est effectuée et met à nouveau en évidence l'*E. coli* antérieur. Le méropénem, qui reste l'antibiotique de choix, est réintroduit pour huit semaines, cette fois-ci à une dose de 2 g IV 3 x/jour en perfusions lentes de deux heures, de façon à maintenir le plus longtemps possible une concentration sérique supérieure à la CMI entre deux doses. La gentamicine 80 mg IV 3 x/jour est administrée en parallèle pendant deux semaines. L'évolution est à nouveau favorable. Aucune récurrence n'a eu lieu sept mois après la fin du troisième traitement.

## RÉSISTANCES CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES

Les entérobactéries sont des Gram négatifs commensaux de la flore intestinale qui se distinguent des Gram positifs par leur enveloppe double: membrane et paroi. La membrane externe, imperméable aux molécules trop grandes ou hydrophobes comme les glycopeptides, la daptomycine ou la rifampicine (actives contre les Gram positifs), freine l'entrée des substances parvenant à la traverser, augmentant ainsi l'efficacité de la deuxième ligne de défense. Celle-ci inclut entre autres les pompes à efflux qui repoussent les antibiotiques à l'extérieur et les bêta-lactamases qui les hydrolysent.<sup>3</sup>

Jusqu'à récemment, les quinolones et les céphalosporines constituaient une ligne de défense efficace contre les nombreuses infections dues à des entérobactéries. Mais leur



**Figure 1.** IRM lombaire lors du diagnostic de spondylodiscite (A) et six mois après la fin du traitement, lors de la récurrence (B)

organisation membranaire et leur capacité remarquable de recruter, transférer ou modifier l'expression d'un gène de résistance, couplées à leur faculté de se propager facilement entre humains (mains, eau et aliments contaminés), ont concouru à les rendre de plus en plus difficiles à combattre. Les bêta-lactamases jouent un rôle essentiel dans cette évolution avec l'apparition et la dissémination rapides d'enzymes dont le spectre d'activité s'est élargi pour atteindre non seulement les pénicillines (pénicillase), mais encore les céphalosporines de troisième génération (BLSE) et les carbapénèmes (carbapénémases telles que KPC ou NDM-1).<sup>3</sup> De plus, la production de BLSE ou de carbapénémases est souvent couplée à d'autres mécanismes de résistance touchant par exemple les quinolones et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.<sup>4</sup>

La Suisse, où la prévalence d'*E. coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération a passé de 1% en 2004 à 6,4% en 2011 (hôpital 7,1%, ambulatoire 6,4%) et où elle atteignait 18,3% pour les quinolones en 2011 (hôpital 19,1%, ambulatoire 16,8%), n'a pas échappé à ce phénomène.<sup>4</sup>

## QUAND Y PENSER? DES FACTEURS DE RISQUE EN VOIE DE GÉNÉRALISATION

L'administration préalable d'antibiotiques implique pour toute infection ultérieure le risque qu'elle soit due à une bactérie résistante. Le lien entre la pression de sélection exercée par l'utilisation d'antibiotiques et la prévalence des résistances est bien connu au niveau d'une population.<sup>5</sup> Il a aussi été mis en évidence au niveau de l'individu, comme démontré par une méta-analyse incluant 24 études réalisées chez plus de 27000 adultes et enfants, traités ambulatoirement pour des infections urinaires ou respiratoires, chez lesquels le risque de colonisation par une bactérie résistante restait significativement élevé jusqu'à une année plus tard.<sup>6</sup> L'administration d'antibiotiques durant l'année précédente le diagnostic constituait un facteur de risque indépendant (OR: 2,88; IC 95%: 1,13-8,49) dans une étude zurichoise comparant 58 patients infectés par des entérobactéries productrices de BLSE à 116 contrôles infectés par des entérobactéries non productrices de BLSE.<sup>7</sup>

Les voyages internationaux constituent un risque, plus ou moins important selon la destination, de colonisation par des entérobactéries productrices de BLSE,<sup>8</sup> particulièrement si des antibiotiques ont été administrés durant le voyage.<sup>7</sup> Notre patient revenait d'Inde lorsqu'il a subi sa biopsie de prostate. Or, l'Inde correspond à une région de haute endémie pour les entérobactéries résistantes. Deux études prospectives ont montré que 7/8 et 11/14 voyageurs revenaient de ce pays porteurs d'*E. coli* producteurs de BLSE.<sup>9,10</sup> De plus, le risque d'infection après biopsie transrectale de la prostate est augmenté de 2,7 fois lorsque le geste est pratiqué peu après un voyage international, indépendamment d'autres facteurs de risque.<sup>11</sup>

Comme révélé par une étude suisse récente et contrairement à ce qui est généralement constaté pour les résistances bactériennes, l'hôpital ne paraît pas jouer un rôle central dans la dynamique de transmission des entérobactéries productrices de BLSE, en particulier pour *E. coli*.<sup>12</sup> En



effet, le taux de transmission d'un patient porteur était estimé à 4,5% durant l'hospitalisation (4/88 contacts devenus porteurs de la même souche; incidence 5,6/1000 jours d'exposition) et à 22,7% après son retour à domicile (20/88 contacts familiaux). Durant le suivi des contacts familiaux, l'acquisition d'*E. coli*, producteurs de BLSE différents de la souche du patient index, a aussi été mise en évidence, démontrant ainsi que les sources de contamination sont probablement nombreuses et passent inaperçues.

De fait, bien que des différences géographiques existent encore (tableau 1), le portage d'entérobactéries productrices de BLSE pourrait devenir de plus en plus commun si l'on considère l'augmentation des voyages internationaux et la présence de ces bactéries chez les animaux d'élevage et dans les produits alimentaires carnés (tableau 2). Aux Pays-Bas, 35% des BLSE produites par les *E. coli* responsables d'infections humaines et 19% des plasmides sur lesquels sont localisés les gènes codant pour ces enzymes sont retrouvés dans la viande de poulet, qui est contaminée à 94% par des *E. coli* producteurs de BLSE.<sup>13</sup>

## QUELLE ATTITUDE ADOPTER EN PRATIQUE ?

La présence d'entérobactéries productrices de BLSE chez les animaux et dans la viande serait certes diminuée par un usage plus limité des antibiotiques dans les élevages, notamment à but prophylactique. Toutefois, les contacts humains avec les entérobactéries productrices de BLSE étant difficiles à prévenir en raison de leur dissémination globale, il demeure essentiel d'essayer de prévenir leur sélection au sein de la flore commensale par des antibiothérapies injustifiées ou inadéquates.

Or, comme démontré par l'étude de 314915 prescriptions

**Tableau 1. Prévalence du portage d'entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (populations humaines)**

Pays	Population	Prévalence (%)	Référence
Thaïlande	417 volontaires sains	65,7	Luvansharav UO, 2012
Egypte	632 volontaires sains	63,3	Abdul Rhaman EM, 2011
Cameroun	208 patients ambulatoires	23,8	Lonchel CM, 2012
	150 volontaires sains	6,7	
Corée	290 volontaires sains	20,3	Ko YJ, 2012
Belgique	337 admissions en gériatrie	11,6	Schoevaerdt D, 2012
Angleterre	732 patients ambulatoires	11,3	Wickramasinghe NH, 2012
Madagascar	484 patients ambulatoires	10,1	Herindrainy P, 2011
Tunisie	150 volontaires sains	7,3	Ben Salem R, 2012
France	500 admissions en médecine	6,6	Ruppé E, 2012
Suisse	586 volontaires sains	5,8	Geser N, 2012
Suède	100 patients ambulatoires	3	Strömdahl H, 2011

**Tableau 2. Portage d'entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) chez les animaux d'élevage et contamination de la viande en Suisse**

(Adapté de Geser N, et coll. BMC Vet Res 2012).

Origine des échantillons	Nombre de prélèvements	Prévalence (%)	IC 95%
Vaches (féces)	124	13,7	8,1-21
Cochons (féces)	59	15,3	7,2-26,9
Poulets (féces)	93	63,4	52,8-73,2
Brebis (féces)	58	8,6	2,9-18,9
Viande hachée (porc, bœuf) <sup>a</sup>	104	0	0-3,4
Lait cru	100	0	0-3,6

<sup>a</sup>94% des échantillons de viande de poulet analysés aux Pays-Bas sont contaminés par des *E. coli* producteurs de BLSE.<sup>13</sup>

d'antibiotiques, effectuées par 11 208 médecins suisses, l'utilisation de ces substances en médecine ambulatoire varie grandement selon les régions.<sup>14</sup> Elle devrait donc pouvoir être diminuée dans celles qui les utilisent le plus, notamment la région lémanique (11,33 vs 8,07 *defined daily doses* (DDD)/1000 habitants/jour pour le reste de la Suisse).<sup>14</sup> Le recours à des tests tels que le stick urinaire, la détection de l'antigène streptococcique ou le dosage de la CRP ou de la procalcitonine sont associés à une utilisation moindre d'antibiotiques et pourraient donc contribuer à minimiser le risque d'infections subséquentes dues à des bactéries résistantes.<sup>14,15</sup> De plus, ainsi qu'une étude randomisée suédoise l'a montré pour des diverticulites non compliquées, certaines pathologies usuellement traitées par des antibiotiques pourraient peut-être ne pas en nécessiter.<sup>16</sup>

Lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, sa durée et son intensité ont un impact sur la sélection de bactéries résistantes: mieux vaut utiliser des doses élevées pour une courte période.<sup>17</sup> Or, il est probable que des traitements prolongés soient encore assez souvent prescrits pour des infections fréquemment rencontrées en médecine ambulatoire, bien qu'ils ne soient pas plus efficaces que des traitements courts bien étudiés pour ces situations qui comprennent essentiellement des infections urinaires et respiratoires.<sup>18</sup>

Si une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE survient néanmoins, la nitrofurantoïne et la fosfomycine constituent habituellement des choix possibles pour les infections urinaires simples dues à *E. coli*, mais le recours à un traitement intraveineux est nécessaire pour toute autre infection (tableau 3).

Enfin, une prophylaxie ciblée selon les résultats d'un frottis rectal avant certaines interventions pourrait diminuer le risque de complications infectieuses. C'est ce que démontre une étude américaine pour les biopsies transrectales de la prostate.<sup>19</sup>

## CONCLUSION

En raison de l'évolution des résistances chez les entérobactéries, des infections communes dues à des pathogènes



**Tableau 3. Antibiotiques de sauvetage pour le traitement des infections dues à des bactéries multirésistantes**

Gram négatifs producteurs de BLSE ou de carbapénémases <sup>a</sup>	Gram positifs (MRSA, VRE) <sup>b</sup>
<b>Administration orale</b> Nitrofurantoïne (Furadantine, Uvamin) <sup>c</sup>	<b>Administration orale et intraveineuse</b> Linézolide (Zyvoxid)
<b>Administration orale et intraveineuse</b> Fosfomycine (Monuril) <sup>d</sup>	<b>Administration intraveineuse</b> • Tigécycline (Tigacil) • Daptomycine (Cubicin)
<b>Administration intraveineuse</b> • Colistine • Tigécycline (Tigacil)	

BLSE: bêta-lactamase à spectre élargi; MRSA: *S. aureus* résistant à la méticilline; VRE: entérocoque résistant à la vancomycine.  
<sup>a</sup> Les carbapénèmes (mépénem, imipénem, ertapénem) sont actifs contre les producteurs de BLSE.  
<sup>b</sup> La vancomycine et la teichoplanine sont actives contre les MRSA.  
<sup>c</sup> Ne convient que pour la cystite non compliquée chez la femme jeune.  
<sup>d</sup> Quelques données disponibles sur l'utilisation, y compris intraveineuse, lors d'infections compliquées.

opportunistes très fréquents, tels que *E. coli* ou *K. pneumoniae*, deviennent plus difficiles à traiter. Ceci est dû en grande partie à l'apparition et à la dissémination de BLSE, des enzymes capables d'hydrolyser non seulement les pénicillines, mais encore les céphalosporines et dont la production par les bactéries est souvent associée à d'autres résistances, notamment contre les quinolones et le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Pour la majorité des infections dues à des entérobactéries productrices de BLSE, les carbapénèmes constituent encore une ligne de défense efficace, tandis que la nitrofurantoïne et la fosfomycine peuvent être utiles lors d'infections urinaires simples.

L'arrivée de carbapénémases, qui ont déjà touché la Suisse,<sup>20</sup> assombrit toutefois encore l'horizon puisque les entérobactéries produisant ces enzymes résistent également aux carbapénèmes et annihilent ainsi une ligne de défense essentielle.

Au vu de la raréfaction de la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, des médicaments ciblant non pas les bactéries elles-mêmes mais leurs facteurs de virulence ou

l'utilisation de bactériophages, des virus s'attaquant spécifiquement aux bactéries, pourraient constituer des solutions futures.

### Implications pratiques

- Les entérobactéries, et en particulier *Escherichia coli*, sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques habituellement utilisés pour des infections communément rencontrées en médecine ambulatoire
- Ceci est essentiellement dû à la capacité de produire des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE, hydrolysant les pénicillines et les céphalosporines) couplée à d'autres mécanismes de résistance touchant les quinolones et le triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim)
- La nitrofurantoïne (Furadantine, Uvamin) et la fosfomycine (Monuril) restent le plus souvent efficaces pour les infections urinaires basses non compliquées
- Les infections plus sévères dues à des entérobactéries productrices de BLSE nécessitent en règle générale l'administration intraveineuse de carbapénèmes
- Les entérobactéries productrices de carbapénémases (hydrolyse des carbapénèmes) sont encore rarement rencontrées en Suisse, mais constituent une menace encore plus sérieuse

### Adresses

**Dr Delphine Berthod**  
**Pr Nicolas Troillet**  
 Service des maladies infectieuses  
 Institut central  
**Dr Diego San Millán**  
 Département de radiologie  
 Centre hospitalier du Valais romand  
 Hôpital du Valais  
 Avenue du Grand Champsec 86, 1951 Sion  
 delphine.berthod@hopitalvs.ch  
 nicolas.troillet@hopitalvs.ch  
 diego.sanmillanruiz@hopitalvs.ch

**Dr Romaine Pouget**  
 Département de médecine interne  
 Centre hospitalier du Valais romand  
 Hôpital du Valais, 1920 Martigny  
 romaine.pouget@hopitalvs.ch

### Bibliographie

- 1 Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 2012;7:e34953.
- 2 D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457-61.
- 3 Livermore DM. Resistance in Gram-negative bacteria. *Korean J Intern Med* 2012;27:128-42.
- 4 \*\* Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance. Données de résistance, médecine humaine. www.anresis.ch
- 5 Filippini M, Gonzalez Ortiz LG, Masiero G. Assessing the impact of national antibiotic campaigns in Europe. *Eur J Health Econ* 2012; epub ahead of print.
- 6 \* Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
- 7 Kuster SP, Hasse B, Huebner V, et al. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection* 2010;38:33-40.
- 8 Van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2090-100.
- 9 Tängden T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonisation with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3564-8.
- 10 Kennedy K, Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to «critically important» antibiotics: A high risk for international travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1501-6.
- 11 Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, et al. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: Increased relative risk after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int* 2012;109:1781-5.
- 12 Hilty M, Betsch B, Bögli-Stuber K, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis* 2012; 55:967-75.
- 13 Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:873-80.
- 14 Achermann R, Suter K, Kronenberg A, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation



to regions, seasonality and point of care tests. Clin Microbiol Infect 2011;17:855-61.

**15** Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. Chest 2012;141:1063-73.

**16** Chabok A, Pahlman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. Br J Surg 2012;99:532-9.

**17** Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high dose amoxicillin therapy on resistant

pneumococcal carriage. A randomized trial. JAMA 2001; 286:49-56.

**18** \* Duc Volluz S, Abbet P, Troillet N. Quelle est la durée optimale de l'antibiothérapie pour les infections fréquentes? Rev Med Suisse 2010;6:1901-5.

**19** Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care.

J Urol 2012;187:1275-9.

**20** Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser C, Schrenzel J, Harbarth S. Carbapénémases: implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse. Rev Med Suisse 2012; 8:882-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument