

Quelles sont les bactéries multirésistantes posant un problème en France en 2011 ?

O. Baldesi*, K. Spinazzolla, L. Lefebvre, L. Rodriguez, B. Garrigues

Service de Réanimation et de Surveillance Continue, CH du Pays d'Aix, Avenue des Tamaris, 13100 Aix-en-Provence

*Auteur correspondant : O. Baldesi

Courriel : obaldesi@ch-aix.fr.

POINTS ESSENTIELS

- La lutte contre les bactéries multirésistantes (BMR) est un enjeu majeur de santé publique.
- Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsqu'elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique.
- La multirésistance est une des étapes pouvant conduire à l'impasse thérapeutique.
- Les espèces posant problème en 2011 en France sont: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE), les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), les entérobactéries résistantes à l'imipénème par production de carbapénémases (EPC), *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR) et *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR).
- Les infections à SARM restent fréquentes, responsables d'une morbi-mortalité importante. La préoccupation actuelle reste la moindre sensibilité aux glycopeptides.
- Le pourcentage d'EBLSE a augmenté de façon très importante ces 5 dernières années. *Klebsiella pneumoniae* devient en nombre absolu le premier germe sécréteur de BLSE. Les ERG et les EPC ont une incidence faible mais leur émergence reste préoccupante.

INTRODUCTION

La prévention des infections associées aux soins constitue une des actions prioritaires de Santé publique actuelles, comme l'attestent les récentes mesures réglementaires instituant un programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013 et la parution récente de l'actualisation des 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des

infections nosocomiales (« *surveiller et prévenir les infections associées aux soins* ») [1]. Les infections associées aux soins représentent un problème majeur, particulièrement dans les services de réanimation. En effet, la répercussion en termes de morbi-mortalité est loin d'être négligeable, sans parler de leur retentissement social et de leur coût [2]. Cela nécessite l'application stricte, pour tout patient, des précautions d'hygiène "standard". En effet, la transmission des BMR est, dans la majorité des cas, manuportée par le personnel médical ou paramédical. Des travaux récents pointent du doigt la charge en soins élevée ou un ratio inadéquat personnel/patients [3]. Plusieurs bactéries sont particulièrement visées par différentes mesures d'isolement complémentaires dictées par des textes ou des circulaires ministérielles, car elles sont vectrices de mécanismes de résistance importants aux antibiotiques et/ou de foyers épidémiques.

DÉFINITIONS

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances naturelles et acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. La multirésistance est une étape vers l'impasse thérapeutique.

Un patient porteur de BMR peut être réellement infecté ou, plus fréquemment, simplement colonisé, la colonisation précédant classiquement l'infection. En situation épidémique, seulement 50 à 75% des patients porteurs de BMR sont asymptomatiques [4].

LES CIBLES

***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**

S. aureus fait partie des deux principales bactéries responsables d'infections associées aux soins. Le réservoir du *S. aureus* est l'homme, et environ 30 % des sujets sains sont colonisés. Les sites de portage préférentiels sont les narines, les aisselles, le périnée et l'anus. Le SARM est généralement retrouvé dans les infections nosocomiales, mais peut être retrouvé rarement dans les infections communautaires. En cas d'infections nosocomiales, il est retrouvé de façon préférentielle dans les infections dont la porte d'entrée est cutanée, infection du site opératoire ou bactériémies à point de départ du cathéter, mais aussi dans les infections pulmonaires. Les souches de SARM sont par définition résistantes à l'oxacilline (par modification des protéines liant la pénicilline) et donc également résistantes à toutes les autres β -lactamines. Elles sont fréquemment résistantes aux autres antibiotiques anti-staphylococciques par des mécanismes différents souvent associés (macrolides et fluoroquinolones en particulier). Dans ce cas, les antibiotiques de référence sont les glycopeptides. Plus récemment, des SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides ont fait leur apparition. En France, environ 25% des *S. aureus* isolés à l'hôpital sont des SARM, fréquence bien inférieure de celle retrouvée à Malte (>50 %), mais bien supérieure à celle décrite au Danemark ou en Norvège (<1%) [5]. Les données récentes concernant les services de réanimation l'AP-HP, rapportées par l'Observatoire national de l'épidémiologie des résistances bactériennes (ONERBA), font état d'un taux de 22,1 % en 2009, en baisse constante depuis 15 ans. Le délai moyen d'acquisition

d'une infection à SARM, défini par le délai entre l'admission et le jour de la première culture positive lors d'un prélèvement à visée diagnostique, est d'environ 17 jours. En revanche, ce délai est de $5,2 \pm 1,4$ jours en cas de prélèvement systématique à la recherche d'une colonisation [6]. Qu'il soit d'origine communautaire ou nosocomiale, le SARM peut être responsable de phénomènes épidémiques importants. Ce sont les raisons pour lesquelles, dans le tableau de bord des infections nosocomiales publié chaque année par les établissements de santé, l'indicateur "taux SARM" qui représente le taux, lissé sur trois ans, de SARM retrouvés lors de prélèvements à visée diagnostique, pour 1 000 jours d'hospitalisation, fait partie des cinq indicateurs choisis.

Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Les entérobactéries ont la capacité de produire des enzymes (les β -lactamases) qui inactivent les β -lactamines par ouverture du cycle β -lactame. La résistance aux antibiotiques conférée par les β -lactamases peut provenir de l'acquisition d'ADN étranger par le biais de plasmides ou de transposons. Une β -lactamase spécifique à une bactérie peut apparaître chez d'autres espèces par la suite, par transfert relativement facile de matériel génétique. La β -lactamase à spectre étendu, sécrétée par les entérobactéries, inactive donc les pénicillines, certaines céphalosporines, mais ni les céphamycines ni l'imipénème. Actuellement, le Comité de l'antibiogramme (CASFM) est en cours d'élaboration de nouvelles règles concernant le rendu des résultats pour ces germes. Les souches de EBLSE sont également habituellement résistantes aux aminosides (la gentamicine est moins touchée que les autres) et aux fluoroquinolones par des mécanismes différents et souvent associés. Le réservoir des EBLSE est l'homme, principalement au niveau du tube digestif. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est une réalité comme le prouvent les nombreux foyers épidémiques dont elles sont responsables. Toutefois, les EBLSE ne représentent que 1 % des infections associées aux soins, principalement des infections urinaires et des bactériémies. Peu de réseaux ont été développés afin de mettre en place des bases de données européennes (EARS-Net) ou mondiales permettant de suivre l'évolution des infections et des profils de résistance des bacilles à Gram négatif et donc des EBLSE. Il existe donc peu de données concernant les entérobactéries BLSE en général. En Europe, environ 7 % des souches d'*Escherichia coli* et moins de 25 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées sont sécrétrices de BLSE avec une augmentation constante du taux ces 4 dernières années, y compris en Europe du Nord [5]. En France, ce taux avoisine les 4,5 % pour *E. coli* et 15,9 % pour *K. pneumoniae*, en nette progression depuis 5 ans. À tel point que *K. pneumoniae* devient en nombre absolu le premier germe sécréteur de BLSE.

Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG)

Les entérocoques sont des bactéries dont la pathogénicité a été longtemps débattue. Ils font partie de la flore normale du tractus intestinal des mammifères, des reptiles et des oiseaux. Quatre-vingt-cinq pour cent des isolats cliniques sont représentés par *Enterococcus faecalis* et 5 à 10 % par *E. faecium*. Les entérocoques sont naturellement résistants à un certain nombre d'antibiotiques. De plus, ils peuvent acquérir des résistances les rendant particulièrement

difficiles à traiter. Ceci est particulièrement vrai pour les souches *E. faecium* résistantes à la glycopeptides (ERG). Aux États-Unis, le nombre de bactériémies à ERG est en franche augmentation, avec une mortalité attribuable d'environ 20 %. Les ERG sont un des micro-organismes à haut risque de transmissibilité et de développement croisé de résistance aux antibiotiques. Cette résistance aux glycopeptides fait redouter le risque de transfert de cette résistance à une espèce beaucoup plus répandue et pathogène: *Staphylococcus aureus*. En effet, plusieurs souches de SARM ayant acquis une résistance plasmidique à la vancomycine ont déjà été retrouvées aux États-Unis. En France, les conditions de haute prévalence de SARM, de co-colonisation de patients (SARM et ERG) peuvent rendre ce transfert de résistance possible. En Europe en 2009, moins des 10 % des souches d'ERG isolées sont résistantes aux glycopeptides. Ces chiffres peuvent atteindre plus de 25 % notamment en Grèce. En France, ce taux est actuellement inférieur à 1 %, en baisse progressive [5]. Il existe une circulaire ministérielle spécifique concernant la prise en charge des patients porteurs d'un ERG dans les établissements de santé [7].

Entérobactéries résistantes à l'imipénème par production de carbapénémases (EPC)

L'émergence d'entérobactéries résistantes à l'ensemble des molécules de la classe des β -lactamines, en particulier aux carbapénèmes, est un risque de santé publique majeur, comme l'ont démontré les récentes épidémies hospitalières recensées. Les entérobactéries résistantes à l'imipénème par production de carbapénémases (EPC) restent rares en France en comparaison à d'autres pays, mais leur émergence est toutefois préoccupante. Il n'existe pas de données européennes actuelles permettant d'en déterminer la fréquence, probablement devant la difficulté d'harmonisation des techniques de diagnostic et l'hétérogénéité des carbapénémases. A ce jour, en France, 30 épisodes de ce type ont été signalés. Le nombre de ces épisodes est en forte progression (2 en 2004, 3 en 2008, 8 en 2009 et 14 sur les 10 premiers mois de 2010). Au total, 25 décès ont été rapportés chez ces patients. La production de carbapénémases est souvent associée à d'autres mécanismes de résistance, rendant ces bactéries insensibles à d'autres classes d'antibiotiques, ce qui pourrait conduire à terme à des impasses thérapeutiques. Il existe une circulaire ministérielle spécifique concernant la prise en charge des patients porteurs d'un EPC dans les établissements de santé [8]. L'identification d'un EPC doit faire l'objet d'une déclaration à l'ARS et au CCLIN.

***Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)**

Acinetobacter baumannii est responsable de moins de 5% des infections nosocomiales. Les ABR jouent un rôle croissant dans ce type d'infections particulièrement en réanimation. Ils peuvent être à l'origine d'épisodes épidémiques intenses, ayant pour caractéristique essentielle, une forte contamination de l'environnement des patients porteurs, rendant difficile le contrôle de ces épisodes.

***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)**

P. aeruginosa est le quatrième pathogène isolé dans les hémocultures en France. Les infections à *P. aeruginosa*, de part leur fréquence, présentent un intérêt tout particulier en réanimation. La ticarcilline, la ceftazidime et l'imipénème avec les aminosides et les fluoroquinolones sont les pierres angulaires du traitement antibiotique. Il existe une multitude de mécanismes de résistances, s'intriquant dans la majorité des cas, conduisant au PAR. La colistine connaît dans ce cadre un net regain d'intérêt. La diffusion des PAR se fait par petites épidémies.

CONCLUSION

Les BMR doivent rester au centre préoccupation quotidienne et ce quelque soit leur fréquence. La politique antibiotique globale, l'identification des patients porteurs et l'application d'un isolement technique et géographique sont les gages d'un contrôle de leur diffusion.

REFERENCES

1. Haut Conseil de Santé Publique: Surveiller et prévenir les infections associées aux soins 2010. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100518_survprevinfections.pdf.
2. Sadfar N, Dezfulian C, Collard HS. Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005;33:2184-93.
3. Fierobe L, Lucet J, Decré D, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:35-40.
4. Hôpital propre II. Rapport d'étude: stratégies pour la prévention des bactéries multirésistantes. Paris 1997.
5. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf.
6. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. New Engl J Med 2011;364:1407-18.
7. Haut Conseil de Santé Publique. Commission spécialisée "Sécurité des patients: Infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques". Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français. Mars 2010.
8. Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases.