

Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique ?

Les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) engendrent une **résistance à la majorité des bêtalactamines**. Leur apparition dans les bactéries Gram négatif et leur dissémination coïncident avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre tels que les céphalosporines et les quinolones. Les bactéries productrices de BLSE peuvent occasionner des infections hospitalières et communautaires. Les **carbapénèmes** restent les molécules de premier choix pour le traitement des infections par les bactéries productrices de BLSE. L'utilisation rationnelle des antibiotiques pourrait contribuer à ralentir la dissémination des bactéries productrices de BLSE.

Rev Med Suisse 2009; 5: 1991-4

S. Vora
R. Auckenthaler

Dr Samir Vora
Rue du Grand Bay 15
1220 Les Avanchets
s.vora@bluewin.ch

Dr Raymond Auckenthaler
Unilabs Management & Services SA
Place Cornavin 12
CP 1907
1211 Genève I
Raymond.Auckenthaler@unilabs.com

What is the significance of extended spectrum betalactamases in clinical practice?

Extended spectrum betalactamases (ESBL) confer resistance to most commonly used betalactam antibiotics. Their emergence in Gram negative bacteria was observed after the widespread use of cephalosporins and quinolones. They can cause severe infections in the hospital as well as in the community. Carbapenems remain the first choice of treatment for these infections. Appropriate use of antibiotics could decrease the spread of ESBLs.

INTRODUCTION

Les **entérobactéries** sont les causes les plus fréquentes d'infections communautaires ou nosocomiales. Elles sont généralement traitées par des bêtalactamines, donc les pénicillines, les céphalosporines à large spectre et les carbapénèmes (imipénem, méropénem, ertapénem), ou encore les fluoroquinolones. Au cours des deux dernières décennies, on observe une augmentation importante de la résistance des entérobactéries à ces antibiotiques, en particulier *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Peu après la découverte en Grèce, dans les années 60, de la première bêtalactamase TEM qui hydrolyse l'ampicilline et les céphalosporines de première génération et est transmise par un plasmide chez *Escherichia coli*, celui-ci s'est rapidement et mondialement répandu dans d'autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*. Par la suite, de nombreux antibiotiques bêtalactamines ont été développés et leur utilisation à large échelle a entraîné le développement de nouvelles bêtalactamases neutralisant ces nouveaux antibiotiques, un vrai cercle vicieux. La résistance aux antibiotiques bêtalactamines a continué d'augmenter à cause de leur utilisation appropriée ou excessive chez l'homme, mais aussi à cause de leur utilisation démesurée dans les élevages d'animaux à consommation nutritive.^{1,2}

DÉFINITION DES BÊTALACTAMASES À SPECTRE ÉLARGI

Les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découverte dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides (fréquent), soit par la mutation du génome naturel chez *Klebsiella spp*, codant pour une bêtalactamase SHV. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines. La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de bêtalactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes



et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénem) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, les inhibiteurs classiques de bêta-lactamases. La présence de BLSE est fréquemment associée à la résistance aux fluoroquinolones.³

Pratiquement tous les germes Gram négatif possèdent un gène chromosomique qui code pour une céphalosporinase, en général de faible expression et sans hydrolyser efficacement les céphalosporines. Mais les *Enterobacter*, *Serratia* et *Citrobacter* produisent des céphalosporinases inducibles, pas faciles à détecter au laboratoire. Sous traitement aux céphalosporines, ces germes peuvent donc développer une résistance (inductible) à toutes les céphalosporines et elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique (tableau 1). Elles restent cependant sensibles aux carbapénèmes.

L'augmentation du taux d'infections par des bactéries munies de BLSE a pour conséquence un risque élevé d'échec clinique lors des traitements empiriques avec les céphalosporines ou les quinolones. Le laboratoire de microbiologie joue, par sa connaissance et sa capacité de reconnaître et de communiquer la présence des différentes classes de bêta-lactamases, un rôle clé pour le clinicien ou l'infectiologue afin d'assurer le succès thérapeutique grâce à un traitement approprié.

RAPPEL DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ENTÉROBACTÉRIES

Les entérobactéries sont soit naturellement sensibles aux bêta-lactamines (exemple: *Escherichia coli*), soit elles sont naturellement résistantes (exemple: les klebsiella sont toujours résistantes à l'ampicilline), soit elles ont une résistance acquise. Celle-ci peut être introduite par une mutation chromosomique (plutôt rare) ou par l'acquisition de matériel génétique, par exemple sous forme d'un plasmide (plutôt fréquent). De manière générale, les entérobactéries utilisent différents mécanismes pour développer une résistance aux antibiotiques: il peut s'agir de troubles de perméabilité pour les antibiotiques, ce qui empêche

la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie, de systèmes d'efflux qui permettent d'évacuer les antibiotiques qui auraient pénétré dans la bactérie, ou de modification de la cible bactérienne de l'antibiotique (exemples: les sites de liaison des pénicillines, les *penicillin binding proteins* (PBP), ce qui empêche la fabrication de la paroi de la bactérie ou la modification de la gyrase pour les quinolones). Mais le plus fréquemment, il s'agit d'enzymes détruisant les bêta-lactamines, les bêta-lactamases.

CLASSIFICATION/DÉTECTION DES BÊTA-LACTAMASES À SPECTRE ÉLARGI AU LABORATOIRE

Au laboratoire de microbiologie, deux approches sont possibles pour la détection de BLSE: 1) la détection phénotypique qui évalue la capacité de l'enzyme à hydrolyser certaines céphalosporines et la capacité de l'acide clavulanique à contrecarrer cette hydrolyse et 2) la méthode génotypique qui est basée sur l'amplification génomique par PCR des gènes responsables de la production des BLSE. La détection phénotypique est utilisée en routine. Elle repose sur le choix des bêta-lactamines testées, leur disposition dans l'antibiogramme classique par disque diffusion, l'observation des diamètres de zone d'inhibition, les synergies ou antagonismes entre certains antibiotiques permettent de décrire des phénotypes et d'en déduire les mécanismes de résistance précis. Basées sur les classifications structurale d'Ambler ou fonctionnelle de Bush, on distingue différentes classes d'enzymes inactivatrices selon le type de bêta-lactamines principalement touchées et selon les substances qui inhibent les enzymes concernées (tableau 1).³ Les laboratoires de recherche ont décrit les plasmides et les gènes contenant de l'ADN qui codent individuellement ou de manière combinée pour ces mécanismes de résistance, donc des génotypes. A cause de la complexité des plasmides et leur ADN codant pour des bêta-lactamases (plus de 200 différentes bêta-lactamases sont connues à l'heure actuelle), le génotypage n'est pas réalisable en milieu diagnostique, car les techniques sont trop longues et trop onéreuses. Sur le plan épidémiologique, le génotypage permet cependant de suivre avec précision la circulation des bactéries productrices de BLSE et les plasmides circulants.⁴

Tableau 1. Principales bêta-lactamases et leurs inhibiteurs

CIG: céphalosporine de première génération; C3G: céphalosporine de troisième génération; EDTA: acide éthylène diamine tétra acétique.

Enzyme	Activité enzymatique préférentielle					Inhibiteurs	
	Pénicilline	CIG	C3G	Aztréonam	Imipénem	Clavulanate	EDTA
Pénicillinases à spectre restreint (exemple: TEM-I, SHV-I)	+++	+/-	-	-	-	+++	-
Céphalosporinases (exemple: Enterobacter)	++	+++	+	-	-	-	-
Bêta-lactamases à spectre élargi Dérivés de TEM, SHV	+++	++	++	++	-	+++	-
Métallo-bêta-lactamases Carbapénémase	++	++	++	-	++	-	++

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les BLSE sont retrouvées essentiellement dans la famille des entérobactéries, principalement *Escherichia coli* et *Klebsiella*, plus rarement *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* ou des bactéries Gram négatif non fermentatives comme *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et d'autres.

Depuis la première découverte de bactéries productrices de BLSE, on observe une augmentation du nombre de patients colonisés et du nombre d'infections à ces germes, ainsi qu'une très grande hétérogénéité de ces enzymes avec une nomenclature complexe (tableau 1).⁵ Les BLSE type TEM et SHV ont été décrites en premier dans le milieu hospitalier, en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries. Indépendamment, en milieu communautaire, ce sont les BLSE type CTX qui sont apparues dans *E. coli*, liées à des infections urinaires. Au cours des dernières années, on a observé une circulation des souches entre les milieux hospitalier et communautaire (figure 1). Il est clairement établi que le développement et la propagation de BLSE sont liés à l'utilisation des bêta-lactamines, que la colonisation du tube digestif joue un rôle important, mais le mode de transmission n'est pas clairement établi (contact cutané, consommation d'aliments?).

La complexité des BLSE expose le laboratoire de bactériologie à des difficultés diagnostiques importantes, qu'on arrive à gérer grâce à différentes techniques microbiologiques, la formation postgraduée et des logiciels facilitant l'interprétation des observations. La prévalence des BLSE varie selon les régions et les institutions. Elles sont les plus élevées en Europe méditerranéenne (> 20%) et en Amérique du Sud en comparaison à l'Europe du Nord et aux Etats-Unis (< 5%). En Suisse, en 2008, on estime à 3,3% le taux de prévalence de souches de *E. coli* BLSE communautaires et à 4,6% le taux des *E. coli* BLSE hospitaliers. Dans une étude espagnole, l'incidence d'infection a été estimée à 2,2 cas/100 000 personnes/an. Les facteurs de risque favorisant une colonisation ou une infection à BLSE sont résumés dans le tableau 2.⁶

ASPECTS CLINIQUES

En milieu communautaire, les BLSE occasionnent le plus fréquemment des infections des voies urinaires (cys-

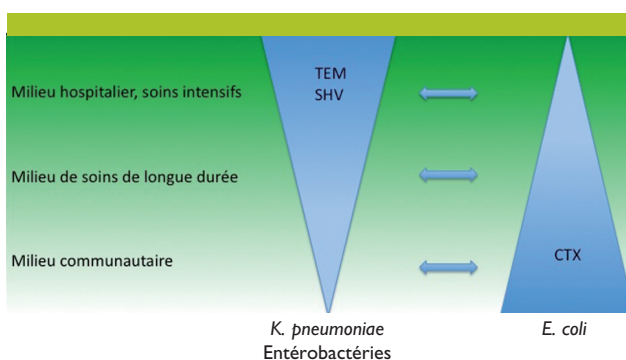


Figure 1. Répartition géographique et circulation des différents sous-types de bêta-lactamases à spectre élargi

Tableau 2. Facteurs de risque pour la colonisation/infection par des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

Durée	Age avancé Hospitalisation de longue durée Soins intensifs de longue durée (adultes et nouveau-nés)
Maladie sous-jacente	Diabète de type 2 Dépendant de soins lourds Maladies débilitantes Escarres
Antibiotiques préalables	Céphalosporines de troisième génération Triméthoprim-sulfométhoxazole Ciprofloxacine et autres fluoroquinolones Quantité globale d'antibiotiques Antibiothérapie tardive d'infections Infections urinaires récurrentes
Corps étrangers	Sonde urinaire Gastrostomie ou trachéostomie Intubation Cathéters vasculaires, hémodialyse

tites, pyélonéphrites) compliquées parfois de bactériémies comme par exemple lors de procédures invasives comme les biopsies de prostate.

En milieu hospitalier, on peut observer des infections du site chirurgical, des pneumonies nosocomiales, des infections de cathéter. Plusieurs études ont montré que chez les patients avec une infection à BLSE, on observait une mortalité plus élevée, un séjour hospitalier de plus longue durée, un coût plus élevé, et un taux de guérison plus faible.

TRAITEMENT DES INFECTIONS À BÊTA-LACTAMASES À SPECTRE ÉLARGI

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour le traitement d'infections à BLSE. Les recommandations sont basées sur des revues de littérature de petites séries de cas traités avec différents antibiotiques, surtout dans des situations d'épidémies hospitalières. On ne sait pas si ces résultats sont applicables pour d'autres types de BLSE et d'autres situations cliniques, en particulier dans le milieu communautaire. Pourtant, le choix d'une antibiothérapie, tenant compte des données microbiologiques, est essentiel: la mortalité est plus élevée si la mise en route d'un traitement efficace est retardée ou s'il est inactif sur les BLSE. Les recommandations de traitement actuelles sont basées sur une revue de littérature concernant 85 patients infectés par *K. pneumoniae* à BLSE.^{8,9}

Les traitements par les carbapénèmes (imipénem, méropénem, ertapénem) sont grevés de la mortalité la plus basse. L'ertapénem pourrait constituer une bonne option thérapeutique car il permet l'administration i.v. à raison d'une fois par jour, avec la possibilité d'un traitement ambulatoire ou à domicile selon l'état et l'évolution cliniques. Mais l'utilisation des carbapénèmes, en présence de BLSE, favorise aussi l'émergence d'autres enzymes, les métallo-bêta-lactamases qui hydrolysent les carbapénèmes et les



rendent inefficaces. Les traitements avec les céphalosporines de troisième et quatrième générations (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ou céfépime) ont des taux d'échecs élevés, même si, *in vitro*, les germes testés semblent être sensibles à ces antibiotiques. Par conséquence et en présence d'une BLSE, le laboratoire rend un résultat résistant pour ces souches. Sous traitement de pipéracilline/tazobactam de nombreux échecs ont été observés. Son utilisation est déconseillée. Concernant le co-trimoxazole et la ciprofloxacine, on observe des taux de résistances variables de 40-60% selon les pays.

Le traitement optimal en présence d'une carbapénémase est inconnu. En leur présence, ni les carbapénèmes, ni les inhibiteurs de bêta-lactamases ne peuvent être utilisés. Ces germes sont souvent aussi résistants aux aminoglycosides, et aux fluoroquinolones. Actuellement, on recommande la tigécycline, bien que les expériences cliniques prometteuses soient encore rares. On est même revenu à d'anciens antibiotiques en proposant les polymyxines (colistine) peu utilisés en clinique à cause de leur néphrotoxicité. En cas d'infection urinaire, la nitrofurantoïne ou la fosfomycine peuvent être utiles.⁷

PRÉVENTION ET CONTRÔLE DE L'INFECTION

En milieu hospitalier, le diagnostic de la colonisation par BLSE s'effectue par un frottis du périnée, inguinal ou anal, vu le probable réservoir digestif de ce germe. Les indications à la recherche d'une BLSE en milieu hospitalier ne sont pas clairement établies, mais elle est certainement utile dans des situations d'épidémies hospitalières ou chez des patients fragiles ayant subi plusieurs antibiothérapies préalables. En milieu communautaire, il n'y a aucune indication à effectuer des frottis de dépistage.

En présence d'un patient colonisé par un germe producteur de BLSE, il est recommandé de mettre en place des mesures d'isolement, type contact et chambre individuelle, afin d'éviter des transmissions nosocomiales. Il n'existe pas

de schémas de décolonisation reconnus pour les patients colonisés. La meilleure prévention pour ce type de germes reste la prescription rationnelle d'antibiotiques à large spectre visant à diminuer la pression de sélection pouvant favoriser l'émergence de bactéries productrices de BLSE.¹⁰

CONCLUSIONS

L'émergence croissante des bactéries productrices de BLSE est liée à l'utilisation des antibiotiques à large spectre. Leur implication dans les infections nosocomiales et communautaires nécessite une vigilance clinique, microbiologique et thérapeutique vu leur profil de résistance particulier aux antibiotiques. Les techniques du laboratoire de bactériologie permettent de détecter en routine la présence de BLSE. Dans ce cas, le laboratoire adapte les résultats de l'antibiogramme obtenu *in vitro* afin d'éviter de donner des résultats faussement sensibles. L'utilisation appropriée des antibiotiques en pratique clinique reste le moyen le plus efficace pour diminuer la dissémination des bactéries productrices de BLSE. ■

Remerciements

Nous remercions le Pr Reinhard Zbinden, Institut für Medizinische Mikrobiologie Universität Zurich, pour sa lecture et ses suggestions concernant ce manuscrit.

Implications pratiques

- > L'émergence et la dissémination des bêta-lactamases à spectre élargi sont liées à l'utilisation des antibiotiques à large spectre
- > Elles confèrent une résistance à la majorité des bêta-lactamines
- > Leur implication tant dans les infections communautaires que hospitalières souligne la nécessité d'une vigilance clinique et microbiologique accrue afin d'optimiser la prise en charge des patients

Bibliographie

- 1 Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- 2 ** Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – A clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
- 3 Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
- 4 Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *CID* 2006;42(Suppl.4):S153-63.
- 5 Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008;13.
- 6 ** Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.
- 7 Rossolini GM. Acquired metallo-beta-lactamases: An increasing clinical threat. *Clin Infect Dis* 2005;41:1557-8.
- 8 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: Implications of production of extended spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004;39:31-7.
- 9 * Ramphal R, Ambrose G. Extended spectrum beta-lactamases and clinical outcome: Current data. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl.4):S164-72.
- 10 Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.

* à lire

** à lire absolument