



Sommes-nous à l'aube d'une ère post-antibiotique ?

Corollaire de l'utilisation des antibiotiques, un phénomène de sélection de bactéries résistantes s'est développé, amplifié en raison des hauts niveaux de consommation, en France, en Europe et au niveau mondial. La prescription non justifiée, parfois de précaution, le recours inapproprié à des antibiotiques par les patients eux-mêmes ou encore l'utilisation d'antibiotiques dans le domaine vétérinaire (supplémentation systématique en antibiotiques chez les animaux d'élevage) ont accéléré la diffusion de mécanismes bactériens d'antibiorésistance ¹.

Le plan national d'alerte des antibiotiques (2011-2016) définit la stratégie de leur bonne utilisation

Ce plan, qui vise à préserver l'efficacité des antibiotiques, préconise d'améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients en formant les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques (ATB) et en informant la population.

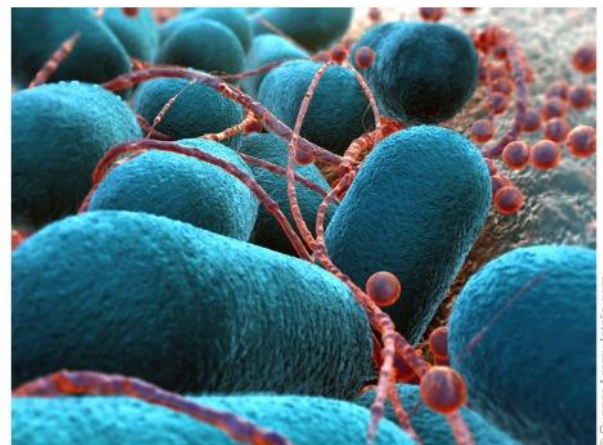
Depuis 2003, des efforts importants ont déjà été réalisés en vue de la maîtrise des consommations avec un impact positif sur la baisse de la transmission croisée de certaines bactéries multi-résistantes (BMR), en lien avec l'amélioration des mesures d'hygiène ². Mais, en parallèle, on constate l'émergence et la diffusion d'autres BMR : entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre étendu (EBLSE) ¹.

Le mécanisme de résistance EBLSE en détails

La production d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est le principal mécanisme de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ⁵. Les BLSE sont des enzymes bactériennes qui inactivent la plupart des bêtalactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Les entérobactéries BLSE sont aussi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, par la présence de gènes associés sur les mêmes plasmides ou de mutations chromosomiques associées ⁶. Ainsi les EBLSE ont acquis une résistance à presque toutes les pénicillines et céphalosporines, accompagnée dans 2/3 des cas d'une résistance aux quinolones et au cotrimoxazole et dans 1/3 des cas aux aminosides. La résistance de *E. coli* aux C3G dans les infections urinaires (IU) communautaires progresse et est actuellement proche de 5%, avec une grande variabilité selon la présentation clinique, le terrain et d'une région à l'autre ⁵.

Facteurs de risque de portage de EBLSE

- Patient âgé, en institution, avec antécédents d'IU à répétition
- Présence d'une sonde urinaire
- Diabète
- Hémodialyse ou insuffisance rénale
- Voyage récent en Inde, Afrique ou Moyen-Orient
- Antibiothérapie prise dans les mois précédents, avec effet particulièrement sélectionnant des C3G (céphalosporine de 3^{ème} génération) et des fluoroquinolones



© Gunnar Asamy fotolia.com

Focus BMR et BHR

- **BMR** ³: Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et / ou acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique. Exemples : EBLSE, SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), ERG (entérocoques résistants aux glycopeptides). Les BMR ne sont pas plus virulentes que les bactéries non-résistantes de la même espèce. Ces résistances concernent les bactéries des infections communautaires et les bactéries des infections nosocomiales
- **Réservoir** : peau, muqueuses, tube digestif, urines...
- **Voie de transmission** : aérienne, orale, fécale, manuportage, matériel, environnement.
- **BHR** (bactéries hautement résistantes émergentes) : bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries et n'ayant, à ce jour, diffusées en France que sur un mode sporadique ou épidémique limité.
- ERG quel qu'en soit le mécanisme (vanA ou vanB).
- EPC (entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase) ⁴.
- **Réservoir** : tube digestif, urines.
- **Voies de transmission** : mains, matériel et environnement (transmission +++ si diarrhée, incontinence fécale, suppurations).

Les phénomènes à l'origine de ce problème :

- Pression de sélection exercée par les antibiotiques, dans leur usage chez l'homme et chez l'animal.
- Facilité de diffusion du mécanisme de résistance au sein des entérobactéries liée à un support génétique transférable (plasmide).
- Transmission manuportée (dissémination communautaire).

Réagir à cette dissémination communautaire :

Les entérobactéries étant portées au niveau du tube digestif, elles constituent le réservoir le plus important susceptible de disséminer autour de chaque patient et de contaminer son environnement. La diffusion de EBLSE est donc très liée au péril fécal². Mais elle peut être contrée par une organisation ciblée visant à améliorer chaque étape de la prise en charge des patients : du diagnostic microbiologique aux traitements, sans oublier les mesures d'hygiène. La singularité de la prise en charge des patients concernés est que, malgré le traitement de leur infection, en général urinaire, ils restent porteurs de la bactérie qui colonise toujours leur tube digestif, pouvant donner des récurrences et pouvant se transmettre dans l'environnement. Le corps médical se voit donc responsable d'un rôle nouveau, pour lequel il a été insuffisamment formé : celui de la transmission d'une information nécessaire au patient, qui doit rester claire, intelligible, non anxiogène, et malheureusement complexe en l'absence de connaissances suffisantes sur l'évolution du portage⁷.

Comment peut s'articuler cette prise en charge ?

Pour que la prise en charge d'un patient soit optimale, il faut :

- Un laboratoire de biologie médicale qui fasse le diagnostic et organise l'alerte.
- Un médecin informé en temps réel avec un accès aux recommandations spécifiques.
- Un patient et/ou un établissement de santé au courant des mesures d'hygiène et concerné par leur mise en place.

Cette prise en charge doit être pluri-professionnelle et le patient doit en être l'un des acteurs.

• Du côté du biologiste médical :

- donner l'alerte en prévenant le médecin le plus rapidement possible.
- réaliser une épidémiologie afin de contribuer à la surveillance des résistances, avec un suivi particulier des résistances bactériennes en expansion.

• Du côté du médecin :

- consulter les recommandations thérapeutiques spécifiques.
- vérifier que l'éventuel traitement probabiliste est adéquat.
- mettre en route le traitement adapté immédiatement.

Par exemple : le retard à la mise en route d'un traitement adapté est une perte de chance pour les pyélonéphrites et les prostatites⁶.

• Du côté du patient :

- tenir compte des recommandations d'hygiène (précautions standard) qui lui ont été délivrées par son laboratoire et/ou son médecin.
- prévenir les professionnels de santé en cas d'hospitalisation ou de soins de son portage de EBLSE. Les patients issus d'EHPAD, maisons de retraite ou USLD sont plus à risque d'épidémie^{6,7}



© kotl - Fotolia.com

Les antibiotiques actuellement actifs sur les souches de E. coli productrices de BLSE dans les IU sont la fosfomycine - trométamol (sensibilité > 98 %), la nitrofurantoïne (>90%), les aminosides, la céfoxitine (non hydrolysé par les BLSE), la piperacilline-tazobactam (>80%) et le pivmécillinam (70-90%)⁵. Les carbapénèmes, antibiotiques hospitaliers, ne sont à utiliser qu'en dernier recours.

direct

Le cas particulier OXA 48

Au laboratoire, lorsque l'antibiogramme est réalisé, il est expertisé par un logiciel spécifique d'épidémiologie. En fonction du phénotype, une alerte peut être déclenchée au prescripteur, en temps réel. Cette information sera également transmise à l'hygiéniste ou cadre du service.

4 types de BMR concernées par l'alerte: les SARM, les ERV, les EBLSE et les EPC (OXA-48 en particulier).

En effet, le nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) est en augmentation très nette depuis 2010. Dans 75% des cas, sans lien avec un séjour à l'étranger, le mécanisme de résistance est la production d'une carbapénémase de type OXA-48.

Le CCLIN Est dispose de sa propre mission "OXA-48" et diffuse un protocole de dépistage des BLSE et Klebsiella OXA-48, ainsi qu'un kit BMR destiné aux établissements (www.clin-est.org). Le réseau ANTIBIOLOR propose également des guides pour faciliter la prise en charge des patients.

Vos biologistes sont en étroite collaboration avec ces deux structures, n'hésitez pas à les contacter pour tout patient suspect ou porteur. ■

Le meilleur et moindre usage des antibiotiques

Situations pour lesquelles il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique³ (liste non exhaustive) :

- angines à test de diagnostic rapide négatif
- les rhino pharyngites et les bronchites aiguës ou chroniques stade 1

• colonisation urinaire sauf avant procédure urologique ou invasive ou chez la femme enceinte à partir du 4ème mois.

LES
ANTIBIOTIQUES
UTILISÉS À TORT
ILS DEVIENDRONT
MOINS FORTS

Notes :

1. Plan d'alerte national antibiotiques 2011-2016 ministère du travail de l'Emploi et de la Santé consultable le 01 12 2014 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
2. Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques – 18 novembre 2013 – Alerte sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). INVS et RAISIN
3. Guide pratique de la maîtrise des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, Inter Clin des Hauts Cantons de l'Hérault 2009, page 4 http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/LRI/Documents/outils/Guide_BMR.pdf consulté le 15 02 2015 sur la page <http://www.infectiologie.com/site/info-antibio-2014-01.php> <http://www.infectiologie.com/site/info-antibio-2014-01.ph>
4. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé) rapport adopté par le Comité exécutif du HCSP le 10 juillet 2013, page 22. consulté le 15 02 2015 accessible depuis la page <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=372>
5. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte SPLIF 2014 Mise au point. Texte court. Diagnostic http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf
6. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination HCSP février 2010 Haut Conseil de la santé publique
7. FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE Année 2013 THESE Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice le 19 mars 2013 par Aurélie ZUCCONI pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine. Le kit BLSE, un outil d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à Escherichia coli porteur d'une bêta-lactamase à spectre élargi : évaluation de la procédure de diffusion du kit BLSE aux médecins généralistes de PACA-Est et du service rendu