



Patrice Nordmann^{1,2} et Gilbert Greub²

L'inexorable développement de la multirésistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques actuellement concerne essentiellement les bactéries à Gram négatif et notamment les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ...). Les déterminants de multirésistance aux antibiotiques s'accumulent désormais; β -lactamases à spectre élargi qui inactivent notamment les céphalosporines, carbapénémases qui inactivent virtuellement tous les types de β -lactamines, très récemment résistance plasmidique aux polymyxines.

La résistance aux antibiotiques est désormais reconnue sur le plan international comme l'un des enjeux majeurs en Santé publique. Que ce soient par exemple l'OMS, le Fonds Monétaire International, le CDC et la Maison-Blanche aux USA, l'ECDC en Europe ou l'Office de Santé Publique en Suisse, toutes les institutions publiques ont désormais écrits rapports et plan d'action sur ce sujet. On estime déjà que 5–10% des patients hospitalisés aux USA et en Europe développent une infection nosocomiale entraînant plus ou moins directement 50 000 morts annuellement liés à des bactéries multirésistantes. Cette population cible ne fait que s'accroître notamment dans les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population (immunodépression, hospitalisation en constante croissance).

Les principales espèces pathogènes en clinique demeurent les bactéries à Gram positif (staphylocoques, pneumocoques, entérocoques) et les bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*). Bien que de nombreux traits de résistance aient été décrits chez les bactéries à Gram positif avec notamment la diffusion des résistances aux β -lactamines chez les staphylocoques dorés communautaires, les résistances chez les bactéries à Gram positif demeurent stables, voir en diminution très nette pour les staphylocoques résistants à la méthicilline en milieu hospitalier. Cette évolution est liée en partie à l'efficacité de mesures d'hygiène mais également

à l'évolution naturelle de l'épidémiologie des maladies infectieuses dont les facteurs demeurent très largement inconnus. L'industrie pharmaceutique d'autre part a mis au point ces dernières années de nombreux antibiotiques efficaces vis-à-vis des bactéries à Gram positif dont la structure de paroi plus simple que celle des bactéries à Gram négatif a facilité leur développement. Ainsi, le problème des résistances chez les Gram positif peut être considéré comme contenu. Le domaine prioritaire par rapport à la résistance aux antibiotiques concerne désormais quasi exclusivement les bactéries à Gram négatif et tout particulièrement les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*...). Ces entérobactéries sont les bactéries qui, en nombre d'infections, sont les plus importantes pour l'espèce humaine responsable à la fois d'infections nosocomiales et communautaires ce qui facilite la diffusion des résistances aux antibiotiques. Ainsi, *E. coli* par exemple représente la cause principale d'infections urinaires et également l'agent le plus fréquemment documenté lors de bactériémie.

Parmi les traits de résistance les plus récents et/ou les plus importants, on relève les β -lactamases à spectre élargi (BLSE), les carbapénémases et plus récemment la résistance plasmidique aux polymyxines. Les BLSE qui hydrolysent notamment les céphalosporines et qui sont cliniquement importantes actuellement (CTX-M) ont diffusé d'abord dans le communautaire chez *E. coli* dans les années 2000 puis ont été transmises notamment chez *Klebsiella pneumoniae* en milieu hospitalier. La gravité de ces BLSE tient à leur diffusion croissante car le réservoir

communautaire est incontrôlable. A titre d'exemple dans les années 2000 à Lausanne leur prévalence était estimée à 0,2–0,5% chez *E. coli* pour atteindre en 2016 de l'ordre de 5–8%. Ces souches productrices de BLSE sont multirésistantes aux antibiotiques notamment aux quinolones et à certains aminosides. Quelque soient les programmes de contrôle de l'antibiothérapie dans la mesure où leur réservoir est international et communautaire, la prévalence de souches BLSE va s'accroître pour atteindre un niveau d'équilibre dont on ne connaît pas le chiffre; 30, 40, 50, 80%? Cette évolution risque de modifier très fortement la prise en charge d'infections aussi banales que les infections urinaires. Cependant, la mise au point de nouvelles associations de β -lactamines / inhibiteurs de β -lactamines permet d'envisager de nouveaux traitements de ces infections à bactéries BLSE.

Les carbapénémases correspondent à l'évolution la plus aboutie dans le domaine de la résistance aux β -lactamines puisque ces enzymes peuvent inactiver tous types de β -lactamines. Le réservoir des carbapénémases est pour certaines typiquement communautaire (OXA-48, NDM) alors que pour d'autres (KPC) il est nosocomial. La prévalence des souches productrices de carbapénémases demeure bien plus faible que celle des BLSE puisque l'on rapporte par exemple dans la plupart des pays européens un nombre de souches positives et non un taux de prévalence. Mais cette situation évoluera également à la hausse. A titre d'exemple et d'exception, en Italie on estime que le taux de prévalence de *K. pneumoniae* productrices de KPC atteint déjà 50 à 60%. Les possibilités de traitement

1 Unité Résistances Emergentes aux Antibiotiques, Microbiologie, Département de Médecine; Unité de Recherche Associé INSERM (LEA, Paris, France), Université de Fribourg, Suisse

2 Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier et Universitaire, Université de Lausanne, Suisse

d'infektionen à souches productrices de carbapénémases sont limitées notamment à l'association ceftazidime-avibactam introduite récemment pour le traitement uniquement de certaines infections à bactéries exprimant une carbapénémase de type KPC ou OXA-48 mais rien n'apparaît envisageable dans un avenir immédiat pour le traitement d'infections à souches NDM pour lesquelles l'association ceftazidime-avibactam est inefficace.

La diffusion de la très grande majorité des souches productrices de BLSE ou de carbapénémases en médecine humaine n'a aucun lien avec l'usage des antibiotiques chez l'animal. Cependant, la diffusion des carbapénémases entraîne une utilisation nouvelle d'anciens antibiotiques, les polymyxines (colistine, polymyxine B) dont l'usage était limité au monde vétérinaire. Jusqu'en 2015, il n'avait été rapporté que des résistances chromosomiques à ces antibiotiques. Puis en 2015, en Chine la résistance plasmidique aux polymyxines (MCR-1) a été identifiée essentiellement chez *E. coli* surtout à

partir de souches de l'environnement et du monde animal et plus faiblement en médecine humaine. Depuis cette date, de très nombreux articles font état de la diffusion de souches (essentiellement *E. coli*) majoritairement dans le monde animal. Certaines de ces souches MCR-1 expriment non seulement une BLSE mais également une carbapénémase. La résistance à tous les antibiotiques se rapproche donc à grands pas. Tout indique que l'usage des polymyxines chez l'animal est le facteur majeur de la sélection de cette nouvelle résistance. Il s'agit du meilleur exemple de l'interconnection de la résistance aux antibiotiques chez l'homme et chez l'animal.

Que peut être fait désormais pour limiter la diffusion des ces résistances? En milieu hospitalier favoriser les programmes d'hygiène et d'isolement des patients colonisés. Soutenir les projets permettant l'identification de nouveaux gènes de résistance et permettant de préciser leur mode de diffusion. Favoriser le développement et l'implémentation de nouveaux tests

Die unvermeidliche Entwicklung multiresistenter Bakterien

Die Antibiotikaresistenzen betreffen zurzeit vor allem gramnegative Bakterien und besonders die Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* usw.). Die auslösenden Faktoren einer Multiresistenz sind nunmehr oftmals nachzuweisen: β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum, die insbesondere Cephalosporine inaktivieren, Carbapenemasen, die so gut wie alle Arten von β -Lactam-Antibiotika spalten können, und seit kurzem auch Resistenzplasmide gegen Polymyxine.

de diagnostic rapide de la multirésistance pour adapter au mieux et au plus vite l'antibiothérapie. Soutenir les programmes de mises au point de nouvelles antibiothérapies et avant tout ceux qui impliquent de nouvelles structures chimiques.

Correspondance: Prof. Patrice Nordmann, Patrice.Nordmann@unifr.ch

Reinhard Zbinden¹

Schweizerisches Antibiogramm-Komitee – SAC: Aufgaben in der Vergangenheit und in der Zukunft

Die Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie (SGM) hat im Rahmen der europäischen Harmonisierungsbemühungen bereits im Jahr 2009 den schweizerischen mikrobiologischen Laboratorien empfohlen, ab dem Jahre 2011 für die Durchführung und Interpretation der Antibiotogramme die Richtlinien von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, www.eucast.org) zu übernehmen. Wie in anderen Ländern wurde auch in der Schweiz zur Unterstützung der Einführung der EUCAST-Richtlinien ein nationales Antibiotogramm-Komitee geschaffen. Dieses Schweizerische Antibiotogramm-Komitee wird in Zukunft weiterhin mit den Expertenlaboratorien die mikrobiologischen Laboratorien bei der korrekten Erfassung der Carbapenem-Resistenz unterstützen.

Das wichtigste Argument für den Wechsel von den vorher während 30 Jahren angewandten amerikanischen Richtlinien (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, früher National Committee for Clinical Labo-

ratory Standards – NCCLS) zu den EUCAST-Richtlinien war, dass sich die CLSI-Richtlinien von 2010 sehr stark an die EUCAST-Richtlinien angenähert haben. Zur Unterstützung der Einführung der EUCAST-Richtlinien wurde die SGM-Arbeitsgruppe für die externe mikrobiologische Qualitätskontrolle (Vorsitzender bis 2012:

Prof. Dr. med. J. Bille) mit Vertretern der Schweizerischen Gesellschaften für Infektiologie und Spitalhygiene, Swissnoso (Nationales Zentrum für Infektionsprävention) und Anresis (Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen) zum Schweizerischen Komitee für das Antibiotogramm (Swiss Antibiotogram Committee – SAC)

¹ Prof. Dr. med. et lic. phil. II Reinhard Zbinden, Vorsitzender SAC und der SGM-Arbeitsgruppe für externe Qualitätskontrolle