



Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

Extended-spectrum beta-lactamases producing bacteria

الجرثومات المضرة لبثا لكتماز الواسعة المفعول

Y. Sekhsokh, Y. El Kamouni, IA. Lahlou, M. Chadli, SA. El Hamzaoui

الملخص : يمثل التعفن الناتج عن الجرثومات المفرزة لبثا لكتماز الواسعة المفعول مشكلاً شائعاً في العالم بأسره. الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على نسبة الجرثومات المفرزة لبثا لكتماز الواسعة المفعول واستقصاء أنماط مقاومتها لمضادات الميكروبات بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس. ثم إجراء اختبارات حساسية للجرثومات المفرزة لبثا لكتماز الواسعة المفعول والأمعائيات باستخدام مجموعة من المضادات الحيوية. ولقد بينت هذه الدراسة أن، 73 (3.6%) قد فرزت لبثا لكتماز واسعة المفعول. و قد كانت أقل التأثير بالجونتامسين (26%) ثم بـسيبروفلوكساسين (32%) ثم بالكوتريموكسازول (12%)، كما كانت أكثر تأثراً بالأميكاسين (77%) ثم بالإميبينيم (100%).

الكلمات الأساسية : تعفن، مقاومة، ميكروب، بـثا لكتماز، وقاية

Résumé : Les infections dues aux bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, posent un problème dans le monde. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence et la résistance aux antibiotiques des bactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

La sensibilité des entérobactéries productrices de bêta-lactamases isolées est testée dans tous les sites infectieux. 73 (3,6%) entérobactéries sont productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Ces bactéries sont moins sensibles à la gentamicine (26%), ciprofloxacine (32%), et cotrimoxazole (12%) mais plus sensibles à l'amikacine (77%) et à l'imipénème (100%).

Mots clés : infection, bactérie, bêta-lactamase,

Abstract : Infections due to extended - spectrum beta - lactamase producing bacteria pose a worldwide problem. The aim of our study was to determine the prevalence and resistance to antibiotics of extended - spectrum B lactamase producing bacteria in Mohamed V Military university hospital. The sensibility of enterobacteria ceace producing beta lactamase were isolated in all infectious sites. 73 (3,6%) were positive for extended - spectrum producing B lactamase. These bacteria were less sensitive to gentamycin (26%) ciprofloxacin (32%) and cotrimoxazole (12%). But more sensitive to amikacin (77%) and imipinem (100%).

Key Words : bacteria - infection, resistance, beta lactamase, prevention.

Tiré à part : Y. Sekhsokh, laboratoire de microbiologie, Hôpital d'Instruction Militaire Mohammed V- Rabat- Maroc.

Introduction

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) sont des micro-organismes capables d'inactiver la majorité des bêta-lactamines à large spectre, en particulier « les céphalosporines de 3ème génération », mais aussi d'autres classes d'antibiotiques. L'analyse des facteurs de risques d'acquisition des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi met en évidence le rôle joué par la durée, la multiplication des séjours, et la circulation des patients entre les différents établissements. L'objectif de ce travail est d'étudier l'épidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées dans notre formation, et d'analyser leur profil de résistance aux antibiotiques et les facteurs de risque qui leurs sont liés.

Matériels et méthodes

Période de l'enquête

L'étude est conduite du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2003 à partir des différents prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie.

Patients

73 souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi sont isolées de 61 patients. Un fichier entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi est mis en place et contient les renseignements suivants : Nom, prénom du malade, âge, sexe du malade, espèce bactérienne isolée, hospitalisation antérieure, service où est hospitalisé le malade, jour où une EBLSE est identifiée pour la première fois après l'admission au service, site d'isolement de la souche identifiée, résultats de l'antibiogramme, manœuvres invasives (cathétérisme, sondage, ...etc) subies au cours de l'hospitalisation, et l'évolution du malade (guérison, décès).

Méthodes

Souches bactériennes

L'étude porte sur 73 souches productrices de BLSE isolées des différents prélèvements.

Critères d'inclusions

Sont incluses dans l'étude toutes les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées d'un prélèvement à visée diagnostique d'un malade hospitalisé.

Elimination des doublons

Souche isolée chez un même patient pour lequel une souche de même espèce et de même antibiotype a déjà été prise en compte durant la période de l'enquête, quel que soit le prélèvement à visée diagnostique dont elle est issue.

Identification bactérienne

Après coloration de Gram et numération sur milieu gélosé les souches bactériennes sont identifiées selon les méthodes biochimiques classiques

Recherche d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi [1]

La recherche de bêta-lactamases à spectre élargi se fait par le test de synergie entre une céphalosporine de 3ème génération et un inhibiteur de bêta-lactamase. Une suspension bactérienne préparée comme pour l'antibiogramme classique est ensemencée par inondation. Un disque d'amoxicilline+acide clavulanique est déposé à 3 cm centre à centre de la céphalosporine de 3ème génération : céfotaxime, céftazidime, céftriaxone et aztréonam. L'observation d'une synergie même faible est caractérisée par une image en « bouchon de champagne ».

Résultats

Parmi les 2053 Entérobactéries isolées, 73 (3.6%) sont productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, dont 25 *klebsiella pneumoniae*, et 17 *Escherichia coli*. Le tableau 1 montre la répartition des souches bêta-lactamases à spectre élargi par espèce et par année. La répartition globale des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi selon la nature du prélèvement est détaillée dans le tableau 2.

Tableau 1 : Répartition des souches de bêta-lactamases à spectre élargi par espèce et par année

Souches	2002		2003		2002-2003	
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence
K pneumoniae	6	26.1%	19	38.0%	25	34.25%
E coli	2	8.7%	15	30.0%	17	23.29%
E cloacae	2	8.7%	6	12.0%	8	10.96%
C freundii	4	17.4%	3	6.0%	7	9.59%
P mirabilis	4	17.4%	0	0.0%	4	5.48%
Autres*	5	21.7%	7	14.0%	12	16.44%
Total	23	100.0%	50	100.0%	73	100.00%

Autres* : *M morganii*, *K oxytoca*, *K ozaenae*, *providencia stuartii*, *P rettgeri*, *proteus vulgaris*, *E agglomerans*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter intermidis*, *citrobacter koseri*, *salmonella typhi*.

Tableau 2 : Répartition globale des souches d'EBLSE selon la nature du prélèvement

Sites	Nombre	Fréquence
Urine	35	57%
Pus	12	20%
PDP*	8	13%
Liquide de ponction	3	5%
Hémoculture	2	3%
Cathéter	1	2%

PDP* : Prélèvement distal protégé

La prévalence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées dans le service de réanimation est très élevée que dans les autres services (tableau

3). Au total 59% des patients sont des hommes, la moyenne d'âge est 51 ans. Les facteurs de risque de l'infection à ESBLE sont résumés dans le tableau 4. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi présentent une grande résistance aux autres antibiotiques autres que les bêta-lactamines: ciprofloxacine (68%), gentamicine (74%), trimethoprim-sulfamethoxazole (88%). Par ailleurs elles restent relativement sensibles à l'amikacine. Aucune souche isolée n'est résistante à l'imipénème (tableau 5).

Tableau 3 : Répartition des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi selon les services

Services	Nombre	Fréquence
Réanimation	28	45.90%
Urologie	10	16.39%
Médecine	5	8.20%
CRF*	4	6.56%
Traumatologie	4	6.56%
Autres*	10	16.39%

Autres* : Chirurgie cardiovasculaire, Brûlés, Stomatologie, Gynécologie, Pneumologie, Neurochirurgie, Neurologie
CRF* : Centre de rééducation fonctionnelle

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Caractéristique	Valeur
Age moyen	51 ans
Mâle: femelle	43:30 (59%:41%)
Durée d'hospitalisation ≥2 semaines	55 (75.3%)
Sondes vésicales	34 (46.5%)
Traitement antibiotique antérieur	

Tableau 5 : Résistance globale des EBLSE

Antibiotique	Nombre	Fréquence (%)
CTX Cefotaxime	73	100
CRO Ceftriaxone	73	100
CAZ Ceftazidime	73	100
ATM Aztreonam	73	100
FOX Cefoxitin	31	42
CTT Cefotetan	13	18

IMP <i>Imipenem</i>	0	0
CIP <i>Ciprofloxacin</i>	51	68
AMK <i>Amikacine</i>	17	23
GEN <i>Gentamicine</i>	54	74
SXT <i>Rimethoprim-sulfamethoxazole</i>	64	88

Discussion

Incidence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

Les données recueillies par le laboratoire qui participe à la surveillance des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, entre 2002 et 2003 montrent une augmentation de l'incidence de ces bactéries : 2,1% en 2002 et 5,2% en 2003. L'évolution de la répartition selon l'espèce des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi montre une augmentation depuis 2002 pour *K pneumoniae*, *E coli* et *E cloacae* ; une stabilisation pour *Citrobacter freundii*, et les *proteus indologènes*. Aux Etats Unis, la fréquence d'isolement varie entre 0 et 25 % [2]. Au Japon, la production de bêta-lactamases à spectre élargi est basse (moins de 0,3%) [3].

Le phénotype de bêta-lactamases à spectre élargi touche essentiellement *K pneumoniae* (34,25%) puis *E coli* (23,29%). Ces résultats sont retrouvés ailleurs, avec des fréquences variables : Pitout et coll rapporte 64,5% des souches de *K pneumoniae* et 19,5 % d'*E coli* sont productrices de ces enzymes [4]. Legrand et coll rapportent à propos d'une épidémie hospitalière, l'incrimination de *K pneumoniae* à 83,5% [12]. Cependant, Eveillard et coll montrent qu'*Enterobacter aerogènes* (11,3%) est la principale espèce responsable de l'épidémie [5]. Selon une enquête rétrospective dans 34 centres français en 1998, 6% de *K pneumoniae* et 46% d'*E aerogènes* sont productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. En Corée, l'incidence chez *E coli* et *K pneumoniae* est respectivement de 4,8% et 22 % [6].

Les enzymes impliquées et les caractères associés de résistance sont très variables. Ainsi aux Etats Unis la première description date d'août 1988 à l'occasion d'une épidémie dans un établissement de long séjour du Massachusetts. Toujours en 1988, TEM-10 est décrite puis en Juin 1989, c'est TEM-26 qui est identifiée et responsable d'une épidémie dans des secteurs de soins très différents [7]. La surveillance multicentrique du CDC (Centre of Disease Control) a confirmé cette diffusion aux Etats Unis, en montrant que 13% de *K pneumoniae* isolées produisent une bêta-lactamase à spectre élargi. De même au Royaume Uni, le suivi de la résistance des bactéries à Gram négatif a permis de trouver que 14% de *K pneumoniae* isolées entre janvier et avril 1991 au Royal London Hospital, produisent des bêta-lactamases à spectre élargi (de type TEM-10) [8]. Cette entérobactérie paraît particulièrement apte à héberger des plasmides de résistance.

Répartition des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi selon le site anatomique.

Les colonisations ou infections liées aux souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi s'observent sous forme de cas isolés, groupés, ou parfois de véritables épidémies. Il s'agit le plus souvent d'infections urinaires (57%), symptomatique ou non, d'infections de plaie (20%) et d'infections respiratoires (13%).

L'intestin des patients hospitalisés est le réservoir essentiel. Occasionnellement d'autres réservoirs peuvent être la source d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, comme dans les urines infectées [9,10], accessoirement la peau et l'environnement.

Répartition des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi selon les services

Dans cette étude, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi sont retrouvées dans tous les types de services. Cependant, certaines spécialités sont apparues plus concernées « Réanimation polyvalente

(46%) et service d'urologie (16%) » Confirmant la notion du service à risque. La méthodologie utilisée se limite aux prélèvements à visée diagnostique ne révélant que le sommet de l'iceberg de colonisation par les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

Facteurs de risque des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

La plupart des patients identifiés comme porteurs d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi dans notre hôpital présentent des facteurs de risque connus : âge, transferts dans d'autres établissements, hospitalisations récentes, dispositifs invasifs, antibiothérapie préalable. Les autres facteurs de risque sont liés à l'absence de stratégie de lutte contre l'infection nosocomiale et la diffusion des bactéries multirésistantes [11].

Les deux paramètres essentiels chez un patient exposé au risque des colonisations sont la densité des soins (c'est à dire la fréquence de contact patient/ personnel) et la durée de séjour [11].

Une étude récente réalisée autour d'un grand hôpital ayant une forte proportion de *K pneumoniae* productrice bêta-lactamases à spectre élargi a montré que plus les hôpitaux de la région sont éloignés de cet hôpital et moins cette proportion est importante [5]. Lorsque les recherches systématiques de ces bactéries dans les selles sont effectuées, il apparaît que 25 à 50 % de patients sont porteurs.

Le délai moyen de colonisation après l'admission varie selon les études de 10 jours à 3 semaines. 30 à 50% des patients colonisés dans leur tube digestif développent une infection à *K pneumoniae* [12]. Dans plus de 90% de cas, les infections à de bêta-lactamases à spectre élargi surviennent après un portage intestinal, dans un délai de 1 à 20 jours après sa découverte.

Sensibilité des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

L'ensemble des entérobactéries productrices de BLSE

isolées sont résistantes aux céphalosporines de 3ème génération et à la majorité des antibiotiques notamment les fluoroquinolones (seulement 32% des souches sont sensibles à la ciprofloxacine). En outre, ces bactéries restent sensibles à l'imipénème (100%), aux céphamycines (céfotétan 82%, céfoxitine 58%) et à l'amikacine (77% des souches sont sensibles).

La fréquence de la résistance bactérienne à l'hôpital est liée à de nombreux facteurs. Au delà de la transmission croisée avec une tendance à la diffusion clonale des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, la pression de sélection antibiotique est importante. La relation entre la consommation d'antibiotiques et la prévalence de la résistance est complexe. La multirésistance des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi est souvent portée par les mêmes plasmides, permettant à de nombreux antibiotiques d'exercer une pression de sélection. Ceci rend difficile l'évaluation des actions de restriction d'antibiotiques [14].

Dans notre étude 80% des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi proviennent des patients hospitalisés plus de 5 jours, on peut donc supposer qu'il s'agit d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi acquises à l'hôpital. La « pression de colonisation » des patients à l'admission est donc en augmentation et l'éventuelle survenue de bouffées épidémiques plus ou moins importantes n'est pas à exclure, d'autant plus que de nombreux services hébergent des patients porteurs.

Conclusion

La connaissance de l'épidémiologie bactérienne à l'hôpital, et des profils de résistance aux antibiotiques est importante. Ces éléments dictent les mesures préventives à prendre. Elles sont lourdes et coûteuses et nécessitent :

- * une politique d'antibiothérapie et d'antibioprophylaxie.
- * un contrôle des réservoirs et surtout de la transmission croisée.

Cette stratégie de maîtrise des entérobactéries produc-

trices de bêta-lactamases à spectre élargi serait plus efficace si elle était établie au niveau régional et national. Elle doit être mise en place par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), et doit être basée sur le dépistage passif mais aussi actif des patients porteurs des

entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, leur isolement technique et géographique, leur signalisation, et l'information des services d'accueil en cas de transfert. La décontamination des sites colonisés est très discutée.

Références

1. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broadspectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1998; 10 : 867-78.
2. Lautenbach E. Extended beta lactamases producing. *Clin Infect Dis* 2001; 32 1162-71.
3. Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arawaka Y. A preliminary survey of extended-spectrum bêta-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 ; 184:53-6.
4. Anonyme. Bêta-lactamases à spectre élargi. Lettre de l'infectiologue 1988 ; Tome XIII.N°10 : 467-70.
5. M.Eveillard et coll. Diffusion des entérobactéries productrices de BLSE et évolution de leur incidence sur une période de 16 mois. *Pathol Biol* 2001; 49:515-21.
6. Pai H, Lyu S, Lee J. H, Kim J, Kwon Y, Kim J.W, Choe K W. Survey of extended-spectrum -bêta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of TEM-52 in Korea. *J. Clin. Microbiol* 1999 ; 37 : 1758-63.
7. Lucet J C. Les entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi. *Patho Biol* 1998; 46 : 235-43.
8. Liup Y F. et coll. Survey of the prevalence of betalactamases among 1000 Gram negative bacilli isolated in Royal London Hospital. *J. Antimicrob Chemother* 1992; 30: 429-47.
9. Gerding D N et coll. Epidemiology of an outbreak of extended spectrum beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 15 : 608-15.
10. Noriega E R et coll. Nosocomial infection caused by gentamicin-resistant streptomycin-sensitive. *J. Infect. Dis* 1975; 131 (S), S45-S50.
- 11- Weintin R A, et coll. Multiply resistant strains : epidemiology and control. In *Hospital Infection* Little Brown, Boston. 1986. p.151-169.
12. Legrand P, Brun Buisson et coll. Epidémie hospitalière à BLSE : rôle de la colonisation digestive. *Med. Malad.Infec* 1989 Supplément, Mai : 45-51.
- 13- Meyer K S et coll. Nosocomial infection of *Klebsiella*. *Ann Intern Med* 1993; 119 : 353-8.