Les carbapénèmases des entérobactéries

Carbapenemases in enterobacteriaceae

P. Nordmann*, A. Carrer

Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital de Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases are the most powerful mechanism of resistance to carbapenems. Carbapenemases have been reported extensively worldwide now in Enterobacteriaceae. Carbapenemases of the KPC type have been reported first from the USA in Klebsiella pneumoniae, then worldwide with a marked endemicity in Israel and Greece. Metallo-enzymes (VIM, IMP…) have been also reported internationnaly with high prevalence in Southern Europe and Asia. OXA-48 which is one of the latest carbapenemases reported differs structurally from the other carbapenemases and have been identified mostly from Mediterranean countries. These carbapenemase genes are mostly plasmid located in K. pneumoniae from nosocomial origin. They have been also identified as a source of community-acquired infections. Carbapenemase producers are also multidrug resistant explaining the difficulty to treat infections. Detection of infected patients and carriers remain difficult which may explain an underlying spread with dramatic therapeutic consequences.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Les bêta-lactamases ayant une activité de carbapénèmase sont les plus puissants mécanismes de résistance aux carbapénèmes. Ces carbapénèmases sont identifiées de façon croissante chez les entérobactéries dans le monde entier. Les carbapénèmases de type KPC décrites tout d'abord aux États-Unis chez *Klebsiella pneumoniae* ont une diffusion mondiale avec une endémicité marquée également en Israel et en Grèce. Les carbapénèmases de type métallo-enzymes (VIM, IMP…) ont été également décrites dans le monde entier avec une forte prévalence en Europe du Sud et en Asie. OXA-48 est l'une des carbapénèmases les plus récemment décrites, structurellement différente des précédentes et essentiellement identifiée dans des pays méditerranéens. Les gènes de ces carbapénèmases sont le plus souvent plasmidiques, majoritairement dans des souches hospitalières de *K. pneumoniae* mais leur diffusion communautaire a déjà été rapportée. Ces carbapénèmases sont présentes dans des souches multirésistantes aux antibiotiques. Les infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases sont difficiles à traiter et peuvent être la source d'impasses thérapeutiques. Leur détection très difficile (détection des infectés comme des porteurs), expliquerait leur diffusion à bas bruit aux conséquences thérapeutiques dramatiques.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bêta-lactamase, Carbapénémase, Enterobacteriaceae, Résistance

* Auteur correspondant.
e-mail : nordmann.patrice@bct.aphp.fr

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
Archives de Pédiatrie 2010;17:S154-S162

1. Introduction

Les carbapénèmes demeurent les bêta-lactamines au spectre d'activité le plus large. Les molécules de cette famille d'antibiotiques actuellement commercialisées en France sont l'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème. Ces antibiotiques sont actifs vis-à-vis de très nombreuses espèces de bacilles Gram négatif dont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Seule l'ertapénème n'est active que sur les entérobactéries. Les carbapénèmes sont limitées à un usage hospitalier, prescrites majoritairement dans le cadre du traitement d'infections nosocomiales. Leur excellente activité antibactérienne est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration transmembranaire à travers la paroi externe des bacilles Gram négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des bêta-lactamases naturelles ou acquises, y compris les céphalosporinases qu'elles soient chromosomiques ou plasmidiques et les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), par exemple de types TEM, SHV ou CTX-M.

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries résulte essentiellement de deux mécanismes impliquant tous deux des bêta-lactamases. Le premier mécanisme associe la production d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique ou une BLSE à une diminution quantitative ou qualitative de l'expression des protéines transmembranaires que sont les porines. Ce mécanisme a été décrit il y a plus de vingt ans tout d'abord chez *Enterobacter* spp puis dans d'autres espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement une céphalosporinase (*Serratia* sp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*...) [1]. Plus récemment, des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en fait assez similaires, ont été décrits combinant une céphaloporinase plasmidique (DHA-1, cmY-2...) ou une BLSE (TEM, SHV, CTX-M...) à une imperméabilité dans des espèces d'entérobactéries qui n'expriment pas naturellement de céphalosporinase (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp) [2-4]. Plusieurs études suggèrent que ces résistances sont réversibles du fait de l'instabilité de la modification de porines [1]. Une modification de ces porines entraînerait une limitation de croissance bactérienne liée à une moindre utilisation de substrats.

Le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénèmases [5,6]. Il est plus important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'efficacité de presque toutes les bêta-lactamines. Il est stable et survient dans des souches qui sont très souvent multirésistantes à d'autres familles d'antibiotiques liées en grande partie à la localisation plasmidique de ces gènes de résistance.

2. Structures, activités hydrolytiques, niveaux de résistance et génétique

Les carbapénèmases décrites chez les entérobactéries appartiennent aux quatre classes connues de bêta-lactamases (classe A, B, C, D de la classification d'Ambler) [5,6]. Les plus importantes, cliniquement, sont actuellement les bêta-lactamases de type KPC, IMP/VIM et OXA-48. Les bêta-lactamases de classe A ont une activité qui est totalement ou partiellement inhibée *in vitro* par l'acide clavulanique et le tazobactam alors que les autres types de ß-lactamases ne sont pas inhibés par ces inhibiteurs classiques de bêta-lactamases

2.1. Bêta-lactamases de classe A

Les carbapénèmases de classe A ont été tout d'abord rapportées dans plusieurs souches d'entérobactéries isolées de l'environnement (*Serratia*, *Enterobacter*), produisant des bêta-lactamases dont l'activité était inhibée par l'acide clavulanique [5, 6]. Elles hydrolysaient, à divers degrés, toutes les bêta-lactamines [5,6]. Leurs gènes sont chromosomiques ou plasmidiques [5,6]. Il s'agissait des bêta-lactamases NmcA, Sme-1, Sme-2/Sme-3, IMI-1/IMI-2, ou SFC-1 [5,6]. D'autres carbapénèmases, les bêta-lactamases de type GES, ont été identifiées chez *K. pneumoniae* et *E. coli* [5,6]. Ces enzymes GES-4, GES-5 et GES-6 hydrolysent les carbapénèmes relativement faiblement [5,6]. Il s'agit de carbapénèmases de structure très similaire à la BLSE GES-1, dont elles ne diffèrent que par de simples changements ponctuels d'acides aminés qui expliquent l'élargissement de leur spectre de substrat.

Les carbapénèmases de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, sont les carbapénèmases de type KPC (KPC-2 à KPC-8) [7]. La première souche exprimant KPC (KPC-1 = KPC-2 ; *Klebsiella Pneumoniae* carbapenemase) fut identifiée dans une souche de *K. pneumoniae* en 1996, en Caroline du Nord aux États-Unis [8]. KPC-2 hydrolyse toutes les bêta-lactamines bien que les céfamycines et la ceftazidime soient de mauvais substrats [7]. Son activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam (Fig. 1, panel A, Tableau 1). En l'absence de mécanisme de résistance aux carbapénèmes associée, elle confère des degrés variables de résistance aux carbapénèmes (Tableau 2). Le plus souvent les souches qui produisent KPC expriment également d'autres bêta-lactamases dont de nombreux types de BLSE (TEM, SHV, CTX-M) et possèdent un certain degré de résistance par

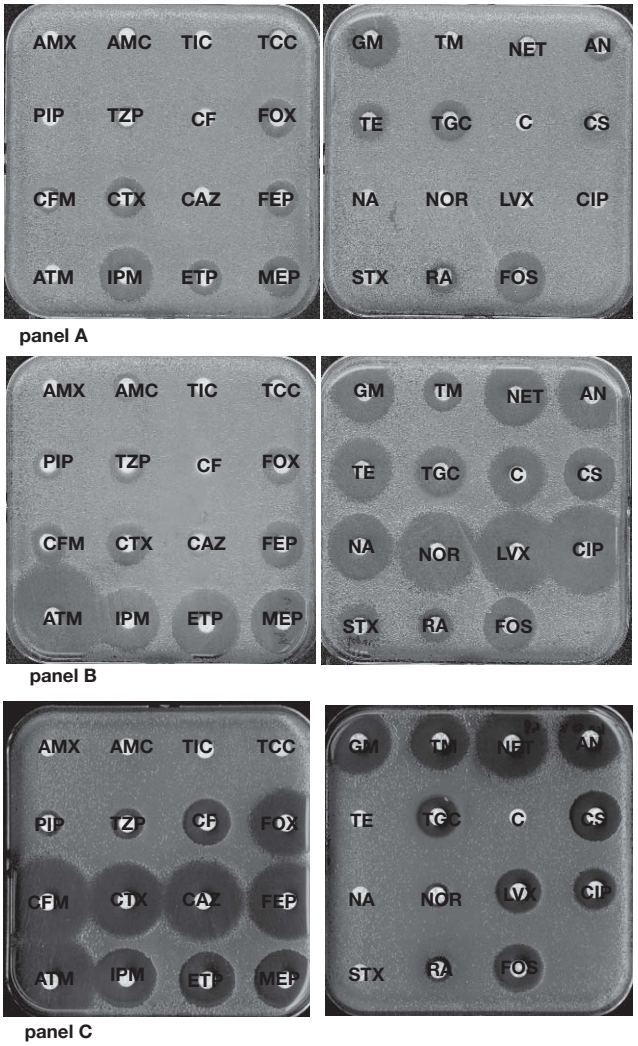

Figure 1. Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* exprimant KPC-2 (panel A) VIM-1 (panel B) et OXA-48 (panel C). Les abréviations des antibiotiques sont les suivantes : AMC : Amoxicilline+ acide clavulanique ; AMX : Amoxicilline ; AN : Amikacine ; ATM : Aztréonam ; CAZ : Ceftazidime ; CF : Céfalotine ; CFM : Céfixime ; CIP : Ciprofloxacine ; CS : Colistine ; CTX : Céfotaxime ; ETP : Ertapénem ; FEP : Céfépime ; FOS : Fosfomycine ; FOX : Céfoxitine ; GM : Gentamicine ; IPM : Imipénème ; LVX : Lévofloxacine ; MEP : Méropénème ; NA : Acide nalidixique ; NET : Nétilmicine ; NOR : Norfloxacine ; PIP : Pipéracilline ; RA : Rifampicine ; STX : Sulfaméthoxazole+ Triméthoprime ; TE : Tétracycline ; TCC : Ticarcilline+ Acide clavulanique ; TGC : Tigécycline ; TIC : Ticarcilline ; TM : Tobramycine ; TZP : Pipéracilline+ Tazobactam.

imperméabilité [7]. Les souches KPC apparaissent donc le plus souvent multirésistantes aux bêta-lactamines, l'ertapénème étant la carbapénème dont le niveau de résistance est le plus élevé [7].

Les études génétiques montrent que ces gènes KPC sont localisés sur une variété importante de plasmides mais qu'ils sont associés à des transposons de même nature de type Tn*3* [7,9]. La mobilité de ces plasmides et transposons contribuerait fortement à la diffusion interespèces de ces gènes KPC [7,9]. L'association des gènes KPC à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques sur de mêmes structures génétiques explique en grande partie la multirésistance de ces souches.

2.2. Bêta-lactamases de classe B

Les premières carbapénèmases de classe B (IMP) (ou métallo-bêta-lactamases, MBL) avaient été identifiées dans des espèces d'entérobactéries typiquement hospitalières (*Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter*) au Japon [5,10] (Tableau 3). Puis d'autres MBL ont été isolées dans des entérobactéries, dans le monde entier ; il s'agit des nombreuses variétés de bêta-lactamases de type IMP et VIM, GIM-1, KHM-1 et NDM-1 [10-13]. Ce sont des métallo-enzymes qui contiennent des ions zinc dans leur site actif. Ces enzymes hydrolysent fortement toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'aztreonam (Tableau 1, Fig. 1, panel B). Leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont assez variables [5,10] (Tableaux 1, 2 et 4). Dans de nombreux cas, les souches productrices de MBL produisent aussi des BLSEs [10]. Les gènes de ces MBLs sont, le plus souvent, plasmidiques et associés au sein d'intégrons et de transposons, structures qui assurent la mobilité de ces gènes de résistance et la multirésistance aux antibiotiques des souches [5,10].

2.3. Bêta-lactamases de classe C et D

L'analyse des propriétés biochimiques de plusieurs céphalosporinases plasmidiques montre que certaines d'entre

Tableau I
Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénèmases.

	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S/I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Abréviations : AMX : Amoxicilline ; AMC : Amoxicilline/acide clavulanique ; PIP/TZB : Piperacilline tazobactam ; CTX : Céfotaxime ; CAZ : Ceftazidime ; IMP : Imipénème ; ERT : Ertapénème ; AZT : Aztréonam.
NB : les phénotypes de résistance indiqués sont, en l'absence de BLSE, associées : BLSE fréquemment présentes dans les souches productrices de KPC ou de OXA-48.

Tableau II
Variabilité des CMIs aux carbapénèmes des souches cliniques d'entérobactéries exprimant une carbapénèmase.

	CMI (mg/L)		
	Imipénème	**Méropénème**	**Ertapénème**
Entérobactéries KPC	0,5 ; >64	1 ; 64	0,5 ; >64
Entérobactéries MBL	0,5 ; >64	0,25 ; >64	0,5 ; >32
Entérobactéries OXA-48	1 ; >64	0,5 ; 64	4 ; >64

Tableau III
Métallo-bêta-lactamases décrites chez les entérobactéries.

Enzyme	Espèce	Pays
IMP-1	*S. marcescens, K. pneumoniae, K. oxytoca, E. coli, E. cloacae, E. aerogenes, C. frendii, M. morgani, P. rettgeri, K. pneumoniae*	Japon, Brésil, Turquie
IMP-3	*S. flexneri*	Japon
IMP-4-	*C. youngae* *K.pneumoniae, E. coli*	Chine Australie, Chine
IMP-6	*S. marcescens*	Japon
IMP-8	*K. pneumoniae, E. cloacae*	Taïwan
IMP-10	*S. marcescens*	Japon
VIM-1	*E. coli*	Grèce, Espagne, Italie
	K. pneumoniae	France, Allemagne, Grèce
	P. mirabilis	Italie, Grèce
	E. cloacae, E. aerogenes	Italie, Grèce, Espagne
	C. freundii	Grèce, Allemagne
	P. stuartii	Grèce
	M. morganii	Grèce
VIM-2	*E. coli*	Grèce
	E. cloacae, S. marcescens	Corée
	C. freundii	Taïwan
	P. stuartii	Corée
	K. oxytoca	Portugal
VIM-3	*C. freundii*	Taïwan
VIM-4	*E. cloacae*	Grèce, Italie
	K. pneumoniae	Tunisie, Italie
VIM-5	*K. pneumoniae*	Turquie
	E. cloacae	Turquie
VIM-12	*K. pneumomiae*	Grèce
VIM-19	*E. coli, K. pneumoniae*	Algérie
KHM-1	*Citrobacter freundii*	Japon
NDM-1	*Klebsiella pneumoniae*	Inde, Pakistan
	E. coli	Grande-Bretagne

Tableau IV
Expression hétérogène des métallo-bêta-lactamases chez les entérobactéries.

		CMI (mg/L)	
		imipénèneme	**méropénème**
S. marcescens	IMP-type VIM-type	32 - > 128 64	128 - > 128 64
K. pneumoniae	IMP-type VIM-type	0,25 - > 128 2	0,25 - 64 0,5
Enterobacter sp. *Citrobacter* sp. *E. coli* *S. flexneri*	IMP-type VIM-type	0,25 - 8 1 - 8	0,25 - 8 0,25 - 4
*E. coli** *K. pneumoniae**	NDM-1	> 32	> 32
*C. freundii**	KHM-1	2	4

** 1 seule souche testée*

elles ont une très faible activité de carbapénèmase qui pourrait entraîner un certain degré de résistance aux carbapénèmes en association avec une imperméabilité (H. Mammeri, P. Nordmann, données non publiées). La carbapénèmase de classe D, OXA-48, décrite tout d'abord chez *K. pneumoniae* [14], hydrolyse, par contre, beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolyse pas les céphalosporines de 3e génération (Tableaux 1 et 2 ; Fig. 1, panel C). Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique [14]. OXA-48 est souvent associée à d'autres bêta-lactamases, en particulier des BLSEs, ce qui contribue à la multirésistance des souches [15-17]. En l'absence d'autres bêta-lactamases, les souches qui ne produisent que OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes [18]. Le réservoir naturel de ce gène OXA-48 a été identifié ; il s'agit de *Shewanella* sp., ce qui suggère le transfert de ce gène de résistance en milieu aqueux [19]. Le gène d'OXA-48 est localisé au sein d'un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques assurant mobilité et expression [14].

3. Épidémiologie et clinique

3.1. Bêta-lactamases de classe A

Parmi les bêta-lactamases de classe A, seules les carbapénèmases de type KPC ont été très largement rapportées dans le monde [7]. Les autres carbapénèmases de classe A ont été identifiées ponctuellement bien que *E. asburiae* exprimant la bêta-lactamase IMI-1 ait été identifiée dans de nombreuses rivières américaines [20]. Les carbapénèmases KPC (essentiellement KPC-2) ont été identifiées essentiellement chez *K. pneumoniae* et plus rarement chez *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. [7]. L'explication de la diffusion préférentielle de ces gènes de carbapénèmases chez *K. pneumoniae* en milieu hospitalier n'est pas connue. Après leur identification sur la côte est des États-Unis, d'autres souches d'entérobactéries KPC ont été très rapportées dans la plupart des états des États-Unis, avec une forte prévalence dans l'état de New York. Dans certains cas, 30 % des souches de *K. pneumoniae,* productrices de KPC, exprimaient une BLSE [7,21,22]. Puis, ces souches ont été très décrites en Israël et en Grèce où elles semblent être, maintenant, endémiques [7,23-25] (Fig. 2). Elles ont été rapportées également dans la plupart des pays européens de façon sporadique, au Canada, en Amérique du Sud, dans les Caraïbes et en Chine (Fig. 2) [7,26-28]. En France, une dizaine de souches d'entérobactéries KPC ont été identifiées [7,29,30]. Dans tous les cas, il s'agit de souches de *K. pneumoniae* exprimant KPC-2 provenant de patients hospitalisés auparavant en Grèce et aux États-Unis. Deux épidémies de souches de *K. pneumoniae*, ont été identifiées récemment dans plusieurs hôpitaux parisiens [29,30]. L'origine de l'épidémie était liée, dans l'un des cas, à une contamination par un endoscope gastrique [30].

Figure 2. **Distribution internationale des carbapénèmases de type KPC. Situation au 1er mai 2010 (d'après [7]).**
Les pays indiqués en noir font état d'endémie, ceux en grisé font état d'épidémies ou d'isolements uniques de souches KPC.

Les souches de *K. pneumoniae* KPC sont souvent clonalement reliées (ST-258) [7,22,31]. Cependant, une étude récente comparant des souches de *K. pneumoniae* d'origine internationale exprimant une même enzyme KPC-2 montrait une variabilité de ce fond génétique et une variabilité des plasmides possédant ce même gène de résistance (Cuzon, Nordmann, données non publiées). Ceci suggère l'émergence dans le monde de plusieurs clones à l'origine de cette épidémie internationale de carbapénèmases de type KPC. D'un point de vue clinique, ces souches d'entérobactéries sont associées à des infections qui n'ont pas de spécificité en ce qui concerne la nature des infections ou leur terrain de survenue [7,32]. Cependant, la mortalité liée à ces infections à *K. pneumoniae* KPC est élevée (38-57 % en Israël et aux USA), du fait de la multirésistance des souches, rendant l'antibiothérapie probabiliste incertaine et l'antibiothérapie thérapeutique difficile [7,32]. En Grèce, cette mortalité est rapportée comme plus faible (22-28 %) [32]. Elle serait plus importante chez les patients infectés par des souches de *Enterobacter* sp. KPC résistantes à l'imipénème que par des souches sensibles à l'imipénème [32,33]. Les études les plus récentes montrent la diffusion de ce déterminant de résistance dans les infections de patients de soins de suite et de réadaptation [31].

3.2. Bêta-lactamases de classe B

Les enzymes de type VIM et IMP sont également très répandues [5,6,10]. Leur hôte le plus habituel est *K. pneumoniae* avec des niveaux d'expression de la résistance aux carbapénèmes variables (Tableau 4). Plusieurs épidémies de souches d'entérobactéries MBL ont été identifiées, notamment au Japon, en Italie, en Espagne et en Grèce [32,34-36]. Les sites d'isolement de ces souches sont variables : urines, sang et sécrétions bronchiques majoritairement. L'Europe du Sud contribue fortement à la diffusion de ces marqueurs de résistance (VIM-1 notamment) [37]. En Grèce, la proportion de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes a augmenté considérablement passant de < 1 % en 2001 à 20 % dans les unités classiques d'hospitalisation, à 50 % dans les unités de soins intensifs en 2006 [37]. Des souches VIM ont été trouvées dans 3 hôpitaux en 2002 puis dans 40 hôpitaux en 2006 en Grèce [37]. L'identification de VIM-1 chez *P. mirabilis,* en Grèce, indique une transmission communautaire de ce déterminant de résistance [37]. NDM-1 est l'une des métallo-bêta-lactamases les plus récemment décrites [13]. Elle aurait déjà une diffusion internationale

importante, identifiée au moins en Inde, au Pakistan et en Grande-Bretagne chez *K. pneumoniae* et *E. coli* en milieu hospitalier et également en milieu communautaire (D. Livermore, T. Walsh, données personnelles). La prescription de bêta-lactamines ou de quinolones est un facteur de risque d'acquisition de ces souches MBL [32]. Les taux de mortalité associés aux infections dues à ces entérobactéries produisant des métallo-bêta-lactamases varient de 18,8 % à 66,7 %. Il a été suggéré que le taux de mortalité des infections systémiques à *K. pneumoniae* VIM-1 dépend du niveau de la CMI de l'imipénème [32]. Si ces CMIS sont inférieures à 4 mg/l, la mortalité de ces infections ne diffère pas de celle d'infections systémiques à *K. pneumoniae* non productrices de carbapénèmases [32].

3.3. Bêta-lactamases de classe C et D

Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact clinique des céphalosporinases dont le spectre est très partiellement élargi aux carbapénèmes. Les conséquences cliniques d'OXA-48 sont par contre maintenant bien établies avec sa diffusion chez *K. pneumoniae* dans de nombreux hôpitaux en Turquie et dans de nombreux pays du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France) en Grande-Bretagne, en Inde et en Argentine [15-18]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches. L'analyse des patients infectés ne fait pas apparaître de caractéristiques cliniques particulières.

4. Traitement

La plupart des souches d'entérobactéries produisant une carbapénèmase ont un phénotype de multirésistance aux antibiotiques qui limite très fortement les possibilités thérapeutiques [7,32,37,38]. Cette multirésistance est, en partie, due à l'association fréquente de carbapénèmases et de BLSE. En pratique les possibilités thérapeutiques se limitent souvent au mieux à certains aminosides, à la tigécycline, à la colistine, à la fosfomycine voire à certaines quinolones [32]. Dans une étude australienne, la majorité des souches d'entérobactéries qui produisaient IMP-4 restaient sensibles aux quinolones et quatre patients ont été traités avec succès avec ces antibiotiques [32]. L'utilisation de la tigécycline s'est révélée d'un certain intérêt, seule ou en association. Parmi six patients ayant une pneumonie ou une infection systémique, deux ont été traités avec succès par l'association tigécycline et polymyxine B ou E, un troisième est décédé et un autre avait eu une issue incertaine. Dans le cadre d'une étude rétrospective, la tigécycline s'est révélée efficace chez 70 % des patients infectés par des souches d'entérobactéries MBL. Plusieurs études font état de l'utilisation de carbapénèmes et d'aminosides ou de colistine en association, avec un succès variable [7,32,37,38]. La mortalité semble être d'autant plus faible que les thérapeutiques associent deux antibiotiques auxquels la souche reste sensible [32]. Une étude incluant 18 patients infectés par *K. pneumoniae* KPC montre un taux de succès de 66,7 % de la colistine seule ou en association avec un aminoside ou la tigécycline [32]. Une autre étude indique une mortalité attribuable de 25 % avec des souches MBL et résistantes à la colistine [39]. La fosfomycine IV a été également utilisée avec succès pour traiter des infections à *K. pneumoniae* multirésistantes [32].

Les CMIS des carbapénèmes pour les souches productrices de carbapénèmases sont assez variables d'une molécule de carbapénème à l'autre. Cette variabilité des niveaux de résistance a suggéré l'utilisation possible de certaines carbapénèmes dans le traitement de ces infections. Une étude indique que l'imipénème ou le méropénème seraient efficaces si les niveaux de résistance des souches à ces antibiotiques sont très bas. Cependant, une résistance aux carbapénèmes de plus haut niveau, acquise sous traitement, a été rapportée [32]. Une monothérapie par une carbapénème n'est pas supérieure à une antibiothérapie inadaptée en termes de mortalité calculée à 14 jours dans des souches résistantes aux carbapénèmes. Il paraît possible que l'utilisation de carbapénèmes associées à une autre molécule puisse avoir une efficacité thérapeutique dans le traitement d'infection à entérobactéries VIM qui demeurent sensibles aux carbapénèmes. Pour les souches KPC, un échec thérapeutique était rapporté dans 56 % des cas avec l'imipénème ou le méropénème lorsque les souches étaient sensibles à l'imipénème [39].

Le recul thérapeutique du traitement des infections à *K. pneumoniae* OXA-48 est plus limité. Cependant, l'échec thérapeutique de l'utilisation des carbapénèmes est notable au moins dans un certain nombre de cas. Cependant, dans les cas où les souches exprimant OXA-48 ne possèdent pas également de BLSE [15], les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont bas ce qui peut faire envisager l'utilisation de carbapénèmes (voir de céphalosporines de spectre large).

Les perspectives de nouvelles molécules thérapeutiques dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases sont assez limitées. Cependant un nouvel inhibiteur, le NXL-104, associé à une céphalosporine ou à une carbapénème aurait une bonne efficacité dans le traitement d'infections à entérobactéries productrices de KPC ou d'OXA-48 [40].

5. Détection

La détection des souches productrices de carbapénèmases reste difficile [34]. Deux situations peuvent se présenter : la détection de carbapénèmases dans des souches responsables d'infections et la détection dans des souches de portage. La détection dans les souches infectantes repose, en première intention, sur une analyse du phénotype de résistance obtenu avec un antibiogramme classique. L'ertapénème, quelle que soit la carbapénèmase en cause, est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance [34]. Les valeurs seuils de ces carbapénèmes sont les plus basses pour l'ertapénème (Tableau 5). Les CMIs des carbapénèmes réalisées par la technique du E-test sont parfois difficiles à interpréter du fait de la présence de microcolonies dans la zone d'inhibition. Les résultats des CMIs utilisant des méthodes automatisées en milieu liquide peuvent être variables en fonction de l'inoculum. L'étape suivante de détection d'une activité carbapénèmase est classiquement l'utilisation du test microbiologique d'activité carbapénèmase la technique dite du « *Hodge test* », de réalisation et d'interprétation difficiles. Puis, phénotypiquement, on peut également utiliser les propriétés de chaque groupe d'enzymes pour tenter de les identifier [34]. Ainsi la propriété d'inhibition des enzymes de type KPC par l'acide boronique peut être mise à profit comme celle de l'inhibition des MBLs par l'EDTA [7,10]. Les bandelettes E-test contenant une carbapénème avec ou sans EDTA peuvent se révéler particulièrement utiles dans le cadre de la détection des MBLs si les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont suffisamment bas [5,7,10]. Seule l'utilisation de techniques moléculaires basées sur la PCR avec des couples d'amorces spécifiques aux différents groupes de gènes de carbapénèmases permet une identification précise des carbapénèmases [7,10]. Ces techniques moléculaires sont seulement utilisées, actuellement, dans des laboratoires spécialisés.

La détection des porteurs sains se fait par analyse d'écouvillonage rectal ou de selles chez les patients à risque. On peut définir ces patients comme ayant été au contact d'un patient infecté/colonisé ou comme étant directement transféré d'un hôpital étranger. L'identification de portage dans la flore intestinale revêt un intérêt particulier pour prévenir ou circonscrire très vite une épidémie naissante. Deux milieux de screening ont été évalués, le milieu « Chromagar KPC » (Chromagar, France) et le milieu « ChromID ESBLs » (bioMérieux, France) [41,42]. Le milieu Chromagar KPC (Chromagar, France) permet une bonne détection des souches exprimant KPC. Le milieu ChromID ESBLs contient une céphalosporine sélective. Il permet la détection de toute souche ayant un certain degré de résistance aux céphalosporines. Dans la mesure où la plupart des souches ayant une carbapénèmase sont également résistantes aux céphalosporines (spectre propre d'activité de la carbapénèmase ou association de BLSE), ce milieu est actuellement le milieu le plus adapté pour détecter les porteurs de souches produisant une carbapénèmase [41]. Seules les souches de *K. pneumoniae* n'exprimant qu'OXA-48 sans BLSE associée ne seraient pas isolées sur ce milieu sélectif [41]. Le délai d'obtention des résultats utilisant ces techniques de screening reste de 48 heures. Certaines études indiquent l'intérêt des techniques de PCR pour screener directement dans les selles les porteurs de souches KPC [43].

Tableau V
Critères de sensibilité/résistance aux carbapénèmes selon les recommandations américaines (CLSI) et européennes (EUCAST).

	CLSI		EUCAST	
	S (≤)	R (≥)	S (≤)	R (≥)
Imipénème	4	8	2	8
Méropénème	4	8	2	8
Ertapénème	2	4	0,5	1
Doripénème	ND*	ND*	1	4

** Non déterminés*

6. Conclusion

L'isolement de souches d'entérobactéries produisant une carbapénèmase est croissant dans le monde entier. Il s'agit essentiellement des bêta-lactamases de type KPC, des métallo-bêta-lactamases IMP/VIM et plus récemment de la métallo bêta-lactamase NDM-1 et d'OXA-48. *K. pneumoniae* reste l'espèce d'entérobactérie chez qui la plupart de ces carbapénèmases ont été identifiées. Ces carbapénèmases sont très majoritairement identifiées dans des souches nosocomiales, mais en sera-t-il de même à l'avenir ? La diffusion communautaire n'a-t-elle pas eu déjà lieu dans de fortes proportions dans les pays rapportant une endémicité de carbapénèmases (Grèce, Est des États-Unis, Israël) ? Une diffusion communautaire de ces résistances aux carbapénèmes rendrait leur contrôle impossible. Les facteurs favorisant l'émergence de ces déterminants de résistance n'ont pas été identifiés. Toutes ces bêta-lactamases confèrent une résistance, ne serait-ce qu'à l'une des bêta-lactamines au spectre de substrat le plus restreint, l'amoxicilline, qui peut jouer

un rôle de facteur sélectif de maintien de ces marqueurs de résistance.

Ces carbapénèmases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques contribuant à la multirésistance aux antibiotiques de ces souches. Une fois établie, cette multirésistance ne régresse pas facilement. Le risque d'impasses thérapeutiques est réel, ce d'autant qu'il n'existe pas de perspectives proches de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques anti-Gram négatifs et que de nouvelles carbapénèmases ont une activité hydrolytique encore plus étendue vis-à-vis des carbapénèmes (VIM-19) [44].

La mise au point et l'utilisation de tests moléculaires de diagnostic rapide et fiable des souches productrices de tous types de carbapénèmases deviennent un impératif afin d'en limiter la diffusion.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts pour cet article.

Références

[1] Martinez-Martinez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. Clin Microbiol Infect 2008;14:82-9.

[2] Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. J Antimicrob Chemother 2009;63:659-67.

[3] Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, et al. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. Emerg Infect Dis 2007;13:315-7.

[4] Lee K, Yong D, Choi YS, et al. Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 beta-lactamases co-mediated by porin loss. Int J Antimicrob Agents 2007;29:201-6.

[5] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440-58.

[6] Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. Future Microbiol 2007;2:501-12.

[7] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228-36.

[8] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151-61.

[9] Naas T, Cuzon G, Villegas MV, et al. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla_{KPC} gene. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1257-63.

[10] Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. Curr Opin Infect Dis 2008;21:367-71.

[11] Lartigue MF, Poirel L, Nordmann P. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in an *Enterobacteriaceae* isolate in France. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4929-30.

[12] Sekiguchi J, Morita K, Kitao T, et al. 2008. KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo beta-lactamase from *Citrobacter freundii* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4194-7.

[13] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5046-54.

[14] Poirel L, Héritier C, Tolun V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48;15-22.

[15] Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid from Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1369-73.

[16] Cuzon G, Naas T, Lesenne A, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. Int J Antimicrob Agents 2010;36:91-3.

[17] Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents 2008;31:523-6

[18] Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al. Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. Chemother 2008;54:101-6.

[19] Poirel L, Héritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:348-51.

[20] Aubron C, Poirel L, Ash RJ, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in US rivers. Emerg Infect Dis 2005;11:260-4.

[21] Gootz TD, Lescoe MK, Dib-Hajj F, et al. Genetic organization of transposase regions surrounding *bla*KPC carbapenemase genes on plasmids from *Klebsiella* strains isolated in a New York City hospital. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1998-2004.

[22] Kitchelk B, Rasheed JK, Patel JB, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: clonal expansion of MLST sequence type 258. Antimicrob Agents Chemother 2009;53: 3365-70.

[23] Leavitt A, Chmelnitsky I, Ofek I, et al. Plasmid pKqIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistant epidemic *Klebsiella pneumoniae* strain. J Antimicrob Chemother 2010;65:243-8.

[24] Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, et al. First report on hyper-epidemic clone of KPC-3 producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:818-20.

[25] Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. J Antimicrob Chemother 2009;64:348-52.

[26] Baraniak A, Izdebski R, Herda M, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with 1 KPC-2 in Poland. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4565-7.

[27] Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, et al. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. J Antimicrob Chemother 2009;63:265-8.

[28] Samuelsen O, Naseer U, Tofteland S, et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. J Antimicrob Chemother 2009;63:654-8.

[29] Barbier F, Ruppé E, Giakkoupi P, et al. Genesis of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* after in vivo transfer from an imported Greek strain. Euro Surveill 2010;15:pii 19457.

[30] Naas T, Cuzon G, Babics A, et al. Endoscopy-associated transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2010;65:1305-6.

[31] Endimiani A, Hujer AM, Perez F, et al. Characterization of *bla*KPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. J Antimicrob Chemother 2009;63:427-37.
[32] Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect 2010;16:102-11.
[33] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1028-33.
[34] Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues.Clin Microbiol Infect 2010;16:112-22.
[35] Rossolini GM, Mantengoli E, Docquier JD, et al. Epidemiology of infections caused by multiresistant gram-negatives: ESBLs, MBLs, panresistant strains. New Microbiol 2007;30:332-9.
[36] Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill 2008;13:pii 19045.
[37] Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? Drugs 2009;69:1879-901.
[38] Thomson JM, Bonomo RA. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! Curr Opin Microbiol 2005; 8:518-24.
[39] Falagas FE, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. A matched case control study. J Antimicrob Chemother 2007;60:1124-30.
[40] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. NXL104 combinations versus *Enterobacteriaceae* with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2008;62:1053-6.
[41] Carrër A, Fortineau N, Nordmann P. Use of the ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2010;48:1913-4.
[42] Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, et al. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2008;46:3110-1.
[43] Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, et al. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of Enterobacteriaceae family. J Clin Microbiol 2009;47:3261-5.
[44] Rodriguez-Martinez JM, Nordmann P, Fortineau N, et al. VIM-19, a metallo-beta-lactamase with increased carbapenemase activity from Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:471-6.