

# Émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases

Période : mars 2011 à août 2011

Anne JOLIVET-GOUGEON

Université de Rennes 1 – EA 1254 Microbiologie – Rennes

Mots clés : Carbapénémase, Émergence, Épidémie, Épidémiologie, Prévention

Les carbapénèmes (imipénème, méropénème, doripénème, ertapénème) sont des bêta-lactamines à usage hospitalier, qui bénéficient d'un très large spectre d'activité, incluant de nombreuses espèces de bacilles Gram négatif dont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Cette excellente activité antibactérienne est liée à la rapidité de leur pénétration à travers la paroi bactérienne et à leur stabilité vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases (céphalosporinases, bêta-lactamases à spectre étendu BLSE<sup>(1)</sup>).

Cette classe d'antibiotiques est un des derniers recours en cas d'infections (nosocomiale, bactéries multirésistantes) et leur prescription a tendance à augmenter, ce qui a été relié à une sélection accrue de souches résistantes, par expression de bêta-lactamases (ex: entérobactéries productrices de carbapénémases: EPC<sup>(2)</sup>) capables d'hydrolyser les carbapénèmes. Les plus importantes cliniquement sont actuellement les bêta-lactamases de type VIM<sup>(3)</sup> (Verona imipénémase), IMP<sup>(4)</sup> (Imipénémase), OXA<sup>(5)</sup> (Oxacillinase, en particulier OXA-48), KPC<sup>(6)</sup> (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase), et NDM-1<sup>(7)</sup> (New Delhi métallobêta-lactamase). La première souche d'EPC KPC a été détectée en 2001 en Caroline du Nord (Yigit *et al.*, 2001), et sa dissémination s'est étendue au monde entier avec une relation clonale entre les souches, mais avec des disparités géographiques. Selon le réseau EARS-Net – ECDC<sup>(8)</sup>, si le taux de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénémases était inférieur à 1 % en France en 2009, il atteignait déjà 43,5 % en Grèce. Ce problème préoccupant rend important le suivi de l'épidémiologie et la mise en place de mesures préventives pour contrer leur dissémination.

## Émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases en France, de 2004 à 2011

Vaux S, Carbone A, Thiolet J, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Émergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. Euro Surveill. 2011; 16: 19880.

### Résumé

Les objectifs de cette publication ont consisté à recenser, quantifier et décrire les caractéristiques des cas d'isolements d'EPC, rapportés à l'InVS<sup>(9)</sup> du 1<sup>er</sup> cas notifié (en février 2004) jusqu'en avril 2011.

Les cas sont détectés par un diagnostic microbiologique (patient colonisé ou infecté) dans des laboratoires experts et le CNR<sup>(10)</sup>. Un antibiogramme est réalisé et interprété selon les recommandations du CA SFM<sup>(11)</sup>. Devant toute souche de sensibilité diminuée aux carbapénèmes, des tests complémentaires sont réalisés (test de Hodge modifié (Lee *et al.*, 2001), tests de synergie avec l'EDTA<sup>(12)</sup> et l'acide clavulanique, amplification et séquençage des gènes codant les carbapénémases). Chaque nouveau cas déclaré a été relié épidémiologiquement au(x) suivant(s), la chaîne de transmission a été étudiée et les résultats ont été transmis aux autorités compétentes (CCLIN<sup>(13)</sup>, InVS). Depuis le premier cas observé en France en 2004, 53 épisodes d'infections/colonisations par des EPC ont été déclarés en France par les établissements de soins français, majoritairement en région parisienne et dans le Nord

de la France (67,9 %), avec des cas isolés décrits dans les autres régions. Ce sont surtout des *Klebsiella pneumoniae* (62,3 %) et des *E. coli* (26,4 %) qui ont été isolés (plusieurs espèces d'EPC pouvant être retrouvées chez un même patient), avec une prédominance attendue d'OXA-48 (43,4 %) et de KPC (30,2 %). Sur les 53 épisodes rapportés, 42 étaient liés à une hospitalisation à l'étranger au cours de l'année précédente. Ils concernaient 164 cas (52 infections et 112 colonisations), dont 36 cas sporadiques isolés et 54 cas index (37 colonisés, 16 infectés, 1 non déterminé). Afin de circonscrire une épidémie possible, les auteurs préconisent: 1) de renforcer les mesures de contrôles dans les pays où les EPC2 sont endémiques, 2) de détecter les porteurs (patients ayant fait un séjour dans un hôpital étranger) particulièrement dans les pays où l'incidence reste faible (c'est le cas de la France), afin que de mettre en place des mesures d'isolement strict, et 3) d'assurer une bonne maîtrise de l'utilisation des carbapénèmes, dont l'administration peut conduire à la sélection de souches résistantes.

### Commentaire

Les auteurs montrent des limites à l'interprétation de leurs données: 1) une probable sous-estimation des cas déclarés, du fait de la méconnaissance des méthodes de détection et d'identification des EPC dans les laboratoires avant 2009, 2) la difficulté à interpréter un taux de mortalité (mesuré autour de 25 %) chez des patients avec de multiples pathologies, et 3) la

détection d'EPC de différentes espèces détectées chez un même patient (transmission par éléments génétiques mobiles d'une souche à l'autre et d'un patient à l'autre).

Cette étude montre que de nombreux réseaux et l'ensemble de la chaîne des soins sont aujourd'hui impliqués dans une surveillance active des EPC. On peut espérer que cela permettra de limiter la dissémination de ces souches en milieu extra-hospitalier ainsi que la colonisation de porteurs sains d'EPC, potentiels réservoirs pour les patients à risque d'infection.

Pour 20,7 % des épisodes, la détection du cas index porteur d'EPC n'était pas liée à un séjour dans un hôpital à l'étranger, ce qui laisse suspecter la circulation de porteurs sains d'EPC (nombre inconnu) ayant séjourné à l'étranger ou ayant été colonisés (caractère endémique de ces souches dans certains pays). Cela peut rendre insuffisantes les seules mesures de détection des patients hospitalisés en France et ayant été hospitalisés à l'étranger, car cela implique que des souches peuvent circuler en milieu non hospitalier. Il n'est d'ailleurs pas évoqué la colonisation possible des soignants et donc la possibilité de transmission aux patients, sans doute du fait du nombre, restant faible, d'isolements d'EPC. Rien n'a été évoqué sur l'association de ces EPC avec d'autres bactéries multirésistantes chez un même patient, ni de la présence simultanée d'autres gènes de résistance chez une même souche d'EPC, pouvant conduire à des échecs thérapeutiques plus importants.

### Épidémie due à une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de KPC-2 et VIM-1 dans un hôpital universitaire allemand, de juillet 2010 à janvier 2011

Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, Paul A, Saner F, Buer J, Rath P. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill. 2011; 16 pii: 19944.

#### Résumé

Une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de deux carbapénémases différentes (KPC-2 et VIM-1) a été isolée chez 7 patients dans le service de soins intensifs de chirurgie viscérale et transplantation (4 bactériémies, 1 infection pleurale et 2 colonisations). C'est la première observation de ce type, décrite dans un hôpital hors de Grèce (Essen, Allemagne). Cette souche est à l'origine d'une épidémie qui a perduré de juillet 2010 à janvier 2011. La détection des bêta-lactamases a été classiquement effectuée par mesure de la CMI<sup>(14)</sup> au mérépénème et l'imipénème, un test de Hodge modifié (positif dans tous les cas) ainsi que les tests d'inhibition à l'acide boronique et l'EDTA (avec des résultats variables selon les souches). L'identification précise de la carbapénémase a toujours été positive par PCR<sup>(15)</sup> suivie d'un séquençage des produits amplifiés. La relation clonale entre les différentes souches isolées au cours de l'épidémie a été démontrée par la méthode de Rep-PCR. La souche clonale isolée présentait le même profil de multirésistance sur l'antibiogramme. Des bactériémies ont été

observées chez 4 patients transplantés (2 du rein et 2 du foie) et ont été mortelles chez 3 de ces patients, ce qui confirme que la transplantation est un facteur de risque. Après l'isolement des 3 premiers cas au cours de l'épidémie, des mesures de contrôle et de prévention ont été appliquées, en particulier des dépistages chez les patients (n = 32) et dans l'environnement (n = 68). Même si l'un des patients bactériémiques (en novembre 2010), avait précédemment été hospitalisé en Grèce (mars 2010), la première souche épidémique a été isolée chez un autre patient (juillet 2010). L'enquête épidémiologique n'a apporté aucune preuve que la souche venait d'un autre pays.

L'épidémie a été efficacement jugulée par la mise en place des mesures d'isolement et de prévention : détection des cas index et secondaires dans chaque service hospitalier, suivi et notification des patients épidémiologiquement liés au patient source, bonne maîtrise de l'utilisation des antimicrobiens, limitation des actes invasifs, renforcement des mesures d'hygiène et d'isolement, information du personnel soignant, multiplication des réunions de services, détection systématique à l'admission et surveillance hebdomadaire des patients.

#### Commentaire

L'intérêt épidémiologique de cette étude est limité par le faible nombre de patients et l'absence de typage pour la souche isolée du patient 2. De plus, certains tests de détection se sont avérés négatifs et cela a été attribué par les auteurs au co-portage de 2 enzymes différentes, sans démonstration scientifique. Selon la méthode utilisée pour mesurer la CMI aux carbapénèmes, les résultats s'avèrent différents (8 mg/L en milieu liquide, 32 mg/L par E tests). Pour aider à l'interprétation, la révision des diamètres critiques et concentrations critiques pour les carbapénèmes a été faite dans de nombreux pays, mais des disparités existent : par exemple les recommandations du CA SFM sont différentes de celles du CLSI<sup>(16)</sup> américain, ce qui risque de compliquer, voire fausser, l'interprétation des données épidémiologiques. De plus, les industriels qui produisent les systèmes d'antibiogrammes doivent s'adapter rapidement à ces nouvelles recommandations et modifier leurs produits, ce qui va entraîner une période au cours de laquelle des disparités de détection peuvent subsister.

La présence de carbapénémases a souvent été liée à un séjour prolongé à l'hôpital (Gupta *et al.*, 2011) et la difficulté réside souvent à identifier le patient source. En juillet 2010, la souche de *Klebsiella* épidémique est isolée pour la première fois dans ce service de chirurgie. Cette même souche ne sera isolée chez le patient 7 qu'en novembre, malgré une hospitalisation dans le même service en mars 2010 puis un séjour dans un hôpital grec. Il n'est donc pas exclu que la souche épidémique se soit propagée dans l'hôpital de mars à juillet, sans avoir été détectée lors du premier séjour de ce patient.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

La plupart des souches d'EPC ont un phénotype de multirésistance aux antibiotiques qui limite très fortement les possibilités thérapeutiques. Cela est en partie dû à l'association fréquente de ces carbapénèmases avec des BLSE ou des bactéries résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. Le co-transfert de gènes de résistance (BLSE) portés sur divers éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...), pourrait faciliter la sélection d'EPC et limiter l'alternative thérapeutique. À titre d'exemple, des souches de NDM-1 uniquement sensibles à la colimycine et la tigécycline ont été décrites (Kumarasamy *et al.*, 2010). Le rôle des antibiotiques, désinfectants et antiseptiques, comme agents de sélection des EPC2, reste débattu, et des études complémentaires seront nécessaires pour affirmer le rôle respectif des différentes classes d'antimicrobiens les plus largement utilisées.

En France, de récentes recommandations (ex : circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010, Haut Conseil de la Santé Publique 2010) rendent indispensable la détection de ces carbapénèmases. De nombreuses méthodes de détection ont été proposées, afin d'identifier rapidement les souches bactériennes cliniques productrices, mais aucune n'est réellement spécifique (Tsakris *et al.*, 2011; Pasteran *et al.*, 2011). Le recours systématique à plusieurs tests, avec des techniques de biologie moléculaire qui restent souvent l'ultime solution, n'est pas sans conséquence sur le coût de cette recherche en routine. La difficulté de détecter facilement ces carbapénèmases au laboratoire laisse imaginer que leur prévalence est peut-être restée longtemps sous-évaluée, mais que leur émergence va rendre leur détection plus systématique et efficace en routine.

Si les recherches dans l'environnement semblent peu efficaces, le problème qui subsiste pour la transmission de EPC est celui des porteurs sains, en particulier le personnel soignant et les porteurs à l'extérieur de l'hôpital, dont le nombre est toujours difficile à évaluer et peut varier selon les études (Wiener-Well *et al.*, 2010), et vraisemblablement selon les pays. Effectuer des prélèvements sur le personnel médical et dans certains pays est légalement interdit ou soumis à l'accord des intéressés, ce qui rend difficile la surveillance globale.

## Lexique

- (1) BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu (ou élargi).
- (2) EPC : entérobactéries productrices de carbapénèmases.
- (3) VIM : Verona imipénèmase.
- (4) IMP : imipénèmase.
- (5) OXA : oxacillinase.
- (6) KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase.
- (7) NDM-1: New Dehli metallo-bêta-lactamase.
- (8) EARS-Net – ECDC : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network –European Centre for Disease Prevention and Control.
- (9) InVS : Institut de veille sanitaire.
- (10) CNR : Centre national de référence en France : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/centres-de-reference/cnr-acces-par-centre>.
- (11) CA SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.
- (12) EDTA : éthylène diamine tétracétique.
- (13) CCLIN : Centre de coordination des lutte contre les infections nosocomiales.
- (14) CMI : concentration minimale inhibitrice.
- (15) PCR : réaction de polymérase en chaîne.
- (16) CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute.

## Publications de référence

**Ben-David D, Maor Y, Keller N *et al.*** Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Cont Hosp Ep.* 2010; 31: 620-626.

**CA SFM :** Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, recommandations 2009 : <http://www.sfm-microbiologie.org/pages/?id=21&page=746>.

**Calfee D, Jenkins SG.** Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Cont Hosp Ep.* 2008; 29: 966-968.

**CDC :** Centers for Diseases Control and Prevention : [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/Klebsiella\\_or\\_Ecoli.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/Klebsiella_or_Ecoli.pdf)

**ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control).** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm : ECDC ; 2010. Available from : [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DisForm.aspx?ID=580](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=580)

**Goren MG, Carmeli Y, Schwaber MJ *et al.*** Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 1014-1017.

**Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK *et al.*** Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Cont Hosp Ep.* 2010; 31: 319-326.

**Gupta N, Limbago BM, Patel JB et al.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 60-67.

**Haut Conseil de la Santé Publique.** Commission spécialisée sécurité des patients: infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques. RAPPORT 2010. Recommandations. Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518\\_bmrimportees.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518_bmrimportees.pdf)

**Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB et al.** Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Ch.* 2009; 53: 3365-3370.

**Kochar S, Sheard T, Sharma R et al.** Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Cont Hosp Ep.* 2009; 30: 447-452.

**Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al.** Émergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 597-602.

**Leavitt A, Chmelnitsky I, Ofek I et al.** Plasmid pKpQIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistant epidemic *Klebsiella pneumoniae* strain. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 243-248.

**Lee K, Chong Y, Shin HB et al.** Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7: 88-91.

**Pasteran F, Veliz O, Faccione D et al.** A simple test for the detection of KPC and metallo-β-lactamase carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1438-1441.

**Perez F, Endimiani A, Ray AJ et al.** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1807-1818.

**Tsakris A, Themeli-Digalaki K, Poulou A et al.** Comparative evaluation of combined-disk tests using different boronic acid compounds for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2804-2809.

**Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM et al.** Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect.* 2010; 74: 344-349.

**Yamaguchi K, Ishii Y, Iwata M et al.** Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2009. *Jpn J Antibiot.* 2011; 64: 53-95.

**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 Ch.* 2001; 45: 1151-1161. Erratum in: *Antimicrob Agents Ch.* 2008; 52: 809.

## Revue de la littérature

**Calfee DP.** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J. Infus Nurs.* 2010; 33: 150-154.

**French GL.** The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36: S3-7. Review.

**Nordmann P.** Gram-negative bacteria with resistance to carbapenems. *Med Sci (Paris).* 2010; 26: 950-959. Review.

**Walsh TR.** Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36: S8-14. Review.

## Autres publications identifiées

**Hrabák J, Niemczyková J, Chudáčková E et al.** KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from a Czech patient previously hospitalized in Greece and *in vivo* selection of colistin resistance. *Folia Microbiol. (Praha).* 2011; 56: 361-365.

*Malgré la toxicité reconnue de la colimycine, cet antibiotique (avec la tigécycline) reste un recours pour traiter les patients infectés par des EPC2. Cette publication décrit un cas de résistance à la colimycine au cours du traitement et compromet ainsi l'espoir de pouvoir utiliser cet antibiotique pour traiter les infections à EPC2.*

**Huang TD, Bogaerts P, Berhin C et al.** Rapid emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates in Belgium. *Euro Surveill.* 2011; 16: 19900.

*Cette publication souligne l'importance de faire des études épidémiologiques par zones géographiques, car les résultats peuvent varier selon les pays, même géographiquement proches. En Belgique, ce sont les souches de K. pneumoniae et d'E. cloacae qui sont le plus souvent productrices de carbapénèmases. De plus, la majorité des patients porteurs d'EPC2 n'ont pas voyagé, ni été hospitalisés à l'étranger, ce qui met en évidence l'émergence de souches autochtones dans ce pays.*

**Zhou Z, Du X, Wang L et al.** A Clinical Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baylyi* Strain Co-harboring blaSIM-1 and blaOXA-23 from China. *Antimicrob Agents Ch.* 2011 Aug 29.

*Cette publication met en évidence la possibilité de codétection de plusieurs bêta-lactamases chez une souche d'Acinetobacter baylyi producteur de carbapénémase, chez un patient de Corée du Sud. Cela démontre bien la possibilité de portage et transfert horizontal de gènes variés de résistance par des plasmides porteurs d'intégrons chez des espèces différentes.*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Carbapenemase, Émergence, Outbreak, Prevention