

# CARBAPÉNÉMASES : LE DÉBUT DE L'ÈRE POST-ANTIBIOTIQUE ?

Charlotte Heral, Reto Lienhard, Marie-Lise Tritten, Alain Jacquet, Hans H. Siegrist  
ADMED Microbiologie, 2300 La Chaux-de-Fonds

Depuis le début des années 60, nous assistons à une augmentation du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques. Celles-ci semblent toujours plus nombreuses à émerger, responsables d'épidémies qui dépassent les frontières. Ce phénomène touche particulièrement le milieu hospitalier. La situation est particulièrement dramatique pour certaines espèces de bactéries, les bacilles à Gram négatif comme les entérobactéries.

L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) représente un véritable risque de santé publique. Ces bactéries peuvent conduire à une impasse thérapeutique car en plus d'inactiver l'ensemble des molécules de la classe des  $\beta$ -lactames, elles présentent fréquemment de multiples mécanismes de résistances. La course contre la montre semble actuellement être à l'avantage des bactéries, car plus nous utilisons des antibiotiques à large spectre, plus les bactéries développent de résistances.

Par conséquent, il est impératif d'avoir des mesures solides de prévention et de contrôle de l'infection afin d'éviter des situations d'épidémie au niveau hospitalier. La détection des carbapénémases devient donc un défi pour les laboratoires de microbiologie et l'enjeu est double :

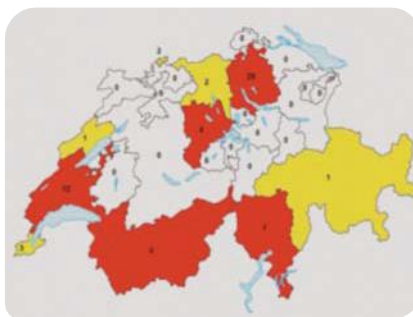
- Contrôler la propagation des bactéries résistantes pour ne pas se retrouver dans une situation d'endémicité.
- Augmenter l'arsenal thérapeutique en trouvant de nouvelles molécules capables de traiter les infections causées par ces bactéries.

Le mécanisme de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénémases. Il est très important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'efficacité de presque toutes les bêta-lactamines y compris les céphalosporines de 3ème et 4ème génération (Ceftriaxone, Céfépime). La localisation plasmidique de ces gènes de résistance fait que ce mécanisme est stable.

Il existe trois classes de carbapénémases selon Ambler :

- Carbapénémases de la classe A : plusieurs types dont KPC (1 et 2). Provenance : *Klebsiella pneumoniae*, ubiquitaire, isolée en Suisse de patients ayant séjourné à l'étranger. Une souche productrice a été isolée dans le canton de Neuchâtel d'un patient hospitalisé préalablement en Sicile.
- Carbapénémases de la classe B : métallo-bêta-lactamases dont NDM-1 (New Delhi Metallo-beta-lactamase) isolée également d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* acquise en Inde. D'autres souches productrices ont été identifiées chez des patients provenant du Pakistan.
- Carbapénémases de la classe C : n'hydrolysent pas les céphalosporines de 3e génération mais sont souvent associées à d'autres enzymes comme les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Difficile à détecter au laboratoire car expression souvent inductible (OXA-48).

Ces types de résistances sont aussi retrouvés en Suisse :



**Figure 1 | Cantons dans lesquels des souches d'E. coli et K. pneumoniae résistantes aux carbapénèmes ont été retrouvées en 2011. Blanc : 0 souche, jaune : 1 à 3 souches, rouge : 4 souches ou plus. Source : ANRESIS.**

Il est donc important d'avoir à disposition un test rapide identifiant les souches productrices de carbapénémases, même en faible quantité. Le test classique de Hodge manque de sensibilité avec les carbapénémases du type OXA-48. ADMED Microbiologie a introduit, avec la collaboration du CHU Bicêtre à Paris, un test rapide en trois heures qui montre, sur un total de 130

souches productrices de tout type de carbapénémase, une sensibilité et une spécificité respective de 100%. Ce test est moins coûteux que la détection par méthode moléculaire ce qui nous permet de maintenir le prix de l'analyse à un niveau raisonnable.

Les options thérapeutiques sont assez limitées. Dans le groupe des bêta-lactamines il ne reste que l'aztréonam qui peut garder un certain niveau d'activité pour autant que la sensibilité soit démontrée in vitro. Sinon il faut chercher parmi les autres classes d'antibiotiques comme les polymyxines, la tigécycline ou encore la fosfomycine ou la rifampicine, souvent en associant deux antibiotiques comme la polymyxine et la rifampicine ou polymyxine et tigécycline pour le traitement des infections sévères.

Les patients colonisés avec les bactéries productrices de carbapénémases représentent également un risque pour l'hôpital. Ces porteurs seront mis sous isolement de contact. D'autres mesures comme la désinfection des mains, l'utilisation minimale de gestes invasifs ainsi que l'usage judicieux d'antibiotiques contribueront au contrôle de ces infections et limiteront la diffusion de ces microorganismes multirésistants.