

Alerte aux nouvelles carbapénémases: faut-il s'en inquiéter ?

Boutiba-Ben Boubaker Ilhem

Laboratoire de Recherche - "Résistance aux Antimicrobiens" Faculté de Médecine de Tunis

Slim Amine

Laboratoire de Microbiologie – EPS Charles Nicolle

Les carbapénèmes (imipénème, ertapénème et méropénème) représentent actuellement le traitement de choix des infections sévères dues aux entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Mais leur utilisation pourrait être compromise par l'émergence de souches productrices de carbapénémases. La publication récente dans la revue britannique "The Lancet" [1] d'un article rapportant l'émergence en Inde, au Pakistan et en Grande-Bretagne, de souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par la production d'une métallo- β -lactamase plasmidique NDM-1 (New Delhi Metallo- β -lactamase-1) a été largement médiatisée et a de ce fait inquiété l'ensemble de la communauté.

Les carbapénémases représentent une vaste famille de β -lactamases dont le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique [2]. Leurs spectres d'hydrolyse ne sont pas superposables, mais hydrolysent toutes les carbapénèmes (tableau1). Ainsi, on distingue des métallo- β -lactamases (classe B), des oxacillinases à spectre étendu (classe D) et des carbapénémases dont l'activité est inhibée par l'acide clavulanique (classe A). La première carbapénémase décrite chez les entérobactéries était codée par un gène chromosomique. Il s'agissait de l'enzyme SME-1 (pour "Serratia marcescens enzyme") rapportée en 1982 en Angleterre chez 2 souches de *S. marcescens*. Puis, ont été rapportées les enzymes SME-2 et SME-3 aux USA, IMI (pour "imipenem-hydrolyzing β -lactamase") et NMC-A (pour "not metalloenzyme carbapenemase") dans de rares isolats cliniques d'*E. cloacae* aux USA, en France et en Argentine. A partir du milieu des années 90, des carbapénémases plasmidiques ont été également décrites. D'abord des métallo-enzymes (de type IMP ou VIM) causant des épidémies hospitalières sévères dans certains pays, particulièrement en Asie et en Europe du Sud [2]. En Tunisie, une épidémie nosocomiale due à une souche de *K. pneumoniae* productrice d'une carbapénémase de type VIM-4 a été rapportée à Sfax en 2006 [3]. L'oxacillinase OXA-48 a été ensuite décrite majoritairement chez des souches de *K. pneumoniae*, en particulier en Turquie et en Grèce et plus récemment au Liban, en Egypte et en Belgique. Enfin, les carbapénémases plasmidiques inhibées par l'acide clavulanique, comme certains variants de GES (Guyana extended-spectrum) et les KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase). A l'origine décrites aux USA, ces dernières sont actuellement les plus répandues dans le monde et sont considérées comme endémiques sur la côte nord-est des USA, en Grèce et en Israël où il semble que leur rapide dissémination dans le système de

soins hospitalier puisse être difficilement contenue [2].

Les plasmides portant les gènes codant ces carbapénémases ont largement été caractérisés. Ils varient dans leur nature, leur taille et sont le plus souvent transférables dans *E. coli*. Ils portent fréquemment d'autres gènes de résistance notamment aux aminosides et/ou aux fluoroquinolones, parfois même d'autres β -lactamases comme CTX-M-15, ce qui pose de véritables problèmes thérapeutiques. En effet, dans la majorité des cas les seules molécules actives restent la colistine et la tigécycline [1,2]. Ces plasmides de résistance sont actuellement l'apanage du milieu hospitalier. Le facteur de gravité essentiel étant la possibilité du développement d'un réservoir de colibacilles ayant acquis ces plasmides de multirésistance au sein de la population générale, avec risque accru de leur transmission communautaire et l'éclosion d'une épidémie non contrôlée en dehors des hôpitaux.

Pour l'instant, la Tunisie ne semble pas touchée par ces entérobactéries productrices de carbapénémases (super-bactéries). Par ailleurs, maîtriser une éventuelle émergence voire propagation de telles souches bactériennes constitue un enjeu majeur de Santé Publique. La stratégie consiste à dépister et à isoler les patients porteurs ou infectés par de tels microorganismes. Cependant, le portage asymptomatique et l'existence à l'état commensal de ces espèces bactériennes dans le tube digestif rendent la tâche difficile. La stratégie proposée reposera alors sur la détection du portage chez les patients à risque (ceux qui arrivent de zones considérées à risque) afin de circonscrire le développement d'épidémies.

Les prélèvements les mieux adaptés pour mettre en évidence le portage de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases sont les écouvillons rectaux et les prélèvements de selles. L'expression des carbapénémases étant variable, aucun milieu disponible n'a fait preuve à la fois d'une excellente spécificité et d'une excellente sensibilité de détection.

En pratique, dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'ensemencer l'écouvillon ou les selles sur un milieu pour recherche de BLSE et de réaliser une identification et un antibiogramme incluant les disques d'ertapénème et d'imipénème sur les colonies ayant cru sur le milieu BLSE. L'utilisation de ces milieux de culture est basée sur le fait que les carbapénémases de type KPC comme les métallob β -lactamases hydrolysent les C3G. Ces milieux permettraient une détection des deux types de carbapénémase les plus couramment recherchées (KPC, VIM/IMP). Dans le cas d'OXA-48 qui n'hydrolyse pas les C3G, la détection des souches de *K. pneumoniae* OXA-48 (+) peut être faite avec ces milieux de détection des producteurs de BLSE si ces souches produisent simultanément une BLSE (SHV, CTX-M, etc.), ce qui n'est pas toujours le cas. Toute diminution de la sensibilité aux carbapénèmes sur l'antibiogramme standard doit conduire à une analyse bactériologique, soit localement, soit dans un laboratoire de référence. En effet, des tests *in vitro* complémentaires visant à mettre en évidence l'inactivation des carbapénèmes (test de Hodge) (figure 1) ou la synergie entre les carbapénèmes et les inhibiteurs de β -lactamases (méthode des disques combinés, bandelettes E-test) ont été proposés [5]. La confirmation de la présence des gènes codant des carbapénémases ne peut être obtenue que par des techniques moléculaires de type

PCR avec des amorces spécifiques des principaux types de carbapénèmases (IMP/VIM, KPC, OXA-48). Dans certains cas, une simple PCR ne suffit pas et un séquençage complémentaire du gène codant la carbapénémase est nécessaire [5,6]. Ces mêmes règles doivent être appliquées aux isolats cliniques.

Dès l'identification d'un premier cas (cas index), l'alerte doit être donnée par le laboratoire de bactériologie afin de mettre en place, le plus rapidement possible, les mesures nécessaires d'isolement (géographique et technique) et d'hygiène et de prévenir la diffusion clonale. Cette stratégie étant déjà instituée dans la majorité hôpitaux publics, dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, notamment dans les services à risque (chirurgie et unités de soins intensifs). Cependant, dans les cliniques privées où le risque d'émergence de telles bactéries est important avec le développement ces dernières années du tourisme médical, ces règles doivent être instituées et coordonnées le plus rapidement possible.

La diffusion très rapide de ces nouveaux plasmides de résistance fait craindre leur introduction en Tunisie avec le risque de flambées épidémiques à entérobactéries résistantes dans les services de réanimation publics et privés. Une surveillance épidémiologique et microbiologique devrait être instituée afin d'atténuer les coûts pour la Santé Publique.