Journal des Anti-infectieux (2011) xxx, xxx—xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS BACTÉRIENNES - ANTIBIOTIQUES

Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?

Carbapenem resistance: Towards a new dead end?

N. Grall [a,b], **A. Andremont** [a,b], **L. Armand-Lefèvre** [a,*,b]

[a] *Laboratoire de bactériologie, centre national de référence associé « Résistance dans les flores commensales », hôpital Bichat—Claude-Bernard, AP—HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France*
[b] *EA3964 « Émergence de la résistance bactérienne in vivo », université Paris Diderot—Paris 7, site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP416, 75870 Paris cedex 18, France*

MOTS CLÉS
Carbapénèmes ;
Carbapénèmases ;
Résistance ;
Épidémiologie

Résumé L'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif constitue un véritable défi en cela qu'elle conduit à des impasses thérapeutiques. Cette résistance peut être due à des mécanismes chromosomiques (altération de la porine OprD chez *Pseudomonas aeruginosa)*, à l'association de mécanismes de résistances (β-lactamase à spectre étendu [BLSE] et/ou céphalosporinase associée à une perte de la perméabilité membranaire chez les entérobactéries) ou à la production d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes. Ce dernier mécanisme est le plus inquiétant par le fait que les gènes codant pour ces enzymes sont habituellement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) permettant une dissémination rapide. Les carbapénèmases constituent un groupe hétérogène d'enzymes dont le point commun est d'hydrolyser au moins un des carbapénèmes. Les plus fréquentes sont KPC (classe A d'Ambler), VIM, IMP, NDM (classe B), OXA-48 et OXA-23 (classe D). Ces enzymes sont retrouvées dans une grande variété d'espèces bactériennes (entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*). Les carbapénèmases ont une distribution géographique mondiale, mais certains pays semblent plus spécifiquement touchés. En France, l'isolement de telles souches reste un évènement rare qui correspond presque toujours à une importation. Il est ainsi nécessaire d'appliquer les récentes recommandations du Haut Conseil pour la santé publique et de dépister activement les patients en provenance de zones endémiques.
© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Carbapenems;
Carbapenemases;
Resistance;
Epidemiology

Summary Carbapenem resistance in Gram-negative bacilli poses a serious threat as it leads to therapeutic dead-end. It might be achieved through selective loss of external membrane permeability (such as OprD porin loss in *Pseudomonas aeruginosa*), combination of impermeability with various wide-spectrum β-lactamases (extended-spectrum β-lactamase [ESBL] and/or cephalosporinase) or carbapenem-hydrolyzing enzymes *i.e.*, carbapenemases. The latter are of concern as their respective encoding genes are carried by transmissible genetic elements that leads to a wide and rapid dissemination. Carbapenemases encompass heterogeneous enzymes of

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : laurence.armand-lefevre@bch.aphp.fr (L. Armand-Lefèvre).

2210-6545/$ — see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

which denominator is to hydrolyze at least one carbapenem. The most prevalent are KPC (Ambler class A), VIM, IMP, NDM (class B), OXA-48 and OXA-23 (class D). They have been described in a large subset of bacterial species (Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*). Carbapenemases have been isolated worldwide, yet some countries appear to be specifically stricken. In France, isolation of carbapenem-producing bacteria is still uncommon and most cases are imported. In order to prevent in-hospital dissemination of such superbugs, recently published recommendations from the French High Committee of Public Health have to be applied.
© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les β-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames), constituent la famille d'antibiotiques la plus prescrite dans le monde [1]. Dès le début de leur utilisation extensive, dans les années 1940, ces antibiotiques ont été confrontés au contre-point de la résistance, avec l'apparition dès 1942 de la première souche de *S. aureus* résistante à la pénicilline par production de pénicillinase. Dès lors, s'est engagée une course permanente entre résistance bactérienne d'une part, et développement de nouvelles molécules d'autre part.

L'émergence puis la dissémination de nouvelles β-lactamases, premier mécanisme en cause dans la résistance des bactéries à Gram négatif (BGN) aux β-lactamines, sont strictement parallèles à la séquence d'introduction dans l'arsenal thérapeutique et à la consommation des différentes β-lactamines. Ainsi, l'introduction des céphalosporines de troisième génération (C3G) en pratique clinique au début des années 1980, permettant de lutter contre les infections à germes producteurs de pénicillinases, a été suivi, dès 1983, de la description de la première β-lactamase à spectre élargi (BLSE) chez *Klebsiella pneumoniae* en Allemagne [2]. Plus de 200 BLSE ont maintenant été décrites et leur diffusion à travers le monde pose un véritable problème de santé publique [3].

Les BLSE sont des enzymes à large spectre, conférant une résistance à la quasi-totalité des β-lactamines, excepté les céphamycines (difficiles à utiliser en thérapeutique) et les carbapénèmes. Les gènes codant pour ces enzymes sont principalement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...), expliquant la rapidité de leur diffusion. Jusqu'à la fin des années 1990, les entérobactéries productrices de BLSE étaient principalement des espèces dites « hospitalières », *K. pneumoniae* ou *Enterobacter* spp., productrices d'enzymes de type TEM et/ou SHV et diffusant de façon clonale entre patients hospitalisés. Depuis le début des années 2000, l'émergence et la dissémination explosive de « nouvelles » BLSE (type CTX-M) sont observées au niveau mondial, avec un changement radical de l'épidémiologie. En effet, la diffusion des CTX-M au sein de l'espèce *Escherichia coli* a bouleversé l'épidémiologie classique des BLSE, avec une dissémination de telles souches dans la communauté [4,5]. De plus, les mécanismes de diffusion des CTX-M sont plus complexes que ceux des BLSE de type TEM ou SHV, mettant en jeu non seulement une diffusion clonale de bactéries mais aussi une diffusion des enzymes via les plasmides et/ou d'autres éléments génétiques mobiles [6]. Par ailleurs, toutes ces souches productrices de BLSE sont également le plus souvent résistantes aux autres familles d'antibiotiques alternatives aux β-lactamines, que sont les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, les aminosides ou encore les tétracyclines. Les carbapénèmes constituent alors bien souvent la seule alternative thérapeutique.

Dans ce contexte, la prescription des carbapénèmes devient de plus en plus fréquente, dans le cas d'infection documentée à germe producteur de BLSE, mais également en traitement probabiliste en cas d'infection nosocomiale sévère. Cette augmentation de la consommation des carbapénèmes est très sensible depuis quelques années et est facilitée, d'une part, par l'apparition des génériques « bon marché » de la plus ancienne d'entre elles (imipénème) et, d'autre part, la mise sur le marché de plusieurs autres carbapénèmes (méropénème, ertapénème, doripénème) dont la promotion commerciale par l'industrie pharmaceutique est très active. À l'hôpital Bichat—Claude-Bernard l'évolution de la consommation des carbapénèmes est totalement superposable à l'évolution de l'incidence des BLSE au sein de l'établissement (Fig. 1).

Les carbapénèmes

Les carbapénèmes, derniers antibiotiques de la classe des β-lactamines, ont un très large spectre antibactérien et

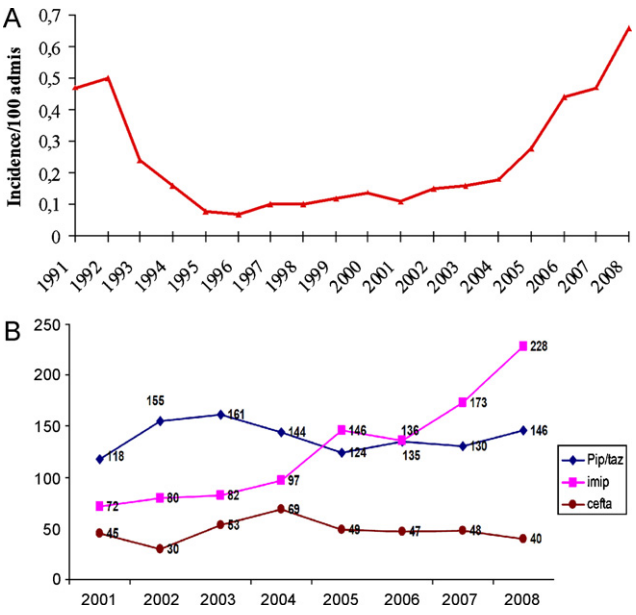


Figure 1 A. Évolution de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE pour 100 admissions à l'hôpital Bichat—Claude-Bernard (AP—HP, Paris) entre 1991 et 2008. B. Évolution du nombre de prescriptions renouvelées de piperacilline/tazobactam (bleu), imipénème (rose) et ceftazidime (marron) à l'hôpital Bichat—Claude-Bernard entre 2001 et 2008.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

possèdent une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des β-lactamases. Comme les autres β-lactamines, elles exercent leur activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation aux protéines de liaison des pénicillines (PLP). Quatre molécules sont actuellement disponibles sur le marché : l'imipénème (Tiénam®, et spécialités génériques) depuis 1986, le méropénème (Méronem®) depuis 1997, l'ertapénème (Invanz®) depuis 2002, et tout récemment le doripénème (Doribax®), commercialisé en France en mars 2009.

Les carbapénèmes possèdent un large spectre d'activité in vitro contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies [7]. Le spectre d'action est pratiquement identique pour les quatre molécules. La différence la plus notable concerne l'ertapénème, dont l'activité sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* est trop limitée pour une utilisation clinique. Les quatre molécules restent en particulier actives sur les entérobactéries productrices de BLSE et/ou de céphalosporinases de haut niveau. En revanche, les carbapénèmes sont tous inefficaces sur *Stenotrophomonas maltophilia* (production naturelle d'une métallo-β-lactamase [MBL]) et les staphylocoques résistants à la méticilline. Concernant les entérocoques, aucun carbapénème n'est actif sur *Enterococcus faecium*, et seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*.

Comme pour toutes les β-lactamines mises sur le marché, des souches résistantes sont rapidement apparues. La résistance aux carbapénèmes avait en effet été décrite depuis longtemps chez *Enterobacter* ssp., espèce plus spécifiquement nosocomiale, surexprimant une β-lactamase de type céphalosporinase associée à l'acquisition d'une imperméabilité aux β-lactamines et, en particulier, aux carbapénèmes. Toutefois, le phénomène restait assez marginal et relativement peu inquiétant car il ne s'agissait que de mécanismes de résistance non transmissibles. La nouveauté est la description de plus en plus fréquente de souches résistantes aux carbapénèmes par acquisition de carbapénèmases. Ce dernier phénomène, supporté par des structures génétiques mobiles donc transmissibles entre souches, est ainsi bien plus inquiétant. Contre de telles souches, seule la colistine, voire la tigécycline constituent une alternative mais leur activité est inconstante. À notre connaissance, aucune autre molécule n'est à l'heure actuelle à un stade de développement assez avancé pour répondre à ce vide dans notre arsenal thérapeutique dans les années à venir. Les carbapénèmes sont donc des molécules précieuses qu'il convient de préserver.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les mécanismes et l'épidémiologie actuelle de la résistance aux carbapénèmes, dernière classe d'antibiotique utilisable dans les infections à germes producteurs de BLSE. L'impact des carbapénèmes sur la flore commensale intestinale est également discuté.

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Les carbapénèmases

La production d'enzymes hydrolytiques est le mécanisme de résistance prédominant vis-à-vis des β-lactamines chez les BGN. Selon la classification d'Ambler, il existe quatre catégories de β-lactamases [8] : la classe A (pénicillinases de type sérine protéases, inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam) ; la classe B (métallo-enzymes, dont le site actif contient un ion zinc, résistantes à l'acide clavulanique mais inhibées par l'EDTA) ; la classe C (céphalosporinases insensibles à l'acide clavulanique mais inhibées par la cloxacilline) et la classe D (oxacillinases hydrolysant la cloxacilline et peu inhibées par l'acide clavulanique).

Les carbapénèmases constituent une famille très composite, définie sur la base d'un spectre enzymatique (hydrolyse d'au moins un carbapénème disponible) et non sur une base structurale. Ces carbapénèmases sont ainsi retrouvées au sein des classes A, B et D d'Ambler (Tableau 1).

Carbapénèmases de classe A

Décrites au milieu des années 1980, les carbapénèmases de classe A ont tout d'abord été rapportées dans des espèces d'entérobactéries nosocomiales comme *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* ou *Klebsiella* spp., de façon sporadique ou lors de petites épidémies [9,10].

Il existe des carbapénèmases de classe A chromosomiques (SME, NMC et IMI) et d'autres de support plasmidique (KPC, GES) [9].

SME-1 fut identifiée en 1982 en Angleterre chez deux souches de *S. marcescens* [10]. Puis les enzymes SME-2 et SME-3 ont été rapportées de façon sporadique aux États-Unis [11,12], tandis que IMI et NMC-A l'ont été dans de rares isolats cliniques d'*E. cloacae* aux États-Unis, en France et en Argentine [13—15]. Ces trois gènes de carbapénèmases n'ont été que rarement décrits, probablement du fait de leur localisation chromosomique, sans association évidente avec un élément génétique mobile. Cependant, le gène codant pour IMI-2 a été récemment retrouvé sur un plasmide dans une souche d'*Enterobacter asburiae* aux États-Unis, et dans une souche d'*E. cloacae* en Chine [17,18].

Les enzymes de type GES sont initialement des BLSE dont seuls quelques variants touchent les carbapénèmes. Ces carbapénèmases de type GES (GES-2, -4, -5 et—6) ont été identifiées dans le monde entier de façon sporadique ou lors de petites épidémies chez *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae*. Leur structure est très similaire à la BLSE GES-1. L'élargissement du spectre aux carbapénèmes, qu'elles hydrolysent relativement faiblement, ne s'explique que par des changements ponctuels d'acides aminés [16].

Les carbapénèmases de classe A les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait de leur pouvoir de dissémination important, sont les KPC. La première souche productrice de KPC (KPC-1 = KPC-2) a été identifiée en 1996 en Caroline du Nord aux États-Unis dans une souche de *K. pneumoniae* [17]. Cette découverte fut rapidement suivie par la description de 9 autres variants (KPC-3 à KPC-11) (http://www.lahey.org/Studies/). Ce sont des enzymes plasmidiques, ce qui leur a permis de diffuser dans de nombreuses espèces comme *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., et même *P. aeruginosa* et *A. baumannii* [18—21]. Le spectre d'hydrolyse des KPC comprend toutes les β-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames), mais les activités des céphamycines et de la ceftazidime sont peu modifiées. Parmi les céphalosporines

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

Tableau 1 Principales carbapénèmases acquises chez les bacilles à Gram négatif.

Symbole	Nom	Espèces impliquées	Importance de la diffusion	Diffusion géographique	Support génétique	Références
Classe A						
GES	Guiana Extended Spectrum	Entérobactéries, *Pseudomonas*	+	Europe, Amérique du Sud, Asie, Afrique	C, P	[9,16,40,109]
IMI	Imipenem-hydrolyzing β-lactamase	Entérobactéries	—	Amérique du Nord, Asie	C, P	[9,16,40,109]
KPC	*Klebsiellapneumoniae* carbapenemase	Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*	+++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie	P	[9,16,40,48,10-9]
NMC	Not metalloenzyme carbapenemase	Entérobactéries	—	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud	C	[9,16,40,109]
SME	*Serratia marcescens* enzyme	Entérobactéries	—	Europe, Amérique du Nord	C	[9,16,40,109]
Classe B						
GIM	German imipenemase	*Pseudomona*, *Acinetobacter*	—	Europe	P	[16,34,40,109]
IMP	Active on imipenem	Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*	++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie	P	[16,34,40,109]
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase	Entérobactéries, *Acinetobacter*	++	Europe, Amérique du Nord, Asie, Australie, Afrique	P	[37,40,41,109]
SIM	Seoul imipenemase	*Acinetobacter*	—	Asie	?	[16,34,40,109]
SPM	Sao Paulo metallo-β-lactamase	*Pseudomonas*	+	Amérique du Sud	P	[16,34,40,109]
VIM	Verona integron-encoded metallo-β-lactamase	Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*	+++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique	C, P	[16,34,40,109]
Classe D						
OXA-48	Oxacillinase	Entérobactéries	++	Europe, Amérique du Sud, Asie, Afrique	P	[16,40,46,109]
OXA-23	Oxacillinase	Entérobactéries, *Acinetobacter*	++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique	C, P	[16,40,46,109]

P : support plasmidique ; C : support chromosomique.

de troisième génération, les KPC hydrolysent le plus efficacement le céfotaxime. L'activité des KPC est partiellement inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam, ce dernier étant le plus efficace [22]. En l'absence d'autres mécanismes de résistance associés, les KPC confèrent un degré de résistance variable aux carbapénèmes, et peuvent être confondues avec les BLSE, surtout lors de l'analyse d'un antibiogramme en diffusion.

Carbapénèmases de classe B

Les MBL ont un large spectre d'activité et hydrolysent toutes les β-lactamines en dehors de l'aztréonam. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont assez variables. Leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam, mais par l'EDTA, qui chélate les ions zinc présents au niveau du site actif.

Les premières MBL identifiées (BCII, CcrA, CphA et L1) étaient des enzymes chromosomiques présentes chez des bactéries de l'environnement ou des pathogènes opportunistes comme *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp., *S. maltophilia* ou *Bacteroides fragilis* [23—27]. Ces gènes chromosomiques de MBL ne semblent pas transférables, et leur prévalence est directement liée à celle des espèces productrices [16].

L'isolement de MBL transférables est, en revanche, de plus en plus fréquent. Il existe de nombreuses variétés de MBL regroupées dans plusieurs familles : VIM, IMP, GIM, SIM, SPM ou NDM.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

IMP-1 a été isolée pour la première fois au Japon en 1990 sur un plasmide conjugatif dans une souche de *P. aeruginosa* [28], puis a rapidement diffusé chez les entérobactéries et *A. baumannii* partout dans le monde [29—34]. Actuellement, près d'une trentaine de variants d'IMP ont été décrits à travers le monde (http://www.lahey.org/Studies/).

VIM-1 a été isolée pour la première fois en 1997 en Italie à Vérone dans une souche de *P. aeruginosa* [35]. La famille VIM est actuellement constituée de 27 membres (http ://www.lahey.org/Studies/). Ces MBL sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa*, mais ont également été décrites chez de nombreuses entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae*. L'enzyme VIM-2 est la MBL la plus fréquemment isolée dans le monde [34].

Les autres familles de MBL, comme SPM, GIM ou SIM ont également été décrites de façon sporadique, mais ne semblent pas avoir diffusé au delà de leur pays d'origine [16].

Récemment, une nouvelle MBL transférable, NDM-1, a été décrite chez les entérobactéries, principalement *E. coli* et *K. pneumoniae*, en Inde et au Pakistan, mais également en Europe (Suède, Royaume-Uni, France, Pays-Bas, Allemagne), aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Kenya, au sultanat d'Oman, et à Hong-Kong [36—40]. En Inde, NDM-1 a été récemment décrite chez *A. baumannii* [41].

Carbapénèmases de classe D

Les oxacillinases sont des pénicillinases dont le spectre s'est entendu dans certains cas aux C3G et dans d'autres aux carbapénèmes. La première carbapénèmase de type OXA a été décrite en 1993, dans une souche d'*A. baumannii* multirésistant isolé en 1985 en Ecosse [42]. Cette enzyme plasmidique fut nommée « *Acinetobacter* resistant to imipenem » (ARI-1), puis renommée OXA-23 après séquençage [43].

Il existe neuf sous-groupes de carbapénèmases de classe D, basés sur l'homologie des séquences protéiques (OXA-23, OXA-51, OXA-24, OXA-58, OXA-48, OXA-55, OXA-50, OXA-62 et OXA-60).

OXA-48, décrite pour la première fois en Turquie chez *K. pneumoniae* [44], a pour réservoir naturel les espèces environnementales du genre *Shewanella* [45]. À l'inverse des autres carbapénèmases de type OXA, principalement retrouvées chez *Acinetobacter* spp, le groupe OXA-48 n'a été décrit que chez les entérobactéries.

Les carbapénèmases de type OXA présentent une grande diversité de séquences protéiques, mais ont un spectre d'activité assez proche. Ces enzymes hydrolysent les aminopénicillines, les carboxypenicillines, et seulement partiellement l'imipénème malgré une grande affinité de l'enzyme pour ce substrat. Leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam. En l'absence d'autres mécanismes de résistance (autres β-lactamases de type BLSE ou AmpC plasmidique, perte de porines, ou pompes à efflux), elles n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes. De plus, l'hydrolyse des céphalosporines est quasi-inexistante [46].

Support moléculaire des gènes de carbapénèmases

Les vecteurs de la diffusion des carbapénèmases (KPC, VIM, IMP, NDM-1 ou OXA principalement) peuvent être soit les souches, soit les gènes eux-mêmes. En effet, la plupart des gènes codant pour ces enzymes ont été isolés sur des structures génétiques mobiles (transposons, plasmides) et/ou de type intégrons, leur conférant un important pouvoir de dissémination. Les gènes bla_{KPC} ont été retrouvés sur une grande variété de plasmides, mais toujours associés à un transposon de type Tn*3*, Tn*4401*, dont trois isoformes ont été caractérisées. Ce transposon, décrit dans de nombreuses souches d'origines géographiques très diverses, est probablement associé à la dissémination de cette enzyme à travers le monde [47]. Les plasmides portent également le plus souvent d'autres gènes de résistance, notamment aux aminosides, aux fluoroquinolones (gènes *qnr*) et/ou à d'autres β-lactamines (CTX-M15, DHA-1, par exemple), entraînant une multirésistance de ces souches et offrant la possibilité de co-transfert de gènes de résistance à d'autres antibiotiques [48].

Les gènes des MBL de type VIM ou IMP peuvent présenter des localisations plasmidiques ou chromosomiques. Ils sont habituellement décrits sous forme de gènes cassettes au sein d'intégrons de classe 1, ou plus rarement de classe 3. L'association de ces intégrons à des structures mobiles de type plasmide ou transposon permet la mobilité de ces gènes de résistance. La présence d'autres gènes cassettes associés au sein de l'intégron, comme des gènes de résistances aux aminosides [49] ou à d'autres β-lactamines (OXA-30) [50], confèrent à ces souches un important degré de multi résistance. Le gène bla_{NDM-1} a été retrouvé sur une grande variété de plasmides mais également inséré sur le chromosome bactérien dans quelques cas [37]. Le plus souvent, ce gène se trouve sur un plasmide transférable et enclin aux réarrangements, faisant craindre un fort potentiel de transmission et d'adaptation.

Parmi les gènes de carbapénèmases de type OXA, seuls les gènes bla_{OXA-23}, bla_{OXA-40} et bla_{OXA-58} chez *A. baumannii* et bla_{OXA-48} chez les entérobactéries sont de support plasmidique et présentent un important potentiel de dissémination [46]. Le gène codant pour OXA-48 est situé sur un transposon et encadré par deux séquences d'insertion identiques jouant un rôle dans la mobilité et l'expression du gène [46]. Le gène OXA-23, chez *A. baumannii*, a été décrit sur plusieurs types de transposons (Tn *2006*, Tn*2007* et Tn*2008*) localisés au sein du chromosome ou sur différents plasmides, démontrant la grande diversité des voies de dissémination de l'enzyme [51].

Associations de mécanismes

Contrairement *à A. baumannii*, chez qui la production de carbapénèmases est le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus répandu [52], chez les entérobactéries et *P. aeruginosa*, la résistance aux carbapénèmes est majoritairement due à des associations de mécanismes de résistance, associant fréquemment la production de β-lactamase à un déficit ou une altération des porines.

AmpC et/ou BLSE et altération de porines chez les entérobactéries

La production d'enzymes à large spectre (céphalosporinase hyperproduite ou BLSE) associée à une imperméabilité par altération de porines est la cause la plus fréquente de

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

résistance à l'imipénème en France chez les entérobactéries. En effet, la sensibilité des BGN aux β-lactamines dépend en partie du nombre de porines fonctionnelles. L'altération des porines par mutation (modification structurale d'une porine essentielle ou plus fréquemment diminution quantitative des porines) est donc à l'origine de résistances acquises aux β-lactamines [53].

Bien que les souches hyperproductrices d'AmpC et/ou productrices de BLSE restent sensibles à l'imipénème, les CMI aux carbapénèmes de ces souches sont augmentées. Lorsqu'une altération des porines est associée, ces souches peuvent alors devenir de sensibilité intermédiaire ou résistantes aux carbapénèmes. Ce phénomène est plus évident chez les producteurs d'AmpC dont les enzymes possèdent intrinsèquement une affinité supérieure pour les carbapénèmes.

Ce phénotype de résistance composite a été observé chez des souches hyperproductrices de céphalosporinase chromosomique comme *E. aerogenes* [54], *E. cloacae*, *P. rettgeri* [55] et *C. freundii* [56], ainsi que chez des souches ayant acquis une céphalosporinase plasmidique comme *E. coli* (CMY-2) [57], *K. pneumoniae* (ACC-1, ACT-1) [58,59] et *S. enterica* sérovar Wien (CMY-4) [60].

Ce phénotype de résistance a également été décrit chez des souches d'*E. coli* [61] et de *K. pneumoniae* [62] productrices de BLSE, respectivement de type CTX-M-2 et SHV-2.

Il a également été montré qu'une résistance à l'ertapénème par perte de porine émergeait facilement in vitro chez des souches de *K. pneumoniae* ou d'*E. coli* productrices de CTX-M et exposées à des concentrations croissantes d'ertapénème [63]. Plusieurs cas dans la littérature rapportent des échecs sous traitement par ertapénème ou imipénème avec émergences de souches résistantes à ces antibiotiques [64—67]. Ces mécanismes, peu inquiétants d'un point de vue épidémiologique global, peuvent cependant aussi conduire à des épidémies de souches [68].

Perte de la porine D2 chez *P. aeruginosa*

Le principal mécanisme par lequel *P. aeruginosa* acquiert une résistance aux carbapénèmes est la réduction de la perméabilité par perte de la porine OprD, voie préférentielle de pénétration des carbapénèmes. Ce mécanisme de résistance est stable depuis plusieurs années et est présent en France chez 15 à 20 % des souches. Cette perte de porine est en effet responsable d'une augmentation de la CMI, rendant la souche intermédiaire ou résistante aux carbapénèmes. Lorsqu'elle s'accompagne de l'hyperproduction de la céphalosporinase AmpC, ou de l'hyperexpression du mécanisme d'efflux *mexAB-oprM*, les CMI peuvent être encore plus élevées [69—71]. La fréquence de mutation du gène de la porine OprD est de 10^{-7}—10^{-8} et les CMI des carbapénèmes sont multipliées par un facteur de 8 à 32. Selon le niveau atteint des CMI, les souches sont rendues I/R pour l'imipénème et S/I/R pour le méropénème et le doripénème. La résistance est généralement croisée entre les molécules, mais il convient de le vérifier au cas par cas car des souches résistantes à une molécule peuvent s'avérer sensibles à une autre en fonction des mécanismes de résistances en cause [7].

Chez *Acinetobacter baumannii*

Bien que le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus répandu chez *A. baumannii* corresponde à l'acquisition de carbapénèmases, ou à l'hyper-expression de l'OXA-51 chromosomique par insertion d'IS*Aba1* [72], des mécanismes de résistance non enzymatiques existent. Ainsi, le rôle de l'absence ou de la modification de porine dans la résistance aux carbapénèmes est fortement probable et semble liée à l'inactivation d'un gène codant pour une porine dénommée CarO [52,73]. Par ailleurs, la surexpression du système d'efflux AdeABC semble pouvoir affecter l'activité des β-lactamines, en particulier en association à d'autres mécanismes [74].

Modifications de protéines de liaison des pénicillines (PLP)

Chez les entérobactéries, des souches de *Proteus mirabilis* résistantes à l'imipénème et au mécillinam ont été observées suite à une perte d'affinité de la PLP2 et à une diminution de la quantité de PLP1a [75]. Cependant, ce type de mécanisme reste très rare chez cette espèce bactérienne.

Chez *A. baumannii*, le rôle de la perte ou de la diminution d'expression de la PLP2 dans la résistance aux carbapénèmes a été suggéré [76].

Épidémiologie de la résistance

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénèmases décrites étaient spécifiques d'espèce et de déterminisme chromosomique [16]. La prévalence des souches productrices, responsables d'infections sporadiques et de quelques petites épidémies, restait alors limitée [77]. De façon plus préoccupante, des carbapénèmases de support plasmidique ont ensuite été décrites : IMP-1 chez *P. aeruginosa* [28], OXA-23 chez *A. baumannii* [78], ou KPC-1 chez *K. pneumoniae* [17]. Ce qui était considéré comme un problème de diffusion clonale est donc devenu un problème plus global de diffusion interespèces.

En parallèle, le répertoire des carbapénèmases acquises est devenu de plus en plus complexe, du fait des nombreux types de MBL (IMP, VIM, SPM, GIM, SIM et NDM), de sérine-carbapénèmases de classe A (KPC, GES, NMC/IMI et SME) et d'oxacillinases de classe D (OXA-23, OXA-24, OXA-48 et OXA-58) décrits. Certaines enzymes ont diffusé à une vitesse alarmante dans certaines régions, où elles ont atteint de hauts niveaux d'endémicité [77].

Entérobactéries

Toute résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries, indépendamment du mécanisme, est un problème clinique et thérapeutique. Mais les souches productrices de carbapénèmases portées par des structures génétiques mobiles sont un problème plus inquiétant encore par le risque de dissémination qu'elles leur confèrent.

Le système européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARSS) surveille les taux de résistance aux carbapénèmes chez les souches de *K. pneumoniae* isolées de bactériémies (Fig. 2). En France, la prévalence de cette résistance est très faible, avec seulement 0,1 % de souches résistantes en 2008. À l'inverse, en Grèce, on observait 27,8 % de souches résistantes dès le début de la surveillance en 2005, et ce taux est passé à 43,5 % en 2009. En Israël, la

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005



Figure 2 Proportions de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe (réseau EARSS, www.ecdc.europa.eu).

résistance, quasiment nulle (0,3 %) en 2005, n'a cessé d'augmenter depuis, avec 11,1 % de souches résistantes en 2006, 21,8 % en 2007, puis une stabilisation avec 19,3 % en 2008. Cette très forte progression des taux de résistance chez *K. pneumoniae* en Israël et en Grèce est due principalement à la diffusion de deux types d'enzymes, KPC et VIM ; et constitue un très bel exemple de la rapidité de dissémination des souches productrices de carbapénèmases.

Les enzymes KPC sont les carbapénèmases de classe A les plus fréquemment rapportées et sont retrouvées majoritairement chez *K. pneumoniae*. Leur diffusion actuelle à travers le monde est inquiétante [48]. Depuis la découverte de KPC-1/2, l'incidence des souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC n'a cessé d'augmenter dans plusieurs régions du globe, notamment aux États-Unis, en particulier dans l'état de New-York, en Grèce et en Israël [48,79—80]. Dans la région de New-York, la dissémination de *K. pneumoniae* productrices de KPC a été responsable d'une augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes. En 2006, 38 % des souches de *K. pneumoniae* étaient productrices de KPC, contre 3,3 % en 2003 [80,81]. La première épidémie de *K. pneumoniae* productrices de KPC en dehors des États-Unis a été décrite en Israël, où la situation semble maintenant endémique [48,82]. Un clone unique de *K. pneumoniae* productrice de KPC-3 et plusieurs clones de *K. pneumoniae* productrices de KPC-2 sont responsables des épidémies actuelles dans les hôpitaux de Tel Aviv. La souche productrice de KPC-3 d'Israël, génétiquement liée à celles rapportées aux États-Unis, suggère un échange de souches par le biais des voyages et des transferts de patients. Il a également été montré que certains clones de *K. pneumoniae*, tels le ST258, jouaient un rôle important dans la diffusion des enzymes de type KPC, même au niveau international [83]. En Europe, en dehors de la Grèce, les cas décrits restent rares, souvent sporadiques et importés. En France, une dizaine de souches productrices de KPC ont actuellement été décrites : il s'agissait dans tous les cas de souches productrices de KPC-2 ou 3 (*K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae)*. Toutes étaient d'origine importée et isolées chez des patients précédemment hospitalisés à New York, en Grèce ou en Israël [84—86]. Récemment, une petite épidémie de quatre cas de *K. pneumoniae* productrices de KPC-2 et de SHV-12 a été décrite dans un hôpital parisien, le cas index étant un patient venant de Crète [87]. Dans le reste du monde, comme en Chine, en Amérique du Sud, les enzymes KPC sont de plus en plus rapportées [88—91].

L'enzyme VIM est la seconde carbapénèmase en fréquence rencontrée chez les entérobactéries. C'est également en Grèce que l'on retrouve principalement des souches de *K pneumoniae* productrices de VIM-1 [92,93]. Leur diffusion massive depuis les années 2000 constituent la cause principale de l'augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées dans cette région, qui dépassent maintenant les 40 %. Des souches ont également été décrites en Espagne [94] et en France [95] lors d'épidémies hospitalières. Des cas d'infections communautaires à *P. mirabilis* porteurs de VIM-1 ont été rapportés en Grèce [96], illustrant le caractère persistant de telles enzymes. La dissémination des *K. pneumoniae* productrices de VIM et de KPC dans les hôpitaux grecs semble différente. Le caractère monoclonal des souches KPC-2 évoquerait plutôt une épidémie de souches alors que le caractère polyclonal des souches VIM serait

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

en faveur d'une diffusion de plasmides ou d'autres éléments génétique mobiles [77]. Récemment, la dissémination épidémique d'une souche clonale produisant simultanément KPC-2 et VIM-1 a été rapportée [97].

L'exemple du Royaume-Uni est également représentatif de l'émergence des carbapénèmases : jusqu'en décembre 2007, le UK Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory (ARMRL) avait reçu huit souches cliniques d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, contre 21 pour la seule année 2008, ce qui représente plus du double de toutes les années précédentes combinées [98]. Les carbapénèmases retrouvées étaient principalement des KPC, OXA-48, NDM-1 et VIM.

Concernant les carbapénèmases de classe D chez les entérobactéries, l'enzyme OXA-48 est la plus fréquemment observée. Des souches de *K. pneumoniae* productrices d'OXA-48 ont surtout été décrites en Turquie, où elles ont diffusé dans de nombreux hôpitaux [99,100]. Sa prévalence semble élevée dans d'autres pays du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Maroc) et des cas ont également été rapportés en France et en Belgique [101—103]. La difficulté d'identifier cette enzyme par les méthodes phénotypiques et l'absence de culture sur les milieux classiques de dépistage des bactéries multi-résistantes (BMR) font craindre une dissémination risquant de passer à travers les « mailles » des recommandations [104].

Très récemment, il a été montré que des entérobactéries productrices de NDM-1, principalement des *K. pneumoniae* et des *E. coli*, diffusaient largement en Inde et au Pakistan [37]. De telles souches ont également été isolées en Europe (Royaume-Uni, Belgique, Hollande, Suède, Autriche, France), aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique chez des patients ayant été hospitalisés pour la plupart dans le sous-continent indien [37—39,105—108]. En France, deux cas importés ont été décrits au cours de l'année 2010, chez deux patients ayant été hospitalisés en Inde. Des données de prévalence dans les hôpitaux, voire dans la communauté, seraient nécessaires pour évaluer l'ampleur de la dissémination de cette enzyme, notamment dans le sous-continent indien. Il est très probable que ce gène de résistance, retrouvé chez *E. coli*, ait déjà diffusé dans la communauté. Il a d'ailleurs été suggéré que NDM-1 pourrait devenir une « nouvelle CTX-M-15 » [109].

Bactéries à Gram négatif non fermentants

Pseudomonas aeruginosa

En 2006, le réseau Mystic, regroupant 40 centres européens, montrait un taux de 24,6 % des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème, et 18 % au méropénème [110]. Selon le réseau EARSS, en France, la résistance aux carbapénèmes chez les souches de *P. aeruginosa* isolées d'hémocultures était relativement stable, oscillant entre 12,2 % en 2006 et 17,4 % en 2009. Cependant, en Europe, une importante disparité existe entre certains pays : en 2009, 44 % des *P. aeruginosa* étaient résistants en Grèce contre 3 % seulement aux Pays-Bas. (Fig. 3). Dans la majorité des pays européens, notamment en France, la présence des carbapénèmases reste sporadique et ne semble pas modifier les taux globaux de résistance. Deux études multicentriques françaises ont observé que seulement 0,2 à 0,5 % des souches isolées étaient productrices d'une carbapénèmase. Il s'agissait pour la quasi-totalité d'entre elles de souches productrices de VIM-2 [111,112].

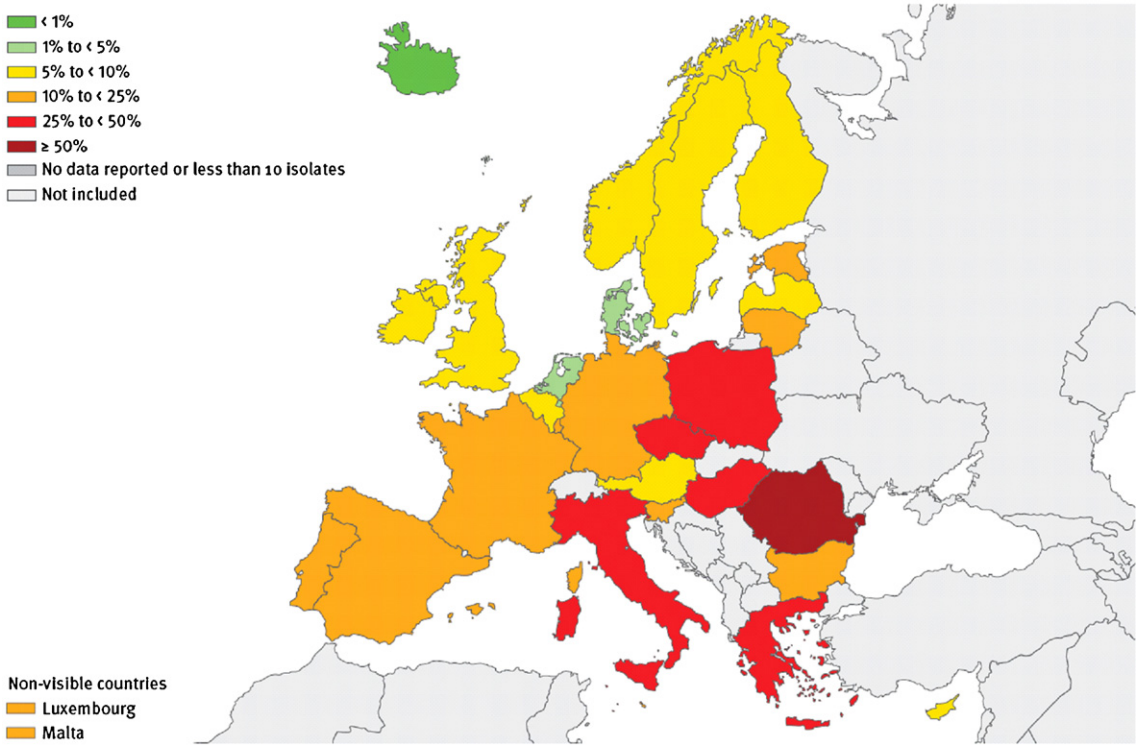


Figure 3 Proportions de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe (réseau EARSS, www.ecdc.europa.eu).

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

En effet, de rares épidémies à *P. aeruginosa* producteurs de VIM-1 ou 2 ont été décrites dans des hôpitaux français [113,114]. Les MBL VIM-2 ont également été décrites dans des isolats cliniques de *P. aeruginosa* dans de nombreux pays dispersés sur l'ensemble du globe, et représente actuellement la carbapénèmase la plus fréquente chez *P. aeruginosa* [115,116]. Au Canada, 43 % des souches cliniques de *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème produisaient une VIM en 2005 [117]. Des épidémies de *P. aeruginosa* multirésistants, dans des hôpitaux grecs et italiens, montraient que les gènes bla_{VIM-1} ou bla_{VIM-2} étaient retrouvés chez 62 et 70 % des souches [118,119].

Au Japon, les carbapénèmases de type IMP restent les MBL les plus fréquentes [16]. Deux études à grande échelle d'isolats cliniques isolés en 1994 et 2002 ont montré que 0,4 à 1,9 % des *P. aeruginosa* étaient porteurs d'une carbapénèmase et qu'il s'agissait dans presque tous les cas de l'enzyme IMP-1 [120,121].

Au Brésil, une étude rétrospective réalisée sur des souches de *P. aeruginosa* isolées d'hémocultures dans un hôpital universitaire en 2005 a montré que 19,5 % des souches produisaient une MBL, dont la majorité était SPM [122]. À l'inverse des VIM et IMP dispersées dans le monde entier, les MBL de type SPM paraissent rester confinées au Brésil.

Peu de carbapénèmases de classe A ont été retrouvées chez *P. aeruginosa*. GES-2 a été identifiée chez des souches provenant d'Afrique du sud [123] et récemment KPC-2 a été isolée chez trois souches colombiennes [20].

Acinetobacter baumannii

Jusqu'en 2000, la résistance aux carbapénèmes restait rare chez *A. baumannii*, alors que la résistance aux autres antibiotiques était très répandue. Les études de surveillance indiquent que les isolats d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont augmenté brutalement au cours des dix dernières années à travers le monde en raison de la diffusion de souches productrices de carbapénèmases de classe D [98,124].

Ainsi, aux États-Unis, les données du National Nosocomial Infection Surveillance System collectées de 1986 à 2003 ont montré une augmentation significative des souches d'*Acinetobacter* spp. résistantes à l'imipénème de 0 à 20 % ($P < 0{,}001$) [125]. Une étude plus récente portant sur des souches collectées entre 2004 et 2005 montraient que 39,8 % des souches étaient résistantes à l'imipénème [126].

Des taux de résistance à l'imipénème de près de 30 % sont rapportés en Amérique Latine, en Afrique ou en Asie [125,127] et de 40 % en Europe [110]. De nombreuses épidémies à *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont été rapportées dans des hôpitaux du monde entier [124].

L'augmentation brutale de la résistance à l'imipénème chez *A. baumannii* est due à la diffusion clonale de souches avec une hyperproduction des enzymes chromosomiques du groupe OXA-51 médiée par IS*Aba*-1, ou ayant acquis des carbapénèmases des groupes OXA-23, OXA-24, OXA-40 ou OXA-58 [98,124]. L'enzyme OXA-23, la plus fréquemment décrite, a largement diffusé à travers le monde [51]. Différents clones sécréteurs d'OXA-40 ont disséminé dans le nord de l'Espagne, autour de Chicago aux États-Unis, en Asie, en Iran, en Belgique ou en République Tchèque ; pendant que des clones hyperproducteurs d'OXA-51 ont été rapportés au Royaume-Uni et aux États-Unis à la suite de rapatriements de militaires du Moyen-Orient. Les clones sécréteurs d'OXA-58 ont, eux, été plus fréquemment retrouvés en Europe.

Recommandations pour le dépistage et détection des entérobactéries productrices de carbapénèmases

Recommandations pour le dépistage

Les bactéries productrices de carbapénèmases, considérées comme « hautement résistantes », font l'objet d'une surveillance particulière en France, afin de limiter leur émergence et leur diffusion. En raison de leur prévalence élevée dans les hôpitaux de certains pays étrangers, le Haut Conseil de santé publique a émis des recommandations en mai 2010 concernant le dépistage du portage des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger (www.hcsp.fr). Ces recommandations concernent tout particulièrement les entérobactéries productrices de carbapénèmases, du fait du caractère émergent de leur résistance en France, de leur pouvoir de diffusion épidémique et de leur pathogénicité. Elles ont pour objectif de diminuer le risque potentiel d'émergence et de diffusion de bactéries hautement résistantes importées de l'étranger, et n'ayant pour l'instant diffusé en France que sous la forme de cas sporadiques ou de petites épidémies.

Lors de l'admission d'un patient rapatrié de l'étranger dans un établissement de soins français, il est recommandé de mettre immédiatement en place des mesures de prévention complémentaires de type « contact » selon les dernières recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière, et de réaliser un dépistage digestif à la recherche d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et d'entérocoques résistants aux glycopeptides. Les écouvillons rectaux, à condition d'être bien réalisés, et les prélèvements de selles restent les prélèvements les mieux adaptés à cette recherche.

Concernant la recherche d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, il n'existe pas actuellement de milieu qui soit à la fois très sensible et très spécifique. Dans l'état actuel des connaissances, il est donc recommandé d'ensemencer le prélèvement sur un milieu sélectif utilisé pour l'identification de souches productrices de BLSE, puis de réaliser une identification et un antibiogramme sur les colonies obtenues. Ce milieu permet la détection des souches produisant une carbapénèmase de classe A (KPC, GES...) ou de classe B (VIM, IMP, NDM...), car ces enzymes hydrolysent les céphalosporines de troisième génération. En revanche, il ne permet pas la détection des souches produisant une carbapénèmase de type OXA-48, cette enzyme n'hydrolysant pas les céphalosporines de troisième génération. La détection de ces souches sur ce milieu n'est possible que si elles produisent également une BLSE ou une céphalosporinase plasmidique.

Un milieu chromogène CHROMagar KPC (Chromagar, France) a été développé pour le dépistage des entérobactéries productrices de KPC. Cependant, la sensibilité de ce milieu ne permet pas la détection des souches présentant un faible niveau de résistance aux carbapénèmes [104].

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

Qu'elle soit isolée dans des prélèvements à visée diagnostic ou à visée dépistage, toute souche de sensibilité diminuée aux carbapénèmes doit bénéficier d'une analyse phénotypique, puis moléculaire des mécanismes de résistance. En cas de difficulté d'identification de tels mécanismes de résistance, il est conseillé d'envoyer la souche pour identification précise dans un laboratoire spécialisé.

Lors de la détection d'une souche productrice de carbapénèmase en dehors d'un contexte épidémique, un dépistage large et systématique doit être mis en place après identification précise de la souche et de l'enzyme produite.

L'identification de telles bactéries doit également faire l'objet d'un signalement. À ce jour, 29 souches productrices de carbapénèmases ont été signalés à l'InVS, chiffre en augmentation croissante (deux en 2004 contre 13 entre le 1er janvier 2010 et le 30 octobre 2010). Les bactéries en cause étaient majoritairement des *K. pneumoniae* productrices de KPC (42 %). Les autres enzymes identifiées étaient OXA-48 (n = 7), VIM (n = 5), NDM-1 (n = 4) et IMP (n = 1). Dans 83 % des cas un cas index rapatrié d'un pays étranger a été retrouvé (www.invs.sante.fr au 15 décembre 2010).

Détection des carbapénèmases

La détection des bactéries productrices de carbapénèmases au laboratoire est un problème d'importance majeure pour le choix d'un schéma thérapeutique approprié et la mise en place des mesures de contrôle de la dissémination. Cependant, cette détection reste difficile, car devant la multitude de phénotypes, elle ne peut pas être uniquement basée sur le profil de résistance. En effet, les CMI vis-à-vis des carbapénèmes des souches productrices de carbapénèmases sont très variables et peuvent rester dans la zone de sensibilité selon les bornes actuelles du CA-SFM, de l'EUCAST (Tableau 2) ou du CLSI. De plus, aucun test spécifique n'a encore été bien standardisé [128]. De nombreux algorithmes ont été proposés pour rechercher la production de carbapénèmases sans qu'aucun ne soit satisfaisant.

Pour les BGN non fermentants, il a été proposé que la production de carbapénèmases soit recherchée chez les souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes (imipénème et/ou méropénème) et résistants soit à la ticarcilline, soit à la ceftazidime [128,129].

Chez les entérobactéries, en se basant sur les critères de l'EUCAST, l'ertapénème, dont les valeurs seuils sont les plus basses, semble être le marqueur le plus sensible pour détecter les carbapénèmases [130]. Cependant, un certain nombre de faux positifs sont observés, en particulier chez les isolats hyperproducteurs de céphalosporinases de type AmpC ou producteurs de BLSE de type CTX-M, associés à des altérations des porines [128,131].

Tests phénotypiques pour la détection de la production de carbapénèmase

Le test de Hodge modifié (MHT) (ou *clover leaf method*) a été très utilisé comme méthode phénotypique générale de détection de la production de carbapénèmase, et c'est pour le moment la seule méthode recommandée par le CLSI [128] (Fig. 4). Ce test est sensible pour la détection des carbapénèmases, mais ne fournit pas d'information sur le type de carbapénèmase mis en cause. Des faux-positifs ont été décrits, en particulier chez des souches productrices de CTX-M et présentant une altération de porines. Des difficultés d'interprétation de ce test chez des faibles producteurs de carbapénèmases ont également été mises en évidence [128].

Plusieurs tests ont ainsi été développés, basés sur les caractéristiques propres de chaque classe d'enzyme.

Pour la détection spécifique des producteurs de MBL, ces tests sont basés sur la synergie entre les inhibiteurs de MBL comme l'EDTA, et les carbapénèmes. Ce test peut être réalisé a partir de disques (test de synergie sur doubles disques ou test de disque combiné) ou en utilisant les bandelettes E-test MBL (Biomérieux, France) commercialisées. Cependant, ces tests doivent être interprétés avec prudence et il est fortement recommandé d'inclure un contrôle de l'activité intrinsèque de l'inhibiteur. Selon les recommandations des groupes d'experts de l'EUCAST et de l'EARSS, la détection des enzymes de classe B chez les entérobactéries doit être basée sur le test de disque combiné méropénème et méropénème plus EDTA (0,25 M). Le test est considéré positif lorsqu'il existe une augmentation de la zone d'inhibition de 5 mm ou plus [128].

La détection de souches productrices de KPC ou autres carbapénèmases de classe A est basée sur l'effet inhibiteur de l'acide boronique. Le mécanisme d'inhibition n'est pas

Tableau 2 Valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques (mg/L) pour les carbapénèmes selon les recommandations françaises (CA-SFM) et européennes (EUCAST).

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
Entérobactéries				
S (≤)	2	2	0,5	1
R (>)	8	8	1	4
Pseudomonas aeruginosa				
S (≤)	4	2	–	1
R (>)	8	8	–	4
Acinetobacter spp.				
S (≤)	2	2	–	1
R (>)	8	8	–	4

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

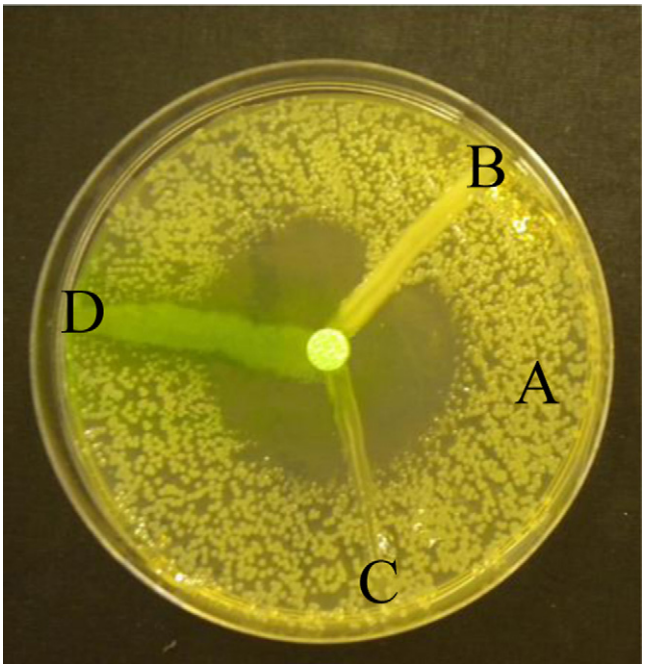


Figure 4 Test de Hodge modifié. Le test est basé sur l'inactivation d'un carbapénème par un organisme producteur de carbapénèmase, qui permet à une souche indicatrice sensible aux carbapénèmes de croître à proximité d'un disque de carbapénème (ici le méropénème) le long d'une strie de la souche productrice de carbapénèmases. A. *Escherichia coli* sauvage (souche indicatrice). B. *Klebsiella pneumoniae* productrice de OXA-48 (témoin positif). C. *Enterococcus faecium* (témoin négatif). D. souche testée (*Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes par perte de la porine D2 et hyperproduction de céphalosporinase).

connu, mais il semble que les méthodes basées sur l'acide boronique montrent une très bonne sensibilité dans la détection des producteurs de KPC [128]. Toutefois, ce test est peu pratiqué en routine dans les laboratoires français.

Enfin, les propriétés enzymatiques des carbapénèmases de classe D n'ont pas permis le développement de tests phénotypiques spécifiques pour leur détection. Ainsi, l'identification spécifique de tels organismes nécessite des techniques moléculaires (PCR spécifiques des gènes d'intérêt).

Il est aussi important de noter que les tests phénotypiques sont non contributifs pour les souches co-produisant différentes classes de carbapénèmases [132].

Détection des gènes de carbapénèmases par méthodes moléculaires

Seules les méthodes moléculaires (PCR ± séquençage ou hybridation sur puces à ADN) permettent, à l'heure actuelle, de caractériser de façon précise les enzymes produites. Ces méthodes sont réalisées en routine dans certains laboratoires cliniques spécialisés ou non, pour pallier aux problèmes de la détection phénotypique des micro-organismes producteurs de carbapénèmase. Des kits commerciaux existent et permettent la détection des gènes codant les carbapénèmases, y compris directement à partir des échantillons cliniques [128,133—134].

Émergence de la résistance dans la flore commensale intestinale

À côté de la sélection directe de bactéries résistantes au sein des foyers infectieux eux-mêmes, la consommation d'antibiotique sélectionne le plus efficacement les mécanismes de résistance par le biais de la pression de sélection qu'elle impose aux flores commensales des individus traités [135]. L'effet des différentes carbapénèmes sur la flore commensale intestinale et l'émergence de la résistance n'a été que peu étudié et de nombreuses incertitudes persistent. Si quelques études, réalisées en modèle expérimental ou chez des volontaires sains, semblent montrer que l'imipénème et le méropénème n'entraînent que peu ou pas de modifications de la flore intestinale [136—139], la prescription d'imipénème est, en clinique, un facteur de risque majeur d'infection à BGN qui lui résistent, ce qui suggère un impact réel sur la résistance à la colonisation des patients en dépit de la modicité de son élimination intestinale [140—142]. Par ailleurs, l'ertapénème, dont l'élimination fécale représente 10 % de la dose administrée, entraîne, en modèle expérimental ou chez des volontaires sains, des modifications plus importantes de la flore commensale intestinale, avec une diminution importante de la flore anaérobie et du nombre de *E. coli*, une augmentation du nombre d'entérocoques et une colonisation par des entérocoques résistants à la vancomycine facilitée [136,143]. À notre connaissance, l'impact des carbapénèmes sur la résistance à la colonisation des patients traités n'a pas été estimé de façon systématique. De rares études ont évalué l'impact de l'exposition à l'imipénème sur le portage digestif de *P. aeruginosa*. La prise préalable d'imipénème semble multiplier par 6,3 à 7,8 le risque d'acquisition d'une souche de *P. aeruginosa* résistante à l'imipénème dans la flore intestinale [144,145]. Cependant, aucune étude ne s'est intéressée à l'émergence d'entérobactéries, ni

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

même à l'impact d'autres carbapénèmes. Il reste donc de nombreuses incertitudes quand à l'impact de ces carbapénèmes sur la flore intestinale.

Conclusion

La résistance aux carbapénèmes des BGN, en particulier par production de carbapénèmases transmissibles, est un problème majeur de santé public. En effet, les infections à bactéries productrices de carbapénèmases entraînent de véritables situations d'impasse thérapeutique et sont directement responsables d'une surmortalité [146,147]. En France, la prévalence de la résistance enzymatique aux carbapénèmes chez les BGN reste encore faible. Il convient évidemment de tout mettre en œuvre pour que cette situation reste la plus immuable possible. Pour cela, les stratégies de dépistage et de maîtrise de la diffusion doivent être appliquées rigoureusement. Il convient également de limiter au maximum la pression de sélection et donc de maîtriser la prescription des carbapénèmes, grâce à la rédaction de recommandations d'une part, et à la présence de référents antibiotiques dans les hôpitaux, d'autre part [148]. Les carbapénèmes sont des molécules indispensables pour le traitement des infections à germes producteurs de BLSE, surtout dans le contexte actuel de diffusion massive des BLSE de type CTX-M, mais sont des antibiotiques qu'il est nécessaire de préserver. Ce d'autant qu'il n'existe actuellement pas de perspective proche de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol 2006;14:413—20.
[2] Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983;11:315—7.
[3] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18: 657—86.
[4] Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007;59:165—74.
[5] Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 2006;9:466—75.
[6] Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect 2008;14Suppl1: 144—53.
[7] Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation 2009;18:199—208.
[8] Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289:321—31.
[9] Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2007;60:470—82.
[10] Naas T, Vandel L, Sougakoff W, et al. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from Serratia marcescens S6. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1262—70.
[11] Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS, et al. SME-type carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3035—9.
[12] Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, et al. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3485—7.
[13] Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, et al. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. Emerg Infect Dis 2003;9:999—1002.
[14] Radice M, Power P, Gutkind G, et al. First class a carbapenemase isolated from *Enterobacteriaceae* in Argentina. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1068—9.
[15] Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2080—6.
[16] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440—58 [table of contents].
[17] 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.
[18] Bratu S, Landman D, Alam M, et al. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. Antimicrob Agents Chemother 2005;49: 776—8.
[19] Miriagou V, Tzouvelekis LS, Rossiter S, et al. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1297—300.
[20] Villegas MV, Lolans K, Correa A, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1553—5.
[21] Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1354—7.
[22] Cuzon G, Naas T, Nordmann P. KPC carbapenemases: what is at stake in clinical microbiology? Pathol Biol (Paris) 2010;58:39—45.
[23] Lim HM, Pene JJ, Shaw RW. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Bacillus cereus* 5/B/6 beta-lactamase II structural gene. J Bacteriol 1988;170:2873—8.
[24] Hussain M, Carlino A, Madonna MJ, et al. Cloning and sequencing of the metallothioprotein beta-lactamase II gene of *Bacillus cereus* 569/H in *Escherichia coli*. J Bacteriol 1985;164:223—9.
[25] Iaconis JP, Sanders CC. Purification and characterization of inducible beta-lactamases in *Aeromonas* spp. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:44—51.
[26] Saino Y, Kobayashi F, Inoue M, et al. Purification and properties of inducible penicillin beta-lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1982;22:564—70.
[27] Yang Y, Rasmussen BA, Bush K. Biochemical characterization of the metallo-beta-lactamase CcrA from *Bacteroides fragilis* TAL3636. Antimicrob Agents Chemother 1992;36: 1155—7.
[28] Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147—51.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

[29] Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1612—5.
[30] Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene *bla*IMP. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2006—11.
[31] Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, et al. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:824—9.
[32] Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al. PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (*bla*IMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams. J Clin Microbiol 1996;34:2909—13.
[33] Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, et al. Characterization of the metallo-beta-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla(IMP) allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1229—35.
[34] Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005;18:306—25.
[35] Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of *bla*VIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1584—90.
[36] 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.
[37] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence 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.
[38] Poirel L, Lagrutta E, Taylor P, et al. Emergence of metallo-beta-lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4914—6.
[39] Poirel L, Ros A, Carricajo A, et al. Extremely drug-resistant *Citrobacter freundii* identified in a patient returning from India and producing NDM-1 and other carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:447—8.
[40] Nordmann P. Gram-negative bacteriae with resistance to carbapenems. Med Sci (Paris) 2010;26:950—9.
[41] Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of *bla*OXA-23 with *bla*NDM-1 and *armA* in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. J Antimicrob Chemother 2010;65:2253—4.
[42] Paton R, Miles RS, Hood J, et al. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents 1993;2:81—7.
[43] Donald HM, Scaife W, Amyes SG, et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:196—9.
[44] Poirel L, Heritier C, Tolun V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:15—22.
[45] Poirel L, Heritier 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.
[46] Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2006;57:373—83.
[47] Cuzon G, Naas T, Truong H, et al. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase *bla*KPC-2 gene. Emerg Infect Dis 2010;16:1349—56.
[48] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228—36.
[49] Zhao WH, Chen G, Ito R, et al. Relevance of resistance levels to carbapenems and integron-borne *bla*IMP-1, *bla*IMP-7, *bla*IMP-10 and *bla*VIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol 2009;58:1080—5.
[50] Jeong JH, Shin KS, Lee JW, et al. Analysis of a novel class 1 integron containing metallo-beta-lactamase gene VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa*. J Microbiol 2009;47:753—9.
[51] Mugnier PD, Poirel L, Naas T, et al. Worldwide dissemination of the *bla*OXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis 2010;16:35—40.
[52] Poirel L, Nordmann P. Résistance aux beta-lactamines chez *Acinetobacter baumannii* : évolution et émergence de nouveaux mécanismes. Antibiotiques 2006;8:100—7.
[53] Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. Adv Drug Deliv Rev 2005;57:1486—513.
[54] Yigit H, Anderson GJ, Biddle JW, et al. Carbapenem resistance in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* is associated with decreased expression of OmpF and OmpC porin analogs. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3817—22.
[55] Raimondi A, Traverso A, Nikaido H. Imipenem- and meropenem-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1174—80.
[56] Mainardi JL, Mugnier P, Coutrot A, et al. Carbapenem resistance in a clinical isolate of *Citrobacter freundii*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2352—4.
[57] Poirel L, Heritier C, Spicq C, et al. In vivo acquisition of high-level resistance to imipenem in *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 2004;42:3831—3.
[58] Bidet P, Burghoffer B, Gautier V, et al. In vivo transfer of plasmid-encoded ACC-1 AmpC from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in an infant and selection of impermeability to imipenem in *K. pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3562—5.
[59] Jacoby GA, Mills DM, Chow N. Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3203—6.
[60] Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J, et al. Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar Wien related to porin loss and CMY-4 beta-lactamase production. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1165—8.
[61] Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, et al. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. Emerg Infect Dis 2007;13:315—7.
[62] Martinez-Martinez L, Pascual A, Hernandez-Alles S, et al. Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1669—73.
[63] Girlich D, Poirel L, Nordmann P. CTX-M expression and selection of ertapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:832—4.
[64] Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. Int J Antimicrob Agents 2008;32:534—7.
[65] Thiolas A, Bollet C, La Scola B, et al. Successive emergence of *Enterobacter aerogenes* strains resistant to imipenem and colistin in a patient. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1354—8.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

[66] Skurnik D, Lasocki S, Bremont S, et al. Development of ertapenem resistance in a patient with mediastinitis caused by *Klebsiella pneumoniae* producing an extended-spectrum beta-lactamase. J Med Microbiol 2010;59:115—9.
[67] Cuzon G, Naas T, Guibert M, et al. In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase. Int J Antimicrob Agents 2010;35:265—8.
[68] Garcia-Fernandez A, Miriagou V, Papagiannitsis CC, et al. An ertapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4178—84.
[69] Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002;34:634—40.
[70] Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother 2001;47:247—50.
[71] Quale J, Bratu S, Gupta J, et al. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1633—41.
[72] Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett 2006;258:72—7.
[73] Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1432—40.
[74] Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, et al. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3298—304.
[75] Neuwirth C, Siebor E, Duez JM, et al. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. J Antimicrob Chemother 1995;36:335—42.
[76] Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2003;51:565—74.
[77] Cornaglia G, Rossolini GM. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2010;16:99—101.
[78] Scaife W, Young HK, Paton RH, et al. Transferable imipenem-resistance in *Acinetobacter* species from a clinical source. J Antimicrob Chemother 1995;36:585—6.
[79] 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.
[80] Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. Arch Intern Med 2005;165:1430—5.
[81] Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother 2007;60:78—82.
[82] Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3026—9.
[83] 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 Chemother 2009;53:3365—70.
[84] Naas T, Nordmann P, Vedel G, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4423—4.
[85] Dortet L, Radu I, Gautier V, et al. Intercontinental travels of patients and dissemination of plasmid-mediated carbapenemase KPC-3 associated with OXA-9 and TEM-1. J Antimicrob Chemother 2008;61:455—7.
[86] Petrella S, Ziental-Gelus N, Mayer C, et al. Genetic and structural insights into the dissemination potential of the extremely broad-spectrum class A beta-lactamase KPC-2 identified in an *Escherichia coli* strain and an *Enterobacter cloacae* strain isolated from the same patient in France. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3725—36.
[87] Kassis-Chikhani N, Decre D, Ichai P, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 and SHV-12 in a French hospital. J Antimicrob Chemother 2010;65:1539—40.
[88] Cai JC, Zhou HW, Zhang R, et al. Emergence of *Serratia marcescens*. Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2014—8.
[89] Villegas MV, Lolans K, Correa A, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2880—2.
[90] 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.
[91] Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2008;14:1178—80.
[92] Psichogiou M, Tassios PT, Avlamis A, et al. Ongoing epidemic of blaVIM-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in Athens, Greece: a prospective survey. J Antimicrob Chemother 2008;61:59—63.
[93] Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a bla VIM-1 metallo-{beta}-lactamase gene. J Clin Microbiol 2005;43:5344—7.
[94] Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? Clin Infect Dis 2007;45:1171—8.
[95] Kassis-Chikhani N, Decre D, Gautier V, et al. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*VIM-1 and *bla*SHV-5 in a French university hospital. J Antimicrob Chemother 2006;57:142—5.
[96] Tsakris A, Ikonomidis A, Poulou A, et al. Transmission in the community of clonal *Proteus mirabilis* carrying VIM-1 metallo-beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2007;60:136—9.
[97] Zioga A, Miriagou V, Tzelepi E, et al. The ongoing challenge of acquired carbapenemases: a hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* simultaneously producing VIM-1 and KPC-2. Int J Antimicrob Agents 2010;36:190—1.
[98] Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? J Antimicrob Chemother 2009;64(Suppl. 1):i29—36.
[99] Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, et al. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2950—4.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

[100] Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. Chemotherapy 2008;54:101—6.
[101] Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, et al. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3463—4.
[102] Carrer A, Poirel L, Yilmaz M, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1369—73.
[103] Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, et al. First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. Ann Trop Med Parasitol 2010;104:327—30.
[104] Carrer A, Fortineau N, Nordmann P. Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2010;48:1913—4.
[105] Poirel L, Revathi G, Bernabeu S, et al. Detection of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Kenya. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:934—6.
[106] Poirel L, Al Maskari Z, Al Rashdi F, et al. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in the Sultanate of Oman. J Antimicrob Chemother 2011;66:304—6.
[107] Wu HS, Chen TL, Chen IC, et al. First identification of a patient colonized with *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*NDM-1 in Taiwan. J Chin Med Assoc 2010;73:596—8.
[108] Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? Clin Microbiol Infect 2010;16:1699—701.
[109] Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J Antimicrob Agents 2010;36(Suppl. 3):S8—14.
[110] Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60:185—92.
[111] Hocquet D, Plesiat P, Dehecq B, et al. Nationwide investigation of extended-spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in France. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3512—5.
[112] Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study. J Antimicrob Chemother 2007;59:1021—4.
[113] Corvec S, Poirel L, Decousser JW, et al. Emergence of carbapenem-hydrolysing metallo-beta-lactamase VIM-1 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates in France. Clin Microbiol Infect 2006;12:941—2.
[114] Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. Microb Drug Resist 2005;11:254—9.
[115] Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol 2009;58:1133—48.
[116] Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. J Antimicrob Chemother 2009;64(Suppl. 1):i3—10.
[117] Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, et al. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. J Clin Microbiol 2005;43:3129—35.
[118] Lagatolla C, Tonin EA, Monti-Bragadin C, et al. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo-beta-lactamase determinants in European hospital. Emerg Infect Dis 2004;10:535—8.
[119] Giakkoupi P, Petrikkos G, Tzouvelekis LS, et al. Spread of integron-associated VIM-type metallo-beta-lactamase genes among imipenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* strains in Greek hospitals. J Clin Microbiol 2003;41:822—5.
[120] Kimura S, Alba J, Shiroto K, et al. Clonal diversity of metallo-beta-lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. J Clin Microbiol 2005;43:458—61.
[121] Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al. Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:349—53.
[122] Picao RC, Poirel L, Gales AC, et al. Diversity of beta-lactamases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing bloodstream infections in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3908—13.
[123] Poirel L, Weldhagen GF, De Champs C, et al. A nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the extended-spectrum beta-lactamase GES-2 in South Africa. J Antimicrob Chemother 2002;49:561—5.
[124] Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. J Infect Dev Ctries 2009;3:335—41.
[125] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:538—82.
[126] Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. J Infect 2007;55:49—57.
[127] Brink A, Moolman J, da Silva MC, et al. Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. S Afr Med J 2007;97:273—9.
[128] 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.
[129] Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, et al. Metallo-beta-lactamases as emerging resistance determinants in Gram-negative pathogens: open issues. Int J Antimicrob Agents 2007;29:380—8.
[130] Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2007;45:2723—5.
[131] Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2009;47:1631—9.
[132] Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4048—50.
[133] Naas T, Cuzon G, Truong H, et al. Evaluation of a DNA microarray, the check-points ESBL/KPC array, for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and KPC carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3086—92.
[134] Avlami A, Bekris S, Ganteris G, et al. Detection of metallo-beta-lactamase genes in clinical specimens by a commercial multiplex PCR system. J Microbiol Methods 2010;83:185—7.
[135] Andremont A. Commensal flora may play a key role in spreading antibiotic resistance. ASM News 2003;69:601—7.
[136] Stiefel U, Pultz NJ, Donskey CJ. Effect of carbapenem administration on establishment of intestinal colonization by vancomycin-resistant *enterococci* and *Klebsiella pneumoniae* in mice. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:372—5.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005

[137] Kager L, Brismar B, Malmborg AS, et al. Imipenem concentrations in colorectal surgery and impact on the colonic microflora. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:204—8.
[138] Nord CE, Kager L, Philipson A, et al. Effect of imipenem/cilastatin on the colonic microflora. Rev Infect Dis 1985;7(Suppl. 3):S432—4.
[139] Bergan T, Nord CE, Thorsteinsson SB. Effect of meropenem on the intestinal microflora. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:524—7.
[140] Harris AD, Smith D, Johnson JA, et al. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2002;34:340—5.
[141] Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, et al. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1186—92.
[142] Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:47—53.
[143] Pletz MW, Rau M, Bulitta J, et al. Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3765—72.
[144] Pena C, Guzman A, Suarez C, et al. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1967—71.
[145] Lepelletier D, Cady A, Caroff N, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;66:1—6.
[146] 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.
[147] Laupland KB, Parkins MD, Church DL, et al. Population-based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: importance of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing strains. J Infect Dis 2005;192:1606—12.
[148] Lesprit P, Duong T, Girou E, et al. Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. J Antimicrob Chemother 2009;63:1058—63.

Pour citer cet article : Grall N, et al. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?. Journal des Antinfectieux (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005