

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les bacilles Gram-négatifs et diffusion dans le monde

Thierry NAAS

**Hôpital de Bicêtre, Faculté de Médecine Paris-Sud ,Labex LERMIT,
INSERM U914: Emerging Resistance to Antibiotics, CNR résistance aux
carbapénèmes, Le Kremlin-Bicêtre, France**

Les carbapénèmes sont les β -lactamines possédant le spectre d'activité le plus large. Les molécules actuellement commercialisées en France sont l'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème. Ces antibiotiques sont actifs vis-à-vis de nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif dont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (excepté l'ertapénème) et sont aujourd'hui réservés au traitement des infections sévères dues à des germes multirésistants en milieu hospitalier. Leur excellente activité antibactérienne est liée à leur pénétration transmembranaire rapide chez les bacilles à Gram négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises de type céphalosporinase ou β -lactamase à spectre étendu (BLSE).

Leur utilisation est actuellement compromise par l'émergence de souches bactériennes résistantes. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries résulte essentiellement de deux mécanismes. Le premier associe la production d'une céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) ou d'une BLSE à une diminution quantitative ou qualitative de l'expression des protéines transmembranaires que sont les porines. Le second mécanisme est lié à l'expression de β -lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénémases. Ce mécanisme est le plus important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'efficacité de presque toutes les β -lactamines. Il est stable et survient dans des souches qui sont très souvent résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, phénomène lié en grande partie à la localisation plasmidique des gènes de résistance.

Les carbapénémases appartiennent aux classes A, B et D selon la classification de Ambler. Les carbapénémases de classe A peuvent être chromosomiques (SME, Nmc-A, SFC-1, et BIC-1), plasmidiques (KPC, et GES) ou les deux (IMI-1/2). Le nombre de carbapénémases de classe B est en nombre croissant (IMP, VIM, NDM, GIM, SPM, SIM, DIM, NKM, AIM,). Certaines carbapénémases de classe D sont exclusivement retrouvées chez *A. baumannii* (OXA-23, OXA-40, OXA-58 et OXA-143), les variants de OXA-48 exclusivement chez les entérobactéries et OXA-198, récemment identifié chez *P. aeruginosa*. Les carbapénémases les plus importantes cliniquement sont actuellement les β -lactamases de type KPC, IMP/VIM/NDM et OXA-48.

Les carbapénémases de classe A de type KPC (KPC-2 à KPC-13) hydrolysent toutes les β -lactamines (sauf les céphamycines), sont partiellement inhibée *in vitro* par l'acide clavulanique et sont présentes chez différentes espèces d'entérobactéries et plus rarement chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Initialement identifiée dans une souche de *K. pneumoniae* en 1996, en Caroline du Nord aux Etats-Unis, KPC a été identifié aujourd'hui dans de nombreux pays et sur tous les continents. KPC est aujourd'hui endémique dans de nombreux pays comme les USA, La

Colombie, Israël, La Grèce, Porto Rico, la Chine et plus récemment l'Italie.

Les premières carbapénémases de classe B (ou métallo- β -lactamases, MBLs), IMP, ont été identifiées au Japon dans des espèces d'entérobactéries typiquement hospitalières (*Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* et *Enterobacter spp.*). Puis, d'autres MBLs ont été isolées dans des entérobactéries dans le monde entier : il s'agit des β -lactamases de type IMP et VIM, GIM-1, KHM-1 et NDM-1. Ce sont des métallo-enzymes qui contiennent des ions zinc dans leur site actif. Ces enzymes hydrolysent fortement toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Les enzymes de type IMP sont très répandues en Asie chez *P. aeruginosa* et chez les entérobactéries. Les enzymes de type VIM sont plutôt répandues en Europe chez *P. aeruginosa*, et parmi les entérobactéries, leur hôte le plus habituel est *K. pneumoniae* avec des niveaux d'expression de la résistance aux carbapénèmes variables. L'Europe du Sud contribue fortement à la diffusion de VIM-1. En Grèce, la proportion de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes a considérablement augmenté passant de < 1 % en 2001 à 20 % dans les unités classiques d'hospitalisation et à 50 % dans les unités de soins intensifs en 2006. L'identification de VIM-1 chez *P. mirabilis* en Grèce indique une transmission communautaire de ce déterminant de résistance. Cependant, ces dernières années la prévalence des *K. pneumoniae* VIM-1 a diminué au profit des producteurs de KPC-2 en Grèce. NDM-1 est l'une des MBLs les plus récemment décrites. Sa diffusion internationale serait déjà importante puisqu'elle a été identifiée dans plusieurs pays d'Europe, mais surtout en Inde, au Pakistan et en Grande-Bretagne, chez *K. pneumoniae* et *E. coli*, en milieu hospitalier et également en milieu communautaire. De plus, des souches de *P. aeruginosa* et *A. baumannii* productrices de NDM ont été décrites dans de nombreux pays.

La carbapénémase de classe D, OXA-48, décrite tout d'abord chez *K. pneumoniae*, hydrolyse fortement les carbapénèmes mais pas les céphalosporines de 3^e génération (C3G). Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. OXA-48 est souvent associée à d'autres β -lactamases, en particulier des BLSEs, ce qui contribue à la multirésistance des souches. En l'absence d'autres β -lactamases, les souches qui ne produisent que OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de sensibilité aux carbapénèmes. Les conséquences cliniques d'OXA-48 sont maintenant bien établies avec sa diffusion chez *K. pneumoniae* dans de nombreux hôpitaux en Turquie, dans plusieurs pays du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, Algérie, Maroc) en Grande-Bretagne, en Allemagne, en Inde et en Argentine. De nombreux variants ponctuels de OXA-48 (OXA-162, 163, 181, 202, 232, ...) ont été décrits.

L'isolement de souches d'entérobactéries produisant une carbapénémase est croissant dans le monde entier. Il s'agit essentiellement des β -lactamases de type KPC, des MBLs IMP/VIM et plus récemment NDM-1 et d'OXA-48. L'émergence et la rapide dissémination de ces enzymes s'expliquent en partie par la présence d'éléments génétiques mobiles de type transposon ou séquence d'insertion mais aussi par l'existence de clones épidémiques à l'origine de la diffusion mondiale des souches.