

Facteurs de risque (y compris les antibiotiques)

Jean – Ralph ZAHAR
Microbiologie, Hygiène Hospitalière
GHU Necker – Enfants Malades.

La première étape de la maîtrise d'un risque (infectieux de surcroît) consiste par son identification. Ainsi la maîtrise de la diffusion des bactéries sécrétrices de carbapénémases consiste dans un premier temps par l'identification du réservoir et dans un second temps du ou des modes de diffusion. L'histoire récente de la diffusion des entérobactéries sécrétrices de beta lactamases à spectre élargi (EBLSE) nous montre combien l'identification du réservoir est fondamentale pour proposer une stratégie de maîtrise non seulement efficace mais surtout efficiente.

A l'instar des EBLSE, la maîtrise des bactéries sécrétrices de carbapénémases est un défi majeur de par le caractère commensal des principales espèces bactériennes impliquées (entérobactéries) mais aussi par le caractère plasmidique du mécanisme de résistance (transférable). Ces deux éléments fondamentaux expliquent à eux seuls la difficulté rencontrée dans la lutte contre la diffusion de ces bactéries totipotentes. Enfin et à l'instar des EBLSE il est important de souligner les limites d'une politique de surveillance active, liées à la variabilité des techniques diagnostiques.

Facteurs de risque de portage de bactéries sécrétrices de carbapénémases:

Si la notion de retour de voyage ou d'hospitalisation dans un pays endémique est largement décrite dans la littérature comme associée au risque de portage de bactéries sécrétrices de carbapénémases, peu d'études se sont intéressées au cas « autochtone » qui représente selon certaines données épidémiologiques jusqu'à 20 à 25% des patients actuellement identifiés en France et en Belgique.

Dans une étude prospective de cohorte effectuée en Israël entre 2007 et 2008, Debby et collaborateurs mettaient en évidence 7% de patients porteurs de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrice de Carbapénémases (KPC) à l'admission en réanimation et 27% d'acquisition en cours de séjour. Dans ce travail seuls le score SOFA et un geste chirurgical étaient associés au risque d'acquisition. Ces données associées à la pression de colonisation suggéraient l'importance de la transmission croisée comme facteur de risque d'acquisition en réanimation. Dans un travail prospectif plus récent effectué en Grèce (Pays endémique), Papadimitriou-Oliveris et collaborateurs mettaient en évidence à l'admission en réanimation 12,8% de porteurs de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrice de Carbapénémases (KPC). Dans ce travail les facteurs de risque associés au portage étaient : un antécédent d'hospitalisation en réanimation (le risque augmentant avec la durée), une bronchopneumopathie chronique obstructive, un traitement préalable par carbapénèmes ou beta lactamines associées à un inhibiteur de beta lactamases.

Facteurs de risque d'infection à bactérie sécrétrices de carbapénémases:

Nombreuses sont les études qui se sont intéressées aux facteurs de risque d'infection à entérobactéries sécrétrices de carbapénémases et notamment à KPC. Parmi les nombreux facteurs de risque associés aux infections on retrouve la présence de comorbidités, l'âge, l'hospitalisation en réanimation et la prescription préalable d'antibiotique notamment de carbapénèmes et de fluorquinolones. Dans une étude de type cas –contrôle s'intéressant aux facteurs de risque associés aux pneumonies à KPC et incluant 56 cas et 863 contrôles, les auteurs mettaient en évidence en analyse multivariée la gravité de la maladie sous-jacente, la prescription préalable de fluoroquinolones et de céphalosporines.

A notre connaissance une seule étude s'est intéressée aux facteurs de risque d'infections chez des patients connus préalablement colonisés à Entérobactéries sécrétrices de

carbapénémases. Dans cette étude de type cas contrôle, les épisodes infectieux survenaient en moyenne 11 jours après le découverte de la colonisation [3 – 27 jours]. Les facteurs de risque associés aux infections en analyse multivariée étaient : l'hospitalisation en réanimation, la présence d'un cathéter veineux central, la prescription préalable d'antibiotique et la présence d'un diabète.

Quels sont les antibiotiques associés à l'émergence/acquisition de bactéries sécrétrices de carbapénémases ?

Le rôle de la prescription antibiotique dans l'émergence des souches sécrétrices de carbapénémases semble jouer un rôle majeur à l'instar des bactéries résistantes dont le réservoir est la flore digestive (ERV, EBLSE). Si dans le cadre de la maîtrise de la diffusion des bactéries sécrétrices de carbapénémases les autorités françaises recommandent depuis 2011 la maîtrise de la prescription des carbapénèmes, cette mesure nécessaire et majeure ne doit pas à notre sens se limiter à cette classe thérapeutique. En effet la présence au sein des souches de co résistances et la résistance aux autres beta lactamines font que toute prescription d'une classe antibiotique (quelle qu'elle soit) expose au risque de sélection des bactéries porteuses de ce mécanisme de résistance. Si de nombreux antibiotiques ont été associés au risque d'infection (CSP 2^{ème} et 3^{ème} génération, fluoroquinolones, carbapénèmes) peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque d'acquisition. A notre connaissance une seule étude animale a cherché à répondre quant aux facteurs de risque associés à l'installation et l'élimination d'une KPC dans un modèle de souris. Dans ce travail tous les antibiotiques modifiant la flore anaérobie (clindamycine, pipéracilline-tazobactam) permettaient l'installation au sein de la flore de KPC, alors que les antibiotiques ayant peu d'effets sur la flore anaérobie (cefepime, ciprofloxacine) n'étaient pas associés à l'acquisition de KPC. Ce travail ainsi que d'autres effectués avec des souches sécrétrices de carbapénémases ou de BLSE suggère que l'altération de la flore dite de barrière semble un facteur favorisant l'implantation et le maintien au sein de la flore digestive des bactéries multi ou toti résistantes.

Références :

Debby BD, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Ilana T, Dalit S, Smollan G, Galia R. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;31(8):1811-7. Epub 2012 Jan 14.

Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, Filos KS. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug 26.

Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Asymptomatic rectal carriage of bla(KPC) producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 2012 Apr 6.

Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, Bonomo RA, Donskey CJ. Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2585-9. Epub 2011 Mar 21.