

# Entérobactéries productrices de carbapénémases en médecine intensive : comment maîtriser le risque ?

## Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit: How to Manage the Risk ?

J.-R. Zahar · J.-Y. Mootien · B. Pilimis

Reçu le 22 juin 2018 ; accepté le 26 juin 2018  
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

**Résumé** La diffusion globale des entérobactéries productrices de carbapénémases principalement au niveau de certaines zones géographiques, dont le pourtour méditerranéen, est une situation préoccupante. Elle doit nous inciter à maintenir notre niveau de vigilance. Trois principaux mécanismes de résistance s'exprimant à des degrés variables sont décrits. Plusieurs critères tels que l'identification de la population à risque, la qualité du diagnostic microbiologique, la gestion du risque ainsi que la diffusion intrahospitalière doivent être maîtrisés. Une politique d'amélioration de l'hygiène des mains, le respect des précautions complémentaires d'hygiène ainsi que la maîtrise de la consommation des antibiotiques sont plus que nécessaires.

**Mots clés** Entérobactéries productrices de carbapénémases · Bactéries multirésistantes · Précautions complémentaires d'hygiène · Maîtrise de la consommation d'antibiotiques

J.-R. Zahar (✉)

IAME, UMR 1137, université Paris-XIII,  
Sorbonne-Paris-Cité, 16 rue Henri Huchard, F-75018 Paris,  
France  
e-mail : jeanralph.zahar@aphp.fr

Unité de contrôle et de prévention du risque infectieux,  
département de microbiologie clinique,  
groupe hospitalier Paris-Seine-Saint-Denis,  
AP-HP, Bobigny France, 125, rue de Stalingrad,  
F-93000 Bobigny, France

J.-Y. Mootien

Service de réanimation médicale,  
unité de conseil en antibiothérapie,  
groupe hospitalier région Mulhouse et Sud-Alsace,  
20, avenue du Docteur-René-Laennec,  
F-68100 Mulhouse, France

B. Pilimis

Équipe mobile d'infectiologie, laboratoire de microbiologie,  
groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph,  
185, rue Raymond-Losserand, F-75014 Paris, France

**Abstract** The global widespread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae, particularly in the Mediterranean area is a challenging situation that needs to keep us alert. Three principal mechanism of resistance, displaying variable expression, are described here in this article. Identifying patient at risk, improving the quality of our microbiological diagnosis and containing the widespread of the resistance in healthcare facilities are essential to help keeping this problem under control. Improvement of hand hygiene compliance, respect of hygiene precaution procedures, and optimizing antibiotic consumption are more than necessary.

**Keywords** Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae · Multidrug-resistant bacteria · Infection control measures · Optimizing antibiotic consumption

## Introduction

La diffusion, au sein des entérobactéries, de plasmides de résistance conférant la résistance aux principales bêta-lactamines est un phénomène inquiétant d'un point de vue de la santé publique. En effet, les mécanismes de résistance et les espèces cibles (commensales du tube digestif) exposent les patients hospitalisés et la communauté aux risques d'infections « non traitables » et, de ce fait, à des conséquences en termes de mortalité.

L'identification de patients porteurs est en constante augmentation dans les hôpitaux français, suggérant une diffusion de la résistance non seulement au sein des structures hospitalières, mais probablement aussi en milieu communautaire.

La France, forte de l'expérience israélienne [1], a tenté de mettre en place une politique volontariste fondée sur le dépistage des patients à risque et leur isolement. L'absence d'adhésion des différents acteurs, les coûts engendrés et l'absence d'implication de certaines structures de soins expliquent son échec ou son succès partiel. Ainsi, l'histoire semble se répéter,

et nous assistons actuellement à l'installation dans notre pays d'une situation qui nécessite à notre sens une nouvelle prise de conscience afin d'éviter un phénomène endémique semblable à la diffusion des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE).

Si la politique française prônée par les spécialistes de la prévention des risques infectieux est largement admise, il nous semble important de revenir sur l'histoire de la diffusion des EBLSE afin d'envisager l'avenir et de mettre en œuvre des mesures qui permettraient de contenir le phénomène. En effet, si les conséquences phénotypiques (nombre de classes antibiotiques concernées) sont différentes, le mécanisme (c'est-à-dire plasmidique) et les espèces concernées (c'est-à-dire entérobactéries) sont identiques. La diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) partage de ce fait la même physiopathologie que celles des EBLSE.

## De quoi parlons-nous ?

Les carbapénémases sont des mécanismes enzymatiques portés par des gènes de résistance qui peuvent être chromosomiques ou plasmidiques. Leur activité hydrolytique touche toutes les bêta-lactamines, y compris les carbapénèmes, d'où l'inquiétude justifiée quant aux risques épidémiologiques. Les carbapénémases sont décrites chez les entérobactéries comme les bacilles à Gram négatif aérobies strictes [2]. Les principales carbapénémases appartiennent aux classes A, B et D de la classification d'Ambler. Leur activité enzymatique est variable, ce qui explique le profil de résistance phénotypique.

Ainsi, les KPC (carbapénémase de classe A) ont une activité partiellement ou totalement inhibée par l'acide clavulanique. Les IMP, VIM, NDM-1 sont des métalloenzymes appartenant à la classe B qui en théorie n'hydrolysent pas les monobactames (aztréonam). Enfin, les OXA-48, mécanisme de résistance le plus fréquemment retrouvé au sein des entérobactéries isolées en France, n'hydrolysent pas en théorie les céphalosporines de troisième génération et peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes.

Si cette distinction en différentes classes est importante en théorie, en pratique clinique, elle ne permet pas d'utiliser les classes antibiotiques théoriquement « épargnées » [3] du fait des mécanismes de résistance associés.

D'un point de vue épidémiologique, il est important de souligner qu'il existe une diffusion préférentielle de ces mécanismes de résistance en fonction des zones géographiques [4]. NDM-1 semble être prédominant en Inde et dans le sous-continent indien, alors qu'OXA-48 prédomine dans le pourtour méditerranéen. KPC d'abord décrite aux États-Unis semble devenir endémique en Israël et en Grèce. En France,

OXA-48, le mécanisme de résistance prédominant [5], est de plus en plus fréquemment retrouvé dans des isolats communautaires, alors que NDM-1 et KPC restent l'apanage des isolats hospitaliers.

## Qu'avons-nous appris de l'épidémie des EBLSE ?

Le mode de diffusion des EPC semble ressembler à celui des EBLSE. Dans un premier temps, le phénomène était limité aux pays en voie de développement et aux structures hospitalières. Puis il a secondairement concerné la communauté de ces pays avant nos structures hospitalières [6]. Pour les EPC, de nombreux arguments [7] suggèrent que nous sommes dans la période dite intermédiaire, celle pendant laquelle les patients porteurs ne sont plus uniquement des patients ayant été hospitalisés dans les pays à haute prévalence, mais aussi des patients résidents ou ayant résidé dans ces pays. Des données récentes suggèrent qu'un tiers des porteurs n'avaient jamais rencontré de structure hospitalière et étaient des résidents de pays à haute prévalence [8].

Cette notion épidémiologique nous semble fondamentale pour plusieurs raisons. La première est liée à notre capacité d'identifier le réservoir (c'est-à-dire les patients porteurs) et à affiner notre politique de dépistage. En effet, il nous paraît urgent de souligner qu'il est inconcevable de limiter la politique de dépistage aux seuls patients, transférés des hôpitaux étrangers ou encore hospitalisés dans l'année. Si nous souhaitons maintenir l'efficacité de cette politique, il faudra étendre la recherche du portage à de nouvelles populations à risque que sont les résidents des pays à haute prévalence. Toutefois, si la notion de diffusion dans la communauté se précise comme pour les EBLSE, il nous sera difficile d'identifier l'ensemble du réservoir dans la mesure où le poids de la diffusion des entérobactéries en communautaire semble bien plus important que celui de la diffusion intrahospitalière [9–11]. Ainsi, les patients « contacts » à domicile seraient eux aussi à risque de portage et donc de diffusion. Sans revenir sur le débat de l'intérêt ou non de l'isolement [12], il nous paraît évident comme pour les EBLSE qu'en l'absence de possibilité d'identifier l'ensemble des patients porteurs il faudra absolument adjoindre une politique d'amélioration des précautions standard. Ainsi, à la politique de « dépistage et d'isolement » admise par tous, il faudra absolument adjoindre une politique d'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains et de maîtrise de la prescription antibiotique.

Les études récentes effectuées ainsi que les modélisations suggèrent la nécessité d'atteindre une observance de l'hygiène des mains de 80 % [13,14] pour espérer freiner le phénomène.

La seconde raison liée aux modifications épidémiologiques se résume à notre capacité de maintenir la politique

de cohorting. En effet, à l'instar des recommandations israéliennes [1], les autorités françaises, afin de diminuer la diffusion intrahospitalière, avaient souhaité que les structures concernées par ce phénomène mettent en place une politique d'isolement des patients porteurs tout en leur dédiant du personnel [15]. Rares ont été parmi les établissements français ceux qui ont pu respecter ces mesures, et de nombreuses structures ont tenté de « faire au mieux » [16]. Faut-il donc continuer à cohorter les patients porteurs ? Au regard de l'augmentation du nombre de porteurs, avons-nous les moyens financiers et humains ? Les bénéfices directs du cohorting, comme de l'isolement, résident dans la maîtrise du risque environnemental (chambre et W.-C. individuels) et dans l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains [17,18]. Si la contamination environnementale par les entérobactéries ne semble pas importante (comparativement aux autres espèces), faut-il continuer à prendre en compte ce risque potentiel [19] ? Enfin, le risque environnemental serait-il différent pour les EPC comparativement aux EBLSE ?

Il est difficile à l'heure actuelle de conclure quant au risque environnemental. En effet, les études effectuées étant généralement conduites en période d'épidémie, l'évaluation exacte du risque de contamination de l'environnement lié à la seule espèce (c'est-à-dire excluant le profil patient, l'antibiothérapie) reste difficile. Un travail récent, à l'instar des entérocoques résistants à la vancomycine, suggérait un risque de contamination environnemental corrélé à la quantité d'EPC excrétée dans les selles [20].

Ainsi, nous pensons que le cohorting devrait être réfléchi en fonction de la prise de conscience des professionnels de santé, de leur respect des précautions standard et de leur niveau d'observance de l'hygiène des mains. Des unités à faible niveau d'observance de l'hygiène des mains nécessiteront certainement (et au moins) du cohorting, alors que d'autres avec un niveau d'observance plus élevé pourront maîtriser les risques avec le maintien en isolement contact des patients porteurs sans requérir du cohorting.

Enfin, et comme pour les EBLSE, la question des méthodes de dépistage et de leur sensibilité se pose en pratique clinique. En effet, toute notre politique actuelle est fondée sur les résultats des dépistages, que ce soit lors de l'admission des patients (c'est-à-dire *search and isolate policy*) ou encore en cas d'épidémie pour identifier ou exclure les cas secondaires.

La diffusion des mécanismes de résistance et des EPC au sein de nouvelles communautés de patients doit nous amener à redéfinir les populations à risque et à identifier les méthodes de détection ayant le meilleur rapport coût/efficacité. En effet, de nombreux travaux suggèrent des différences de performance de l'écouvillonnage rectal, selon qu'il a été effectué en périrectal ou en endorectal [21]. De même, certains auteurs suggèrent une meilleure sensibilité du dépistage en

cas d'enrichissement préalable des prélèvements rectaux avant la culture sur milieu solide [22], mais cela au prix d'un surcoût humain et d'un délai de réponse supplémentaire. D'un autre côté, la diffusion des techniques de biologie moléculaire coûteuses et très sensibles, permettant parfois de détecter des patients « faiblement excréteurs », devra être discutée d'autant plus qu'elles ne permettent pas d'identifier les principaux mécanismes de résistance et oublient même les mécanismes dits « émergents ».

### **En pratique, que faut-il donc faire pour éviter la diffusion des EPC dans nos structures de réanimation ?**

- a- Continuer à rechercher le portage endorectal d'EPC dans les populations transférées des structures hospitalières des pays à haute prévalence et/ou hospitalisées dans ces mêmes structures dans l'année qui précède leur admission ;
- b- ce dépistage devra continuer à être effectué par écouvillonnage endorectal [21] avec enrichissement préalable [23] ;
- c- maintenir des précautions contact autour de ces patients en insistant sur l'importance de l'hygiène des mains et sur le respect des précautions standard (notamment pour la gestion des excréments) ;
- d- discuter du renforcement des équipes soignantes en fonction du niveau d'observance de l'hygiène des mains du service concerné et de la charge en soins liés aux patients admis [16] ;
- e- demander aux équipes d'hygiène de former les personnels soignants, de rappeler la physiopathologie de la transmission et de réaliser des audits réguliers d'observance de l'hygiène des mains ;
- f- suivre de façon hebdomadaire les patients séjournant dans l'unité au contact du cas index, afin de s'assurer de l'absence de transmission.

### **Que faire en cas d'épidémie (c'est-à-dire d'apparition de cas secondaires) ?**

La survenue d'un cas secondaire autour d'un patient porteur/infecté signe l'existence d'une diffusion. Cette situation critique ne doit en aucun cas être banalisée, et même s'il existe un faible nombre de cas secondaires (un ou plus), elle nécessite des mesures urgentes [24] et radicales. Tout retard dans la mise en place de ces mesures expose à faire perdurer l'épidémie et à prolonger des mesures exceptionnelles qui seront d'autant plus coûteuses que le retard sera important.

Dans cette situation, il est important :

- d'arrêter l'activité le temps de l'évaluation de l'importance du phénomène ;

- de retracer le parcours de tous les patients qui ont séjourné au contact du cas index en définissant la période à risque ;
- de regrouper les cas (c'est-à-dire patients colonisés/infectés) et les patients contacts (c'est-à-dire patients ayant séjourné au contact du cas index).

L'application des propositions du HCSP nous semble indispensable et nécessite une gestion rigoureuse [15].

Deux études menées récemment [25,26] suggèrent un risque d'acquisition augmenté chez les patients contacts ayant une durée de contact prolongée (supérieure à trois jours) ou ayant séjourné au plus proche du cas index (chambre adjacente ou chambre située en face). Enfin, les patients recevant une antibiothérapie durant la période de contact semblent être plus exposés au risque d'acquisition.

## Conclusion

La diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases est un phénomène inquiétant et évolutif depuis une décennie. Cette évolution doit nous amener à faire évoluer nos recommandations dans l'intérêt des patients et au regard des risques épidémiologiques. Si les périodes épidémiques doivent nous amener à mettre en œuvre de façon urgente les recommandations nationales validées internationalement, la gestion d'une situation endémoépidémique doit nous amener à rediscuter de nos stratégies.

Il est donc urgent :

- de redéfinir les populations à risque, car elles ne sont certainement plus limitées aux seuls patients ayant séjourné dans les pays à haute prévalence ;
- de redéfinir les méthodes microbiologiques qui permettront d'identifier les patients porteurs ;
- d'identifier les situations et les profils des patients porteurs qui nécessiteront des mesures spécifiques.

**Liens d'intérêts :** Jean-Ralph Zahar : laboratoires MSD et Pfizer et intervention comme orateur dans des symposiums.

Joy Y. Mootien : laboratoire MSD et Pfizer.

Benoît Pilmis : laboratoires MSD et Pfizer.

## Références

- Schwaber MJ, Carmeli Y, (2014) An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 58: 697–703
- Ruppé E, Woerther PL, Barbier F, (2015) Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 5: 61
- Nordmann P, Dortet L, Poirel L, (2012) Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 18: 263–272
- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases, (2012) Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 18: 413–431
- Dortet L, Cuzon G, Ponties V, Nordmann P, (2016) Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill* 22: 10–18
- Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P, (2009) Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs* 10: 172–180
- Kelly AM, Mathema B, Larson EL, (2017) Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents* 50: 127–134
- Macaux L, Ndoye O, Cordel H, Pomares TB, Seytre D, Bouchaud O, Cohen Y, Zahar JR, Carbonnelle E, (2018) XDRB carriers among travelers: one-third were never hospitalized previously. *Int J Antimicrob Agents* 51: pii: S0924-8579(18)30163-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.06.006. [Epub ahead of print] Pubmed PMID: 29906564
- Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ, (2018) The transmissibility of antibiotic-resistant enterobacteriaceae in intensive care units. *Clin Infect Dis* 66: 489–493
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF, (2012) Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis* 55: 1505–1511
- Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlmann K, (2012) Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis* 55: 967–975
- Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S, (2017) Contact precautions for preventing nosocomial transmission of extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli*: a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis* 65: 342–347
- Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJL, Gniadkowski M, Hryniewicz W, Empel J, Dautzenberg MJD, Annane D, Aragão I, Chalfine A, Dumpis U, Esteves F, Giamarellou H, Muzlovic I, Nardi G, Petrikos GL, Tomic V, Martí AT, Stamat P, Brun-Buisson C, Bonten MJM; MOSAR WP3 Study Team, (2014) Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 14: 31–39
- Pelat C, Kardaś-Słoma L, Birgand G, Ruppé E, Schwarzingier M, Andremont A, Lucet JC, Yazdanpanah Y, (2016) Hand hygiene, cohorting, or antibiotic restriction to control outbreaks of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37: 272–280
- Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes émergentes. [Cité le 26 janvier 2017]. Disponible sur: [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710\\_recoprev-transxbhre.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710_recoprev-transxbhre.pdf)
- Legeay C, Thépot-Seegers V, Pailhoriès H, Hilliquin D, Zahar JR, (2018) Is cohorting the only solution to control carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks? A single-centre experience. *J Hosp Infect* pii: S0195-6701(18)30095-1 [Epub ahead of print]
- Venier AG, Zaro-Goni D, Pefau M, Hauray J, Nunes J, Cadot C, Ribes F, Lasheras A, Parneix P, (2009) Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in South-Western France. *J Hosp Infect* 71: 280–282

18. Golan Y, Doron S, Griffith J, El Gamal H, Tanius M, Blunt K, Barefoot L, Bloom J, Gamson K, Snyderman LK, Hansjosten K, Elnekave E, Nasraway SA, Snyderman DR, (2006) The impact of gown-use requirement on hand hygiene compliance. *Clin Infect Dis* 42: 370–376
19. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y, (2013) Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol* 51: 177–181
20. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Kazma Matalon M, Carmeli Y, (2015) Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect* 21: 470.e1–470.e7
21. Dyakova E, Bisnauthsing KN, Querol-Rubiera A, Patel A, Ahanonu C, Tosas Auguet O, Edgeworth JD, Goldenberg SD, Otter JA, (2017) Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum  $\beta$ -lactamase Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 23: 577.e1–577.e3
22. Jazmati N, Hein R, Hamprecht A, (2016) Use of an enrichment broth improves detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in clinical stool samples. *J Clin Microbiol* 54: 467–470
23. Kluytmans-van den Bergh MF, Verhulst C, Willemsen LE, Verkade E, Bonten MJ, Kluytmans JA, (2015) Rectal carriage of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalized patients: selective pre-enrichment increases yield of screening. *J Clin Microbiol* 53: 2709–2712
24. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala GA, Hadjihannas L, Hatzakis A, Daikos GL, (2012) Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PLoS One* 7: e41068
25. Hilliquin D, Le Guern R, Thepot Seegers V, Neulier C, Lomont A, Marie V, Legeay C, Merrer J, Lepelletier D, Rogues AM, Grandbastien B, Lucet JC, Zahar JR, (2018) Risk factors for acquisition of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among contact patients: a multicentre study. *J Hosp Infect* 98: 253–259
26. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, Buising KL, (2017) Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *J Hosp Infect* 96: 111–115