

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 149

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Diplôme d'État**

**Mention : D.E.S Maladies Infectieuses et Tropicales**

PAR

**HOELLINGER Baptiste**

Né le 09/07/1993 à Strasbourg (67)

---

**Infections à entérobactéries productrices de carbapénémases aux Hôpitaux Universitaires  
de Strasbourg – Epidémiologie descriptive et facteurs de risque d'infection en cas de  
colonisation**

Président de thèse : Professeur Vincent CASTELAIN

Directeur de thèse : Professeur Yves HANSMANN



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak  
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
Généétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle de Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Services des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS :	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS :	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Tonu		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS :	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

<b>MO135</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	<b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

---

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'institut)*  
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
 Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
 Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
 DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
 NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
 PINDET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*  
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque*

# Remerciements

**A Monsieur le Professeur CASTELAIN** pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos enseignements durant mon semestre en réanimation.

**A Monsieur le Professeur HANSMANN** pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir tant apporté durant mon internat. Votre humilité, votre humanité et vos connaissances en Infectiologie resteront un exemple pour moi.

**A Madame le Docteur DEBOSCKER**, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse pour apporter son œil expert d'hygiéniste.

**A Monsieur le Docteur BOYER**. Merci pour ta disponibilité et la sympathie que tu m'as témoignée durant le stage de bactériologie. Je suis honoré que tu aies accepté de participer à mon jury de thèse.

**A Monsieur le Docteur François DANION** qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et avec qui j'ai beaucoup de chance d'avoir pu travailler au quotidien en profitant de ses connaissances.

**A Lucile Haumesser** pour sa grande aide pour les analyses multivariées en statistique.

**A l'ensemble des médecins séniors qui m'ont accompagné durant mon internat notamment :**

- Nawal que j'ai eu la chance de croiser à deux reprises durant mon internat et dont les compétences, la rigueur et la gentillesse sont un modèle pour un moi. Une belle amitié est née dans la féérie.
- Elise S. qui aura été le premier médecin sénior à m'encadrer. Depuis les stages ont défilé et même si le temps nous manque, notre amitié perdure et tu es pour beaucoup dans le médecin que je suis devenu. Merci à tout le reste de l'équipe médicale de gériatrie notamment Professeur Kaltenbach, Professeur Vogel, Maxence et Cédric pour ces nombreux mois de pré-externes, puis externes, puis FFI, puis internes passés en gériatrie qui m'ont tant appris en particulier sur le plan humain.
- Guigele, de brillant chef de clinique à un ami sincère et attachant. Le CHU va beaucoup te regretter et moi aussi.
- Thierry, un anesthésiste au grand cœur et à la bonne humeur et motivation contagieuses qui ont donné une tout autre saveur au semestre en réanimation.
- Elise T. et Blanblan, mon duo de chef préféré. Vous êtes incroyables et j'ai adoré travailler à vos côtés.
- Bruno, Karine et Anne pour un super accueil au milieu des greffeurs et des bredele de Noël. Célestine, le meilleur compagnon en garde que l'on puisse rêver. Efficacité et bonne humeur rayonnante. Et tout le reste de l'équipe médicale d'hématologie, notamment Cécile, Luc, Marie-Pierre et les autres pour un semestre mémorable et un accueil inégalé.

- Nico avec sa bonne humeur communicative et son sens clinique hors du commun.
- L'équipe de radiologie de Colmar pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé notamment à M. Sinzinkayo, Mme Bentchikou, Magda, Carine, Mihaï et bien sûr mon amie Camelia et son hospitalité roumaine.
- L'équipe médicale de chirurgie septique, notamment Cécile, Cyril, Lucas, Docteur Gaudias et aux infirmières de chirurgie septique et tout particulièrement à Anne et Isa, le duo d'infirmière le plus sympathique et drôle de l'hôpital, Fafab, Jojo la bricolo, mais aussi à Christine, notre collocataire de bureau et bien sûre à Fannie, la plus cool des assistantes sociales de l'hôpital.

**A mes nombreux co-internes que j'ai eu la chance de cotoyer durant mon internat notamment :**

- Piton et Harnold, de co-internes radiologues à mes 2 compères préférés de rando et Croque Bedaine.
- Mon amie Claire le chat pour tous les fous rires et discussions à refaire le monde.
- Cécile tantôt Bulot tantôt Artichaut. Un an de co-internat ça forge une bien belle amitié dans la bonne humeur, les larmes de tristesse et de rire.
- Aksill, merci pour ta joie de vivre contagieuse et ton amitié forgée en infectio et entérinée en hémato.
- Jojo, le quatrième mousquetaire d'un premier semestre mémorable en infectio. Une amitié forgée par (quelques) pintes en bonne compagnie.
- Yvon le Saumon, dont j'aurai été l'externe, le co-interne et l'interne. Un ami précieux à qui je dois énormément tant au niveau professionnel que personnel. J'espère un jour pouvoir t'apporter autant. Merci au plus fidèle co-défenseur des kakapos.
- « Javier », mon jeune co-interne. D'un semestre difficile sera née une belle amitié et rien que pour ça, ça en valait la peine.
- Leslie Cavee, dont le prénom et le nom sont inséparables. Une co-interne incroyable et une amitié dans la féerie avec du thé.
- Hugo H et Fabien, mes 2 amis oncologues, qui ont animé notre bureau après de longue journée et égayé mes astreintes de week-end. Le café de la loose perd son qualificatif quand on y trinque.
- Mes co-internes puis amis du PTM, Simo, Bap P, Louise, Elise, Morgane et Floflo qui ont rendu le confinement bien moins morose et qui n'ont cessé de me soutenir lorsque j'écrivais cette thèse. On a refait le monde, tenté de refaire le PTM et bien rigolé !
- Amina et Adelina. J'ai beaucoup apprécié ces quelques mois passés à vos côtés.
- Marina et Chacha. Il aura suffi d'une pizza Dominos un samedi d'astreinte pour faire naître une longue amitié. Merci Chacha pour ta relecture.
- Emilie et Lydia. Nos goûters et pique-niques dans la bonne humeur me manquent.
- Antonio et Anne. Vous avez contribué à rendre si spécial ce semestre d'hémato et une belle amitié est née.
- Antonin, Laura, Julie, Dimitrix, des co-internes en or au côté desquels un semestre difficile s'est finalement écoulé bien vite.
- Mes nombreux co-internes au pôle SMOH, notamment Aurore, Lise, Sylvain, J-B, Jean-Edouard, Mathilde, Sarah, Morgane, Nassim, Lou, Valentine ...

Aux (ex-)infirmier/ères et aide-soignant(e)s du 2401 dont beaucoup sont devenues bien plus que des collègues, notamment Ponton, Loubna, Gwen, Fifi, Laura, Flo, Virg, Nath, Laurent, Cricri, Estelle, Sofia, ... C'est un plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe infirmière d'hémato et leur joie de vivre. A Céline, la meilleure des PMA.

A tous les internes que j'ai croisé durant mon externat et qui m'ont beaucoup appris, notamment Mohamad, Maxime, Marie, Gaëlle, Anthony, Yannick, PEG et Grand Baptiste.

Aux externes qui ont croisé ma route et au côté desquels j'ai eu le plaisir de travailler notamment Alissa, Géraldine, Manon, Emma, Quentin, Marco, Sophia, Alessandro, Marta, Julie, Emilie, Imen, Nicolas, Laetitia, Thomas, Clément, Solène, ...

**A mes co-externes et amis au côté de qui tout a commencé :**

- A l'un de mes meilleurs amis Guillermo de la Vega, mon fidèle compagnon de route. J'ai beaucoup de chance de t'avoir.
- A l'une de mes plus chères amies, Châgne, avec qui je parcourt les jardineries de France, part en quête pendant des heures d'un âne pour randonner et avec qui, loin de la médecine qui pourtant nous a fait nous rencontrer, la vie est simple et joyeuse.
- A Jeremy. J'aurais aimé pouvoir partager cette fin d'étude avec toi, mais la vie en a décidé autrement. Tu es parti bien trop tôt, mais je ne t'oublie pas.
- A Rayane, Robine et Romain. Les pigeons d'Albi nous attendent en messi et les silures nous craignent déjà les amis !
- A ma super bande d'amis de l'externat au côté de laquelle ses années d'externat sont passées bien vite notamment ma petite Caro, fidèle compagne d'amphithéâtre, Margaux, Manon, Alex, Elise, Noémie et Mathieu.
- Aux 3 inséparables, Aurore, Fiofio et Sarah sans qui mes années d'externat n'auraient pas été pareilles. Merci pour toutes ces soirées dans la bonne humeur et les fous rires.

**A tous mes amis non-médecins sans qui je n'en serais pas arrivé là, notamment :**

- Hugo, Etienne et Elena. Une P1 passé ensemble c'est une amitié pour la vie et ma réussite en P1 je vous la dois.
- Jeanne et Déborah. De Formasciences à aujourd'hui en passant par Lyon et Lisbonne, une belle amitié est née qui perdure depuis 10 ans malgré la distance et le temps qui manque parfois.
- Katze Ludwig, un ami fidèle. Une table sur la PMG et à la New Pi nous attendent quand tu reviendras dans ton Alsace natale.
- Elsa, l'une de mes plus vieilles amies d'enfance. 25 années d'amitié et beaucoup plus à venir.
- Nathi pour son amitié depuis tant d'années et son soutien dans les moments difficiles
- Thibaut, l'un de mes plus vieux amis.
- Caro-Cara. Après toute une scolarité passée ensemble, l'internat nous a fait suivre des chemins différents mais j'ai toujours autant de plaisir à te retrouver.
- Adel, ma meilleure amie d'enfance et à Richard et Anna, mes amis (mi)-parisiens adorés.
- Les autres Abibacs : Momo, Ines, Annso, Marion, Chris, JB, Nico, ...

A mes parents et mon frère qui m'ont tant soutenu dans les moments difficiles et qui ont fait preuve de beaucoup de patience durant ses longues études.

A ma tante Annette, ma marraine Betty et mon parrain Denis, mais aussi à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines qui n'ont jamais caché leur fierté d'avoir enfin un médecin dans la famille. J'espère que je serai à la hauteur.

A ma grand-mère Joséphine et mes défunts grands-parents que j'aurais bien aimé avoir à mes côtés en ce jour si particulier.

A ma cousine Claudia, merci pour ton soutien durant mes longues études et merci à Alex, mon filleul Louis et sa grande sœur Ivy-May pour tous les moments ressourçants de l'autre côté de la Manche.

# Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	<b>21</b>
<b>Index des figures</b> .....	<b>24</b>
<b>Index des tableaux</b> .....	<b>25</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>26</b>
<b>Première partie : Carbapénèmes et carbapénémases</b> .....	<b>28</b>
A. Les carbapénèmes .....	29
1. Découverte, structure et spectre d'activité .....	29
1.1. L'imipénème .....	29
1.2. Le méropénème .....	31
1.3. L'ertapénème et le doripénème .....	31
2. Pharmacodynamie des carbapénèmes .....	32
2.1. Mécanisme d'action .....	32
2.2. Relation PK/PD .....	33
3. Place des carbapénèmes dans l'arsenal thérapeutique.....	34
4. Mécanismes de résistance aux carbapénèmes .....	35
4.1. Imperméabilité .....	35
4.2. Modification de la cible.....	36
4.3. Inactivation enzymatique .....	36
B. Les carbapénémases .....	37
1. Classification des bêta-lactamases.....	37
2. Historique et classification des carbapénémases .....	38
2.1. Les carbapénémases de classe B .....	38
2.2. Les carbapénémases de classe D.....	42
2.3. Les carbapénémases de classe A.....	44
3. Méthodes de détection des entérobactéries productrices de carbapénémases .....	47
3.1. Algorithme de dépistage et géloses sélectives .....	47
3.2. Détection d'une activité carbapénémase .....	49
3.3. Méthodes d'identifications de la carbapénémase .....	51
4. Supports génétiques de la résistance aux antibiotiques .....	53
4.1. Les intégrons .....	53
4.2. Les éléments génétiques mobiles .....	55
4.3. Transfert d'ADN .....	57

4.4.	Support génétique des carbapénémases .....	58
5.	Diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases .....	60
6.	Options thérapeutiques .....	62
6.1.	Les bêta-lactamines .....	62
6.2.	La colistine .....	65
6.3.	Les cyclines .....	66
6.4.	Les aminosides .....	68
6.5.	La fosfomycine.....	69
6.6.	Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases .....	71
6.7.	Le Céfidérocol.....	78
6.8.	Associations d'antibiotiques .....	80
<b>Deuxième partie : Etude CARBA-Infections à entérobactéries productrices de carbapénémases aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre 2011 et 2020 .....</b>		<b>82</b>
A.	Matériel et méthodes .....	83
1.	Schéma général et objectifs .....	83
2.	Recueil de données .....	83
3.	Ethique.....	84
4.	Gestion des prélèvements bactériologiques au plateau technique de microbiologie. 84	
4.1.	Recherche de portage d'EPC.....	84
4.2.	Prélèvements cliniques .....	85
5.	Définitions .....	87
5.1.	Infections à entérobactéries productrices de carbapénémases .....	87
5.2.	Variables démographiques .....	89
6.	Analyses statistiques.....	90
B.	Résultats et discussion.....	92
1.	Description de la population.....	92
2.	Epidémiologie descriptive des infections à EPC .....	93
2.1.	Caractéristiques démographiques et comorbidités .....	93
2.2.	Hospitalisations et exposition aux antibiotiques .....	94
2.3.	Site infectieux.....	95
2.4.	Microbiologie .....	97
2.5.	Traitement .....	102
2.6.	Mortalité.....	105
2.7.	Discussion .....	109
3.	Infections à EPC en cas de colonisation à EPC.....	115

3.1	. Colonisations à EPC aux CHU de Strasbourg .....	115
3.2.	Analyse des épisodes infectieux chez les patients colonisés à EPC .....	123
3.3.	Facteurs de risque d'infection en cas de colonisation .....	132
<b>Conclusion.....</b>		<b>139</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>141</b>
1.	Score de Charlson .....	141
2.	Quick SOFA Score .....	141
3.	Score de Pitt.....	141
4.	Facteurs de risque de mortalité toute cause en cas de colonisation à EPC.....	142
5.	Facteurs de risque de mortalité infectieuse en cas de colonisation à EPC .....	142
6.	Données ECDC sur la résistance de <i>K.pneumoniae</i> aux carbapénèmes en Europe	143
<b>Bibliographie.....</b>		<b>144</b>

# Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AUC : Area Under the Curve (Aire sous la courbe)

BGN : Bacille à Gram négatif

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

BMR : Bactérie Multi-Résistante

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

C3G : Céphalosporine de troisième génération

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CH : Centre Hospitalier

CHN : Céphalosporinase de Haut Niveau

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre Nationale de Référence

DHP-1 : Déhydropeptidase-1

EARS-net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

EDTA : Éthylène-diamine-tétra-acétique

EPC : Entérobactérie productrice d'une carbapénémase

ERG : *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA: Food and Drug Administration

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GES: Guiana Extended Spectrum bêta-lactamase

GIM: German Imipenemase

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HUS : Hôpitaux Universitaires Strasbourg

ICE : Elément intégré conjugatif

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IMC : Indice de Masse Corporelle

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase

LPS : Lipopolysaccharide

MH : Mueller-Hinton

NDM : New Dehli Metallobetalactamase

Omp : Outer membrane protein

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

PLP : protéines de liaison à la pénicilline

PTG : Prothèse totale de genou

PTH : Prothèse totale de hanche

REMIC : Référentiel en Microbiologie Médicale

rRNA : Acide ribonucléique ribosomique

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

VIM : Verona Integron-encoded Metallobetalactamase

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

## Index des figures

Figure 1 - Structure des carbapénèmes .....	32
Figure 2 - Distribution mondiale des NDM. Reproduit et traduit d'après Nordmann et al .....	40
Figure 3 - Distribution mondiale des OXA-48. Reproduit et traduit d'après Nordmann et al .	43
Figure 4 - Distribution mondiale des KPC. Reproduit et traduit d'après Nordmann et al .....	46
Figure 5 - Algorithme phénotypique de criblage des EPC au sein des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes .....	48
Figure 6 Structure schématique d'un intégron de classe 1 .....	53
Figure 7 Représentation intégrée des intégrons et principaux éléments génétiques mobiles impliqués dans l'antibiorésistance .....	55
Figure 8 - Structure chimique du Céfiderocol.....	78
Figure 9 Recherche de portage d'EPC au laboratoire.....	86
Figure 10 Diagramme de flux de l'étude .....	92
Figure 11 Nombre d'épisodes infectieux annuels à EPC en lien avec un séjour à l'étranger ...	94
Figure 12 Foyers infectieux dans les infections à EPC .....	96
Figure 13 Porte d'entrée des bactériémies .....	97
Figure 14 Type de prélèvement ayant permis le diagnostic de colonisation à EPC .....	115
Figure 15 Type de prélèvement en cas d'infection révélatrice d'une colonisation à EPC .....	116
Figure 16 Nombre annuel de nouvelles colonisations à EPC en lien avec un séjour à l'étranger .....	117
Figure 17 Colonisation au retour de voyage : Nombre de patients par pays de séjour .....	117
Figure 18 Nombre annuel de nouvelles colonisations et d'épisodes infectieux à EPC entre 2011 et 2020 .....	119
Figure 19 Nombre d'épisodes diagnostiqués selon le service d'hospitalisation .....	119
Figure 20 Types de carbapénémases isolées aux HUS .....	122
Figure 21 Répartition des types de carbapénémases entre 2011 et 2020 .....	123
Figure 22 Documentation des épisodes infectieux dans les 6 mois suivant le diagnostic de colonisation à EPC .....	126
Figure 23 Documentation en cas de colonisation préalable connue .....	126
Figure 24 Comparaison des délais de survenue des épisodes infectieux dans les 6 premiers mois .....	128

## Index des tableaux

Tableau 1 - Principales carbapénémases et leurs caractéristiques au sein de la classification d'Ambler .....	47
Tableau 2 Synthèse du spectre d'activité sur les principales carbapénémases des nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases et du céfiderocol.....	80
Tableau 3 Synthèse des principales caractéristiques des patients présentant une infection à EPC .....	95
Tableau 4 Sensibilité aux antibiotiques des souches productrices d'une carbapénémase VIM et OXA-48 like .....	99
Tableau 5 CMI 50 et CMI 90 des souches de VIM aux carbapénèmes .....	100
Tableau 6 CMI 50 et CMI 90 des souches d'OXA48 aux carbapénèmes. ....	100
Tableau 7 Sensibilité aux antibiotiques des souches productrices d'une carbapénémase NDM .....	101
Tableau 8 Sensibilité à la tigécycline et à la colistine des souches productrices de carbapénémases .....	102
Tableau 9 Caractéristiques du traitement des infections à EPC.....	104
Tableau 10 Influence d'une infection à EPC dans la mortalité toute cause et infectieuse chez les patients colonisés à EPC .....	105
Tableau 11 Mortalité toute cause et mortalité infectieuse à 14 et 28 jours .....	106
Tableau 12 Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité infectieuse en cas d'infection à EPC.....	107
Tableau 13 Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité toute cause en cas d'infection à EPC.....	108
Tableau 14 Analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité globale à 28 jours en cas d'infection à EPC.....	109
Tableau 15 Analyse multivariée des facteurs de risque mortalité infectieuse à 28 jours en cas d'infection à EPC.....	109
Tableau 16 Comparaison des caractéristiques des patients colonisés et infectés à EPC .....	135
Tableau 17 Analyse multivariée des facteurs de risque de colonisation.....	135

## Introduction

Si la résistance à un antibiotique précède dans la majorité des cas le développement de l'antibiotique, la mise sur le marché d'un antibiotique et son utilisation massive contribuent à la révélation de cette résistance. C'est ainsi que l'imipénème, premier carbapénème pour l'usage humain, a obtenu une AMM américaine en 1985 et que la première entérobactérie résistante à l'imipénème par production d'une carbapénémase plasmidique a été isolée 6 ans plus tard (1). La première souche d'entérobactérie productrice de carbapénémase a été isolée en France en 2004 (2). L'hydrolyse des carbapénèmes, qui sont fréquemment des antibiotiques de dernier recours dans le traitement des infections associées aux soins, est particulièrement préoccupante. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ont donc été classées avec l'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) dans les bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Les BHRe représentent une entité française définie par le Haut Conseil de la Santé Publique qui désigne des bactéries commensales du tube digestif à l'origine d'un portage potentiellement prolongé et d'une potentielle diffusion hospitalière et communautaire. Elles possèdent par ailleurs un mécanisme de résistance transférable entre bactéries. Le terme d'émergent fait référence à leur mode de diffusion sporadique ou épidémique qui les distingue des entérobactéries productrices de BLSE qui circulent actuellement en France de manière endémo-épidémique (3).

L'OMS a établi en 2017 pour la première fois une liste de bactéries résistantes aux antibiotiques prioritaires pour orienter la recherche et développement de nouvelles molécules antibiotiques. Les entérobactéries productrices de carbapénémases ont été classées dans le groupe critique de première priorité avec *P. aeruginosa* et *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes (4) Les prévisions les plus alarmistes de l'économiste britannique O'Neill reprises par l'OMS placent la résistances aux anti-infectieux (incluant le paludisme, la

tuberculose et les entérobactéries) comme première cause de décès dans le monde en 2050 devant le décès par cancer avec 10 millions de décès annuels dans le monde. Une étude parue dans la revue Lancet évalue l'impact de la multirésistance aux antibiotiques en Europe en 2015 à 170 années de vie en bonne santé perdues pour 100'000 habitants soit l'impact combiné de la grippe, de l'infection au VIH et de la tuberculose (5). Si la non-exhaustivité des données utilisées (données du réseau européen EARS-net) et l'extrapolation qui en est faite sont critiquables, on observe indéniablement ces dernières années une augmentation du nombre de colonisations et d'infections à entérobactéries productrices de carbapénémases.

Ce travail s'intéresse aux infections à entérobactéries productrices de carbapénémases aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur une période de 10 ans. La première partie sera consacrée à la description des carbapénémases, de leur émergence aux options thérapeutiques en passant par les méthodes de détection et le support génétique de cette résistance. La deuxième partie consiste en une description épidémio-clinique des infections à EPC au CHU de Strasbourg et la recherche de facteurs de risques d'infections en cas de colonisation à EPC dans l'objectif de pouvoir guider la thérapeutique chez ces patients.

## **Première partie : Carbapénèmes et carbapénémases**

## A. Les carbapénèmes

### 1. Découverte, structure et spectre d'activité

#### 1.1. L'imipénème

Le premier carbapénème développé pour un usage clinique, la thiénamycine, a été identifié dans les sols du New Jersey lors d'un screening à la recherche de nouveaux inhibiteurs du peptidoglycane. Il est produit par une bactérie du genre *Streptomyces* inconnue jusqu'alors baptisée *Streptomyces cattleya* d'après la couleur prise par la culture qui rappelle celle d'un genre d'orchidée du même nom. L'instabilité chimique du composé a rendu son isolement difficile (6). D'autres carbapénèmes avaient été découverts précédemment : les acides olivaniques, mais ils n'ont pas été développés pour un usage clinique en raison de leur hydrolyse par les bêta-lactamases et de leur instabilité chimique.

Un carbapénème est constitué d'un cycle bêta-lactame et d'un noyau carbapénème qui diffère du noyau pénicilline par un cycle de 5 atomes non saturé commun avec les céphalosporines (liaison double entre C2 et C3) et par un atome de carbone en position 11 en place de l'atome de soufre qui permet une meilleure fixation aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Le noyau bêta-lactame porte une chaîne latérale hydroxyéthyl alors que la chaîne latérale des pénicillines et céphalosporines est formée par un groupement acylamino (Figure 1). La position trans de cette chaîne latérale en position 6 confère à la molécule une stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases en empêchant l'accès des molécules d'eau, nécessaires à l'hydrolyse de l'antibiotique, au site actif (7). D'autres carbapénèmes produits par des bactéries du genre *Streptomyces* ont été identifiés mais du fait d'une acétylation de leur chaîne latérale, ils n'ont pas d'activité sur *Pseudomonas*.

La thiénamycine est instable à l'état solide et à forte concentration. Cette instabilité s'explique par la formation de dimères de thiénamycine entre le noyau bêta-lactame d'une

molécule et le groupement amine d'une autre. Différents dérivés aminidines ont donc été synthétisés pour pallier ce problème. Le plus stable, le N-formimidoyl thiénamycine, prendra le nom d'imipénème (7). Son spectre d'activité est identique à celui de la thiénamycine en étant actif sur les bacilles à Gram négatif notamment *Pseudomonas*, sur les cocci à Gram positif dont *E. faecalis*, et sur les anaérobies. L'imipénème et la thiénamycine sont inactifs sur les staphylocoques résistant à la méticilline et sur *E. faecium*. *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia* sont également naturellement résistants à ces antibiotiques. Ils ne sont pas hydrolysés par les bêta-lactamases à activité pénicillinase et céphalosporinase décrites à cette époque. En revanche, la résistance de *Stenotrophomonas maltophilia* s'explique par la production d'une métallo-enzyme nécessitant un ion  $Zn^{2+}$  au niveau de son site actif et qui peut être inhibée par l'EDTA restaurée par le  $Zn^{2+}$  possédant une capacité d'hydrolyse de l'imipénème (8) : C'est l'une des premières carbapénémases décrites.

L'imipénème pose le problème de faibles concentrations urinaires. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'imipénème après ligature des artères rénales de lapin et rat a permis la mise en évidence d'un métabolisme principalement rénal. Kropp et al identifient l'enzyme métabolisant l'imipénème en 1982 : la Déhydropeptidase-1 (DHP-1). Le développement d'un inhibiteur sélectif compétitif de la DHP-1, la cilastatine, a permis d'augmenter les concentrations urinaires et plasmatiques d'imipénème. Des études pharmacocinétiques chez le chimpanzé et l'homme ont montré la nécessité d'un ratio 1/1 d'imipénème-cilastatine (9). L'imipénème-cilastatine, commercialisé sous le nom de Tienam<sup>®</sup>, a obtenu une AMM de la FDA en 1985 et est disponible en France depuis 1986.

Des études chez le singe et le lapin ont mis en évidence une néphrotoxicité tubulaire de l'imipénème qui est contrecarrée par l'association à la cilastatine. La cilastatine prévient également la néphrotoxicité d'une céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération, la céphaloridine qui n'est pourtant pas métabolisée par la DHP-1. Il a été mis en évidence par la suite que la cilastatine

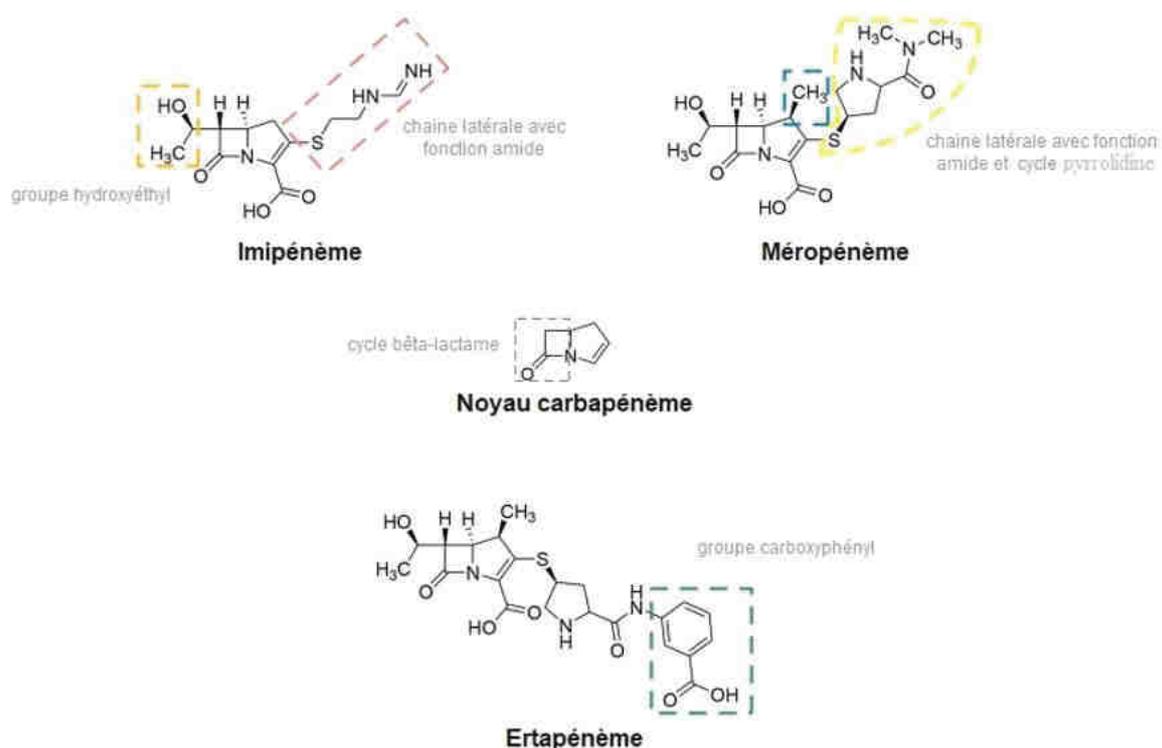
inhibe un système de transport actif de ces 2 antibiotiques au niveau de la cellule tubulaire rénale (6).

## 1.2. Le méropénème

L'adjonction d'un groupement 1-bêta-méthyl en C1 confère une stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse par la DHP-1 (Figure 1). Le premier carbapénème résistant à l'hydrolyse par la DHP-1 a ainsi été synthétisé : le méropénème (10). En plus du groupement méthyl, il diffère de l'imipénème par une chaîne latérale diméthylcarbamoyl-pyrrolidine-thiol qui permet d'augmenter l'activité du méropénème sur les bacilles à Gram négatifs, notamment *P. aeruginosa*, *Moraxella sp.*, *Haemophilus sp.* et les entérobactéries (11). Le méropénème a obtenu une AMM américaine en 1996 et est commercialisé en France depuis 1997 sous le nom commercial de Meronem ®.

## 1.3. L'ertapénème et le doripénème

Le 3<sup>ème</sup> carbapénème encore commercialisé actuellement, l'ertapénème, est tout comme le méropénème un 1-bêta-méthylcarbapénème. Il diffère du méropénème par la substitution d'un groupement méthyl porté par la fonction amide de la chaîne latérale du méropénème par un groupe 3-carboxyphényl (Figure 1). Le groupement phényl augmente la lipophilie de la molécule tandis que l'acide carboxylique augmente sa charge négative : l'ensemble confère à l'ertapénème une forte liaison réversible aux protéines plasmatiques à l'origine de sa demi-vie longue (12). Cette modification de la chaîne latérale est en revanche à l'origine d'une perte d'activité de l'ertapénème sur *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* et *Enterococcus* (13). L'ertapénème a obtenu une AMM de la FDA en 2002 et est disponible en France depuis 2003 sous le nom commercial d'Invanz ®.



**Figure 1 - Structure des carbapénèmes**

Un 4<sup>ème</sup> carbapénème avec une structure proche du méropénème, le doripénème a été mis sur le marché en 2008, mais a été retiré du marché en 2014 par son laboratoire notamment en raison d'une étude prospective randomisée dans les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique où le traitement par doripénème était associé à une surmortalité en comparaison à l'imipénème-cilastatine (14).

## 2. Pharmacodynamie des carbapénèmes

### 2.1. Mécanisme d'action

Les carbapénèmes pénètrent dans l'espace péri-plasmique des bactéries à Gram négatif en empruntant les porines enchâssées dans la membrane externe et inhibent la synthèse du peptidoglycane par inhibition des protéines de liaison à la pénicilline par acylation. La résultante est une déstabilisation du peptidoglycane et une libération des autolysines qui

peuvent alors fonctionner à haut niveau et amplifier cette déstabilisation. La bactérie est détruite sous l'effet de la pression osmotique (15).

Alors que sous traitement par pénicillines et céphalosporines, les entérobactéries s'allongent, la thiénamycine, le méropénème et l'imipénème confèrent aux entérobactéries une forme de citron de par leur affinité particulière pour les PLP1a/b et 2 qui ont une activité transpeptidase et sont donc impliquées dans l'élongation bactérienne (16). Le méropénème a une affinité plus importante pour la PLP 3 d'*E. Coli* et de *P.aeruginosa* que l'imipénème qui a une affinité plus élevée pour la PLP1a de *P. aeruginosa* (17,18). Cette différence d'affinité pour la PLP3 explique la meilleure activité du méropénème sur *P. aeruginosa* et les entérobactéries. Le méropénème et l'imipénème inhibent les quatre PLP de *S. aureus*. La forte affinité de l'ertapénème pour les PLP2 et 3 des entérobactéries explique son activité équivalente au méropénème sur ces dernières.

## 2.2. Relation PK/PD

Les carbapénèmes sont comme les autres bêta-lactamines des antibiotiques temps-dépendant et les modèles animaux suggèrent que pour un effet optimal le pourcentage de temps passé au-dessus de la CMI doit être d'au moins 30-50 % (19).

Contrairement aux autres bêta-lactamines, les carbapénèmes ont également un caractère concentration-dépendant et un effet post-antibiotique modéré qui a notamment été démontré sur les entérobactéries et *P. aeruginosa*. Par ailleurs, ils possèdent une bactéricidie plus élevée que les autres bêta-lactamines, notamment sur les bactéries qui ne sont pas en phase de croissance ou qui sont en phase de croissance lente (20,21).

L'augmentation de la dose administrée pour répondre à ce caractère en partie concentration-dépendant est limité par la neurotoxicité des carbapénèmes qui est en partie expliquée par une

inhibition des récepteurs au GABA et influencée par le caractère basique de la chaîne latérale en C2. La neurotoxicité est ainsi plus élevée pour l'imipénème que le méropénème (21).

### 3. Place des carbapénèmes dans l'arsenal thérapeutique

Le principal intérêt des carbapénèmes repose sur leur activité sur les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et sur les bacilles à Gram négatifs non fermentants multi-résistants, notamment *P. aeruginosa* (15). Ils sont administrés par voie parentérale et soumis à prescription hospitalière. Les carbapénèmes ont donc un intérêt dans l'antibiothérapie probabiliste de certaines infections associées aux soins ou en cas de facteurs de risque d'infection à BLSE, comme un voyage en zone d'endémie, une hospitalisation récente ou une antibiothérapie à risque récente.

Les dernières recommandations françaises ont été émises par la Haute Autorité de Santé en association avec la SPILF et la SRLF :

- Les carbapénèmes ont été recommandées en cas de pneumopathie associée aux soins en réanimation chez les patients colonisés à entérobactéries productrices d'une BLSE qui présentent une immunodépression ou des signes de gravité généraux.
- Dans les infections intra-abdominales associées aux soins, leur utilisation est recommandée en cas d'utilisation dans le mois d'une autre bêta-lactamine active sur *P. aeruginosa* ou en cas d'antécédent d'infection ou de colonisation dans les 3 derniers mois par une entérobactérie ou une souche de *P. aeruginosa* résistantes à la pipéracilline-tazobactam.
- Dans les infections urinaires masculines et pyélonéphrites communautaires, l'antibiothérapie probabiliste doit comprendre un carbapénème en cas de choc septique chez un patient présentant des facteurs de risques (infection ou colonisation à

entérobactérie BLSE, antibiothérapie par fluoroquinolones/amoxicilline-acide clavulanique/céphalosporine de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération, voyage dans les 3 derniers mois). Les mêmes critères s'appliquent pour les infections urinaires associées aux soins avec signes de gravité. En cas d'infection urinaire communautaire avec sepsis ou nécessité d'un geste de drainage, l'antibiothérapie peut s'appuyer sur la pipéracilline-tazobactam ou un carbapénème en fonction de l'antibiogramme antérieur en cas de colonisation ou infection à BLSE dans les trois derniers mois.

- Dans le traitement probabiliste des infections à *P. aeruginosa*, les carbapénèmes ne sont pas recommandés en 1<sup>ère</sup> intention et doivent être évités en cas d'utilisation dans le mois précédent du fait du risque élevé de résistance acquise de la souche (22).

Enfin, les carbapénèmes peuvent avoir une place dans la prise en charge de certaines infections rares comme la nocardiose, la mélioïdose ou les tuberculoses ultrarésistantes (15).

## 4. Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

### 4.1. Imperméabilité

Les porines sont des canaux dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif qui permettent le passage des molécules hydrophiles avec une certaine sélectivité en fonction de leur taille et de leur charge. Le mécanisme le plus fréquemment impliqué dans la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes est l'association d'une BLSE ou céphalosporinase à haut niveau à une imperméabilité (23).

Chez les entérobactéries du groupe 3, notamment *Enterobacter sp.*, c'est l'association d'AmpC dé-réprimée à une perte des porines, OmpC et OmpF chez *E. cloacae* par exemple, qui est responsable de la résistance. Chez les autres entérobactéries notamment *K. pneumoniae*,

c'est l'acquisition d'une céphalosporinase ou BLSE plasmidique associée une perte de porines par mutation (OmpK 35 et 36 chez *K. pneumoniae*) qui explique la résistance observée.

L'ertapénème est le carbapénème le plus impacté. En effet, une diffusion passive possible à travers la membrane externe est possible pour l'imipénème et du méropénème qui sont des zwitterions de petite taille (24,25). La porine OmpK 37 qui a été identifiée chez *K. pneumoniae* permet surtout la pénétration de l'Imipénème et du Méropénème et sa surexpression ou sa perte pourrait contribuer à moduler la résistance à ces 2 carbapénèmes (26).

#### 4.2. Modification de la cible

Les *Morganellaceae* (*Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*) ont une résistance à bas niveau à l'imipénème en raison d'une production moindre de PLP1a et d'une moindre affinité de l'imipénème pour leur PLP2 (27). Quelques cas de mutations de la PLP2 de *E. Coli* participant à une diminution de la sensibilité aux carbapénèmes, notamment au Méropénème, ont été rapportés (28,29).

#### 4.3. Inactivation enzymatique

Les carbapénémases sont des bêta-lactamases hydrolysant les carbapénèmes. Les bêta-lactamases inactivent les bêta-lactamines par hydrolyse de la liaison amide (30). Le terme de carbapénémase peut être trompeur, car elles hydrolysent également d'autres bêta-lactamines parfois même à plus haut niveau que les carbapénèmes (31).

## B. Les carbapénémases

### 1. Classification des bêta-lactamases

La première classification des bêta-lactamases a été proposée par Ambler en 1980 : il proposa de distinguer les bêta-lactamases décrites jusqu'à lors, notamment BC-1 chez *S. aureus* ou TEM-1 chez *E. Coli*, qui présentent un résidu sérine en position 70 au niveau de leur site actif, d'une 2<sup>ème</sup> classe de bêta-lactamase de description récente chez *Bacillus cereus* qui nécessite la présence d'un cation divalent, préférentiellement un ion  $Zn^{2+}$  au niveau de leur site actif. (32)

L'année suivante, une nouvelle bêta-lactamase, la céphalosporinase AmpC, est décrite chez *E. Coli*. Elle présente elle aussi un acide aminé sérine au niveau de son site actif, mais sa séquence d'acides aminés est suffisamment différente pour justifier la création d'une nouvelle classe de bêta-lactamases : la classe C (33).

Par la suite, les sérines bêta-lactamases PSE-2 isolées chez *P. aeruginosa* et OXA-2 chez *S. typhimurium* structurellement différentes des enzymes de classe A et C sont décrites et leur classification en bêta-lactamases de classe D est proposée (34).

D'autres classifications des bêta-lactamases ont été proposées par la suite. On peut notamment citer la classification de Bush, Jacoby et Medeiros qui est une classification fonctionnelle des bêta-lactamases en fonction de leur substrat et de leurs inhibiteurs (35).

Les principales caractéristiques des carbapénémases ont été résumées dans le Tableau 1 et seront détaillées dans les paragraphes suivants.

## 2. Historique et classification des carbapénémases

Les premières carbapénémases ont été décrites chez des bacilles à Gram positif notamment *Bacillus cereus* et appartiennent aux métallo-enzymes (36). Par la suite, des carbapénémases chromosomiques inhibées par l'acide clavulanique ont été rapportées chez *Serratia marcescens* et *Enterobacter*. Les classes de carbapénémases seront décrites ici dans l'ordre de leur découverte.

### 2.1. Les carbapénémases de classe B

#### 2.1.1. Les IMP

##### 2.1.1.1. Historique

La première métallo-enzyme plasmidique hydrolysant l'imipénème a été isolée au Japon sur une souche de *P. aeruginosa* en 1988 et baptisée IMP-1. En 1991, une souche de *Serratia marcescens* productrice d'IMP-1 est responsable d'infection urinaire chez un patient d'Okazaki : c'est la première fois qu'une carbapénémase portée par un plasmide est identifiée chez l'homme (37). La même année, cette souche productrice d'une carbapénémase est identifiée dans 7 hôpitaux japonais différents (38).

##### 2.1.1.2. Répartition géographique

A ce jour au moins 52 variants du gène IMP ont été identifiés (39) et les IMP sont endémiques au Japon et à Taiwan, mais retrouvées sous formes d'épidémies sur tous les continents (40).

## 2.1.2. Les VIM

### 2.1.2.1. Historique

Une souche de *P. aeruginosa* produisant une nouvelle carbapénémase plasmidique de classe B est isolée en 1997 d'une plaie chirurgicale d'un patient hospitalisé à Vérone en Italie : elle est baptisée VIM-1 pour Verona-Integron Encoded-Metallobetalactamase (1).

En 1996, une souche de *P. aeruginosa* produisant un nouveau variant VIM-2 est isolée d'une hémoculture d'une patiente hospitalisée à Marseille (41). Par la suite, cette carbapénémase est retrouvée chez de nombreuses espèces d'entérobactéries (42).

### 2.1.2.2. Répartition géographique

Au moins 46 variants du gène VIM ont été décrits à ce jour, mais le variant VIM-2 prédomine à l'échelle mondiale et est endémique en Corée du Sud et à Taiwan. A l'échelle Européenne, on retrouve essentiellement le variant VIM-1 qui est endémique en Grèce, Hongrie et Croatie (42,43). VIM était la seule carbapénémase isolée en Grèce jusqu'en 2006, où elle était retrouvée chez 50 % des souches de *K. pneumoniae* en réanimation et chez 20 % des souches isolées à l'hôpital (44).

## 2.1.3. Les NDM

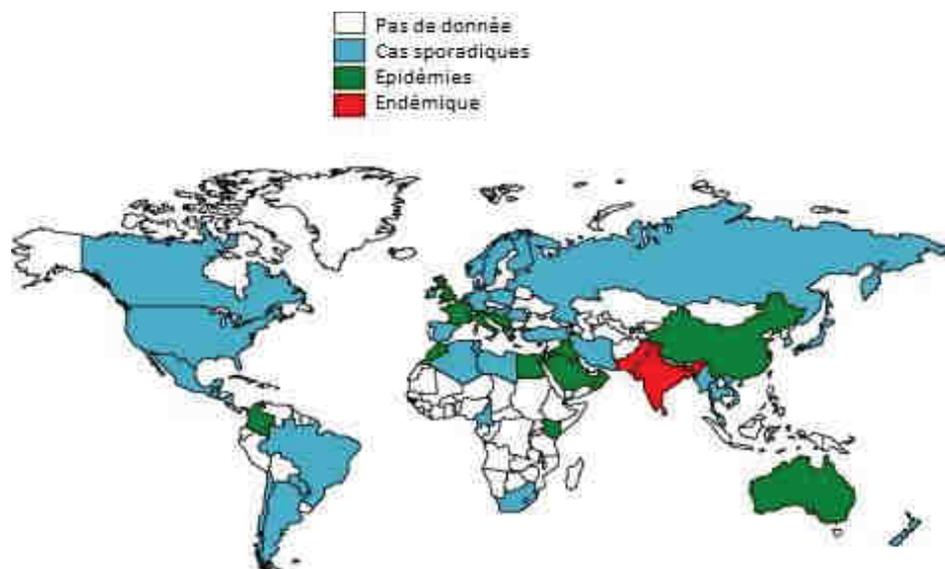
### 2.1.3.1. Historique

Un homme de 59 ans est hospitalisé fin 2007 dans un hôpital indien pour abcès glutéal qui est traité par amoxicilline-acide clavulanique et gentamicine. Il est rapatrié en Suède en janvier 2008. L'ECBU réalisé à ce moment isole une *K. pneumoniae* productrice d'une nouvelle carbapénémase plasmidique : la New-Dehli Métallo-bêtalactamase-1 ou NDM-1 (45). Le 1<sup>er</sup> cas français est rapporté en avril 2009 chez une patiente de retour d'Inde où elle n'a pas été hospitalisée (46).

En Inde, des souches produisant une NDM-1 sont isolées des eaux usées et des eaux du robinet à New-Dehli suggérant une diffusion communautaire de cette carbapénémase (47). Le 1<sup>er</sup> cas autochtone en Europe d'entérobactérie produisant NDM-1 est mis en évidence en 2011 dans un ECBU réalisé chez une femme de 83 ans sans antécédent d'hospitalisation ou de voyage (48).

### 2.1.3.2. Répartition géographique

Au moins 17 variants du gène NDM ont été rapportés (49). Les NDM sont endémiques en Inde, au Pakistan et au Sri-Lanka et ont diffusé vers les pays ayant des relations historiques et commerciales avec ces derniers, notamment le Royaume Uni (43) (Figure 2). Par ailleurs, elles se sont implantées dans la péninsule arabique et les Balkans : en Grèce, les NDM représentent le 2<sup>ème</sup> type de carbapénémase isolé le plus fréquemment (50). L'enquête européenne menée entre 2013 et 2017 dans le cadre du réseau Inform (International Network for Optimal Resistance Monitoring) montre une augmentation significative de la prévalence de souches de *K. pneumoniae* productrices de NDM à l'échelle européenne de 0,2 à 1,3 % (51).



**Figure 2 - Distribution mondiale des NDM (Reproduit et traduit d'après Nordmann et al., 2014) (43)**

#### 2.1.4. Les GIM et autres métallo-enzymes

En 2002, dans le cadre d'un programme européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques, cinq souches de *P. aeruginosa* isolées de patients hospitalisés à Düsseldorf en Allemagne produisent une nouvelle métallo-carbapénémase plasmidique baptisée German Imipenemase 1 ou GIM-1 (52). Par la suite, cette enzyme sera identifiée chez des entérobactéries notamment *E. complexe cloacae* (53). Leur répartition géographique est mal étudiée.

D'autres carbapénémases de classe B ont été décrites uniquement chez *P. aeruginosa* et ne seront pas détaillées ici (SPM-1, SIM-1, DIM-1, TMB-1, AIM-1) (43).

#### 2.1.5. Caractéristiques des carbapénémases de classe B

Malgré le peu d'homologie entre leurs séquences d'acides aminés (<25 %), les enzymes de classe B présentent une structure commune faite de 2 feuillets bêta flanqués d'hélices alpha. Leur site actif est situé dans le sillon peu profond entre les 2 feuillets bêta ce qui permet l'hydrolyse à un degré variable de toutes les bêta-lactamines sauf l'aztréonam (54,55). Elles sont inhibées par l'EDTA et autres chélateurs de cations divalents (35).

Trois sous-groupes ont été décrits : le groupe B1 renferme la plupart des métallo-bêta-lactamases d'intérêt clinique. Les enzymes du groupe B2 ne nécessitent qu'un seul atome de Zinc au niveau de leur site actif au lieu de 2 pour les groupes B1 et B3, le groupe B3 comporte la carbapénémase chromosomique de *Stenotrophomonas maltophilia* qui est tétramérique (54).

Le niveau d'hydrolyse des carbapénèmes est variable selon le type d'enzyme et ses variants. Certaines souches peuvent rester sensibles à l'imipénème et au méropénème notamment les VIM et IMP. Les variants NDM 5, NDM6 et NDM 7 sont en général plus résistants aux carbapénèmes que le variant NDM 1 (40,56).

Les entérobactéries productrices d'une NDM sont fréquemment résistantes à l'aztréonam par production d'une BLSE ou dérégulation de la céphalosporinase AmpC ou acquisition d'une céphalosporinase. Une étude menée aux Etats-Unis sur 275 souches isolées dans 30 états différents retrouvait 82,8 % de résistance à l'aztréonam (57). Par ailleurs, le plasmide portant le gène NDM porte fréquemment des gènes de résistance aux aminosides (notamment des 16S ARNr méthyl-transférases), aux fluoroquinolones (notamment *aac(6')*-Ib-cr, *qnr* et *qepA*) et des BLSE type CTX-M ou TEM (58,59).

## 2.2. Les carbapénémases de classe D

### 2.2.1. Historique

La 1<sup>ère</sup> enzyme de classe D avec une activité carbapénémase est rapportée chez une souche *Acinetobacter baumannii* en 1993 isolée d'un patient hospitalisé à Edimbourg (60).

En 2001, une souche de *K. pneumoniae* résistante à toutes les bêta-lactamines est isolée de l'ECBU prélevé chez un patient turc : elle est productrice de plusieurs BLSE (TEM-1 et SHV-2a), présente une perte d'une porine et produit une nouvelle oxacillinase qui hydrolyse l'imipénème nommée OXA-48 (61). C'est la 1<sup>ère</sup> description chez une entérobactérie d'une bêta-lactamase de classe D qui hydrolyse un carbapénème. OXA-48 présente une homologie >90 % avec une oxacillinase chromosomique (OXA-54) produite par le bacille à Gram négatif aérobique de l'environnement *Shewanella oneidensis* qui pourrait donc en être le progéniteur (62).

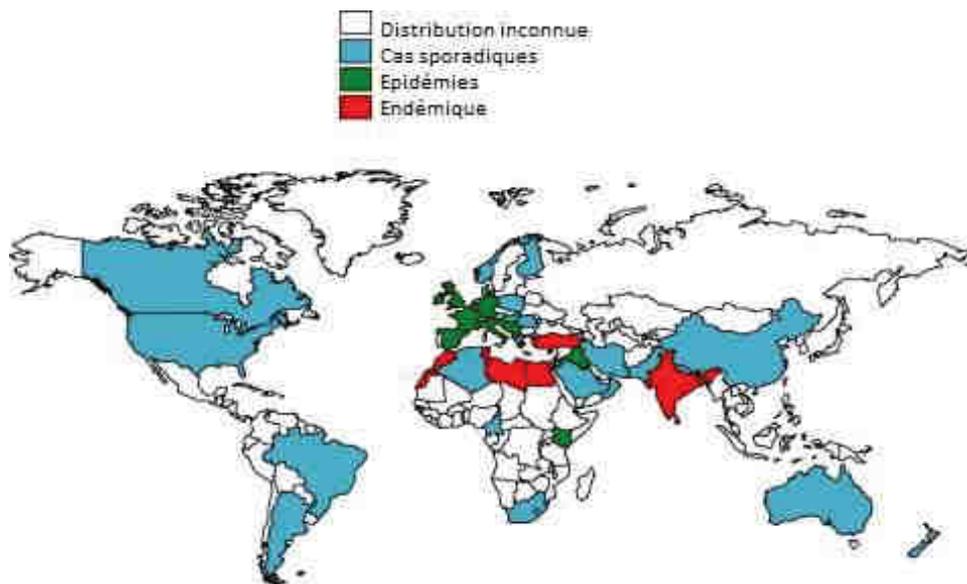
La première souche de *K. pneumoniae* OXA-48 en dehors de la Turquie est isolée à Bruxelles en 2007 chez une patiente suivie en hématologie pour lymphome et sans lien apparent avec la Turquie. (63)

### 2.2.2. Répartition géographique

Les OXA-48 sont actuellement endémiques en Turquie, au Maghreb, au Moyen-Orient. Des cas ont été rapportés sur l'ensemble des continents sauf l'Antarctique (Figure 3). Des

épidémies hospitalières sont observées dans de nombreux pays dont la France. Rapportées initialement chez *K. pneumoniae*, on les retrouve chez de nombreuses d'entérobactéries dont *E. coli*. La 2<sup>ème</sup> OXA-48 like la plus répandue est OXA-181 qui est endémique dans le sous-continent Indien où elle a été identifiée en 2006 (64). OXA-204 est une OXA-48 like plus rarement isolée, décrite initialement en Turquie en 2013 avec quelques cas rapportés en France depuis (65).

A l'échelle européenne, la dernière étude dans le cadre du réseau Inform montre une augmentation significative de la prévalence de souches de *K. pneumoniae* productrices d'OXA-48 de 2,3 à 6,5 % entre 2013 et 2017. Il s'agit de la principale carbapénémase isolée en Espagne, Turquie et Russie (51). OXA48 est la principale carbapénémase retrouvée chez *E. Coli* (42).



**Figure 3 - Distribution mondiale des OXA-48 (Reproduit et traduit d'après Nordmann et al., 2014) (43)**

### 2.2.3. Caractéristiques des carbapénémases de classe D

Les bêta-lactamases de classe D sont des sérines bêta-lactamases qualifiées d'oxacillinases dans la classification fonctionnelle de Bush car elles hydrolysent au moins 50 % plus l'oxacilline que la benzyl-pénicilline (66). Elles n'hydrolysent pas les céphalosporines

de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ni l'aztréonam, à l'exception d'OXA-163. Elles ne sont ni inhibées par l'EDTA, ni par le clavulanate ou le tazobactam.

Certaines bêta-lactamases de classe D ont une activité carbapénémase, particulièrement sur l'imipénème, mais moindre que les enzymes de classe A et B (43). Un haut niveau de résistance aux carbapénèmes nécessite l'association de la production de la carbapénémase à une mutation des porines (67).

Les variants d'OXA-48 dit OXA-48 like comprennent OXA-162, OXA 163, OXA-181, OXA-204, OXA-232, OXA-244, OXA-245, OXA-247, OXA-436, OXA-484 et OXA-519. OXA-163 hydrolyse les céphalosporines à large spectre mais n'hydrolyse pas les carbapénèmes. OXA-181 hydrolyse davantage les carbapénèmes que les autres variants (64,68).

### 2.3. Les carbapénémases de classe A.

En 1993, une carbapénémase chromosomique est décrite chez *Enterobacter cloacae*. Contrairement aux carbapénémases décrites jusqu'à lors, elle ne nécessite pas d'ion  $Zn^{2+}$  dans son site actif, n'est pas inhibée par l'EDTA, mais présente une sérine dans son site actif. Par la suite, une autre carbapénémase chromosomique nommée NmcA est décrite chez *E. cloacae* présentant des caractéristiques similaires (69,70). Enfin, la ré-étude d'une souche de *Serratia marcescens* isolée en Grande Bretagne en 1982 permet la description d'une 3<sup>ème</sup> carbapénémase chromosomique de classe A nommée SME (Serratia Marcescens Enzyme), dont on décrit actuellement 5 variants (71).

#### 2.3.1. KPC

##### 2.3.1.1. Historique

En 1996, une souche de *K. pneumoniae* isolée chez un patient en Caroline du Nord est résistante à l'imipénème, au méropénème, aux céphalosporines à large spectre, à l'aztréonam

et est inhibée partiellement par l'acide clavulanique et le tazobactam. La bêta-lactamase identifiée est baptisée KPC-1 pour *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase 1. Elle présente 45 % d'homologie avec les SME ce qui en fait la première carbapénémase plasmidique de classe A décrite (72). Par la suite, un variant KPC-2 est décrit qui s'avérera finalement identique à KPC-1 et on gardera KPC-2 pour décrire le variant.

Entre avril 2000 et avril 2001, la première épidémie à KPC est observée dans un service de réanimation d'un hôpital de New-York. Au total, 24 cas sont rapportés dont 14 patients infectés parmi lesquels 8 patients décéderont (73). Entre 1997 et 2002, le même clone de KPC-2 est isolé dans sept hôpitaux new-yorkais (74).

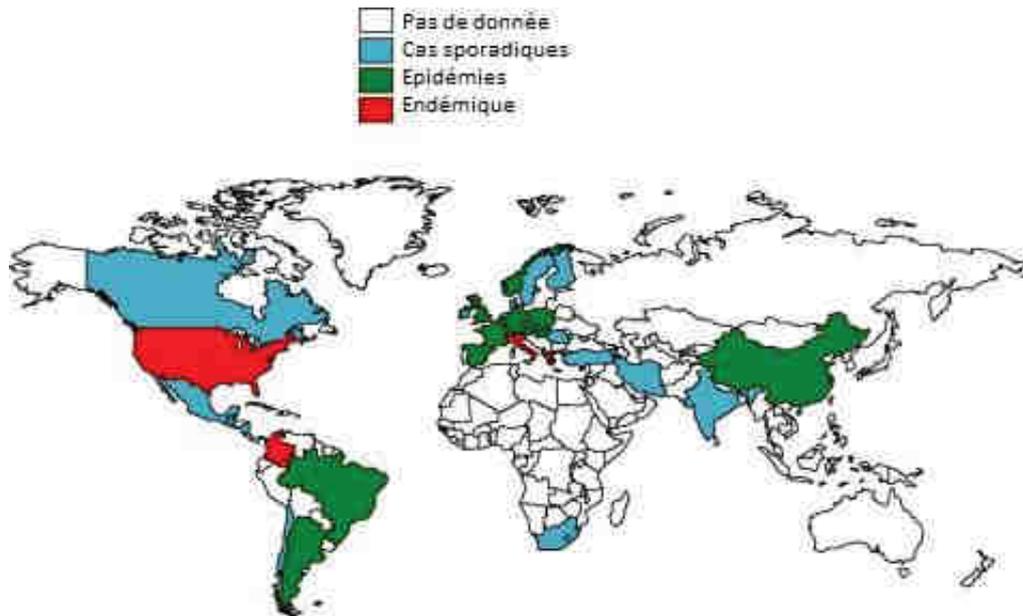
#### 2.3.1.2. Distribution géographique

Plus de 20 variants KPC ont été décrits depuis, mais KPC-2 et KPC-3 sont largement prédominants (75).

Les KPC sont endémiques aux Etats-Unis particulièrement dans les états de la côte Est, à Porto-Rico, en Colombie, en Grèce, en Israël et en Chine (40) (Figure 4).

La dissémination mondiale des KPC est principalement due au clone KPC-2 ST-258 isolé aux Etats-Unis (76). Une enquête nationale dans les hôpitaux grecs en 2009-2010 retrouve que 85 % des KPC dérivent du clone ST-258. (77) Dans la dernière enquête nationale menée dans les hôpitaux grecs entre 2014 et 2016, les KPC ont supplanté les VIM et sont devenues les principales carbapénémases isolées devant les NDM (50).

A l'échelle européenne, une enquête menée en Europe entre 2013 et 2017 retrouve une globale stabilité de la proportion de souches d'entérobactéries productrices de KPC (51). KPC est la principale carbapénémase isolée chez *K. pneumoniae* (42). Il s'agit de la carbapénémase prédominante en Italie, en Grèce et au Portugal. (51)



**Figure 4 - Distribution mondiale des KPC (Reproduit et traduit d'après Nordmann et al., 2014) (43)**

### 2.3.2. Les GES

Une nouvelle BLSE exprimée par une souche de *K. pneumoniae* isolée d'un frottis rectal réalisé chez un nouveau-né en Guyane a été identifiée en 1998 : la GES-1 pour Guiana extended spectrum bêta-lactamase. Elle n'hydrolysait pas les carbapénèmes (78).

Depuis, au moins 24 variants GES ont été identifiés. Certains en différant d'un acide aminé au niveau de leur site actif sont des carbapénémases notamment GES-2, GES-4, GES-5, GES-6, GES-11, GES-14 et GES-18. Le principal variant retrouvé chez les entérobactéries est GES-5 (43). Ce dernier a été retrouvé dans des eaux environnementales en Amérique du Sud (79) et des cas d'infections ont été rapportés en Amérique du Sud notamment deux cas de pneumopathie à *K. pneumoniae* GES-5 au Brésil (80).

### 2.3.3. Caractéristiques des carbapénémases de classe A

Les bêta-lactamases de classe A possèdent un résidu sérine au niveau de leur site actif et sont inhibées au moins partiellement par le clavulanate et tazobactam. Elles hydrolysent les

pénicillines, les céphalosporines et l'aztréonam. Ce groupe inclue donc des BLSE et des carbapénémases. Les KPC hydrolysent les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération mais à un niveau variable les carbapénèmes (81).

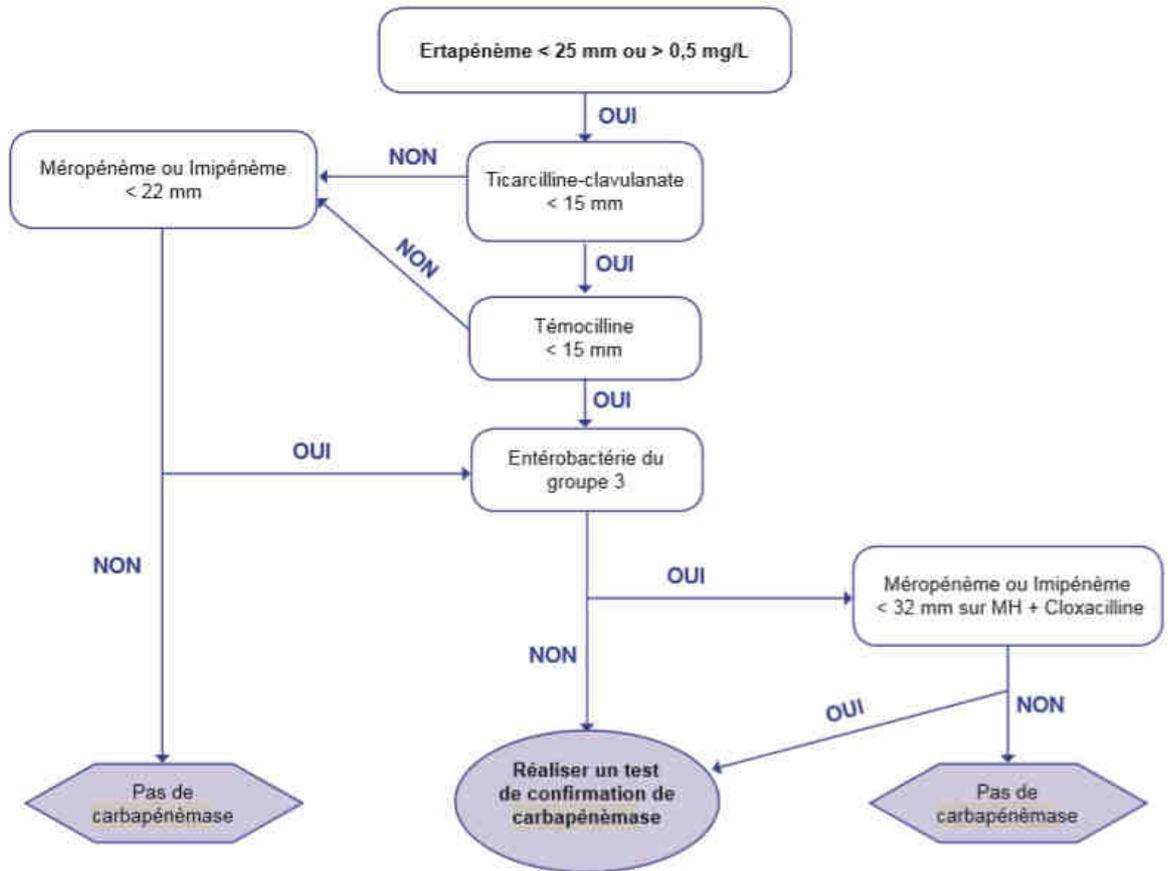
<b>Classe</b>	<b>Caractéristiques principales</b>	<b>Principales carbapénémases</b>
<b>A</b>	Inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam. Hydrolyse de toutes les bêta-lactamines.	KPC Certains variants GES (GES-5)
<b>B</b>	Inhibées par l'EDTA. N'hydrolyse pas l'Aztréonam	VIM IMP NDM GIM-1
<b>C</b>	Inhibées par l'Oxacilline	Ne comporte pas de carbapénémase
<b>D</b>	Hydrolyse à bas niveau des carbapénèmes. Pas d'hydrolyse des C3G/C4G/Aztréonam.	OXA-48 et OXA-48 like

**Tableau 1 - Principales carbapénémases et leurs caractéristiques au sein de la classification d'Ambler**

### 3. Méthodes de détection des entérobactéries productrices de carbapénémases

#### 3.1. Algorithme de dépistage et géloses sélectives

Le Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques a établi un algorithme utilisable en cas de souche d'entérobactérie présentant une sensibilité diminuée à un carbapénème (Figure 5). Il permet d'éviter la recherche de carbapénémase dans près d'un tiers d'isolats avec une VPN de 100 %, ces derniers présentant une résistance aux carbapénèmes par imperméabilité et production d'une CHN ou BLSE (82).



**Figure 5 - Algorithme phénotypique de criblage des EPC au sein des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (83)**

Dans le cadre du dépistage rectal du portage d'EPC, des géloses sélectives chromogènes ont été développées notamment bioMérieux (chromID Carba®) et CHROMagar (SUPERCARBA®), elles contiennent un mélange d'antibiotique non communiqué par le laboratoire qui inhibe la croissance des bactéries à Gram positif et des bacilles Gram négatif non producteurs de carbapénémases. Les colonies d'*E. Coli* apparaissent en rose ou bordeaux, les colonies du groupe KESC (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* et *Citrobacter*) apparaissent en bleu-vert ou bleu-gris et les colonies de *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* en beige. Comparativement à la gélose chromID ESBL, la valeur prédictive négative est équivalente (proche de 95 %), mais la valeur prédictive positive est nettement améliorée (de 73,9 % à 93,4 %) (84). Il existe des faux positifs à bacilles à Gram négatif non fermentants (colonies beiges essentiellement), qui peuvent être écartés en partie par un test de l'oxydase positif sur colonies

pour *Pseudomonas*, des faux positifs à cocci à Gram positif (colonies vertes) qui peuvent être écartés par un état frais et des faux négatifs des géloses chromID Carba et chromID ESBL pour la détection des OXA-48 (85). La sensibilité de la détection des OXA-48 a été améliorée par l'élaboration d'une gélose compartimentée par le même fabricant, la sensibilité passant de 21 à 91 % et une spécificité de 100 % rejoignant les performances de la gélose SUPERCARBA (86).

On distingue les tests permettant de détecter une activité carbapénémase des tests permettant l'identification de la carbapénémase.

## 3.2. Détection d'une activité carbapénémase

### 3.2.1. Tests colorimétriques

#### 3.2.1.1. Le Carba NP Test et ses versions commerciales

Le test est effectué à partir de colonies ou d'une hémoculture. Les bactéries lysées par un tampon de lyse sont mises en suspension dans une solution contenant du rouge phénol et à laquelle a été adjointe de l'imipénème. Un changement de couleur (du rouge vers le jaune ou orange) en lien avec une baisse du pH est observé en cas d'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénémase. Il existe un risque de mauvaise détection des OXA48-like notamment en raison d'une subjectivité de la lecture du virage de couleur souvent vers l'orange dans ce cas. Les limites du test sont la nécessité d'une incubation de 2 heures avant lecture, la complexité de fabrication des réactifs et leur durée de stockage limitée (87,88).

Trois tests commerciaux basés sur le Carba NP Test ont été élaborés : le Rapidec Carba NP, le Neo-Rapid Carb screen et le Rapid Carb Blue Screen. Le Rapidec Carba NP présente les meilleures performances, il existe un risque de faux négatif notamment pour la détection des KPC et OXA48 avec les deux autres tests (89).

### 3.2.1.2. Le $\beta$ -Carba test

Il repose sur l'hydrolyse d'une céphalosporine chromogène par une carbapénémase provoquant un virage vers le rouge violet. Il peut être réalisé directement sur colonie et le résultat est obtenu en 15min. Néanmoins, il ne détecte pas les carbapénémases de classe A non KPC et détecte mal les carbapénémases exprimées à bas niveau notamment certaines métallo-enzymes (90).

### 3.2.2. Le test de Hodge modifié

Le test modifié de Hodge (MHT) repose sur un test historique développé par Hodge pour la détection de pénicillinases chez *Neisseria gonorrhoeae*. (91). Une souche d'*E. coli* ATCC 25922 (souche sauvage de référence) est inoculée sur une gélose Müller Hinton et un disque d'ertapénème est placé au centre de cette dernière. Des stries à partir d'une suspension de la souche à tester sont tracées depuis le disque vers la périphérie. La lecture consiste à examiner l'intersection entre la pousse de la souche de référence et la strie de la souche testée : si cette dernière produit une carbapénémase, elle permettra une pousse de la souche de référence autour de la strie à proximité du disque de carbapénème. (92) Ce test peu coûteux détecte bien les KPC et OXA-48 mais nécessite une pousse supplémentaire de 24-48h après isolement de la souche initiale. Il existe des faux positifs en cas de dérégulation d'AmpC par la souche testée notamment chez *Enterobacter sp.* : il peut être optimisé par la comparaison des résultats en fonction de la présence d'acide boronique qui inhibe les enzymes de classe A et C (AmpC) et d'oxacilline qui inhibe uniquement les enzymes de classe C (93). Par ailleurs, il existe des faux négatifs à NDM qui peuvent être limités par l'adjonction de Zinc au milieu de culture (92).

### 3.2.3. Le CIM test

Un disque de méropénème est placé dans une suspension en eau stérile de la souche à tester et l'ensemble est incubé pendant 2 heures : en cas de présence d'une carbapénémase,

l'antibiotique présent dans le disque est hydrolysé. Ce disque est ensuite placé sur une gélose MH sur laquelle a été inoculée une souche d'*E. coli* ATCC 25922 qui sera incubée une nuit : en cas de présence d'une carbapénémase, la souche poussera au contact du disque (94).

La sensibilité de ce test insuffisante pour la détection des OXA-48 like dans certaines études, mais est corrigée par la version modifiée du test au cours de laquelle la souche est mise en suspension dans un bouillon de tryptone soja et incubée pendant 4 heures avec le disque de méropénème (95).

Un test rapide a été développé qui permet de raccourcir le délai de rendu de 24h à 3h : la quantité d'antibiotique restante libérée du disque par vortexage de la suspension est évaluée par néphélométrie (96).

#### 3.2.4. Spectrométrie de masse

Ce test repose sur l'identification d'une modification du spectre du carbapénème sous l'effet de la carbapénémase. Ce test est rapide, sensible et spécifique, mais nécessite un module complémentaire sur le spectromètre de masse (97).

### 3.3. Méthodes d'identifications de la carbapénémase

#### 3.3.1. Tests phénotypiques d'inhibition

Ces tests reposent sur l'évaluation de la pousse en présence de différents inhibiteurs et nécessitent donc une incubation de 24h. Les enzymes de classe B peuvent être inhibées par l'EDTA ou l'acide dipicolinique et les enzymes de classe A sont inhibées par l'acide boronique (la confrontation avec une pousse en présence d'oxacilline permet de les discriminer des enzymes de classe C) (85,98).

Une absence de restauration de la pousse en présence d'inhibiteurs et un haut niveau de résistance à la témocilline (diamètre < 15mm) suggère une enzyme de classe D (99). Ces tests

peuvent être difficiles à interpréter en cas de production de plusieurs carbapénémases par la souche.

### 3.3.2. Tests immuno-chromatographiques

Il existe des tests commerciaux simplex comme le OXA-48 K-SeT assay<sup>®</sup> et le KPC K-SeT assay<sup>®</sup> qui présentent d'excellentes performances pour identifier les OXA48 et KPC (82).

Plusieurs tests immuno-chromatographiques multiplex sont commercialisés comme le test Carba-5 qui permet la détection des OXA-48, KPC, NDM, VIM et de certaines IMP. Il peut être réalisé directement à partir de colonies et le résultat est obtenu en 15min avec d'excellentes VPP et VPN. Il ne détecte mal certaines IMP exprimées à bas niveau et ne détecte pas les IMI qui représentent moins de 1 % des carbapénémases en France (100).

### 3.3.3. Méthodes moléculaires

Les méthodes moléculaires sont des méthodes sensibles et spécifiques mais ayant un coût non négligeable et ne détectant qu'un nombre de cibles limitées. Le panel commercial GeneXpert Carba-R assay<sup>®</sup> détecte les OXA 48 like (OXA-48, OXA-162, OXA-163, OXA-204, OXA-181, OXA-232), les VIM, les NDM, les KPC et IMP (IMP-1, IMP-3, IMP-6, IMP-25, IMP-30) : il existe des faux positifs à KPC, sa sensibilité a été évaluée à 94 % en étant réalisé directement sur prélèvement type écouvillon rectal et le résultat est obtenu en moins de 3 heures, le rendant adapté à un screening efficient des patients en cas d'épidémie (101). La sensibilité a été évaluée à 100 % lorsque la recherche est réalisée sur colonies (102).

## 4. Supports génétiques de la résistance aux antibiotiques

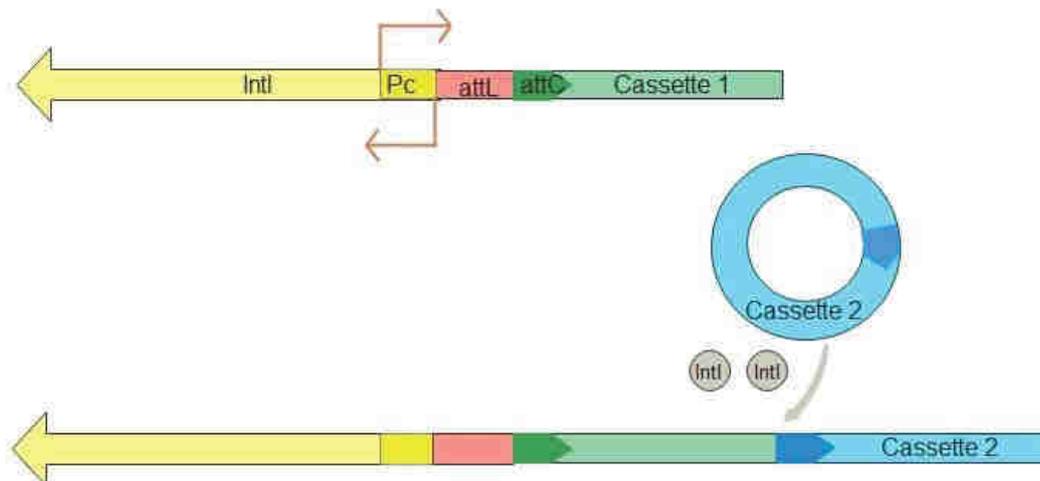
### 4.1. Les intégrons

Les intégrons sont des supports génétiques qui permettent l'acquisition, le stockage, le réarrangement et l'expression de gènes contenus dans des cassettes.

#### 4.1.1. Structure d'un intégron

Les cassettes sont des structures génétiques qui portent un gène sans promoteur, notamment des gènes de résistance aux antibiotiques, et un site de recombinaison attC. Elles ne sont pas capables de se répliquer. Sous forme libre, elles se présentent sous forme circulaire.

Les intégrons ont une structure commune : un gène *intI* codant pour une intégrase qui, en reconnaissant attC et attL, intègre ou excise les cassettes ; un site de recombinaison attL ; un promoteur  $P_c$  situé entre les deux qui contrôle l'expression des cassettes. En général, la recombinaison entre un site attL et attC catalysée par l'intégrase permet l'insertion d'une cassette ; la recombinaison entre 2 sites attC son excision. L'intégron peut porter un grand nombre de cassettes qui sont toutes insérées dans le même sens (Figure 6).



**Figure 6** Structure schématique d'un intégron de classe 1. *IntI* : Intégrase,  $P_c$  : promoteur, attL et attC : sites de recombinaison.

### 4.1.2. Classification

On distingue les intégrons mobiles, localisés sur des éléments mobiles d'ADN comme les plasmides ou transposons et pouvant porter 2 à 8 cassettes, des super-intégrons qui sont portés par le chromosome, sont non mobilisables et peuvent porter des centaines de cassettes.

Les intégrons mobiles sont répartis en 5 classes en fonction de la séquence de leur intégrase. Les intégrons de classe 1 à 3 sont les plus impliqués dans la résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans les intégrons de classe 1, le promoteur Pc est intégré dans la séquence de l'intégrase (103).

### 4.1.3. Régulation de l'expression des cassettes

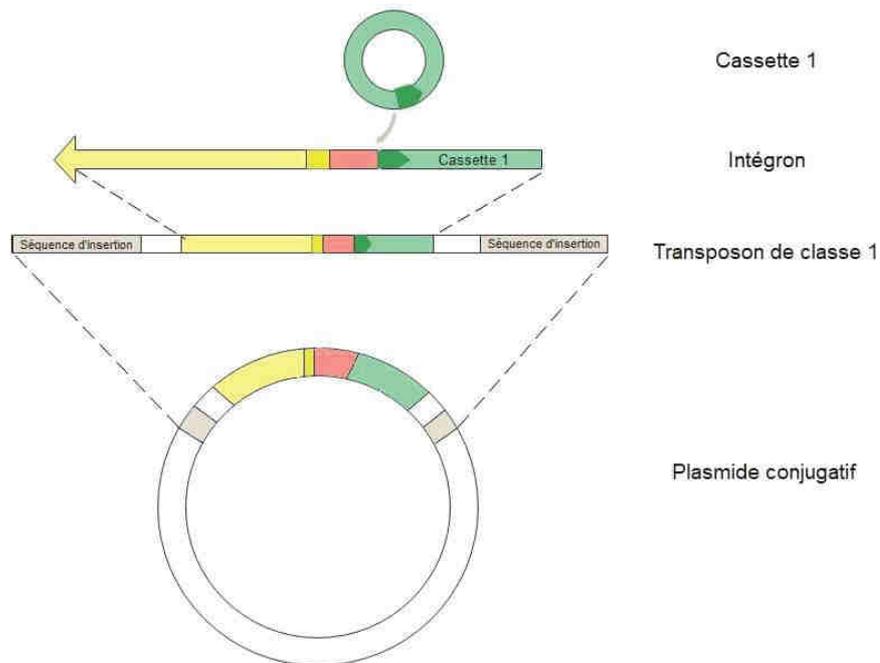
La force du promoteur est inversement corrélée à l'activité de l'intégrase. Autrement dit, s'il s'agit d'un promoteur fort, l'intégrase aura une faible activité d'intégration ou d'excision de cassette (104). Plus une cassette est proche du promoteur, plus elle est exprimée. Les cassettes peuvent être réarrangées par excision (105).

L'expression du gène de l'intégrase est inhibée par le répresseur LexA. Le système SOS qui peut être activé par l'exposition à certains antibiotiques notamment les bêta-lactamines et fluoroquinolones, induit un autoclivage de LexA et ainsi l'expression de l'intégrase (106).

Plus de 130 cassettes portant des gènes de résistance aux antibiotiques (aminosides, chloramphénicol bêta-lactamines, fluoroquinolones, fosfomycine, rifampicine, triméthoprime...) ont été identifiées. La plupart de ces cassettes sont portées par des intégrons de classe 1 (107).

## 4.2. Les éléments génétiques mobiles

Les éléments génétiques mobiles sont des plateformes génétiques codant pour des enzymes ou protéines permettant le transfert d'ADN à l'intérieur de la bactérie et entre bactéries (Figure 7).



**Figure 7 Représentation intégrée des intégrons et principaux éléments génétiques mobiles impliqués dans l'antibiorésistance**

### 4.2.1. Les éléments transposables

Ils permettent le transfert d'ADN à l'intérieur de la cellule. Les séquences d'insertion (IS pour insertion sequences) sont les éléments transposables les plus simples. Ce sont des fragments d'ADN de moins de 2500 paires de bases codant uniquement pour les protéines nécessaires à la transposition soit une transposase et sa protéine régulatrice. La région codante est encadrée par des séquences répétées.

Les transposons portent en plus des gènes à transférer. La classification historique distinguait deux classes de transposons : Les transposons de classe I formés de la séquence

codante d'intérêt entourée par 2 séquences d'insertion et les transposons de classe II formés par la séquence codante d'intérêt et un gène de transposase avec ses gènes de régulation flanqué par des séquences répétées.

Les transposons peuvent s'intégrer à un plasmide, à un phage ou à un élément conjugatif intégratif pour être transféré à une autre cellule (108).

#### 4.2.2. Les plasmides

Un plasmide est un support génétique distinct du chromosome bactérien et plus petit que ce dernier. Il est le plus souvent circulaire super-enroulé et il est capable d'autoréplication. Les gènes qu'ils portent ne sont pas essentiels aux fonctions cellulaires de la bactérie. Les gènes peuvent être regroupés en modules : un module de gènes permettant de contrôler la réplication du plasmide et le nombre de copies du plasmide ; un module de gènes assurant la stabilité du plasmide en empêchant sa dégradation enzymatique ou l'intégration anarchique d'ADN étranger ; un module de gènes permettant d'assurer la conjugaison et un module adaptatif comportant par exemple des gènes de virulence ou de résistance aux antibiotiques.

Un plasmide qui porte peu ou pas de gènes, autres que ceux nécessaire à sa réplication et stabilité, est dit cryptique. Deux plasmides possédant le même mécanisme de réplication ne peuvent coexister au sein d'une même cellule et sont dits « incompatibles » (108,109). La classification des plasmides repose sur la notion de groupes d'incompatibilité (Inc).

Six principales familles sont impliquées dans la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries : IncF, IncA/C, IncI, IncHI, IncN et Inc L/M.

#### 4.2.3. Les éléments conjugatifs intégratifs

Les éléments conjugatifs et intégratifs (ICE) sont des éléments génétiques chromosomiques qui se circularisent après auto-excision et sont transférables par conjugaison pour ensuite s'intégrer dans le chromosome de la bactérie réceptrice (110).

### 4.3. Transfert d'ADN

Chez les procaryotes, le transfert d'ADN entre cellules peut se faire par 3 processus : la transformation, la conjugaison et la transduction. La transposition désigne la mobilisation de matériel génétique à l'intérieur même de la cellule.

#### 4.3.1. Transformation et transduction

La transformation dite naturelle n'est possible que pour 1 % des espèces bactériennes connues et consiste en la captation d'ADN libre par une bactérie dite compétente, c'est-à-dire dont le chromosome bactérien code les protéines nécessaires à ce processus. Cet ADN capté sera intégré au chromosome bactérien, intégré à un plasmide existant ou circularisé en plasmide. Elle est par exemple à l'origine du phénotype de sensibilité diminuée aux pénicillines chez *S. pneumoniae*.

La transduction fait appel pour le transfert de matériel génétique à un bactériophage, c'est-à-dire un virus capable spécifiquement d'infecter une bactérie.

#### 4.3.2. Conjugaison

A l'opposé des 2 phénomènes précédents, le phénomène de conjugaison nécessite un support génétique capable d'autoréplication comme un plasmide ou un ICE.

La première étape de la conjugaison consiste en l'établissement d'un contact entre la bactérie donneuse et la bactérie receveuse. La bactérie donneuse synthétise un appareil de sécrétion de type IV qui produit des filaments appelés pili de conjugaison, qui vont se connecter à la bactérie réceptrice puis se rétracter pour rapprocher les deux bactéries et former un pore de transfert. Les appareils de sécrétion de type IV sont des structures bactériennes qui permettent le transfert de macromolécule à travers la membrane d'une cellule réceptrice : ces macromolécules peuvent être par exemple de l'ADN transféré à une autre bactérie ou des toxines

délivrées à une cellule de l'hôte. Les pili ont des morphologies variables qui participent à déterminer la nature de la bactérie réceptrice.

Dans un deuxième temps, une enzyme appelée relaxase réalise une coupure simple brin au niveau de l'ADN plasmidique pour le désenrouler, puis un complexe appelé relaxosome constitué d'un des brins d'ADN et de différentes enzymes se forme. Une protéine permet l'amarrage du complexe à l'appareil de sécrétion pour finalement permettre le transfert d'ADN à la cellule réceptrice. Tous les plasmides portent les gènes codant pour le système d'apprêtage de l'ADN et le résistome, mais seuls les plasmides conjugatifs portent les gènes codant pour les pili. Les plasmides mobilisables profitent des pili codés par les plasmides conjugatifs (108,109).

#### 4.4. Support génétique des carbapénémases

##### 4.4.1. Carbapénémases IMP et VIM

Les gènes IMP et VIM sont portés par des intégrons essentiellement de classe 1. De nombreux autres gènes de résistance portés par ces intégrons notamment des aminosides acétyl-transférases ou adénylyl-transférase. Ces intégrons sont portés par des transposons divers eux-mêmes portés par des plasmides appartenant à différentes familles, notamment les familles IncN or IncFI/FII pour les variants VIM (111,112).

##### 4.4.2. Carbapénémases NDM

Le gène NDM-1 est porté par des plasmides appartenant à différentes familles notamment IncA/C, IncF, IncL/M et IncHI1B. Ces plasmides portent fréquemment de multiples gènes de résistance notamment des BLSE ou des gènes de résistance aux aminosides. Ce gène n'est pas porté par un plasmide ou transposon spécifique et aucun clone n'est particulièrement impliqué dans la dissémination mondiale (59).

#### 4.4.3. Carbapénémases OXA-48

Le gène OXA-48 est porté par un transposon de classe 1, Tn 1999 et ses variants, lui-même intégré à un plasmide de la famille des IncL/M, le plus fréquent étant le plasmide pOXA-48a.

Contrairement à ce qui est observé pour d'autres carbapénémases comme les NDM, ce plasmide ne porte pas d'autre gène de résistance. Il est responsable d'un transfert inter-espèce au sein des entérobactéries. L'essentiel de la dissémination mondiale des OXA-48 est imputable à ce plasmide hyperconjugatif qui se transfère 50 fois plus vite que les plasmides de la même famille portant le gène NDM.

Des épidémies liées à un clone d'une espèce donnée ont été rapportées mais on n'a pas assisté à la dissémination mondiale d'un seul clone comme pour KPC-2 (64).

#### 4.4.4. Carbapénémases KPC

Le gène KPC est porté par un transposon de classe 2, le Tn4401, qui est porté par une variété de plasmides. En revanche, la dissémination mondiale des KPC a la particularité d'être imputable principalement à un clone de *K. pneumoniae*, le clone ST258 (76).

#### 4.4.5. Dissémination à des bactéries communautaires

La dissémination de ces plasmides portant des carbapénémases, notamment des NDM et OXA-48 like à *E. coli*, est préoccupante de part le caractère communautaire de cette bactérie. Elle est heureusement pour l'instant très rare chez *Proteus sp*, mais préoccupante de part la résistance naturelle de *P. vulgaris* et *P. mirabilis* à la colimycine et à la tigécycline (110)

#### 4.4.6. Plasmide et virulence

Dans un modèle de bactériémie chez la souris immunocompétente, le clone ST258 de *K. pneumoniae* KPC montrait une faible virulence contrairement aux souches sauvages (113). Une

explication serait que les plasmides impactent la physiologie bactérienne notamment par l'énergie utilisée pour leur réparation, réplication et traduction, mais également par machinerie cellulaire notamment le ribosome et les substrats notamment les acides aminés qui sont empruntés à la bactérie. On pourrait donc penser qu'en l'absence de pression de sélection, ces plasmides soient facilement perdus au sein d'une population bactérienne alors qu'en réalité ils sont transmis sur de nombreuses générations, c'est le paradoxe plasmidique. Il pourrait s'expliquer par une coadaptation de la bactérie et de son plasmide pour diminuer le coût lié à la présence de ce dernier, notamment par diminution de la capacité conjugative du plasmide, diminution de l'expression de ces gènes ou perte de gènes plasmidiques accessoires. Au total, l'altération de la « fitness » bactérienne liée à la présence du plasmide pourrait donc être considérablement réduite (114).

## 5. Diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases

En Inde, des souches produisant une NDM-1 sont isolées des eaux usées et des eaux du robinet à New-Dehli suggérant une diffusion communautaire de cette carbapénémase (47). Le variant GES-5 a été retrouvé dans des eaux environnementales en Amérique du Sud (79).

Dans les pays développés, la transmission des EPC se fait essentiellement par les mains des soignants et par l'environnement contaminé. Lerner et al. ont retrouvé que les principaux éléments de l'environnement contaminés étaient la surface du lit, la tablette et la pompe à perfusion. Il a été montré que les géloses contact étaient, hormis sur des surfaces non planes comme les oreillers, plus sensibles que l'écouvillonnage des surfaces pour la détection des contaminations environnementales malgré un enrichissement dans un bouillon BHI et une surface prélevée plus large par ces derniers. Le taux de recontamination de l'environnement est rapide, puisque que 4h après changement de la literie et des vêtements du patient, un nombre

élevé de prélèvements environnementaux était positif bien qu'à un taux moindre que le matin avant changement (115).

Parmi les patients colonisés, certains qualifiés de « super spreader » sont responsables de la majorité des colonisations environnementales. Ainsi, dans une étude du même auteur portant sur 34 patients colonisés dans 2 services médecins internes, 80% des contaminations environnementales retrouvées étaient imputables à 20% des patients, mais la charge rectale en EPC était imparfaitement corrélée au niveau de contamination environnementale, même si elle était le plus souvent élevée chez les « super spreader » (116). Dans une étude menée dans une unité de chirurgie en Grèce où seulement 21% des soignants respectaient les mesures d'hygiène des mains, le taux de reproduction de base était supérieur à 1 atteignant parfois 2 à certaines périodes, ce qui signifie qu'un patient colonisé pouvait générer jusqu'à 2 cas secondaires de colonisation. Un modèle mathématique a évalué que 50% de compliance aux mesures d'hygiène des mains serait nécessaire pour contrôler la transmission. Une réduction de 40% de la consommation d'antibiotiques serait nécessaire pour montrer un bénéfice dans la réduction de la transmission ce qui est en pratique inatteignable (117).

Une étude italienne de la Fauci et al. a évalué le manuportage de BMR et BHRé par les soignants de différents services (réanimation, chirurgie, médecine conventionnelle) et retrouvé que 3,95% des soignants avaient leurs mains contaminées à entérobactéries dont 67% d'entérobactéries multi-résistantes incluant des résistances aux carbapénèmes (pas de typage moléculaire réalisé). Une contamination environnementale importante était retrouvée avec 13% de prélèvements environnementaux positifs à entérobactéries (118).

## 6. Options thérapeutiques

On ne présentera ici que l'intérêt des différentes molécules dans la prise en charge des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases. Certaines ont également une indication dans le traitement des infections à bacilles gram négatifs non fermentant multi-résistants.

### 6.1. Les bêta-lactamines

#### 6.1.1. Les carbapénèmes

##### 6.1.1.1. Apport des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La stabilité du Méropénème après reconstitution est variable selon les génériques. Il est plus stable à 25°C qu'à 30°C et plus stable à une concentration de 1g/48mL (minimum 8h) que 2g/48mL (5h). (119,120)

La méthode de simulation de Monte-Carlo a évalué que la cible PK/PD de >50 % du temps au-dessus de la CMI était atteignable pour 80 % des souches avec une CMI jusqu'à 8mg/L à condition d'administrer le méropénème en perfusion prolongée sur 3h à raison de 2g toutes les 8 heures (121). Ce schéma posologique permet d'obtenir les concentrations les plus élevées d'antibiotique dans le liquide alvéolaire et des taux plasmatiques > 4 fois la CMI >40 % du temps pour des CMI jusqu'à 2mg/L (122). Une méta-analyse de Yu et al. de 6 études randomisées et 4 études observationnelles retrouve un taux de succès clinique plus élevé et une réduction de la mortalité en cas d'utilisation du méropénème en perfusion prolongée dans les infections sévères (123).

##### 6.1.1.2. Traitement par carbapénème des infections à EPC

Une revue de la littérature par Daikos et al. retrouve 69 % de succès clinique (32 patients retenus) pour des CMI jusqu'à 4mg/L. Les souches productrices de métallo-bêta-lactamases type VIM ou IMP restent fréquemment sensibles au méropénème, ce qui n'est pas le cas de la

plupart des souches productrices de NDM (124). La même équipe a montré dans une étude rétrospective sur le traitement des bactériémies à *K. pneumoniae* EPC (79,5 % de KPC-2 ; 20,5 % de VIM) qu'une association d'antibiotiques réduisait significativement la mortalité, particulièrement en cas d'association comportant un carbapénème. La mortalité était la plus faible lorsque la CMI aux carbapénèmes était  $\leq 8$ mg/L (125). A noter que les 23 % de malades sous colimycine dans l'étude n'ont pas bénéficié de dose de charge comme recommandé actuellement et que la sensibilité à la tigécycline utilisée chez 10,4% des malades en association était évaluée avec l'ancien break-point (125). Ce bénéfice est également retrouvé dans une étude rétrospective italienne mais l'effectif de patients sous carbapénèmes était faible (126).

En revanche, une étude randomisée n'a pas retrouvé de bénéfice à l'adjonction de méropénème à la colimycine dans le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes mais la CMI au Méropénème était  $> 8$ mg/L pour 97% des souches (127).

#### 6.1.1.3. Stratégie du double carbapénème

Les souches productrices d'une KPC ont fréquemment des CMI très élevées aux carbapénèmes. L'analyse de 42 souches américaines a par exemple retrouvé des CMI<sub>50</sub> à 4mg/L et CMI<sub>90</sub> à 64mg/L pour l'imipénème et le méropénème. In vitro, les KPC hydrolysent néanmoins davantage l'ertapénème et il a été montré que l'association de l'ertapénème au méropénème permettait de restaurer la bactéricidie du méropénème pour des CMI au méropénème jusqu'à 128mg/L (128).

Une étude rétrospective comparant la stratégie des doubles carbapénèmes à un traitement standard dans les infections à KPC retrouve une réduction de la mortalité à 28 jours sous ertapénème-méropénème en analyse multivariée, mais les carbapénèmes étaient associés à une 3<sup>ème</sup> molécule dans 72 % des cas et plus de 50 % des patients présentaient une pneumopathie. A 90 jours le bénéfice en survie n'était pas retrouvé (129).

Avec la commercialisation des nouvelles bêta-lactamases, ce schéma thérapeutique perd sans doute de son intérêt.

### 6.1.2. Les céphalosporines

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération ne sont pas hydrolysées par les carbapénémases de type OXA-48 like. Elles peuvent donc constituer une option thérapeutique. Néanmoins la résistance est fréquente par co-production d'une BLSE ou d'une CHN. Elles peuvent également être actives in vitro sur certaines souches produisant des métallo-bêta-lactamases à faible niveau.

Dans un modèle murin de péritonite à OXA-48, où l'effet de l'administration d'une dose de bêta-lactamine sur la mortalité était évalué, seule la ceftazidime a montré un bénéfice (130).

Les données chez l'homme sont peu nombreuses : Un cas d'endométrite du post-partum et de pneumopathie néo-natale à *K. pneumoniae* OXA-48 dans un contexte de grossesse suivie en Turquie a été traité avec succès par l'association cefotaxime-amikacine (131). Une infection de cathéter central à *E. Coli* OXA-48 chez une patiente prise en charge à Tel Aviv pour une leucémie aigüe lymphoblastique a été traité par cefotaxime-colimycine (132). Escola-Vergé et al. rapportent 3 patients, 2 cas de bactériémie à *K. pneumoniae* OXA-48 traités par Cefepime en association et 1 cas de pyélonéphrite à *K. pneumoniae* traité par Ceftazidime en monothérapie (133).

Une étude rétrospective a comparé le traitement des bactériémies à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par céfépime par rapport aux autres traitements disponibles. Seules 13 % des souches étaient productrices d'une carbapénémase (9 souches d'IMP, 6 souches d'OXA-48). La mortalité ne différait pas significativement y compris en cas de production d'une carbapénémase (134).

## 6.2. La colistine

La colistine est un polypeptide cationique, qui en interagissant avec le lipide A du LPS qui est chargé négativement, déstabilise la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Elle inhibe aussi des enzymes de la chaîne respiratoire situées sur la membrane cytoplasmique. Certaines entérobactéries (*Proteus sp.*, *Morganella morganii*, *Providencia sp.* et *Serratia marcescens*) sont intrinsèquement résistantes à la colistine par présence de groupes cationiques sur leur LPS qui empêche la liaison de la colistine (135).

Les principaux mécanismes de résistance acquise à la colistine sont chromosomiques et responsables d'une modification du LPS. Le gène *mcr1* de support plasmidique qui est responsable d'une modification du lipide A du LPS a été isolé en Chine en 2011. La prévalence de la résistance chromosomique à la colimycine chez les souches de *K. pneumoniae* et *E. cloacae* productrices de carbapénémases en France a été estimée à 6,2 et 7,7 % (136). Un portage rectal d'une souche d'*E. Coli* productrice d'une KPC-23, d'une OXA 48 et porteuse du gène *mcr1* a été identifié en 2017 chez un patient transféré d'un hôpital portugais (137).

La plupart des données sur l'utilisation de la colistine dans le traitement des infections à EPC proviennent d'études observationnelles. Une méta-analyse en 2017 n'a pas pu conclure au bénéfice ou non à l'utilisation de la colimycine en association (138). L'adjonction de colimycine à une antibiothérapie intraveineuse efficace dans le traitement des pneumopathies graves à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes associées aux soins n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité dans une étude rétrospective de Feng et al. (139). Dans l'étude rétrospective de Van Duin et al., comparant la ceftazidime-avibactam à la colistine dans le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (majoritairement des souches KPC), la colistine était utilisée dans 94 % des cas en association et son utilisation était associée à une probabilité plus élevée de néphrotoxicité (140). Enfin, dans une étude randomisée contrôlée comparant la colistine en monothérapie à la colistine associée au

méropénème dans le traitement d'infections à bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes, le taux d'échec clinique à 14 jours était supérieur à 75 %, mais plus de 75 % des souches étaient des *Acinetobacter baumannii* (127).

### 6.3. Les cyclines

#### 6.3.1. Tigécycline

Une méta-analyse de Ni et al. portant sur 12 études avec 1013 patients présentant des infections à EPC ne retrouve pas de différence de mortalité entre le bras tigécycline et le bras contrôle. Cette méta-analyse présente de nombreuses limites, notamment la fréquente utilisation de tigécycline en association, une majorité d'études rétrospectives, une majorité de bactériémies, l'hétérogénéité des bras contrôles, une surreprésentation des KPC et l'ancienneté de la méta-analyse qui est préalable à la révision des break-points de la tigécycline (141).

Une étude rétrospective grecque de 2019 évaluant la tigécycline en monothérapie dans les bactériémies à EPC ne retrouve pas de différence de mortalité entre le bras tigécycline et le bras contrôle. 74% des patients du bras contrôle était traité par colistine en monothérapie. En revanche dans le groupe où la tigécycline a été utilisée sur des souches avec une CMI entre 0,75 et 2mg/L (ancien break-point de l'EUCAST), la mortalité des patients rejoint celle du groupe de patients qui ne sont pas couverts par une antibiothérapie efficace. Les limites de cette étude sont à nouveau la surreprésentation des KPC, l'hétérogénéité du bras traitement standard et le faible effectif du groupe traité par tigécycline pour des souches avec une CMI  $\leq 0,5$ mg/L (142).

L'utilisation de la tigécycline est limitée par son caractère bactériostatique et sa pharmacocinétique avec une décroissance rapide des concentrations sériques au profit d'une excellente diffusion intra-abdominale et une diffusion plus limitée au niveau pulmonaire (143). Par ailleurs, un effet inoculum a été rapporté qui pourrait limiter son utilisation en monothérapie en cas d'inoculum bactérien élevé. Une étude de PK/PD in vitro suggère que son utilisation à

forte dose (100mg toutes les 12 heures après une dose de charge de 200mg) permet d'atteindre des concentrations pulmonaires suffisantes pour des CMI jusqu'à 0,5mg/L, mais que dans le cadre de bactériémie, le paramètre AUC/CMI ne peut être satisfait que pour des CMI jusqu'à 0,125mg/L (144).

La tigécycline est majoritairement éliminée au niveau biliaire limitant sa diffusion urinaire et l'expérience dans son utilisation dans les infections urinaires se limite surtout à des cas cliniques. Certains auteurs proposent son utilisation en une administration par jour au vue de sa demi-vie de 42h et son caractère concentration dépendant, en cas de recours à une dose de charge (145). Une tendance à davantage d'effets indésirables digestifs est observée en cas d'utilisation de la tigécycline à forte posologie (146).

### 6.3.2. Eravacycline

L'éravacycline est une nouvelle tétracycline dont les chaînes latérales des carbones en C7 et C9 du noyau tétracycline ont été modifiées pour échapper aux mécanismes de résistances usuels que sont l'efflux et la protection ribosomale (inhibition de la fixation sur le site ribosomal), avec notamment un atome de Fluor en C7.

L'essai de phase III IGNITE-1 a démontré la non-infériorité de l'Eravacycline par rapport à l'Ertapénème dans les infections intra-abdominales compliquées, mais aucune souche productrice de carbapénémase n'a été documentée (147). Malgré des données précliniques suggérant une bonne diffusion dans les parenchymes prostatiques et rénaux, la non-infériorité à la levofloxacine dans les infections urinaires compliquées n'a pas pu être démontrée dans l'essai IGNITE-2 qui n'a pas été publié. L'éravacycline (Xerava®) a une AMM européenne et américaine pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées. La posologie est de 1mg/kg sur 1h toutes les 12h.

Dans une étude évaluant l'activité in vitro de l'éravacycline sur 190 souches d'EPC, les CMI<sub>90</sub> à l'éravacycline étaient en moyenne 2 fois plus élevées chez les entérobactéries productrices d'une carbapénémase mais également au moins 2 fois inférieures à celles de la tigécycline. En tenant compte du breakpoint à 0,5mg/L du CASFM et de l'EUCAST en vigueur depuis 2019, 71 % des 42 souches NDM (dont 5 résistantes à la tigécycline), 73 % des 45 souches KPC (dont 11 résistantes à la tigécycline) et 79,5 % des 44 souches OXA-48 (dont 6 souches résistantes à la tigécycline) étaient sensibles à l'éravacycline (148). Ces résultats ne sont pas retrouvés dans une autre étude chinoise où seulement 2 des 110 souches testées (8 VIM, 1 NDM, KPC pour les autres) étaient sensibles à l'éravacycline (149).

Aucun cas d'infection à EPC traité par éravacycline n'a été rapporté pour l'instant, mais cette nouvelle molécule pourrait représenter un traitement de dernier recours de certaines infections à EPC.

#### 6.4. Les aminosides

Les intégrons portant les carbapénémases portent fréquemment des gènes codant pour des enzymes modificateuses des aminosides (les amino-glycosides acétyl-transférases, nucléotidyl-transférases et phospho-transférases) à l'origine de fréquentes résistances à l'amikacine et à la gentamicine chez les EPC (111,112,150).

La plazomicine (Zemdri®) est un nouvel aminoside qui a été conçu pour résister aux enzymes de modification des aminosides (151). Elle a obtenu une AMM de la FDA pour le traitement des infections urinaires compliquées après une étude de phase III ayant démontré sa non-infériorité au méropénème (152). Le laboratoire a retiré sa demande européenne d'AMM pour motifs pharmaco-économiques.

Castanheira et al. ont montré que la plazomicine était active sur les bactéries produisant des enzymes de modifications des aminosides (incluant des entérobactéries) sauf 1,4% des

isolats qui étaient résistants par production de rRNA 16S méthyl-transférases, qui est une enzyme de modification de la cible ribosomale des aminosides (151).

Dans une étude brésilienne portant sur 499 souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases, 50 % des souches d'EPC (majoritairement des KPC) étaient sensibles à l'amikacine, 18 % à la gentamicine, contre 84 % des isolats sensibles à la plazomicine (en tenant compte du break-point actuel à 2mg/L de la FDA) (150). Il existe un taux de résistance plus élevé des souches productrices de NDM qui portent souvent sur le même plasmide des rRNA méthyl-transférases (153,154).

Un essai randomisé multicentrique en ouvert a comparé l'adjonction de plazomicine à 15mg/kg/jour ou colimycine à un traitement par méropénème ou tigécycline dans le cadre d'infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, majoritairement par production de carbapénémase type KPC. La majorité des patients étaient bactériémiques, plus de la moitié des malades étaient traités par tigécycline. Malgré un traitement empirique dans le bras plazomicine qui était significativement moins fréquemment actif, il existait une tendance à une diminution de la mortalité dans le bras plazomicine. Les effets indésirables étaient moins fréquents sous plazomicine que sous colistine, en particulier au niveau rénal (155).

Les données peu nombreuses chez l'homme semblent pour l'instant confirmer les résultats des études pré-cliniques qui retrouvaient une moindre néphrotoxicité et toxicité cochléo-vestibulaire de la plazomicine comparée à l'amikacine et la gentamicine. (156)

## 6.5. La fosfomycine

L'utilisation de la fosfomycine dans le traitement des infections à EPC pose principalement trois problèmes.

Premièrement, l'abaissement de 64 à 32 mg/L des break-points de la fosfomycine vis-à-vis des entérobactéries par l'EUCAST en 2019 a multiplié par 3 le nombre souches résistantes

à la fosfomycine. 86,5 % des souches de *K. pneumoniae*, qui est la bactérie la plus fréquemment productrice d'EPC, sont catégorisées résistantes par Farfour et al. qui ont évalué l'impact de ces nouveaux break-points (157). Le break-point de la fosfomycine vis-à-vis des entérobactéries pour un usage oral dans les cystites a été abaissé à 8mg/L dans la version 2021 de l'EUCAST qui limitera encore davantage son utilisation sur *K. pneumoniae*.

Ensuite, il existe un risque non négligeable de sélection de mutants résistants sous fosfomycine particulièrement en cas de monothérapie (158). Il existe néanmoins une discordance entre le taux élevé d'émergence de résistance constaté in vitro et les taux beaucoup plus faibles constatés in vivo (entre 2,3 et 6,7 % sous traitement dans les prélèvements non urinaires à *Klebsiella*, *Proteus* et *Enterobacter*). Le taux de résistance est même relativement stable y compris dans des pays à plus forte utilisation que la France. Les données in vitro montrent que les souches de *K. pneumoniae*, *E. coli* et *P. mirabilis* résistantes à la fosfomycine ont une capacité diminuée d'adhésion aux cellules uro-épithéliales. Chez *E. coli*, il a été montré que les mutations de résistance impactent fortement le métabolisme bactérien ce qui pourrait expliquer le faible taux de mutants observé in vivo. Par exemple, le transporteur glpT, qui explique certaines résistances à la fosfomycine dont il est le système de transport actif, permet normalement l'entrée glycérol-3-phosphate utilisé comme substrat énergétique par la bactérie (159).

Enfin, on dispose de peu de données cliniques sur l'utilisation de la fosfomycine dans le traitement des infections à EPC. Pontikis et al. rapportent l'utilisation de la fosfomycine en association à la tigécycline ou colimycine chez 68 patients présentant des PAVM ou bactériémies à bacilles à Gram négatif multi-résistants dont 41 épisodes à *K. pneumoniae* KPC. Sous réserve que la CMI50 des souches était de 32mg/L (étude parue avant la modification des break-points), la mortalité à 28 jours était de 37,5 %. La fosfomycine était utilisée à très forte posologie (24g/jour à fonction rénale normale). 15,2 % des patients ont présenté une

hypokaliémie sévère sous fosfomycine. Michalopoulos et al. rapportent une série de 11 patients traités par fosfomycine en association. Une résistance sous traitement à la fosfomycine est apparue chez 3 patients (160).

## 6.6. Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases

Les inhibiteurs classiques de bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) sont structurellement des bêta-lactamines. Le clavulanate et le tazobactam sont capables d'inhiber certaines bêta-lactamases de classe A, le tazobactam inhibe également certaines enzymes de classe C et D, mais ils n'inhibent pas suffisamment les carbapénémases pour présenter un intérêt dans le traitement de ces infections. De nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases ont été développés ou sont actuellement en développement. On évoquera ici uniquement les inhibiteurs déjà commercialisés au sein d'associations avec une bêta-lactamine et ceux en phase avancée de développement.

### 6.6.1. Les diazabicyclooctanes

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> classe non bêta-lactamine d'inhibiteur de bêta-lactamase. Après ouverture du cycle de la molécule, celle-ci est stabilisée par des interactions avec les acides aminés autour du site actif de la bêta-lactamase, ce qui n'était pas le cas des inhibiteurs bêta-lactamines. Ces inhibiteurs sont plus efficaces : quand 1 à 5 molécules d'avibactam sont nécessaires pour inhiber une bêta-lactamase, 55 à 214 molécules de tazobactam ou clavulanate seraient nécessaires. Par ailleurs la demi-vie du complexe enzyme substrat est beaucoup plus longue. Enfin, ils ne sont pas inducteurs enzymatiques des enzymes de classe C (161). Ces enzymes inhibent la plupart des bêta-lactamases de classe A et les enzymes de classe C.

Trois diazabicyclooctanes sont actuellement commercialisés au sein d'une association avec une bêta-lactamine :

### 6.6.1.1. L'avibactam

L'avibactam a la particularité d'être libéré par déacétylation du site actif pour pouvoir aller inhiber une autre bêta-lactamase. En plus d'être inhibiteur des carbapénémases de classe A (KPC, GES), ils inhibent les enzymes de classe D, notamment OXA48 et OXA23, mais de manière moins efficiente. Il n'inhibe pas les enzymes de classe B type NDM, VIM et IMP (162).

#### 6.6.1.1.1. Ceftazidime-avibactam

Il a été commercialisé en association à la ceftazidime depuis 2015. L'efficacité du ceftazidime-avibactam (Zavicefta®) dans les infections à EPC OXA48 repose sur le principe que la ceftazidime est un mauvais substrat des enzymes de classe D, mais que son activité sur ces souches est néanmoins fréquemment compromise par la production concomitante d'une BLSE par les souches OXA48, qui pourra être inhibée le plus fréquemment par l'avibactam (163).

Dans une étude rétrospective sur le traitement des bactériémies à *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases, l'utilisation de ceftazidime-avibactam était significativement associée au succès clinique et à la survie des patients. Le nombre de patients sous ceftazidime-avibactam était néanmoins faible (13 sur 109) et 97 % des carbapénémases étaient des KPC. Les schémas thérapeutiques comportant un aminoside et/ou de la colimycine étaient significativement associés à une néphrotoxicité (164). Cette supériorité du ceftazidime-avibactam en terme de succès clinique et survie pour le traitement des infections à KPC a été retrouvée dans d'autres études rétrospectives notamment en comparaison à la colimycine (140) ou dans une cohorte italienne de 138 patients chez qui le Zavicefta® avait été délivré à titre compassionnel (165). Une étude rétrospective observationnelle évaluant l'utilisation du ceftazidime-avibactam dans le traitement des infections à KPC chez 577 patients majoritairement bactériémiques l'utilisation de la molécule en association n'impactait pas la

mortalité, en revanche son utilisation en perfusion prolongée sur 3h réduisait significativement la mortalité (166).

Plusieurs mécanismes de résistance au ceftazidime-avibactam ont été décrits. Une souche de *K. pneumoniae* KPC-3 résistante au ceftazidime-avibactam par mutation des porines OmpK35 et OmpK36 associée à une augmentation de l'expression de l'enzyme KPC-3 a été isolée chez un patient jamais exposé à l'antibiotique. Il s'agirait d'un mécanisme de résistance mineur (167).

L'émergence de résistance au ceftazidime-avibactam sous traitement est plus préoccupante. Shields et al rapportent une série de 77 malades traité par ceftazidime-avibactam pour une infection à entérobactérie résistante aux carbapénèmes (dont 58 souches KPC) : Un échec microbiologique a été observé chez 32 % des malades. 32 % de ces échecs étaient liés à l'apparition d'une résistance au ceftazidime-avibactam. Il s'agissait exclusivement de souches de *K. pneumoniae* productrices d'une KPC-3. L'infection pulmonaire et l'épuration extra-rénale étaient significativement associées à l'émergence de cette résistance, probablement en raison de taux plasmatiques insuffisants dans le cas de l'épuration extra-rénale. L'utilisation de la molécule en monothérapie n'était pas un facteur significatif. Cette résistance est provoquée par des mutations de l'enzyme KPC-3. La principale identifiée est la D179Y dans la boucle oméga de KPC-3. Elle est responsable d'une augmentation d'un facteur 30 de l'affinité de la KPC-3 pour la ceftazidime, mais diminue les CMI au méropénème jusqu'à parfois restaurer sa sensibilité (168,169).

#### 6.6.1.1.2. Aztréonam-avibactam

L'association aztréonam-avibactam est une option thérapeutique prometteuse dans le traitement des infections à carbapénamases de classe B. En effet, les enzymes de classe B n'hydrolysent pas l'aztréonam, mais ce dernier est fréquemment dégradé par production d'une sérine bêta-lactamase (BLSE ou CHN) qui pourrait être inhibée par l'avibactam (57,170).

L'évaluation de l'activité de l'association sur 110 souches européennes, asiatiques et latino-américaines de métallo-bêtalactamases (majoritairement des NDM) a retrouvé 100 % de sensibilité avec une CMI maximale à 2mg/L (171). Des résistances à l'aztréonam-avibactam ont néanmoins été rapportées notamment par mutation de la PLP3 associée à une production d'une bêta-lactamase de type AmpC (CMY-42 et dans une moindre mesure CMY-2). Une forte prévalence de cette mutation non synonyme de la PLP3, qui est à l'origine de l'insertion de 4 acides aminés, a été rapportée en Inde (114).

L'association aztréonam-avibactam n'est pas commercialisée à ce jour. Deux études de phase III sont en cours de recrutement, l'une comparant l'aztréonam-avibactam au méropénème plus ou moins colistine dans les infections graves à bacilles à Gram négatif, la seconde comparant l'aztreonam-avibactam au meilleur traitement disponible spécifiquement dans les infections graves à métallo-bêta-lactamases.

Dans l'intervalle, l'association du ceftazidime-avibactam à l'aztreonam a été proposée pour palier à l'absence de commercialisation de l'association. Shaw et al. rapportent son utilisation sur des infections à *K. pneumoniae* productrice d'une NDM, OXA 48 et de la BLSE CTX-M 15 chez 10 patients, dont 5 présentant une bactériémie. Trois patients sont décédés mais de cause non infectieuse. Aux Pays-Bas, la forme intraveineuse de l'aztreonam n'est pas commercialisée et a été reconstituée à partir de la solution pour nébulisation pour traiter avec succès, en association au ceftazidime-avibactam, une bactériémie à point de départ urinaire à *K. pneumoniae* productrice d'une NDM dont le plasmide portait également 5 BLSE (CTX-M 15, OXA-1, OXA-10, SHV-28), une CHN (CMY-6) et des gènes de résistance aux aminosides et fluoroquinolones (172). Cette association a permis également de traiter une bactériémie à *M.morganii* productrice d'une NDM dont le plasmide portait également 2 BLSE et une CHN chez une fillette de 3 ans en aplasie dans un contexte de traitement d'une leucémie aigue lymphoblastique en rechute (173).

### 6.6.1.2. Le relebactam

Le relebactam est structurellement proche de l'avibactam, capable d'inhiber les bêta-lactamases de classe A et C mais pas les enzymes de classe D (163). Il a obtenu une AMM européenne et française (commercialisation depuis janvier 2021) en association à l'imipénème-cilastatine sous le nom commercial de Recarbrio® suite à deux études de phase III, RESTORE-IMI 1 et RESTORE-IMI 2.

Caver et al. ont comparé l'activité du Ceftazidime-Avibactam à celle de l'imipénème-relebactam sur 106 souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases. Les 99 souches de KPC-2 et 3 étaient sensibles à l'imipénème-relebactam, mais 2 étaient résistantes à la Ceftazidime-Avibactam par mutations des porines. L'imipénème-relebactam n'était pas actif sur les souches produisant des OXA-48 like (174). Les mutants porines sont également susceptibles d'impacter la sensibilité des souches à l'imipénème-relebactam (175).

L'essai randomisé contrôlé RESTORE-IMI 1 comparait l'imipénème-relebactam à l'imipénème associée à la colistine dans le traitement des infections à bactéries résistantes à l'imipénème. L'effectif était faible avec 31 patients inclus présentant majoritairement des infections urinaires et pneumopathies dont seulement 4 infections à KPC dans le bras imipénème-relebactam et seulement 2 infections à EPC (1 OXA 48 et 1 KPC) dans le bras imipénème-colimycine ne permettant pas de conclure à l'intérêt de cette nouvelle association dans le traitement des infections à EPC (176). L'essai RESTORE-IMI 2 a comparé l'imipénème-relebactam à la pipéracilline-tazobactam dans le traitement des pneumopathies associées aux soins avec 535 patients randomisés mais avec seulement 3 infections à *K. pneumoniae* OXA-48 par bras et 1 infection à *K. pneumoniae* KPC dans le bras imipénème-relebactam, ne permettant à nouveau pas de tirer de conclusion pour la prise en charge des infections à EPC.

## 6.6.2. Les dérivés de l'acide boronique

### 6.6.2.1. Vaborbactam

Le vaborbactam est le premier dérivé de l'acide boronique commercialisé. Il inhibe les bêta-lactamases de classe A, dont les KPC 2 et KPC 3 ainsi que les bêta-lactamases de classe C. Il n'inhibe pas les enzymes de classe B ou D. L'association méropénème-vaborbactam (Vaborem®) a obtenu une AMM européenne et française après 2 études de phase III, TANGO-1 qui a démontré la non-infériorité méropénème-vaborbactam à la pipéracilline-tazobactam dans les infections urinaires compliquées et TANGO-2.

Hackel et al. ont évalué l'activité du méropénème-vaborbactam sur 991 souches d'entérobactéries productrices de KPC-2 et KPC-3. Seules 2 souches étaient résistantes (177). Des résistances au méropénème-vaborbactam par mutation des porines chez des souches productrices de KPC ont été décrites, mais il n'y pas de résistance rapportée à ce jour par mutation des KPC. Une étude *in vitro* a montré que les mutants résistants étaient sélectionnés en cas d'exposition sub-optimale à l'antibiotique et qu'aucun ne présentait de mutation de la KPC (178). L'activité de l'aztréonam sur des souches de NDM productrices de sérines bêta-lactamases a pu être restaurée *in vitro* par association au méropénème-vaborbactam (170).

L'étude TANGO-2 était une étude prospective randomisée non contrôlée qui comparait le méropénème-vaborbactam (2g-2g sur 3h toutes les 8 heures en cas de fonction rénale normale) au meilleur traitement disponible. L'effectif total était faible (47 patients inclus dans l'analyse en intention de traiter), la majorité des patients inclus présentaient une bactériémie et/ou une infection urinaire compliquée. La plupart des souches étaient productrices d'une KPC (3 souches NDM et 1 souche OXA 48 dans le bras méropénème-vaborbactam). Le taux de succès clinique était significativement plus élevé, y compris dans le sous-groupe de patients immunodéprimés. Le taux de mortalité était significativement diminué en cas de traitement par méropénème-vaborbactam dans le sous-groupe qui excluait les patients en échec

microbiologique préalable à l'inclusion qui étaient significativement plus nombreux dans le bras méropénème-vaborbactam.

Comme pour le ceftazidime-avibactam, des cas d'émergence de mutants résistants sous traitement, ont été rapportés pour le méropénème-vaborbactam, notamment un cas par mutation de la porine OmpK36 (179). Une étude rétrospective a comparé le méropénème-vaborbactam à l'association ceftazidime-avibactam dans le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, incluant pour les souches encore disponibles pour des tests complémentaires, 23 souches produisant une KPC dans le groupe ceftazidime-avibactam et 13 dans le groupe méropénème-vaborbactam : 3 mutants résistants au ceftazidime-avibactam ont été sélectionnés sous traitement dans un contexte de pneumopathie et épuration extra-rénale chez les 3 patients. La différence n'était pas significative à la vue du plus faible nombre de patients traités par Méropénème-Vaborbactam (180).

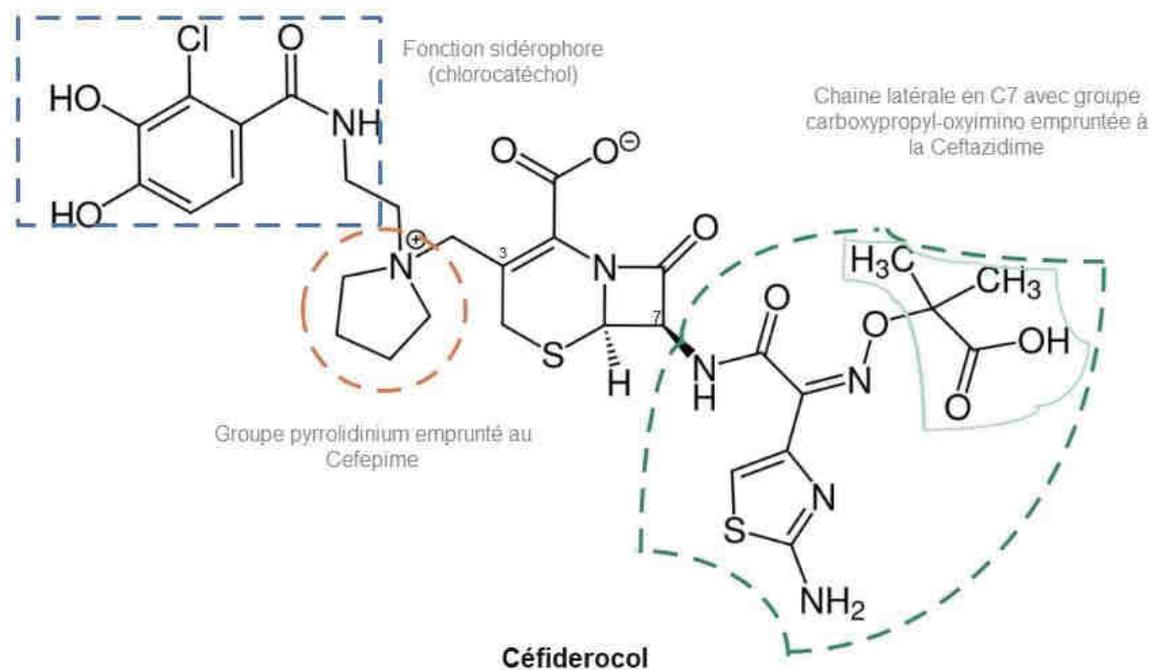
#### 6.6.2.2. Taniborbactam

Le taniborbactam est le premier inhibiteur de bêta-lactamases capable d'inhiber les principales métallo-bêta-lactamases de classe B1 (163). Piccirilli et al. ont montré qu'il permettait de restaurer l'activité du Cefepime sur l'ensemble des souches NDM et VIM testés. En revanche il n'inhibe pas les IMP (181). Il était actif sur 102 souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes dont 60 souches productrices de carbapénémases incluant des OXA-48 like, KPC, NDM et VIM (182).

Un essai clinique de phase III comparant le cefepime-taniborbactam au méropénème dans les infections urinaires compliquées, incluant des infections à souches productrices de métallo-bêta-lactamases, est en cours de recrutement.

## 6.7. Le Céfiderocol

Le Fer est un nutriment indispensable aux bactéries pour la réalisation de réactions d'oxydo-réduction. L'un des processus de captation du fer par les bactéries consiste en la libération de sidérophores qui vont se complexer avec le fer ferrique et pénétrer dans la bactérie par un transporteur. Il existe 3 principaux types de sidérophores, dont ceux dérivés du catéchol qui sont principalement produits par les bactéries.



**Figure 8 - Structure chimique du Céfiderocol**

Le céfiderocol est une nouvelle céphalosporine qui présente plusieurs caractéristiques : Elle présente une chaîne latérale en C3 similaire à celle du céfépime qui lui confère une stabilité vis-à-vis de certaines bêta-lactamases, elle présente une chaîne latérale en C7 similaire à celle de la ceftazidime qui améliore sa pénétration à travers la membrane externe, augmente son activité anti-bactérienne et sa stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases et enfin une chaîne latérale en C3 porte un groupement chloro-catéchol responsable de la fonction sidérophore de la molécule (183) (Figure 8).

Le céfiderocol pénètre donc dans l'espace péri-plasmique non seulement par diffusion passive à travers les porines mais également par les systèmes de transport actif des complexes Fer-Sidérophore ce qui explique son activité sur des souches de bactéries à Gram négatif avec des mutations des porines (184). Par ailleurs, le céfiderocol résiste à l'hydrolyse par de nombreuses bêta-lactamases : il est ainsi actif sur une majorité des souches de KPC et OXA 48-like, sur la majorité des souches productrices d'une OXA23/24 ou d'une GES (185,186). En revanche, il est inconstamment actif sur les souches productrices de NDM avec environ 60 % de souches sensibles dans les études in vitro. Les souches résistantes in vitro au céfiderocol rapportées à ce jour présentent des mutations dans le système de captation du fer et n'affectent pas la sensibilité à la ceftazidime. A noter que le céfiderocol n'est pas actif sur les bactéries à Gram positif et a une mauvaise activité sur la plupart des bactéries anaérobies. En revanche, il n'est que faible inducteur des bêta-lactamases de type AmpC (185,186).

Le céfiderocol (Fetroja®) a une AMM française depuis juin 2020. Il a démontré sa non-infériorité à l'imipénème-cilastatine dans le traitement des infections urinaires compliquées à bactéries à Gram négatif à l'exclusion des souches productrices de carbapénémases et une non- infériorité au méropénème dans le traitement des pneumopathies associées aux soins dans une étude de phase III (187). A noter que 19 % des souches dans le bras méropénème présentaient des CMI>8mg/L au méropénème, principalement des souches d'*A.baumannii* (188).

Plusieurs cas d'utilisation du céfiderocol en vie réelle ont été rapportés notamment pour le traitement en association à de la colimycine d'une gangrène du pied avec bactériémie à *K. pneumoniae* NDM BLSE chez un patient de 83 ans au retour du Bangladesh (189).

L'étude CREDIBLE-CR est une étude randomisée comparant le céfiderocol au meilleur traitement disponible dans les bactériémies, infections urinaires et pneumopathies à bacilles gram négatifs résistants aux carbapénèmes. Le céfiderocol pouvait être utilisé en association à

l'exclusion de la colimycine. Si le taux de succès clinique était similaire, un nombre plus élevé de décès était retrouvé dans le bras céfiderocol. Dans l'analyse en sous-groupe, ce sur-risque était retrouvé pour les bactériémies et pneumopathies. Ce sur-risque était principalement retrouvé dans les infections à *Acinetobacter baumannii*. Néanmoins, les patients présentant une infection à *A. baumannii* dans le bras céfiderocol était davantage en choc septique, en insuffisance rénale aigue et pris en charge en réanimation que dans l'autre bras de traitement (190). Une étude de phase III australienne comparant le céfiderocol au meilleur traitement disponible pour la prise en charge des bactériémies à bacilles à Gram négatif associées aux soins est en cours de recrutement et permettra peut-être de clarifier la place du céfiderocol dans le traitement des bactériémies à bacilles à Gram négatif multi-résistants.

	<b>KPC</b>	<b>VIM</b>	<b>NDM</b>	<b>OXA-48</b>
<b>Ceftazidime-Avibactam</b>				
<b>Méropénème-Vaborbactam</b>				
<b>Imipénème-Relebactam</b>				
<b>Céfépime-Taniborbactam</b>				
<b>Aztréonam-Avibactam</b>				
<b>Céfidérocol</b>				

Molécules déjà commercialisées. Molécules en essai clinique de phase III

**Tableau 2 Synthèse du spectre d'activité sur les principales carbapénémases des nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases et du céfiderocol**

## 6.8. Associations d'antibiotiques

Une étude rétrospective multicentrique internationale conduite par Gutiérrez-Gutiérrez portant sur 343 patients présentant une bactériémie à EPC (74 % de KPC) a retrouvé une diminution de la mortalité en cas d'utilisation d'une association d'antibiotiques chez les patients à haut risque de mortalité stratifié sur la base du score INCREMENT-CPE. Le score

INCREMENT-CPE est un score pronostic développé spécifiquement pour prédire la mortalité dans les bactériémies à EPC validé dans plusieurs cohortes et avec des performances équivalentes au score de Pitt ou au score SOFA (191). Néanmoins, les combinaisons utilisées étaient très hétérogènes, 34 % des combinaisons comportaient un aminoside et au moment de l'étude, les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases n'étaient pas commercialisés (192).

Une étude rétrospective multicentrique italienne et une revue de la littérature d'études observationnelles et de cas cliniques ont également retrouvé un bénéfice à une association d'antibiotiques avec néanmoins les mêmes limites : la majorité des souches étaient productrices d'une KPC, les bactériémies étaient surreprésentées, les associations d'antibiotiques étaient très hétérogènes, les nouvelles associations de bêta-lactamines n'étaient pas utilisées et les patients présentaient un risque élevé de mortalité (scores APACHE II ou III moyens > 15) (126,193).

Onorato et al. ont réalisé une méta-analyse portant sur 396 patients issus de 11 études rétrospectives et 3 séries de cas qui n'a montré de différence de mortalité ou d'éradication microbiologique en cas d'utilisation de la ceftazidime-avibactam en association dans le traitement des infections à entérobactéries résistants aux carbapénèmes (198 souches KPC et 102 souches OXA 48). Il n'y a pas eu d'analyse selon site infectieux ou la sévérité (194). Une 2<sup>ème</sup> méta-analyse datée de juillet 2020 portant sur 503 patients incluant 7 essais randomisés et incluant majoritairement des cas de bactériémies à KPC ne retrouve pas non plus de différence de mortalité entre une monothérapie et une utilisation de la ceftazidime-avibactam en association sous réserve d'une absence de stratification sur la sévérité clinique (195).

**Deuxième partie : Etude CARBA-Infections à  
entérobactéries productrices de  
carbapénémases aux Hôpitaux Universitaires de  
Strasbourg entre 2011 et 2020**

## A. Matériel et méthodes

### 1. Schéma général et objectifs

L'étude CARBA est composée de deux sous-études :

- La première étude est une étude observationnelle rétrospective monocentrique portant sur les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). L'objectif principal est la description démographique, clinique et microbiologique de ces infections. L'objectif secondaire est la recherche de facteurs de risque de mortalité.
- La deuxième étude est une étude cas-témoins monocentrique rétrospective portant sur les patients présentant une colonisation rectale à EPC, dont l'objectif principal est la recherche de facteurs de risque d'infection à entérobactéries productrices de carbapénémases en cas de colonisation. L'objectif secondaire est la description microbiologique des infections chez les patients colonisés à EPC.

### 2. Recueil de données

Les patients majeurs hospitalisés au CHU de Strasbourg entre le 1 janvier 2011 et le 31 décembre 2020 présentant un prélèvement microbiologique positif à entérobactérie productrice d'une carbapénémase, identifiée par une recherche positive en biologie moléculaire sur colonies, ont été inclus, Les épisodes infectieux dans les suites ont été relevés sur une période de minimum 6 mois après la détection d'une colonisation à EPC. Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans, l'absence de prise en charge ou suivi au CHU de Strasbourg et les patients ayant exprimé leur opposition à l'étude.

L'identification des prélèvements microbiologiques positifs à EPC a été effectuée à partir du logiciel de gestion du plateau technique de microbiologie des HUS (Glims®).

Les données microbiologiques ont été recueillies à partir de Glims®, les données démographiques et cliniques à partir des logiciels d'aide à la prescription utilisés aux HUS (DxCare® et ICCA®).

### 3. Ethique

L'étude CARBA a reçu un avis favorable du comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg le 24 juin 2021 (Référence CE-2021-78).

### 4. Gestion des prélèvements bactériologiques au plateau technique de microbiologie

Les prélèvements microbiologiques inclus dans le recueil étaient soit des prélèvements à visée diagnostique (hémocultures, ECBU, prélèvements respiratoires, prélèvements peropératoire...) soit des frottis rectaux de dépistage.

#### 4.1. Recherche de portage d'EPC

Lorsqu'une recherche de portage EPC est demandée par un service prescripteur, un ensemencement sur gélose sélective chromID CARBA SMART® (bioMérieux) est réalisé en plus de la gélose sélective des BLSE. Cette recherche spécifique est réalisée notamment lorsqu'un patient est contact d'un cas d'EPC, au retour d'un voyage et à l'admission dans certains services notamment des services de réanimation. En l'absence de demande spécifique de recherche d'EPC, seule une gélose sélective BLSE est ensemencée.

Une 1<sup>ère</sup> lecture est réalisée à 18-24h et une 2<sup>ème</sup> lecture à 48h. En cas de colonies beiges sur gélose BLSE ou gélose biplate CARB/OXA-48, un test à l'oxydase est réalisé pour écarter les bacilles à gram négatif oxydase positif (essentiellement *P. aeruginosa*). En cas de colonies vertes sur gélose biplate CARB et OXA-48, un état frais est réalisé pour écarter un cocci. A partir d'une colonie isolée sur milieu chromogène, une gélose au sang

et des synergies sur milieu MH et OXA 250 (gélose de synergie supplémentée à l'Oxacilline 250mg/L) sont réalisées. Le lendemain, l'identification des colonies est réalisée au spectromètre de masse MALDI-TOF ® (Microflex Brücker) et la pureté des synergies est contrôlée avant interprétation (Figure 9).

En cas de diminution de sensibilité à l'ertapénème ou l'imipénème, détectée par mesure des diamètres d'inhibition, un algorithme adapté de celui du CNR de la résistance aux antibiotiques est appliqué pour écarter une partie des résistances par imperméabilité. L'identification de la carbapénémase est réalisée depuis 2015 par biologie moléculaire avec le panel Xpert Carba-R® sur le système GeneXpert de Cepheid (cf. 1<sup>ère</sup> partie, B. 3.3.3.). Auparavant, l'identification par biologie moléculaire était réalisée par le CNR de l'Antibio-résistance à l'Hôpital Bicêtre.

#### 4.2. Prélèvements cliniques

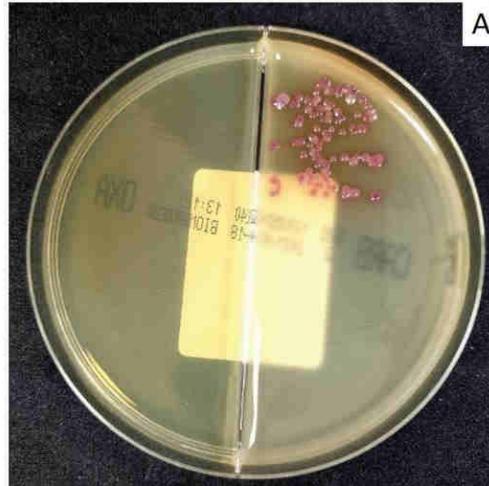
Pour les prélèvements cliniques, l'identification des bactéries est réalisée par spectrométrie de masse.

Les antibiogrammes sur prélèvement urinaire sont réalisés de manière automatisée sur VITEK 2 ® (bioMérieux). En cas de CMI à l'ertapénème estimée à plus de 0,5mg/L, un antibiogramme par diffusion sur gélose Mueller Hinton (MH) est réalisé accompagné d'une gélose OXA 250. Pour les autres prélèvements, l'antibiogramme est réalisé directement par diffusion sur gélose MH. Les breakpoints appliqués sont ceux établis par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie en se basant sur ceux établis par l'EUCAST.

En cas de diminution de sensibilité aux carbapénèmes, l'algorithme adapté du CNR est appliqué suivi d'une éventuelle recherche de carbapénémase par biologie moléculaire.

### J1 : Croissance sur gélose CARB

- Gélose au sang
- Synergie sur gélose MH
- Synergie sur gélose OXA 250



### J2 : Lecture des synergies

+/- tests complémentaires

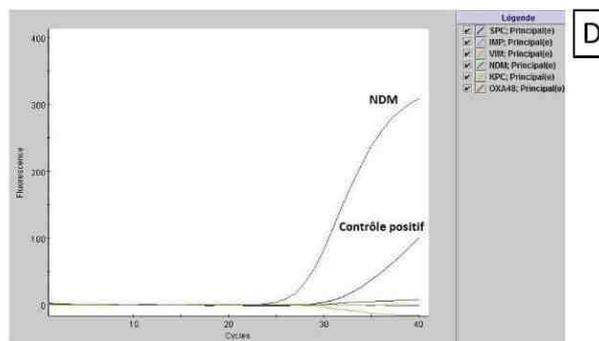
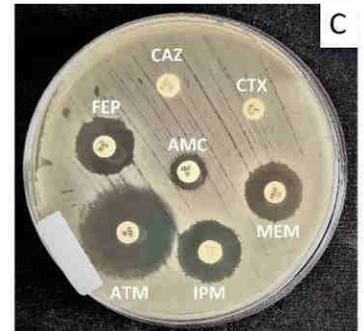
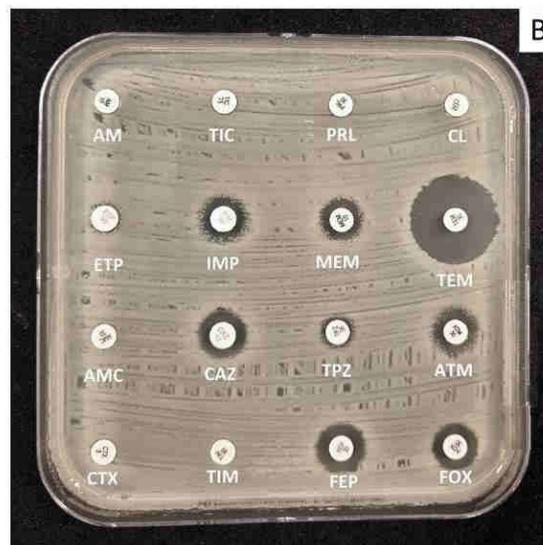


Figure 9 Recherche de portage d'EPC au laboratoire : A. Gélose chromID CARBA SMART, B. Synergie sur gélose MH, C. Synergie sur gélose OXA, D. Courbes de PCR (Panel Xpert Carba-R®)

Conformément aux recommandations de l'EUCAST, la sensibilité à la colistine est déterminée par méthode de micro-dilution en milieu liquide. Les CMI à la tigécycline et au ceftazidime-avibactam sont déterminées par bandelettes Liofilchem® sur gélose MH.

## 5. Définitions

### 5.1. Infections à entérobactéries productrices de carbapénémases

#### 5.1.1. Bactériémie et infection de dispositif vasculaire

Toute hémoculture prélevée par ponction veineuse directe positive à entérobactérie productrice de carbapénémase correspond à une bactériémie.

En présence d'un dispositif vasculaire implantable (picc-line, cathéter veineux central, cathéter de dialyse, chambre implantable, cathéter artériel), le diagnostic de bactériémie est retenu en cas d'hémoculture prélevée par ponction veineuse périphérique positive. Le diagnostic de bactériémie à point de départ d'un dispositif vasculaire implantable est retenu en cas de réalisation d'hémocultures différentielles et en cas de délai de positivité de l'hémoculture prélevée sur dispositif vasculaire d'au moins 2h avant l'hémoculture prélevée par ponction veineuse directe (196).

Le diagnostic d'infection-colonisation de dispositif vasculaire est retenu en cas d'hémoculture positive sur dispositif vasculaire et d'hémoculture par ponction veineuse directe négative, ou en cas de culture positive du dispositif vasculaire après son retrait. Le diagnostic d'infection a été retenu lorsqu'un traitement antibiotique a été administré.

#### 5.1.2. Pneumopathie

Le diagnostic de Pneumopathie associée aux Soins et notamment de Pneumopathie acquise sous Ventilation mécanique à EPC était retenu si les 2 critères suivants étaient remplis :

-Critères 2017 de définition d'une pneumopathie de la SRLF satisfaits : aspect radiologique de pneumopathie, présence d'une fièvre  $>38,3$  ou d'une leucopénie/leucocytose, présence d'au moins deux signes cliniques parmi dyspnée, sécrétions purulente purulentes, majoration de l'oxygénorequérance (197).

-Prélèvements respiratoires retrouvant une entérobactérie productrice de carbapénémase au seuil fixé par le Référentiel en Microbiologie Médical (REMIC), c'est-à-dire  $\geq 10^4$  UFC/mL en cas de lavage broncho-alvéolaire,  $\geq 10^5$  UFC/mL dans une aspiration trachéale protégée et  $\geq 10^3$  UFC/mL en cas de prélèvement distal protégé.

### 5.1.3. Infection urinaire

Le diagnostic d'infection urinaire à entérobactérie productrice de carbapénémase était retenu si les 2 critères suivants étaient remplis :

-Présence d'une symptomatologie d'infection urinaire haute et/ou basse chez la femme rapportée dans le dossier ou d'une symptomatologie d'infection urinaire masculine rapportée dans le dossier ou de foyer de néphrite visualisé au scanner injecté ou diagnostic d'infection urinaire sur sonde retenu par le médecin référent du patient.

-ECBU réalisé au moment de l'épisode infectieux positif à EPC à un seuil significatif d'après le REMIC ( $\geq 10^3$  UFC/mL chez l'homme,  $\geq 10^4$  UFC/mL chez la femme,  $\geq 10^5$  UFC/mL en cas de portage d'une sonde urinaire).

### 5.1.4. Autres infections

Le diagnostic d'infection était retenu en cas d'isolement d'une entérobactérie productrice de carbapénémase à partir d'un site normalement stérile (liquide d'ascite, fragment osseux, liquide de collection hépatique, ...).

### 5.1.5. Traitement

La durée de traitement est définie par la durée d'antibiothérapie active sur l'EPC et ne prend donc pas en compte un éventuel traitement probabiliste inactif. Le délai avant instauration d'un traitement efficace était évalué à partir de la date du 1<sup>er</sup> prélèvement microbiologique ayant permis la documentation de l'infection.

### 5.1.6. Choc septique

Les critères du 3<sup>ème</sup> consensus international de définition du sepsis et du choc septique ont été appliqués pour retenir le diagnostic de choc septique, soit l'association d'une lactatémie supérieure à 2mmol/L et de recours à un support vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg après correction d'une hypovolémie (198).

## 5.2. Variables démographiques

Les définitions suivantes ont été utilisées pour le recueil :

- Antécédents respiratoires : Asthme sévère et/ou BPCO ou/et pneumopathie interstitielle chronique ou/et insuffisance respiratoire chronique quelle qu'en soit la cause.
- Antécédents cardiaques : Insuffisance cardiaque diastolique ou systolique documentée à l'échographie ou antécédent d'hospitalisation pour décompensation cardiaque ou antécédent d'infarctus du myocarde.
- Antécédents neurologiques : Antécédent d'accident vasculaire cérébral avec séquelle ou maladie neurodégénérative ou maladie neuro-inflammatoire.
- Cancer : Cancer actif ou en rémission depuis moins de 5 ans.
- Hémopathie maligne : Hémopathie maligne active ou en rémission depuis moins de 5 ans

-Exposition aux antibiotiques : nombre de jours cumulés d'exposition à un antibiotique dans les 6 derniers mois précédant le diagnostic de colonisation à EPC (veille de la date du prélèvement ayant permis le diagnostic de colonisation inclus).

-Insuffisance rénale : Les stades de la maladie rénale chronique ont été déterminés à partir du débit de filtration glomérulaire estimé à partir de la formule du CKD-EPI et des chiffres de créatinine à distance d'un épisode rénal aigu.

-Chirurgie : Chirurgie dans les 3 mois précédant le diagnostic d'infection ou colonisation à EPC.

-Chirurgie abdominale : Chirurgie digestive, chirurgie hépato-biliaire, chirurgie urologique, chirurgie vasculaire abdominale.

-Tabagisme : Tabagisme actif ou sevré depuis moins d'un an au moment du diagnostic d'infection ou colonisation à EPC

-Corticothérapie : bolus de corticoïdes (500mg ou 1g) ou corticothérapie  $\geq 7,5\text{mg/j}$  pendant plus de 3 mois.

-Comorbidités prises en compte dans le dénombrement du nombre de comorbidités : HTA, diabète, obésité, antécédents cardiaques/pulmonaires/neurologiques, insuffisance rénale modérée à sévère, cirrhose, cancer, hémopathie maligne, immunodépression (corticothérapie, maladies inflammatoire, transplantation d'organe solide, allo/autogreffe de CSH, autres immunodépressions).

## 6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide la moyenne et de l'écart-type ou à l'aide de la médiane, du maximum et du minimum. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité.

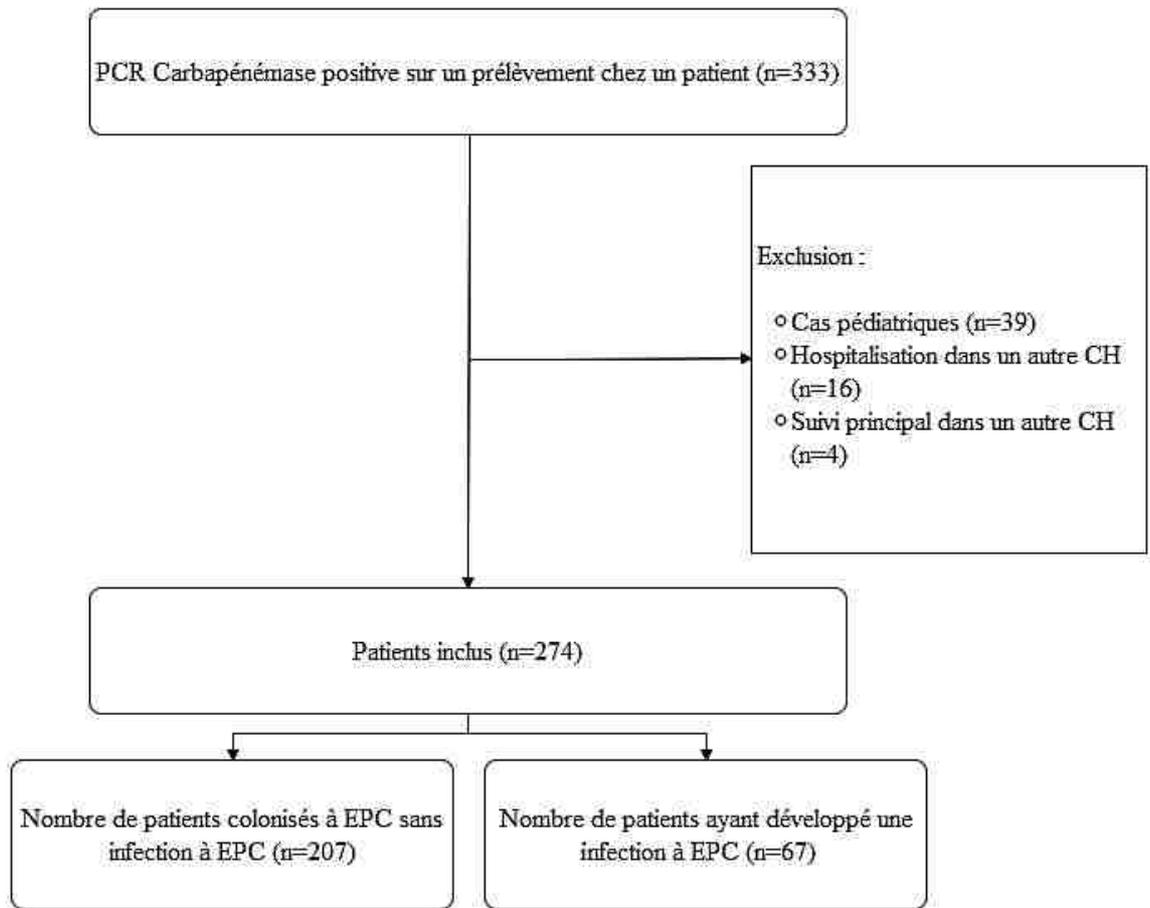
Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du  $\chi^2$  de Pearson si les conditions d'application le permettaient. Dans le cas contraire, le test exact de Fisher a été utilisé. Le caractère normal des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Lorsque les variables quantitatives suivaient une loi normale et que l'égalité des variances était satisfaite, la comparaison a été effectuée à l'aide du test t de Student. Les variables non normales ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney.

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses. L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.6.1 R Core Team (2020), R: A language and environment for statistical computing via l'application GMRC Shiny Stat ® du CHU de Strasbourg.

Afin d'étudier l'effet potentiel de certaines variables sur la variable d'intérêt (infection à EPC, mortalité chez les patients colonisés à EPC, mortalité chez les patients infectés à EPC), une analyse statistique univariée a été employée, afin de déterminer variable par variable laquelle ou lesquelles pouvaient être corrélées. Par la suite, une sélection de ces variables a été faite en dessous d'un certain seuil de p-valeur choisi par le statisticien (fixé à 0.2) pour construire une analyse multivariée de type logistique pour tenir compte d'une potentielle corrélation entre celles-ci. L'effectif pour certaines variables d'intérêt après qu'elles aient été croisées avec les variables explicatives était insuffisant pour réaliser une analyse multivariée.

## B. Résultats et discussion

### 1. Description de la population



**Figure 10 Diagramme de flux de l'étude**

333 patients ont présenté au moins un prélèvement à visée diagnostique ou un frottis rectal positif à entérobactéries productrices de carbapénémases détectées par biologie moléculaire sur colonies entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2020. Les 39 cas pédiatriques ont été exclus, ainsi que les prélèvements de 16 patients adressés par d'autres Centres Hospitaliers de la région et les prélèvements de 4 patients ayant effectué un séjour unique aux HUS avec un suivi habituel dans d'autres Centres Hospitaliers. Au total, 274 patients ont donc été inclus, 207 présentant

uniquement une colonisation rectale à EPC et 67 patients ayant développé une infection à EPC (Figure 10).

## 2. Epidémiologie descriptive des infections à EPC

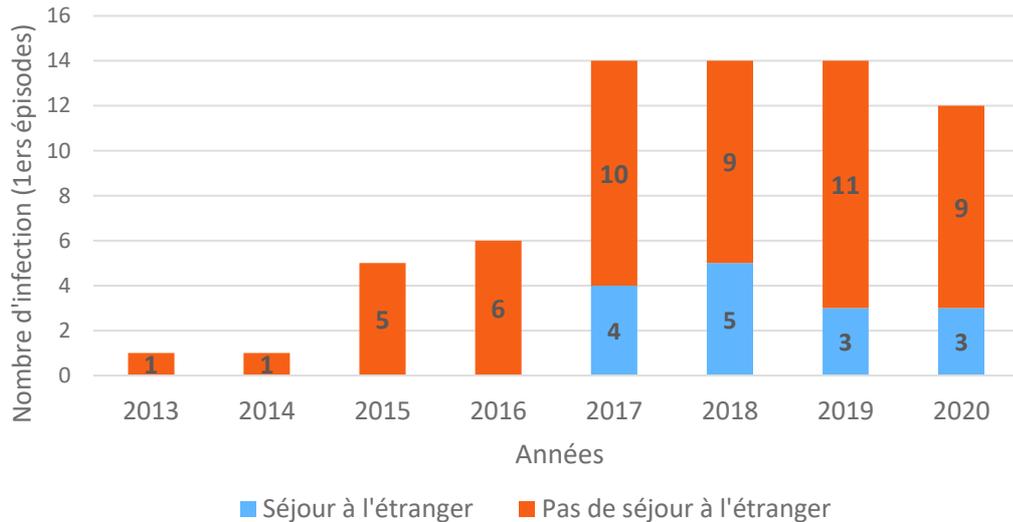
### 2.1. Caractéristiques démographiques et comorbidités

Au total, 67 patients ont présenté au moins un épisode d'infection à entérobactéries productrices de carbapénémases sur la période de janvier 2011 à décembre 2020. Huit patients ont présenté un 2<sup>ème</sup> épisode infectieux.

L'âge médian des patients était de 61 ans (âges extrêmes entre 19 et 92 ans) et le sexe ratio de 2,1 hommes pour 1 femme. L'IMC moyen était de 27,2 kg/m<sup>2</sup> et 28,8% des patients présentaient une obésité. 20,9% des patients étaient fumeur actif ou sevré depuis moins de 1 an.

Un diabète a été relevé chez 35,8% des patients et un éthylysme chronique chez 17,9% des patients. Respectivement 26,8% et 13,4% présentaient une comorbidité cardiaque ou respiratoire, 31,3% présentaient une insuffisance rénale chronique et 11,9% présentaient une comorbidité neurologique. 19,4% des patients présentaient un cancer solide dont 69,2% une néoplasie digestive et 13,4% des patients présentaient une hémopathie maligne. Le score de Charlson moyen était de 4,4 et 40,3% des patients présentaient 4 comorbidités ou plus (Tableau 3).

Un séjour à l'étranger était retrouvé pour 22,1% des premiers épisodes infectieux avec dans 26,6% des cas une hospitalisation à l'étranger associée (Tableau 3). Il n'y a pas eu d'épisode infectieux en lien avec un séjour avec l'étranger avant 2017. Les séjours à l'étranger ont été retrouvés dans environ 25% des épisodes infectieux chaque année depuis 2017 (Figure 11).



**Figure 11 Nombre d'épisodes infectieux annuels à EPC en lien avec un séjour à l'étranger**

## 2.2. Hospitalisations et exposition aux antibiotiques

32,8% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie dans les 3 derniers mois, dont 36,3% de chirurgies abdominales. 13,4% des patients étaient sous corticothérapie.

90,9% des patients avaient été hospitalisés dans les 6 mois précédents avec une moyenne de 1,8 hospitalisations et une médiane de 30,4 jours d'hospitalisation. 46,8% des patients avaient séjourné en réanimation dans les 6 derniers mois avec une médiane de 9,8 jours d'hospitalisation.

78,5% des patients avaient reçu une antibiothérapie dans les 6 derniers mois incluant 19,6% d'exposition aux carbapénèmes et 56,9% d'exposition à la pipéracilline-tazobactam. 22,4% des patients avaient présenté une bactériémie dans les 30 jours précédents dont 53,3% documentées à bacilles à Gram négatifs (Tableau 3).

14,9% des patients étaient porteurs d'une BLSE ou d'une CHN en plus de l'EPC.

<b>Variables</b>	<b>n=67</b>
Age médian (extrêmes)	61 ans (19-92 ans)
Sexe féminin (%)	21 (31,3)
IMC moyen±écart-type	27,2±7,4
Obésité (%)	19 (28,8)
Tabagisme actif (%)	14 (20,9)
Ethylisme chronique (%)	12 (17,9)
Diabète (%)	24 (35,8)
HTA (%)	38 (56,7)
Antécédents pneumologiques (%)	9 (13,4)
Antécédents cardiaques (%)	18 (26,9)
Antécédents neurologiques (%)	8 (11,9)
Néoplasie active (%)	13 (19,4)
Hémopathie maligne (%)	9 (13,2)
Insuffisance rénale chronique (%)	21 (31,3)
Corticothérapie (%)	9 (13,4)
Score de Charlson médian±écart type	4,4±2,8
≥4 comorbidités (%)	27 (40,3)
Colonisation à EPC connue (%)	27 (40,3)
Voyage (%)	15 (22,1)
<i>dont hospitalisation à l'étranger (%)</i>	4 (26,6)
Hospitalisation dans les 6 derniers mois (%)	60/66 (90,9)
Séjour en réanimation dans les 6 derniers mois	30/64 (46,5)
Chirurgie dans les 3 derniers mois	22 (32,8)
Exposition aux antibiotiques dans les 6 derniers mois (%)	51/65 (78,5)
<i>dont pipéracilline-tazobactam (%)</i>	29/51 (56,9)
<i>dont carbapénèmes</i>	10/51 (19,6)
Colonisation à BLSE ou CHN	10 (14,9)

**Tableau 3 Synthèse des principales caractéristiques des patients présentant une infection à EPC**

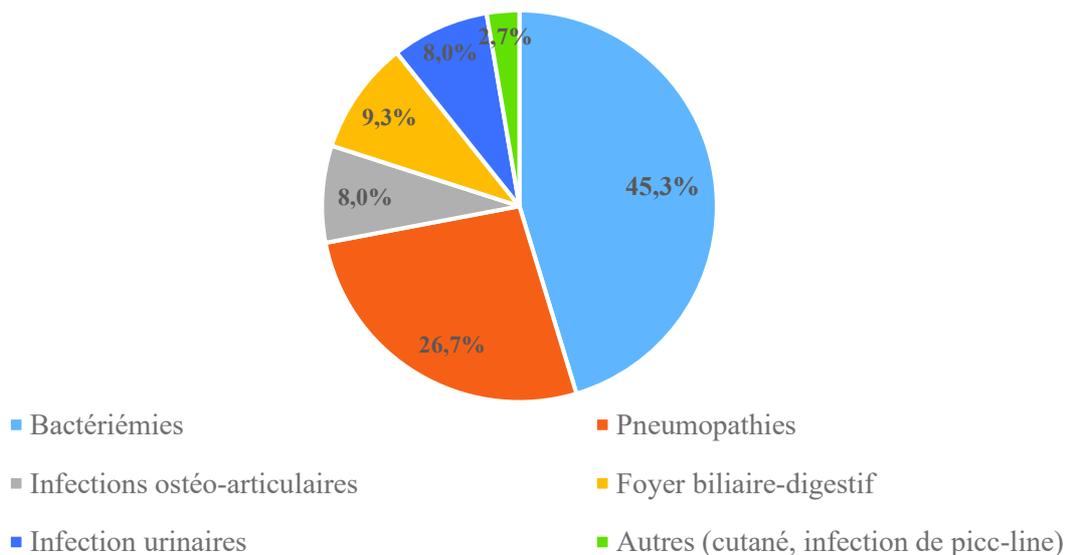
### 2.3. Site infectieux

Au total, 75 épisodes infectieux ont été recensés. La quasi-totalité des épisodes infectieux étaient associés aux soins à l'exception d'une pneumopathie initialement

communautaire en échec de 3 lignes d'antibiothérapie qui a été documentée à *K. pneumoniae* productrice d'une OXA 48 après 18 jours d'hospitalisation et dont l'évolution a été favorable après traitement adapté et pour laquelle le caractère communautaire n'est pas exclu.

Les bactériémies ont représenté 45,3% des épisodes infectieux. Dans 35,3% des cas, le point de départ n'était pas connu, le point de départ était biliaire ou digestif dans 29,4% des cas, urinaire dans 8,8% des cas et il s'agissait d'une bactériémie à point de départ d'une voie veineuse centrale dans 17,6% des cas (Figure 13).

26,7% des infections correspondaient à des pneumopathies, incluant essentiellement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à l'exception de l'épisode infectieux sus-cité. On recensait 8,0% d'infections urinaires non bactériémiques, dont une cystite à risque de complication. Les infections ostéo-articulaires (incluant une infection de PTG, une infection de PTH et deux ostéites sur pied diabétique) représentaient 8,0% des infections tandis que les infections biliaires et digestives représentaient 9,3% des épisodes (Figure 12). 12% des épisodes infectieux correspondaient à des infections de site opératoire.



**Figure 12 Foyers infectieux dans les infections à EPC**

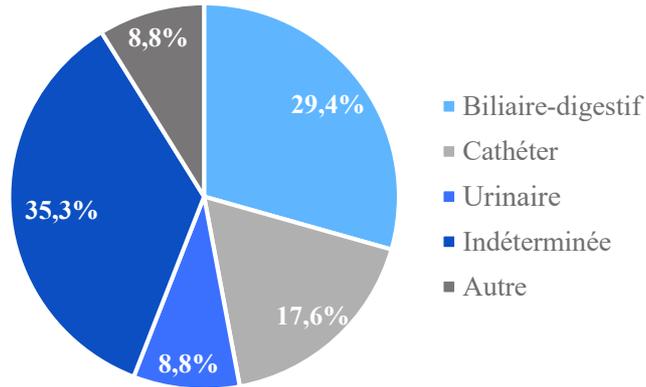


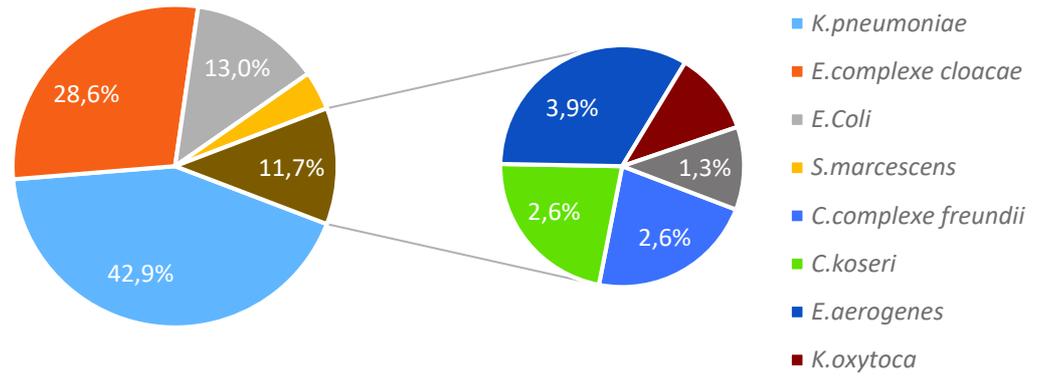
Figure 13 Porte d'entrée des bactériémies

## 2.4. Microbiologie

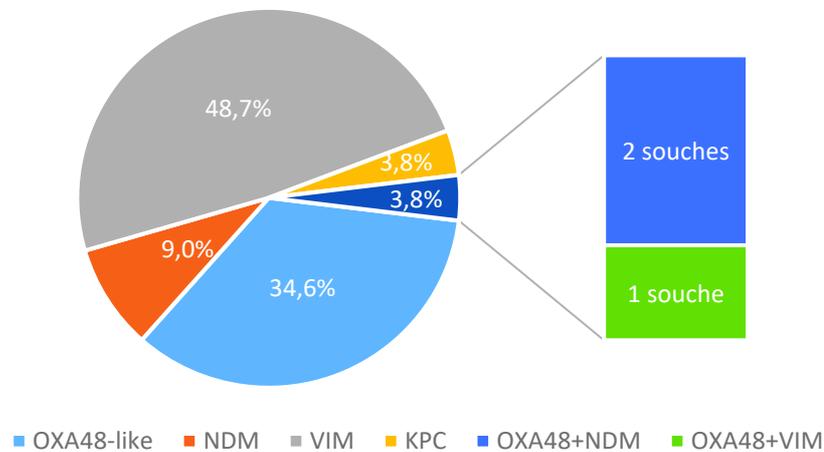
### 2.4.1. Espèces bactériennes et type de carbapénémases

*K. pneumoniae* était responsable de 42,9% des infections devant *Enterobacter complexe cloacae* qui représente 28,6% des infections. *Escherichia Coli* était isolé dans 13,0% des infections. *S. marcescens* était isolé dans 3,9% des infections. *C.complexe freundii*, *C. koseri*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca* et *M. morgani* étaient isolés dans 11,7% des épisodes infectieux au total (Figure 14).

48,7% des souches étaient productrices d'une VIM, 34,6% d'une OXA-48 like, 9,0% d'une NDM et 3,8% d'une KPC. Dans 3,8% des cas (n=3 souches), l'entérobactérie était productrice de 2 carbapénémases différentes incluant une OXA-48 (Figure 15).



**Figure 14 Répartition des espèces isolées dans les infections à EPC**



**Figure 15 Type de carbapénémases impliquées dans les épisodes infectieux**

## 2.4.2. Profils de sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques des 67 souches impliquées dans les infections et de 28 souches responsables de colonisation a été relevée.

### 2.4.2.1. Sensibilité des VIM

44 souches de VIM ont été identifiées. 92,7% des souches de VIM étaient sensibles au méropénème et 81,4% étaient sensibles à l'imipénème. La CMI 50 au méropénème était trois fois moins élevée que celle à l'imipénème (Tableau 5). 90,9% des souches étaient productrices d'une BLSE et 6,8% des souches d'une CHN, expliquant que seules 3 souches sur 44 fussent

sensibles à l'aztréonam (Tableau 4). 81,8% des souches restaient sensibles à l'amikacine tandis que 61,4% des souches étaient résistantes aux fluoroquinolones.

	<b>Souches VIM n=44</b>	<b>Souches OXA-48 like n=37</b>
<b>BLSE (%)</b>	40 (90,9)	23 (62,2)
<b>CHN (%)</b>	3 (6,8)	2 (5,2)
<b>Méropénème</b>		
Sensible (%)	24/43 (85,4)	12/33 (36,3)
Sensible à forte dose (%)	11/43 (7,3)	5/33 (15,2)
<b>Imipénème</b>		
Sensible (%)	35/41 (55,8)	13/35 (37,1)
Sensible à forte dose (%)	3/41 (25,6)	8/35 (22,9)
<b>Ertapénème</b>		
Sensible (%)	23/40 (57,5)	3/34 (8,8)
<b>Cefotaxime</b>		
Sensible/Sensible à forte dose (%)	0/44 (0)	10/37 (27,0)
<b>Aztréonam</b>		
Sensible/sensible à forte dose (%)	3/44 (6,8)	10/37 (27,0)
<b>Cefepime</b>		
Sensible (%)	0/44 (0)	11/37 (29,7)
<b>Ceftazidime-avibactam</b>		
Sensible (%)	0/44 (0)	12/13 (92,3)
<b>Gentamicine</b>		
Sensible à forte dose (%)	31/44 (70,5)	20/37 (54,0)
<b>Amikacine</b>		
Sensible à forte dose (%)	36/44 (81,8)	36/37 (97,3)
<b>Fluoroquinolones</b>		
Sensible (%)	17/44 (38,6)	10/37 (27)
<b>Cotrimoxazole</b>		
Sensible (%)	3/44 (6,8)	9/37 (24,3)

**Tableau 4 Sensibilité aux antibiotiques des souches productrices d'une carbapénémase VIM et OXA-48 like**

	<b>CMI 50 (mg/L)</b>	<b>CMI 90 (mg/L)</b>
<b>Méropénème (34 souches)</b>	0,5	1,5
<b>Imipénème (39 souches)</b>	2,0	24,0

**Tableau 5 CMI 50 et CMI 90 des souches de VIM aux carbapénèmes**

#### 2.4.2.2. Sensibilité des OXA48-like

Au total, 47 souches d'OXA-48 ont été relevées. 51,5% des souches étaient sensibles au méropénème, 60,0% des souches étaient sensibles à l'imipénème. La CMI50 à l'imipénème des souches isolées était 2 fois moins élevé que celle au méropénème (Tableau 6). 62,2% des souches produisaient une BLSE et 5,2% produisaient une CHN expliquant que seulement 26,3% des souches fussent sensibles au céfotaxime et 28,9% au céfépime. 81,8% des souches sont sensibles aux aminosides (Tableau 4).

Une souche était résistante à la ceftazidime-avibactam en l'absence de traitement préalable et une autre souche avait acquis une résistance sous traitement prolongé de plusieurs mois par ceftazidime-avibactam d'un abcès hépatique post-opératoire d'une chirurgie carcinologique.

	<b>CMI 50 (mg/L)</b>	<b>CMI 90 (mg/L)</b>
<b>Méropénème (14 souches)</b>	8,0	24,0
<b>Imipénème (18 souches)</b>	4,0	16,0

**Tableau 6 CMI 50 et CMI 90 des souches d'OXA48 aux carbapénèmes.**

### 2.4.2.3. Sensibilité des NDM

Les 9 souches de NDM présentait un niveau de résistance élevé aux antibiotiques. Elles étaient toutes résistantes aux carbapénèmes et seules 2 souches étaient sensibles à l'amikacine et 2 souches sensibles aux fluoroquinolones. 7 souches sur 9 étaient productrices d'une BLSE, à l'origine d'une résistance à l'aztréonam (Tableau 7).

NDM	n=9
<b>BLSE (%)</b>	7 (77,8)
<b>Carbapénèmes</b>	
Sensible (%)	0 (0)
<b>Aztréonam</b>	
Sensible/sensible forte dose (%)	2 (22,2)
<b>Amikacine</b>	
Sensible forte dose (%)	2 (22,2)
<b>Fluoroquinolones</b>	
Sensible (%)	0 (0)

**Tableau 7 Sensibilité aux antibiotiques des souches productrices d'une carbapénémase NDM**

### 2.4.2.4. Sensibilité à la tigécycline et à la colistine

Le taux de sensibilité à la tigécycline des souches EPC de la cohorte est faible. 15 souches ont été reclassés comme résistantes en tenant compte de la révision des break-points par l'EUCAST en 2019 : disparition de la catégorisation I en cas de CMI à 2mg/L et abaissement du break-point à 0,5mg/L (199). Au total, 4 souches sur les 29 souches (13,8%) étaient sensibles à la tigécycline (Tableau 8).

14,6% des souches étaient résistantes à la colistine. A noter que parmi les 7 souches résistantes, on trouvait une souche de *S. marcescens* naturellement résistante et une souche de *E. complexe cloacae* dont certains groupes phylogénétiques sont naturellement résistants. 4 souches sur 26 de *K. pneumoniae* étaient résistantes à la colistine (Tableau 8).

<b>Colistine</b>	
Sensible (%)	41/48 (85,4)
dont <i>K. pneumoniae</i>	22/26 (84,6)
<b>Tigécycline</b>	
Sensible (%)	4/29 (13,8)

**Tableau 8 Sensibilité à la tigécycline et à la colistine des souches productrices de carbapénémases**

## 2.5. Traitement

### 2.5.1. Traitement probabiliste et documenté

Au premier épisode infectieux, un traitement probabiliste a été instauré pour 58 patients. Il couvrait la souche EPC dans 67,2% des cas. Le traitement probabiliste comprenait dans 34,5% des cas un carbapénème et dans 43,1% des cas un aminoside. Une association d'antibiotiques était prescrite dans 46,6% des cas (Tableau 9).

Le délai moyen avant mise en place d'une antibiothérapie efficace était de 1,7 jours (écart-type 1,5 jours).

Les infections à VIM étaient traitées dans 82,1% des cas par carbapénèmes et une association d'antibiotiques dans 78,6% des cas. L'antibiotique associé était un aminoside dans 54,5% des épisodes, une fluoroquinolone dans 31,8% des cas et la colistine pour 13,6% des épisodes infectieux.

Les infections à OXA-48 ont été traitées par ceftazidime-avibactam dans 28,6% des cas, un carbapénème dans 33,3% des cas et une céphalosporine dans 19,0% des cas. Une association d'antibiotiques était prescrite dans 47,6% des cas, comprenant dans 40% des cas un aminoside et dans 40% des cas la tigécycline.

Les 7 infections à EPC NDM ont été systématiquement traitées par une combinaison d'antibiotiques, notamment le ceftazidime-avibactam associé à l'aztréonam pour 3 épisodes, la colistine pour 4 épisodes et la tigécycline dans 2 épisodes (Tableau 9).

### 2.5.2. Durée du traitement

La durée médiane de traitement des pneumopathies à EPC de la cohorte était de 10 jours. 10 épisodes de pneumopathie ont été pris en compte dans l'analyse après exclusion de 3 PAVM chez des patients transplantés hépatiques, de 3 décès en cours de traitement et de 2 pneumopathies avec bactériémie associée (Tableau 9).

La durée médiane de traitement des bactériémies non compliquées sans porte d'entrée ou compliquant une pyélonéphrite aigue sans risque de complication ou compliquant une pneumopathie ou sur cathéter veineux central était de 14 jours (Tableau 9). 21 épisodes de bactériémies ont été pris en compte dans l'analyse. Les cathéters veineux centraux avaient systématiquement été retirés chez les patients présentant une bactériémie à point de départ d'un dispositif intravasculaire. Une bactériémie dans un contexte de prostatite, une bactériémie sur péritonite multi-compliquée et une bactériémie dans un contexte d'abcès hépatique n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation de la durée de traitement des bactériémies. 8 épisodes infectieux avec décès en cours de traitement ont été exclus, de même que 2 épisodes pour lesquels la durée de traitement n'a pas pu être recueillie rétrospectivement avec précision.

<b>Traitement probabiliste</b>	
Actifs sur la souche d'EPC (%)	39/58 (67,2)
Carbapénèmes (%)	20/58 (34,5)
Aminosides (%)	25/58 (43,1)
Associations (%)	27/58 (46,6)
<b>Traitement documenté</b>	
Délai moyen en jours avant antibiothérapie efficace ( $\pm$ écart type)	1,7 $\pm$ 1,5
<b>VIM</b>	
Carbapénèmes (%)	23/28 (82,1)
Associations (%)	22/28 (78,6)
<i>dont aminosides (%)</i>	12/22 (54,5)
<i>dont fluoroquinolones (%)</i>	7/22 (31,8)
<i>dont colistine (%)</i>	3/22 (13,6)
<b>OXA48</b>	
Ceftazidime-Avibactam (%)	6/21 (28,6)
Carbapénèmes (%)	7/21 (33,3)
Céphalosporines (%)	4/21 (19,0)
Associations (%)	10/21 (47,6)
<i>dont aminosides (%)</i>	4/10 (40,0)
<i>dont tigécycline (%)</i>	4/10 (40,0)
<b>NDM</b>	
Associations (%)	7/7 (100,0)
Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam	3/7
Colistine	4/7
Tigécycline	2/7
<b>Durée de traitement</b>	
Médiane de jours de traitement des pneumopathies (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	10 (7-13)
Médiane de jours de traitement des bactériémies simples (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	14 (10-14)

**Tableau 9 Caractéristiques du traitement des infections à EPC**

## 2.6. Mortalité

### 2.6.1. Mortalité en cas de colonisation et infection à EPC

La mortalité toute cause à 28 jours était de 25,4% et la mortalité infectieuse à 28 jours de 16,4%. En cas de bactériémie, la mortalité toute cause était de 27,3% et la mortalité infectieuse de 21,2% à 28 jours. En cas d'infection en réanimation, la mortalité toute cause était de 34,5% et la mortalité infectieuse de 27,6% à 28 jours (Tableau 11).

Dans notre cohorte, la mortalité toute cause à 28 jours chez les patients colonisés n'ayant pas développé d'infection est de 10,4% à 28 jours et de 11,5% à 45 jours (Tableau 11).

La mortalité toute cause, mais également la mortalité infectieuse à 28 et 45 jours du diagnostic de colonisation d'EPC était significativement plus élevée dans le groupe des patients ayant développé une infection à EPC (Mortalité infectieuse à 45 jours de 14,7% contre 2,9%  $p<0,01$ ) (Tableau 10). Du fait de trop faibles effectifs, elle n'a pas pu être ajustée sur les autres paramètres influençant la mortalité des patients colonisés à EPC (Annexes 4 et 5).

	<b>Patients avec infection à EPC</b>	<b>Colonisation sans infection à EPC</b>	<b>p</b>
<b>Mortalité toute cause à 28 jours de la détection d'une colonisation à EPC (%)</b>	14 (20,6)	21(10,4)	0,04
Mortalité infectieuse à 28 jours (%)	9 (13,2)	4(1,9)	<0,01
<b>Mortalité toute cause à 45 jours de la détection d'une colonisation à EPC (%)</b>	17 (25,0)	24 (11,6)	0,01
Mortalité infectieuse à 45 jours (%)	10 (14,7)	6 (2,9)	<0,01

**Tableau 10 Influence d'une infection à EPC dans la mortalité toute cause et infectieuse chez les patients colonisés à EPC**

<b>Ensemble des infections à EPC</b>	<b>N=67</b>
<b>Mortalité toute cause à 14 jours (%)</b>	<b>11 (16,4)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 14 jours (%)	10 (14,9)
<b>Mortalité toute cause à 28 jours</b>	<b>17 (25,4)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 28 jours	11 (16,4)
<b>Bactériémies à EPC</b>	<b>n=33</b>
<b>Mortalité toute cause à 14 jours (%)</b>	<b>6/33 (18,2)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 14 jours (%)	6/33 (18,2)
<b>Mortalité toute cause à 28 jours</b>	<b>9/33 (27,3)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 28 jours	7/33 (21,2)
<b>Infections à EPC en réanimation</b>	<b>n=29</b>
<b>Mortalité toute cause à 14 jours (%)</b>	<b>8/29 (27,6)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 14 jours (%)	7/29 (24,1)
<b>Mortalité toute cause à 28 jours</b>	<b>10/29 (34,5)</b>
Mortalité de cause infectieuse à 28 jours	8/29 (27,6)

**Tableau 11 Mortalité toute cause et mortalité infectieuse à 14 et 28 jours**

## 2.6.2. Facteurs de risque de mortalité

### 2.6.2.1. Mortalité toute cause

En analyse univariée, les facteurs de risque de mortalité toute cause à 28 jours retrouvés étaient le score de Charlson médian ( $p=0,037$ ) et la valeur médiane du quick SOFA ( $p=0,023$ ). Les variables néoplasie, choc et âge étaient proches du seuil de significativité statistique et ont été incluses dans l'analyse multivariée (Tableau 13).

L'analyse multivariée n'a pas retrouvé de variable significativement associée à la mortalité toute cause à 28 jours (Tableau 14).

### 2.6.2.2. Mortalité infectieuse

En analyse univariée, les facteurs de risque de mortalité infectieuse à 28 jours étaient le score de Pitt médian en cas de bactériémie ( $p=0,045$ ), la valeur médiane du quick SOFA ( $p=0,035$ ) et le choc ( $<0,01$ ).

En revanche, l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste active sur l'EPC, le délai d'introduction d'une antibiothérapie efficace, la présence d'un aminoside dans le traitement probabiliste en cas de souche sensible et l'utilisation d'une association d'antibiotiques pour le traitement n'étaient pas significativement associés à la mortalité toute cause et infectieuse à 28 jours en analyse univariée (Tableau 12).

L'analyse multivariée n'a pas retrouvé de variable significativement associée à la mortalité infectieuse à 28 jours (Tableau 15).

<b>Variabiles</b>	<b>p</b>
Diabète	1.00
Neutropénie	0.25
Cirrhose	1.00
Comorbidité cardiaque	0.47
Comorbidité respiratoire	1.00
Transplantation d'organe solide	0.34
Hémopathie	0.16
Néoplasie	1.00
Allogreffe/autogreffe	0.12
Corticothérapie	0.35
Chirurgie dans les 3 mois	0.086
Score de Charlson	0.89
Infection en Réanimation	0.32
Souche VIM	0.17
Souche OXA48	0.092
Score de Pitt	<b>0.045</b>
qSOFA	<b>0.035</b>
Choc	<b>&lt;0,01</b>
Antibiothérapie probabiliste active sur l'EPC	0.5
Aminosides dans le traitement probabiliste	0.73
Aminosides dans le traitement probabiliste quand souche sensible	0.71
Associations d'antibiotiques	0.48
Colonisation connue	0.75

**Tableau 12** Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité infectieuse en cas d'infection à EPC

Variables	Survie à 28 jours	Décès à 28 jours	p
Age, médiane (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	58.5 (47,0-71,5)	67.0 [59,0-80,0]	<b>0.05</b>
Sexe masculin (%)	33 (66,0)	13 (76,5)	0.42
Tabagisme (%)	10 (20,0)	4 (24,0)	
Charlson, médiane (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	4.0 (2,0-5,0)	6.00 [3,0-7,0]	<b>0.04</b>
IMC, médiane (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	25.6 (22,0-31,1)	27.3 (21,6-28,2)	0.95
Sexe masculin (%)	33 (66,0)	13 (76,0)	0.42
Diabète (%)	18 (36,0)	6 (35,0)	0.96
Comorbidités cardiaques	13 (26,0)	5 (29,0)	0.76
Comorbidités respiratoires (%)	6 (12,0)	3 (18,0)	0.68
Insuffisance rénale chronique modérée à sévère (%)	15 (30)	6 (35,3)	0.68
Comorbidité neurologique (%)	6 (12,0)	2 (12,0)	0.34
Néoplasie (%)	7 (14,0)	6(35,0)	0.77
Hémopathie (%)	6 (12,0)	3 (18,0)	0.68
Cirrhose (%)	5 (10,0)	1 (5,9)	1.00
Transplantation d'organe solide (%)	8 (16,0)	0 (0)	0.10
Corticothérapie (%)	7 (14,0)	3 (18,0)	0.71
Neutropénie (%)	4 (8,0)	2 (12,0)	0.64
Allogreffe/autogreffe (%)	2 (4,0)	2 (12,0)	0.26
Chirurgie dans les 3 mois (%)	18 (36,0)	4 (24,0)	0.34
Colonisation connue (%)	21 (42,0)	6 (35,0)	0.63
Infection à EPC en réanimation (%)	21 (38,0)	8 (58,8)	0.13
Choc (%)	6 (13,0)	6 (40,0)	0,055
qSOFA médian (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	0,00 (0,0-1,0)	1,00 (1,0-1,8)	<b>0.023</b>
Antibiothérapie probabiliste active sur l'EPC (%)	19 (38,8)	7 (43,8)	0.72
Aminosides dans le traitement probabiliste quand souche d'EPC sensible (%)	14 (29,2)	6 (37,5)	0,53
Association d'antibiotiques (%)	29 (60,4)	11 (68,8)	0,55

**Tableau 13 Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité toute cause en cas d'infection à EPC**

Variable	OR [IC à 95%]	P
Age	1,15 [1,00-1,54]	0,14
Néoplasie	3,53 [1,09-16,50]	0,11
Charlson	1,48 [0,79-4,34]	0,30
qSOFA médian	0,88 [0,04-15,20]	>0,90
Choc	0,10 [0,00-17,80]	0,50

**Tableau 14 Analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité globale à 28 jours en cas d'infection à EPC**

Variable	OR [IC à 95%]	P
qSOFA médian	3,08 [0,54 ; 29,8]	0,2
Choc	0,26 [0,17 ; 17,1]	0,5

**Tableau 15 Analyse multivariée des facteurs de risque mortalité infectieuse à 28 jours en cas d'infection à EPC**

## 2.7. Discussion

### 2.7.1. Limites de l'étude épidémiologique

Ce travail présente plusieurs limites. Le nombre d'infections à EPC peut être sous-évalué : d'une part les cas de souches produisant soit une carbapénémase à faible niveau comme certaines VIM, soit une carbapénémase hydrolysant faiblement les carbapénèmes comme les OXA-48 like peuvent ne pas être détectées particulièrement dans les cas de portage d'EPC non connu. D'autre part, le recueil est basé sur les hospitalisations des patients de la cohorte aux HUS. Si les patients suivis principalement dans d'autres centres hospitaliers ont été exclus, un patient de la cohorte pourrait néanmoins avoir été hospitalisé dans un autre CH de la région. Néanmoins, hormis le CH de Mulhouse, les autres CH de la région adressent leurs prélèvements microbiologiques aux HUS pour réalisation du panel de biologie moléculaire en cas de suspicion d'EPC.

L'exposition aux antibiotiques peut avoir été sous-estimée en cas d'hospitalisation dans un autre CH ou en cas d'antibiothérapie en médecine de ville. Néanmoins, la plupart des molécules recueillies, hormis les fluoroquinolones, l'amoxicilline-acide clavulanique et la ceftriaxone ne sont pas prescrites en médecine de ville. De plus, en cas d'hospitalisation pour évolution défavorable en ambulatoire, l'exposition aux antibiotiques était mentionnée le plus souvent dans l'anamnèse.

La distinction colonisation/infection de cathéter est difficile dans le cadre d'un recueil rétrospectif (présence de signes locaux non renseignée systématiquement par exemple). Le diagnostic d'infection sur cathéter ou sur sonde urinaire a donc été retenu en cas d'antibiothérapie prescrite. Le délai avant instauration d'un traitement efficace a été évalué à partir de la date du premier prélèvement positif à EPC, la date du début des symptômes étant difficile à recueillir en rétrospectif.

## 2.7.2. Discussion des résultats

### 2.7.2.1. Nature des épisodes infectieux

Les infections urinaires, incluant les épisodes bactériémiques, représentaient au total 12,0% des infections dans la cohorte, alors que les infections urinaires représentaient la principale infection associée aux soins dans la dernière enquête nationale de prévalence sur les infections associées aux soins datant de 2017 (200). La part faible des infections urinaires sur l'ensemble des épisodes infectieux de la cohorte et la sous-représentation des infections urinaires comme source de bactériémie, alors qu'elles représentent avec les infections de cathéter veineux la principale cause de bactériémie associée aux soins, peut avoir plusieurs explications : d'une part, l'absence d'ECBU concomitant à l'épisode de bactériémie et le caractère pauci-symptomatique des infections urinaires sur sonde sont un frein important à un recueil rétrospectif exhaustif des infections urinaires (201). D'autre part, l'épidémiologie est influencée par les services où les EPC ont une circulation épidémique comme certains services de chirurgie digestive, ce qui peut expliquer en partie la surreprésentation des bactériémies à point de départ digestif ou biliaire.

### 2.7.2.2. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

Un taux élevé de sensibilité aux carbapénèmes de certaines souches VIM, comme celles isolées aux HUS, est également rapporté en Grèce, notamment par Daikos et al. En revanche contrairement à la Grèce, les souches strasbourgeoises ne présentent pas un taux élevé de

résistance aux aminosides. Le taux de résistance aux fluoroquinolones des souches VIM grecques semble plus élevé atteignant 86,6% dans l'étude de Daikos et al. (202). L'hydrolyse des carbapénèmes par les OXA-48 like est plus faible que celle par d'autres carbapénémases ce qui explique le pourcentage élevé de résistance aux carbapénèmes des souches OXA-48 like (43). La pan-résistance aux antibiotiques est habituelle chez les entérobactéries productrices de NDM (59).

Le taux de résistance à la colistine chez les souches de *K. pneumoniae* EPC aux HUS, s'il reste faible, est 2 fois supérieur à celui rapporté par Jayol et al. en 2014 (136). La sensibilité à la fosfomycine étant évaluée par diffusion en milieu gélosé, le pourcentage de sensibilité des souches à la fosfomycine suite aux nouveaux break-points de l'EUCAST n'a pas pu être évalué rétrospectivement (199).

La proportion élevée d'antibiothérapies probabilistes actives sur les souches d'EPC alors même que la colonisation au diagnostic de l'infection était méconnue chez 59,7% des patients peut s'expliquer par l'écologie particulière des EPC aux HUS. Les souches d'entérobactéries productrices de VIM et d'OXA48 aux HUS restent le plus souvent sensibles aux carbapénèmes et les souches d'OXA-48 et de VIM restent dans la majorité des cas sensibles aux aminosides. L'utilisation d'associations d'antibiotiques dans les infections documentées à EPC n'a pas montré de supériorité à une monothérapie en cas d'utilisation de ceftazidime-avibactam dans 2 méta-analyses (194,195). Il n'existe à notre connaissance pas de donnée sur le traitement des infections à VIM par une monothérapie de carbapénème, mais les recommandations de l'IDSA sur le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes recommandent d'éviter l'utilisation de méropénème en cas de production de carbapénémase même si la souche est sensible in vitro (203).

Une étude randomisée italo-israélienne publiée en 2019 a évalué la non-infériorité d'une durée de 7 jours à une durée de 14 jours dans le traitement des bactériémies à bacilles à Gram

négatif. En cas de non-contrôle de la source, le patient était exclu. La non-infériorité pour le critère de jugement principal qui était un critère composite incluant la mortalité toute cause à 90 jours, la rechute, une complication locale ou à distance, une ré-hospitalisation ou l'allongement de la durée d'hospitalisation, a été démontrée. 18,9% des patients dans le bras 7 jours et 17,1% des patients dans le bras 14 jours présentaient une infection à BGN multi-résistants, majoritairement des entérobactéries BLSE. Il n'y avait pas de différence significative pour le critère de jugement principal, mais la non-infériorité n'a pas pu être démontrée probablement en raison d'un manque de puissance statistique (204). Les recommandations de l'IDSA sur le traitement des infections à bacilles à Gram négatif multi-résistants (notamment les EPC) publiées en août 2020 recommandent après instauration d'une antibiothérapie efficace de ne pas allonger la durée de traitement par rapport aux durées habituellement recommandées en cas d'infections à bacilles à Gram négatif multi-résistants (203). Les durées de traitement recommandées pour une pneumopathie associée aux soins hors contexte d'immunodépression et d'abcédation et pour une bactériémie à bacilles à Gram négatif sont actuellement de 7 jours (205). La durée médiane de traitement des bactériémies simples dans la cohorte était donc le double de la durée actuellement recommandée.

### 2.7.2.3. Mortalité des infections à EPC

Une étude française à partir des données médico-administratives de 133 966 patients admis en réanimation sur l'année 2013 a évalué la mortalité globale en réanimation à 19% (206). Si la mortalité chez les patients de la cohorte ayant développé une infection à EPC paraît plus élevée, il est difficile de comparer ces données de patients de la population générale à une cohorte de patients pour la plupart multi-comorbides avec de nombreux antécédents d'hospitalisation.

Une méta-analyse en 2018 portant sur 5124 patients présentant une infection à KPC dont 28% présentaient une bactériémie retrouve une mortalité toute cause de 41.0% (IC à 95%

37,0–44,0) (207). Une étude rétrospective grecque portant sur 115 épisodes de bactériémies à EPC en réanimation dont 85,2% de KPC, retrouve une mortalité à 30 jours de 39,1%. Cette mortalité élevée est en partie expliquée par les 44,3% des patients de l'étude en choc septique mais possiblement par l'absence de recours aux nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamines (période d'étude de recueil de 2010 à 2019). Par ailleurs, les souches incluses étaient pan-résistantes aux antibiotiques notamment aux aminosides, à la tigécycline et à la colimycine et le traitement reposait principalement sur des combinaisons d'antibiotiques (208).

L'impact de la production d'une carbapénémase sur la mortalité dans les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes est incertain. D'un côté, un sur-risque de mortalité en cas d'infection à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes par rapport à une infection à *K. pneumoniae* sensible aux carbapénèmes (OR 3.22; 95% CI, 2.26–4.57) a été retrouvé dans une méta-analyse de Martin et al. (209). Une étude rétrospective américaine portant sur 83 patients présentant une bactériémie à entérobactérie résistante aux carbapénèmes a retrouvé une mortalité 4 fois plus élevée en cas de résistance par production d'une carbapénémase : cette différence de mortalité était retrouvée également dans les sous-groupes, certes de faible effectif, avec des bactéries ayant une CMI au méropénème  $\leq 4$  mg/L (210). D'un autre côté, une étude coréenne ne retrouvait pas de différence de mortalité en fonction du mécanisme de résistance (211), suggérant que la résistance aux carbapénèmes plus que le mécanisme de résistance expliquât la mortalité. Néanmoins, il s'agissait d'études rétrospectives avec de faibles effectifs et la plupart des souches EPC étaient productrices d'une KPC ou NDM qui sont associées à un haut niveau de résistance aux carbapénèmes.

Par ailleurs, les patients colonisés à EPC présentent de nombreuses comorbidités qui peuvent expliquer une mortalité élevée dans cette population même en l'absence d'infection. Une différence significative de mortalité était néanmoins retrouvée entre les patients colonisés (23%) et infectés (60%) à KPC au cours de l'épidémie de KPC-2 à l'hôpital de Leipzig entre

juillet 2010 et avril 2013 qui avait touché 103 patients dont 48% ont présenté une infection à EPC. Il n'y a pas eu d'ajustement sur d'autres facteurs de risque de mortalité (212).

L'absence d'identification de facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée est probablement imputable à un manque de puissance statistique. Néanmoins, une étude prospective brésilienne n'a identifié que l'état de choc et la dialyse comme facteurs de risque de mortalité toute cause en cas d'infection à EPC (213). D'un autre côté, une étude rétrospective sur les bactériémies à KPC, a retrouvé que le choc septique, le score de Charlson et les bactériémies hors point de départ urinaire ou à point de départ non identifié étaient prédictifs de mortalité en analyse multivariée (208). Tumbarello et al. ont identifié le choc septique, l'antibiothérapie probabiliste inadéquate, la monothérapie, le choc septique et le score APACHE III élevé comme facteur de risque de mortalité dans les bactériémies à KPC au cours d'une étude rétrospective multicentrique sur 125 patients (126).

Si Tumbarello et al. retrouvent l'antibiothérapie probabiliste inadéquate comme facteur de risque de mortalité, elle n'a pas été retrouvée dans notre étude. De même, dans une étude cas-témoin ayant évalué les facteurs de risque de mortalité en cas d'infection à entérobactéries résistante aux carbapénèmes (quasi exclusivement par BLSE/CHN associé à une imperméabilité dans cette étude), un traitement probabiliste actif sur la souche ne réduisait pas significativement la mortalité alors même que la quasi-totalité des patients étaient hospitalisés en réanimation et le délai moyen d'introduction d'un traitement efficace était de 3 jours. (214).

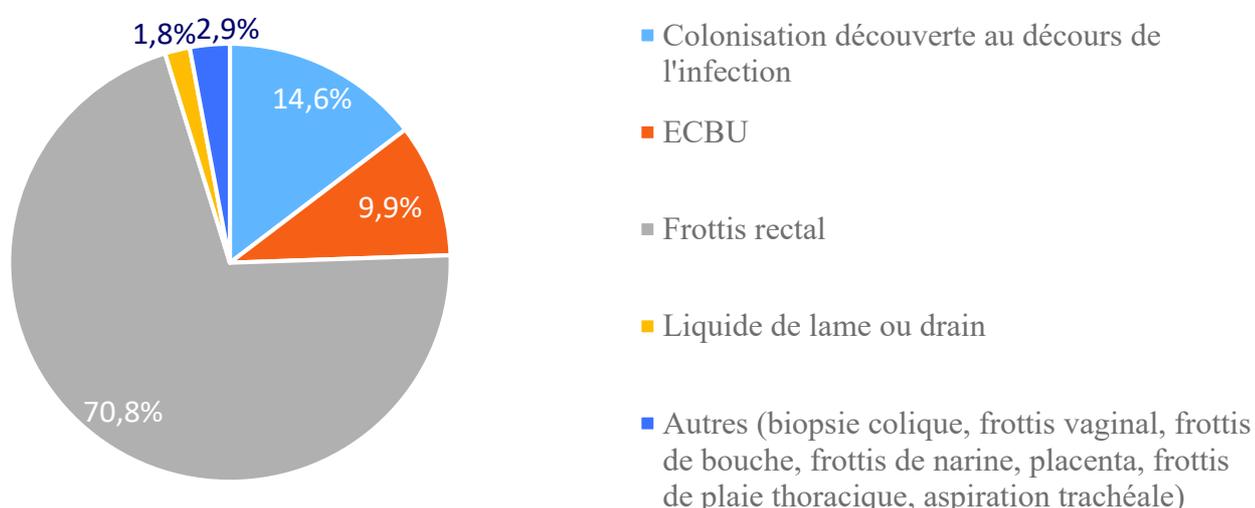
### 3. Infections à EPC en cas de colonisation à EPC

24,5% des patients colonisés à EPC ont développé au moins une infection à EPC. 11,9% des patients infectés ont présenté une récurrence d'infection à EPC.

#### 3.1. Colonisations à EPC aux CHU de Strasbourg

##### 3.1.1. Prélèvement diagnostique d'une colonisation à EPC

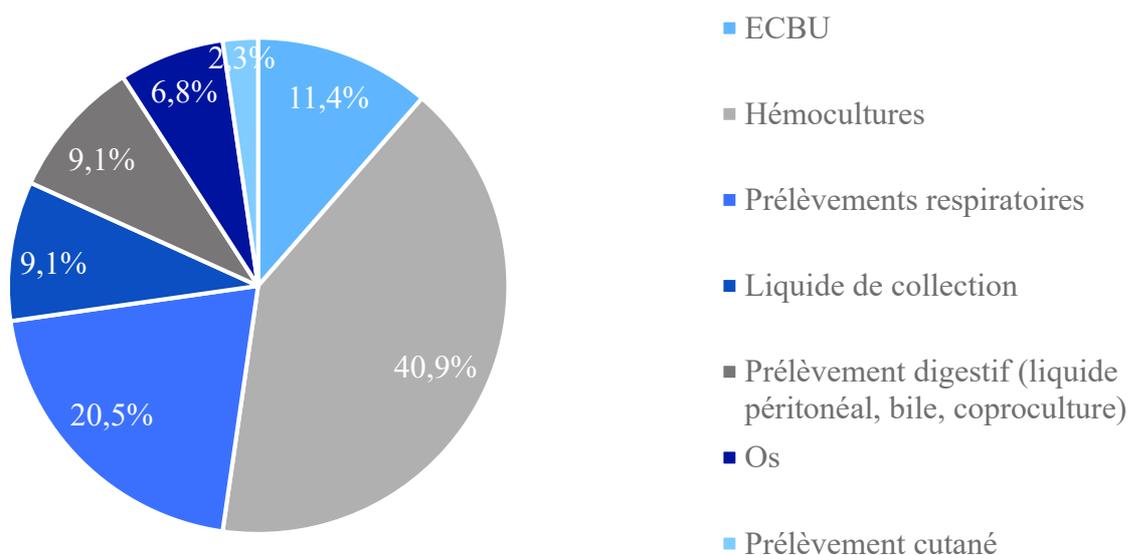
Le frottis rectal était le prélèvement ayant permis le diagnostic de colonisation à EPC chez 70,8% des patients de la cohorte. Une colonisation urinaire était révélatrice chez 9,9% des patients et une colonisation de liquide de lame ou de drain chez 1,8% des patients. D'autres prélèvements comme un frottis de peau, un frottis génital, une aspiration trachéale, un frottis de bouche, un prélèvement placentaire ont détecté la colonisation dans un nombre limité de cas. (Figure 14).



**Figure 14 Type de prélèvement ayant permis le diagnostic de colonisation à EPC**

La colonisation a été découverte au décours d'une infection à EPC chez 14,6% des patients : dans 40,9% des cas l'EPC était retrouvé dans une hémoculture, dans 20,5% des cas

dans un prélèvement respiratoire, dans 11,4% des cas dans un prélèvement urinaire, dans 9,1% des cas dans un liquide de collection, dans 9,1% dans un prélèvement digestif, dans 6,8% des cas dans un prélèvement osseux et enfin dans 2,3% des cas dans un prélèvement cutané (Figure 15).



**Figure 15 Type de prélèvement en cas d'infection révélatrice d'une colonisation à EPC**

### 3.1.2. Particularités épidémiologiques des épidémies à EPC aux HUS

#### 3.1.2.1. Facteurs de risque de colonisation à EPC

Sur l'ensemble des patients colonisés à EPC de janvier 2011 à décembre 2020, soit 274 patients au total en incluant les 67 patients ayant développé une infection, 10,2% ont séjourné à l'étranger et 8,8% ont été hospitalisés à l'étranger dans les 12 mois précédents. Si la proportion de patients ayant voyagé ou été hospitalisés était située entre 30 et 50% entre 2011 et 2014, elle reste stable autour de 20% depuis 2015, à l'exception de l'année 2020 où les voyages étaient limités en raison de la pandémie à Sars-Cov2 (Figure 16). La carte ci-dessous (Figure 17)

représente les pays où ont séjourné les 20% de patients colonisés au retour de voyage, la plupart des patients ayant séjourné en Turquie (n=14) et au Maghreb (n=19).

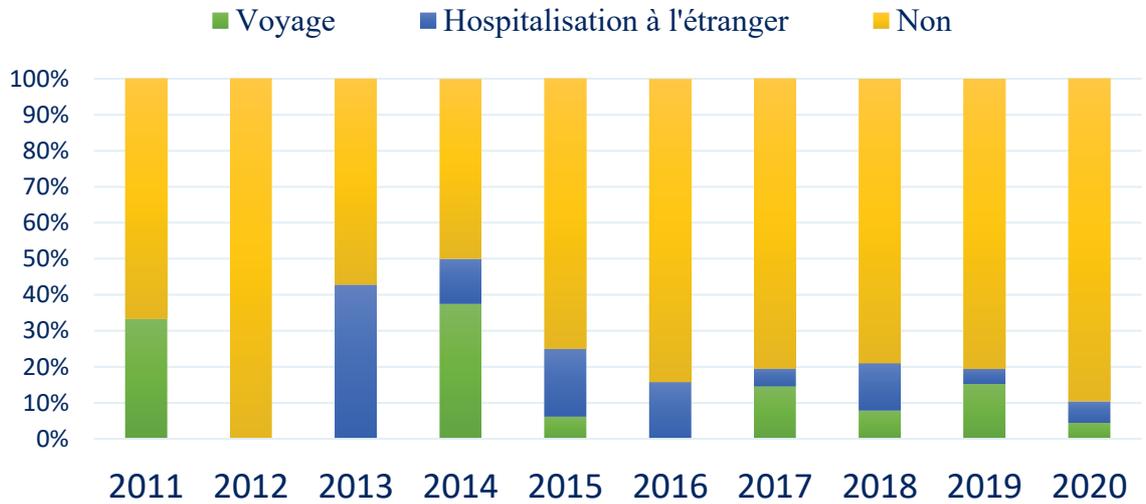


Figure 16 Nombre annuel de nouvelles colonisations à EPC en lien avec un séjour à l'étranger

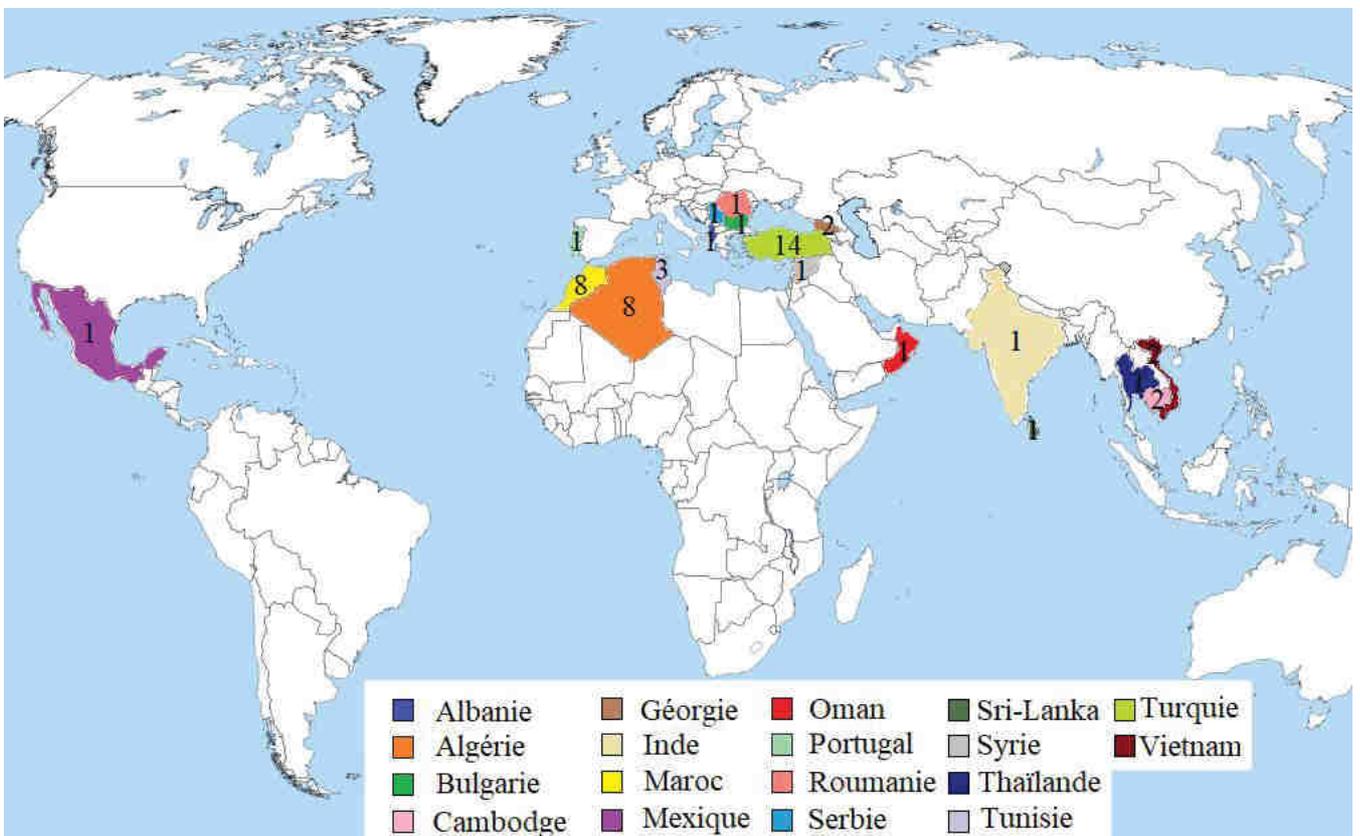
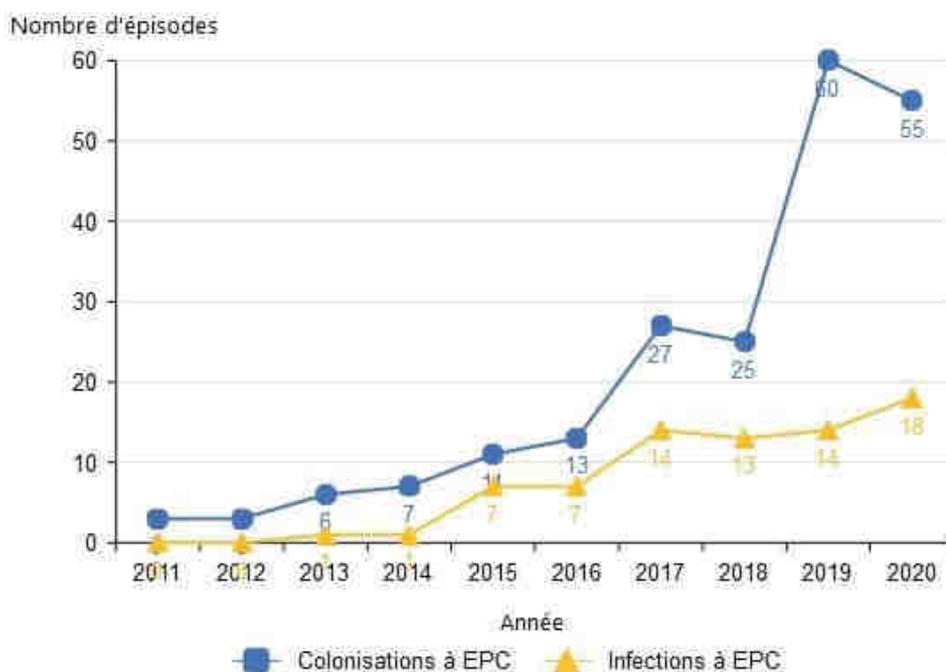


Figure 17 Colonisation au retour de voyage : Nombre de patients par pays de séjour

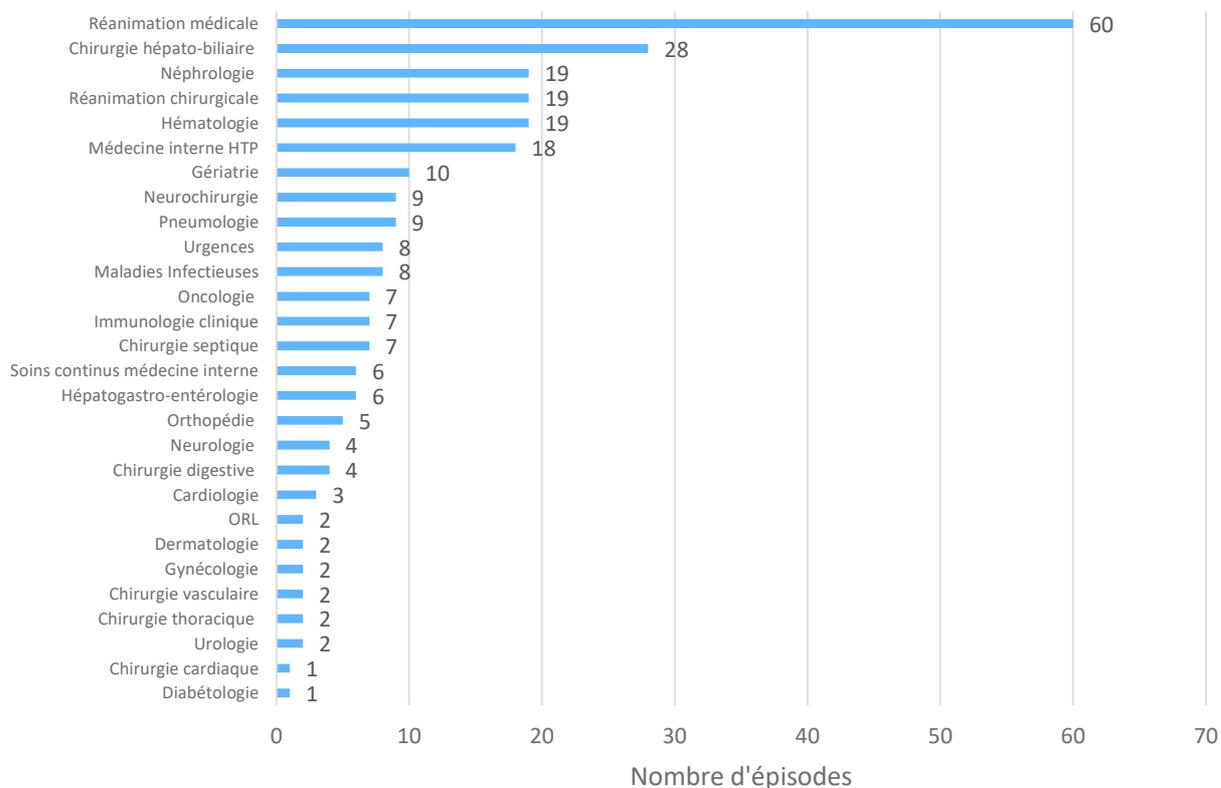
94,0% des patients ont été hospitalisés dans les 6 derniers mois. Enfin, on peut noter que sur l'ensemble des patients, seuls 13,1% ont été exposés aux carbapénèmes dans les 6 derniers mois.

Depuis septembre 2017, il existe un formulaire adapté au signalement électronique à l'ARS et aux Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS) des épisodes impliquant des BHRe dans un établissement de santé. Ces données sont analysées par Santé Publique France. Les données portant sur l'année 2019 montrent que sur l'ensemble de la France 25% des épisodes signalés sont en lien avec un rapatriement sanitaire et 34% en lien un voyage ou une résidence à l'étranger, soit au total 59% des épisodes signalés. Seuls 35% des épisodes sont en lien avec une hospitalisation récente (215).

Contrairement aux chiffres nationaux, la plupart des cas de colonisation et infection à EPC aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sont donc en lien avec des épidémies locales dans plusieurs services de l'hôpital, notamment des services de réanimation et de chirurgie, comme en témoigne l'augmentation progressive des cas de colonisations et d'infections à EPC entre 2011 et 2020, avec 24,0% (n=18) des épisodes infectieux à EPC sur la seule année 2020 (Figure 17). 21,9% (n=60) des colonisations ont été diagnostiquées en réanimation médicale, 10,2% (n=28) en chirurgie hépatobiliaire et 6,9% (n=19) en réanimation chirurgicale, néphrologie et hématologie (Figure 19).



**Figure 18** Nombre annuel de nouvelles colonisations et d'épisodes infectieux à EPC entre 2011 et 2020



**Figure 19** Nombre d'épisodes diagnostiqués selon le service d'hospitalisation

Les voyages sont un facteur de risque majeur d'acquisition de bactéries multi-résistantes et notamment d'EPC. Une étude ayant réalisé des frottis rectaux, vaginaux et oro-pharyngés chez 382 étudiants en médecine avant et après un séjour à l'étranger a retrouvé un taux d'acquisition de BLSE de 29,3%, de 6,8% pour le gène *mcr1* de résistance à la colistine et de 2,6% pour les EPC (10 frottis rectaux positifs, 1 frottis vaginal positif). 9 étudiants sur 11 ayant acquis une EPC effectuaient une mission humanitaire en Inde (216). Ruppé et al. ont effectué une étude similaire sur 5745 voyageurs recrutés lors de leur passage en centre de vaccination international par écouvillonnage rectal avant et au retour de voyage. 50,9% des voyageurs avaient acquis une BMR pendant leur voyage. Les facteurs de risque associés à l'acquisition d'une BMR étaient le séjour en Inde, le type de voyage (plus faible en cas de formule « all inclusive ») et la prise de bêta-lactamines. Les 3 patients ayant acquis une souche productrice de carbapénémase avaient séjourné en Inde (217).

#### 3.1.2.2. Impact de la pandémie Covid

On note une diminution des cas de colonisations à EPC en 2020 (Figure 17). Il faut noter que durant la 1<sup>ère</sup> vague de l'épidémie à Sars-Cov2, l'activité du laboratoire de bactériologie a été réorientée prioritairement vers le traitement des prélèvements des patients infectés, de même que le service d'hygiène qui s'est concentré notamment sur le traçage des patients contacts. Le dépistage rectal n'a donc pas été réalisé durant la première vague de l'épidémie en France avec une reprise progressive de l'activité de dépistage par la suite.

Les conséquences de la pandémie à Sars-Cov2 sur la résistance bactérienne sont incertaines. D'un côté, on a pu noter une forte prescription d'antibiotiques chez les patients avec une infection au virus Sars-Cov2 notamment en début de pandémie avec une prescription d'antibiotiques retrouvée chez 72% des patients dans une méta-analyse de la littérature en décembre 2020 (218). L'utilisation de gants et particulièrement de gants à manchettes longues

a pu être associée à une moins bonne observance des précautions d'hygiène standard de lavage des mains et favoriser la dissémination des BMR et BHRe. Une épidémie d'infections de cathéters veineux centraux dans un hôpital britannique a ainsi été imputée à une mauvaise hygiène des mains à cause du port de gants à manchettes longues et une mauvaise désinfection de l'environnement responsables d'un taux anormalement élevé de colonisation de l'environnement à entérobactéries (219). L'impossibilité de répondre aux demandes habituelles d'avis infectieux, la non-réalisation du dépistage des BMR/BHRe et la sur-occupation de certains services peuvent avoir contribué à la dissémination des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Enfin, la ré-affectation de professionnels de santé mal formés ou peu confrontés habituellement aux mesures de précautions particulières peut également avoir eu un effet négatif (220).

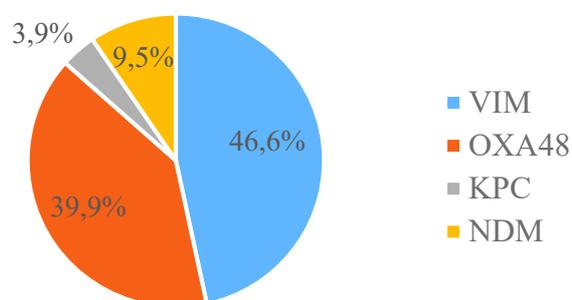
D'un autre côté, il a rapidement été constaté que les surinfections bactériennes ne survenaient chez 6,9 à 8% des patients infectés au SARS-Cov2 hospitalisés, bien que les antibiothérapies empiriques puissent être à l'origine d'une sous-estimation de leur fréquence : la prescription d'antibiotiques a donc diminué chez les patients infectés au Sars-Cov2. La diminution drastique du transport aérien a pu limiter la diffusion internationale des souches productrices de carbapénémases par réduction du tourisme et des transferts hospitaliers internationaux qui en résultent. Les mesures de précaution contact renforcées, la désinfection renforcée de l'environnement des patients infectés et la création d'unités Covid dans des locaux inoccupés non colonisés ont pu limiter la transmission des bactéries multi et ultrarésistantes aux antibiotiques. La réduction des hospitalisations programmées pour chirurgie et la réduction des hospitalisations post-urgences usuelles lors de la 1<sup>ère</sup> vague épidémique, qui sont source d'une prescription importante d'antibiotiques, peuvent contribuer à une réduction de la pression antibiotique dans les hôpitaux (221).

Il n'a pas été observé d'augmentation majeure des cas de colonisation à EPC à la reprise du traitement des frottis de dépistage par le laboratoire de bactériologie. En revanche, une patiente qui avait séjourné au Sri Lanka et qui a été prise en charge en réanimation pour une pneumopathie à Sars-Cov2 était porteuse au niveau rectal de souches d'entérobactéries productrice d'une NDM BLSE. L'impossibilité de réalisation du dépistage en période épidémique a été à l'origine de 12 cas secondaires, dont 4 infections invasives avec 1 décès.

### 3.1.3. Types de carbapénémase

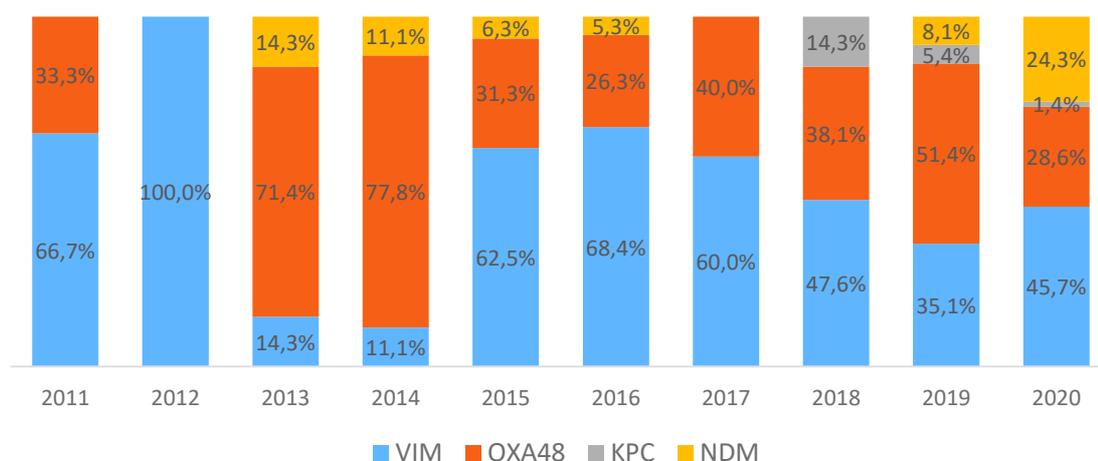
Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, les VIM représentaient 47% des souches isolées sur la période d'étude devant les OXA-48 isolées dans 39% des cas. Les NDM représentent 8% des cas de colonisations et les KPC 4% des cas (Figure 20). A noter que 8 patients étaient porteurs de 2 carbapénémases différentes notamment 6 entérobactéries productrices d'une OXA-48 et d'une métallo-bêta-lactamase.

Cette épidémiologie est très différente de celle observée à l'échelle nationale, où les OXA-48 like sont les principales carbapénémases isolées en France avec 67% des épisodes signalés devant les NDM qui représentent 19% des souches isolées en 2019 d'après les données de Santé Publique France. Les VIM ne représentent que 5% des souches isolées (215).



**Figure 20 Types de carbapénémases isolées aux HUS**

L'une des premières souches d'EPC isolées aux HUS était une VIM isolée en 2011 chez une patiente au retour de Turquie qui a été hospitalisée en réanimation, une 2<sup>ème</sup> souche VIM est isolée en 2015 chez un patient ayant été hospitalisé au Maroc. La Figure 21 illustre l'évolution du type de carbapénémase isolée aux HUS sur 10 ans avec l'implantation progressive des VIM et plus récemment des NDM (à partir de 2019). La difficulté à détecter les souches productrices de VIM en raison de la faible hydrolyse des carbapénèmes a pu contribuer à la dissémination de ces souches aux HUS. L'algorithme de dépistage du CNR a été modifié en intégrant la diminution de sensibilité à l'imipénème (et non seulement de l'ertapénème) comme critère d'entrée dans l'algorithme de screening pour optimiser la détection de certaines VIM, qui peuvent présenter une sensibilité diminuée isolée à l'imipénème en cas de faible expression de l'enzyme.



**Figure 21 Répartition des types de carbapénémases entre 2011 et 2020**

### 3.2. Analyse des épisodes infectieux chez les patients colonisés à EPC

Les épisodes infectieux dans les 6 mois suivant le diagnostic de colonisation à EPC ont été relevés.

### 3.2.1. Sites infectieux

#### 3.2.1.1. Patients ayant présenté une infection à EPC

La répartition des sites infectieux pour les infections à EPC a été présentée plus haut (Figure 12). Chez 40 patients (59,7%), le portage d'EPC n'était pas connu au moment du diagnostic de l'infection à EPC. Chez les 27 patients avec une colonisation connue, il n'y a pas eu d'épisode infectieux non-EPC entre le moment de la détection de la colonisation et le diagnostic d'infection à EPC chez ces patients. 26 des 27 patients ont développé leur premier épisode infectieux dans les 6 mois suivant la détection de la colonisation.

15 patients ont présenté un épisode infectieux ultérieur dans les 6 mois suivant le diagnostic de colonisation :

- 4 infections documentées à EPC : 3 PAVM et une bactériémie
- 11 infections non documentées à EPC : 2 fongémies, 6 bactériémies dont 3 documentées à entérobactéries non-EPC, une pneumopathie d'inhalation, 2 PAVM.

#### 3.2.1.2. Patients n'ayant pas présenté d'infection à EPC

38 patients colonisés à EPC ont présenté au moins un épisode infectieux non-EPC dans les 6 mois suivant la détection de la colonisation. Au total 50 épisodes ont été relevés :

- 18 infections non documentées incluant 5 neutropénies fébriles, 3 exacerbations de BPCO présumées d'origine infectieuse, 5 pneumopathies d'inhalation, 1 dermohypodermite, 2 syndromes infectieux sans point d'appel chez des patients transplantés d'organe solide, 1 surinfection de polykystose, 1 sepsis à point de départ présumé biliaire.
- 32 infections documentées, dont 20 à entérobactéries (incluant 5 entérobactéries BLSE et 3 entérobactéries CHN) : 13 bactériémies, 2 fongémies, 8 infections urinaires non

bactériémiques, 5 PAVM, une nocardiose pulmonaire, une colite à *C. difficile*, une infection digestive, une infection ostéo-articulaire.

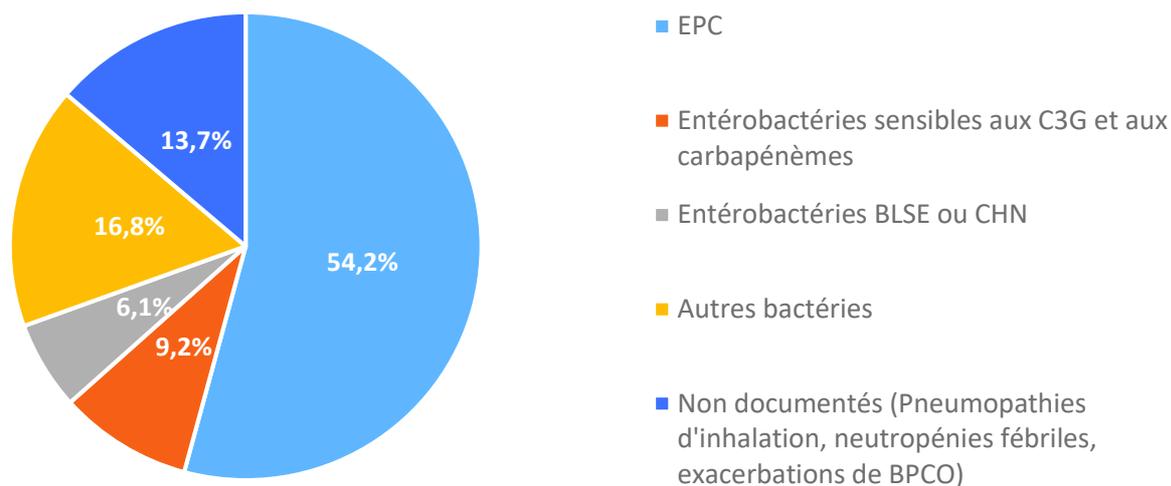
### 3.2.2. Documentation des épisodes infectieux

On distinguera ici deux situations :

- La documentation de la totalité des épisodes infectieux en incluant les patients pour lesquels l'infection a révélé la colonisation à EPC et pour lesquels la colonisation préalable n'était donc pas connue et n'aurait pas pu être prise en compte dans la réflexion sur l'antibiothérapie probabiliste.
- La prise en compte uniquement des épisodes infectieux lorsque la colonisation à EPC était connue. La notion de colonisation à EPC aurait pu dans ce cas influencer le choix de l'antibiothérapie probabiliste.

#### 3.2.2.1. Documentation de l'ensemble des épisodes infectieux

Au total, 54,2% (n=71) des épisodes infectieux présentés dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de colonisation étaient documentés à EPC. 6,1% (n=8) des infections étaient documentées à entérobactéries BLSE ou CHN et 9,2% (n=12) à entérobactéries sensibles aux C3G et carbapénèmes. 16,8% (n=22) des épisodes étaient documentées à d'autres bactéries. 13,7% (n=18) des épisodes étaient non documentés (pneumopathie d'inhalation, neutropénies fébriles et exacerbations de BPCO). A noter que 5 épisodes infectieux non-EPC étaient plurimicrobiens, la documentation a été individualisée pour plus de clarté (Figure 22).



**Figure 22 Documentación de episodios infecciosos en los 6 meses siguientes al diagnóstico de colonización por EPC**

### 3.2.2.2. Episodios infecciosos en caso de colonización predecesora conocida

Excluyendo los 40 primeros episodios infecciosos que revelaron la colonización por EPC, el 32,3% (n=30) de los episodios infecciosos estaban documentados por EPC, el 24,7% (n=23) por entérobacterias no-EPC y el 23,7% (n=22) por otras bacterias. El 19,4% (n=18) de los episodios no estaban documentados (Figura 23). Estos datos tienen en cuenta las infecciones polimicrobianas.



**Figure 23 Documentación en caso de colonización predecesora conocida**

Las terapias antibióticas probabilísticas que cubren los EPC tienen un impacto ecológico importante. Es interesante por tanto interesarse en la proporción de pacientes que podrían haber beneficiado de un tratamiento probabilístico que cubra los EPC. Extrapolando las recomendaciones de la HAS que

sur le traitement des infections à BLSE ( (22) et qui ont été résumées en première partie en A.3.), une antibiothérapie probabiliste couvrant l'EPC aurait pu être instaurée pour :

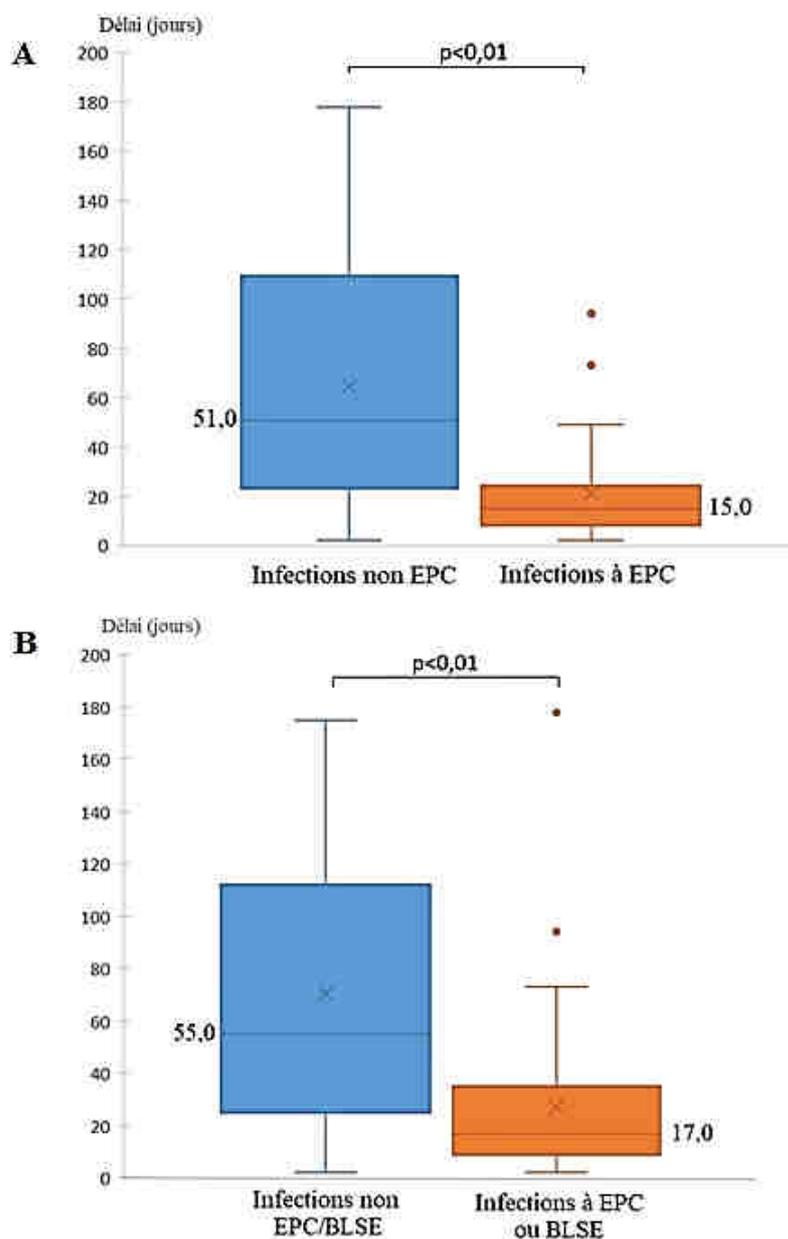
- 31 épisodes infectieux non-EPC (15 sepsis avec bactériémie-fongémie, 5 PAVM, 9 infections urinaires associées aux soins non bactériémiques, 2 infections intra-abdominales associées aux soins). 5 épisodes de neutropénie fébrile, 3 exacerbations de BPCO, 5 pneumopathies d'inhalation, 1 infection ostéo-articulaire, 1 dermo-hypodermite, 1 colite à *C. difficile*, 1 nocardiose pulmonaire et 2 syndromes infectieux sans point d'appel et sans critère de sepsis n'auraient pas nécessité d'antibiothérapie probabiliste couvrant l'EPC.
- 29 épisodes infectieux documentés à EPC (16 sepsis avec bactériémie, 12 PAVM, 1 infection urinaire associée aux soins non bactériémiques). Dans 1 cas, il s'agissait d'une ostéite qui n'aurait pas nécessité d'antibiothérapie probabiliste couvrant l'EPC.

### 3.2.3. Délai de survenue des épisodes infectieux

Au total 30 des 35 épisodes infectieux à EPC après détection d'une colonisation à EPC soit 85,7% des épisodes sont survenus dans les 6 premiers mois. A noter qu'un patient de la cohorte a présenté le 1<sup>er</sup> épisode infectieux 596 jours après le diagnostic de colonisation. Le frottis rectal était toujours positif chez un patient qui n'avait pas présenté d'hospitalisation ou d'exposition aux antibiotiques dans l'intervalle et qui ne présentait pas d'immunodépression. 4 patients ont présenté une récurrence d'infection à EPC plus de 6 mois après le diagnostic de colonisation.

Dans les 6 premiers mois après la détection d'une colonisation, les infections à EPC surviennent significativement plus tôt ( $p < 0,01$ ) après le diagnostic de colonisation que les autres infections avec une médiane de survenue à 15,0 jours contre 51,0 jours (Figure 24 A). En prenant en compte les épisodes à EPC et BLSE pour tenir compte des BMR et BHRé qui

nécessiteraient une antibiothérapie probabiliste adaptée, le délai reste significativement plus précoce avec une médiane de 17,0 jours contre 55,0 jours pour les autres épisodes infectieux ( $p < 0,01$ ) (Figure 24 B).



**Figure 24** Comparaison des délais de survenue des épisodes infectieux dans les 6 premiers mois. **A** : Infections à EPC comparées aux infections non-EPC. **B** : Infections à EPC ou BLSE comparées aux autres infections.

Le délai de survenue des infections à EPC après la détection d'une colonisation a été évalué dans plusieurs études. Il a été davantage documenté pour les infections à BLSE

notamment dans une étude prospective française dans un service de réanimation parisien retrouvant que chez les patients colonisés à BLSE, 10% des infections acquises durant le séjour étaient documentées à BLSE pour le 1<sup>er</sup> épisode infectieux et même 14% pour le deuxième épisode d'infection associée aux soins. La médiane de survenue par rapport à la détection de la colonisation était de 5 jours. Ce chiffre est inférieur à celui de notre cohorte et peut s'expliquer notamment par la durée médiane de séjour de 9 jours des patients colonisés de cette étude et par le seul recueil des épisodes infectieux en réanimation (222).

Concernant spécifiquement les infections à EPC, une étude cas-témoin israélienne de Schechner et al. retrouve un délai médian de 11 jours (étendue 3 à 27 jours avec prélèvement positif dans 75% des cas avant le 14<sup>ème</sup> jour) pour la détection d'un prélèvement clinique positif à EPC après la détection d'une colonisation (223). Une autre étude cas-témoin de Borer et al. retrouve une médiane de survenue des infections de 20 jours (étendue 2 à 40 jours) (224). Une étude italienne de Giannella et al. retrouve un délai médian de 19 jours (6 à 28 jours) de survenue des bactériémies à KPC après la détection de la colonisation (225) et un délai médian voisin de 20 jours est retrouvé dans une étude italienne évaluant elle la survenue des infections à EPC après diagnostic de la colonisation chez les transplantés hépatiques (226).

Ces délais rapportés dans la littérature coïncident avec le délai retrouvé dans notre cohorte et peuvent s'expliquer par un portage relativement transitoire des EPC chez une majorité de patients. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée comparant ce délai à la survenue des infections non documentées à EPC.

La durée de portage et les facteurs de risques associés à un portage prolongé ont été évalué dans plusieurs études.

Une étude menée à Leipzig en Allemagne par Lüber et al. a essayé d'évaluer l'évolution du portage de KPC chez 103 patients colonisés par réalisation d'un prélèvement rectal à 1 mois,

3 mois, 6 mois, un an et 2 ans avec culture et réalisation systématique d'une recherche de KPC par PCR. En cas de 3 prélèvements consécutifs négatifs, le patient n'était plus considéré comme porteur. 31% n'était plus porteur d'EPC à 1 mois et 65% à 6 mois. A noter que 2 patients avaient une PCR KPC-2 positive après que 3 prélèvements consécutifs aient été négatifs. Le traitement immunosuppresseur ou la réexposition à des antibiotiques n'étaient pas associés à une colonisation plus prolongée. Cette étude est limitée par le nombre élevé de perdus de vue (60% à 3 mois et 70% à 6 mois) en lien notamment avec le taux de décès élevé dans ces populations à l'origine d'un biais de sélection vers les patients présentant le moins de comorbidités et donc moins de potentiels facteurs de portage prolongé. (212)

Une étude de Zimmermann et al. ayant rencontré également un nombre important de perdus de vue a retrouvé un portage persistant chez 65% des patients à 6 mois et un délai médian de décolonisation à 295 jours, alors même qu'un seul prélèvement négatif en l'absence de prélèvement ultérieur positif suffisait à retenir une décolonisation dans cette étude. Le portage était significativement plus prolongé en cas de nouvelle hospitalisation des patients et en cas d'isolement initial de l'EPC dans un prélèvement diagnostique et non de dépistage (227). Une étude Feldmann et al. a évalué mensuellement le portage de KPC pendant 3 à 6 mois. Une PCR était systématiquement réalisée à partir du bouillon BHI et la décolonisation était retenue en cas de 2 prélèvements négatifs. Moins de 30% des patients étaient encore colonisés à 6 mois. L'antibiothérapie récente n'était pas significativement associée à un portage prolongé mais 80% des patients avaient reçu une antibiothérapie récente. Un score de Charlson élevé et le score de Barthel faible (indice d'autonomie) étaient corrélés à un portage prolongé (228). A l'inverse, une étude rétrospective nantaise portant sur 189 patients colonisés à OXA-48 a identifié l'antibiothérapie depuis l'admission comme un facteur significativement associé à la persistance d'un frottis rectal positif lors d'une ré-hospitalisation des patients (224).

Dans l'étude de Ruppé et al. ayant évalué le portage de BMR et BHRe au retour de voyage, 10,3% des porteurs avaient un frottis rectal encore positif à 3 mois de leur retour. Il est intéressant de noter que dans cette étude l'abondance relative initiale élevée de la BMR/BHRe dans les selles était associée à un portage plus prolongé (217).

L'interprétation de ces études est limitée par un biais d'attrition élevé imputable en partie à un taux de décès élevé chez les patients colonisés à EPC qui rend difficile l'identification de facteurs de risque de portage prolongé. Par ailleurs, la définition de l'éradication du portage est très hétérogène. Dans les dernières recommandations françaises du HCSP, la levée des précautions contact pour un patient avec un antécédent de portage d'EPC nécessite au moins 5 prélèvements négatifs successifs sur une période d'au moins un an à une semaine d'intervalle minimum (sans aucun dépistage positif dans l'intervalle). Chez un patient avec un antécédent de portage d'EPC avec un dernier frottis négatif (patient dit non excréteur), en cas d'introduction d'une antibiothérapie, il est recommandé de réaliser le dépistage à 72h de son introduction pour sensibiliser le dépistage (229).

Dans notre cohorte, seuls 52 des 207 patients colonisés et seuls 6 patients parmi les 67 ayant développé une infection à EPC remplissent les critères permettant une levée des précautions contacts EPC, les autres patients présentant soit un frottis rectal positif persistant soit n'ayant pas le nombre requis de frottis dans l'intervalle recommandé. Quelques patients présentent un portage très prolongé de l'EPC notamment un patient qui présentait un frottis rectal positif persistance à 678 jours de la découverte du portage d'EPC. Il avait été hospitalisé dans l'intervalle à 8 reprises avec une durée d'hospitalisation totale de 104 jours et a présenté de multiples pneumopathie d'inhalation traitées à 5 reprises par Ceftriaxone, 3 reprises par Augmentin et une fois par Pipéracilline-Tazobactam.

Le caractère rétrospectif du recueil ne permet pas d'interpréter la durée du portage qui est influencée par la réalisation des frottis décidée par les services. Ces éléments illustrent

néanmoins la nécessité de maintenir de façon prolongée les précautions complémentaires contact devant la difficulté à remplir les critères de levée des précautions chez une majorité des patients.

### 3.3. Facteurs de risque d'infection en cas de colonisation

#### 3.3.1. Résultats

207 patients présentant une colonisation à entérobactéries productrices de carbapénémases ont été recensés sur la période d'étude de 10 ans. Ils ont été comparés aux 67 patients colonisés à EPC ayant présenté une infection documentée à EPC décrits dans les pages précédentes.

En analyse univariée, on ne retrouvait pas de différence en termes d'âge, de sexe, d'IMC et comorbidités cardiaques, respiratoires, neurologiques, hépatiques, rénales et onco-hématologiques entre les 2 groupes de patients. Le score de Charlson n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. Il existait une plus grande proportion de patients sous corticothérapie parmi les patients ayant développé une infection à EPC (13,4% contre 4,9% dans le groupe des colonisés,  $p=0,03$ ). La proportion de patients hospitalisés, notamment hospitalisés en Réanimation ne différait pas entre les deux groupes, de même que la médiane de jours hospitalisés. Les épisodes infectieux à EPC survenus dans 43,8% des cas en réanimation contre seulement 21,3% des cas pour les épisodes infectieux non-EPC ( $p=0,01$ ), mais le diagnostic de colonisation était porté également plus souvent en réanimation chez les patients colonisés ayant développé une infection à EPC ( $p=0,017$ ) (Tableau 16).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative d'exposition aux antibiotiques dans les 6 derniers mois pour les 2 groupes, que ce soit en proportion de patients exposés ou en nombre moyen de jours d'exposition aux différents groupes d'antibiotiques (Tableau 12). 22,4% des patients ayant développé une infection à EPC ont présenté une bactériémie dans les 30 jours

précédant le diagnostic de colonisation contre seulement 9,9% des patients de l'autre groupe ( $p < 0,01$ ), mais la proportion de bactériémie à bacilles à Gram négatif ne différait pas entre les 2 groupes (Tableau 16).

En analyse multivariée, les variables associées indépendamment au risque de développer une infection à EPC en cas de colonisation étaient la survenue de l'infection en réanimation (5,45 OR [1,76-18,50],  $p=0,004$ ) et la survenue d'une bactériémie 30 jours avant le diagnostic de colonisation à EPC (5,54 OR [1,37-26,40],  $p=0,021$ ) (Tableau 17).

	Infection à EPC (n=67)	Colonisation à EPC sans infection (n=207)	p
<b>Age médian (Extrêmes)</b>	61 ans (19 ans – 92 ans)	67 (19 ans – 99 ans)	0,12
<b>Sexe féminin (%)</b>	21 (31,3)	81 (39,1)	0,22
<b>IMC moyen±écart-type</b>	27,2±7,4	26,3±6,2	0,73
<b>Obésité (%)</b>	19 (28,8)	43 (22,2)	0,28
<b>Tabagisme (%)</b>	14 (20,9)	46 (22,2)	0,91
<b>Ethylisme chronique (%)</b>	12 (17,9)	21 (10,2)	0,09
<b>Diabète (%)</b>	24 (35,8)	72 (34,8)	0,88
<b>HTA (%)</b>	38 (56,7)	122 (58,9)	0,75
<b>Cardiaques (%)</b>	18 (26,9)	54 (26,1)	0,90
<b>Respiratoires (%)</b>	9 (13,4)	36 (17,4)	0,45
<b>Neurologiques (%)</b>	8 (11,9)	46 (22,2)	0,07
<b>Cirrhose (%)</b>	6 (8,96)	14 (6,8)	0,59
<b>Insuffisance rénale chronique (%)</b>	21 (31,3)	67 (32,4)	0,88
dont modérée à sévère (%)	16 (76,2)	59 (88,1)	0,29
<b>Hémodialyse (%)</b>	4 (6,0)	11 (5,3)	0,77
<b>Hémopathie maligne (%)</b>	9 (13,2%)	18 (8,7)	0,26
<b>Allogreffe/autogreffe de CSH (%)</b>	4 (6,0%)	5 (2,4)	0,23
<b>Cancer solide (%)</b>	13 (19,4%)	33 (15,9)	0,51
dont néoplasie digestive (%)	9 (69,2%)	19 (57,6)	0,47
<b>Antécédents urologiques hors sonde urinaire</b>	4 (6,0)	13 (6,3)	1,00
<b>Transplantation d'organe solide (%)</b>	8 (11,9)	23 (11,1)	0,85
Foie	7 (87,5%)	10 (43,5)	0,05
Rein	1 (12,5%)	11 (47,8)	0,11
<b>Maladies Inflammatoires</b>	4 (6,0%)	14 (6,8)	1,00
<b>Corticothérapie</b>	9 (13,4%)	10 (4,9)	<b>0,03</b>

<b>Autres immunodépressions (%)</b>	2 (3,0)	3 (1,5)	0,6
<b>Score de Charlson moyen</b>	4,4±2,8	4,6±2,8	0,62
<b>≥4 comorbidités (%)</b>	27 (40,3)	69 (33,3)	0,30
<b>Hospitalisation dans les 6 derniers mois (%)</b>	60/66 (90,9)	192/202 (95,1)	0,24
Nombre moyen d'hospitalisation dans les 6 dernières mois (Extrêmes)	1,8 (0 à 6 hospitalisations)	1,8 (0 à 11 hospitalisations)	0,92
Nombre médian de jours d'hospitalisation dans le 6 derniers mois	23,0	24,0	
<b>Hospitalisation en réanimation dans les 6 derniers mois</b>	30/64 (46,9)	96/198 (48,5)	0,82
Nombre médian de jours d'hospitalisation en réanimation dans le 6 derniers mois (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartiles)	23 (10,8-44,3)	25 (14,0-42,0)	0,72
<b>Diagnostic de colonisation en Réanimation (%)</b>	27 (40,3)	52 (25,1)	<b>0,017</b>
<b>1<sup>er</sup> épisode infectieux en réanimation (%)</b>	29 (43,3)	10 (21,3)	<b>0,01</b>
<b>Chirurgie dans les 3 mois (%)</b>	22/67 (32,8)	56/199 (28,1)	0,47
dont chirurgie abdominale (%)	8 (36,4)	38 (67,9)	
<b>Bactériémie dans les 30 jours (%)</b>	15 (22,4)	20 (9,9)	<b>&lt;0,01</b>
dont bacilles à Gram négatif (%)	8 (53,3)	11 (55,0)	0,92
<b>Voyage dans l'année (%)</b>	15 (22,1)	37 (18,3)	0,62
<b>Antibiothérapie dans les 6 derniers mois (%)</b>	51/65 (78,5)	140/189 (74,1)	0,59
dont Carbapénème dans les 6 derniers mois (%)	10 (19,6)	26 (18,6)	0,87
<b>Nombre moyen de jours de jour d'antibiotique dans les 6 derniers mois ± écart type</b>			
Amoxicilline-acide clavulanique	1,7±3,8	1,5±3,2	0,79
Pipéracilline-Tazobactam	5,6±8,4	4,7±6,9	0,56

Carbapénème	2,1±5,9	1,8±6,3	0,71
Ceftriaxone, céfotaxime	4±7,1	3,3±6,2	0,87
Ceftazidime	0,8±3,3	0,7±2,9	0,85
Céfépime	0,8±4,8	0,2±1,4	0,59
Aminosides	0,9±2,0	0,63±2,1	0,03
Fluoroquinolones	1,3±3,0	2,6±5,8	0,39
Métronidazole	1,2±4,2	2,4±5,8	0,11
Glycopeptides/Lipopeptides	3,4±7,8	3,1±7,5	0,97
Linézolide	2,6±5,2	2,0±5,1	0,13
Antifongique systémique	2,2±6,8	2,2±6,4	0,89
<b>Portage de BLSE/CHN (%)</b>	<b>10/67 (14,9)</b>	<b>40/204 (19,6)</b>	<b>0,39</b>

**Tableau 16 Comparaison des caractéristiques des patients colonisés et infectés à EPC**

<b>Variables</b>	<b>OR [IC à 95%]</b>	<b>P</b>
Corticothérapie	1,19 [0,17-8,49]	0,90
Diagnostic de colonisation en réanimation	0,24 [0,01-2,04]	0,30
Bactériémie dans les 30 jours	5,54 [1,37-26,40]	0,021
Infection en Réanimation	5,45 [1,76-18,50]	0,004

**Tableau 17 Analyse multivariée des facteurs de risque de colonisation**

### 3.3.2. Discussion

Le nombre de colonisations à EPC est probablement sous diagnostiqué pour plusieurs raisons. Premièrement, l'exhaustivité du recueil dépend de la qualité du dépistage réalisé par les services d'hospitalisations : le frottis rectal de dépistage est parfois oublié chez le patient en retour de voyage ou transféré depuis un autre hôpital. De la même manière, il peut arriver qu'un patient contact d'un porteur rectal d'EPC ne soit pas dépisté, par exemple en cas d'un séjour très bref dans l'unité ou parce que le dépistage hebdomadaire du service a été oublié la semaine de son séjour. Ensuite, lorsque le dépistage du portage d'EPC n'est pas prescrit spécifiquement par le service, l'ensemencement de la gélose sélective des EPC n'est pas réalisé et certaines

carbapénémases très peu exprimées peuvent ne pas modifier significativement les diamètres d'inhibition autour des pastilles de carbapénèmes ce qui ne motivera donc pas la réalisation d'un test moléculaire. La suspicion de carbapénémase par mesure des diamètres d'inhibition est en partie opérateur-dépendant notamment fonction de l'expérience du biologiste.

Les 2 groupes de patients présentaient une proportion élevée des comorbidités sévères reflétée notamment par un score de Charlson moyen entre 4 et 5 qui est associé à une mortalité supérieure à 50% à 1 an (230). Cette proportion importante de comorbidités dans les 2 populations rend difficile l'identification d'éventuels facteurs de risque et nécessiterait de très larges effectifs pour les mettre en évidence. De la même manière, plus de 90% des patients ont été hospitalisés dans les 6 mois précédents dont environ 40 à 45 % d'hospitalisations en réanimation. Par ailleurs près de trois quarts des patients dans les deux groupes ont été exposés à des antibiotiques dans les 6 derniers mois dont près de 20% de carbapénèmes. Une étude rétrospective israélienne n'avait pas pu identifier de facteurs de risque de bactériémie à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes chez les patients colonisés de leur cohorte qui étaient pour la plupart âgés avec de multiples comorbidités, potentiellement par manque de puissance de l'étude (19 cas de bactériémie à KPC) (231).

24,5% des patients colonisés à EPC dans notre cohorte ont développé au moins une infection à EPC. Une revue systématique de la littérature en 2016 rapporte que 16,5% des patients colonisés développent une infection à EPC (232). Une étude cas-témoin chinoise a retrouvé que 37,1% des patients colonisés développent une infection dans les 45 jours suivant la détection d'une colonisation. A noter cependant le faible effectif de 67 patients colonisés inclus dans l'étude. Les facteurs de risque identifiés en analyse multivarié étaient l'hospitalisation en réanimation, le coma et la présence d'un cathéter veineux. Les comorbidités ou l'exposition aux antibiotiques n'étaient pas non plus associés au risque d'infection à EPC (233).

Une étude cas-témoin de Schechner et al. a analysé les facteurs de risque associés à un prélèvement clinique (autre qu'un prélèvement de selles) chez les patients colonisés à EPC. Un prélèvement clinique à EPC a été isolé chez 8,8% (44 patients) des colonisés correspondant dans 86% des cas à des infections. En analyse multivariée, le diabète, la présence d'un cathéter veineux central, le séjour en réanimation et une exposition à des antibiotiques étaient associés au risque de présenter un prélèvement clinique à EPC. A noter que dans ces études, l'OR associé au séjour en réanimation était respectivement de 6,75 [1.732–26.327] et 7,45 [1.32–42.1], soit voisin de l'OR de 5,45 retrouvé dans notre cohorte (223). Le séjour en réanimation a été associé au risque de développer une bactériémie en cas de colonisation à KPC dans une étude prospective de Giannella et al. (OR à 1,65 [1.05–2.59]). La chirurgie abdominale, la colonisation multi-site et un traitement en cours par radio-chimiothérapie étaient également des facteurs de risque indépendants identifiés (225). Une étude israélienne cas-témoins de Borer et al. a retrouvé que les gestes invasifs, un diabète, une tumeur solide, la présence d'une trachéostomie ou d'une sonde urinaire et l'administration de pénicilline anti-pyocyanique dans les 3 mois étaient des facteurs de risques indépendant de développer une infection à EPC en cas de colonisation. Seuls 42 patients ont développé une infection à EPC parmi les 464 colonisés de l'étude avec plus de 50% d'infections urinaires (234).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le sur-risque d'infection à EPC en réanimation. Il peut exister chez les patients en réanimation une immunosidération en lien avec la libération de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 propice au développement d'infections. Les contacts rapprochés et fréquents avec les patients sont propices à la contamination multi-site à partir du site de colonisation rectale. La présence de nombreux dispositifs invasifs et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre sont des facteurs favorisant associés (235). Ces facteurs n'expliquent cependant pas la survenue préférentielle des infections à EPC, puisque dans notre étude la proportion de premiers épisodes infectieux à EPC en réanimation a été

comparé aux premiers épisodes infectieux non-EPC présentés par le groupe des patients colonisés.

Dans notre étude, la présence d'une bactériémie dans les 30 jours précédant la détection d'une colonisation est associée au risque de développer une infection à EPC et pourrait s'expliquer par la présence plus fréquente de matériel invasif chez les patients infectés à EPC décrite dans plusieurs études. Le recueil de l'ensemble des infections à EPC sur 10 ans ne permettait pas de recueillir la présence de matériel chez les patients colonisés du fait des hospitalisations répétées sur la période.

## Conclusion

L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases à la suite de la commercialisation et de l'utilisation massive des carbapénèmes représente un enjeu majeur de santé publique pour les prochaines décennies. La mise sur le marché de nouvelles spécialités antibiotiques qui reposent principalement sur des associations bêta-lactamines et inhibiteurs de bêta-lactamases paraît séduisante mais les acquisitions de résistance sous traitement rapportées dans certaines études sont préoccupantes et soulignent que seul l'usage raisonné des antibiotiques et le respect des mesures d'hygiène en milieu hospitalier permettront de lutter durablement contre l'antibiorésistance.

Sur une période de 10 ans, 67 patients ont présenté au moins une infection à entérobactéries productrices de carbapénémases au CHU de Strasbourg, dont près de la moitié une bactériémie. La mortalité toute cause à 1 mois est de 25%. La prévalence locale élevée d'EPC VIM et OXA48 explique que le traitement probabiliste ait été actif chez deux tiers des patients. Le nombre d'épisodes augmente au cours du temps avec un quart de l'ensemble des épisodes sur la seule année 2020.

Près d'un quart des patients ont développé une infection à EPC dans les 6 mois suivant la détection d'une colonisation et dans 60% des cas, l'infection a révélé la colonisation à EPC. Les infections à EPC ont représenté plus de la moitié des épisodes infectieux dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de colonisation à EPC et elles surviennent significativement plus tôt que les autres épisodes infectieux.

Les patients colonisés à EPC présentent de multiples comorbidités, présentent pour la plupart des hospitalisations et une exposition récente aux antibiotiques. L'ensemble de ces facteurs rend difficile l'identification de facteurs de risque d'infection chez les patients colonisés, mais la survenue d'une infection en réanimation semble être un facteur de risque

d'infection à EPC chez les patients colonisés. De la même manière, la proportion élevée de patients comorbides et l'effectif faible de patients infectés n'a pas permis l'identification de facteurs de risque de mortalité en cas d'infection.

Malgré les difficultés d'identification de facteur de risque d'infection à EPC chez les patients colonisés, la prévalence élevée des épisodes infectieux à EPC dans les 6 premiers mois chez ces patients et la mortalité élevée pourrait justifier la prescription d'une antibiothérapie probabiliste couvrant la souche EPC en cas d'infection sévère, notamment en réanimation. Des études prospectives paraissent nécessaires pour préciser la prise en charge des épisodes infectieux chez ces patients colonisés dont la proportion va probablement continuer à augmenter en France.

VU

Strasbourg, le 23/06/2021

Le président du jury de thèse

Professeur Vincent CASTELAIN



VU et approuvé

Strasbourg, le 30 JUIN 2021

Administrateur provisoire de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



# Annexes

## 1. Score de Charlson

**1 point** par décennie après 40 ans

**1 point** : Infarctus du myocarde (clinique), insuffisance cardiaque congestive, démence, maladie pulmonaire chronique, connectivite, ulcère gastro-duodéal, connectivite, diabète non compliqué (hors régime seul), atteinte vasculaire périphérique (dont anévrisme de l'aorte >6mm), hépatopathie légère

**2 points** : hémiplégie, insuffisance rénale modérée à sévère, diabète compliqué, tumeur solide non métastatique, leucémie aigue ou chronique, lymphome

**3 points** : hépatopathie modérée à sévère

**6 points** : tumeur solide métastatique, VIH au stade SIDA

## 2. Quick SOFA Score

- Pression artérielle systolique < 100 mmHg
- Fréquence respiratoire > 22/min
- Glasgow < 15

Si score  $\geq 2$ , risque de mortalité par sepsis  $\geq 10\%$ .

## 3. Score de Pitt

Critères	Points
<b>Fièvre</b> $\leq 40^{\circ}\text{C}$ , $\geq 35^{\circ}\text{C}$ 35,1-36,0°C ou 39,0-39,9°C 36,1-38,9°C	2 1 0
<b>Hypotension</b> Episode hypotensif avec chute de la pression artérielle systolique de >30mmHg ou diastolique de >20mmHg <u>ou</u> Pression artérielle systolique < 90mmHg <u>ou</u> Nécessité d'un support vasopresseur	2
<b>Ventilation mécanique</b>	2
<b>Arrêt cardiaque</b>	4
<b>Statut mental</b> Vigilance normale Désorienté Stuporeux Comateux	0 1 2 4

Critères à évaluer dans les 48h précédant la positivité de l'hémoculture et le jour de la positivité de l'hémocultures en retenir le score le plus élevé.

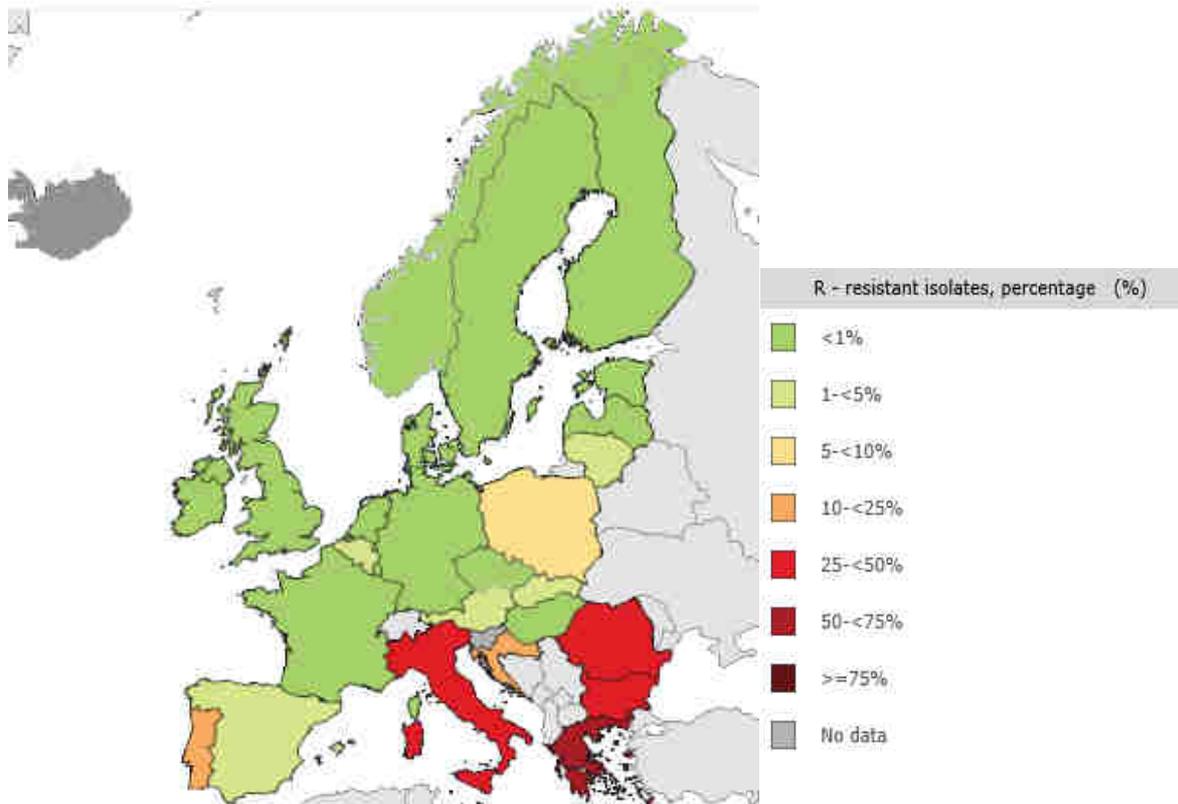
#### 4. Facteurs de risque de mortalité toute cause en cas de colonisation à EPC

<b>Variable</b>	<b>OR [IC à 95%, p-value]</b>
Cirrhose	6.08 (2.28-15.93, p<0.001)
Hémopathie maligne	3.48 (1.39-8.29, p=0.006)
Néoplasie	1.83 (0.79-3.98, p=0.137)
Néoplasie digestive	2.67 (1.04-6.40, p=0.032)
Score de Charlson	1.13 (1.00-1.27, p=0.045)
Infection à EPC	2.39 (1.17-4.82, p=0.015)
Infection en réanimation	2.51 (0.88-7.32, p=0.084)
Diagnostic de colonisation en réanimation	3.80 (1.91-7.65, p<0.001)

#### 5. Facteurs de risque de mortalité infectieuse en cas de colonisation à EPC

<b>Variable</b>	<b>OR [IC à 95%, p-value]</b>
Cirrhose	3.88 (0.82-13.91, p=0.052)
Hémopathie maligne	3.73 (0.97-11.93, p=0.035)
Néoplasie	1.26 (0.28-4.16, p=0.733)
Néoplasie digestive	2.67 (1.04-6.40, p=0.032)
Score de Charlson	1.07 (0.89-1.28, p=0.437)
Infection à EPC	5.20 (1.80-16.08, p=0.003)
Infection en réanimation	4.36 (1.08-21.69, p=0.046)
Diagnostic de colonisation en réanimation	4.05 (1.41-12.47, p=0.010)

## 6. Données ECDC sur la résistance de *K.pneumoniae* aux carbapénèmes en Europe



Données 2019 sur la résistance aux carbapénèmes chez *K.pneumoniae* (d'après ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance)

# Bibliographie

1. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* Juil 1999;43(7):1584-90.
2. Lartigue M-F, Poirel L, Nordmann P. First Detection of a Carbapenem-Hydrolyzing Metalloenzyme in an Enterobacteriaceae Isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother.* Déc 2004;48(12):4929-30.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé). Paris:HAS;2013.
4. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva:WHO;2017.
5. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* Jan 2019;19(1):56-66.
6. Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, et al. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo).* Jan 1979;32(1):1-12.
7. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med.* Juin 1985;78(6A):3-21.
8. Saino Y, Kobayashi F, Inoue M, Mitsuhashi S. Purification and properties of inducible penicillin beta-lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* Oct 1982;22(4):564-70.
9. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of Thienamycin and Related Carbapenem Antibiotics by the Renal Dipeptidase, Dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother.* Juil 1982;22(1):62-70.
10. Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother.* Juil 1992;36(7):1577-9.
11. Edwards JR, Turner PJ, Wannop C, Withnell ES, Grindey AJ, Nairn K. In vitro antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother.* Fév 1989;33(2):215-22.
12. Sundelof JG, Hajdu R, Gill CJ, Thompson R, Rosen H, Kropp H. Pharmacokinetics of L-749,345, a long-acting carbapenem antibiotic, in primates. *Antimicrob Agents Chemother.* Août 1997;41(8):1743-8.
13. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother.* Juin 2004;53 Suppl 2:ii11-21.
14. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl.* 13 Nov 2012;16(6):R218.

15. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 Nov 2011;55(11):4943-60.
16. Spratt BG, Jobanputra V, Zimmermann W. Binding of Thienamycin and Clavulanic Acid to the Penicillin-Binding Proteins of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob Agents Chemother.* Sept 1977;12(3):406-9.
17. Yang Y, Bhachech N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* Jan 1995;35(1):75-84.
18. Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T. Comparison of two carbapenems, SM-7338 and imipenem: affinities for penicillin-binding proteins and morphological changes. *J Antibiot (Tokyo).* Mar 1990;43(3):314-20.
19. Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* Sept 2000;39(3):185-201.
20. Nadler HL, Pitkin DH, Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother.* Sept 1989;24 Suppl A:225-31.
21. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochem Pharmacol.* Mar 2006;71(7):1085-95.
22. Haute Autorité de Santé. *Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives.* Paris:HAS;2019.
23. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* Déc 2003;67(4):593-656.
24. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect.* Jan 2008;14 Suppl 1:82-9.
25. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* Avr 2009;63(4):659-67.
26. Doménech-Sánchez A, Hernández-Allés S, Martínez-Martínez L, Benedí VJ, Albertí S. Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: its role in beta-lactam antibiotic resistance. *J Bacteriol.* Mai 1999;181(9):2726-32.
27. Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother.* Août 1995;36(2):335-42.
28. Yamachika S, Sugihara C, Kamai Y, Yamashita M. Correlation between penicillin-binding protein 2 mutations and carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *J Med Microbiol.* Mars 2013;62(Pt 3):429-36.
29. Ranjitkar S, Reck F, Ke X, Zhu Q, McEnroe G, Lopez SL, et al. Identification of Mutations in the *mrda* Gene Encoding PBP2 That Reduce Carbapenem and Diazabicyclooctane Susceptibility of *Escherichia coli* Clinical Isolates with Mutations in *ftsI* (PBP3) and Which Carry *bla*NDM-1. *mSphere.* 3 Jul 2019;4(4).
30. Frère JM. Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics. *Mol Microbiol.* Mai 1995;16(3):385-95.

31. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* Fév 1997;41(2):223-32.
32. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 Mai 1980;289(1036):321-31.
33. Jaurin B, Grundström T. AmpC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Août 1981;78(8):4897-901.
34. Huovinen P, Huovinen S, Jacoby GA. Sequence of PSE-2 beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan 1988;32(1):134-6.
35. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. *Antimicrob Agents Chemother.* Mar 1989;33(3):271-6.
36. Hussain M, Carlino A, Madonna MJ, Lampen JO. Cloning and sequencing of the metallothioprotein beta-lactamase II gene of *Bacillus cereus* 569/H in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* Oct 1985;164(1):223-9.
37. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan 1994;38(1):71-8.
38. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene bla<sub>IMP</sub> among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother.* Avr 1995;39(4):824-9.
39. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 Fév 2017;215(suppl\_1):S28-36.
40. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* Oct 2011;17(10):1791-8.
41. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother.* Avr 2000;44(4):891-7.
42. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* Fév 2017;17(2):153-63.
43. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* Sept 2014;20(9):821-30.
44. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece-a review of the current evidence. *Euro Surveill.* 24 Jan 2008;13(4).
45. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, 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.* Déc 2009;53(12):5046-54.
46. Poirel L, Hombrouck-Alet C, Freneaux C, Bernabeu S, Nordmann P. Global spread of New Delhi metallo-β-lactamase 1. *Lancet Infect Dis.* Déc 2010;10(12):832.

47. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. Mai 2011;11(5):355-62.
48. Nordmann P, Couard J-P, Sansot D, Poirel L. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clin Infect Dis*. 1 Jan 2012;54(1):150-1.
49. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 27 Avr 2017;17(1):101.
50. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill*. Août 2018;23(31).
51. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013–17. *J Antimicrob Chemother*. 1 Mai 2020;75(5):1165-73.
52. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. Déc 2004;48(12):4654-61.
53. Hamprecht A, Poirel L, Göttig S, Seifert H, Kaase M, Nordmann P. Detection of the carbapenemase GIM-1 in *Enterobacter cloacae* in Germany. *J Antimicrob Chemother*. Mar 2013;68(3):558-61.
54. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. Avr 2005;18(2):306-25.
55. Galleni M, Lamotte-Brasseur J, Rossolini GM, Spencer J, Dideberg O, Frère JM, et al. Standard numbering scheme for class B beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 2001;45(3):660-3.
56. Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying bla(IMP-8) in a university medical center in Taiwan. *J Clin Microbiol*. Déc 2001;39(12):4433-9.
57. Lutgring JD, Balbuena R, Reese N, Gilbert SE, Ansari U, Bhatnagar A, et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing Enterobacterales Collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 Août 2020;64(9).
58. Rahman M, Shukla SK, Prasad KN, Ovejero CM, Pati BK, Tripathi A, et al. Prevalence and molecular characterisation of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases NDM-1, NDM-5, NDM-6 and NDM-7 in multidrug-resistant Enterobacteriaceae from India. *Int J Antimicrob Agents*. Juil 2014;44(1):30-7.
59. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic Features of blaNDM-1-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 Nov 2011;55(11):5403-7.
60. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother*. Jan 2006;57(1):1-3.
61. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 Jan 2004;48(1):15-22.
62. Poirel L, Héritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 2004;48(1):348-51.

63. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang T-D, Nordmann P. Plasmid-Encoded Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase OXA-48 in an Imipenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 Sept 2008;52(9):3463-4.
64. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom K-A, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev.* 18 Déc 2019;33(1).
65. Potron A, Nordmann P, Poirel L. Characterization of OXA-204, a Carbapenem-Hydrolyzing Class D  $\beta$ -Lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 Jan 2013;57(1):633-6.
66. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* Juin 1995;39(6):1211-33.
67. Gülmez D, Woodford N, Palepou M-FI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* Juin 2008;31(6):523-6.
68. Oueslati S, Nordmann P, Poirel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* Avr 2015;70(4):1059-63.
69. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* Mai 1993;37(5):939-46.
70. Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 Août 1994;91(16):7693-7.
71. Yang YJ, Wu PJ, Livermore DM. Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1990;34(5):755-8.
72. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* Avr 2001;45(4):1151-61.
73. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou M-FI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* Déc 2004;48(12):4793-9.
74. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2004;39(1):55-60.
75. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 2015;59(10):5873-84.
76. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas M-V, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produce  $\beta$ -Lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerg Infect Dis.* Sept 2010;16(9):1349-56.
77. Giakoupi P, Maltezou H, Polemis M, Pappa O, Saroglou G, Vatopoulos A, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. *Euro Surveill.* 28 mai 2009;14(21).

78. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 2000;44(3):622-32.
79. Manageiro V, Ferreira E, Caniça M, Manaia CM. GES-5 among the  $\beta$ -lactamases detected in ubiquitous bacteria isolated from aquatic environment samples. *FEMS Microbiol Lett*. Fév 2014;351(1):64-9.
80. Ribeiro VB, Falci DR, Rozales FP, Barth AL, Zavascki AP. Carbapenem-resistant GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. Avr 2014;18(2):231-2.
81. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 1 Juil 2007;20(3):440-58.
82. Dortet L, Cuzon G, Plésiat P, Naas T. Prospective evaluation of an algorithm for the phenotypic screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. Jan 2016;71(1):135-40.
83. Dortet L, Cuzon G, Naas T. Note technique: Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase. Paris:Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques ;Mai 2016.
84. Vrioni G, Daniil I, Voulgari E, Ranellou K, Koumaki V, Ghirardi S, et al. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol*. Juin 2012;50(6):1841-6.
85. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. Mai 2012;18(5):432-8.
86. Girlich D, Anglade C, Zambardi G, Nordmann P. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Déc 2013;77(4):296-300.
87. Osterblad M, Hakanen AJ, Jalava J. Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection. *Antimicrob Agents Chemother*. Déc 2014;58(12):7553-6.
88. Cunningham SA, Limbago B, Traczewski M, Anderson K, Hackel M, Hindler J, et al. Multicenter Performance Assessment of Carba NP Test. *J Clin Microbiol*. Juin 2017;55(6):1954-60.
89. Tamma PD, Opene BNA, Gluck A, Chambers KK, Carroll KC, Simner PJ. Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. Avr 2017;55(4):1046-55.
90. Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, Göttig S, Saleh A, Stelzer Y, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect*. Oct 2019;25(10):1286.e9-1286.e15.
91. Hodge W, Ciak J, Tramont EC. Simple method for detection of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol*. Jan 1978;7(1):102-3.
92. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. Fév 2012;50(2):477-9.
93. Pasteran F, Mendez T, Rapoport M, Guerriero L, Corso A. Controlling false-positive results obtained with the Hodge and Masuda assays for detection of class a carbapenemase in species of enterobacteriaceae by incorporating boronic Acid. *J Clin Microbiol*. Avr 2010;48(4):1323-32.

94. Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PloS One*. 23 Mar 2015;10(3):e0123690.
95. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. Août 2017;55(8):2321-33.
96. Muntean M-M, Muntean A-A, Gauthier L, Creton E, Cotellon G, Popa MI, et al. Evaluation of the rapid carbapenem inactivation method (rCIM): a phenotypic screening test for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 1 Avr 2018;73(4):900-8.
97. Lasserre C, De Saint Martin L, Cuzon G, Bogaerts P, Lamar E, Glupczynski Y, et al. Efficient Detection of Carbapenemase Activity in Enterobacteriaceae by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry in Less Than 30 Minutes. *J Clin Microbiol*. Juil 2015;53(7):2163-71.
98. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- $\beta$ -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect*. Avr 2011;17(4):552-6.
99. Hopkins KL, Meunier D, Mustafa N, Pike R, Woodford N. Evaluation of temocillin and meropenem MICs as diagnostic markers for OXA-48-like carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 1 déc 2019;74(12):3641-3.
100. Jenkins S, Ledebøer NA, Westblade LF, Burnham CA, Faron ML, Bergman Y, et al. Evaluation of NG-Test Carba 5 for Rapid Phenotypic Detection and Differentiation of Five Common Carbapenemase Families: Results of a Multicenter Clinical Evaluation. *J Clin Microbiol*. 24 juin 2020;58(7).
101. Cury AP, Almeida Junior JN, Costa SF, Salomão MC, Boszczowski Í, Duarte AJS, et al. Diagnostic performance of the Xpert Carba-R™ assay directly from rectal swabs for active surveillance of carbapenemase-producing organisms in the largest Brazilian University Hospital. *J Microbiol Methods*. Avr 2020;171:105884.
102. Traczewski MM, Carretto E, Canton R, Moore NM, Carba-R Study Team. Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol*. Août 2018;56(8).
103. Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol*. Août 2006;4(8):608-20.
104. Jové T, Da Re S, Denis F, Mazel D, Ploy M-C. Inverse correlation between promoter strength and excision activity in class 1 integrons. *PLoS Genet*. Jan 2010;6(1):e1000793.
105. Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 1995;39(1):155-62.
106. Guerin E, Cambray G, Sanchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, Da Re S, et al. The SOS response controls integron recombination. *Science*. 22 Mai 2009;324(5930):1034.
107. Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, Iredell JR. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev*. 1 Juil 2009;33(4):757-84.
108. Norman A, Hansen LH, Sørensen SJ. Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 12 Août 2009;364(1527):2275-89.

109. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat Rev Microbiol*. Sept 2005;3(9):722-32.
110. Girlich D, Bonnin RA, Dortet L, Naas T. Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp. *Front Microbiol*. 21 Fév 2020;11:256.
111. Zhao W-H, Hu Z-Q. IMP-type metallo- $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacilli: distribution, phylogeny, and association with integrons. *Crit Rev Microbiol*. Août 2011;37(3):214-26.
112. Zhao W-H, Hu Z-Q. Epidemiology and genetics of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacilli. *Future Microbiol*. Mar 2011;6(3):317-33.
113. Tzouveleki LS, Miriagou V, Kotsakis SD, Spyridopoulou K, Athanasiou E, Karagouni E, et al. KPC-Producing, Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258 as a Typical Opportunistic Pathogen. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 Oct 2013;57(10):5144-6.
114. Harrison E, Brockhurst MA. Plasmid-mediated horizontal gene transfer is a coevolutionary process. *Trends Microbiol*. Juin 2012;20(6):262-7.
115. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. Jan 2013;51(1):177-81.
116. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Kazma Matalon M, Carmeli Y. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Mai 2015;21(5):470.e1-7.
117. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala G-A, Hadjihannas L, Hatzakis A, Daikos GL. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PloS One*. 2012;7(7):e41068.
118. La Fauci V, Costa GB, Genovese C, Palamara M a. R, Alessi V, Squeri R. Drug-resistant bacteria on hands of healthcare workers and in the patient area: an environmental survey in Southern Italy's hospital. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. Août 2019;32(4):303-10.
119. Delattre IK, Briquet C, Wallemacq P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Comparative in vitro antimicrobial potency, stability, colouration and dissolution time of generics versus innovator of meropenem in Europe. *Int J Antimicrob Agents*. Jan 2020;55(1):105825.
120. Fawaz S, Barton S, Whitney L, Swinden J, Nabhani-Gebara S. Stability of Meropenem After Reconstitution for Administration by Prolonged Infusion. *Hosp Pharm*. Juin 2019;54(3):190-6.
121. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol*. Oct 2003;43(10):1116-23.
122. Fripiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother*. Jan 2015;70(1):207-16.
123. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. 30 Jul 2018;13(7):e0201667.
124. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. Août 2011;17(8):1135-41.

125. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2322-8.
126. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* Oct 2012;55(7):943-50.
127. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* Avr 2018;18(4):391-400.
128. Oliva A, Scorzoloni L, Cipolla A, Mascellino MT, Cancelli F, Castaldi D, et al. In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother.* 1 Jul 2017;72(7):1981-4.
129. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care Lond Engl.* 5 Jul 2017;21(1):173.
130. Mimos O, Grégoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P. Broad-spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother.* Mai 2012;56(5):2759-60.
131. Levast M, Poirel L, Carrër A, Deiber M, Decroisette E, Mallaval F-O, et al. Transfer of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Turkey to France. *J Antimicrob Chemother.* Avr 2011;66(4):944-5.
132. Goren MG, Chmelnitsky I, Carmeli Y, Navon-Venezia S. Plasmid-encoded OXA-48 carbapenemase in *Escherichia coli* from Israel. *J Antimicrob Chemother.* Mar 2011;66(3):672-3.
133. Escolà-Vergé L, Larrosa N, Los-Arcos I, Viñado B, González-López JJ, Pigrau C, et al. Infections by OXA-48-like-producing *Klebsiella pneumoniae* non-co-producing extended-spectrum beta-lactamase: Can they be successfully treated with cephalosporins? *J Glob Antimicrob Resist.* Déc 2019;19:28-31.
134. Lee N-Y, Lo C-L, Chen P-L, Syue L-S, Li C-W, Li M-C, et al. Clinical impact of cefepime breakpoint in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 29 Nov 2020;106250.
135. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* Avr 2017;30(2):557-96.
136. Jayol A, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. National survey of colistin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and outbreak caused by colistin-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2014. *Euro Surveill.* 15 Sept 2016;21(37).
137. Beyrouthy R, Robin F, Lessene A, Lacomat I, Dortet L, Naas T, et al. MCR-1 and OXA-48 In Vivo Acquisition in KPC-Producing *Escherichia coli* after Colistin Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* Août 2017;61(8).

138. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* Jan 2017;72(1):29-39.
139. Feng J-Y, Peng C-K, Sheu C-C, Lin Y-C, Chan M-C, Wang S-H, et al. Efficacy of adjunctive nebulized colistin in critically ill patients with nosocomial carbapenem-resistant gram-negative bacterial pneumonia: a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect.* 1 Fév 2021;S1198-743X(21)00047-1.
140. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 6 Jan 2018;66(2):163-71.
141. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Medicine (Baltimore).* Mar 2016;95(11):e3126.
142. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Nikolopoulou A, Kolonitsiou F, Mplani V, Spiliopoulou I, et al. Impact of Tigecycline's MIC in the Outcome of Critically Ill Patients with Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteraemia Treated with Tigecycline Monotherapy-Validation of 2019's EUCAST Proposed Breakpoint Changes. *Antibiot Basel Switz.* 19 Nov 2020;9(11).
143. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* Déc 2006;58(6):1221-9.
144. Tsala M, Vourli S, Daikos GL, Tsakris A, Zerva L, Mouton JW, et al. Impact of bacterial load on pharmacodynamics and susceptibility breakpoints for tigecycline and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* Jan 2017;72(1):172-80.
145. Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Monotherapy with High-Dose Once-Daily Tigecycline is Highly Effective Against *Acinetobacter baumannii* and other Multidrug-Resistant (MDR) Gram-Negative Bacilli (GNB). *Int J Antimicrob Agents.* Jul 2018;52(1):119-20.
146. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* Jul 2014;44(1):1-7.
147. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 1 Mar 2017;152(3):224-32.
148. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. In Vitro Activity of Eravacycline against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* Juin 2016;60(6):3840-4.
149. Zhang Y, Lin X, Bush K. In vitro susceptibility of  $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) to eravacycline. *J Antibiot (Tokyo).* Août 2016;69(8):600-4.
150. Martins AF, Bail L, Ito CAS, da Silva Nogueira K, Dalmolin TV, Martins AS, et al. Antimicrobial activity of plazomicin against Enterobacteriaceae-producing carbapenemases from 50 Brazilian medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Mar 2018;90(3):228-32.
151. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent

countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 1 Déc 2018;73(12):3346-54.

152. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med.* 21 Fév 2019;380(8):729-40.

153. Oshiro S, Tada T, Watanabe S, Tohya M, Hishinuma T, Uchida H, et al. Emergence and Spread of Carbapenem-Resistant and Aminoglycoside-Resistant Enterobacter cloacae Complex Isolates Coproducing NDM-Type Metallo- $\beta$ -Lactamase and 16S rRNA Methylase in Myanmar. *mSphere.* 11 Mar 2020;5(2).

154. Gür D, Hasdemir U, Çakar A, Çavuşoğlu İ, Çelik T, Aksu B, et al. Comparative in vitro activity of plazomicin and older aminoglycosides against Enterobacteriales isolates; prevalence of aminoglycoside modifying enzymes and 16S rRNA methyltransferases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Août 2020;97(4):115092.

155. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med.* 21 Fév 2019;380(8):791-3.

156. Abdul-Mutakabbir JC, Kebriaei R, Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Teaching an Old Class New Tricks: A Novel Semi-Synthetic Aminoglycoside, Plazomicin. *Infect Dis Ther.* Juin 2019;8(2):155-70.

157. Farfour E, Degand N, Riverain E, Fihman V, Le Brun C, Péan de Ponfilly G, et al. Fosfomycin, from susceptibility to resistance: Impact of the new guidelines on breakpoints. *Med Mal Infect.* Oct 2020;50(7):611-6.

158. Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect.* Fév 2010;16(2):184-6.

159. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* Fév 2012;67(2):255-68.

160. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* Jan 2014;43(1):52-9.

161. Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol.* Oct 2011;14(5):550-5.

162. Sader HS, Castanheira M, Shortridge D, Mendes RE, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Tested against Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov 2017;61(11).

163. Vázquez-Ucha JC, Arca-Suárez J, Bou G, Beceiro A. New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the  $\beta$ -Lactams. *Int J Mol Sci.* 6 Déc 2020;21(23).

164. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* Août 2017;61(8).

165. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 18 Jan 2019;68(3):355-64.
166. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 22 Fév 2021;ciab176.
167. Nelson K, Hemarajata P, Sun D, Rubio-Aparicio D, Tsivkovski R, Yang S, et al. Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. Oct 2017;61(10).
168. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Mai 2018;62(5).
169. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 2017;61(3).
170. Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D, Wenzler E. Searching for the Optimal Treatment for Metallo- and Serine- $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae: Aztreonam in Combination with Ceftazidime-avibactam or Meropenem-vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 30 Sept 2019;
171. Sader HS, Carvalhaes CG, Arends SJR, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother*. 4 Déc 2020;76(3):659-666.
172. Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Sträter J, Schouls L, van Dijk K, et al. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. *J Antimicrob Chemother*. 1 Mar 2020;75(3):773-5.
173. Hobson CA, Bonacorsi S, Fahd M, Baruchel A, Cointe A, Poey N, et al. Successful Treatment of Bacteremia Due to NDM-1-Producing *Morganella morganii* with Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination in a Pediatric Patient with Hematologic Malignancy. *Antimicrob Agents Chemother*. Fév 2019;63(2).
174. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, Kreiswirth BN, Chen L, Robertson A, et al. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. Sept 2019;63(9).
175. Gomez-Simmonds A, Stump S, Giddins MJ, Annavajhala MK, Uhlemann A-C. Clonal Background, Resistance Gene Profile, and Porin Gene Mutations Modulate In Vitro Susceptibility to Imipenem-Relebactam in Diverse Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. Août 2018;62(8).
176. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 15 Avr 2020;70(9):1799-808.
177. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 2018;62(1).

178. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O. Meropenem-Vaborbactam Resistance Selection, Resistance Prevention, and Molecular Mechanisms in Mutants of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. Déc 2017;61(12).
179. Shields RK, McCreary EK, Marini RV, Kline EG, Jones CE, Hao B, et al. Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis*. 27 Jul 2020;71(3):667-71.
180. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA, et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 Avr 2020;64(5).
181. Piccirilli A, Segatore B, Brisdelli F, Amicosante G, Perilli M. Potent inhibitory activity of taniborbactam towards NDM-1 and NDM-1Q119X mutants, and in vitro activity of cefepime/taniborbactam against MBLs producing Enterobacterales. *Int J Antimicrob Agents*. Jan 2021;57(1):106228.
182. Hamrick JC, Docquier J-D, Uehara T, Myers CL, Six DA, Chatwin CL, et al. VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo- $\beta$ -Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 Fév 2020;64(3):e01963-19.
183. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 13 Nov 2019;69(Suppl 7):S538-43.
184. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*. Mar 2020;9(1):17-40.
185. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents*. Fév 2019;53(2):177-84.
186. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 17 Nov 2020;64(12).
187. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. Déc 2018;18(12):1319-28.
188. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 12 Oct 2020;
189. Lampejo T, Cherian BP, Tan MGM, Wareham DW. Cefiderocol in the treatment of systemic carbapenemase-producing multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Glob Antimicrob Resist*. Déc 2020;23:338-9.
190. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 12 Oct 2020;

191. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Georgakopoulou A, Kolonitsiou F, Mplani V, Spiliopoulou I, et al. External validation of INCREMENT-CPE score in a retrospective cohort of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 12 Jan 2021;
192. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* jKill 2017;17(7):726-34.
193. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* Sept 2014;20(9):862-72.
194. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* Déc 2019;54(6):735-40.
195. Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, Pace MC, Simeon V, Ingoglia G, et al. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiot Basel Switz.* 7 Jul 2020;9(7).
196. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet.* 25 Sept 1999;354(9184):1071-7.
197. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et Société de Réanimation de Langue Française. Healthcare associated pneumonia in the intensive care unit. Paris:SFAR-SRLF;2019.
198. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 Fév 2016;315(8):801-10.
199. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2021. EUCAST;2021.
200. Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillat-Vallet E, Glorion S, et al. Infections associées aux soins en établissement de santé : Résultats de l'enquête nationale de prévalence 2017, France. *Bull Épidémiologique Hebd.* 1 Sept 2020;(21):412-423.
201. Fakhri I, Fortin É, Smith M-A, Carignan A, Tremblay C, Villeneuve J, et al. A ten-year review of healthcare-associated bloodstream infections from forty hospitals in Québec, Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Oct 2018;39(10):1202-9.
202. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective Observational Study of the Impact of VIM-1 Metallo- $\beta$ -Lactamase on the Outcome of Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 Mai 2009;53(5):1868-73.
203. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 8 Avr 2021;72(7):1109-16.

204. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 13 Sept 2019;69(7):1091-8.
205. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now*. 1 Mar 2021;51(2):114-39.
206. Lindecker-Cournil V, Atramont A, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Mortalité après un séjour en réanimation en France en 2013—Étude à partir des bases de données médico-administratives. *Rev DEpidémiologie Santé Publique*. 1 Mar 2019;67:S98-9.
207. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect*. Mai 2018;76(5):438-48.
208. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Georgakopoulou A, Kolonitsiou F, Papamichail C, Spiliopoulou I, et al. Mortality of Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort of 115 Episodes. *Antibiot Basel Switz*. 15 janv 2021;10(1).
209. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. Juil 2018;5(7):ofy150.
210. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1 Fév 2017;64(3):257-64.
211. Seo H, Lee SC, Chung H, Ra SH, Sung H, Kim M-N, et al. Clinical and Microbiological Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. Oct 2020;56(4):106126.
212. Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control*. Avr 2014;42(4):376-80.
213. de Maio Carrilho CMD, de Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis*. 3 Nov 2016;16(1):629.
214. Correa L, Martino MDV, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 11 Fév 2013;13:80.
215. Santé Publique France. Bilan des signalements BHRé 2019. Paris:SpF; Déc 2020.
216. Dao TL, Hoang VT, Magmoun A, Ly TDA, Baron SA, Hadjadj L, et al. Acquisition of multidrug-resistant bacteria and colistin resistance genes in French medical students on internships abroad. *Travel Med Infect Dis*. Fév 2021;39:101940.
217. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis*. 15 Août 2015;61(4):593-600.

218. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* Déc 2020;26(12):1622-9.
219. Meda M, Gentry V, Reidy P, Garner D. Unintended consequences of long-sleeved gowns in a critical care setting during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect.* Nov 2020;106(3):605-9.
220. Donà D, Di Chiara C, Sharland M. Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *J Hosp Infect.* Sept 2020;106(1):198-9.
221. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* Nov 2020;25(45).
222. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* Nov 2012;38(11):1769-78.
223. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* Mai 2013;19(5):451-6.
224. Evain S, Bourigault C, Juvin M-E, Corvec S, Lepelletier D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae digestive carriage at hospital readmission and the role of antibiotic exposure. *J Hosp Infect.* mai 2019;102(1):25-30.
225. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* Déc 2014;20(12):1357-62.
226. Giannella M, Bartoletti M, Campoli C, Rinaldi M, Coladonato S, Pascale R, et al. The impact of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* Déc 2019;25(12):1525-31.
227. Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control.* Mar 2013;41(3):190-4.
228. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect.* Avr 2013;19(4):E190-196.
229. Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Paris:HCSP;Déc 2019.
230. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
231. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber MJ, Carmeli Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect.* Jan 2015;21(1):30-4.
232. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* Jan 2016;44(5):539-43.

233. Chen X, Liu Q, Liu W-E, Yan Q. Risk Factors for Subsequential Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Infection Among Rectal Carriers with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist.* 5 Mai 2020;13:1299-305.
234. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control.* Juin 2012;40(5):421-5.
235. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 14 Juin 2003;361(9374):2068-77.



### **DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HOELLINGER Prénom : Baptiste

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

**Signature originale :**

*Hoellinger*

A Strasbourg, le 25 juin 2021

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**RESUME**

Les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont des infections émergentes en France et peuvent représenter un défi thérapeutique. La colonisation rectale à EPC est associée aux voyages et hospitalisations en zone de circulation endémique ou épidémique de ces souches, à l'utilisation non raisonnée des antibiotiques et à une insuffisance de respect des mesures d'hygiène standard en hospitalisation. Contrairement aux infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge des infections chez les patients colonisés à EPC.

Une étude rétrospective monocentrique cas-témoin sur la période de janvier 2011 à décembre 2020 a été menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour caractériser l'épidémiologie des infections à EPC et identifier des facteurs de risques d'infections à EPC en cas de colonisation à EPC.

67 patients ont développé au moins une infection à EPC sur la période de recueil. 90,9% des patients avaient été hospitalisés dans les 6 derniers mois et 78,5% exposés aux antibiotiques dans les 6 derniers mois, parmi lesquels 19,5 % aux carbapénémases. 40,3% des patients présentaient au moins 4 comorbidités. Seuls 22,1% des patients avaient séjourné à l'étranger dans l'année. La mortalité toute cause à 1 mois était de 25,4%. La mortalité toute cause en cas d'infection à EPC en réanimation était de 34,5%.

274 colonisations à EPC ont été recueillies et 67 patients (24,5%) ont développé une infection à EPC. 54,2% des épisodes infectieux dans les 6 mois du diagnostic de colonisation à EPC étaient documentés à EPC. Ces épisodes infectieux surviennent avec une médiane de 15,0 jours après le diagnostic de colonisation contre 51,0 jours pour les épisodes infectieux non documentés à EPC ( $p < 0,01$ ). En analyse multivariée, la survenue d'une infection en réanimation (OR 5,54 [1,37-26,40]) et la survenue d'une bactériémie dans les 30 jours précédant le diagnostic d'une colonisation (OR 5,45 [1,76-18,50]) étaient associées à la survenue d'une infection à EPC chez les patients colonisés à EPC.

Cette étude souligne la prévalence élevée et la mortalité élevée des épisodes infectieux à EPC chez les patients colonisés. En cas d'infection, l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste couvrant l'EPC pourrait se justifier chez les patients colonisés, notamment en cas de prise en charge en réanimation. Des études prospectives sur de plus grandes cohortes pourrait permettre de mieux caractériser la prise en charge des infections chez les patients colonisés à EPC.

**Rubrique de classement :** Maladies Infectieuses et Tropicales

**Mots-clés :** Antibiorésistance - Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) - Entérobactéries productrices de carbapénémases

**Président :** Professeur Vincent CASTELAIN

**Asseseurs :** Professeur Yves HANSMANN (directeur), Docteur Stéphanie DEBOSCKER, Docteur PIERRE BOYER, Docteur François DANION.

**Adresse de l'auteur :** 3 rue Spielmann, 67000 Strasbourg