UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2020 **N°**

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Constance TERTRAIS

Présentée et soutenue publiquement le 9 Novembre 2020

ANTIBIORESISTANCE : LA GUERRE EST DECLAREE ! POUR UN MEILLEUR USAGE DES CARBAPENEMES

Président : **Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique**

Membres du jury : **Nathalie CAROFF, PU de Bactériologie**
Dominique NAVAS HOUSSAIS, MCU-PH de Santé Publique - Pharmacie Clinique
Laura MENNEZEIN, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,
Madame Nathalie CAROFF, PU de Bactériologie

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour votre disponibilité, vos précieux conseils avisés et les nombreuses relectures de ma thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon président du jury,
Monsieur Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assurer de ma profonde reconnaissance.

A mon troisième membre du jury,
Madame Dominique NAVAIS-HOUSSAIS, MCU-PH de Santé Publique - Pharmacie Clinique

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour nous apporter votre expertise.

A mon quatrième membre du jury,
Madame Laura MENNEZEIN, Docteur en Pharmacie

Pour avoir accepté avec grand enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien et ta disponibilité.

MES REMERCIEMENTS S'ADRESSENT EGALEMENT :

Aux enseignants de la faculté de Pharmacie de Nantes et de l'ESSEC

Merci de nous avoir conseillés, fait grandir et de nous partager vos connaissances afin que l'on puisse entrer dans la vie active de la meilleure des façons.

A mes parents,

Je tiens à remercier mes parents pour leur présence indéfectible depuis le premier jour. Merci pour votre dévouement et votre patience notamment pendant les deux premières années d'études. Merci pour votre soutien, vos encouragements et l'amour dont vous m'entourez. Merci de m'avoir inculqué des valeurs dont je suis très fière aujourd'hui. Sans vous je ne serais pas la personne que je suis. Merci de m'avoir permis de vivre des moments inoubliables et d'avoir toujours fait passer notre bien-être en premier.

A Maxence, Victoire, Edouard & Alexandre,

Un immense merci pour votre soutien et votre compréhension pendant ces longues années d'études et d'examens. Merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passés ensemble et ceux à venir.

A ma binôme,

Merci Alix, pour tous les après-midis passés ensemble en TP. Je n'oublierai pas tous les fous-rires que nous avons eus ! Merci d'avoir rempli ces années de joie et de souvenirs. Merci pour cette belle complicité et toutes les discussions que nous eues dans ton appartement quai de la Fosse.

A l'équipe Antibiotique MSD France,

Merci pour les échanges et le travail que nous réalisons au quotidien. Les différents projets que nous mettons en place m'ont fait grandir et m'ont permis d'accroître mes connaissances en antibiothérapie. Merci Sylvie, notre super formatrice qui depuis mes débuts chez MSD France m'a suivie et formée sur les antibiotiques. Une dédicace particulière à Soline et Laura, mes deux exceptionnelles stagiaires, merci pour l'aide que vous m'avez apportée !

A mes amis,

Aux petites poulettes, Alix, Camille, Clémence, Margaux, Marine & Perrine, merci pour ces belles années de pharma passées toutes ensemble et aux inoubliables soirées.

A Marine, mon binôme de voyage et cousine, merci pour tes encouragements et ton soutien dans la rédaction de cette thèse.

A Victoire, merci pour ces belles années de colocation qui resteront des moments inoubliables. Merci pour ton soutien dans la rédaction de cette thèse et ta patience.

Aux amis de pharma, de l'ESSEC, nantais, parisiens et préfaillais, merci d'avoir rempli ces années de rires et de souvenirs.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont participé, de près ou de loin, à la rédaction de cette thèse, je ne vous oublie pas …

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **2**

TABLE DES MATIERES **4**

TABLE DES FIGURES **7**

TABLE DES TABLEAUX **9**

TABLE DES ANNEXES **10**

LISTE DES ABBREVIATIONS **11**

INTRODUCTION **13**

PARTIE I : LA PLACE DES CARBAPENEMES FACE A UN ARSENAL ANTIBIOTIQUE EPUISE **15**

I.1. LES ANTIBIOTIQUES : MOLECULES REVOLUTIONNAIRES DANS LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS BACTERIENNES 15

I.1.1. L'infection bactérienne *15*

I.1.1.1. Les bactéries et leurs relations avec l'hôte 15

I.1.1.2. Physiopathologie de l'infection bactérienne 17

I.1.1.2.1. Différents modes de transmission 17

I.1.1.2.2. Différentes voies de contamination 17

I.1.1.2.3. Le processus de la maladie infectieuse 17

I.1.1.3. Stratégie de défense de l'hôte 18

I.1.2. Les antibiotiques : grande découverte du XX^{e} siècle *19*

I.1.2.1. Histoire de l'antibiothérapie 19

I.1.2.2. Caractéristiques des antibiotiques 21

I.1.2.3. Modalité du traitement antibiotique à l'hôpital 23

I.2. LE MARCHE DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE 23

I.2.1. La France : gros consommateur d'antibiotiques *23*

I.2.2. Les antibiotiques : arsenal thérapeutique limité *27*

I.2.3. Les raisons de ce no man's land thérapeutique *28*

I.2.3.1. Problématique majeure : trouver des innovations 28

I.2.3.2. Les autres causes 28

I.3. LA CLASSE DES CARBAPENEMES 29

I.3.1. Les carbapénèmes : molécules actives à large spectre *29*

I.3.1.1. Structure chimique 30

I.3.1.2. Données microbiologiques 32

I.3.1.2.1. Mécanisme d'action 32

I.3.1.2.2. Spectre d'activité 32

I.3.1.3. Données pharmacologiques 34

I.3.1.3.1. Pharmacocinétique 34

I.3.1.3.2. Pharmacodynamie 35

I.3.1.4. Indications et posologies maximales 36

I.3.1.4.1. L'imipénème 36

I.3.1.4.2. Le méropénème 36
I.3.1.4.3. L'ertapénème 37
I.3.1.5. Effets secondaires 37
I.3.2. Utilisation des carbapénèmes à l'hôpital [44] *37*
I.3.2.1. Présentation de l'enquête 37
I.3.2.2. Résultats de l'enquête 38
I.3.2.3. Conclusion et discussion 39

PARTIE 2 : ANTIBIORESISTANCE OU EFFET INDESIRABLE DES ANTIBIOTIQUES A L'ECHELON COLLECTIF 41

II.1. EMERGENCE DE L'ANTIBIORESISTANCE 41
II.1.1. Histoire de l'antibiorésistance *41*
II.1.2. Principaux mécanismes de résistance *43*
II.1.2.1. Support génétique de la résistance 43
II.1.2.1.1. La résistance naturelle ou intrinsèque 43
II.1.2.1.2. La résistance acquise 43
II.1.2.2. Principaux mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques 44
II.1.2.2.1. Résistance par défaut d'accumulation 44
II.1.2.2.1.1. Imperméabilité de la membrane externe 44
II.1.2.2.1.2. Hyperexpression des pompes d' efflux 44
II.1.2.2.2. Mécanisme d'inactivation enzymatique 44
II.1.2.2.3. Mécanisme de résistance affectant la cible 46
II.1.3. Classification des niveaux de résistance et antibiogramme *47*
II.2. PROBLEME ALARMANT DE LA RESISTANCE AUX CARBAPENEMES 48
II.2.1. Pourquoi une telle résistance ? *48*
II.2.1.1. Pression de sélection : explication générale 48
II.2.1.2. Cercle vicieux de l'antibiorésistance 48
II.2.1.3. Autres causes 51
II.2.2. Mécanismes de résistance spécifiques aux carbapénèmes *52*
II.2.2.1. Mécanismes de résistance enzymatiques 52
II.2.2.1.1. Les carbapénémases de classe A 53
II.2.2.1.2. Les carbapénémases de classe B 54
II.2.2.1.3. Les carbapénémases de classe D 56
II.2.2.2. Mécanismes non-enzymatiques 57
II.2.3. Etats des lieux de la résistance aux carbapénèmes *57*
II.2.3.1. *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes 58
II.2.3.2. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes 61
II.2.3.3. Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes 64
II.3. LE FARDEAU DE LA RESISTANCE AUX CARBAPENEMES 67
II.3.1. Propagation de l'antibiorésistance *67*
II.3.2. Coût socio-économique de la résistance *67*

PARTIE 3 : UNE REGULATION DE L'UTILISATION DES CARBAPENEMES DEVIENT IMPERATIVE 69

III.1. CONTEXTE : BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : ENJEU MONDIAL DE SANTE PUBLIQUE 69

III.1.1. Les solutions apportées par l'OMS 69

III.1.2. Le bon usage des antibiotiques au niveau français 70

III.1.3. La promotion du bon usage des antibiotiques 73

III.1.3.1. La certification des établissements 73

III.1.3.2. Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins 74

III.1.3.3. L'indice composite du bon usage des antibiotiques (ICATB) 75

III.2. PRINCIPES CLES D'UNE ANTIBIOTHERAPIE OPTIMALE 78

III.2.1. Les acteurs de la prescription 78

III.2.1.1. Le prescripteur 78

III.2.1.2. Le service de pharmacie 78

III.2.1.3. Le laboratoire de microbiologie 78

III.2.1.4. Le référent antibiotique 79

III.2.1.5. La commission des anti-infectieux 79

III.2.1.6. Equipe multidisciplinaire opérationnelle en antibiothérapie 80

III.2.2. La prescription des antibiotiques 81

III.2.3. La réévaluation des antibiotiques 82

III.3. LES RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX CARBAPENEMES 83

III.3.1. Pourquoi épargner les carbapénèmes ? 83

III.3.1.1. Relation entre consommation et résistance 83

III.3.1.2. Exemples de la relation entre consommation de carbapénèmes et résistance 85

III.3.2. Les recommandations permettant de limiter l'usage des carbapénèmes 86

III.3.2.1. Alternatives aux carbapénèmes dans les infections à entérobactéries résistantes aux C3G 86

III.3.2.1.1. Antibiothérapie suspectée d'une infection à entérobactérie résistante aux C3G 86

III.3.2.1.2. Tests microbiologiques de détection des βLSE 89

III.3.2.1.3. Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactéries résistantes aux C3G 89

III.3.2.2. Antibiothérapies des infections à *P. aeruginosa* 92

III.3.2.2.1. Antibiothérapie probabiliste des infections à *P. aeruginosa* 93

III.3.2.2.2. L'apport de la microbiologie 93

III.3.2.2.3. Antibiothérapie documentée des infections à *P. aeruginosa* 94

III.3.2.3. Place des nouvelles molécules dans les recommandations HAS 95

III.3.3. Au-delà de la prescription : les mesures de surveillance pour limiter la diffusion 96

III.3.3.1. Le diagnostic des souches résistantes aux carbapénèmes 96

III.3.3.2. La détection de porteurs de bactéries productrices de carbapénémases 98

III.3.3.3. Les mesures de contrôle et de prévention à mettre en place 99

CONCLUSION 100

ANNEXES 102

BIBLIOGRAPHIE 108

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Différences pariétales entre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif [4] 16
Figure 2 : Les étapes de la maladie infectieuse [3] 18
Figure 3 : Détermination de la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique 22
Figure 4 : Evolution de la consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2017 [19,21] 24
Figure 5 : Evolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital en France entre 2000 et 2018 [19,21,22] 25
Figure 6: Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus [24] . 26
Figure 7 : Nombre d'antibiotiques approuvés par la FDA entre 1989 et 2014 [25] 27
Figure 8 : Structure chimique de base des carbapénèmes 30
Figure 9 : La configuration Trans en C5-C6 des carbapénèmes [30] 30
Figure 10 : Le cycle pyrrolidine permettant d'augmenter le spectre antibactérien [30] 30
Figure 11 : Relation structure/ activité de l'ertapénème [31] 31
Figure 12 : Relation structure/ activité des carbapénèmes [4] 31
Figure 13 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement de la résistance bactérienne [47] 42
Figure 14 : Classification des β-lactamases selon Ambler [58] 45
Figure 15 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2018 [67] 49
Figure 16 : Evolution de la résistance de *E. coli* aux C3G entre 2010 et 2018 [69,70] 50
Figure 17: Evolution de la résistance de *K. pneumoniae* aux C3G entre 2010 et 2018 [69,70] 50
Figure 18: Cercle vicieux de la résistance aux carbapénèmes 51
Figure 19: Distribution géographique des producteurs de KPC [78] 54
Figure 20: Distribution mondiale et européenne des carbapénémases de type VIM et IMP [85] 55
Figure 21: Distribution géographique mondiale et européenne des producteurs de NDM [85] 56
Figure 22: Distribution géographique des producteurs de OXA-48 [85] 57
Figure 23: Pourcentage de souches d'*Acinetobacter* sp résistantes aux carbapénèmes en Europe en 2018 [70] 59
Figure 24 : Carbapénémases identifiées chez *A. baumannii* entre 2014 et 2018 [93] 60
Figure 25: Evolution du pourcentage de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes en Europe entre 2010 et 2018 [70] 62
Figure 26: Evolution du nombre de souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémases selon le type de variant entre 2014 et 2018 [93] 64
Figure 27: Evolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016 (N=3595) [98] 65
Figure 28: Evolution du pourcentage d'EPC en fonction de l'espèce bactérienne entre 2012 et 2018 en France [93] 65
Figure 29 : Distribution des différentes espèces d'entérobactéries selon le type de carbapénémase identifiée en 2018 [93] 66
Figure 30: Les 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance en France [106] 72
Figure 31: Analyse de la prescription d'antibiotiques [120] 81

Figure 32: Relation entre consommation d'antibiotique et résistance bactérienne [102]..... 84
Figure 33 : Relation entre la consommation de carbapénèmes et l'incidence de *P.aeruginosa* résistants aux carbapénèmes [123]..... 85

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Activité *in vitro* des carbapénèmes sur les bactéries Gram négatif [32] 33
Tableau II : Activité *in vitro* des carbapénèmes sur les bactéries Gram positif [32] 33
Tableau III : Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes [32] 35
Tableau IV: Evolution de la consommation des carbapénèmes entre 2012 et 2018 en France [24] ... 40
Tableau V : Critères de catégorisation selon les valeurs critiques [63] 47
Tableau VI: Classification des principales carbapénémases et spectres d'hydrolyse [76] 53
Tableau VII: Association de β-lactamases chez *A. baumannii* [93] 61
Tableau VIII: Mécanismes de résistance aux β-lactamines identifiés chez *P. aeruginosa* en 2018 [93] 63
Tableau IX: Distribution des EPC par type de carbapénémase en 2018 [93] 66
Tableau X: Tableau de pondération des items de l'ICATB 2006 organisés par fonctions et sous-fonctions[112] 76
Tableau XI: Pondération des Items ICATB2 par fonction et sous fonction [113] 77
Tableau XII : Antibiothérapie probabiliste d'une infection respiratoire acquise à l'hôpital associée ou non à la ventilation mécanique selon les recommandations de l'HAS [126] 87
Tableau XIII: Antibiothérapie probabiliste d'une PNA ou IU masculine communautaire selon les recommandations de l'HAS [126] 88
Tableau XIV : Antibiothérapie probabiliste d'une PNA ou IU masculine associée aux soins selon les recommandations de l'HAS [126] 88
Tableau XV : Antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire selon les recommandations de l'HAS [126] 89
Tableau XVI : Antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale associée aux soins selon les recommandations de l'HAS [126] 89
Tableau XVII: Antibiothérapie documentée d'une PNA ou IU masculine avec une évolution favorable selon les recommandations de l'HAS [126] 91
Tableau XVIII : Antibiothérapie documentée d'une pneumonie selon les recommandations de l'HAS [126] 91
Tableau XIX : Antibiothérapie documentée d'une infection intra-abdominale selon les recommandations de l'HAS [126] 92
Tableau XX : Classement des antibiotiques pouvant être utilisés en désescalade thérapeutique des infections à entérobactéries résistantes aux C3G en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif [126] 92
Tableau XI: Liste des antibiotiques à tester si suspicion d'infection à *P. aeruginosa* [134] 94
Tableau XXII : Activités des antibiotiques en fonction des principaux mécanismes de résistance de *P. aeruginosa* [135] 95
Tableau XXIII: Valeurs critiques des carbapénèmes et seuil de dépistage en fonction de l'espèce bactérienne [134] 96

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire SPA-CARBA 102
Annexe 2 : Résultats de l'enquête SPA-CARBA [44] 104
Annexe 3 : Infographie ECDC – Transmission de l'antibiorésistance [100] 106
Annexe 4 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes d'après les recommandations CASFM [135] 107

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABRI : *Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipénème
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ARS : Agence Régionale de Santé
ATCD : Antécédent
BGN : Bactéries à Gram Négatif
BGP : Bactéries à Gram Positif
BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente
BMR : Bactéries Multi-résistantes
βLSE : β-lactamases à Spectre Elargi
c : Concentration critique inférieure
C : Concentration critique supérieure
CAQUES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins
CAI : Commission des Anti-Infectieux
CASFM : Comité d'Antibiogramme de la Société Savante de la langue Française
CBU : Contrat de Bon Usage
CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CDC : Centers for Disease Control and prevention
CIS : Comité Interministériel pour la Santé
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CLSI : Clinical and Laboratory Standard Institute
CMB : Concentration Minimale Bactéricide
CME : Commission Médicale des Etablissements
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNR : Centre National de Référence
COMAI : Commission des Anti-Infectieux
COMEDIMS : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles
DDJ/1000JH : Dose Définie Journalière pour 1000 Journées d'Hospitalisation
DDJ/1000H/J : Dose Définie Journalière pour 1000 Habitants par Jour
EARSS-NET : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA : European Medecines Agency
EMOA : Equipe Multidisciplinaire Opérationnelle d'Antibiothérapie
EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémase
ERG : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
ETP : Equivalent Temps Plein
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA: Food & Drug Administration
FDR : Facteur de risque
HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
ICALIN : Indice Composite des Activité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ICATB : Indice composite de bon usage des Antibiotiques
ICSHA : Indice de Consommation de Solution Hydroalcoolique
IMP : active on Imipenem
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IQSS : Indice de la Qualité et de la Sécurité des Soins
IU : Infection Urinaire
IST : Infections Sexuellement Transmissibles
KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase
LPS : Lipopolysaccharide
MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time Of Flight
MBL : Métallo-β-Lactamase
MDR : Multi-Drug Resistant
NDM : New-Dehli Métallo-β-lactamase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAM : Peptide Anti-Microbien
PCR : Polymérase Chain Reaction
PDR : Pan-Drug Résistant
PLP : Protéines de Liaison des Pénicillines
PNA : Pyélonéphrite Aigüe
PROPIAS : Programme national d'action de Prévention des Infections Associées aux Soins
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline
SIDA : Syndrôme d'ImmunoDéficience Acquise
SIN : Signalement des Infections Nosocomiales
SNS : Stratégie Nationale de Santé
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
SURVISO : Indice de Surveillance des Infections du Site Opératoire
VIM : Verona Integron encoded Métallo- β-lactamase
XDR : Extensively Drug Resistant

INTRODUCTION

Médicaments miracles, révolution médicale du XX^{e} siècle, les antibiotiques et plus particulièrement les β-lactamines ont apporté un immense bénéfice à l'humanité permettant de traiter de nombreuses infections bactériennes.

Après moins d'un demi-siècle d'existence, ce brillant tableau s'assombrit progressivement : l'utilisation massive des antibiotiques a aidé les bactéries, dotées d'un incroyable pouvoir d'adaptation, à prendre progressivement le dessus et à résister aux antibiotiques. Sporadiques au départ, les résistances représentent aujourd'hui une menace mondiale croissante. De plus en plus de souches bactériennes deviennent résistantes à un antibiotique, voire à plusieurs : on les appelle les Bactéries Multi-Résistantes (BMR). Dans les années 90, a commencé l'émergence des entérobactéries productrices de β-lactamases à Spectre Elargi (βLSE) détrônant les *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline (SARM). Face à cette situation, les carbapénèmes ont été utilisés comme traitement de recours favorisant leur utilisation et entraînant à leur tour l'émergence de bactéries résistantes à ces molécules.

Ce problème place les professionnels de santé face à des situations d'échecs thérapeutiques voire dans les cas les plus extrêmes, à des impasses thérapeutiques où aucune alternative médicamenteuse disponible ne peut traiter le patient atteint d'une infection bactérienne. Selon le Docteur Keiji FUKUDA, sous-directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « A moins que de nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer » [1].

Ce phénomène grandissant serait responsable de plus d'une dizaine de milliers de décès chaque année en France et en Europe. Le nombre de victimes ne cesse d'augmenter avec des prévisions de plus en plus pessimistes. Couplé à un arsenal thérapeutique qui s'épuise du fait d'un manque d'innovation, le risque de ne plus avoir de solution thérapeutique pour lutter contre les infections bactériennes représente un enjeu majeur de santé publique. Cette carence d'antibiotique est probablement due au fait que les antibiotiques sont des médicaments à part. Ce sont les seuls dont l'activité décroît avec le temps, et qui doivent être épargnés pour conserver leur activité. Ainsi, dès leur mise sur le marché, des recommandations visant à restreindre leur usage sont émises.

Sans changement de comportement, en 2050, l'antibiorésistance sera responsable d'un décès toutes les trois secondes (plus que les décès causés par les cancers) et coûtera plus de 100 milliards de dollars dans le monde [1].

Face à l'urgence de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques, de préserver les antibiotiques existants et de limiter la progression des résistances dans l'environnement, de nombreux pays ont récemment lancé des plans ambitieux. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en Mai 2019 des recommandations dans le but de limiter l'utilisation des carbapénèmes à des situations bien précises et préserver ainsi leur efficacité.

L’objectif de cette thèse est de présenter dans une première partie la classe des carbapénèmes puis suivra une partie sur les conséquences de leur surutilisation et notamment des données épidémiologiques de résistance aux carbapénèmes. La troisième partie sera consacrée aux mesures mises en place pour préserver les antibiotiques et plus particulièrement cette classe et restreindre leur utilisation aux cas où il n’y a pas d’autre alternative.

PARTIE I : LA PLACE DES CARBAPENEMES FACE A UN ARSENAL ANTIBIOTIQUE EPUISE

I.1. LES ANTIBIOTIQUES : MOLECULES REVOLUTIONNAIRES DANS LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS BACTERIENNES

I.1.1. L'infection bactérienne

I.1.1.1. Les bactéries et leurs relations avec l'hôte

Pour comprendre la manière dont fonctionnent les antibiotiques, il est nécessaire de s'intéresser à leurs cibles, les bactéries. Qu'est-ce qu'une bactérie, de quoi se composent-elles et comment se développent-elles ?

Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui possèdent des éléments essentiels à la vie cellulaire. Ce sont des organismes procaryotes qui ne possèdent donc pas de noyau. Généralement, leur taille est de l'ordre de 0,1 à 10 µm. Certaines espèces peuvent atteindre 500 µm (par exemple, certains spirochètes), et d'autres au contraire, ne dépassent pas 0.1 µm (par exemple, le mycoplasme). Les bactéries ne sont visibles qu'au microscope. Elles sont plus grandes que les virus et se reproduisent par division asexuée, créant ainsi une population clonale [2]. Les bactéries possèdent toutes à de rares exceptions près (tel que le mycoplasme) une paroi protectrice rigide. Celle-ci conditionne leur forme : ronde pour les coques, appelés cocci, allongée pour les bacilles, spiralée pour les spirochètes par exemple [3].

Il existe deux grands groupes de bactéries : les Bactéries à Gram Positif (BGP) et les Bactéries à Gram Négatif (BGN). Leur distinction repose sur la différence de composition pariétale. La paroi des bactéries est une enveloppe rigide qui recouvre la membrane cytoplasmique et assure l'intégrité cellulaire et la forme de la bactérie en la protégeant contre les forces osmotiques. Elle a également pour rôle de protéger la bactérie des agents extérieurs et d'assurer les échanges avec l'environnement [4].

La paroi cellulaire des BGP possède une couche épaisse de peptidoglycanes (20 à 80 nm). Ces derniers représentent 90% des constituants de la paroi bactérienne et permettent aux nutriments et métabolites de se propager vers la membrane plasmique. Le peptidoglycane est suffisamment poreux pour permettre aux antibiotiques de pénétrer dans la cellule. A l'inverse, il y a une ou au plus deux couches fines de peptidoglycane représentant 5 à 20% des constituants de la paroi bactérienne des BGN. La couche de peptidoglycane protège la bactérie contre la pression osmotique, évitant ainsi la rupture et la mort cellulaire. Les BGN possèdent également une membrane externe : membrane biologique constituée d'une double couche de phospholipides hydrophobes dans laquelle tout ou une partie des phospholipides de la couche la plus externe est remplacé par des molécules de Lipopolysaccharides (LPS). La faible fluidité du LPS explique la faible perméabilité de la membrane aux molécules hydrophiles mais aussi hydrophobes. La pénétration de molécules hydrophiles (telles que les β-lactamines) est liée à la présence de porines (canaux protéiques transmembranaires remplis d'eau, constitués par un assemblage trimérique de protéines enchâssées dans la membrane externe).

Les principales différences entre les BGP et les BGN sont résumées sur la figure 1.

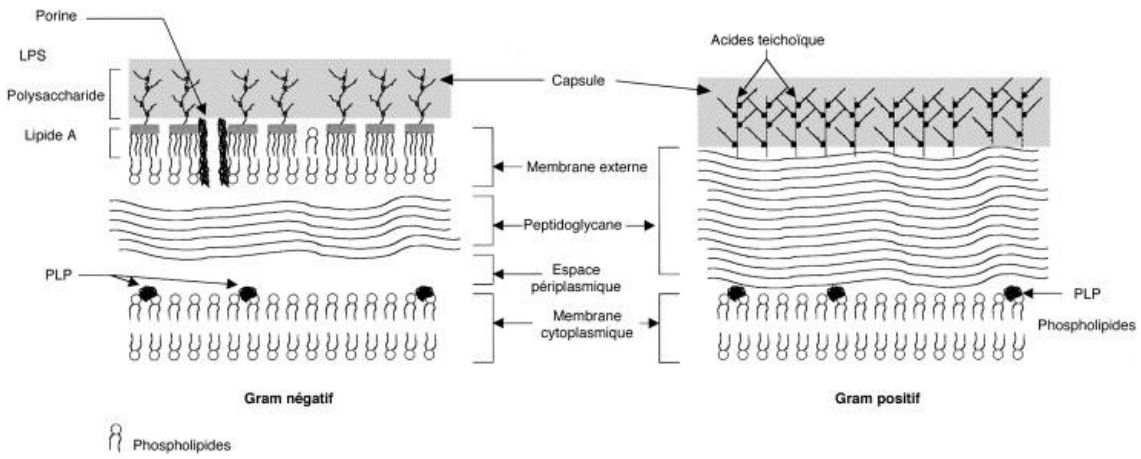


Figure 1 : Différences pariétales entre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif [4]

Les bactéries se multiplient par un processus de division cellulaire. Une bactérie se divise en deux par scissiparité (fission binaire) : elle se développe et finit par se diviser. La taille de chaque cellule augmente jusqu'à ce que la cellule atteigne le double de son poids initial, puis la cellule mère se divise en deux cellules filles identiques. Ces deux cellules sont ensuite capables de se développer et de se diviser au même rythme que la cellule mère [2].

Dans un environnement favorable, chacune de ces cellules va croître et se diviser. Lors de chaque division successive, la population cellulaire double, ce qui conduit à la formation d'un très grand nombre d'organismes dans une période de temps relativement courte. Il s'agit d'une croissance exponentielle ou logarithmique.

Les interactions entre l'hôte et la bactérie peuvent être classées de la manière suivante [5] :

- **Transit** : la bactérie ne s'implante pas sur l'hôte pour des raisons d'exigences nutritionnelles ou physiologiques ;
- **Colonisation** : implantation de la bactérie sur le revêtement cutané ou muqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte. C'est par exemple ces interactions qui caractérisent les bactéries commensales ;
- **Portage** : colonisation par des bactéries pathogènes retrouvées plus ou moins transitoirement au niveau des flores commensales. Le porteur sain n'exprimera pas de signe clinique de l'infection mais peut être susceptible de contaminer d'autres individus ;
- **Maladie infectieuse** : il existe un conflit entre l'hôte et la bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté. Ces infections se transmettent d'un individu à l'autre.

Il est important de noter que toute interaction entre un agent infectieux et un hôte n'entraîne pas forcément une infection car dans la grande majorité des cas il se crée un équilibre entre les forces en présence et cet équilibre aboutit à une colonisation de l'hôte par différents germes, sans infection. Pour qu'il y ait infection, il faut qu'il y ait une rupture de cet équilibre.

I.1.1.2. Physiopathologie de l'infection bactérienne

I.1.1.2.1.*Différents modes de transmission*

La source de l'infection dépend du statut de la bactérie pathogène ou opportuniste, mais également de l'écologie (réservoir par exemple) de celle-ci. Les modes de transmissions sont :

- **La transmission directe :** transmission par contact avec le réservoir (individu ou animal infecté) ;
- **La transmission indirecte** : transmission par contact avec un objet infecté, aliment ou eau contaminés…. La bactérie concernée peut survivre dans l'environnement pendant un certain délai.

I.1.1.2.2.*Différentes voies de contamination*

Plusieurs voies de contamination, ou porte d'entrée de la bactérie sont possibles :

- **Voie respiratoire** (aérienne) : inhalation d'aérosols contaminés (Légionellose, Coqueluche) ;
- **Voie digestive** : ingestion d'eau ou d'aliments souillés (Choléra, Salmonellose) ;
- **Voie cutanée** : inoculation par contact (Impétigo) ;
- **Voie transcutanée** : inoculation iatrogène (seringue, ...) ou par piqûre d'un animal contaminé (Peste, maladie de Lyme), ou à partir d'un réservoir tellurique (tétanos) ;
- **Voie sexuelle** : Infections Sexuellement Transmissibles (IST) (Syphilis, *Chlamydia*).

I.1.1.2.3.*Le processus de la maladie infectieuse*

Les infections se traduisent par une inflammation, processus qui survient dans les tissus en réaction à une agression. Ce phénomène implique une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité des capillaires au liquide et aux grosses molécules. Il provoque également l'attraction et l'accumulation de globules blancs et autres composants du système immunitaire au niveau de la zone de l'agression.

- Les symptômes sont classiques de l'inflammation : douleur, sensation de chaleur, gonflement et élancement. Un autre symptôme classique de l'infection est la fièvre. Bien que toutes les infections ne s'accompagnent pas de fièvre, le micro-organisme peut libérer des substances qui provoquent de la fièvre (pyrogènes) entraînant la libération de cytokines ;

- Les signes sont des modifications corporelles objectives et varient selon la nature et la sévérité de l'infection. Il peut s'agir de l'augmentation de la température corporelle, du nombre de neutrophiles dans le sang ainsi que de la proportion de globules blancs immatures. Dans certaines infections sévères invasives, le nombre de globules blancs peut être anormalement bas (neutropénie), car ces cellules ne sont pas produites suffisamment rapidement pour compenser leur utilisation.

Cliniquement, une maladie infectieuse présente quatre phases (figure 2).

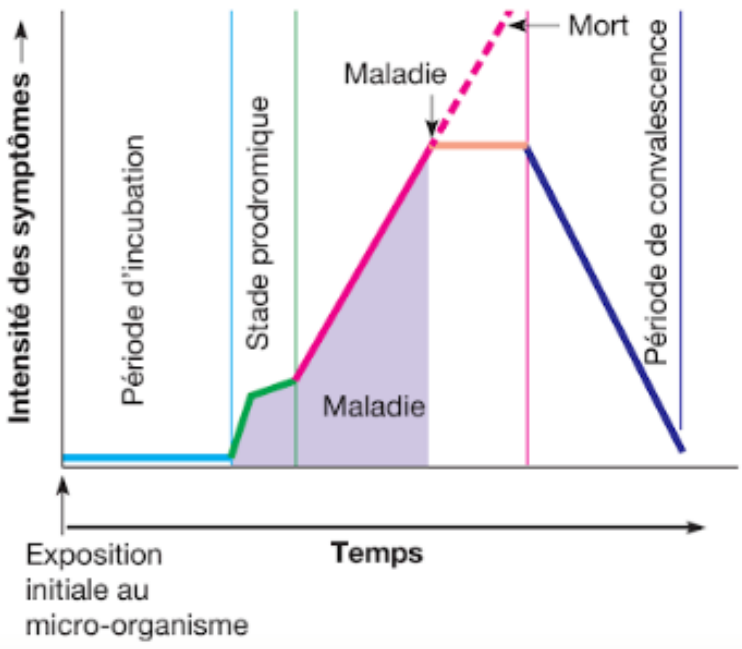


Figure 2 : Les étapes de la maladie infectieuse [3]

- **La période d'incubation** : temps qui sépare l'entrée du pathogène de l'apparition des signes et symptômes. Le pathogène se répand mais n'a pas encore atteint une charge suffisante pour provoquer des manifestations cliniques. La durée de cette période varie selon la maladie ;
- **Le stade prodromique** : apparition des signes et des symptômes qui ne sont pas encore suffisamment spécifiques pour établir un diagnostic clair. Le patient peut être contagieux ;
- **La période d'état ou la maladie clinique** : il s'agit de la phase la plus sévère de l'infection, celle qui présente des signes et symptômes caractéristiques. La réponse immunitaire de l'hôte est habituellement enclenchée à ce stade ;
- **Période de convalescence** : étape de récupération où les signes et les symptômes s'estompent [3].

I.1.1.3. Stratégie de défense de l'hôte

- **Barrière cutanée et muqueuse :** c'est la première ligne de défense de l'hôte. La peau représente une barrière physique (composée de deux couches de cellules avec desquamation et kératinisation), mais aussi chimique (pH acide, présence d'enzymes), et biologique (flore commensale cutanée résidente). Les muqueuses possèdent également des propriétés antibactériennes physiques (grâce au mucus), chimiques et biologiques (telles que les IgA ou encore les Peptides Anti-Microbiens (PAM)) ;

- **Réaction inflammatoire ou réaction innée :** cette deuxième ligne de défense entraîne l'élimination rapide du corps étranger présent dans un tissu habituellement stérile. Cette réponse immédiate de l'hôte est basée sur la reconnaissance des antigènes bactériens et

provoque une réaction inflammatoire rapide au niveau du site infecté avec le recrutement de phagocytes et l'extravasation des protéines de l'inflammation. Cette réaction inflammatoire peut dans certains cas être exagérée avec pour conséquence un sepsis voire un choc septique ;

- **Immunité acquise :** elle est ciblée et spécifique à une bactérie particulière, et fait intervenir les lymphocytes B et T. Cette réponse se met en place 8 à 10 jours après le premier contact. Grâce au phénomène de mémoire immunologique (utilisé dans la vaccination), le mécanisme est plus rapide lors d'un second contact avec une bactérie déjà rencontrée [2,6].

I.1.2. Les antibiotiques : grande découverte du XX^{e} siècle

I.1.2.1. Histoire de l'antibiothérapie

La découverte des antibiotiques est la conséquence d'un ensemble de travaux scientifiques visant à lutter contre les maladies infectieuses très fréquentes au début du XX^{e} siècle, comme par exemple la syphilis ou la tuberculose.

Des exemples d'utilisation des moisissures pour traiter les infections apparaissent dès l'Antiquité. En Chine par exemple, les panaris étaient traités par l'utilisation de fruits moisis appliqués localement.

L'un des premiers agents utilisés pour lutter contre les maladies infectieuses est un dérivé obtenu à partir d'une combinaison entre une aniline et l'arsenic, connu déjà à l'époque pour son pouvoir empoisonnant. En 1859, Pierre Antoine BECHAMP réalise pour la première fois cette réaction et obtient un composé qu'il appelle atoxyl (arsanilate de sodium). C'est le premier agent chimiothérapeutique conçu pour les dermatoses (lèpre) dans un premier temps, puis on lui découvrira des propriétés intéressantes sur le trypanosome (parasite du sang) dans la maladie du sommeil. Son utilisation sera arrêtée à cause des effets indésirables liés à la toxicité de l'arsenic [7].

Cette découverte va néanmoins intéresser d'autres chercheurs tels que Paul EHRLICH et son chimiste Alfred BERTHEIM. Ils vont procéder à un criblage moléculaire avec comme modèle l'atoxyl dans le but de découvrir un nouveau médicament moins toxique que ce dernier mais tout aussi efficace. Il synthétise en 1907 le 606 (pour le 6ème composé du 6ème groupe de molécules dont le criblage était concluant). Deux ans plus tard Sahachiro HATA découvre le pouvoir anti-syphilique du 606. Il sera alors commercialisé en 1910 par une industrie allemande sous le nom de SALVARSAN® [8].

En 1897, un médecin français, Ernest DUCHENNE, fut le premier biologiste qui évoqua l'existence d'un antagonisme entre les moisissures et les bactéries. En observant ce phénomène, il avait là les prémices de l'antibiothérapie. A l'époque, il étudiait en particulier l'interaction entre une bactérie, *Escherichia coli* et un champignon, *Penicillium glaucum*. Il réalise l'expérience suivante : deux cobayes sont inoculés, l'un avec une culture de colibacilles, l'autre avec une culture de bacilles d'Eberth, puis chacun d'eux est inoculé en même temps avec une culture de *Penicillium glaucum*. Au bout de 48 heures, il constate que les deux cobayes sont en bonne santé alors que sans la culture de moisissures (expérience précédente), ils meurent. DUCHESNE n'a pas pu aller plus loin que ce constat, il présente sa thèse contenant les résultats observés, en décembre 1897 et meurt en 1912 d'une tuberculose. Ses travaux tombent dans l'oubli jusqu'en 1947 où ils seront finalement reconnus comme prémices à l'antibiothérapie [4,9].

Le 3 Septembre 1928, Alexander FLEMING, médecin de l'hôpital St Mary à Londres rentre de vacances. A l'époque, il étudiait l'effet antibactérien des lysozymes (présents dans la salive et les larmes) sur des staphylocoques. Il constate que ces boîtes de Pétri sont contaminées par des moisissures d'un blanc verdâtre et cotonneuses, le *Penicillium notatum.* Avant de se débarrasser de ses cultures désormais inutilisables, FLEMING découvre que les staphylocoques ne se développent pas à proximité du champignon. Selon lui, le champignon synthétise une substance bloquant le développement de la bactérie et il l'appelle alors la « pénicilline » [10]. Il publie par la suite en 1929 le premier compte rendu de l'effet de cette substance, dans le *British Journal of Experimental Pathology*. Il ne lui reste plus qu'à extraire et produire la pénicilline, ce qui n'était pas chose simple à l'époque.

En parallèle, on observe le développement des dérivés des colorants, les sulfonamides dont le pronostil fait partie. L'utilisation des colorants pour l'observation de bactéries à l'aide d'un microscope a donné l'idée à des chimistes de Bayer d'étudier ces produits afin de s'en servir dans la lutte contre les infections cutanées. C'est ainsi que Josef KLARER et Fritz MIETZSCH synthétisent en 1932 le sulfonamidochrysoïdine (un colorant rouge bordeaux).

Peu de temps après, Gerhard DOMAGK découvrit que ce colorant était efficace *in vivo* dans les infections à Streptocoques. En 1935, ce produit sera commercialisé sous le nom de PRONTOSIL®. Le prix Nobel de médecine lui sera décerné en 1939.

Par la suite, Jacques et Thérèse TREFOUËL, découvrirent dans un laboratoire de l'institut Pasteur que c'est un des métabolites du PRONTOSIL® qui lui confère son activité antibactérienne : la para-aminophénylsulfamide actif aussi bien *in vivo* que *in vitro*. Ce composé incolore sera par la suite commercialisé en France sous le nom de STEPTOPLIX® malgré ses limites en termes de sécurité et d'efficacité.

A l'époque, la concurrence est rude et la pénicilline n'a toujours pas été extraite. En 1939, Howard FLOREY et Ernest CHAIN (deux scientifiques d'Oxford) se sont penchés sur les recherches de FLEMING dans le but de terminer son œuvre. FLEMING arrivait à extraire et purifier un peu de pénicilline pour évaluer l'effet de la substance sur des souris. En réalité, le produit qu'il utilisait ne contenait qu'une faible proportion de pénicilline (1%), le reste étant des impuretés. L'extraction représente donc l'étape finale nécessitant une amélioration. Le second problème identifié est que la pénicilline, une fois extraite, est instable et se dégrade rapidement et ceci en phase acide ou basique. La pénicilline est stable à pH neutre. CHAIN et ses collaborateurs travaillèrent à extraire avec de l'éther la pénicilline sous sa forme d'acide libre. Puis, en agitant la solution éthérée avec des solutions aqueuses d'alcalins, ils réussirent à préparer un sel de pénicilline. Comme celle-ci est beaucoup plus soluble dans l'eau que dans l'éther, l'opération permit d'avoir une concentration importante de pénicilline en phase aqueuse alors que les impuretés, elles, restaient dans la phase éthérée [4].

Comment stabiliser la pénicilline maintenant ? CHAIN tenta la lyophilisation pensant que la pénicilline était une enzyme instable. Après extraction de la phase liquide et sa congélation, il ne reste alors qu'à utiliser le principe de la lyophilisation : dans le vide les solutions aqueuses congelées passent directement de l'état solide à l'état gazeux.

Durant l'année 1940, la pénicilline est testée sur les souris afin d'identifier ses effets avant de potentiellement envisager une utilisation chez l'Homme. Il ne faut pas oublier que nous sommes en temps de guerre et la France est sous les bombardements lancés par les allemands. Il est alors difficile de développer la production alors que la plupart des industries sont utilisées pour les efforts de guerre [11].

Pour produire en grande quantité, FLOREY a traversé l'Atlantique pour bénéficier de l'industrie américaine en plein développement durant la seconde guerre mondiale. C'est l'industriel Pfizer qui travaillait à l'époque sur les méthodes de fermentation qui réussit à trouver un procédé de production importante de pénicilline. Il faut attendre 1944 pour que la pénicilline apparaisse dans sa forme utilisable chez l'Homme, elle sera beaucoup utilisée lors du débarquement en Normandie par les troupes américaines.

I.1.2.2. Caractéristiques des antibiotiques

L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactérie d'autre part. Pour être actif, un antibiotique doit pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne, ne pas être inactivé et doit être capable de se lier à sa cible [12].

La paroi de la bactérie a un impact sur la diffusion de l'antibiotique. La paroi des BGP est relativement perméable à la plupart des antibiotiques. Ces derniers diffusent librement à travers la couche bactérienne de peptidoglycanes. C'est beaucoup plus compliqué pour un antibiotique de pénétrer une BGN à cause de la membrane extérieure lipidique. La structure de cette membrane varie d'une espèce à l'autre expliquant ainsi la variabilité de l'effet antibiotique selon la bactérie ciblée. Les porines permettent le passage des molécules hydrophiles (par exemple, les pénicillines) à l'intérieur de la bactérie [13].

Selon les caractéristiques moléculaires de l'antibiotique telles que sa taille, sa solubilité ou encore sa charge électrique, celui-ci traversera plus ou moins bien la membrane externe. La traversée de la membrane cytoplasmique peut se faire par simple diffusion passive ou l'antibiotique peut également emprunter un système actif de transport bactérien, consommant de l'énergie. C'est le cas par exemple des aminosides qui se fixent à une protéine associée à une chaîne transporteuse d'électrons naturellement absente chez les bactéries anaérobies (toutes résistantes de ce fait aux aminosides) [14].

A chaque antibiotique est associée une liste d'espèces bactériennes qui constitue le « spectre d'activité » de la molécule. Lors du choix de l'antibiotique, on considère que le spectre fait partie des propriétés les plus importantes à prendre en compte. Ainsi l'antibiotique peut avoir un spectre étroit (activité contre un seul type ou un groupe restreint de microorganismes), étendu (activité contre certaines BGP et certaines BGN), ou un spectre large (action sur une grande variété de microorganismes Gram positif et Gram négatif) [12]. L'antibiotique peut avoir une activité bactériostatique (arrêt de la croissance bactérienne) indiquée par la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) ou une activité bactéricide (lyse des bactéries) indiquée par la mesure de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB).

Les concentrations critiques des antibiotiques (ou breakpoints) sont établies sur la base des concentrations sériques obtenues après administration d'une posologie « usuelle » (concentration critique inférieure) et de la posologie maximale tolérée (concentration critique supérieure). Le calcul de la concentration critique inférieure (c) et supérieure (C) met en œuvre une formule incluant le pic sérique, la concentration au bout d'une demi-vie, la concentration après 4h et le taux de liaison aux protéines plasmatiques, respectivement après administration de la posologie normale ou élevée. Chaque antibiotique a ses concentrations critiques propres définies par le CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) et l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). En France, en collaboration avec l'EUCAST, le Société Française de Microbiologie a créé un Comité de l'Antibiogramme (CA-SFM) chargé de déterminer les valeurs critiques et proposer un guide pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Ces valeurs critiques définies pour les concentrations et les diamètres de zones d'inhibition, ainsi que les recommandations spécifiques à certaines espèces ou groupes d'antibiotiques sont publiées dans un communiqué actualisé tous les ans.

Pour les principaux agents microbiens, la comparaison de la CMI à des valeurs critiques de concentration basse (c) et haute (C) permet de déterminer si la souche est Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante à l'antibiotique [12] tel que présenté sur la figure 3 :

Figure 3 : Détermination de la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique

Les antibiotiques peuvent agir selon différents modes d'action [15,16] :

- **Action sur la paroi bactérienne** : ces antibiotiques tels que la classe des β-lactamines agissent en inhibant la paroi bactérienne. Ils présentent une analogie de structure (molécules cycliques) avec les précurseurs du peptidoglycane (dipeptide terminal D-ALA-D-ALA). Ils se fixent sur le site actif des Protéines de Liaison des Pénicillines (PLP) sur le mode d'un substrat suicide conduisant à l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane. La bactérie n'étant plus capable de maintenir une paroi rigide va alors mourir ;

- **Action sur la synthèse protéique** : l'antibiotique (par exemple, les aminosides) se fixe sur l'une des sous-unités des ribosomes bactériens. Leur structure se compose de protéines et d'ARN. Ils synthétisent les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messager. Ces organites comportent une petite sous-unité (qui se charge de lire l'information portée par l'ARN messager) et d'une grande sous-unité dont le rôle est d'intégrer les acides aminés. La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en l'inhibant. La cellule bactérienne est ainsi incapable de synthétiser des protéines qui lui sont vitales ;

- **Action sur la membrane plasmique** : certains antibiotiques ont pour cible la membrane plasmique bactérienne avec une action bactéricide. Ils agissent comme des détergents cationiques. Ils pénètrent dans la cellule bactérienne et s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi inhibant ainsi la perméabilité bactérienne. Ces antibiotiques de type polypeptidiques présentent une toxicité lors de leur administration. Ce sont des molécules naturelles produites par des bactéries du genre *Bacillus*. On peut citer par exemple les polymyxines B et E ;

- **Action sur l'ADN et enzymes associées** : l'ADN est la cible des quinolones, qui forment une large famille d'antibiotiques de synthèse et dérivent de l'acide nalidixique. Elles sont caractérisées par un large spectre d'activité, une bonne biodisponibilité orale, et une bonne diffusion dans les tissus. Les quinolones bloquent la synthèse de l'ADN en inhibant les enzymes cellulaires impliquées dans le maintien de la structure de l'ADN. A cette action bactériostatique s'ajoute une activation du système SOS, secondaire au signal engendré par le blocage de la réplication et l'accumulation d'ADN coupé, responsable de l'effet bactéricide. Les cibles des quinolones sont les topoisomérases bactériennes de types 2 (ADN gyrase et topoisomérase IV). Ces topoisomérases sont impliquées dans le compactage de l'ADN et la régulation de la conformation de l'ADN lors de la réplication, de la transcription et de la recombinaison.

I.1.2.3. Modalité du traitement antibiotique à l'hôpital

En fonction de l'urgence et de la sévérité de l'infection (choc septique, neutropénie fébrile, méningite bactérienne, …) une antibiothérapie dite « probabiliste » ou « empirique » pourra être initiée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie « à l'aveugle » mais au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible. L'hypothèse microbiologique est guidée par les données épidémiologiques et la présentation clinique du patient. Le prescripteur administrera dans la plupart des cas un antibiotique à spectre large de manière à couvrir l'ensemble des pathogènes pouvant causer l'infection suspectée.

L'antibiothérapie empirique/probabiliste doit être adaptée lorsque la documentation bactériologique est connue, on parlera de désescalade thérapeutique. L'antibiothérapie documentée vise une infection bactérienne pour laquelle l'agent infectieux a été identifié et sa sensibilité aux antibiotiques testée [17].

I.2. LE MARCHE DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

I.2.1. La France : gros consommateur d'antibiotiques

Dans les années 2000, la France se situait au premier rang de la consommation d'antibiotiques en Europe. Des mesures ont alors été mises en place pour diminuer l'utilisation des antibiotiques, favoriser un meilleur usage de ces derniers et préserver leur efficacité. Comme le dit Christian Rabaud « les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres ! (…) [Ils] sont utilisés pour détruire des bactéries qui, en se développant au sein de cet organisme, sont responsables d'une infection et de ses conséquences (…) Chaque gramme d'antibiotique utilisé en médecine humaine ou en médecine vétérinaire a un impact sur l'évolution de l'écologie bactérienne, sur l'émergence de résistances ! » [18].

La consommation des antibiotiques est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J).

Même si la France n'occupe plus le premier rang de consommation d'antibiotiques, elle reste parmi les pays d'Europe considérés comme les plus gros consommateurs. Avec une consommation de 32,5 DDJ/1000H/J en 2016, la France se situe au 3ème rang des pays les plus gros consommateurs d'antibiotiques après la Grèce et Chypre [19]. La France, en revanche, fait partie des pays au sein desquels, l'utilisation des antibiotiques hors prescription médicamenteuse est la plus faible (4%). Elle consomme donc 30% de plus que la moyenne européenne, 3 fois plus que les pays les moins consommateurs. Cette surconsommation entraîne une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne, et de 441 millions par rapport aux pays les plus vertueux, c'est-à-dire les moins consommateurs d'antibiotiques [19,20].

Entre 2000 et 2017, la consommation totale des antibiotiques a diminué de -11,4%, mais cette baisse est irrégulière et marquée par trois grandes périodes (figure 4) [21] :

- **Entre 2000 et 2004**, une prise de conscience générale a permis de voir apparaître différentes mesures de diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques, notamment des campagnes au grand public « les antibiotiques, c'est pas automatique ! » ;

- **Depuis 2005**, on assiste à une tendance à la reprise qui se traduit néanmoins par une moindre consommation des antibiotiques de -2,8% entre 2005 et 2010 ;

- **Entre 2010 et 2017**, la consommation des antibiotiques évolue de + 5,4%.

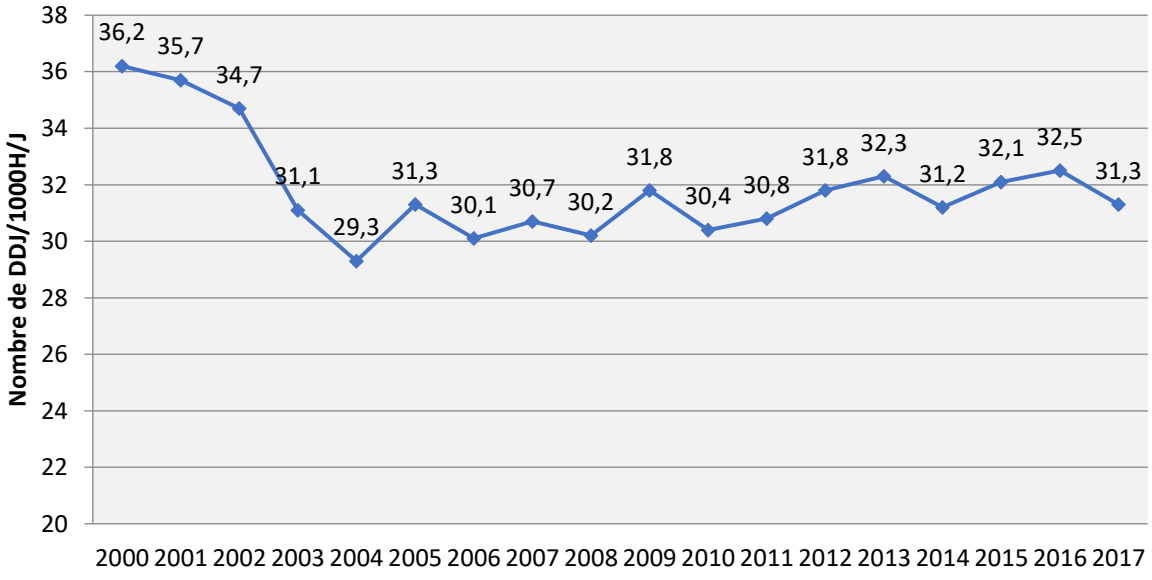


Figure 4 : Evolution de la consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2017 [19,21]

Les antibiotiques représentent plus de 780 millions d'euros de chiffres d'affaires (prix fabricant) dont 140 millions d'euros à l'hôpital.

En 2018, il a été vendu en France, 728 tonnes d'antibiotiques destinées à la santé humaine et 471 tonnes destinées à la santé animale. Le rapport entre consommation en santé humaine et animale est variable d'un pays européen à l'autre. En France, il s'est inversé au cours des dernières années. En santé animale, 95 % des antibiotiques sont administrés à des animaux destinés à la consommation humaine et 5 % à des animaux de compagnie. En santé humaine, 93% des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville (dont 13% relèvent d'une prescription hospitalière) et 7% en établissements hospitalier [22].

En ville, le nombre de boîtes vendues s'élève en 2015 à 123,8 millions alors que la consommation d'antibiotiques à l'hôpital représente 17,8 millions de boîtes vendues correspondant à 2,2 DDJ/1000H/J. Le risque d'exposition aux antibiotiques d'un patient hospitalisé est majeur. Il représente quatre patients hospitalisés sur dix qui reçoivent, à un moment donné durant leur séjour, une dose d'antibiotiques [21,23].

A l'hôpital, la consommation entre 2000 et 2010 a significativement diminué. L'évolution à partir de 2010 reste trop faible pour qu'une tendance nette puisse être dégagée.

La consommation des antibiotiques en établissement de santé (publics et privés) en 2016 correspond à 2,2 DDJ/1000H/J plaçant la France au 8ème rang européen. Dans ce secteur, la consommation d'antibiotiques est beaucoup plus proche des moyennes européennes que dans le secteur ambulatoire. En 2017 cette consommation correspondait à 2,1 DDJ/1000H/J [19,21].

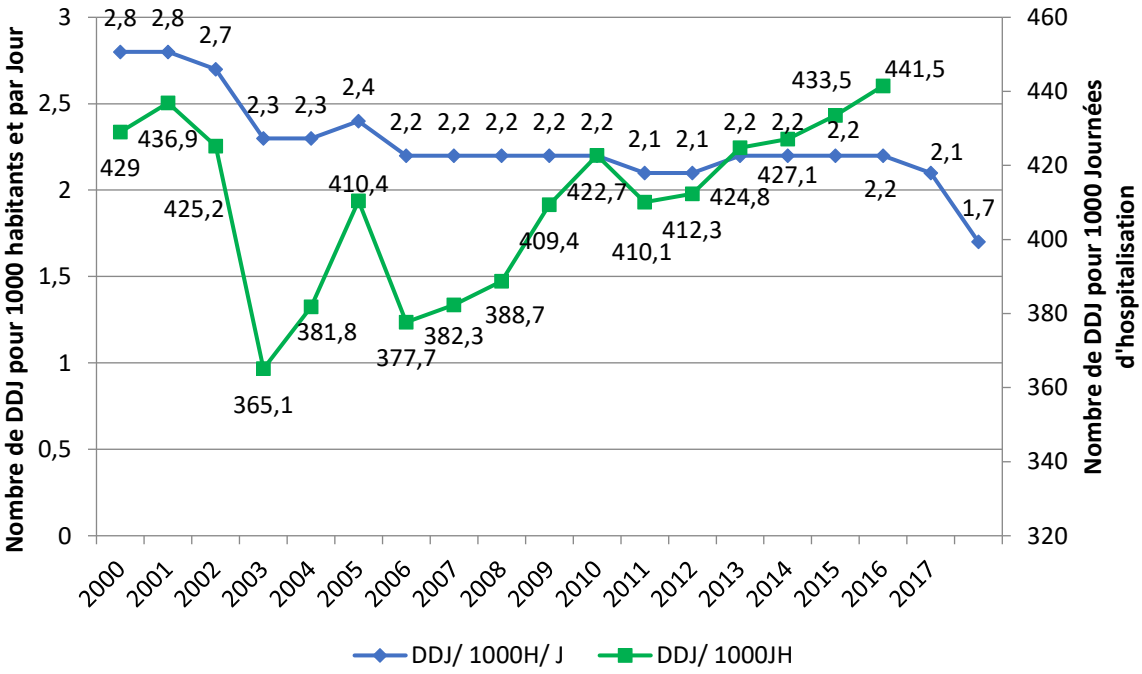


Figure 5 : Evolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital en France entre 2000 et 2018 [19,21,22]

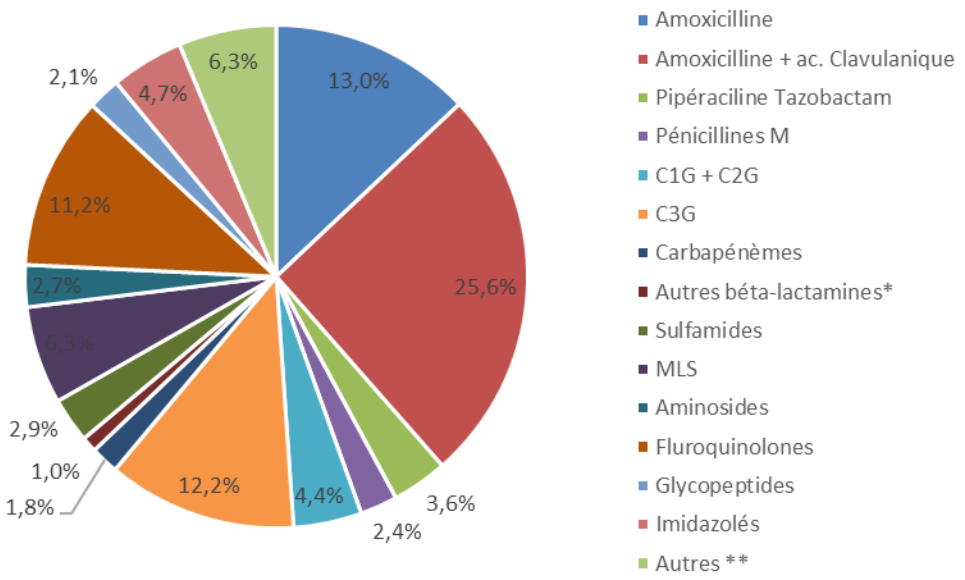
Selon l'indicateur utilisé, l'interprétation de la consommation des antibiotiques à l'hôpital peut différer (figure 5). Si on rapporte la consommation des antibiotiques à toute la population (DDJ/1000H/J), on remarque qu'après une baisse significative, la consommation de substances actives antibiotiques à

l'hôpital parait stable depuis 2006. En revanche, elle augmente lorsqu'on prend en dénominateur le nombre de journées d'hospitalisation complètes (Nombre de Dose Définie Journalière pour 1000 Journées d'Hospitalisation (DDJ/1000JH)). Alors que la durée moyenne d'hospitalisation diminue de plus en plus, la population française augmente. Cette consommation varie selon la spécialité du service d'hospitalisation du patient : elle est deux à trois fois plus élevée en réanimation ou dans les services de maladies infectieuses qu'en médecine ou en chirurgie [21,22].

En 2019, les valeurs de la DDJ de neuf antibiotiques dont l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique, ont été modifiées par l'OMS, à la demande des pays européens notamment, pour mieux correspondre aux doses quotidiennes utilisées en pratique clinique. Les résultats de 2018 ne sont donc pas comparables aux données de consommation des années précédentes (présentées ci-dessus). Pour l'analyse décrite ci-dessous, les données des années antérieures ont été recalculées avec les valeurs des DDJ 2019 pour permettre un suivi dans le temps.

Ainsi, en 2018, la consommation globale des antibiotiques à l'hôpital est de 288/1000JH. La quantité d'antibiotiques consommée dépend du type d'activité clinique : elle 2 à 3 fois plus élevée dans les services de maladies infectieuses (1419 DDJ/1000JH) et ne réanimation (1222 DDJ/1000JH) qu'en médecine ou en chirurgie (507 DDJ/1000JH) [24].

La figure 6 décrit la part des différentes classes d'antibiotiques consommées en 2018.



**Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline, sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, pipéracilline, ticarcilline, témocilline, ticarcilline acide clavulanique et aztréonam.*
*** Autres : cyclines, phénicolés, quinolones 1ère génération, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, daptomycine, tédizolide, rifampicine, fidaxomicine.*

Figure 6: Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus [24]

Les consommations d'antibiotiques sont variables d'un service à l'autre. En réanimation par exemple, l'amoxicilline/ acide clavulanique est l'antibiotique le plus prescrit devant la pipéracilline/ tazobactam

et le céfotaxime. Les carbapénèmes et les glycopeptides sont surtout utilisés dans les secteurs de réanimation, de médecine (principalement hématologie), en chirurgie et en pédiatrie.

Selon le rapport publié en 2019, la consommation des antibiotiques a progressé de + 1,9% entre 2012 et 2015 mais on observe une tendance à la baisse de - 8,5% entre 2015 et 2018. Parmi les β-lactamines, les augmentations les plus importantes entre 2012 et 2018 ont touché la pipéracilline/ tazobactam (+ 76,3%), les céphalosporines de 3ème génération (+ 13,5%) dont le céfotaxime (+ 95,6%) et le céfépime (+ 286,3%). Sur la période de surveillance (2012 à 2018), la progression globale des carbapénèmes était de +9,2%. Cette classe, après avoir progressé jusqu'en 2015 a suivi une tendance à la baisse liée notamment à la moindre utilisation de l'imipénème [24].

I.2.2. Les antibiotiques : arsenal thérapeutique limité

Le marché des antibiotiques est marqué par un faible dynamisme, résultat d'une innovation thérapeutique trop modeste. Le nombre d'antibiotiques disponibles sur le marché français a diminué de plus de 20 % entre 2000 et 2013. 34 substances ont arrêté d'être commercialisées pour seulement 12 mises sur le marché (en monothérapie ou en association). Toutes les classes thérapeutiques ont été touchées par cette décroissance. En revanche, le nombre de présentations a augmenté du fait de la mise à disposition de génériques qui ont permis à différents laboratoires de formuler un même antibiotique sous des formes multiples telles que des comprimés, des sachets ou des solutions buvables par exemple.

La décroissance des antibiotiques disponibles est un problème mondial. Aux Etats-Unis, le nombre d'enregistrements de nouvelles molécules antibactériennes actives a diminué. Depuis 1938, 155 substances actives ont été enregistrées. A ce jour, 96 substances (soit 62 %) sont disponibles. Depuis 1980, le rythme des découvertes est en baisse [23]. La Food and Drug Administration (FDA), équivalent de notre European Medicines Agency (EMA) a autorisé sur le marché depuis 1980, 65 nouvelles molécules tel que décrit sur la figure 7 [25].

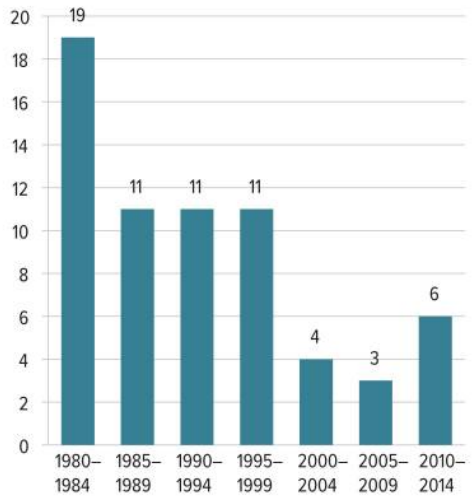


Figure 7 : Nombre d'antibiotiques approuvés par la FDA entre 1980 et 2014 [25]

I.2.3. Les raisons de ce no man's land thérapeutique

I.2.3.1. Problématique majeure : trouver des innovations

Passé l'âge d'or des antibiotiques, c'est-à-dire passé 1970, les découvertes de nouvelles molécules actives diminuent. L'approche principale pour développer de nouveaux traitements est la modification d'antibiotiques déjà existants. En effet, les chercheurs partent de molécules existantes pour effectuer des modifications de structures et trouver de nouvelles molécules. En réalité, même ce qu'on pense être nouveau s'avère venir d'anciennes classes chimiques découvertes précédemment. Les dernières molécules mises sur le marché et considérées comme de nouvelles classes d'antibiotiques sont le linézolide en 2000, et la daptomycine en 2003. Ces deux molécules ont été trouvées à partir de classes chimiques connues depuis 1978 et 1987. On considère en fait qu'aucune nouvelle classe d'antibiotique n'a été trouvée depuis 1987.

La plupart des antibiotiques découverts durant l'âge d'or provenaient à l'origine du screening d'actinomycètes du sol. Ce sont ces champignons qui ont permis de découvrir des molécules à activité antibactérienne à partir desquelles on a réussi à fabriquer nos propres antibiotiques. Petit à petit cette méthode de recherche a été abandonnée, laissant place dans les années 90 à un nouveau modèle. On a alors développé des plates-formes de criblage moléculaire permettant de tester des composés synthétiques émanant des librairies de molécules. Ces composés furent testés en réalisant un criblage sur des cibles définies (par exemple, les PLP) tout en rationnalisant le design des molécules. Ce changement de méthodologie de recherche n'a pas réussi à fournir de nouveaux antibiotiques, il s'agit d'un véritable échec, preuve qu'il n'est pas simple de concevoir un antibiotique. La recherche et le développement d'antibiotiques est en déclin et la plupart des « Big Pharma » ont quitté ce champ de recherche [26].

I.2.3.2. Les autres causes

Les industries du médicament vont délaisser la recherche de nouveaux antibiotiques avec l'arrivée de nouvelles menaces infectieuses comme le Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise (SIDA) découvert en 1983. En effet, à l'époque tout était à faire pour lutter contre le SIDA et sa propagation. Il a fallu se lancer dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments efficaces pour des personnes dont l'espérance de vie était réduite par cette maladie.

On peut d'ailleurs noter que les recherches sur le SIDA ont été mises en place dans un temps record avec pour conséquence la mise sur le marché rapide de traitements. Ainsi beaucoup d'agents ont été développés dont les antirétroviraux et les thérapies combinées sauvant la vie de beaucoup de personnes. Aujourd'hui l'espérance de vie d'un patient sidéen est considérée comme identique à celle d'un patient sain si l'observance de son traitement est bien respectée [27].

Ces découvertes et succès thérapeutiques vont avoir une conséquence sur les industries pharmaceutiques qui fixent leur budget de recherche et développement par secteur thérapeutique. Or le secteur des anti-infectieux concerne aussi bien les traitements contre le SIDA que les antibiotiques. Ainsi dans la plupart des industries ayant une division sur les maladies infectieuses, les investissements se sont notamment portés sur la recherche de nouveaux antirétroviraux aux dépens des antibiotiques [28].

En parallèle, le développement des résistances ne s'arrête pas et, sans nouveauté, des impasses thérapeutiques commencent à se dessiner.

Les « Big Pharma » connaissent les coûts qu'engendrent la recherche et le développement de nouvelles molécules. Les tests de phase III c'est-à-dire, les tests du médicament à grande échelle sur un échantillon de la population pour une indication donnée, coûtent en moyenne 70 millions de dollars. De plus, même si une nouvelle molécule anti-infectieuse arrive sur le marché, elle ne sera utilisée que sur un temps limité (le temps de traiter l'infection). Elle sera donc moins renta ble qu'un anti-hypertenseur par exemple utilisé sur du long terme. Se lancer dans une telle recherche, c'est aussi accepter le fait de voir apparaitre des résistances plus ou moins rapidement après la mise sur le marché de la molécule. C'est donc développer un antibiotique qui sera potentiellement inutilisable quelques années après, du fait de son inefficacité.

Il s'agit donc d'un problème complexe : la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques est risquée, surtout si ces derniers ne sont pas viables et rentables financièrement c'est-à-dire sans retour sur investissement [29].

I.3. LA CLASSE DES CARBAPENEMES

La classe des carbapénèmes appartient à la famille des β-lactamines. Les carbapénèmes possèdent un large spectre d'activité ainsi qu'une importante stabilité face aux β-lactamases. Ces deux principaux atouts expliquent leur utilisation importante notamment en première ligne dans le cadre d'un traitement probabiliste pour les infections nosocomiales sévères. Les trois molécules commercialisées à ce jour sont : l'imipénème, l'ertapénème et le méropénème.

I.3.1. Les carbapénèmes : molécules actives à large spectre

Les représentants de cette classe dérivent tous de la thiénamycine, découverte en 1976 et produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol. Pour des raisons d'instabilité notamment en milieux aqueux, la thiénamycine n'a pas pu être commercialisée en thérapeutique ce qui a conduit au développement semi-synthétique de l'imipénème. Cependant, ce dernier étant rapidement dégradé *in vivo* au niveau des tubules rénaux proximaux par la déhydropeptidase, il est co-administré avec un inhibiteur enzymatique prévenant également la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique ; la cilastatine. Le TIENAM® obtient ainsi son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 25 Novembre 1986 et possède le quasi-monopole en France.

De nouvelles molécules ont ensuite vu le jour :

- **Le méropénème** (AMM en 1997) : sa meilleure stabilité face à la déhydropeptidase permet de se libérer de la cilastatine ;
- **L'ertapénème** (AMM en 2002) ;
- **Le doripénème** : dernier né de la classe (AMM en Juillet 2008), il a été retiré du marché quatre ans plus tard pour des raisons commerciales. Nous ne le détaillerons donc pas dans cette partie.

I.3.1.1. Structure chimique

Le cycle de base des carbapénèmes comprend un noyau β-lactame fusionné à un noyau pénème. A la différence du cycle péname des pénicillines, le noyau pénème possède une liaison insaturée en C2-C3 et un atome de carbone en position 1 à la place du soufre pentacyclique (figure 8).

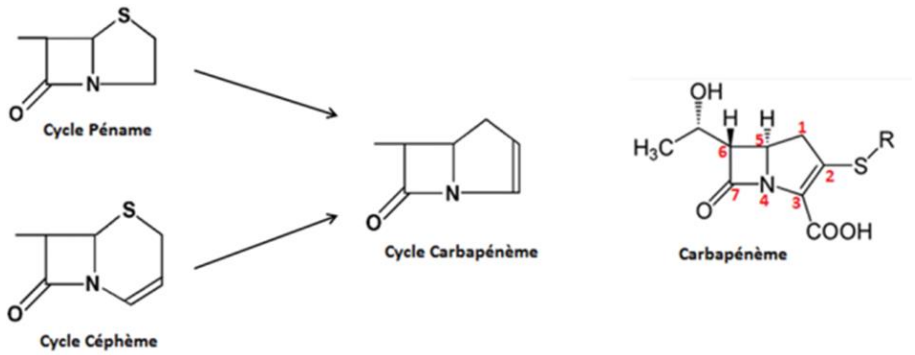


Figure 8 : Structure chimique de base des carbapénèmes

La stabilité des carpabénèmes en présence de β-lactamases repose sur le groupement hydroxyéthyle en C6 en position *trans* remplaçant les groupes amino-acyl en *cis* retrouvés chez le autres β-lactamines. La protection vis-à-vis de la déhydropeptidase rénale responsable de l'hydrolyse de l'imipénème est due à l'ajout du groupement 1-β-méthyl en C1 (figure 9).

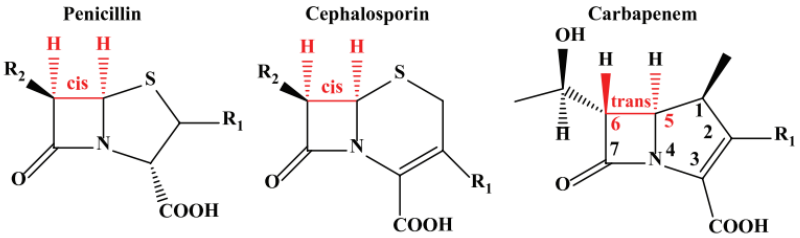


Figure 9 : La configuration Trans en C5-C6 des carbapénèmes [30]

Des modifications de substituant en position 2, notamment la présence d'un cycle pyrrolidine, sont responsables d'un gain d'activité *in vitro* du méropénème sur les bacilles Gram négatif et en particulier sur *Pseudomonas. aeruginosa* (figure 10) [4].

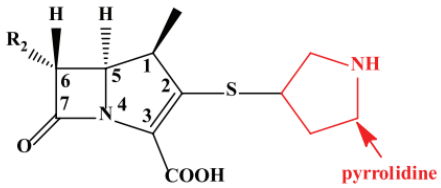


Figure 10 : Le cycle pyrrolidine permettant d'augmenter le spectre antibactérien [30]

Pour l'ertapénème, le groupement benzoate modifie la charge et permet d'augmenter le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques. La demi-vie plasmatique de la molécule est allongée (figure 11).

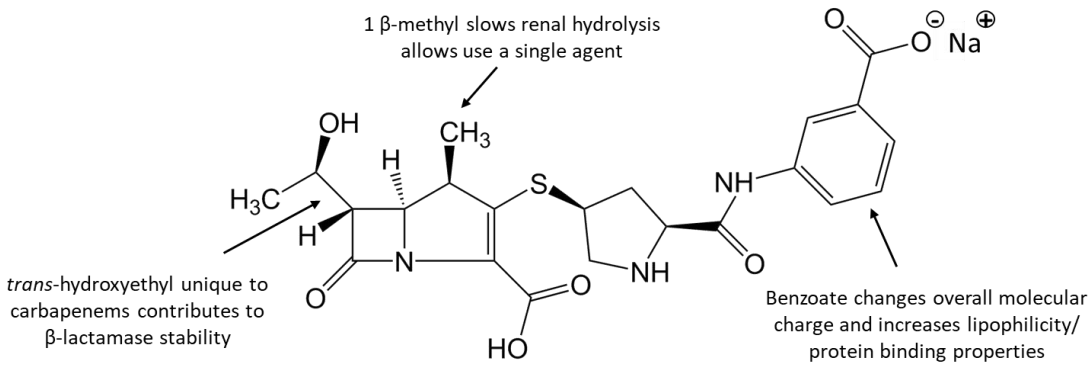


Figure 11 : Relation structure/ activité de l'ertapén ème [31]

Pour résumer, les différentes caractéristiques des carbapénèmes actuellement sur le marché sont récapitulées sur la figure 12.

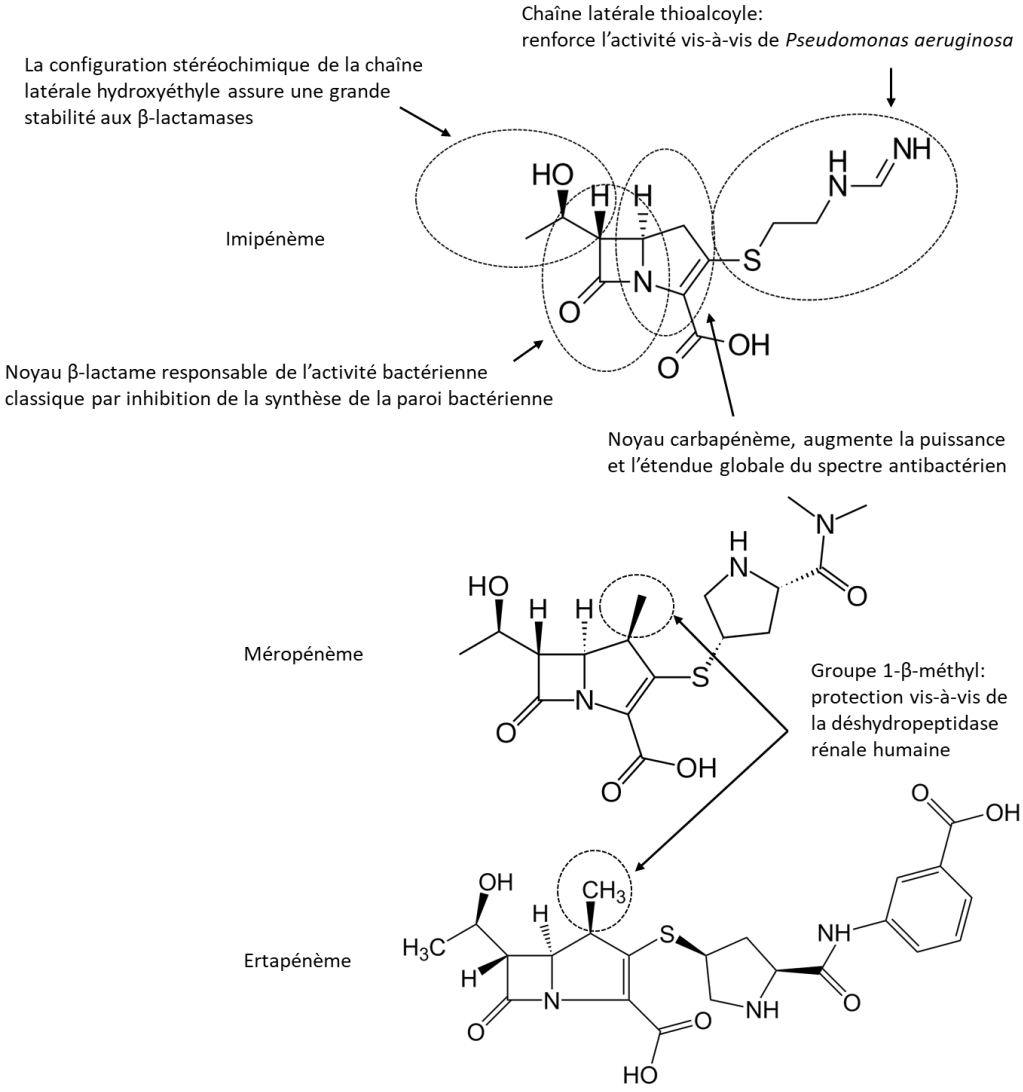


Figure 12 : Relation structure/ activité des carbapénèmes [4]

I.3.1.2. Données microbiologiques

I.3.1.2.1.*Mécanisme d'action*

La classe des carbapénèmes est à la fois active sur les BGP et sur les BGN. Comme les autres β-lactamines, elles exercent une activité bactéricide temps-dépendant par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant de manière irréversible sur les PLP.

Pour être actifs, les carbapénèmes atteignent leur cible en pénétrant à travers la paroi bactérienne et se fixent sur les PLP à concentration suffisante pour les inhiber.

Pour rappel, les PLP sont des enzymes (transglycolases, transpeptidases et carboxypeptidases) catalysant la formation des peptidoglycanes (jouant un rôle essentiel dans le maintien de la rigidité de la bactérie). Les β-lactamines empêchent l'action des PLP en formant une liaison covalente d'acylation avec le site d'action de l'enzyme (activité bactériostatique d'inhibition de la croissance bactérienne) [4].

La rupture de l'équilibre dynamique entre la formation des peptidoglycanes d'une part et son réarrangement par les autolyses bactériennes d'autre part se fait en faveur des autolyses détruisant ainsi la bactérie (activité bactéricide entrainant la mort cellulaire).

Les cibles privilégiées des carbapénèmes sont les PLP 1a, 1b et 2 (contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP 3), avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxines par les bacilles à Gram négatif [32, 33,34].

I.3.1.2.2.*Spectre d'activité*

Les carbapénèmes possèdent un spectre antibactérien plus large que les antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les β-lactamines associées à des inhibiteurs de β-lactamases. Les CMI sont basses pour la majorité des bactéries Gram négatif et Gram positif. Au sein de la classe, l'activité antimicrobienne est homogène à l'exception de l'ertapénème qui n'inclut pas dans son spectre *Pseudomanas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [35]. Comme toutes les β-lactamines (hormis l'association ticarcilline/acide clavulanique) les carbapénèmes sont hydrolysés par les métallo-β-lactamases de *Strenotrophomas maltophilia.*

On remarque toutefois quelques différences d'activités intrinsèques concernant :

- Les entérobactéries : malgré leur forte sensibilité aux carbapénèmes (y compris les souches du groupe III produisant des céphalosporinases de haut niveau et les souches BLSE) les CMI de l'imipénème sont plus élevées que celles des deux autres antibiotiques ;
- *Pseudomonas aeruginosa* : la CMI50 du méropénème est deux fois plus faible que celle de l'imipénème car il possède une plus grande affinité pour les PLP 2 et PLP 3 de cette espèce ;
- Les trois molécules sont actives sur les BGP à l'exception des entérocoques et du SARM. Seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis de *Enterococcus faecalis*.

Les tableaux I et II décrivent l'activité *in vitro* des carbapénèmes sur les BGN et les BGP.

Tableau I : Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries Gram négatif [32]

Bactéries	imipénème	méropénème	ertapénème
Escherichia coli	0,12/0,25	0,016/0,03	0,015/0,015
Escherichia coli BLSE	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,25
Klebsiella pneumoniae	<0,06/1	0,03/0,12	0,015/0,12
Klebsiella pneumoniae βLSE	0,25/1	0,03/0,12	0,06/0,25
Proteus mirabilis	0,5/2	0,06/0,06	0,06/0,06
Morganella morganii	2/8	0,12/0,25	0,015/0,03
Enterobacter cloacae	0,5/2	0,03/0,06	0,015/0,06
Citrobacter freundii	1/1	0,03/0,06	0,015/0,06
Serratia marcescens	1/ 2	0,06/0,12	0,03/0,12
Haemophilus influenzae	0,5/1	0,12/1	0,06/0,25
Moraxella catarrhalis	0,06/0,12	0,015/0,015	0,06/0,25
Salmonella sp.	0,5/0,5	0,03/0,03	0,06/0,06
Pseudomonas aeruginosa	1/32	0,5/32	>8/>8
Acinetobacter baumannii	0,25/0,25	0,25/1	4/>8
Strenotrophomas maltophilia	>8/>8	>16/>16	>8/>8
Bacteroides fragilis	0,25/1	0,12/1	0,25/1
Prevotella spp	0,03/0,5	0,12/0,25	0,25/1
Fusobacterium spp	0,12/1	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI50 et CMI90 exprimées en mg/l.

Tableau II : Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries Gram positif [32]

Bactéries	imipénème	méropénème	ertrapénème
Staphylococcus aureus (MS)	0,06/0,06	0,12/0,12	0,12/0,25
Staphylococcus aureus (MR)	R	R	R
Streptococcus pyogenes	0,008/0,008	0,008/0,008	0,008/0,008
Streptococcus agalactiae	0,016/0,016	0,03/0,06	0,03/0,06
Streptococcus pneumoniae (PéniS)	0,06/0,06	0,015/0,015	0,015/0,015
Streptococcus pneumoniae (PéniR)	0,5/1	0,5/1	1/ 2
Enterococcus faecalis	1/ 4	4/8	8/ 32
Enterococcus faecium	>8/>8	>16/>16	>16/>16
Listeria monocytogenes	0,03/0,12	0,12/0,12	0,25/0,5
Peptostreptococcus spp	0,03/0,06	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI50 et CMI90 exprimées en mg/l.

En résumé, on observe que l'imipénème possède le plus souvent des CMI plus basses vis-à-vis des bactéries à gram positif contrairement au méropénème qui présente généralement des CMI inférieures vis-à-vis des bactéries à gram négatif [33,36].

I.3.1.3. Données pharmacologiques

I.3.1.3.1. *Pharmacocinétique*

Tous les carbapénèmes sont disponibles uniquement sous forme intraveineuse, car aucun ne peut être absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Néanmoins, sur le plan pharmacocinétique, la classe des carbapénèmes peut être divisée en deux catégories.

On retrouve d'une part l'ertapénème, qui présente une demi-vie de 4 heures permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques (90 à 95%), et une élimination réalisée à la fois par la production d'un dérivé ayant subi une hydrolyse du cycle β-lactame et une excrétion urinaire par filtration glomérulaire sous forme inchangée. L'élimination urinaire totale est de l'ordre de 80% dont environ 40% sous forme inchangée.

D'autres part, l'imipénème et le méropénème présentent des propriétés pharmacocinétiques proches caractérisées par une demi-vie de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une faible liaison aux protéines plasmatiques (d'environ 20% pour l'imipénème et de 2% pour le méropénème) et une excrétion urinaire sous forme inchangée de l'ordre de 70% [34].

Ils présentent tous une pénétration adéquate dans la plupart des tissus, hormis les tissus méningés (à l'exception du méropénème) mais il existe des variations inter-individuelles très importantes et les concentrations tissulaires rapportées dans la littérature sont variables d'une étude à l'autre. De plus, tous ces paramètres sont étudiés chez le volontaire sain mais sont susceptibles d'être modifiés chez le patient atteint d'une infection sévère et en particulier chez les patients hospitalisés en service de réanimation. En effet, on peut observer des augmentations modérées des demi-vies d'élimination en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance < 30 ml/min) avec, en parallèle une nette élévation du volume de distribution entraînant des concentrations plasmatiques plus faibles que chez le volontaire sain. Cette situation peut être à l'origine d'échecs cliniques ou de phénomènes de sélection de mutants résistants, surtout si l'infection est due à un micro-organisme présentant une CMI élevée tout en restant interprétée comme sensible lors de la lecture de l'antibiogramme [32].

L'épuration extra-rénale contribue de manière significative à augmenter la clairance des carbapénèmes. La stabilité en solution aqueuse est globalement médiocre, moins de 3 heures pour l'imipénème et de 8 heures pour le méropénème à une concentration de 20 mg/ml [33].

Le tableau III présente le résumé des principales propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes. L'Aire Sous la Courbe (ASC) donne une mesure de la quantité globale de médicament auquel est exposé l'organisme.

Tableau III : Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes [32]

Paramètres	imipénème		méropénème		ertapénème
Dose IV (g)	0,5	1	0,5	1	1
Cmax (mg/l)	30-35	60-70	26	50- 60	155
ASC (mg.h/l)	42	186	27- 32	67- 77	572
T1/2 (h)	1		1		3,8
Vd (l/kg)	0,23- 0,31		0,23- 0,35		8,2
En réanimation	0,25- 0,57		0,3- 0,38		
% liaison protéique	20		2		92- 05
% excrétion inchangée	60- 70		70		44
Posologie habituelle / 24h	2 ou 3g		3g		1g

I.3.1.3.2. *Pharmacodynamie*

De la même manière que pour les autres β-lactamines, le paramètre le plus important pour prédire l'efficacité clinique et bactériologique de ces antibiotiques est le temps durant lequel la concentration plasmatique se maintient au-dessus de la CMI. Cela caractérise les antibiotiques « temps dépendants ». Les modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* montrent que l'activité est bactéricide si la concentration plasmatique est supérieure à la CMI pendant, en moyenne, 40% du temps. Cette bactéricidie est plus rapide que pour les autres β-lactamines [37].

De plus, leur efficacité est majorée par une augmentation des concentrations (bien au-delà de 5 à 10 fois la CMI), alors même qu'il existe un effet plafond pour des concentrations de 4 à 5 fois la CMI pour les autres familles.

Il existe un effet post-antibiotique prolongé. Cet effet s'explique par une inhibition bactérienne malgré des concentrations plasmatiques inférieures à la CMI. L'effet post-antibiotique est d'environ 8 à 10 heures *in vivo* sur *Pseudomonas aeruginosa* et de 2 à 4 heures pour *E. coli.* Enfin, leur corrélation temps/efficacité n'est que de l'ordre de 65 à 70% contre plus de 95% pour les autres β-lactamines. Ces caractéristiques sont celles des antibiotiques « concentration dépendant » [38].

En résumé, les carbapénèmes sont des antibiotiques à effet mixte, principalement temps-dépendant mais présentant certaines caractéristiques des médicaments « concentration-dépendant » ce qui explique que l'optimisation de l'administration de ces antibiotiques se fera selon deux axes [32] :

- Une augmentation des posologies. La limitation à l'augmentation des doses tient à la tolérance, les doses maximales étant de 4 g/j pour l'imipénème et 6 g/j pour le méropénème ;
- Une administration en perfusion continue ou du moins en perfusion prolongée.

Des études utilisant des simulations de Monte-Carlo indiquent que l'administration de doses plus élevées en perfusions prolongées de 3 à 4 heures permet d'obtenir une bonne corrélation efficacité/ temps vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* [39].

I.3.1.4. Indications et posologies maximales

La classe des carbapénèmes est réservée à la prescription hospitalière. Du fait de leur large spectre et de leur importante stabilité vis-à-vis de la plupart des β-lactamases, ces antibiotiques sont dédiés à des situations cliniques particulières telles que les infections à BGN multi-résistants sans autre alternative thérapeutique. Leur usage probabiliste doit être réservé aux infections sévères en particulier les infections nosocomiales. Une réévaluation de la pertinence de la prescription doit être réalisée en fonction des résultats microbiologiques rendus entre la 48ème et la 72ème heure [39].

Les AMM des différentes molécules de la classe des carbapénèmes ont été obtenues dans les indications précises en fonction des études cliniques menées durant les phases de développement.

I.3.1.4.1.*L'imipénème*

Il s'agit de la première molécule de cette classe à obtenir son AMM ce qui explique qu'elle possède à ce jour le plus grand nombre d'indications. Ainsi l'AMM autorise sa prescription dans le cadre d'infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème et notamment dans les infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies sévères (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique), les infections intra-partum et post-partum, les infections urinaires compliquées et les infections compliquées de la peau et des tissus mous. L'imipénème est également indiqué dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées précédemment [40].

La posologie maximale à ne pas dépasser est de 4 g/j en 3 à 4 perfusions quotidiennes mais la posologie la plus couramment employée est de 1,5 à 2 g/j en 3 à 4 perfusions. Ce médicament est disponible en ville sur prescription émanant d'un praticien hospitalier.

I.3.1.4.2.*Le méropénème*

Le méropénème est indiqué dans le traitement des infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans certaines infections.

Chez l'adulte, il s'agit des infections respiratoires basses, des infections abdominales, des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques et enfin le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.

Chez l'enfant le méropénème n'est indiqué que pour les épisodes fébriles chez les patients neutropéniques et le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ ou *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.

La posologie maximale à ne pas dépasser chez l'adulte est de 6 g/24h en 3 administrations espacées de 8 heures. La posologie habituelle, hors infection du patient mucoviscidosique, est de 3 g/24h en 3 perfusions. Le méropénème est désormais disponible en ville sur prescription hospitalière [41].

I.3.1.4.3.*L'ertapénème*

L'ertapénème est indiqué chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire :

- Infections intra-abdominales ;
- Pneumonies communautaires ;
- Infections gynécologiques aigües ;
- Infection de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique.

L'ertapénème est également indiqué chez l'adulte en prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie colorectale [42].

La posologie utilisée chez l'adulte est de 1 g/j en une administration intraveineuse unique. Il s'agit d'un médicament disponible en rétrocession hospitalière.

I.3.1.5. Effets secondaires

A l'instar des autres β-lactamines, les carbapénèmes présentent une bonne tolérance. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés lors de l'administration sont similaires pour tous les représentants de cette classe. Il s'agit le plus souvent d'une douleur au point d'injection, de troubles digestifs, de rashs cutanés. Ils concernent environ 1,5% des patients. Des perturbations du bilan biologique ont également été rapportées, en particulier une élévation des transaminases ou plus généralement des perturbations du bilan hépatique.

L'imipénème et le méropénème peuvent induire une perturbation de la formule sanguine avec hyperéosinophilie, thrombopénie ou thrombocytose [32,35].

L'apparition de crises convulsives est l'un des effets indésirables majeurs que l'on puisse observer en particulier lors de l'administration de l'imipénème. Son incidence est de 1,5 à 2%. Les facteurs de risques principaux sont l'insuffisance rénale, les antécédents de troubles neurologiques et l'administration de l'imipénème aux doses maximales de 4 g/j. Ses propriétés pro-convulsives sont liées à son effet sur les récepteurs du GABA et à la basicité de la chaîne en C2 [38]. Les autres carbapénèmes présentent un potentiel pro-convulsivant beaucoup plus faible.

D'autre part, comme toutes les β-lactamines, des manifestations immuno-allergiques sont à craindre. Ces réactions sont habituellement croisées entre les différents carbapénèmes mais des cas d'absence d'allergie croisée ont pu être observés entre l'imipénème et le méropénème [43].

I.3.2. Utilisation des carbapénèmes à l'hôpital [44]

I.3.2.1. Présentation de l'enquête

Pour comprendre les prescriptions des carbapénèmes « dans la vraie vie », nous allons utiliser les données de l'audit réalisé dans le cadre de l'enquête SPA-CARBA dont l'objectif était d'évaluer et surveiller la consommation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011. Les résultats ont été communiqués et publiés en 2015. Cette enquête dédiée aux carbapénèmes est la troisième

proposée par la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française) et l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques). Le questionnaire envoyé aux établissements est présenté en annexe 1.

- **Etablissements :** au total, 251 établissements de santé (dont 41 CHU) ont participé à l'étude couvrant ainsi 73,3 % des hôpitaux français. 92 % ont déclaré effectuer des prescriptions contrôlées des carbapénèmes, 77 % réaliser une réévaluation systématique des prescriptions à 72 heures et 44 % entre 7 et 10 jours. Parmi l'ensemble des hôpitaux interrogés, 44 n'ont prescrit aucun carbapénème durant les mois de l'enquête, 102 ont enregistré moins de 10 patients et 105 plus de 10 patients recevant des carbapénèmes ;

- **Patients :** sur les 207 hôpitaux ayant prescrits des carbapénèmes, 2338 patients (dont 62,3 % étaient des hommes) ont reçu au moins une prescription de carbapénèmes. Dans la majorité des cas (n= 2051 ; 87,7%) l'imipénème était prescrit. On note que 1485 (63,5 %) et 1210 (51,8%) des patients avaient respectivement des antécédents d'hospitalisation et d'antibiothérapie ; 1637 (70 %) avaient les deux. 1525 patients (65,2%) ont reçu un antibiotique (dans 86,7% des cas, il s'agissait d'une β-lactamine) autre qu'un carbapénème entre le moment de leur admission et la prescription du carbapénème.

I.3.2.2. Résultats de l'enquête

Les tableaux récapitulatifs des résultats sont présentés en annexe 2. 26 patients (1,1%) ont reçu un carbapénème dès leur arrivée dans le service, 389 (16,6%) le jour de leur admission et 975 (41,7%) dans un délai de plus de 10 jours suivant leur admission. Pour cette dernière catégorie de patients, la majorité (87%) a reçu une autre antibiothérapie avant la prescription du carbapénème.

- **Modalités de traitement** : dans 52,6% des cas (n=1229) le prescripteur a initié l'antibiothérapie sans connaître le ou les pathogènes en cause. Il s'agit d'une antibiothérapie probabiliste (groupe PP). Parmi ces patients, 1062 (86,4%) avaient des antécédents d'hospitalisation et/ ou d'antibiothérapie. Le choix du carbapénème était basé pour 48,6% des cas sur la sévérité du patient (sepsis sévère) et pour 33,7% sur le potentiel risque de résistance aux C3G. Pour le reste de l'échantillon (n= 1109 ; 47,4%) la prescription était documentée (groupe PD) c'est-à-dire basée sur les résultats microbiologiques. L'avis d'un référent antibiotique a été moins demandé pour le groupe PP que le groupe PD (31,6% vs 41,5%) ;

- **Durée du traitement** : la durée médiane de la prescription de carbapénème était de 8 jours. Elle est plus longue dans le groupe PD (9 jours) comparé au groupe PP (6 jours). Lorsque les prescriptions duraient plus de 10 jours, les patients étaient principalement traités pour des infections urinaires (26,1%), pulmonaires (22,3%) et abdominales (11,3%) ;

- **Association d'antibiotiques** : pour la majorité des patients (n= 1643 ; 70,3%), le carbapénème était prescrit en association avec un autre antibiotique. Ce constat était plus important chez les patients appartenant au groupe PP qu'au groupe PD (74,9% vs 65,1%). Cependant seul 59,8% de ces patients ont reçu une association active contre les BGN. Le carbapénème était

principalement associé à un une aminoglycoside (n= 932 ; 56,7%) ou à une fluoroquinolone (n= 431 ; 26,2%) ;

- **Pathogènes responsables** : dans le groupe PP, aucun test microbiologique n'a été effectué pour 2018 patients (16,9%). Pour 936 patients (48,3%) les résultats microbiologiques étaient négatifs. L'avis d'un référent antibiotique a été demandé dans 31,4% des cas. Parmi les 1745 patients ayant eu des résultats microbiologiques positifs, 480 (27,5%) avaient plus d'une espèce bactérienne isolée. 1309 patients (75%) avaient une infection à entérobactéries et parmi eux, 773 (59,1%) présentaient une EβLSE.

- **Désescalade** : au sein des patients du groupe PP et dont les résultats microbiologiques ont confirmé la présence d'un BGN, dans 72,4% des cas, la souche isolée était sensible aux C3G, à la pipéracilline/ tazobactam et aux fluoroquinolones. Cependant, dans moins de 50% des cas, une désescalade a été réalisée ;

- **Résultats microbiologiques** :
    - Parmi les 597 patients du groupe PP pour lesquels la prescription du carbapénème était justifiée par la sévérité du patient, 261 (43,7%) ont eu des résultats microbiologiques négatifs. Au sein des 336 restants, 254 avaient un BGN avec des résultats de sensibilité disponibles : 90 (35,4%) des isolats étaient résistants à toutes les β-lactamines sauf aux carbapénèmes ;
    - Parmi les 414 patients du groupe PP pour lesquels la prescription du carbapénème était justifiée par le potentiel risque de résistance, 128 (30,9%) n'ont pas eu de résultats microbiologiques positifs. Pour les 286 restants, 228 avaient un BGN avec des résultats de sensibilité disponibles : 89 (39%) étaient résistants à toutes les β-lactamines sauf aux carbapénèmes ;
    - Parmi le groupe PD, 933 avaient un BGN et dans 42,6% des cas, la souche était sensible aux C3G, à la pipéracilline/ tazobactam et aux fluoroquinolones. La désescalade a été réalisée chez 59 patients (14%).

I.3.2.3. Conclusion et discussion

Cette enquête réalisée sur 3 mois en France en 2011 nous permet de comprendre et évaluer les modalités de prescription et d'utilisation des carbapénèmes. Dans plus de 50% des cas, les carbapénèmes sont prescrits en probabiliste chez des patients sévères et/ou présentant des risques de bactéries multi-résistantes. Lorsque la prescription des carbapénèmes est documentée dans plus de 1 cas sur 3, une alternative aurait pu être envisagée.

La consommation des carbapénèmes a augmenté ces dernières années au niveau des structures hospitalières. Comme évoqué précedemment, le dernier rapport publié en 2019 décrivant la consommation des antibiotiques à l'hôpital, montre une augmentation globale des carbapénèmes de + 8,5% entre 2012 et 2018, avec toutefois, une tendance à la baisse depuis 2015 liée notamment à la moindre utilisation de l'imipénème. Les prescriptions sont initiées majoritairement dans les services de maladies infectieuses [24].

Le tableau ci-dessous présentent l'évolution globale des carbapénèmes entre 2012 et 2018 et par molécule.

Tableau IV: Evolution de la consommation des carbapénèmes entre 2012 et 2018 en France [24]

DDJ/ 1000 JH	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Carbapénèmes	4,7	4,9	5,3	5,6	5,4	5,4	5,1
Imipénème	3,8	3,8	3,9	3,9	3,7	3,4	3,1
Méropénème	0,4	0,5	0,8	1,1	1,3	1,5	1,5
Ertapénème	0,4	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5

Au moment de l'enquête, de nombreuses recommandations avaient déjà été émises dans le but de réduire la consommation des carbapénèmes et limiter l'émergence des résistances aux carbapénèmes. En Février 2010 par exemple, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) publiait des recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence de EβLSE et lutter contre leur dissémination : « l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « fausse bonne solution » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénèmases » [45]. L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) lors de la Commission des Anti-infectieux (COMAI) de 2010 recommandait « d'utiliser chaque fois que possible une alternative thérapeutique pour le traitement des infections dues à des entérobactéries βLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) » [33].

Avant de décrire les différentes mesures mises en place récemment afin de promouvoir le bon usage des carbapénèmes, nous allons nous intéresser plus en détail au principal problème que cette surconsommation entraîne et notamment les résistances des bactéries aux carbapénèmes les rendant inactives et entraînant dans les cas les plus extrêmes des impasses thérapeutiques.

PARTIE 2 : ANTIBIORESISTANCE OU EFFET INDESIRABLE DES ANTIBIOTIQUES A L'ECHELON COLLECTIF

L'efficacité des antibiotiques pour soigner une infection et lutter contre le germe responsable de cette dernière est fortement menacée par l'apparition potentielle de résistances de la bactérie. La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister à l'action bactéricide ou bactériostatique des antibiotiques. L'antibiorésistance n'est pas un phénomène nouveau, mais le nombre de micro-organismes résistants et multi-résistants, ainsi que les localisations géographiques affectées ne cessent de croître dans des proportions alarmantes.

Au cours de ces dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes a augmenté en milieux hospitalier et communautaire. Pour chaque classe d'antibiotiques, il existe aujourd'hui au moins un mécanisme de résistance.

Ce constat inquiétant devient un problème mondial de santé publique.

II.1. EMERGENCE DE L'ANTIBIORESISTANCE

II.1.1. Histoire de l'antibiorésistance

Les premières traces de l'antibiorésistance ont d'abord été détectées dans les hôpitaux, lieux où les antibiotiques sont le plus fréquemment utilisés. Peu avant la mise sur le marché de la pénicilline, vers 1944, Alexander FLEMING constatait déjà l'apparition de souches résistantes par la découverte de la pénicillinase bactérienne (enzyme clivant l'antibiotique et inhibant son activité). Lors de son discours, en 1945, il alerta sur le risque de développement de résistance à cette nouvelle molécule chez les bactéries sensibles et le danger pour les patients en cas de mauvaise utilisation, notamment par la prise d'une dose insuffisante d'antibiotique [46].

Une fois la pénicilline largement commercialisée, la prévalence des souches bactériennes capables d'inactiver la molécule par production de pénicillinases a largement augmenté.

La figure 13 témoigne de cette réalité : à chaque utilisation d'un antibiotique en médecine humaine sont apparues des souches bactériennes résistantes. Ce phénomène est plus ou moins rapide après la mise sur le marché de l'antibiotique [27].

La bactérie la plus connue pour ses résistances est *Staphylococcus aureus*. Plusieurs études ont été menées pour synthétiser des traitements tels que la méticilline dans les années 1960, capables de ne plus être touchés par la désactivation enzymatique exercée par ce pathogène. Malheureusement, peu de temps après, des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) ont été découvertes.

Petit à petit est apparu le phénomène de multirésistance. Un micro-organisme peut devenir multi-résistant lorsqu'il est mis en contact avec plusieurs antibiotiques. De fil en aiguille, la bactérie résiste à un, puis à deux antibiotiques. On retrouve maintenant des bactéries qui sont insensibles à plus de 10 antibiotiques différents. Les premiers cas furent détectés parmi des bactéries entériques telles

qu'*Escherichia coli*, *Salmonella sp*. ou encore *Shigella sp.* entre les années 50 et les années 60. On pensait d'abord que ce problème était limité aux bactéries gastro-intestinales, jusqu'à la découverte dans les années 70 d'*Haemophilus influenzae* résistant à l'ampicilline, au chloramphénicol et également à la tétracycline. On découvrit ensuite des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes à l'ampicilline, puis aux quinolones.

Depuis les années 1980, ce phénomène de multirésistance est devenu un problème majeur notamment pour la tuberculose dont le traitement nécessite maintenant l'utilisation d'au moins quatre molécules différentes pour être efficaces.

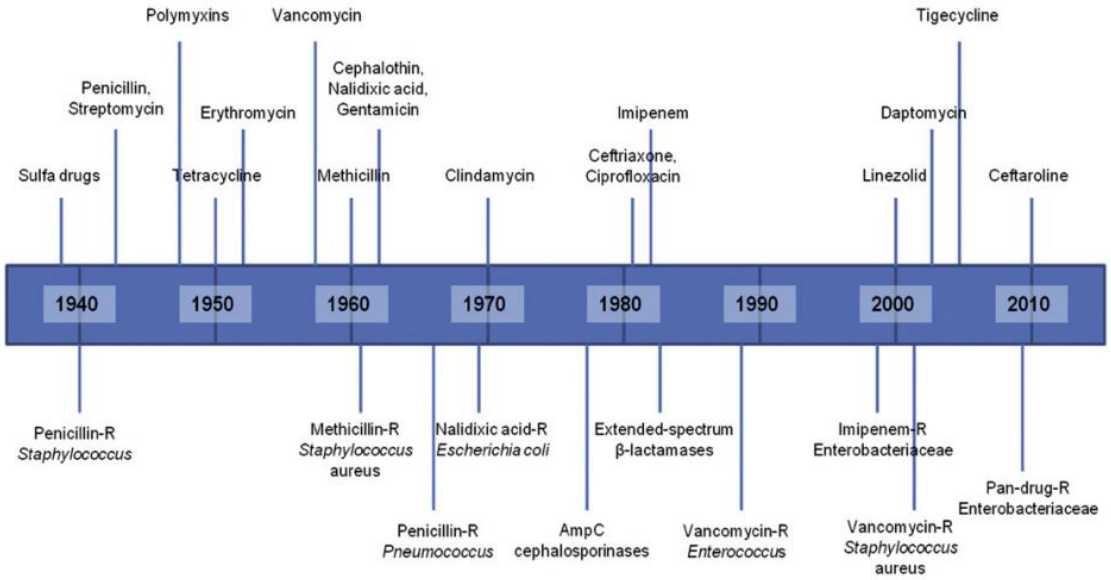


Figure 13 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement de la résistance bactérienne [47]

Plus récemment, on retrouve l'émergence de *Pseudomonas aeruginosa* (naturellement résistant à beaucoup de molécules) capable de combiner différents mécanismes pour échapper à des molécules telles que les carbapénèmes, les quinolones ou encore les aminosides. Les bactéries multirésistantes sont principalement retrouvées dans les milieux hospitaliers [48,49,50].

Avec l'augmentation de l'utilisation et du mésusage des antibiotiques, la résistance concerne maintenant l'ensemble des bactéries pathogènes connues. Certaines résistances sont plus problématiques que d'autres. En milieu hospitalier, les souches de SARM sont très redoutées et causent diverses infections dont les infections pulmonaires, osseuses, les sepsis,…. A l'origine, *Pseudomonas aeruginosa* était un pathogène touchant les grands brûlés, il représente aujourd'hui une menace d'infections nosocomiales majeure. Toujours dans le secteur hospitalier, le cas d'*Acinetobacter baumannii* est plus récent mais reste redouté. La persistance de cette bactérie dans l'environnement la place aux premiers rangs parmi les infections nosocomiales les plus meurtrières.

Phénomène plus récent, les résistances ont diffusé en dehors des hôpitaux. C'est par exemple le cas de *Streptococcus pneumoniae*, résistant à la pénicilline, aux macrolides et aux quinolones et retrouvé dans de nombreuses infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) allant de la sinusite à la méningite. En 1985, cette résistance était quasiment inexistante.

En ville comme à l'hôpital, l'émergence de β-lactamases à spectre élargi produites par les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella sp.* ou *Salmonella enterica*) est très préoccupante. De nombreuses souches d'*E. coli* (germe fréquemment impliqué dans les infections urinaires ou intra-abdominales) sont capables d'échapper et de résister aux antibiotiques couramment utilisés, notamment l'amoxicilline, les C3G, voire les carbapénèmes pourtant utilisés en dernier recours pour ces infections. Enfin, *Mycobacterium tuberculosis* du fait de ces résistances multiples est devenu un défi majeur de santé publique [49,51].

Pour les professionnels de santé, l'antibiorésistance représente un véritable challenge qu'ils rencontrent au quotidien. Leur objectif est de mettre en place une antibiothérapie efficace qui n'engendrera pas plus de résistance.

Comment en sommes-nous arrivés à un tel niveau de résistance bactérienne ? Quelles sont les différentes raisons ayant favorisé l'apparition ou contribué à l'extension de ce phénomène ?

II.1.2. Principaux mécanismes de résistance

II.1.2.1. Support génétique de la résistance

II.1.2.1.1. *La résistance naturelle ou intrinsèque*

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des molécules du fait d'un génotype qui les rend insensibles à un ou plusieurs agents : on parle alors de résistance naturelle, intrinsèque ou innée.

La résistance naturelle est une caractéristique propre appartenant à l'ensemble des souches de l'espèce. Il s'agit de son patrimoine génétique. Les gènes de résistance sont donc inscrits sur le chromosome de la bactérie. Elle sera toujours transmissible à la descendance (transmission verticale).

La résistance naturelle détermine le phénotype « sauvage » des espèces bactériennes vis-à-vis des antibiotiques. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les BGN entraîne une résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, par exemple). Les aminosides, par exemple, doivent subir une phosphorylation oxydative pour être actifs. Les bactéries utilisant un métabolisme anaérobie seront donc naturellement résistantes à cette classe.

Le spectre clinique d'un antibiotique correspond au listing des germes naturellement sensibles, intermédiaires ou résistants à cet antibiotique [52,53].

II.1.2.1.2. *La résistance acquise*

A la différence de la résistance naturelle, la résistance dite acquise n'est présente que chez certaines souches d'une espèce donnée. Elle reflète une modification de la composition génétique d'une bactérie de sorte qu'un médicament auparavant sensible n'est plus efficace. La fréquence de ces résistances varie dans le temps et dans l'espace (région, ville, hôpital ou service). Elle constitue un marqueur épidémiologique.

Les gènes de résistance peuvent provenir de chromosomes d'autres espèces, ou être portés par des éléments mobiles (transposons, plasmides, intégrons) et être acquis par conjugaison surtout, mais interviennent également des mécanismes génétiques de transformation, transduction ou

transposition. L'acquisition de la résistance peut également être la conséquence d'une mutation chromosomique. Elle aura pour conséquence la perte ou la modification d'un gène bactérien et entraînera à son tour soit une modification de la perméabilité à un ou à plusieurs antibiotiques, soit une modification de la cible pariétale ou intracellulaire de l'antibiotique [52,53,54, 55].

II.1.2.2. Principaux mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques

Pour que l'antibiotique agisse, il faut qu'il pénètre dans la bactérie, qu'il arrive à sa cible (via un transporteur ou par diffusion passive) puis qu'il s'y fixe afin de produire son effet bactéricide ou bactériostatique. Chacune de ces étapes est un point faible pour l'antibiotique.

II.1.2.2.1. *Résistance par défaut d'accumulation*

II.1.2.2.1.1. Imperméabilité de la membrane externe

On ne retrouve ce phénomène que chez les BGN qui sont les seuls à posséder une membrane externe. Les β-lactamines (molécules hydrophiles) pénètrent la membrane externe grâce aux porines. Le nombre de porines fonctionnelles est donc un facteur prédictif de la sensibilité aux antibiotiques. Les résistances observées sont :

- Soit qualitatives : modification structurale d'une des porines essentielles (par exemple chez *E. coli)* ;
- Soit quantitatives (le plus souvent rencontré) : diminution du nombre de porines à la surface de la membrane externe [25].

II.1.2.2.1.2. Hyperexpression des pompes d'efflux

Il s'agit de systèmes actifs reposant sur la présence de protéines particulières jouant le rôle de pompe et permettant l'expulsion des molécules nocives pour la bactérie, dont les antibiotiques, dès qu'ils pénètrent dans la cellule bactérienne. Cela entraîne une diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible.

De nombreux systèmes de ce type ont été identifiés chez les bactéries à Gram positif et négatif et rendus responsables de résistances à des antibiotiques très variés, ainsi qu'à des antiseptiques.

Une des particularités de ce mécanisme de résistance est qu'il peut entraîner des résistances à des antibiotiques ne possédant pas de similarité structurelle et ainsi être responsable de multi-résistance.

Enfin, la résistance par efflux est souvent associée à une imperméabilité par altération des porines [4,25].

II.1.2.2.2. *Mécanisme d'inactivation enzymatique*

Parmi les exemples de la littérature, les enzymes les plus connues sont les β-lactamases inactivant le noyau β-lactame de la famille des β-lactamines rendant l'antibiotique inactif avant qu'il n'atteigne les PLP.

Les β-lactamases sont classées selon deux caractéristiques, fonctionnelles ou moléculaires :

- **Classification fonctionnelle** : il s'agit de l'ancienne classification des β-lactamases selon leurs propriétés biochimiques, les substrats d'hydrolyse et le profil d'inhibition. Proposée par Bush et coll., elle classe les β-lactamases en quatre groupes (1 à 4). Dans cette classification les carbapénémases (que nous verrons plus en détails ultérieurement) sont présentes dans le groupe 2d, 2f et 3 [56] ;

- **Classification moléculaire** : elle fut établie par Ambler et coll. et classe les β-lactamases en 4 classes (A à D) selon la structure primaire des enzymes. Les classes moléculaires A, C et D incluent les β-lactamases ayant une sérine pour site actif, tandis que la classe moléculaire B est constituée de métallo-enzymes dont le site actif contient des ions zinc [57]. Les carbapénémases sont retrouvées au sein des classes A, B et D comme le montre la figure 14.

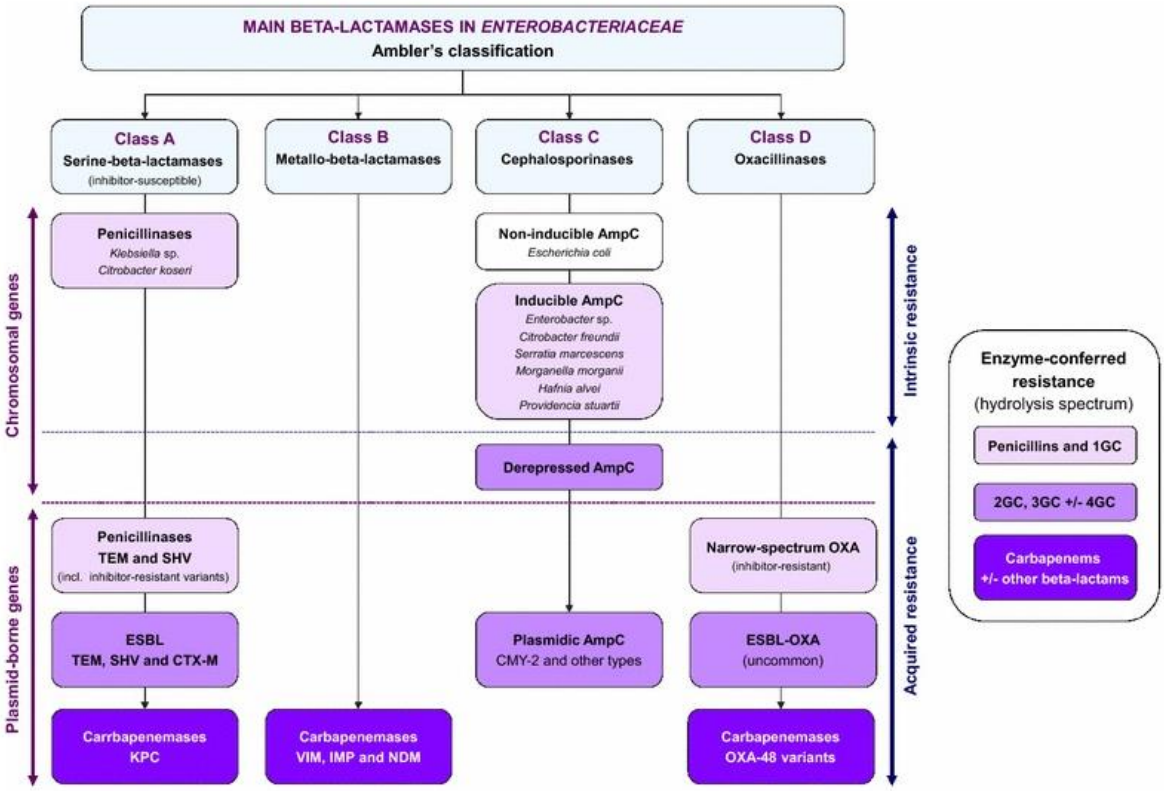


Figure 14 : Classification des β-lactamases selon Ambler [58]

Afin d'assurer une stabilité vis-à-vis des β-lactamases, l'une des acquisitions les plus spectaculaires au sein de la classe des β-lactamines fut la découverte des inhibiteurs de β-lactamases. Doués d'une faible activité intrinsèque, les inhibiteurs de β-lactamases doivent être associés à d'autres β-lactamines ayant une bonne activité antibactérienne mais hydrolysables par les β-lactamases. Cette nouvelle approche permet de restaurer l'activité de certaines β-lactamines devenues inefficaces vis-à-vis des bactéries productrices de β-lactamases.

Plusieurs inhibiteurs sont actuellement utilisés en thérapeutique tels que l'acide clavulanique (associé à l'amoxicilline ou la ticarcilline), le sulbactam (associé à l'ampicilline) ou le tazobactam (associé à la piperacilline). L'association amoxicilline/acide clavulanique commercialisée en 1984 est la plus utilisée [59].

L'inhibiteur le plus récent est l'avibactam. Associé à la ceftazidime, il a été commercialisé par Pfizer en 2017 sous le nom ZAVICEFTA©. A la différence du tazobactam qui se fixe au site actif des β-lactamases de manière irréversible, l'avibactam (inhibiteur non β-lactame) se lie de manière réversible. Il est capable d'hydrolyser les enzymes de la classe A, C et D [60].

La recherche et le développement de nouveaux inhibiteurs capables d'inhiber les β-lactamases et notamment les β-lactamases de la classe D est une vraie actualité. De nombreuses associations vont voir le jour ces prochaines années.

II.1.2.2.3. *Mécanisme de résistance affectant la cible*

Certaines bactéries développent des résistances aux antibiotiques en altérant la cible de ces derniers de manière à ce qu'ils ne puissent plus s'y fixer. Plusieurs exemples peuvent illustrer ce phénomène :

- **Altération des PLP réduisant leur affinité pour les β-lactamines** : ce mécanisme de résistance est plus répandu chez les BGP.
    - Modification quantitative des PLP : hyperproduction de la PLP5 chez *enterococcus sp.* les rendant résistants aux β-lactamines ;
    - Modification qualitative : le SARM est l'exemple le plus connu. L'acquisition et l'intégration dans le génome du gène *mecA* confèrent aux staphylocoques dorés une résistance à la méticilline. En effet, le gène *mecA* code pour la production d'une nouvelle PLP appelée PLP2A qui possède une affinité très faible pour les β-lactamines [25] ;

- **Modification de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase, cibles principales des fluoroquinolones** : pour rappel, ces deux enzymes sont indirectement responsables de la réplication de l'ADN en étant impliquées dans le surenroulement de celui-ci. Elles sont codées par les gènes *gyrA* et *gyrB* (pour l'ADN gyrase) et par le gène *parE* (pour l'ADN topoisomérase). Une mutation de ces gènes entraîne une altération des enzymes empêchant l'antibiotique de s'y fixer et donc, d'exercer son activité antibactérienne [25,61] ;

- **Modification du LPS, cible de la colistine :** il s'agit d'un mécanisme de résistance découvert récemment (2015). La colistine interagit avec les phosphates des LPS présents sur la membrane externe des BGN (dont les entérobactéries). Le mécanisme de résistance fait intervenir un gène nommé *mrc1*. Ce dernier code pour une enzyme qui modifie la charge portée par une région des LPS devenant moins sensible à la colistine. Ce gène étant présent sur un plasmide, il peut être transféré entre les souches bactériennes. Différents gènes de résistance à la colistine ont été découverts depuis 2015. Les plus récents, *mrc3* et *mrc4* ont été identifiés en Juin et Juillet 2017 [62].

II.1.3. Classification des niveaux de résistance et antibiogramme

L'intérêt de l'antibiogramme est de prédire la sensibilité d'un germe vis-à-vis de divers antibiotiques testés dans une optique essentiellement thérapeutique. L'antibiogramme est également utile pour la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles ou acquises.

Il est réalisé par le bactériologiste qui étudie l'effet du ou des antibiotiques *in vitro* dans des conditions normalisées de culture au laboratoire de microbiologie.

L'antibiogramme permet de classer une souche bactérienne en catégories cliniques de résistance. Une souche bactérienne isolée ponctuellement dans un prélèvement pathologique peut être classée en Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R) pour un antibiotique donné.

Pour les principaux agents microbiens, la comparaison de la CMI à des valeurs critiques des concentrations basses et hautes, et des diamètres d'inhibition correspondants (D, d) permet de catégoriser les niveaux de résistance selon les critères figurant dans le tableau V :

Tableau V : Critères de catégorisation selon les valeurs critiques [63]

CATEGORIES	CMI (mg/L)	Diamètre (mm)
S	CMI ≤ c	Diamètre ≥ D
I	CMI ≥ C	Diamètre ≤ d
R	c < CMI ≤ C	d ≤ Diamètre < D

D'un point de vue microbiologique, on dit qu'une souche est résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce. Il faut donc tenir compte d'un effet dose. On parle de bas niveau de résistance si la croissance est stoppée par de faibles concentrations d'antibiotique et de haut niveau de résistance si de fortes concentrations sont nécessaires [63,64]. Selon l'ECDC (European Centre For Disease prevention and Control), les bactéries multirésistantes de type MDR (Multi Drug Resistance) se définissent résistantes à au moins 3 familles différentes d'antibiotiques. La multirésistance de type XDR (Extensive Drug Resistance) se caractérise par la sensibilité des souches à une seule famille d'antibiotiques préconisés pour le traitement. Enfin, les bactéries multirésistantes de type PDR (Pandrug Resistance) sont résistantes à toutes les familles d'antibiotiques disponibles [65].

Les bactéries multi-résistantes (BMR) ne sont pas plus virulentes que les souches dites « sauvages » (sans résistance acquise). Elles posent cependant des problèmes thérapeutiques car les options disponibles sont souvent restreintes à un petit nombre de molécules, parfois seulement administrables par voie parentérale et qui présentent plus d'effets indésirables que les antibiotiques prescrits habituellement.

Les principales BMR au niveau français sont le SARM et les EBLSE. De nouvelles BMR ont émergé et diffusé depuis plusieurs années, mais à la différence des BMR classiques, celles-ci ont acquis un niveau de résistance plus élevé : elles sont identifiées comme des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe). Il s'agit des EPC (Entérobactéries Productrices de Carbapénémases) et des ERG

(Entérocoques Résistants aux Glycopeptides). D'autres bactéries peuvent acquérir de hauts niveaux de résistance telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dont la multirésistance, voire la totorésistance est de plus en plus fréquente.

Le principal risque lié à ces bactéries est d'aboutir à des situations d'impasses thérapeutiques, devant des bactéries devenues résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles et pouvant infecter des patients. Ces situations ne sont désormais plus anecdotiques en milieu hospitalier.

II.2. PROBLEME ALARMANT DE LA RESISTANCE AUX CARBAPENEMES

II.2.1. Pourquoi une telle résistance ?

II.2.1.1. Pression de sélection : explication générale

L'utilisation massive et répétée des antibiotiques en santé humaine et animale a généré une pression de sélection sur les bactéries, entraînant ainsi la survie des bactéries résistantes. Ce n'est pas l'antibiotique qui est inducteur de la résistance, il ne fait que sélectionner un système déjà existant.

Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe de bactéries, les cellules sensibles à ce dernier meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer : leur population ne s'étend plus mais ne sont pas tuées. Normalement, l'activité du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisante pour freiner leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsqu'on arrête l'antibiotique trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est généralement un précurseur de la résistance.

Les bactéries résistantes continuent de se développer même en présence de l'antibiotique, de sorte que l'infection continue. Le traitement devient inefficace.

Cette pression de sélection s'exerce sur les bactéries pathogènes, mais aussi sur les bactéries commensales des flores, notamment digestive, où elles sont très nombreuses.

Les bactéries commensales qui résistent aux antibiotiques peuvent ensuite constituer une source de gènes de résistance qui pourront être transférés à d'autres bactéries, potentiellement des bactéries pathogènes.

Ainsi, cette pression de sélection causée par l'antibiotique provoque l'émergence de bactéries résistantes, qui dans un biotope contenant cet antibiotique, seront favorisées par rapport aux bactéries sensibles [61].

II.2.1.2. Cercle vicieux de l'antibiorésistance

Comme expliqué dans la première partie, la consommation des carbapénèmes a largement augmenté en France. Cette surconsommation pourrait notamment s'expliquer par l'émergence des βLSE. Les βLSE sont des enzymes à large spectre conférant une résistance à la quasi-totalité des β-lactamines exceptées les céphamycines (difficiles à utiliser en thérapeutique) et les carbapénèmes [39].

En 2017 le réseau BMR-Raisin rapporte une incidence des infections à entérobactéries productrices de βLSE de 0,67 pour 1000 JH. Pour la première fois depuis 2002, cette incidence tend légèrement à la

baisse par rapport à 2016 (0,71 pour 1000 JH). Néanmoins, depuis 2002, elle a été multipliée par 5,2 correspondant à une augmentation de + 416% (de 0,13 à 0,67 pour 1000 JH). En 2017, l'incidence des infections à EβLSE est trois fois plus élevée en réanimation (2,77 pour 1000 JH). La production de βLSE est la principale cause de résistance aux C3G [66].

En 2018 la tendance à la baisse se confirme avec une incidence de 0,63 pour 1000 JH (figure 15) [67].

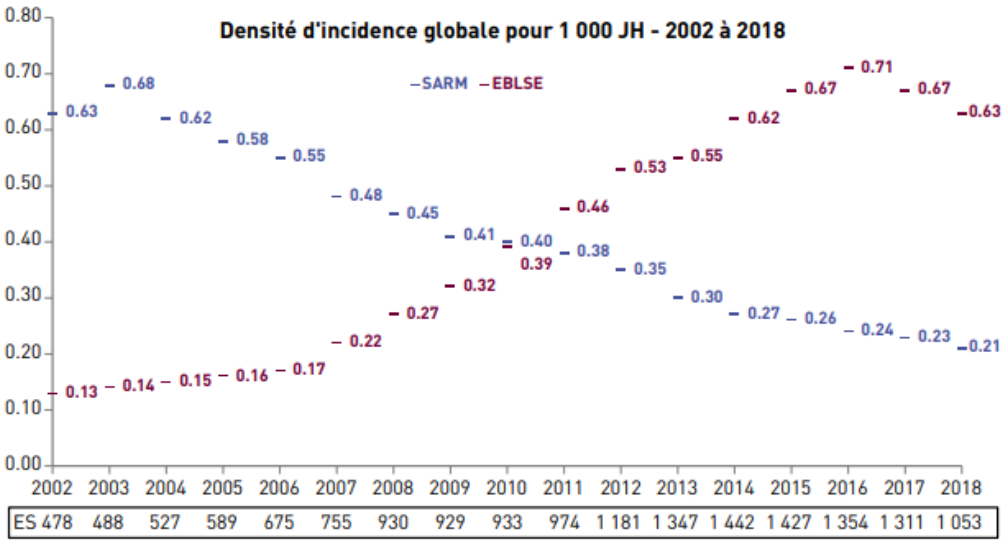


Figure 15 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2018 [67]

Les trois βLSE les plus fréquemment retrouvées sont TEM (comme « Témoniera », nom du patient chez qui la souche a été isolée la première fois), SHV et CTX-M. Jusqu'à la fin des années 1990, la majorité des βLSE décrites étaient de type TEM et SHV et leur prévalence était plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli*. Ces enzymes sont portées par des plasmides ce qui explique la facilité de leur dissémination intra et inter-espèces ainsi que le co-transfert de mécanismes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques. Le niveau élevé de résistance des souches productrices de βLSE et leur implication fréquente dans les épidémies nosocomiales en fait un problème de santé publique. A partir des années 1995, la situation épidémiologique mondiale a complétement changé due notamment à l'émergence massive de nouvelles βLSE de type CTX-M produites principalement par *E. coli*. D'origine plasmidique, les CTX-M hydrolysent très fortement le céfotaxime et faiblement la ceftazidime. Elles semblent dérivées de β-lactamases chromosomiques de classe A provenant de bactéries du genre *Kluyvera* [4,68].

Les infections impliquant des EβLSE représentent plus de 60% des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

En 2018, *E. coli* était de loin la première espèce isolée parmi les EβLSE (51% versus 19% en 2002) [67]. La proportion de *E. coli* résistant aux C3G en 2018 s'élève à 9,6% (versus 15,1% en moyenne en Europe) alors qu'elle était inférieure à 7,2% en 2010 [70]. Comparé aux autres pays européens, la France se situe au 11ème rang (figure 16).

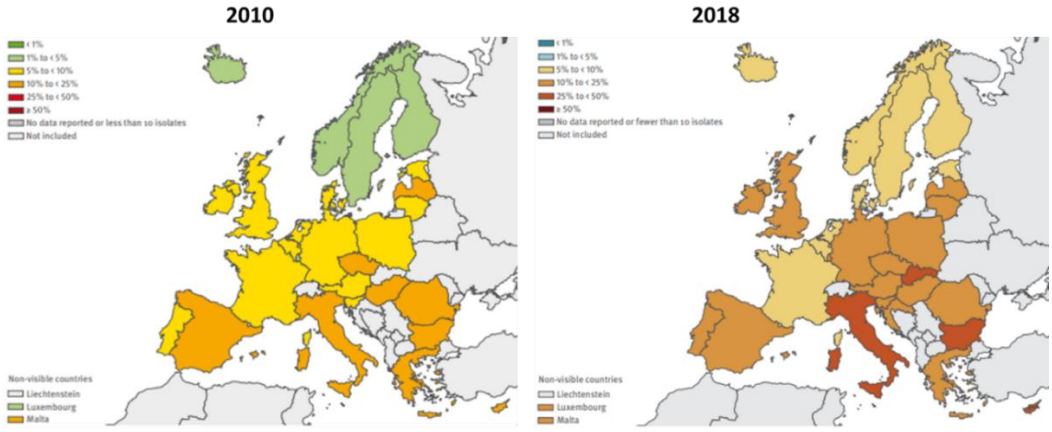


Figure 16 : Evolution de la résistance de E. coli résistant aux C3G entre 2010 et 2018 [69,70]

Ces dernières années la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux C3G augmente de façon assez importante. Elle passe de 4.1% en 2005 à 19.3% en 2010 et à 30,8% en 2018 (figure 17). Entre 2007 et 2018, la situation semble favorable pour la Norvège, la Suède et la Finlande qui comptent moins de 5% de résistance. Au Royaume-Uni, le taux de résistance reste inférieur à 25%. En revanche, pour les autres pays d'Europe, les proportions de résistance augmentent, notamment dans l'Est et le Sud de l'Europe où elles deviennent critiques avec des taux de résistance supérieurs à 50% [70].

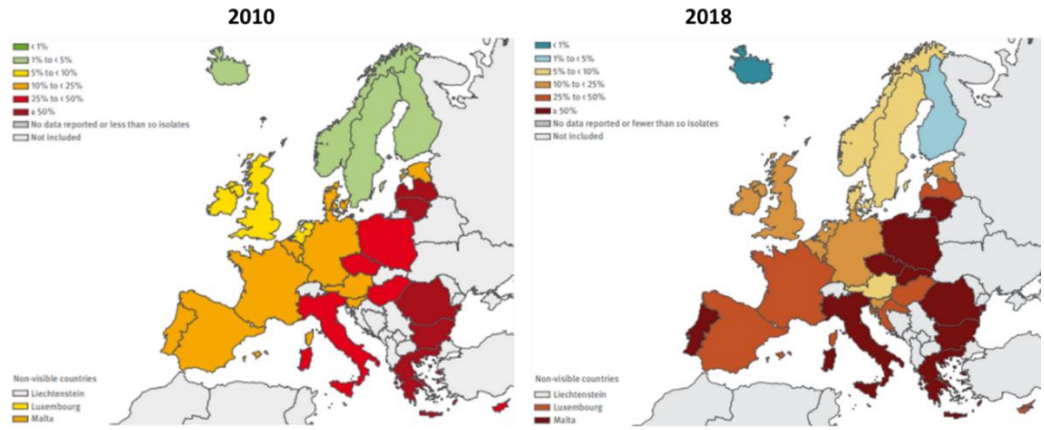


Figure 17: Evolution de la résistance de K. pneumoniae résistant aux C3G entre 2010 et 2018 [69,70]

Cette résistance aux C3G est très souvent associée à une résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones favorisant l'utilisation d'antibiotiques de dernier recours tels que les carbapénèmes [71]. Ceci pourrait ainsi expliquer l'émergence de souches résistantes au sein des foyers infectieux et dans la flore commensale intestinale [72].

La prise d'imipénème semble multiplier par 6,3 à 7,8 le risque d'acquisition d'une souche de *P. aeruginosa* résistante à cet antibiotique dans la flore intestinale [39]. Une brève exposition à l'imipénème est un facteur de risque majeur de colonisation ; le risque est multiplié par 5,9 après seulement 1 à 3 jours de traitement [73].

Ainsi l'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes comme traitement de dernier recours a conduit à la sélection de souches résistantes à ces derniers. La propagation des gènes de résistance à d'autres espèces bactériennes entraîne à son tour une augmentation de souches résistantes aux carbapénèmes (telles que les entérobactéries ou les BGN non fermentant). Le cercle vicieux de la résistance aux carbapénèmes est présenté sur la figure ci-dessous.

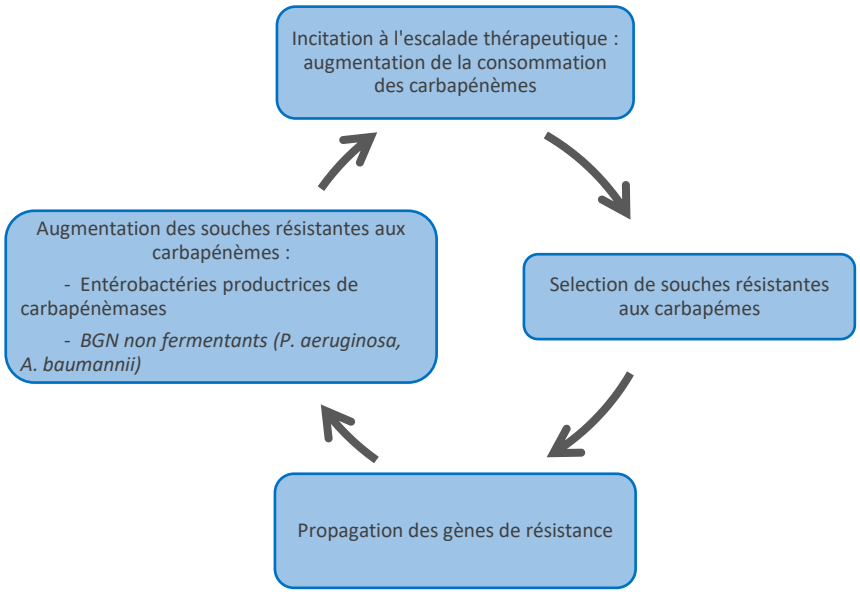


Figure 18: Cercle vicieux de la résistance aux carbapénèmes

II.2.1.3. Autres causes

Le mésusage et l'abus de consommation des antibiotiques contribuant à l'amplification de la résistance peuvent prendre plusieurs formes :

- **Prescription inappropriée d'un antibiotique** : l'absence d'analyse bactériologique avant la mise en place du traitement peut contribuer à ce problème. Les antibiotiques peuvent de ce fait être utilisés contre une infection virale (par exemple, la grippe) ou pour traiter une infection causée par une bactérie résistante à cet antibiotique ;

- **Utilisation d'une dose trop faible ou d'une durée de traitement trop courte :** la souche bactérienne ne sera que partiellement éliminée à cause d'une trop faible exposition. Les bactéries tolérantes seront alors capables de proliférer à nouveau ;

- **Surutilisation des antibiotiques dans le domaine vétérinaire** : les antibiotiques sont utilisés dans ce cas précis afin de prévenir l'apparition de maladies graves dans un élevage, ou pour faire grossir les animaux plus vite, cette dernière utilisation n'étant plus autorisée en Europe depuis 2006. Cela peut également s'appliquer à la culture des fruits et des légumes. Cette surutilisation a pour conséquence la présence d'antibiotiques dans les aliments et l'eau que l'homme absorbera quotidiennement en faible quantité [52,74] ;

- **Persistance environnementale de l'antibiotique** [74,49] :
    - La gestion des déchets et effluents hospitaliers ou issus de l'industrie pharmaceutique peuvent également être source de ce problème. On peut retrouver des résidus d'antibiotiques dans l'eau évacuée par exemple. Les hôpitaux représentent une situation problématique du fait de la présence en plus des médicaments, de désinfectants dans les rejets ou même de bactéries pathogènes. L'évacuation conjointe d'antibiotiques et de bactéries pathogènes crée une liaison dangereuse augmentant la compétitivité de ces microorganismes au sein d'habitat naturel ;
    - Les déchets domestiques : ils peuvent contenir des antibiotiques et contaminer l'environnement. Les antibiotiques ayant une élimination rénale, par exemple, pourront être retrouvés en petite quantité dans les eaux usées ;
    - L'usage des antibiotiques dans les fermes et les déjections d'animaux traités participent au problème de contamination environnementale ;

- **Une mauvaise hygiène du personnel soignant, du matériel, des locaux et des patients d'un établissement de soins ou établissement communautaire :** cette source d'antibiorésistance est notamment responsable des infections nosocomiales, c'est-à-dire les infections contractées dans un établissement de santé [52] ;

- **L'utilisation de certains antiseptiques ou désinfectants :** il existe un lien entre leur utilisation et l'antibiorésistance. Les biocides, utilisés en grande quantité et rejetés avec les eaux usées, sont omniprésents dans l'environnement à des concentrations faibles. La principale crainte est que cela conduise à la survie sélective de bactéries résistantes. Les antibiotiques et les biocides fonctionnant de manière similaire, certaines bactéries pourraient devenir résistantes aux deux à la fois. Cela suscite des inquiétudes à propos de l'utilisation inappropriée de biocides dans des situations où ils ne sont pas nécessaires, pouvant contribuer à l'émergence et à la persistance de bactéries résistantes [75].

Les facteurs dépendant de l'hôte tels que le site de colonisation initiale, la présence d'une forte densité bactérienne dans les différents types de flores commensales, le portage prolongé de souches résistantes, une mauvaise observance d'un traitement antibiotique ou le statut immunitaire participent également à l'émergence de l'antibiorésistance.

II.2.2. Mécanismes de résistance spécifiques aux carbapénèmes

II.2.2.1. Mécanismes de résistance enzymatiques

Comme leur nom l'indique, les carbapénémases inactivent tous les carbapénèmes, à des degrés divers. Elles sont retrouvées dans les classes A, B et D de la classification d'Ambler [58]. Les carbapénémases sont des enzymes à forte activité hydrolytique survenant chez des souches généralement déjà multi-résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. La diffusion des carbapénémases peut se faire soit directement par les souches, soit par les gènes eux-mêmes. Les gènes codant pour ces enzymes ont été isolés, pour la plupart, sur des structures génétiques mobiles (transposons, plasmides) et/ou de type intégrons, leur conférant un important pouvoir de dissémination. De plus, ces plasmides portent

le plus souvent d'autres gènes de résistance, notamment aux aminosides, aux fluoroquinolones et/ou à d'autres β-lactamines [39].

Le tableau ci-dessous présente les principales carbapénémases et leur spectre d'hydrolyse.

Tableau VI: Classification des principales carbapénémases et spectres d'hydrolyse [76]

Classe d'Ambler	Classe de Bush	Enzyme	Plasmide/ Chromosome	Spectre d'hydrolyse						Inhibiteurs
				pénicillines	C1G	C2G	C3G	aztréonam	carbapénèmes	
A	**2f**	NMC-A	Chromosome	++	++	-	+	-	++	Acide clavulanique, tazobactam, sulbactam
		IMI	Chromosome Plasmide (IMI-2)	++	++	-	+	-	++	
		SME	Chromosome	++	++	-	+	+	+	
		GES	Plasmide	++	++	+	+	-	+	
		KPC	Plasmide	++	++	-	++	+	++	
B	**3**	IMP	Plasmide	++	++	++	++	-	++	EDTA
		VIM	Plasmide	++	++	++	++	-	++	
		NDM	Plasmide	++	++	++	++	-	++	
D	**2d**	OXA-48	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	NaCl (Acide clavulanique, tazobactam : OXA-163)
		OXA-162	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	
		OXA-163	Plasmide	++	++	+	+	-	+/-	
		OXA-181	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	
		OXA-204	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	
		OXA-232	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	

II.2.2.1.1. *Les carbapénémases de classe A*

Elles ont été décrites dans les années 1980. Les premières carbapénémases de classe A (SEM-1, IMI-2, NMC-A) ont été identifiées dans des espèces d'entérobactéries nosocomiales telles que *Serratia marcescens* et *Enterobacter cloacae*.

Parmi cette classe, les enzymes les plus menaçantes sont les KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapénémases) car elles sont plasmidiques et majoritairement produites par *Klebsiella pneumoniae,* une bactérie connue pour sa capacité à transférer des gènes de résistance. Ces gènes sont localisés sur une importante diversité de plasmides et sont généralement associés sur les mêmes structures génétiques à d'autres gènes de résistances aux antibiotiques expliquant ainsi en grande partie la multi-résistance de ces souches.

La première souche productrice de KPC-1 a été isolée en 1996 en Caroline du Sud. Il s'agissait d'une souche de *K. pneumoniae* résistante à toutes les β-lactamines. Cette dernière a été rapidement suivie par la publication d'un autre variant KPC-2. Depuis, d'autres variants ont été rapportés se distinguant

par au moins 2 substitutions d'acides aminés. En France, elle a été isolée pour la première fois en 2005 chez un patient revenant de New-York [77].

Les enzymes de type KPC ont un spectre d'hydrolyse comparable aux βLSE avec en plus une extension de ce spectre aux carbapénèmes : elles peuvent donc être confondues avec des βLSE, ce d'autant que par l'analyse d'un antibiogramme en diffusion, l'hydrolyse des carbapénèmes se traduit par une diminution de la sensibilité et non par une véritable résistance qui n'est généralement visible que si il y a un mécanisme de résistance supplémentaire tel que l'imperméabilité.

Le plus souvent, les souches productrices de KPC expriment également d'autres β-lactamases et en particulier de nombreuses βLSE [77].

La prévalence des souches productrices de KPC n'a cessé d'augmenter de façon alarmante dans plusieurs régions du globe, où elles sont désormais considérées comme endémiques : c'est le cas notamment du nord-est des Etats-Unis, d'Israël, de la Grèce, de Porto Rico et de la province du Zhejiang en Chine. Bien que l'enzyme soit rapportée partout dans le monde, certains pays n'ont signalé que très peu de cas, comme en Australie ou en Afrique. En France, les épidémies restent peu nombreuses et leur diffusion limitée (figure 19) [77,78].

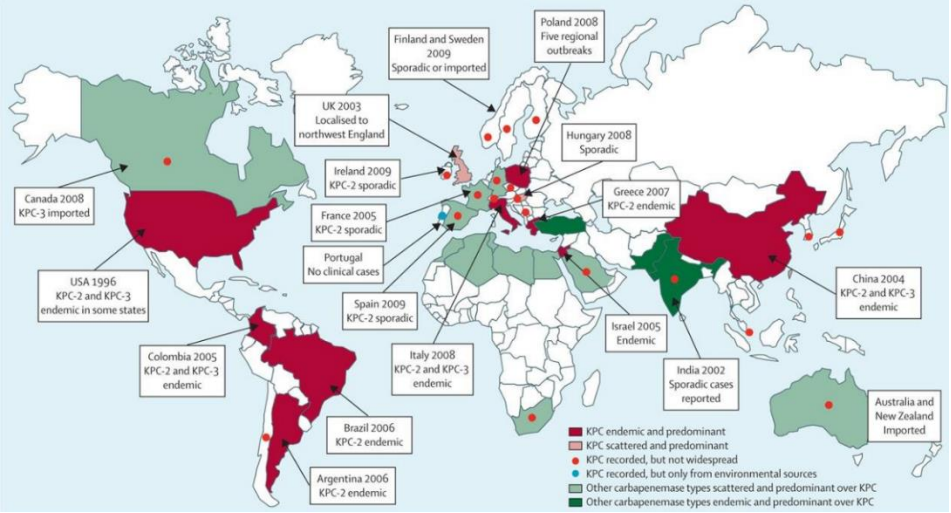


Figure 19: Distribution géographique des producteurs de KPC [78]

II.2.2.1.2. *Les carbapénémases de classe B*

Les métallo-β-lactamases (MBL) se distinguent des autres classes par la présence d'ions Zinc au niveau de leur site actif, indispensables pour l'attaque nucléophile du cycle β-lactame. Malgré une grande hétérogénéité dans les séquences d'acides aminés, toutes les carbapénémases de type MBL partagent les propriétés suivantes : hydrolyse des carbapénèmes (avec des niveaux de résistance variables selon le type d'enzyme), résistance aux inhibiteurs de β-lactamases et inactivation *in vitro* par l'EDTA (chélation des ions Zn2+). Elles hydrolysent toutes les β-lactamines à l'exception de l'aztréonam. Toutefois, leur association fréquente à d'autres β-lactamases (βLSE) étend souvent leur spectre de résistance à cette molécule.

Les premières MBL ont été décrites dans des bactéries environnementales et pathogènes opportunistes : *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp., *S. maltophilia*, et *Bacteroides fragilis [79]*. Les gènes sont présents naturellement sur le chromosome bactérien et sont non transférables, la prévalence de ces enzymes est ainsi directement liée à celle des espèces productrices. Cependant, l'isolement de bactéries productrices de MBL acquises et transférables devient de plus en plus courant : neuf types différents ont été identifiés, les plus importants étant VIM (Verona Integron encoded Métallo-β-lactamase), IMP (active on Imipenem), et plus récemment, NDM (New-Dehli Métallo-β-lactamase) [80].

La figure 20 présente la distribution mondiale des enzymes de type IMP et VIM.

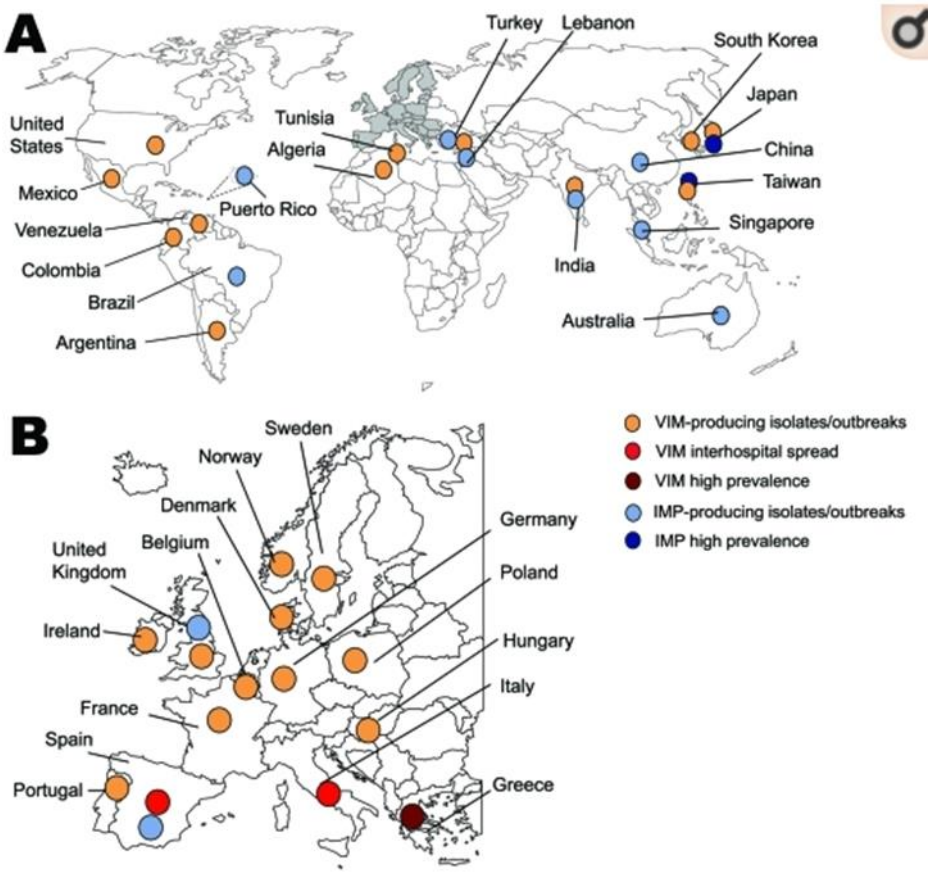


Figure 20: Distribution mondiale et européenne des carbapénémases de type VIM et IMP [85]

Les enzymes de types IMP, détectées pour la première fois au Japon dans les années 1980 [81] ont été depuis rapportées partout dans le monde, dans les souches d'entérobactéries, de *P. aeruginosa* et d'*Acinetobacter spp.* Actuellement 42 variants ont été décrits. Ces enzymes se caractérisent par une large spécificité de substrats et une forte affinité pour les carbapénèmes et les céphalosporines [82].

VIM-1 a été isolée pour la première fois en 1997 à Vérone en Italie dans une souche de *P. aeruginosa* [83]. VIM-2 a été découverte en France en 1996 et décrite en 2000 [84]. Actuellement, 37 variants composent la famille VIM et bien que majoritairement décrits dans les souches de *P. aeruginosa*, ils ont largement disséminé vers les entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae*. VIM-2 aurait été

jusqu'alors la carbapénémase la plus décrite au monde, isolée dans 23 espèces différentes à travers 40 pays [79, 82].

NDM-1 est la carbapénémase de classe B la plus récemment découverte. Elle a été décrite pour la première fois en 2009 dans une souche de *K. pneumoniae* chez un patient suédois originaire d'Inde et ayant été transféré d'un hôpital de New-Dehli [36,86]. Depuis, NDM-1 a été retrouvée dans beaucoup d'espèces différentes, principalement *K. pneumoniae* et *E. coli*, à travers tout le globe (figure 21). Son importante capacité de dissémination, causant un réel problème de santé publique, lui a valu d'être largement médiatisée [87]. La plupart des patients infectés ou colonisés par des bactéries productrices de NDM-1 reviennent d'un voyage en Inde, au Pakistan ou au Bangladesh, suggérant un réservoir sur le sous-continent indien [88]. Pour la plupart des souches isolées à ce jour, la production de NDM-1 est associée à celle d'autres β-lactamases et à des mécanismes de résistance impliquant d'autres familles d'antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides), ne laissant que peu de recours.

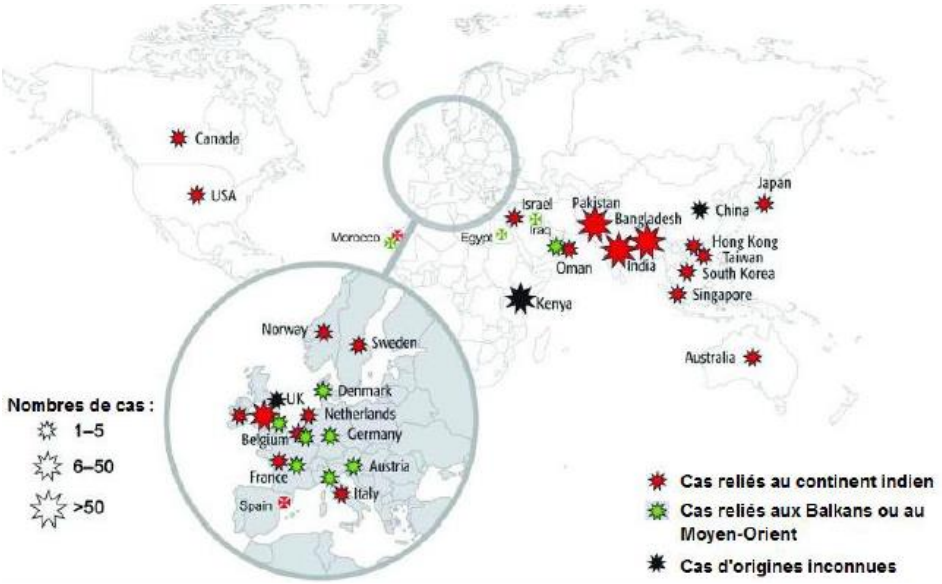


Figure 21: Distribution géographique mondiale et européenne des producteurs de NDM [85]

II.2.2.1.3. *Les carbapénémases de classe D*

Également appelées oxacillinases (enzyme à serine active), cette classe regroupe plus de 200 enzymes différentes. La plupart des carbapénémases ont été décrites chez *Acinetobacter spp*. (responsables de sa résistance à l'imipénème).

OXA-48, identifiée essentiellement chez les entérobactéries, est la plus menaçante et possède une activité catalytique dix fois supérieure aux autres oxacillinases mais qui reste toutefois inférieure à celle des autres classes de carbapénémases. Même si l'enzyme hydrolyse très fortement les carbapénèmes, elle ne présente qu'une activité limitée sur les C3G. Elle est le plus souvent associée à d'autres β-lactamases et en particulier à CTX-M. Ce phénomène contribue réellement à la multi-résistance des souches car les bactéries qui produisent uniquement OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes [36]. La distribution géographie des OXA-48 est présentée sur la figure 22.

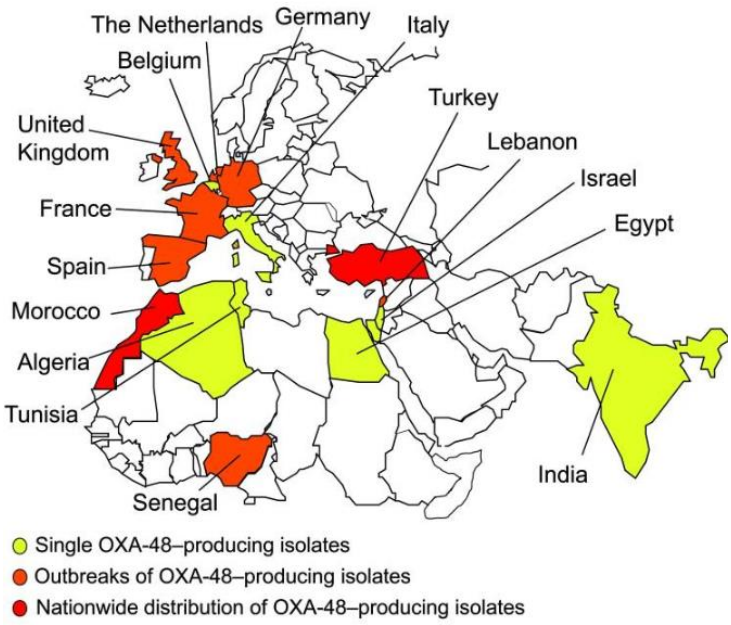


Figure 22: Distribution géographique des producteurs de OXA-48 [85]

II.2.2.2. Mécanismes non-enzymatiques

Contrairement à *A. baumannii*, chez qui la production de carbapénémases est le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus répandu, chez d'autres BGN tels que les entérobactéries ou *P. aeruginosa*, la résistance aux carbapénèmes est majoritairement due à des associations de mécanismes de résistance, associant fréquemment la production de β-lactamase à un déficit ou une altération des porines. Les bactéries peuvent également sur-exprimer des pompes à efflux présentes sur leur membrane permettant de résister aux carbapénèmes en l'éjectant [39]. Les mécanismes de résistance qui ne sont pas liés à la production de carbapénémases ne sont pas transférables. De plus, si le mécanisme de résistance implique un déficit de porines, cela pourrait avoir une incidence importante sur la compétitivité des bactéries, ce qui contribuerait à une réduction du taux de transmission. Ces propriétés peuvent expliquer pourquoi on considère que les isolats résistants aux carbapénèmes sans produire des carbapénémases sont moins problématiques en matière de santé publique que les producteurs de carbapénémases.

II.2.3. Etats des lieux de la résistance aux carbapénèmes

En Février 2017, l'OMS publie sa première liste « d'agents pathogènes prioritaires » résistants aux antibiotiques. Cette liste énumère douze bactéries résistantes les plus menaçantes pour la santé humaine dont la plupart sont des BGN. En effet, ces derniers ont la double capacité de développer de nouveaux moyens de résistance aux traitements anti-infectieux et de transmettre le matériel génétique permettant à d'autres bactéries de devenir elles aussi résistantes.

Cette liste est un nouvel outil pour veiller à ce que la recherche et le développement répondent aux besoins urgents de santé publique. D'après le Dr Marie-Paule KIENY, sous-directeur général à l'OMS pour le groupe système de santé et innovation. « La résistance aux antibiotiques augmente et nous

puisons rapidement nos options thérapeutiques. Si on laisse faire le marché, les nouveaux antibiotiques dont nous avons le besoin le plus urgent ne seront pas mis au point à temps » [89].

Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques [89] :

Priorité 1 : CRITIQUE

1. *Acinetobacter baumannii,* résistance aux carbapénèmes
2. *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
3. *Enterobacteriaceae*, résistance aux carbapénèmes, production de βLSE

Priorité 2 : ELEVEE

1. *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
2. *Staphylococcus aureus*, résistance à la méticilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
3. *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
4. *Campylobacter spp.,* résistance aux fluoroquinolones
5. *Salmonella*, résistance aux fluoroquinolones
6. *Neisseria gonorrhoeae,* résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

Priorité 3 : MOYENNE

1. *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
2. *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
3. *Shigella spp.,* résistance aux fluoroquinolones

II.2.3.1. Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes

Les bactéries du genre *Acinetobacter spp.* sont ubiquitaires et largement distribuées dans le sol et l'eau. Elles se développent très facilement dans l'environnement. *Acinetobacter baumannii* peut être présent à l'état commensal sur la peau, les muqueuses et dans le tube digestif. Ce germe est principalement responsable d'infections nosocomiales (2% de l'ensemble des infections nosocomiales). On le rencontre principalement comme agent responsable d'infections des voies respiratoires (37%), de bactériémies (18,9%) et des voies urinaires (12,6%) [90]. C'est un pathogène opportuniste retrouvé chez des patients fragiles tels que les patients immunodéprimés, les patients en réanimation ou encore les grands brulés [71].

Dans les années 70, la plupart des isolats cliniques d'*Acinetobacter spp*. étaient sensibles aux différents antibiotiques comme par exemple l'ampicilline, l'acide nalidixique et la gentamicine. Cependant, à partir des années 1975, une augmentation de la résistance apparait pour presque toutes les classes d'antibiotiques (pénicillines, fluoroquinolones, aminosides). A la fin des années 90, devant la propagation des souches résistantes, les carbapénèmes représentent une alternative intéressante [71,91]. De nos jours, la sensibilité d'*Acinetobacter baumannii* aux carbapénèmes diminue considérablement et la résistance à la colistine a récemment émergé en Europe, provoquant des impasses thérapeutiques inquiétantes de plus en plus fréquentes [71]. Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes sont majoritairement dus à la production d'une carbapénémase, le plus souvent de

type oxacillinase (OXA-23, OXA-24/ 40 et OXA-58) et plus rarement de type MBL (VIM, IMP, NDM) [71,92].

La multirésistance de cette espèce est reconnue pour être parmi les plus difficiles à contrôler et à traiter. 45,7% des *Acinetobacter baumannii* sont considérés comme multi-résistants (quatre fois plus que les principales BGN). 56,4% sont résistants à au moins une classe des principaux antibiotiques utilisés tels que les fluoroquinolones, les aminoglycosides ou les carbapénèmes. De nombreuses épidémies dans les établissements de santé sont constatées au niveau national et international et la mortalité associée aux infections à *Acinetobacter baumannii* est importante [70].

Les infections et colonisations à *Acinitobacter baumannii* Résistants à l'Imipénème (ABRI) doivent faire l'objet d'un signalement à l'ARS (Agence Nationale de Santé) et au CCLIN (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infection Nosocomiales) dans le cadre des Signalements réglementaires des Infections Nosocomiales (SIN) par les établissements de santé. L'ARS transmet les signalements à l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire). Entre Août 2001 et Mai 2011 inclus, l'analyse rétrospective des SIN reçus par l'InVS montre une augmentation régulière des ABRI. Ces derniers représentent entre 2003 et 2008, 2 à 3% des SIN, en 2009 3,2% ; en 2010 5,1% et 11,1% sur la période de Janvier à mai 2011 inclus [90].

Récemment, la surveillance au niveau européen de la résistance aux antibiotiques du genre *Acinetobacter* a été incluse dans le réseau EARS-NET (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). D'après la figure 23, on remarque une grande hétérogénéité dans la résistance aux carbapénèmes des souches d'*Acinetobacter spp.* en Europe, avec un gradient de plus en plus important du nord vers le sud [70].

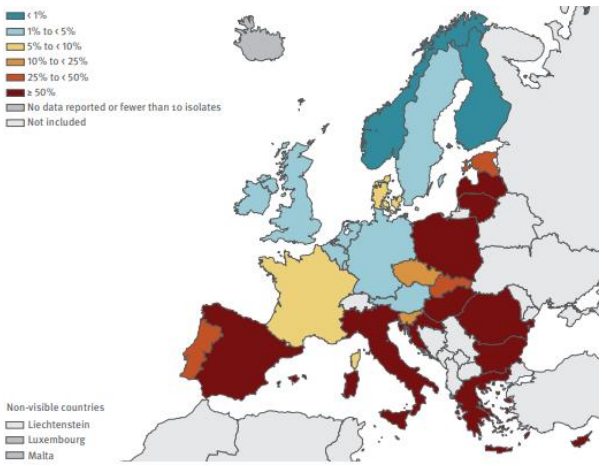


Figure 23: Pourcentage de souches d'Acinetobacter sp résistantes aux carbapénèmes en Europe en 2018 [70]

Le taux de résistance d'*Acinetobacter spp*. en France en 2018 est de 6,5%, soit plus de cinq fois inférieur au taux moyen européen (31,9%) [70]. Cette résistance est principalement due à la production de β-lactamases hydrolysant les carbapénèmes.

Depuis 2015, une augmentation de la proportion de souches carbapénémases positives rapportées au CNR (Centre National de Référence) a été observée (94,5% en 2018 contre 92,9% en 2017 et 89,8% en

2016). En revanche, la proportion de souches produisant à la fois une carbapénémase et une βLSE a légèrement diminué en 2018 (2,1% contre 3,1% en 2017).

En 2018, 366 souches parmi les 379 souches (96,6%) de *A. baumannii* reçues produisaient une carbapénémase. Comme les années précédentes, les carbapénémases de classe D (de type OXA-23, OXA-24/40 et OXA-58) étaient largement majoritaires (n=332 souches au total soit 90,7% des souches productrices de carbapénémase transférable). Cette proportion a diminué entre 2012 et 2016 (98,3% en 2012 et 91,3% en 2016) et semble donc se stabiliser depuis. La proportion de souches NDM reçues a légèrement augmenté par rapport à 2017 (12,5% en 2017 contre 17,8% des souches productrices de carbapénémase transférable en 2018). De même, le nombre de souches produisant deux carbapénémases a augmenté par rapport aux années précédentes (n=23 souches en 2017 contre n=31 en 2018). Vingt-six souches produisaient simultanément OXA-23 et NDM-1; l'association OXA-58 et NDM-1 a été identifiée pour la première fois dans 5 souches [93].

La figure 24 représente les différentes carbapénémases identifiées chez *A. baumannii* entre 2014 et 2018.

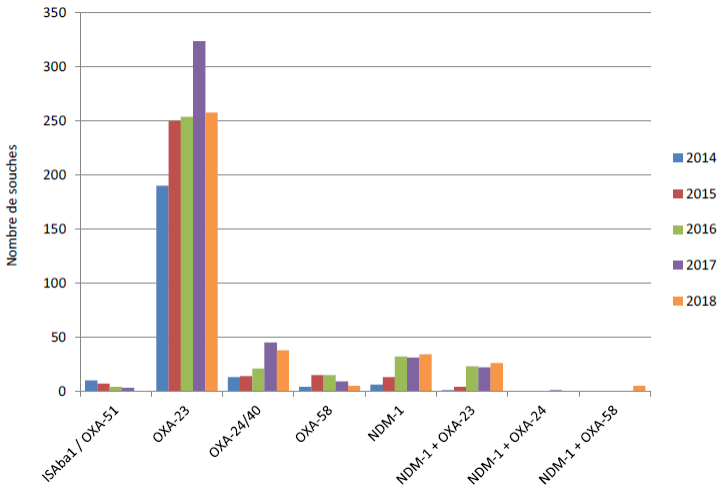


Figure 24 : Carbapénémases identifiées chez A. baumannii entre 2014 et 2018 [93]

Les souches de *A. baumannii* productrices de carbapénémases provenaient de l'ensemble du territoire français. Le nombre de départements dans lesquels au moins une souche a été recensée est passé de n=55 en 2017 à n=44.

Différentes combinaisons de mécanismes ont été identifiées dans les souches de *A. baumannii* en 2018. Au total, une association de β-lactamases a été mise en évidence dans 175 souches. Comme l'indique le tableau VII, la production concomitante d'une carbapénémase et d'une pénicillinase est très fréquente chez *A. baumannii.* Comme les années précédentes, la grande majorité des souches productrices de βLSE produisent également une carbapénémase (n=6 souches, soit 60% des souches productrices de βLSE) [93].

Tableau VII: Association de β-lactamases chez A. baumannii [93]

CARBAPENEMASE	
NDM-1 + OXA-23	24
NDM-1 + OXA-58	5
NDM-1 + ISAba1/OXA-51	15
OXA-23 + ISAba1/OXA-51	4
CARBAPENEMASE + βLSE	
OXA-23 + PER -1	1
OXA-23 + PER -7	3
OXA-58 + PER -1	1
OXA-58 + PER -13	1
CARBAPENEMASE(S) + PENICILLINASE	
NDM-1 + OXA-23 + TEM-1	2
NDM-1 + TEM-1	2
OXA-23 + TEM-1	107
OXA-23 + PSE-1	1
OXA-23 + RTG-2	7
OXA-72 + RTG-5	1
OXA-72 + TEM-1	1

II.2.3.2. Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes

Pseudomonas aeruginosa, ou bacille pyocyanique, est l'espèce la plus fréquemment isolée du genre *Pseudomonas*. En France, ce germe est le quatrième agent causant le plus d'infections nosocomiales (8%) [94].

Cette bactérie ubiquitaire est résistante dans l'environnement, dans les réservoirs d'eau communautaires ou en établissements de santé (nébulisateurs, canalisations, respirateurs).

Les sources de contamination sont donc multiples et surviennent [95] :

- Soit par portage endogène à l'admission ;
- Soit par acquisition de souches en cours d'hospitalisation par transmission croisée entre les patients ;
- Soit par le biais de l'environnement.

Il est fréquemment retrouvé dans les services de brûlés, de soins intensifs et de réanimation au sein desquels il existe de nombreuses niches écologiques appropriées. Chez les sujets sains, le portage est rare mais il augmente significativement en fonction de la durée d'hospitalisation et de la pression de sélection exercée par les antibiotiques et peut atteindre jusqu'à 40% dans les services de soins les plus

propices. Les traitements contre *Pseudomonas aeruginosa* sont limités car ce dernier possède une résistance naturelle à beaucoup d'antibiotiques [96].

Les principaux sites d'infections de ce germe sont pulmonaires (21,2%) et urinaires (14,8%), pouvant se compliquer de bactériémies (11,9%) [94].

La proportion de résistance aux carbapénèmes (imipénème ou méropénème selon la molécule testée en routine dans le pays participant) reste élevée à travers tous les pays participants. En 2018, la proportion moyenne européenne pondérée par la population de chaque pays participant est de 17,2% mais en diminution significative sur la période 2014-2018 (de 19,7% à 17,2%). Avec 16% en 2018 (vs 13,9% en 2017), la France se situe en dessous de la moyenne européenne. Sept pays du Sud-Est de l'Europe rapportent une proportion supérieure à 25 %, dont 2 une proportion supérieure à 50 % (Roumanie 63,4% et Lettonie 57,1%). La fréquence de la résistance aux carbapénèmes reste inférieure à 10 % dans 10 pays du Nord de l'Europe (figure 25). Aucun pays ne rapporte une augmentation significative de la proportion de résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa*. Sept pays, dont la France, rapportent une diminution significative.

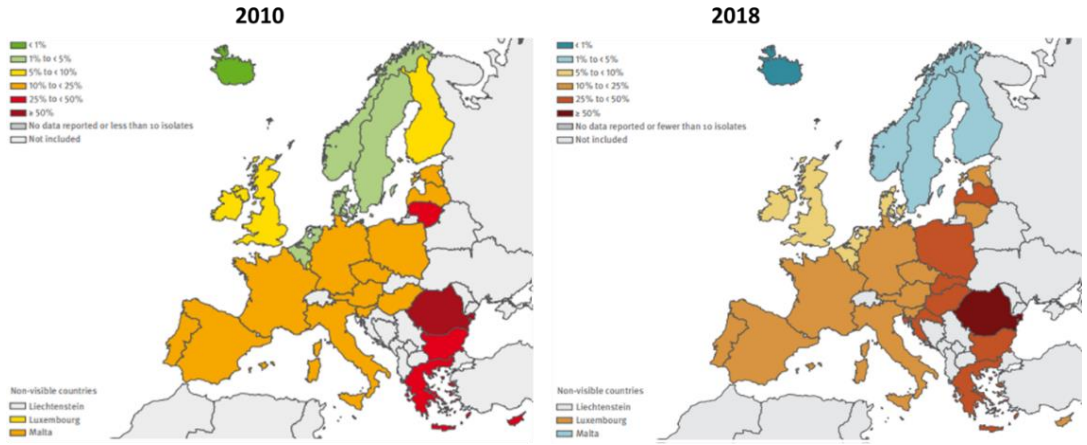


Figure 25: Evolution du pourcentage de Pseudomonas aeruginosa résistants aux carbapénèmes en Europe entre 2010 et 2018 [70]

Sur l'ensemble des pays participants, la proportion moyenne européenne (pondérée par la population de chaque pays participant) de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à au moins 3 classes d'antibiotiques est de 12,8 % en 2018 c'est-à-dire légèrement supérieure à celle retrouvée en France (11%). En 2018, 3,4 % des souches européennes transmises au réseau EARS-Net restent résistantes aux cinq classes d'antibiotiques d'intérêt contre 3,2% en France. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, la résistance à l'imipénème est principalement due à une imperméabilité associée à des modifications qualitatives ou quantitatives de la porine OprD2. La surexpression du système d'efflux MexXY-OprM peut conduire à une diminution de la sensibilité au méropénème. Toutefois, des carbapénémases ont également été reportées chez *P. aeruginosa*. Il s'agit principalement de métallo-enzymes de type VIM ou IMP [93].

Le CNR de Besançon est sollicité pour caractériser les mécanismes de résistance aux β-lactamines des souches de *P. aeruginosa*. Le détail des mécanismes identifiés en 2018 est indiqué dans le tableau suivant [93].

Tableau VIII: Mécanismes de résistance aux β-lactamines identifiés chez P. aeruginosa en 2018 [93]

MECANISMES INTRINSEQUES		
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	140	14,7%
Altération de la porine OprD	84	8,8%
Surproduction AmpC/ Altération OprD	280	29,4%
Autres	66	6,9%
MECANISMES TRANSFERABLES		
βLSE de classe A	104	10,9%
βLSE de classe D	51	5,3%
Penicillinases	57	6,0%
Carbapénémases de classe A	20	2,1%
Carbapénémases de classe B	125	13,1%
Carbapénémases de classe B + βLSE	24	2,5%
Carbapénémases de classe D + βLSE	3	0,3%
	954	

Au cours de l'année 2018, 71% (*n*=678) des souches de *P. aeruginosa* expertisées par le CNR ont présenté une sensibilité diminuée à l'imipénème (CMI > 4 mg/L ou un diamètre d'inhibition autour du disque d'imipénème < 20mm). Parmi ces souches, 25,3% (*n*=169) produisaient une carbapénémase. Cette proportion est stable depuis plusieurs années, oscillant entre 22% et 26%. Pour les autres souches (74,7%), la non sensibilité à l'imipénème est liée uniquement à l'altération de la porine OprD, la voie spécifique d'entrée des carbapénèmes dans la bactérie.

A l'instar des années antérieures, une grande diversité de carbapénémases a été retrouvée en 2018 (17 variants). Ces enzymes appartenaient presque exclusivement aux classes A (11,8%; GES) et B (87,6%; DIM, IMP, NDM et VIM) de Ambler. A noter que deux carbapénémases de classe D, en cours de caractérisation, ont été détectées dans 3 souches cliniques.

Les enzymes de type VIM (74,7%) étaient les plus représentées suivies par les carbapénémases de type GES (11,8%), puis IMP (10,6%). Les β-lactamases de type NDM (*n*=1) et DIM (*n*=3) sont exceptionnelles chez *P. aeruginosa*, en France [93]. La figure 26 présente l'évolution du nombre de souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémases selon le type de variants entre 2014 et 2018.

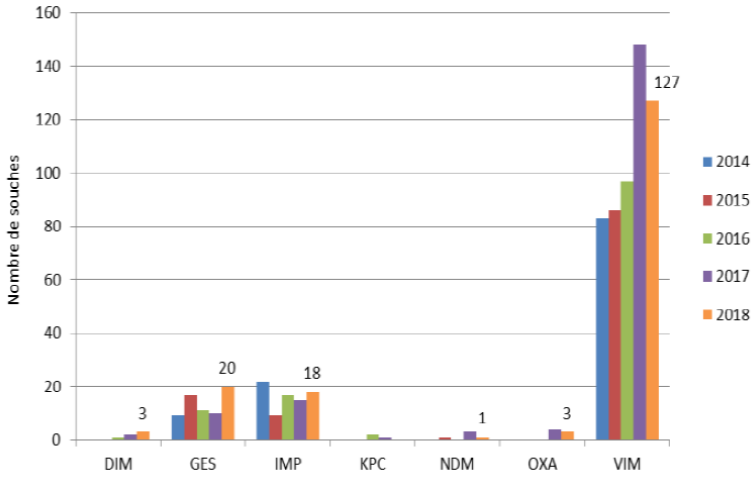


Figure 26: Evolution du nombre de souches de P. aeruginosa productrices de carbapénémases selon le type de variant entre 2014 et 2018 [93]

Face à cette bactérie capable à la fois de produire de multiples facteurs de virulence et de résister aux divers antibiotiques, il paraît donc nécessaire, afin de limiter l'émergence et la dissémination des souches résistantes, de favoriser la surveillance épidémiologique locale des résistances acquises, promouvoir l'usage contrôlé des antimicrobiens, maintenir et développer la mise en place de mesures d'hygiène hospitalière.

II.2.3.3. Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Le premier épisode impliquant une EPC en France a été signalé en 2004 à l'InVS chez un patient venant de Grèce [97]. Depuis, il y a une forte augmentation en France et dans le monde du nombre d'épisodes impliquant une EPC. Un des principaux facteurs expliquant l'augmentation alarmante des épisodes impliquant des EPC est la pression de sélection exercée par les antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes. L'autre facteur favorisant la dissémination des épisodes impliquant une EPC dans le monde est l'augmentation du nombre de voyageurs.

Le danger des EPC est qu'elles entrainent une résistance à tous les antibiotiques les plus efficaces et que le fait d'être simplement colonisé à une EPC (sans infection) est un facteur de risque indépendant de mortalité.

Depuis 2004, 3 604 épisodes impliquant des EPC ont été signalés en France à l'InVS. La figure 27 présente l'évolution du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France entre 2009 et 2016.

Un épisode correspond à un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique. Le nombre d'épisodes connaît une nette augmentation depuis 2009. Depuis 2013, le nombre d'épisodes d'EPC augmente de plus de 130 % chaque année. Une saisonnalité est également observée depuis 2013 avec un nombre d'épisodes qui augmente en fin d'été. Sur la période 2013 - 2016, les principales infections étaient des infections urinaires (44 %), des bactériémies (22 %) et des pneumopathies (13 %). Les principales colonisations étaient digestives (78 %), urinaires (25%) et pulmonaires (3 %) [98].

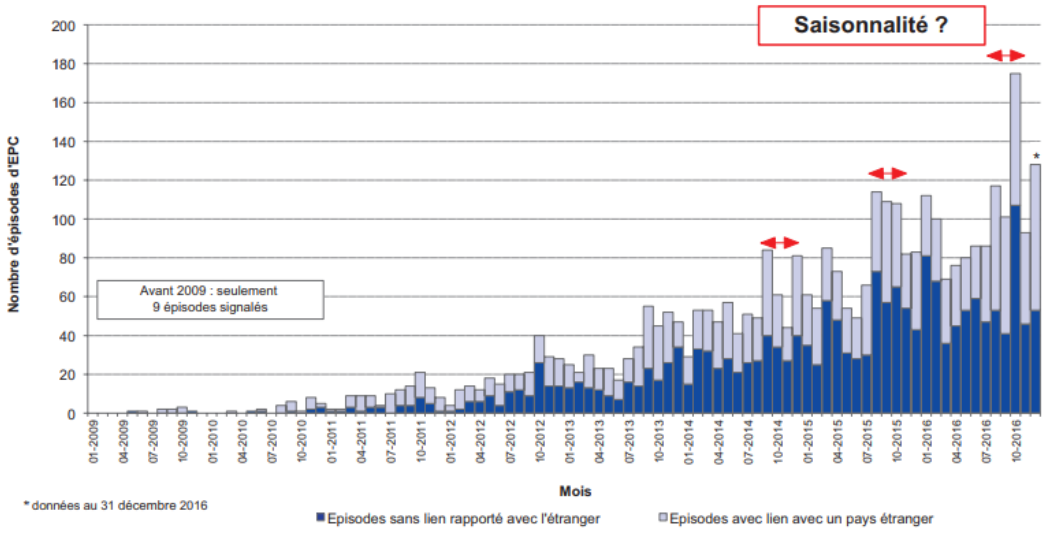


Figure 27: Evolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016 (N=3595) [98]

D'après le dernier rapport du CNR, en 2018, la majorité des EPC appartenait aux espèces *K. pneumoniae* (33,2% ; *n*=887 sur 2673 EPC), *E. coli* (31,7% ; *n*=847), *C. freundii* (13,9% ; *n*=373) et *E. cloacae* (10,2% ; *n*=272) [93].

La proportion de souches exprimant une carbapénémase était sensiblement différente en fonction de l'espèce. En effet, 69,4% des *Klebsiella spp.*, 79,4% des *E. coli* et 84,3% des *C. freundii* reçues produisaient une carbapénémase, tandis que seuls 30,3% des *E. cloacae* étaient des EPC. Cependant, le taux d'EPC est en augmentation dans toutes les espèces considérées depuis 2012 [93]. La figure 28 présente l'évolution du pourcentage d'EPC en fonction de l'espèce en France entre 2012 et 2018.

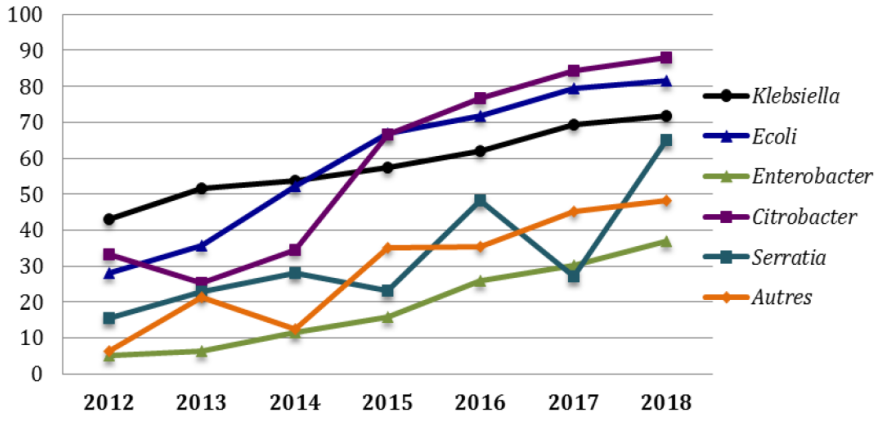


Figure 28: Evolution du pourcentage d'EPC en fonction de l'espèce bactérienne entre 2012 et 2018 en France [93]

Le tableau suivant représente la distribution des EPC par type de carbapénémases. OXA-48 est la carbapénémase la plus fréquemment isolée (71,8%) suivie par NDM (15,7%) puis VIM (4,9%).

Tableau IX: Distribution des EPC par type de carbapénémase en 2018 [93]

TYPE DE CARBAPENEMASES	N	%
OXA-48 Like	1919	71,8
KPC	81	3,0
NDM	420	15,7
VIM	130	4,9
IMP	34	1,3
IMI	12	0,4
NMC-A	1	0,0
OXA-48 Like + NDM	54	2,0
OXA-48 Like + VIM	8	0,3
KPC + NDM	2	0,1
NDM + VIM	3	0,1
OXA-48 Like + NDM + VIM	1	0,0
KPC + VIM	1	0,0
OXA-23	7	0,3
SME	1	0,0
TOTAL	**2674**	**100**

La répartition des différentes espèces d'entérobactéries par types de carbapénémases est représentée sur la figure 29.

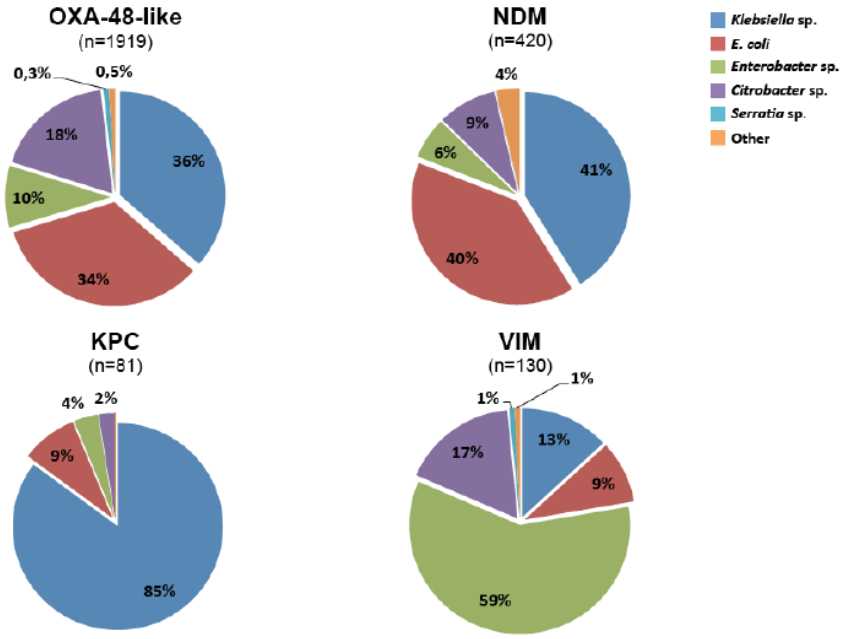


Figure 29 : Distribution des différentes espèces d'entérobactéries selon le type de carbapénémase identifiée en 2018 [93]

De manière attendue, les souches productrices d'une carbapénémase de type KPC sont très majoritairement des *K. pneumoniae*. Comme en 2017, les souches du complexe *Enterobacter cloacae* étaient surreprésentées parmi les bactéries VIM positives en 2018.

Bien que le taux d'EPC parmi les souches d'origine hospitalière soit environ 20% plus élevé que celui des souches communautaires, dans les deux cas, ce taux de positivité a progressé de plus de 20% entre 2012 et 2018, suggérant une dissémination accrue des EPC en France ainsi qu'une utilisation plus large des tests de dépistage par les laboratoires [93].

II.3. LE FARDEAU DE L'ANTIBIORESISTANCE AUX CARBAPENEMES

II.3.1. Propagation de l'antibiorésistance

Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent voyager loin et dans des endroits les plus reculés. Elles peuvent se transmettre par des produits carnés, se propager par l'épandage de fumier ou par l'eau utilisée pour les cultures, voyager avec des masses d'air ou croître dans les organismes de personnes contaminées [99]. Dans une infection sur 5, les bactéries proviennent de la nourriture ou des animaux mais ce ne sont pas les seuls agents de dissémination [100]. L'antibiorésistance dépasse le stade de rareté ; à présent elle ne concerne plus que les hôpitaux mais tout le monde.

Une récente étude a permis de recenser les différents réservoirs des gènes producteurs de carbapénémases dont les principaux sont les suivants [101] :

- Environnement hospitalier ;
- Traitement des eaux usées et eaux potables ;
- Cours d'eau naturel, sédiment et périphyton ;
- Eaux de plaisance ;
- Animaux sauvages ou de compagnie ;
- Agriculture.

Pour illustrer la propagation de l'antibiorésistance à travers le monde, on peut citer les bactéries porteuses du gène NDM-1. Identifiées en premier en Inde, ces bactéries sont présentes dans plus de 70 pays dans le monde. Avec la globalisation et les moyens de transport modernes, tout problème local peut se transformer en désastre planétaire [99].

On peut résumer la transmission des résistances par le document fourni en annexe 3. Ce dernier a été conçu par le CDC (Center of Disease Control and prevention) afin de sensibiliser les américains aux problèmes de l'antibiorésistance [100].

II.3.2. Coût socio-économique de la résistance

La résistance aux antibiotiques est un phénomène en constante évolution. Problème de santé publique mondial, la résistance des bactéries complique la prise en charge des patients en termes de stratégies de traitement et de durée d'hospitalisation.

Plusieurs études ont cherché à estimer le poids des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques. Un rapport de l'ECDC publié en 2009 et basé sur les données de 2007 estimait à environ 386 000 le

nombre annuel d'infections causées par des BMR en Europe, dont 42 500 bactériémies (11%). Le nombre de décès attribuables à ces infections était estimé à plus de 25 000 [102].

Par ailleurs, un rapport du CDC américain de 2013 estimait à environ 2 000 000, le nombre d'infections à bactéries résistantes aux Etats-Unis et à 23 000 le nombre de décès.

En 2015, une étude été a été mise en place par l'InVS dans le but d'estimer le nombre annuel en France de cas d'infections à BMR en termes de morbidité et de mortalité. D'après le rapport Burden, en 2012, le nombre annuel de cas d'infections à BMR était estimé en France à environ 158 000 cas, pour une incidence de 1,83 pour 1000 JH.

La majorité des cas d'infections à BMR sont des infections à :

- SARM (33%), principalement responsable d'Infection Bactérienne Aigüe de la Peau et des Tissus Mous (IBAPTM) ;
- *E. coli* résistant aux C3G (32%) majoritairement au niveau urinaire ;
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (23%), majoritairement au niveau respiratoire ;
- *K. pneumoniae* résistant aux C3G (10%).

Le nombre de décès attribuables aux infections à BMR est estimé à environ 12 500 cas dont 2 800 dus à des infections invasives. Plus de la moitié des cas de décès (53%) sont attribuables à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Cette incidence de plus de 160 000 nouveaux cas par an en France représente un poids de santé publique très important à mettre en perspective avec d'autres pathologie. Elle est ainsi nettement supérieure au VIH par exemple (environ 6 200 nouveaux cas d'infections par le VIH en 2018) ou la tuberculose (environ 4 741 cas en France en 2015).

Au coût humain, s'ajoute le coût économique considérable de l'antibiorésistance. Plusieurs études ont tenté de déterminer le coût de la résistance. Celle-ci s'élèverait a plus de 1,5 milliards d'euros en Europe (910 millions liés à la prise en charge médicale et 600 millions liés à la perte de productivité des patients infectés). Aux Etats-Unis, cette antibiorésistance coûterait plus de 55 milliards de dollars [20]. Les projections économiques de la banque mondiale indiquent que le PIB mondial pourrait diminuer chaque année de 1,1 à 3,8 %, en raison de l'impact de cette crise sanitaire sur le commerce mondial, le coût des soins de santé et sur l'élevage.

Sans réaction de la communauté internationale, plus de 10 millions de personnes pourraient chaque année mourir à cause de l'antibiorésistance en 2050. Les infections à BMR seront donc plus meurtrières que le cancer et coûteraient plus de 100 milliards de dollars [103].

PARTIE 3 : UNE REGULATION DE L'UTILISATION DES CARBAPENEMES DEVIENT IMPERATIVE

III.1. CONTEXTE : BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : ENJEU MONDIAL DE SANTE PUBLIQUE

La résistance aux antibiotiques menace la médecine actuelle et la viabilité à long terme d'une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Rappelons que si rien n'est fait, nous nous dirigerons vers une ère post-antibiotique où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières car trop rares sont les produits de remplacement ou les nouvelles thérapies en développement [104]. Cette menace sanitaire croissante est désormais perçue par les instances internationales comme l'une des grandes priorités de santé.

III.1.1. Les solutions apportées par l'OMS

En mai 2015, après avoir établi un état des lieux inquiétant du problème à l'échelle mondiale, l'OMS a adopté un plan d'action mondial pour lutter contre les résistances aux antimicrobiens. Ce plan est constitué de 5 objectifs sur lesquels les pays devront se baser pour élaborer leur propre plan de lutte.

Le premier objectif est de mieux connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficace des professionnels de santé mais également du grand public. L'objectif suivant est de renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche. Il faut également réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections. Le quatrième objectif est d'optimiser l'usage des médicaments antibiotiques en santé humaine et animale. Enfin, l'OMS préconise de dégager des arguments économiques en faveurs d'investissement durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et d'accroître les investissements dans le développement de nouveaux antibiotiques, d'outils diagnostiques, de vaccins, ….

En dépit des propositions et des initiatives de lutte contre la résistance aux antimicrobiens qui ont vu le jour depuis de nombreuses années, les progrès ont été lents. Ceci s'explique d'une part par une surveillance insuffisante au niveau national et régional et d'autre part par une prise de conscience tardive de l'ensemble des pays de la nécessité d'agir.

Le but du plan d'action mondial est de garder le plus longtemps possible les moyens performants de traitement et de prévention des maladies infectieuses sous la forme de médicaments sûrs et efficaces, de qualité garantie, utilisés de façon responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. Il est prévu que les pays s'alignent sur le plan mondial et élaborent leur propre plan pour combattre la résistance bactérienne.

L'OMS fourni également une trame pour l'ensemble des plans d'actions nationaux qui devront se baser sur cinq grands principes :

- Engagement de l'ensemble de la société : tout le monde, quels que soient les secteurs ou disciplines d'activités, doit participer à la mise en place du plan d'action, et en particulier aux efforts visant à préserver l'efficacité des antibiotiques moyennant des programmes de protection et de bonne gestion. Le plan devra donc toucher aussi bien le secteur de la santé humaine comme animale, l'agriculture ou la sécurité alimentaire ;

- La prévention est une priorité : en évitant les infections, on évite l'utilisation des antibiotiques. Cette prévention peut être menée à tous les niveaux, quel que soit le secteur d'activité y compris si les ressources sont limitées. L'hygiène et les moyens d'assainissement satisfaisants permettent également de ralentir l'apparition d'infections résistantes, plus dures à traiter. La prévention limite aussi les risques de propagation de ces infections résistantes ;

- L'accès aux antibiotiques : on cherche à préserver la capacité de traiter des infections graves par un accès équitable aux médicaments antimicrobiens existants et nouveaux tout en ayant un usage approprié de ces produits. Une mise en œuvre efficace des plans d'actions nationaux et du plan mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens dépend aussi de l'accès, entre autres, aux établissements de santé, aux professionnels de santé, aux vétérinaires, aux technologies de prévention, aux outils de diagnostic, y compris sur le lieu de soins, et au savoir, à l'éducation et à l'information ;

- Mettre en place des mesures durables : tous les pays devraient disposer d'un plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens qui comprenne une évaluation des besoins et ressources. Pour cela, il faudra un investissement à long terme, notamment dans la surveillance, la recherche opérationnelle, les laboratoires, les systèmes de santé humaine et animale. L'engagement politique et la collaboration internationale sont indispensables pour promouvoir les investissements techniques et financiers qu'exigent l'élaboration et l'application efficaces de ces plans nationaux.

Dernier point, l'OMS recommande une mise en place progressive des plans de lutte. Il est clair que les états membres se situent à des stades très différents en matière de mise au point et d'application des plans nationaux. Pour permettre à tous les pays de progresser le plus possible dans l'application du plan d'action mondial, on s'attachera à faire preuve de souplesse dans les dispositions régissant le suivi et la notification afin que chaque pays puisse déterminer les mesures prioritaires à prendre pour atteindre chaque objectif stratégique et appliquer des mesures pas à pas de façon à répondre à la fois aux besoins locaux et aux priorités mondiales [105].

III.1.2. Le bon usage des antibiotiques au niveau français

Depuis les années 2000, la France a entrepris de maîtriser l'antibiorésistance en lançant plusieurs plans ministériels en santé humaine et animale. Les deux premiers (2001 à 2005 puis 2007 à 2010) visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Le troisième plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011 à 2016) a été mis en place dans le but de savoir recourir aux antibiotiques (en probabiliste ou documenté) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour une durée pertinente et une forme adéquate. L'enjeu est de mettre toutes les chances du côté du patient, tout

en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes. La mobilisation doit s'organiser autour d'un même objectif : la juste utilisation des antibiotiques.

Diminuer la consommation des antibiotiques s'impose aujourd'hui comme un enjeu de santé publique majeur pour réduire la pression de sélection globale qui s'exerce sur les bactéries. Le plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) prévoyait un objectif de diminution de consommation des antibiotiques de 25% sur 5 ans soit une baisse de 36 millions d'unités. Le succès de cette stratégie se traduit par une baisse durable des prescriptions pour se rapprocher du niveau de consommation moyen constaté au niveau européen.

La juste utilisation des antibiotiques s'articulait autour de 3 axes, se déclinant en 8 mesures et 22 actions [106] :

- **Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients** : afin d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et le dialogue entre les professionnels de santé et leurs patients, il est recommandé de fournir aux médecins des outils d'aide à la prescription et de proposer une formation spécifique concernant l'usage des antibiotiques, les différents types d'infections et les résistances bactériennes.
    - Améliorer les règles de prise en charge antimicrobiennes ;
    - Informer et former les professionnels de santé ;
    - Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge.

- **Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques. :**
    - Renforcer la surveillance des consommations et des résistances ;
    - Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens ;
    - Encadrer la dispensation des antibiotiques.

- **Axe stratégique III : Promouvoir la recherche :** l'objectif est d'assurer en permanence la disponibilité d'un panel d'antibiotiques efficaces et limiter les situations pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Relancer la recherche et encourager les chercheurs et les laboratoires à réinvestir dans ce secteur est un enjeu primordial. Il est également important de favoriser le développement de tests de diagnostics rapides et de renforcer les capacités des laboratoires de microbiologie dans la détection phénotypique de certaines résistances.

En France malgré le succès initial des plans antibiotiques mis en place depuis 2001 en santé humaine, le niveau de consommation des antibiotiques reste excessivement élevé par rapport à la moyenne européenne. Au niveau national, l'objectif de réduction des consommations des antibiotiques (ville et hôpital) de 25 % en 5 ans défini dans le cadre du plan d'alerte 2011-2016 n'a pas été atteint. En revanche le plan EcoAntibio a permis de réduire de 20% l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire entre 2011 et 2015, abaissant ainsi la consommation au niveau de la moyenne européenne.

En s'associant à la démarche « One Health » recommandée en 2015 par l'OMS, la France a lancé en 2016 une action coordonnée associant santé humaine, animale et environnementale. Rappelons que

la consommation d'antibiotiques en France en 2016 restait de 40% supérieure à celle de la moyenne de nos voisins européens, et 3 fois supérieure à celle des Pays-Bas. Cette surexposition aux antibiotiques accroit le risque de développement des résistances bactériennes. Ainsi à la demande du premier ministre, le Comité Interministériel pour la Santé (CIS) a été consacré en 2016 à la préparation et à l'adoption d'une feuille de route gouvernementale visant à maîtriser l'antibiorésistance. S'appuyant sur les recommandations du groupe de travail spécial coordonné par le docteur Jean Carlet, celle-ci se compose de 40 actions réparties en 13 mesures phares [106] telles que présentées sur la figure suivante [106] :

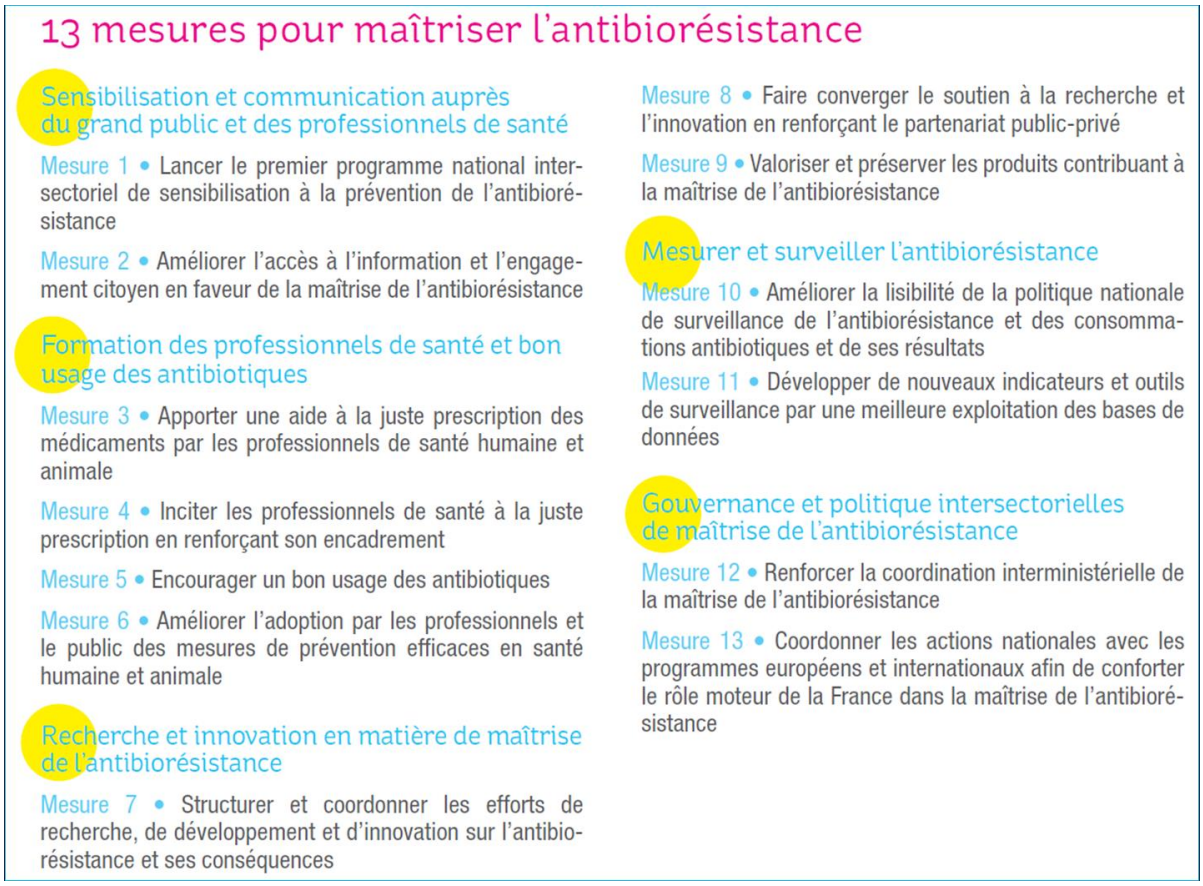


Figure 30: Les 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance en France [106]

La mise en place de cette feuille de route est orchestrée par un délégué ministériel à l'antibiorésistance et pilotée par les différents ministères et agences concernés.

Les actions concernant la santé humaine sont en parties intégrées dans le Programme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS), celles concernant la santé animale sont intégrées dans le plan EcoAntibio2 [107]. Le PROPIAS 2015 a proposé de nouveaux objectifs, à la fois quantitatifs et qualitatifs, pour les établissements de santé : réduction de la consommation d'antibiotiques pour rejoindre la moyenne de consommation des pays européens en 5 ans et réduction à moins de 10% de la proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de 7 jours non justifiés et de la proportion d'antibioprophylaxies de plus de 24h.

Par ailleurs, la Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018-2022 comprend un chapitre sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques. Le décret portant la SNS, signé de tous les ministres, a été publié au Journal officiel du 31 décembre 2017.

Quatre objectifs majeurs en découlent :

- Sensibiliser la population aux risques de l'antibiorésistance ;
- Améliorer l'usage des antibiotiques ;
- Soutenir et approfondir la recherche en matière d'antibiorésistance ;
- Renforcer la surveillance de l'engagement de la France dans la lutte internationale contre l'antibiorésistance [106].

III.1.3. La promotion du bon usage des antibiotiques

III.1.3.1. La certification des établissements

La certification des établissements de santé est une appréciation portée par l'HAS sur les prestations de soins des établissements privés et publics. C'est une procédure obligatoire réalisée tous les 4 ans qui s'inspire des modèles américains et canadiens. Elle est axée sur le parcours du patient et responsabilise l'établissement par une approche pédagogique. Cette appréciation est donnée après l'évaluation de l'établissement sur un ensemble de critères répertoriés dans le manuel de certification.

La procédure de certification est en constante évolution. Elle s'adapte aux exigences en matière de qualité et de sécurité des soins. La première procédure d'accréditation date de Juin 1999 et visait à promouvoir la mise en œuvre des démarches d'amélioration continue de la qualité des établissements de santé. La deuxième itération de la procédure de certification (V2-V2007) a débuté en 2005. Elle mesurait simultanément la mise en place d'une démarche d'amélioration continue de la qualité et le niveau de qualité atteint. Un de ses axes prioritaires portait sur l'évaluation des pratiques professionnelles renforçant ainsi la médicalisation de la démarche. En janvier 2010, la 3ème itération (V2010) a été mise en place avec des exigences accrues en termes de prise en charge du patient et de gestion des risques. Cette 3ème version vise à renforcer l'effet levier de la procédure sur la qualité et la sécurité des soins tout en simplifiant le dispositif.

Jusque-là, la visite de certification était organisée tous les 4 ans par des « experts-visiteurs ». Il s'agit de professionnels de santé indépendants mandatés par l'HAS qui rendaient un rapport après leur visite à l'HAS en soulignant les manquements et les insuffisances constatées.

La procédure de certification 2014 évolue vers un processus plus continu et efficient d'amélioration des pratiques, centré sur la gestion des risques liés aux soins [108].

Les orientations stratégiques de la V2014 sont les suivantes [108] :

- Renforcer la capacité de la certification à maîtriser les risques ;
- Renforcer l'effet de la certification sur le management de l'établissement et des secteurs d'activité ;
- Rendre continue la démarche d'amélioration de la qualité des établissements ;
- Poursuivre le développement des approches centrées sur le patient ;
- Valoriser les établissements dans le cadre de la certification.

Le Manuel V2010 reste le socle de l'évaluation de la qualité des établissements de santé lors de la visite de certification mais la procédure de certification change par l'intégration d'Indicateurs de Qualité et de Sécurité des Soins (IQSS). Dorénavant, les « experts-visiteurs » s'appuieront, en amont de leur visite, sur le résultat des IQSS, leur analyse par établissement, la mise en place d'actions correctives et leur suivi pour évaluer la qualité des thématiques de certification. Tous les résultats (analyses et plans d'action) ont une place dans le compte qualité de l'établissement. Tous les deux ans, l'établissement de santé devra adresser à la HAS son compte qualité. A terme, il représentera l'engagement de l'établissement de santé dans son processus d'amélioration.

La gestion du risque infectieux est une des 20 thématiques de la V2014 et est composé de 3 critères [109] :

- Critère « 8g » : Maîtrise du risque infectieux pouvant être mesuré par 4 indicateurs :
    - Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ICALIN)
    - L'Indicateur de Consommation annuel de Solution Hydroalcooliques (ICSHA) par journée patient ;
    - L'Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques (ICATB) ;
    - L'indicateur de réalisation d'une Surveillance des Infections du Site Opératoire (SURVISO).

- Critère « 8h » : Bon usage des antibiotiques : ce critère évalue la mise ne place d'une organisation pluriprofessionnelle pour la prescription d'antibiotiques, l'utilisation d'un système de dispensation contrôlé, la mise en place d'un programme de formation continue des professionnels de santé sur l'antibiothérapie, la diffusion auprès de professionnels de santé de protocoles et d'un guide de bon usage des prescriptions, l'inscription dans le dossier patient de la réévaluation de l'antibiothérapie entre 24 et 72 heures, la mise ne place d'un dispositif de surveillance épidémiologique et de la résistance aux antibiotiques et la mise en place d'action d'amélioration. L'indicateur ICATB permet de suivre ce critère ;

- Critère « 7d » : Hygiène des locaux.

III.1.3.2. Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins

En 2018 a été créé le CAQUES (Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins), remplaçant le Contrat de Bon Usage (CBU). Ce contrat tripartite signé entre établissement de santé, l'assurance maladie et l'ARS a pour but de fusionner l'ensemble des dispositifs contractuels préalablement existants.

Il se compose :

- D'un contrat socle obligatoire pour tous les établissements de santé, comprenant le volet relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations ;
- De volets additionnels facultatifs portant sur la pertinence des soins, les transports et la qualité et la sécurité des soins.

Au sein du volet médicament, un des indicateurs nationaux CAQUES concerne la vigilance et le bon usage des antibiotiques et plus précisément la réévaluation des traitements antibiotiques conformément aux recommandations en vigueur. En effet, chaque établissement de santé doit fournir son taux de prescriptions d'antibiotiques de plus de 7 jours non justifiées. L'évaluation se fait par un audit sur un minimum de 30 dossiers patients.

Des critères régionaux relatifs à la maîtrise de la consommation et des résistances bactériennes viennent compléter ce critère national.

Chaque volet du contrat fait l'objet d'une évaluation. L'année 2018 est une phase de transition et se veut donc non soumise à sanction. Cependant, à terme, celle-ci sera envisagée lorsque l'établissement n'atteindra pas les objectifs fixés et si aucune dynamique n'est en cours pour y remédier. La réglementation du CAQUES prévoit une sanction financière correspondant à un montant exprimé en pourcentage, des produits reçus des régimes obligatoires d'assurance maladie, par l'établissement de santé au titre du dernier exercice clos, dans la limite de 1% par volet (soit 5% maximum pour l'ensemble des volets obligatoires et additionnels) [110].

III.1.3.3. L'indice composite du bon usage des antibiotiques (ICATB)

Cet indicateur a été mis en place lors du premier plan antibiotique et est intégré dans la procédure de certification. Il vise à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir la résistance aux antibiotiques en mesurant le niveau d'engagement d'un établissement de santé dans la bonne gestion des antibiotiques. Cet indicateur permet également de visualiser l'évolution de l'établissement de santé d'une année sur l'autre par une flèche montante en cas d'amélioration du score, descendante en cas de diminution et horizontale en cas de maintien du niveau. Les établissements étudiables par cet indicateur sont ceux ayant des prescriptions à usage interne et dont la prescription d'antibiotique est fréquente. Elle ne concerne pas l'hospitalisation à domicile, l'hémodialyse, les maisons d'enfants à caractères sanitaires spécialisées, l'ambulatoire, les centres de post-cure alcooliques.

Son score est calculé sur 100 et permet d'attribuer une classe (allant de A à F) à l'établissement. La classe A est destinée aux établissements les plus engagés dans l'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques, la classe E correspond aux établissements les plus en retard dans ce domaine. Les classes B, C et D sont des classes intermédiaires. La classe F comprend les établissements n'ayant pas rendu leur bilan. Les items de l'ICATB sont divisés en trois catégories : Organisation, moyens et résultats. Initialement, la note était sur 20 mais pour plus de visibilité, elle a été mise sur 100, les limites définies en 2006 ont donc été multipliées par 5.

Cet indicateur est calculé à partir du bilan standardisé annuel de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements de santé diffusé par voie réglementaire. Un cahier des charges définit pour chacun des critères constitutifs de l'indicateur les modalités de remplissage. Les hétérogénéités d'interprétation entre les établissements de santé sont ainsi réduites. Annuellement, 10% des établissements de santé au niveau national font l'objet d'une validation externe par l'ARS [111].

Le tableau X présente la pondération des items de l'ICATB organisé par fonction et sous fonction.

Tableau X: Tableau de pondération des items de l'ICATB 2006 organisés par fonctions et sous-fonctions[112]

N1	N2	N3	ITEMS	N1	N2	N3	ITEMS
O	**ICATB1**		Existence d'une « commission antibiotiques » (1)	20	4	4	4
M	**ICATB2-Référent antibiotique**		Existence d'un référent en antibiothérapie		8	4	4
	ICATB5-Système d'information		ICATB5a-Connexion informatique			3	1
			ICATB5b-Prescription du médicament informatisée (2)				2
	ICATB6-Formation		Formation nouveaux prescripteurs			1	1
A	**A1-Prévention (4)**	**ICATB3**	Protocoles relatifs aux antibiotiques (3)		8	2	2
		ICATB4	ICATB4a-Liste d'antibiotiques disponibles			1	0,25
			ICATB4b-Liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée				0,5
			ICATB4c-Contrôlée avec durée limitée				0,25
	A2-Surveillance	**ICATB8**	Surveillance de la consommation des antibiotiques			2,5	2,5
	A3-Evaluation	**ICATB7**	Evaluation de la prescription des antibiotiques			2,5	2,5

(1) CAI : une réunion par an = 1 point, deux réunions par an = 2 points, supérieur ou égal à 3 réunions par an = 4 points.
(2) Prescription informatisée des médicaments : non = 0 point, informatisation partielle = 1 point, informatisation totale = 2 points.
(3) Protocoles relatifs aux antibiotiques : non = 0 point, oui = 2 points selon une pondération établie dans la méthodologie.
(4) Ces deux items sont liés à l'item sur l'existence d'une CAI dans l'ICATB1. La CAI est chargée de valider les protocoles et les listes d'antibiotiques. Si la commission existe, attribution de la totalité des points d'ICATB3 et ICATB4 mais si la commission n'existe pas, apport de 25% des points d'ICATB3 et ICATB4.

Depuis Mars 2013, la DGS propose la pondération des items pour l'ICATB dans sa version 2, applicable dès 2014 sur les données 2013. Le score est rendu sur 100 et regroupe de la même manière les 3 catégories citées précédemment sur l'indicateur de première version. Les critères évalués dans l'ICATB2 sont présentés dans le tableau XI.

Cette version 2 est plus complète et plus exigeante. Elle propose par exemple la question de la confrontation des données de consommation des anti-infectieux avec les données de résistances bactériennes aux antibiotiques (ATBA8) et celle de la nécessité pour les établissements de posséder un ou plusieurs référents ayant des compétences adaptées en matière d'antibiothérapie. L'indicateur ICATB2 prend également en compte la réévaluation à 48-72h pour tous les traitements antibiotiques.

Cet indicateur a été mis à jour afin d'améliorer la prise en charge des patients et de prévenir l'évolution de la résistance bactérienne [113].

Tableau XI: Pondération des Items ICATB2 par fonction et sous fonction [113]

FONCTIONS	ITEMS		ICATB2	TOTAL	N1	N2	N3
Organisation	**Politique**	**ATB01**	Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques	100	16	4	4
	Accès à conseil	**ATB02**	Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie			8	4
		ATB03	Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant sont définies				4
	Alerte	**ATB04**	Il existe des procédures d'alerte validées par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie			4	4
Moyens	**Informatique**	**ATBM1**	Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie		38	12	6
		ATBM2	La prescription des antibiotiques est informatisée				6
	Humain	**ATBM3**	Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie			16	4
		ATBM4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions				2
		ATBM4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement				2
		ATBM5	Attente de l'objectif cible en termes de nombre d'ETP spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement				8
	Formation	**ATBM6**	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques			10	10
Actions	**Prévention**	**ATBA1**	Il existe une liste d'antibiotiques « ciblés » dans l'établissement		46	18	4
		ATBA2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1ère intention des principaux sites d'infection actualisé				4
		ATBA3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient				5
		ATBA4	Les modalités de contrôle/ réévaluation sont déterminées par l'établissement				3
		ATBA5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence				2
	Surveillance	**ATBA6**	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en DDJ rapportée à l'activité			10	2
		ATBA7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau				2
		ATBA8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celle de la résistance aux antibiotiques				2
		ATBA9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes				2
		ATBA10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME				2
	Evaluation - audit	**ATBA11a**	Evaluation du respect de la molécule recommandée			18	2
		ATBA11b	Evaluation de la posologie de l'antibiotique				2
		ATBA11c	Evaluation de la durée de l'antibiothérapie				2
		ATBA11d	Evaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste, …)				3
		ATBA12	Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes				5
		ATBA13	Les résultats des évaluations sont restitués à la CME				4

III.2. PRINCIPES CLES D'UNE ANTIBIOTHERAPIE OPTIMALE

III.2.1. Les acteurs de la prescription

La mauvaise utilisation des antibiotiques est l'un des principaux facteurs du développement des résistances bactériennes aux antibiotiques et des échecs thérapeutiques qui s'en suivent. Il existe différentes situations de mésusage telles que décrites dans la partie II. A l'hôpital, 50% des prescriptions d'antibiotiques seraient inappropriées [114].

L'organisation autour du bon usage des antibiotiques en établissements de santé doit être transversale et impliquer différents professionnels de santé. Cela impose donc aux institutions de dégager des moyens humains, matériels et informatiques nécessaires.

III.2.1.1. Le prescripteur

Le prescripteur est responsable de son patient et des antibiotiques qu'il lui prescrit. La formation de ces derniers est un atout essentiel pour arriver à la meilleure utilisation possible des antibiotiques. Les nouveaux internes doivent être formés au bon usage des antibiotiques et une formation continue doit être assurée pour les médecins séniors. En 2008, seulement 49% des établissements présentaient une procédure d'information sur le bon usage des antibiotiques des nouveaux prescripteurs. En dehors de l'infection bactérienne, il est important de prendre conscience des facteurs pouvant influencer les pratiques de prescription comme les incitations économiques et activités promotionnelles des industries pharmaceutiques [115].

III.2.1.2. Le service de pharmacie

La pharmacie détient les antibiotiques et s'assure de la disponibilité de ceux-ci en gérant l'approvisionnement. Le pharmacien analyse et dispense la prescription antibiotique. Il s'assure de la conformité de celle-ci aux recommandations ainsi qu'aux indications de l'antibiothérapie. En cas de désaccord, il contacte le prescripteur. La pharmacie participe au bon usage des antibiotiques par la diffusion des recommandations auprès des cliniciens. Les dispensateurs doivent également suivre une formation sur le bon usage des antibiotiques et encourager l'adhésion du patient au traitement lors de la délivrance. Le pharmacien sera également impliqué dans la rédaction des guides, dans la formation des médecins et des autres professionnels de santé, dans la réalisation d'audits de prescription avec un retour aux prescripteurs et dans la gestion des politiques de restriction. Il aura également un rôle de suivi des consommations antibiotiques de l'hôpital, fournies au minimum de façon annuelle [116].

III.2.1.3. Le laboratoire de microbiologie

Le laboratoire de microbiologie joue un rôle clé dans le diagnostic de l'infection et le bon usage des antibiotiques. Il a en effet un rôle d'aide au diagnostic de l'infection, au choix et au suivi de l'antibiothérapie la plus adéquate, un rôle de surveillance épidémiologique et un rôle d'alerte [117].

Grâce au suivi des résistances au sein de l'établissement, il va orienter l'équipe en charge du bon usage des antibiotiques sur le niveau de l'antibiorésistance et sur les antibiotiques à préserver en priorité, et donc à cibler dans le cadre d'un politique de restriction ou d'analyse des prescriptions.

La réalisation d'antibiogrammes spécifiques à certains services, notamment les services de réanimation, pourrait permettre d'identifier les problèmes d'antibiorésistance spécifiques à l'unité et ainsi cibler la politique du bon usage des antibiotiques et de prévention des infections à adopter.

La communication rapide des résultats de tests de sensibilité permet de choisir la molécule la plus appropriée (efficacité et spectre le plus étroit possible), pour ainsi réduire l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Le rendu d'antibiogramme non complets (ciblés), c'est-à-dire ne rendant pas les résultats de sensibilité pour certains antibiotiques à préserver, en général ceux à large spectre, encourage les praticiens à prescrire des antibiotiques à spectre plus étroit. Le microbiologiste teste la sensibilité de la bactérie face à une liste standard d'antibiotiques recommandés par le CA-SFM mais ne rend au prescripteur qu'une liste d'antibiotiques répondant aux recommandations de prescriptions. La sensibilité des autres antibiotiques reste accessible sur demande justifiée des prescripteurs, en cas d'allergie, de toxicité, …

La disponibilité de données de résistance mensuelles ou trimestrielles permet de suivre de façon rapprochée les tendances et d'orienter les interventions à mettre en place [118].

III.2.1.4. Le référent antibiotique

Le référent antibiotique (il s'agit généralement d'un infectiologue) a un rôle de conseil au sein de l'établissement. Il aide le prescripteur dans son choix de traitement sur demande de celui-ci. Ses compétences en matière d'antibiotiques doivent être admises pour favoriser la demande de conseil. Il est désigné par la CME (Commission Médicale d'Etablissement). Le référent antibiotique est présent dans 84% des établissements de santé [115].

Il est l'acteur essentiel du programme de bon usage des antibiotiques en supervisant la rédaction de guides, de politiques de restriction ou d'autres mesures et en garantissant qu'ils s'appuient sur des preuves scientifiques et qu'ils n'entraîneront pas de perte de chance pour le patient. Il apporte également la légitimité de ce programme auprès des cliniciens, pour faciliter leur adhésion, en réduisant le risque que le programme soit considéré seulement à des fins économiques par la pharmacie [118].

III.2.1.5. La commission des anti-infectieux

Une politique de bon usage des antibiotiques ne peut être efficace sans le soutien de la direction de l'établissement. En effet, le financement du personnel et des ressources nécessaires à la mise en place du programme, ainsi que le détachement de temps de travail consacré au programme pour les professionnels concernés sont essentiels.

La commission Anti-Infection (CAI) et une structure complémentaire de la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS). Elle est responsable de la politique antibiotique de l'établissement, avec l'approbation de la Commission Médicale des Etablissements (CME), et collabore étroitement avec le Comité de Lutte contre les Infection Nosocomiale (CLIN) et l'unité d'hygiène de l'établissement. La CAI se réunit au moins 3 fois par an.

Composée de praticiens compétents en antibiothérapie, d'un pharmacien, d'un microbiologiste, de prescripteurs des secteurs fortement impliqués par les anti-infectieux ainsi que les membres du CLIN et de la COMEDIMS, sa coordination est assurée par le référent antibiotique.

Le rapport HAS de 2008 sur la stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, selon la circulaire du 2 mai 2002, reprend ses principales actions qui sont les suivantes [119]:

- Valider la liste des antibiotiques utilisables dans l'hôpital et la réactualiser au moins une fois par an ;
- Etablir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de cette distribution ;
- Rédiger et/ou valider et diffuser des recommandations faisant l'objet d'un consensus des professionnels de santé concernés ;
- Participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques ;
- Coordonner avec la COMEDIMS la diffusion régulière par la pharmacie des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés ;
- Examiner la consommation antibiotique au regard de la nature des activités médicales et des résistances bactériennes.

III.2.1.6. Equipe multidisciplinaire opérationnelle en antibiothérapie

La mise ne place d'une Equipe Multidisciplinaire Opérationnelle d'Antibiothérapie (EMOA) est recommandée dans l'axe 3 du rapport Carlet de 2015. Pour cela, un financement dédié et pérenne destiné aux EMOA doit être mise en place dans les établissements de santé. Cette EMA doit être composée au minimum de trois professionnels de santé : infectiologue, pharmacien et microbiologiste. Les missions de cette EMOA sont multiples :

- Conseil en termes de prescription des antibiotiques aux cliniciens de l'établissement ;
- Validation de la prescription de certains antibiotiques ;
- Réévaluation des prescriptions ;
- Formations des prescripteurs ;
- Evaluation des pratiques antibiotiques avec restitution des résultats et mise ne place d'action à mener ;
- Rédaction de protocoles d'antibiothérapie adaptés à l'épidémie locale ;
- Surveillance des consommations antibiotiques et des données de résistance avec analyse des résultats et priorisation des actions à conduire ;
- Rédactions de rapport d'activité…

Les besoins pour chaque établissement sont estimés à 4 Equivalents Temps Plein (ETP) de référents en infectiologie pour 1000 lits, 1 à 2 ETP de pharmaciens pour 1000 lits et 0,5 ETP de microbiologiste pour 1000 lits [1].

III.2.2. La prescription des antibiotiques

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

Ainsi, pour une prescription optimale, il faut pouvoir répondre aux questions suivantes (figure 31) :

- La prescription d'une antibiothérapie est-elle nécessaire ?
- Des prélèvements bactériologiques ont-ils été effectués ?
- Quel est l'antibiotique le mieux adapté ?
- Faut-il avoir recours à une association d'antibiotiques ?
- A quelle dose ?
- Par quelle voie d'administration ?
- A quel rythme d'administration ?
- Pour quelle durée de traitement ?

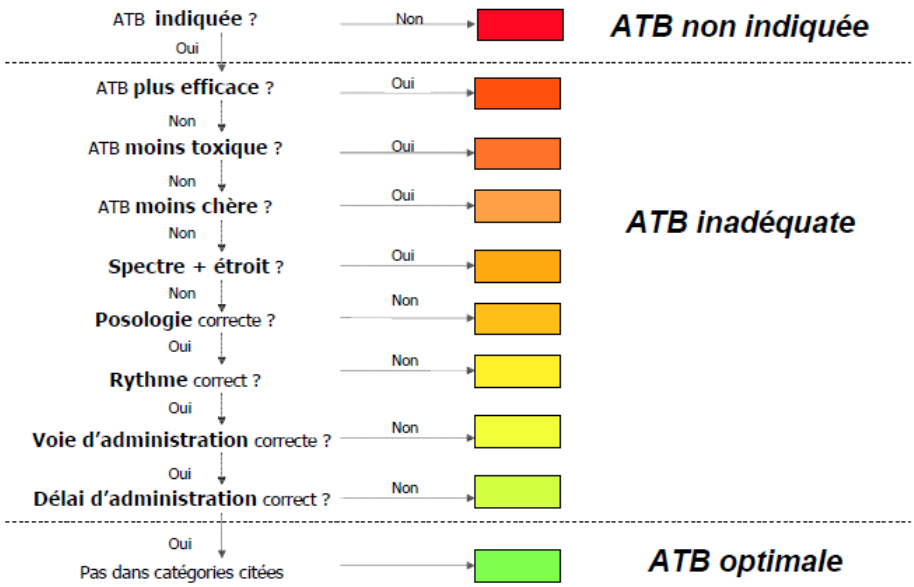


Figure 31: Analyse de la prescription d'antibiotiques [120]

Les antibiotiques ne sont efficaces que lors d'infections bactériennes, ils ne devraient donc être utilisés que lors d'infections bactériennes documentées ou probables. Ils peuvent être prescrits de manière prophylactique (en prévision d'une intervention chirurgicales) ou en curatif. Quel que soit le cas, la prescription doit être individualisée, pour un patient donné, dans une situation donnée. Il est donc recommandé de tenir compte des caractéristiques du patient telles que l'âge (enfant et personnes âgées), le poids, les fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), la fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement.

Dès le début de la prescription, une date d'arrêt prévisionnelle doit être fixée. Une attention particulière doit être portée sur la durée adéquate d'administration, elle doit être limitée pour certains

antibiotiques ou pour certaines indications. Une antibiothérapie ne devrait pas dépasser 3 à 4 jours lorsqu'elle est probabiliste et 7 jours pour les infections documentées sans avis d'un médecin sénior. L'association d'antibiotiques est bien souvent non nécessaire, elle doit être limitée à des cas précis : infection à *P. aeruginosa*, infection à mycobactérie, nécessité d'élargir le spectre d'action dans le cas d'infection sévère microbiologiquement non documentée, face à un couple antibiotique/ bactérie à risque d'émergence de résistance. Si elle est justifiée, celle-ci ne devrait pas excéder les 3 jours d'administration, sauf cas particulier et doit être arrêtée dès que possible. Face à deux antibiotiques de même efficacité, il faudra privilégier la molécule avec le spectre le plus étroit exerçant le moins de pression de sélection [17,117].

III.2.3. La réévaluation des antibiotiques

La réévaluation de l'antibiothérapie consiste à revoir la prescription des antibiotiques instaurée initialement. Les premières recommandations sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital sont apparues en 1996 et préconisaient de réévaluer entre le 3ème et le 5ème jour. Depuis, les pratiques ont évolué et les laboratoires de microbiologie peuvent rendre leurs résultats d'analyses plus rapidement qu'auparavant. L'analyse en spectrométrie de masse par la méthode MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time Of Flight) a permis de gagner environ 24h dans le rendu des résultats. Cette technique permet d'identifier une colonie de bactérie après incubation de quelques minutes en comparant le profil de spectrométrie de masse obtenu à ceux présents dans la base de données [121]. Cependant, l'identification par la technique MALDI-TOF ne se substitue pas à la réalisation d'un antibiogramme. L'identification de l'espèce bactérienne permet d'orienter le choix de l'antibiothérapie et réduire le spectre d'action de l'agent antibactérien, mais elle ne permet pas de définir le profil de résistance complet. Actuellement, il est recommandé de procéder à la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24ème et la 72ème heure [117].

La généralisation de cette réévaluation pour tous les antibiotiques fait partie du plan national d'alerte 2011-2016. Il s'agit également un des critères de certification de l'établissement. Au-delà de l'aspect « politique nationale », cette réévaluation est un gage de qualité pour le patient et l'établissement de santé.

Pour ne pas retarder la prise en charge d'une infection bactérienne chez un patient, le traitement antibiotique peut être instauré en l'absence ou dans l'attente de la documentation microbiologique. Le traitement est alors un traitement empirique et il est impératif de réévaluer cette antibiothérapie après 24-72 heures. Cette réévaluation permettra de s'assurer que le meilleur traitement est donné en fonction de l'évolution clinique et du retour des résultats microbiologiques et ainsi de minimiser le risque de mauvais résultats comme l'échec du traitement ou des effets indésirables liés à l'utilisation.

Tous les praticiens devront donc revoir le patient et réévaluer son traitement en se posant les questions suivantes :

- Ce patient souffre-t-il d'une infection qui répond à ce traitement antibiotique ?
- Si oui, la dose, le rythme et la voie d'administration sont-ils corrects ?
- Un antibiotique plus ciblé (spectre plus étroit) peut-il être utilisé ?
- Pendant combien de temps le traitement doit-il durer ?

Au vu des nouvelles données, si l'antibiothérapie est adaptée, elle sera poursuivie en s'assurant de la prévision d'une date d'arrêt. Dans le cas contraire, l'antibiothérapie sera modifiée ou arrêtée. La modification du traitement peut être :

- Un changement du mode d'administration (passage de la voie intraveineuse à la voie orale) ;
- Un changement de l'antibiothérapie pour un spectre plus étroit ou plus large (arrêt ou mise en place d'une association d'antibiotiques) ;
- Changement de l'antibiotique pour une molécule à laquelle la bactérie est sensible.

Une étude menée à l'hôpital Henri Mondor a montré l'utilité du référent antibiotique dans la réévaluation des prescriptions. Les patients sous antibiotiques inclus dans l'étude étaient divisés en deux groupes. Dans l'un des groupes, le référent antibiotique réévaluait l'antibiothérapie et conseillait les médecins prescripteurs, dans l'autre, le médecin prescripteur était le seul à réévaluer l'antibiothérapie mise en place. Dans le groupe d'intervention, le référent antibiotique a prodigué des conseils pour 63,3% des prescriptions établies et 90,3% des prescripteurs ont suivi les conseils. Les résultats ont montré que dans le groupe d'intervention, les modifications de traitements ont été plus fréquentes (57,1% contre 25,7% dans le groupe de contrôle) incluant des arrêts de traitement, la réduction de la durée de l'antibiothérapie et une modification du traitement antibiotique pour un spectre plus étroit [122].

Les recommandations de la HAS sur la réévaluation de l'antibiothérapie, préconisent l'inscription de la réévaluation dans le dossier du patient, ainsi que la justification du médecin si l'antibiothérapie probabiliste dépasse 4 jours ou si l'antibiothérapie dépasse une durée de prescription de plus de 7 jours. La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 4 jours doit être soumise à l'avis d'un médecin sénior [117].

III.3. LES RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX CARBAPENEMES

III.3.1. Pourquoi épargner les carbapénèmes ?

III.3.1.1. Relation entre consommation et résistance

La confrontation des données de consommation avec les données de résistance bactérienne est très utile pour les couples bactéries-antibiotiques pour lesquels la relation entre exposition à l'antibiotique et sélection de souches résistantes a été documentée par ailleurs. C'est à chaque établissement ou encore mieux à chaque unité d'hospitalisation d'établir son propre diagnostic sur les résistances et la consommation d'antibiotiques afin de prévoir l'adaptation des pratiques professionnelles dans le temps et de proposer des axes d'amélioration adaptés au contexte épidémiologique. Pour ce faire, il est utile de se situer sur un diagramme comparant le niveau de résistance aux agents antimicrobiens (pourcentage de résistance) et le niveau de leur consommation en DDJ pour 1000 JH [102,123].

Le diagramme comporte quatre zones distinctes (figure 32) :

- La zone située à gauche de la médiane verticale et au-dessus de la médiane horizontale est identifiée comme une zone où le taux de résistance est élevé mais la consommation aux antibiotiques est faible. Dans ce cas-là, il n'est pas utile de mettre en place de nouvelles mesures de restriction concernant l'usage des antibiotiques. Il est cependant préconisé

d'établir des recommandations, quant au contrôle de la transmission croisée, sur l'identification à l'admission des patients colonisés, sur le contrôle de l'utilisation des antibiotiques à une posologie et une durée de traitement adéquate. Il reste néanmoins fondamental d'étudier au préalable les données de littérature concernant la bactérie et son mode de résistances afin de faire l'analyse avec l'antibiotique ou la classe d'antibiotique le plus adapté ;

- La zone située à droite de la médiane verticale et au-dessus de la médiane horizontale est identifiée comme une zone où le taux de résistance et la consommation d'antibiotiques sont importants. Dans ce cas de figure, il apparaît donc important de mettre en place de nouvelles mesures de restriction quant à l'utilisation des antibiotiques afin de limiter leur emploi ;

- La zone située à droite de la médiane verticale et en bas de la médiane horizontale constitue une zone où le niveau de résistance est faible mais la consommation en antibiotiques relativement élevée. Le contrôle ou l'amélioration des procédés de détection de la résistance de cette bactérie au laboratoire doit être envisagé ;

- La zone située à gauche de la médiane verticale et en bas de la médiane horizontale constitue la zone idéale dans laquelle le niveau de consommation et le taux de résistance restent faibles.

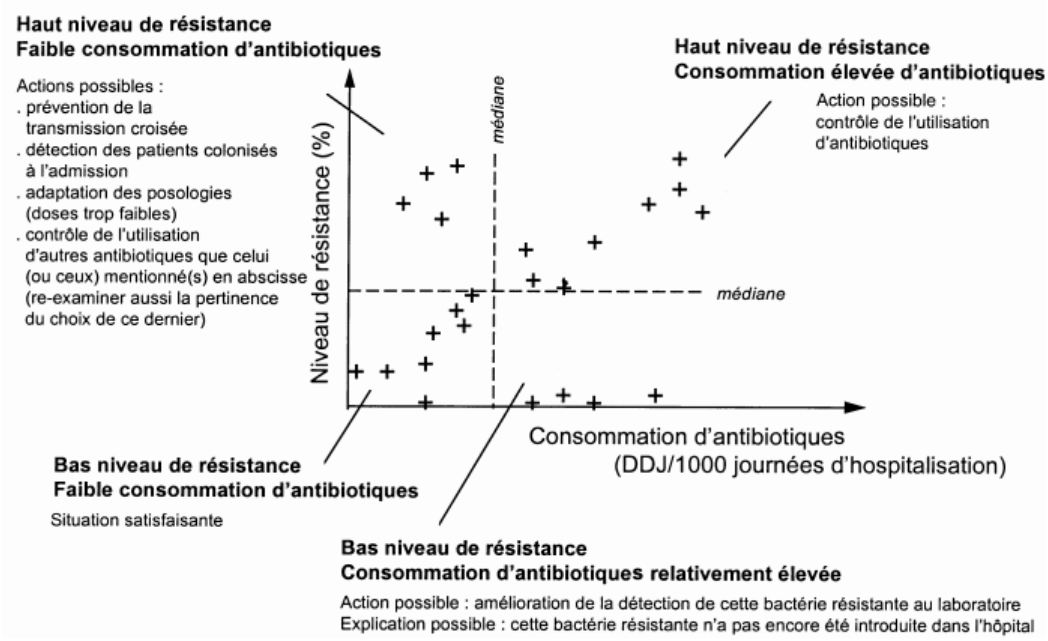


Figure 32: Relation entre consommation d'antibiotique et résistance bactérienne [102]

Ces diagrammes sont utiles pour une analyse instantanée (à un moment donné) de la situation mais ils ne prennent pas ne compte l'évolution dans le temps des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. De plus, ils représentent des aides à la décision mais ne considèrent en aucun cas le typage des souches isolées au niveau des patients, du personnel soignant et de l'environnement qui reste très utile dans l'analyse de la situation locale [102].

III.3.1.2. Exemples de la relation entre consommation de carbapénèmes et résistance

Une étude a été réalisée auprès de 22 hôpitaux américains dans le but d'évaluer la relation entre la mise en place de politique de restriction de l'utilisation des carbapénèmes et à la fois le nombre de prescription de carbapénèmes et le taux d'incidence de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes. Cette étude longitudinale, rétrospective et multicentrique s'est déroulée sur une période de 5 ans, entre 2002 et 2006.

D'après la figure 33, on remarque que les hôpitaux ayant une politique de restriction de l'utilisation des carbapénèmes prescrivent moins de carbapénèmes et présentent des taux d'incidence de *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes plus faibles. Il existe donc bien un lien entre l'émergence de *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes et l'utilisation de cette classe d'antibiotiques. Des protocoles visant à limiter l'utilisation des carbapénèmes pourraient être une solution efficace pour limiter l'émergence de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes [123].

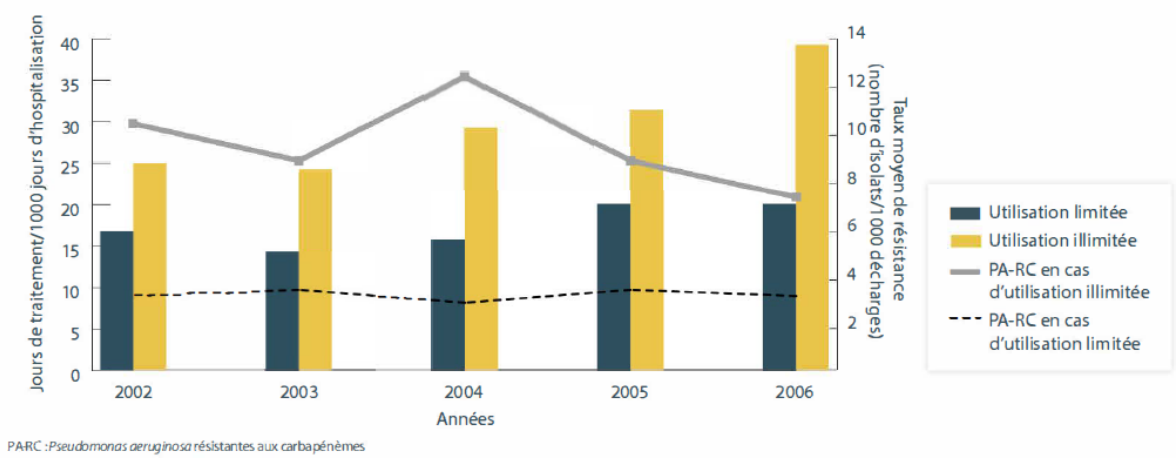


Figure 33 : Relation entre la consommation de carbapénèmes et l'incidence de P.aeruginosa résistants aux carbapénèmes [123]

Une deuxième étude plus récente a permis d'établir une relation entre la consommation des carbapénèmes et l'émergence de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes. Cette étude, publiée en 2017 dans le Journal of Antimicrobial Chemotherapy, avait pour objectif d'évaluer les taux de résistance de *P. aeruginosa* avant et après la mise en place d'une politique de restriction de l'utilisation des carbapénèmes. La première phase (sans politique de restriction) s'est déroulée entre Mai et Juillet 2016 et la seconde (avec politique de restriction) entre Septembre et Novembre 2016. Les résultats de l'étude démontrent que la consommation des carbapénèmes a diminué de 28,44 DDDJ/ 1000JH à 11,6 DDJ/ 1000JH entre les deux périodes. Parallèlement à cette première observation, la proportion de *P. aeruginosa* a significativement diminué entre les deux périodes passant de 35,7% à 12,5%. De la même manière, le taux de *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème a diminué (76,0% à 38,5%) tout comme le taux de *P. aeruginosa* résistant au méropénème (74,1% à 30%). Les auteurs concluent sur l'importance de mettre en place des protocoles au sein des structures hospitalières afin de limiter l'utilisation des carbapénèmes et l'émergence de souche de *P. aeruginosa* résistantes [124].

III.3.2. Les recommandations permettant de limiter l'usage des carbapénèmes

En 2013 déjà, Remi GAUZIT pour la CAI de l'APHP a publié des recommandations concernant les prescriptions des carbapénèmes visant à encourager un usage raisonné et aussi limité que possible les molécules appartenant à cette classe. Selon lui des recommandations sur le bon usage des carbapénèmes étaient nécessaires pour les raisons suivantes :

- La classe des carbapénèmes longtemps limitée à l'imipénème comprend aujourd'hui 3 molécules de profils sensiblement différents ;
- Les libellés d'AMM ne reflètent pas nécessairement les conditions d'utilisation de ces molécules, qu'il s'agisse d'un usage empirique ou documenté ;
- Ces molécules apparaissent clairement comme un dernier recours dans des situations cliniques de fréquence malheureusement en pleine expansion ;
- Il existe déjà des souches ayant acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, avec un risque de diffusion rapide.

Pour résumer, les recommandations de 2013 préconisaient d'utiliser les carbapénèmes selon 4 règles spécifiques de bon usage :

- Prescription exclusivement en cas de BGN multi-résistants en milieu hospitalier ;
- Lorsqu'il n'y a pas d'alternative ;
- En cas de traitement empirique, réévaluation à 48 heures dans le but d'une désescalade en favorisant les alternatives thérapeutiques ;
- L'ertapénème doit être réservé aux traitements des infections urinaires à EβLSE en l'absence d'alternative [125].

Face au constat alarmant de l'augmentation régulière de signalements d'infections à EPC et de la résistance aux carbapénèmes des BGN non fermentants (*P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) l'HAS a émis en Mai 2019 des recommandations visant à réduire la consommation des carbapénèmes à l'hôpital en limitant au strict nécessaire leur utilisation afin de préserver leur efficacité. La prise en charge de *Acinetobacter baumannii* n'a pas été abordée. Nous aborderons donc les recommandations concernant les alternatives aux carbapénèmes dans les infections à entérobactéries résistantes aux C3G puis dans les infections à *P. aeruginosa.*

III.3.2.1. Alternatives aux carbapénèmes dans les infections à entérobactéries résistantes aux C3G

III.3.2.1.1. *Antibiothérapie suspectée d'une infection à entérobactérie résistante aux C3G*

Il existe des Facteurs De Risque (FDR) permettant de suspecter une infection à entérobactérie résistante aux C3G. Les FDR à prendre en compte sont les suivants :

- L'exposition à un antibiotique (amoxicilline/acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les trois mois précédents ;
- Une infection nosocomiale ou liée aux soins ;
- Un Antécédent (ATCD) de colonisation ou d'infection à entérobactéries résistantes aux C3G dans les 3 mois ;

- Un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque et notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen ;
- Une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signe de gravité, la présence d'un facteur de risque cité ci-dessus ne justifie pas en soi la prescription d'un carbapénème. Une infection avec signe de gravité est définie par la présence d'un choc septique ou comme une infection avec dysfonctionnement d'organe menaçant le pronostic vital [126].

Les tableaux ci-dessous présentent les différentes molécules recommandées par l'HAS pour un traitement probabiliste des infections à entérobactéries résistantes aux C3G en fonction du site infectieux et de la gravité.

Tableau XII : Antibiothérapie probabiliste d'une infection respiratoire acquise à l'hôpital associée ou non à la ventilation mécanique selon les recommandations de l'HAS [126]

<table>
<tr><th colspan="6">Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><th colspan="2">Pneumonie nosocomiale hors réanimation
(et donc sans signe de gravité)</th><th colspan="4">Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique</th></tr>
<tr><td rowspan="2">En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de FDR de P. aeruginosa</td><td rowspan="2">Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si FDR de P. aeruginosa</td><td rowspan="2">Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de FDR de P. aeruginosa</td><td rowspan="2">Si infection précoce avec FDR de P. aeruginosa ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EβLSE</td><td colspan="2">Pneumonie avec colonisation à EβLSE rectale ou respiratoire</td></tr>
<tr><td>Si signe de gravité ou immuno-dépression</td><td>En l'absence de gravité ou immuno-dépression</td></tr>
<tr><td>Amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur P. aeruginosa (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)</td><td>Céfépime ou pipéracilline/ tazobactam</td><td rowspan="2">Amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur P. aeruginosa (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)</td><td>Céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline/ tazobactam</td><td rowspan="2">Carbapénème (imipénème ou méropénème)</td><td rowspan="2">Possible bithérapie sans carbapénème prenant en compte l'amikacine</td></tr>
<tr><td colspan="2">Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EβLSE (hors sondage vésical simple)</td><td>Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode</td></tr>
</table>

Tableau XIII: Antibiothérapie probabiliste d'une PNA ou IU masculine communautaire selon les recommandations de l'HAS [126]

<table>
<tr><th colspan="4">Pyélonéphrite Aigüe (PNA) ou Infection Urinaire (IU) masculine communautaires
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><th colspan="2">Infection sans signe de gravité</th><th colspan="2">Infection avec signe de gravité ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)</th></tr>
<tr><th>Infection simple</th><th>Infection à risque de complication</th><th>Pas de choc septique</th><th>Choc septique</th></tr>
<tr><td>- Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ< 6 mois)
- Ou céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone</td><td>- Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone

- Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ< 6 mois)</td><td rowspan="2">- Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine
- Si allergie : aztréonam + amikacine

- Sauf si ATCD d'IU : colonisation urinaire à EβLSE < 3 mois
- Choix selon la documentation microbienne antérieure : pipéracilline/ tazobactam + amikacine si souche sensible
- A défaut carbapénème (imipénème ou méropénème)</td><td rowspan="2">- Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine
- Si allergie : aztréonam + amikacine

- Sauf si ATCD d'IU : colonisation urinaire à EβLSE < 3 mois, ou amoxicilline/ ac. Clav, C2G, C3G, FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois :
- Carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si contre-indication : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam</td></tr>
</table>

Tableau XIV : Antibiothérapie probabiliste d'une PNA ou IU masculine associée aux soins selon les recommandations de l'HAS [126]

<table>
<tr><th colspan="6">PNA ou IU masculine associée aux soins
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><th colspan="3">Infection sans signe de gravité</th><th colspan="3">Infection avec signe de gravité</th></tr>
<tr><td>Absence d'autre FDR d'EβLSE que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colo- nisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>Présence d'un autre FDR d'EβLSE excepté l'IU ou la colo-nisation urinaire à EβLSE < 3 mois</td><td>ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EβLSE ou à P. aerugunosa < 3 mois</td><td>Absence de FDR d'EβLSE et d'ATCD d'IU/ colonisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>ATCD d'IU/ colonisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>ATCD d'IU/ colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EβLSE</td></tr>
<tr><td>Céfotaxime de préférence ou ceftriaxone</td><td>Pipéracilline/ tazobactam</td><td>Choix β-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure</td><td>Céfotaxime de préférence ou ceftriaxone ou pipéracilline/ tazobactam</td><td>Choix β-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure</td><td>Carbapénème (imipénème ou méropénème)</td></tr>
<tr><td colspan="3">+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sonde vésicale simple)</td><td colspan="3">+ amikacine systématiquement</td></tr>
</table>

Tableau XV : Antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire selon les recommandations de l'HAS [126]

Infection intra-abdominale communautaire Antibiothérapie probabiliste	
Infection sans signe de gravité	**Infection avec signes de gravité**
C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) Ou amoxicilline/ acide clavulanique et amikacine	Pipéracilline/ tazobactam, associée à l'amikacine
Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème	

Tableau XVI : Antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale associée aux soins selon les recommandations de l'HAS [126]

Infection intra-abdominale associée aux soins Antibiothérapie probabiliste	
Infection sans signe de gravité	**Infection avec signes de gravité**
Pipéracilline/ tazobactam Ou carbapénème (imipénème ou méropénème) ▪ Si traitement récent (moins de 1 mois) par pipéracilline/ tazobactam ou par une céphalosporine active sur *P. aeruginosa* ▪ Ou si colonisation ou infection à EBLSE ou à *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline/ tazobactam dans les 3 derniers mois	Dans tous les cas, associer l'amikacine

III.3.2.1.2. *Tests microbiologiques de détection des βLSE*

Il est recommandé de réaliser avant le début de l'antibiothérapie, des prélèvements microbiologiques de qualité, adaptés à la situation clinique du patient, à condition que cela ne retarde pas la mise en route de l'antibiothérapie en cas de signe de gravité. L'HAS préconise de prendre en compte les résultats microbiologiques (cultures et antibiogrammes) pour adapter l'antibiothérapie et effectuer une désescalade dès qu'elle est possible.

Dans un objectif d'épargne des carbapénèmes, l'HAS recommande d'utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G chez des patients ayant des signes de gravité (notamment les patients de réanimation) ou des FDR d'entérobactérie résistante aux C3G. Cette stratégie est à définir localement dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire [126].

III.3.2.1.3. *Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactéries résistantes aux C3G*

Comme expliqué ci-dessus, les carbapénèmes peuvent être utilisés en probabiliste en première intention en cas d'infection avec signe de gravité et FDR connus d'EβLSE. Cependant, afin de limiter leur utilisation, l'HAS préconise de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.

Différentes alternatives aux carbapénèmes sont recommandées par l'HAS :

- **Céfépime :** pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de βLSE quel que soit le site d'infection ;

- **Pipéracilline/ tazobactam :** pour le traitement des infections à EβLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie. En cas d'utilisation pour une infection d'origine non urinaire, la détermination de la CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/l. il est recommandé d'administrer la pipéracilline/ tazobactam en perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4g sur 30 minutes et avec une posologie élevée ;

- **Témocilline :** pour le traitement des IU à entérobactéries résistantes aux C3G. en fonction de la gravité de l'infection, l'HAS préconise différentes posologies :
    - Entre 4g/l et 6 g/l chez les patients sans signe de gravité ;
    - 6 g/l et en perfusion continue après une dose de charge de 2g chez les patients avec signes de gravité.

  Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander actuellement la témocilline dans des infections non urinaires mais son utilisation peut être néanmoins envisagée dans ces autres indications après avis d'un spécialiste ;

- **Céfoxitine :** pour le traitement des infections urinaires à *E. coli* βLSE sans signe de gravité. Il est recommandé d'administrer la céfotaxime avec une posologie élevée (100 mg/kg/j, sans dépasser 8g/j), en perfusion prolongée ou continue, et après une dose initiale de 2 g ;

- **Amoxicilline/ acide clavulanique :** pour le traitement des PNA simples, sans signe de gravité à *E. coli* βLSE avec les modalités suivantes :
    - Traitement initial en perfusion à la posologie de 2g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour ;
    - En relai oral d'une antibiothérapie parentérale efficace : à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour.

Les nouvelles molécules mises sur le marché récemment ne sont pas recommandées dans le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G. En effet, ZAVICEFTA (ceftazidime/ avibactam) commercialisé par Pfizer n'est pas recommandé afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. De la même manière, l'HAS préconise de ne pas utiliser ZERBAXA (ceftolozane/ tazobactam) commercialisé par Merck&Co car elle considère l'association comme une des rares molécules actuellement actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes [126].

L'HAS a également émis des recommandations en fonction du site de l'infection comme le montre les tableaux suivants.

Tableau XVII: Antibiothérapie documentée d'une PNA ou IU masculine avec une évolution favorable selon les recommandations de l'HAS [126]

		PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable	
		Infection à Eβ LSE	**Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE**
Ordre de préférence des antibiotiques	**1**	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
	2	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)
	3	Céfoxitine (pour *E. coli*) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
	4	Amoxicilline – acide clavulanique (pour PNA simple à *E. coli*) ou pipéracilline/ tazobactam	Amikacine ou gentamycine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples pour une durée de 5 jours à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
	5	Amikacine ou gentamycine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples pour une durée de 5 jours à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
	6	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	

Tableau XVIII : Antibiothérapie documentée d'une pneumonie selon les recommandations de l'HAS [126]

Pneumonie documentée		
Infection à Eβ LSE		**Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE**
En cas de traitement probabiliste par un carbapénème	**En cas de traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam**	
Relais possible pour pipéracilline/ tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline/ tazobactam (CMI ≤ 4mg/l)	Poursuite possible pour pipéracilline/ tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline/ tazobactam (CMI ≤ 4mg/l)	Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème
Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique) si évolution clinique favorable et souches sensibles à toutes les quinolones		
Utilisation possible de la témocilline et du cotrimoxazole sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie		

Tableau XIX : Antibiothérapie documentée d'une infection intra-abdominale selon les recommandations de l'HAS [126]

Infection intra-abdominale		
Infection à EβLSE		**Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de βLSE**
Patient sans signe de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée : poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline/ tazobactam	Patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée : poursuivre ou faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème)	Céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou omidazole)

En cas d'infection par une entérobactérie résistante aux C3G avec signes de gravité et traitée par une β-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie par :

- L'utilisation de posologie élevée ;
- L'administration par voie IV prolongée ou continue après une dose de charge pour les molécules suivantes : témocilline, pipéracilline/ tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème ;
- L'ajustement posologique en fonction des résultats de dosages plasmatiques et de la CMI estimée ou mesurée.

En dehors du choix de la molécule, raccourcir un maximum la durée totale de l'antibiothérapie est une mesure majeure du bon usage.

La désescalade est également préconisée dans les nouvelles recommandations et doit se faire au moyen d'un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients. Cette stratégie doit également privilégier le relais oral quand celui-ci est possible (tableau XX).

Tableau XX : Classement des antibiotiques pouvant être utilisés en désescalade thérapeutique des infections à entérobactéries résistantes aux C3G en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif [126]

Impact écologique Potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)
Rang 2	Témocilline, Cotrimoxazole
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline : tazobactam, céfépime, fluoroquinolone
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam

III.3.2.2. Antibiothérapies des infections à P. aeruginosa

Parmi les infections à BGN, *P. aeruginosa* est responsable de nombreuses infections associées aux soins en particulier chez les patients immunodéprimés. Ces infections sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Le traitement probabiliste en cas d'infection suspectée à *P. aeruginosa* doit tenir

compte de l'épidémiologie locale, de la résistance aux anti-infectieux, du tableau clinique du patient et du terrain du patient [126].

III.3.2.2.1. *Antibiothérapie probabiliste des infections à P. aeruginosa*

Le pronostic des infections à *P. aeruginosa* reste sombre avec un taux de mortalité élevé à 50% [127]. Le bénéfice d'une bi-antibiothérapie empirique est controversé. Différentes études ont mis en avant un sur-risque de mortalité en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée chez les patients ayant une infection grave [128,129,130]. Les recommandations françaises et américaines préconisent de mettre en place une bithérapie chez les patients considérés comme à risque [131,132]. En revanche, en cas d'infection non grave, il n'existe pas de différence en termes de pronostic avec une monothérapie. Comme vu précédemment, l'utilisation de carbapénèmes est un facteur de risque d'émergence de résistance de *P. aeruginosa,* il est donc nécessaire d'utiliser dès que possible des alternatives aux carbapénèmes pour traiter ces infections.

L'HAS recommande pour le traitement probabiliste d'une infection à *P. aeruginosa* d'utiliser un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. Ces derniers ne sont pas recommandés en probabiliste si le patient a déjà été traité par une molécule de la classe des carbapénèmes (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.

Elle préconise de débuter une bithérapie (avec aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à la réception de l'antibiogramme lorsque l'infection à *P. aeruginosa* est accompagnée de signes de gravité.

Les associations ceftazidime/ avibactam (ZAVICEFTA) et ceftolozane/ tazobactam (ZERBAXA) ne sont pas recommandées en traitement probabiliste [126].

III.3.2.2.2. *L'apport de la microbiologie*

Il existe des FDR permettant de suspecter une infection à *P. aeruginosa*. Les FDR à prendre en compte sont les suivants :

- **Facteurs de risque liés à l'hôte :** antécédents d'hospitalisation, antécédents d'infection à *P. aeruginosa*, co-morbidités, antécédents d'exacerbations de BPCO documentées à *P. aeruginosa*, bronchectasie, diabète ;
- **Facteurs de risque liés à la prise en charge :** durée de l'hospitalisation, intubation, ventilation mécanique prolongée, traitements antibiotiques ;
- **Facteurs de risque liés à l'environnement hospitalier :** points d'eau, matériel hospitalier [126,133].

Le CA-SFM publie dans son rapport annuel la liste (tableau 21) des antibiotiques à tester dès que le clinicien suspecte une infection à *P. aeruginosa* [134].

Tableau XXI: Liste des antibiotiques à tester si suspicion d'infection à P. aeruginosa [134]

LISTE STANDARD	LISTE COMPLEMENTAIRE
Ticarcilline	Nétilmicine
Ticarcilline/ acide clavulanique	Lévofloxacine
Pipéracilline	Colistine
Pipéracilline/ tazobactam	Fosfomycine
Ceftazidime	Ceftazidime/ avibactam
Céfépime	Méropénème-relebactam
Ceftolozane/ tazobactam	
Imipénème	
Méropénème	
Tobramycine	
Amikacine	
Ciprofloxacine	
Aztreonam	
Gentamicine	

III.3.2.2.3. *Antibiothérapie documentée des infections à P. aeruginosa*

L'antibiothérapie d'une infection documentée avec antibiogramme complet doit tendre à l'utilisation de molécules efficaces pour traiter l'infection en évitant les rechutes secondaires, mais aussi en évitant l'émergence de mutants résistants au sein du site infectieux et au sein du microbiote du patient. Les stratégies de désescalade ont leur place et reposent sur les mêmes principes que pour les entérobactéries traitées ci-dessus. L'HAS recommande donc de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes.

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée. Certaines situation cliniques et microbiologiques telles que l'évolution défavorable du patient ou un profil de résistance particulier ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger), peuvent conduire à discuter de la poursuite d'une bithérapie.

Si aucune alternative n'est possible, les données de la littérature ne permettent pas de recommander préférentiellement le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité. Cependant, l'HAS précise que le méropénème peut être administré avec une posologie élevée et en perfusion prolongée avec une bonne tolérance. Son utilisation doit être préférée dans les infections nécessitant une posologie élevée ou chez les patients à risque de toxicité neurologique.

Pour le traitement documenté par une β-lactamine d'une infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie par :

- L'utilisation de posologies élevées ;
- L'administration par voie IV prolongée ou continue avec dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline/ tazobactam, céfépime, ceftazifime, méropénème ;
- L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle en cas de perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée.

Les durées de traitement préconisées par l'HAS sont celles habituellement recommandées. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques.

III.3.2.3. Place des nouvelles molécules dans les recommandations HAS

Deux nouvelles molécules de céphalosporines associées à des inhibiteurs de β-lactamases ont récemment été commercialisées et sont disponibles en France : ZERBAXA (ceftolozane/ tazobactam) et ZAVICEFTA (ceftazidime/ avibactam). La particularité de ZERBAXA réside dans le ceftolozane (nouvelle céphalosporine) possédant grâce à sa structure chimique dérivée de la ceftazidime une activité optimale sur *P. aeruginosa*. ZAVICEFTA, de son côté, grâce à l'avibactam (nouvel inhibiteur) est une des rares molécules possédant une activité sur les KPC. C'est pourquoi son utilisation d'après les recommandations HAS doit être réservée à ces infections [60,126].

Concernant ZERBAXA, l'HAS envisage son utilisation après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches de *P. aeruginosa* avec un profil de résistance particulier, c'est-à-dire encore sensibles aux carbapénèmes. Elle reconnait ainsi l'efficacité de la molécule sur *P. aeruginosa* qui est la seule à l'heure actuelle capable de garder son efficacité même lorsque *P. aeruginosa* associe différents mécanismes de résistance tel que le montre le tableau 22 [135].

Tableau XXII : Activités des antibiotiques en fonction des principaux mécanismes de résistance de P. aeruginosa [135]

Mécanismes de résistance	Perte de porine	β-lactamase	Pompe à efflux	
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Ceftolozane	+	+	+	+
Ceftazidime	+	-	+	+
Céfépime	+	+/-	-	+
Pipéracilline/ tazobactam	+	+/-	+	+
Imipénème	-	+	+	+
Méropénème	+/-	+	+	+/-

Une étude publiée récemment renforce d'ailleurs ce positionnement. En effet elle démontre qu'une prescription retardée de ZERBAXA (c'est-à-dire réservée en sauvetage) d'environ 5 jours augmente considérablement le risque de mortalité chez les patients atteints d'infection à *P. aeruginosa* résistant. Cette étude souligne l'importance d'un traitement précoce et approprié et la nécessité d'intégrer ZERBAXA dans les premiers antibiogrammes tel que préconisé dans les recommandations CASFM [136].

En février 2020, l'HAS a évalué et/ou réévalué l'avis de la commission de transparence de ZERBAXA, de ZAVICEFTA et de VABOMERE, une nouvelle association du méropénème avec le relebactam (nouvel inhibiteur de β-lactamases). Elle a ainsi souhaité s'aligner avec les recommandations publiées en 2019. L'HAS a reconnu la valeur ajoutée de ces nouveaux antibiotiques en leur accordant un ASMR III. Rappelons que ZERBAXA et ZAVICEFTA existaient déjà et avaient au moment de leur lancement obtenu un ASMR V et IV respectivement. Elle a néanmoins restreint l'utilisation de ces 3 molécules en leur attribuant une place limitée au sein des stratégies thérapeutiques. ZAVICEFTA est ainsi niché à des infections de type KPC et OXA-48 et VABOMERE à des infections de type KPC. L'HAS a voulu ainsi protéger l'efficacité de ces molécules en les préconisant en dernier recours sur des infections où les carbapénèmes ne sont plus actifs. De la même manière l'utilisation de ZERBAXA est limitée à des

infections à *P. aeruginosa* mais à la différence des deux molécules précédentes, l'HAS considère ZERBAXA comme une alternative aux carbapénèmes pour des infections à *P. aeruginosa* à profil de résistance particulier (résistant aux β-lactamines et sensible ou résistant au carbapénèmes) [137, 138, 139].

Dans les prochaines années de nouvelles molécules vont être mise sur le marché avec des spectres d'activités intéressants de manière à lutter contre les impasses thérapeutiques et être actifs face aux mécanismes de résistance où il existe à l'heure actuelle encore trop de peu d'antibiotiques efficace (ABRI, MBL, Pseudomonas résistant, ….). On peut dès à présent supposer que leur utilisation sera également limitée et contrôlée afin de préserver leur efficacité et éviter les décès liés à l'antibiorésistance.

III.3.3. Au-delà de la prescription : les mesures de surveillance pour limiter la diffusion

Les bactéries productrices de carbapénémases sont considérées comme hautement résistantes et font l'objet d'une surveillance particulière en France afin de limiter leur émergence et leur diffusion. En raison de leur prévalence élevée dans les hôpitaux de certains pays étrangers, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a émis des recommandations concernant le dépistage du portage des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importés en France. Ces recommandations concernent en particulier les EPC du fait du caractère émergent de leur résistance en France, de leur pouvoir de diffusion endémique et de leur pathogénicité. Les différents objectifs relatifs à ces recommandations sont de diminuer le risque potentiel d'émergence et de diffusion des bactéries hautement résistantes importées de l'étranger et n'ayant diffusé en France que sous la forme de cas sporadiques ou de petites épidémies. Les recommandations concernent à la fois les patients infectés et les patients colonisés [140].

III.3.3.1. Le diagnostic des souches résistantes aux carbapénèmes

La détection d'isolats producteurs de carbapénémases dans des prélèvements cliniques repose d'abord sur une analyse minutieuse des résultats de l'antibiogramme. Récemment, les valeurs critiques de l'EUCAST retenues pour les carbapénèmes ont été largement abaissées pour permettre une meilleure détection des souches résistantes aux carbapénèmes. Des valeurs seuils de dépistage pour les EPC sont préconisées par l'EUCAST (tableau 23).

Tableau XXIII: Valeurs critiques des carbapénèmes et seuil de dépistage en fonction de l'espèce bactérienne [134]

	Entérobactéries			***P. aeruginosa***	
	Concentrations critiques		**Seuil de dépistage**	**Concentrations critiques**	
	R>	**S≤**		**R>**	**S≤**
Imipénème	2	4	>1	4	4
Méropénème	0,125	4	>0,12	2	8
Ertapénème	0,5	0,5	>0,12	-	-

Le CASFM émet des recommandations dans son dernier rapport publié en Mai 2019 concernant la suspicion de carbapénémases. Une souche doit être suspectée de production de carbapénémases si elle possède une sensibilité diminuée (I/R) à au moins l'un des carbapénèmes. La détection de ces

souches par simple tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité. L'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème (CMI > 0,5 ou un diamètre d'inhibition < 25 mm par test de diffusion en gélose) peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémases (annexe 4). Cet algorithme a l'avantage d'être peu coûteux mais n'est utilisable que pour les laboratoires réalisant des antibiogrammes par diffusion en milieu liquide. Les souches suspectées d'EPC selon cet algorithme doivent être soumises à un test de confirmation de production de carbapénémases [134].

Il faut noter qu'il est préférable de détecter les gènes de carbapénémases (quelle que soit l'espèce productrice) plutôt que la résistance aux carbapénèmes pour les raisons suivantes :

- Les gènes sont principalement localisés sur des plasmides (en particulier chez les entérobactéries) ce qui facilite leur diffusion ;
- Les trois principaux types de carbapénémases (*bla*KPC, *bla*NDM, *bla*OXA-48) sont capables de diffuser au sein des espèces d'entérobactéries ;
- Les gènes *bla*KPC et *bla*NDM sont identifiés chez les entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ce qui montre leur capacité à franchir la barrière des espèces ;
- Les bactéries productrices de carbapénémases sont également associées à d'autres caractères de résistance qui ne sont pas liés d'un point de vue structure.

Par conséquent, il est important d'identifier ces souches multirésistantes voire ultrarésistantes afin de prévenir leur diffusion et orienter la décision d'antibiothérapie.

Il existe différentes méthodes de tests phénotypiques qui permettent de détecter l'activité des carbapénémases. La première est la spectrophotométrie de masse (MALDI-TOF) qui repose sur la détermination du spectre modifié d'un carbapénème sous l'effet d'une carbapénémase bactérienne. La souche à tester est mise en contact pendant 2 à 3 heures avec une solution de carbapénème ce qui entraîne une disparition du pic (correspondant au carbapénème testé) et l'apparition d'un pic correspondant au(x) produit(s) de d'hydrolyse de ce même carbapénème. La seconde méthode se base sur une détection colorimétrique rapide due à un changement de pH (CARBA NP Test). Le principe de ce test repose sur la mise en évidence d'une acidification du milieu lors d'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénémase. L'indicateur de pH change de couleur (passant du rouge au jaune) lorsque le milieu devient acide, traduisant la présence d'une carbapénémase. Ce test rapide (0,5 à 1,5 heures) possède une bonne spécificité et sensibilité, est largement utilisé par le CNR et peut être utilisé pour détecter les carbapénémases produites par les entérobactéries, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*.

La détection exacte de l'enzyme est actuellement obligatoire dans deux situations cliniques :

- Dans le cas d'une épidémie en cours : pour dépister les patients contact proches du patient source et identifier rapidement les porteurs de bactéries productrices de carbapénémases identiques afin d'empêcher que l'épidémie ne continue de se propager ;
- A des fins épidémiologiques : pour surveiller la diffusion des bactéries productrices de carbapénémases au niveau local, régional ou national.

Cette détermination peut se faire par des tests phénotypiques spécifiques d'une carbapénémase par la caractérisation moléculaire des gènes de carbapénémases par PCR (Polymérase Chain Reaction) [143].

III.3.3.2. La détection de porteurs de bactéries productrices de carbapénémases

La détection de porteurs sains est également importante pour prévenir le développement d'épidémies à EPC en milieu hospitalier. Elle s'adresse aux patients hospitalisés suspects d'être porteurs de BHRe tel que les EPC :

- Patient ayant eu une hospitalisation de plus de 24 heures dans les 12 derniers mois quel que soit le secteur ou de prise en charge dans une filière de soins spécifiques (dialyse) à l'étranger ;
- Patient transféré d'un établissement sanitaire français et ayant été en contact avec un patient porteur de BHRe ;
- Patient réhospitalisé ou admis dans une structure de type EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) et ayant été antérieurement connu porteur de BHRe ;
- Patient réhospitalisé ou admis dans une structure de type EHPAD et ayant été en contact d'un cas porteur d'une BHRe [143].

La flore intestinale constitue le principal réservoir d'entérobactéries. Par conséquent, les écouvillons rectaux et les selles sont les échantillons cliniques les plus appropriés au dépistage des isolats producteurs de carbapénémases et des isolats résistants aux carbapénèmes. Dans le cas de *P. aeruginosa*, le dépistage environnemental peut également s'avérer utile lorsque la source de l'épidémie est identifiée comme d'origine hydrique. Pour *A. baumannii*, des écouvillonnages cutanées ou nasaux peuvent s'avérer utiles à la détection d'isolats résistants aux carbapénèmes.

Certains patients colonisés (1 à 5%) par des EPC le sont à des taux proches des limites de détection. Ainsi, si ces derniers reçoivent une antibiothérapie, ils se retrouvent fortement colonisés et potentiellement « fortement excréteurs » d'EPC. Il est donc conseillé de répéter les prélèvements en cas de forte suspicion de colonisation à EPC notamment suite à la mise en place d'une antibiothérapie [143].

Bien qu'il soit démontré qu'une étape d'enrichissement améliore la détection des EPC et notamment des carbapénémases de type KPC, l'apport d'une telle étape dans la détection des autres EPC n'a pas été établie. La contrainte majeure de cette étape d'enrichissement est le délai additionnel qu'elle impose (18 à 24h) dans la confirmation ou l'infirmation de la détection d'une EPC dans les prélèvements de dépistage. A l'inverse en situation épidémique, cette étape d'enrichissement pourrait augmenter la sensibilité du dépistage des patients colonisés et par conséquent réduire le nombre de résultats potentiellement faux négatifs en augmentant l'inoculum de la souche suspectée.

Les échantillons doivent être ensemencés sur un milieu sélectif (idéalement un milieu chromogénique pour une plus grande facilité d'utilisation et une meilleure spécificité) suivi d'une confirmation phénotypique. La détection moléculaire des EPC directement à partir du prélèvement permet de gagner une journée sur la détection des EPC. Etant donné la non détection de certaines

carbapénémases par biologie moléculaire, il est conseillé de réserver ce type de technique au dépistage des patients contacts lors d'épidémies [141].

III.3.3.3. Les mesures de contrôle et de prévention à mettre en place

La mise en place des mesures de dépistage et d'isolement est plus efficace si le diagnostic de colonisation est effectué tôt. Les recommandations actuelles du CDC afin d'empêcher la dissémination des souches d'EPC dans les établissements de santé sont pour la plupart issues des épidémies de KPC chez les entérobactéries [142]. Ces recommandations peuvent également s'appliquer à la prévention de la diffusion d'entérobactéries productrices de NDM ou d'OXA-48 étant donné que la transmission d'une personne à une autre par l'intermédiaire des mains du personnel infirmier et médical est la principale cause de dissémination de ces bactéries résistantes. Les mesures de préventions générales sont basées sur des précautions standards (hygiène des mains) ainsi que sur des précautions contact qui peuvent s'appliquer à n'importe quelle bactérie multirésistante [143]. Les précautions contact visent à empêcher la transmission en minimisant la contamination des professionnels de santé en contact avec le patient ou l'environnement du patient. Le respect de ces recommandations requiert [142] :

- L'utilisation appropriée d'une blouse et de gants par le personnel de santé pour toutes les interactions impliquant un contact avec le patient ou l'environnement du patient ;
- L'isolement des patients porteurs dans des chambres individuelles ou par manque de place le groupement en cohorte des patients porteurs des mêmes bactéries productrices de carbapénémases ;
- L'usage unique de l'équipement médical non critique ou du matériel médical jetable (par exemple, les brassards de tensiomètre, les stéthoscopes jetables).

Dans les établissements de soins intensifs et de soins de longue durée, afin de faciliter la mise en œuvre rapide des précautions contact, une surveillance informatisée doit être mise en place pour identifier les patients qui possèdent un historique de colonisation ou d'infection par une carbapénémase lors de leur réadmission. Dans la mesure du possible, une partie du personnel doit être exclusivement dédiée aux soins des patients porteurs de carbapénémases afin de limiter les risques de transmission [141].

CONCLUSION

La classe des carbapénèmes existe depuis longtemps et comprend 3 molécules : l'ertapénème, l'imipénème et le méropénème. Ces molécules sont reconnues pour leur efficacité grâce à leur spectre large. Mais elles n'ont pas échappé au pouvoir des bactéries à développer des mécanismes de résistance pour échapper à l'activité des antibiotiques. La résistance aux carbapénèmes est un enjeu mondial de santé publique et est directement liée à leur consommation en milieu hospitalier. En effet l'augmentation régulière en France de la prévalence de la multi-résistance des BGN aux C3G, en particulier les entérobactéries, a poussé les cliniciens à prescrire des carbapénèmes pour traiter les patients et éviter les échecs thérapeutiques.

Ainsi, la consommation des carbapénèmes en France a augmenté de +8,5% entre 2012 et 2018. Le résultat de ce mésusage est la sélection de bactéries productrices de carbapénémases (EPC) et une augmentation de la résistance des BGN non fermentant tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* également résistants aux carbapénèmes. En 2009, le nombre de cas en lien avec l'étranger était de 80% alors qu'il est de 47% en 2016 ce qui témoigne d'une implantation de ces souches sur le territoire français.

En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques ont largement diminué leur investissement dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques innovants car c'est un investissement moins rentable que d'autres aires thérapeutiques telles que le VIH par exemple.

Il faut noter que des recommandations sur le bon usage en général des antibiotiques existent depuis longtemps et sont basées sur une prise en charge pluridisciplinaire, de l'instauration du traitement probabiliste jusqu'à la réévaluation à 48-72h et l'adaptation de l'antibiothérapie. L'objectif de ces recommandations de bon usage était de prescrire le bon antibiotique, à la bonne dose, pendant la bonne durée.

Spécifiquement aux carbapénèmes, plusieurs études ont montré un lien entre la consommation de ces molécules et l'émergence de résistance à ces derniers. Certaines ont également mis en évidence l'impact de recommandations visant à limiter l'usage des carbapénèmes sur la diminution des résistances.

L'HAS a réagi en Mai 2019 en publiant des recommandations limitant au strict nécessaire l'utilisation des carbapénèmes en traitement probabiliste et documenté pour les infections à entérobactéries résistantes aux C3G et au *Pseudomonas aeruginosa*. Elle en a profité pour émettre des recommandations quant à l'utilisation des nouvelles molécules telles que ZAVICEFTA et ZERBAXA. Seul ZERBAXA peut être considéré comme une alternative aux carbapénèmes pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* à profil de résistance particulier.

Au-delà des recommandations de prescription, il est vital de mettre en place des mesures de surveillance pour limiter la diffusion de ces souches résistantes. Le dépistage des patients colonisés ou infectés est préconisé par le HCSP.

Enfin, de nouvelles molécules actives sur les carbapénémases vont être commercialisées ces prochaines années permettant ainsi de continuer la guerre contre l'antibiorésistance et limiter le nombre de décès qu'elle entraîne.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire SPA-CARBA

SPA-Carb **Questionnaire établissement**

Code FINESS de l'établissement ..... Sera prérempli
Type établissement ..... Sera prérempli
Nombre lits MCO (hors psychiatrie) ..... |__|__|__|__|
Nombre lits SSR ..... |__|__|__|__|
Nombre lits SLD ..... |__|__|__|__|

Nombre total de journées d'hospitalisation complètes ..... |__|__|__|__|__|__|

Score ICATB2010 : ..... |__|__|
Consommation (en DDJ) en 2010 pour l'ensemble de l'établissement de :
- tous les antibiotiques (dont carbapénèmes) ..... |__|__|__|__|__|
- ertapénème ..... |__|__|__|__|
- imipénème ..... |__|__|__|__|
- méropénème ..... |__|__|__|__|
- doripénème ..... |__|__|__|__|

Présence d'un référent antibiotique au sens de la circulaire de 2002 : ..... Oui / Non
Présence d'un référent antibiotique hors contexte circulaire : ..... Oui / Non
Spécialité du référent ..... _____
ETP de l'activité référent (additionner si plusieurs personnes) ..... |__|,|__|

Au moment de l'enquête :
- les carbapénèmes sont-ils à dispensation contrôlée dans votre établissement ? ..... Oui / Non
- existe t-il une politique de réévaluation systématique de la prescription des carbapénèmes
  * à 48/72 h ? ..... Oui / Non
  * à 7-10 jours ? ..... Oui / Non

MCO : Médecine, chirurgie, Obstétrique ; SSR : Soins de suite de réadaptation ; SLD : Soins de longue durée ; ETP : Equivalent Temps Plein

(A remplir en une seule fois)

SPA-Carb Questionnaire patient

No PATIENT : |__|__| **Secteur**[1]: |__|__| **Date de l'entrée** dans l'établissement |__|__| / |__|__| / 2011

Sexe (Masculin = 1 / Féminin = 2) ..... |__|

Age (en années pour **>1 an**) .....|__|__| an **Age** (en mois pour les **< 1 an**) .....|__|__| mois

Poids à l'admission (kilogrammes) ..... |__|__|__|kg

Créatinine disponible dans les 3 derniers jours oui☐ / non☐ si oui, valeur .....|__|__| mg

.....OU |__|__|__| µmol

A/ Antécédents dans les 3 mois précédant l'hospitalisation actuelle **:**

Hospitalisation .....**Oui**☐ / **Non**☐ / **Ne sait pas**☐ **Antibiothérapie** ..... **Oui**☐ / **Non**☐ / **Ne sait pas**☐

B/ Antibiothérapie entre l'admission et la première dose de carbapénème ..... **Oui**☐ / **Non**☐

- Si oui :

Code Molécule [2]	Date 1ere dose	Date dernière dose
|__|__|__|	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11
|__|__|__|	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11
|__|__|__|	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11

C/ Carbapénème (CP) *(codes CP : doripénème=101, ertapénème=47, imipénème=52, méropénème=62)*

Code CP [3]		Date début	Date de fin	Site infection [4]	Type infection	Motif du choix CP [5]	Motif arrêt CP [6]	Dose unitaire (mg)	N de doses unitaires / j	Voie admin.
1		|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC
2		|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC
3		|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC

D/ Tracabilité ECRITE de la prescription de chaque carbapénème dans le dossier médical du malade *(entourer la réponse)*

CP	Motivation de prescription du CP	Ré-évaluation à 72h de la prescription du CP	Motif de poursuite [7] du CP après 72 h	Ré-évaluation à 7-10 jours*	Durée prévue de prescription CP notée
1	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non
2	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non
3	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non

* uniquement si traitement > 7-10 jours, sinon coder NA = « non adapté »

Intervention d'un référent à un moment de la **première** prescription **de carbapénème** : **Oui**☐ / **Non**☐ / **Ne sait pas**☐

Intervention d'un référent à un moment de la **ré-évaluation du carbapénème à 48-72 h**: **Oui**☐ / **Non**☐ / **Ne sait pas**☐ / **NA**☐

E/ Autres antibiotiques associés au(x) carbapénème(s)

CodeMolécule [2]	Date 1ere dose	Date dernière dose
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11

F/ Bactériologie : si 1ère prescription de CP en probabiliste
Prélèvement fait Oui☐ / Non☐

Si oui : remplir ce tableau

F/ Bactériologie : Première prescription de carbapénème : Probabiliste*☐ / **Sur antibiogramme**☐

Type prel [8]	Date prel	Date ATBg	Espèce [9]	BLSE	TIC	TCC	PTZ	FOX	C3G	FEP	IMI	G	AM	CIP	COT	FUR
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		O / N												
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		O / N												
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		O / N												
	|__|__|/ |__|__|/11	|__|__|/ |__|__|/11		O / N												

G/ Avis de l'investigateur de l'enquête

Si **CP en probabiliste**.....|__|
- 1-conforme au référentiel local, 2-conforme à un autre référentiel (ex: POPI), 3-conforme à aucun référentiel, 9- pas de référentiel

Si **CP en traitement documenté** .....|__|
- 1-conforme au référentiel local, 2-conforme à un autre référentiel (ex: POPI), 3- conforme à aucun référentiel, 9- pas de référentiel

Désescalade à 48-72 heures .....|__|
0-possible et non faite, 1—faite sans carbapénème, 2- faite avec ertapénème, 3-pas faisable, 4-NA (ex : patient sorti, DCD)

Table 1
Characteristics of 2338 patients treated by carbapenems according to the type of treatment initiation.[a]

Variable	Total (n=2338)	Treatment initiation		*P*-value
		Empirical (n=1229)	Bacteriological results (n=1109)	
Ward				
Medicine	796(34.0)	334(27.2)	462(41.7)	<0.001
Oncology/haematology	254(10.9)	178(14.5)	76(6.9)	<0.001
Paediatrics	56(2.4)	27(2.2)	29(2.6)	0.59
Surgery	435(18.6)	210(17.1)	225(20.3)	0.04
ICU	638(27.3)	422(34.3)	216(19.5)	<0.001
Rehabilitation/long-term care	159(6.8)	58(4.7)	101(9.1)	<0.001
Type of infection				
Intra-abdominal	308(13.2)	197(16.0)	111(10.0)	<0.001
Pulmonary	630(26.9)	393(32.0)	237(21.4)	<0.001
Urinary tract	623(26.6)	169(13.8)	454(40.9)	<0.001
Febrile neutropenia	136(5.8)	122(9.9)	14(1.3)	<0.001
Bacteraemia	78(3.3)	30(2.4)	48(4.3)	0.02
Ocular	46(2.0)	45(3.7)	1(0.1)	<0.001
Skin and soft tissue	130(5.6)	61(5.0)	69(6.2)	0.21
Others	311(13.3)	146(11.9)	165(14.9)	0.04
Unknown	76(3.3)	66(5.4)	10(0.9)	<0.001
Antibiotic since admission and before CPR	1525(65.2)	758(61.7)	767(69.2)	<0.001

ICU, intensive care unit.
[a] Data are given as n (%).

Table 2
Characteristics of the 2338 carbapenem treatment (CPR) regimens according to the type of treatment initiation.[a]

Variable	Total (n=2338)	Treatment initiation		*P*-value
		Empirical (n=1229)	Bacteriological results (n=1109)	
CPR administration within 2 days of admission	726 (31.1)	448 (36.5)	278 (25.1)	<0.001
AB consultant for CPR initial prescription	861 (36.8)	401 (32.6)	460 (41.5)	<0.001
Reason of initial CPR choice				
Local recommendations	89 (3.8)	76 (6.2)	13 (1.2)	<0.001
Severe sepsis	820 (35.1)	597 (48.6)	223 (20.1)	<0.001
Risk of ESC resistance	414 (17.7)	414 (33.7)	–	–
AST results	792 (33.9)	–	792 (71.4)	–
Others	87 (3.7)	51 (4.1)	36 (3.2)	–
No reason mentioned	136 (5.8)	91 (7.4)	45 (4.1)	–
CPR duration				
0–3 days	538 (23.0)	416 (33.8)	122 (11.0)	<0.001
4–7 days	626 (26.8)	320 (26.1)	306 (27.6)	0.40
8–10 days	439 (18.8)	188 (15.3)	251 (22.6)	<0.001
>10 days	735 (31.4)	305 (24.8)	430 (38.8)	<0.001
Reason of CPR cessation				
Scheduled end of treatment	1162 (49.7)	456 (37.1)	706 (63.7)	<0.001
De-escalation	352 (15.1)	283 (23.0)	69 (6.2)	<0.001
Death	188 (8.0)	130 (10.6)	58 (5.2)	<0.001
Others	472 (20.2)	280 (22.8)	192 (17.3)	0.001
Unknown	164 (7.0)	80 (6.5)	84 (7.6)	0.31
Other antibiotics combined with CPR				
All antibiotics	1643 (70.3)	921 (74.9)	722 (65.1)	<0.001
Only antibiotics active against GNB	1398 (59.8)	760 (61.8)	638 (57.5)	0.03
Aminoglycosides	932/1643 (56.7)	499/921 (54.2)	433/722 (60.0)	0.02
Fluoroquinolones	431/1643 (26.2)	261/921 (28.3)	170/722 (23.6)	0.03

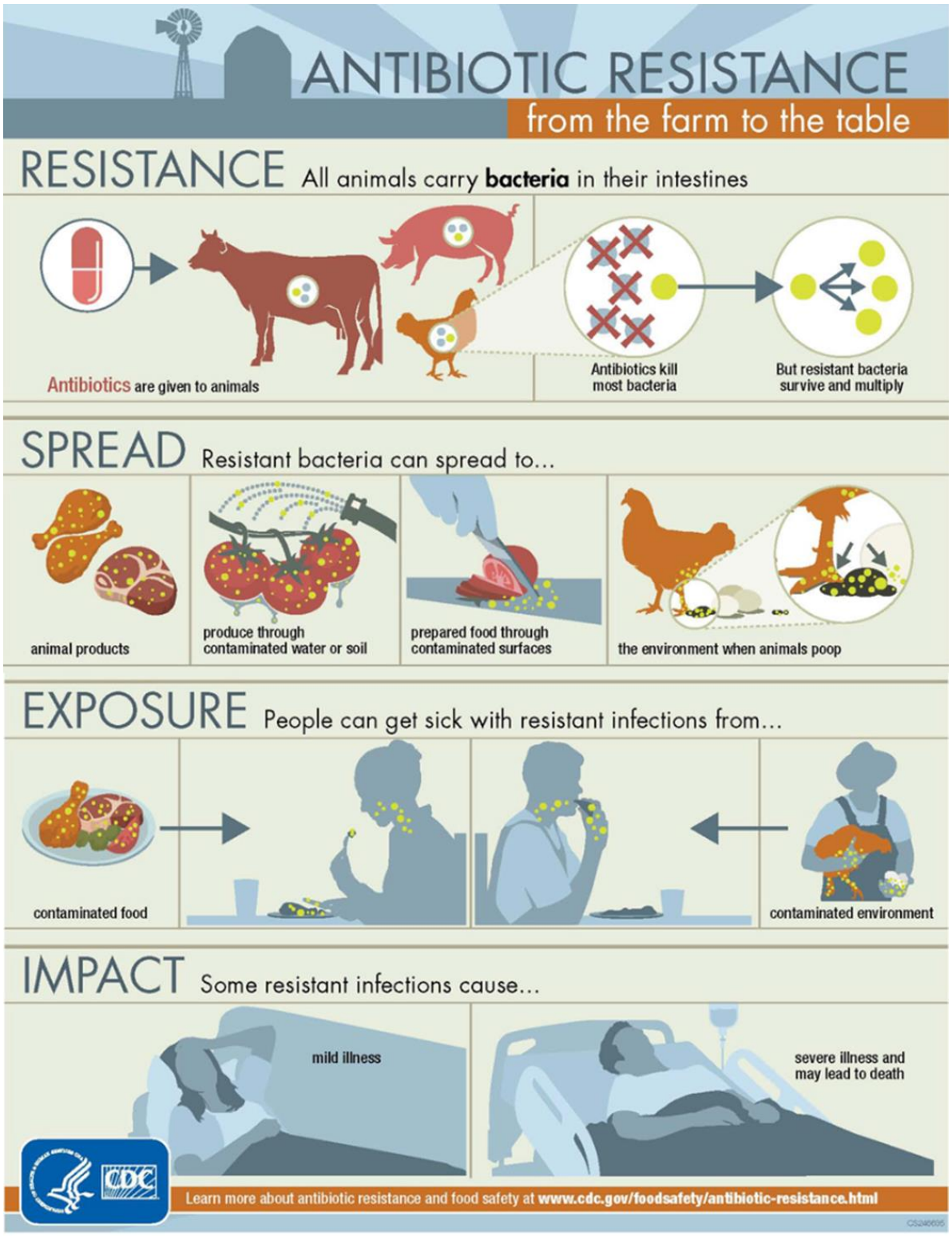
AB, antibiotic specialist; ESC, extended-spectrum cephalosporin; AST, antibiotic susceptibility test; GNB, Gram-negative bacilli.
[a] Data are given as n (%).

Table 3
Bacteriological results for the 2338 patients treated by carbapenems according to the type of treatment initiation.[a]

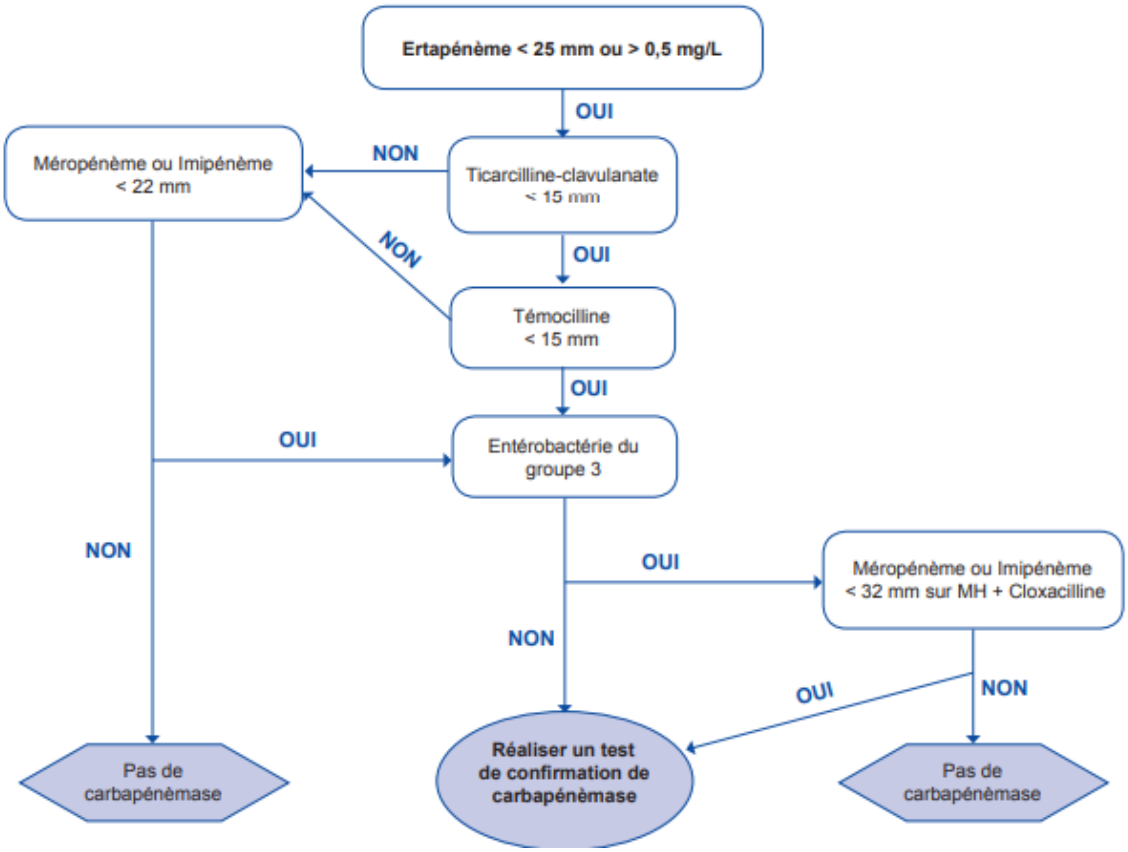
Variable	Total (n = 2338)	Treatment initiation	
		Empirical (n = 1229)	Bacteriological results (n = 1109)
At least one sample drawn	2130 (91.1)	1021 (83.1)	1109 (100)
Sterile samples	385 (16.5)	385 (31.3)	–
Positive sample	1745 (74.6)	636 (51.7)	1109 (100)
Polymicrobial samples	480 (20.5)	199 (16.2)	281 (25.3)
Sample with ≥1 GNB	1624 (69.5)	539 (43.9)	1085 (97.8)
Enterobacteriaceae	1309 (56.0)	417 (33.9)	892 (80.4)
ESBL-positive isolates	773/1309 (59.1)	166/417 (39.8)	607/892 (68.0)
Pseudomonas aeruginosa	374 (16.0)	136 (11.1)	238 (21.5)
Others	84 (3.6)	49 (4.0)	35 (3.2)
GNB susceptible to:			
ESC or TZP (n = 1422)	544/1422 (38.3)	311/500 (62.2)	233/922 (25.3)
Fluoroquinolones (n = 1552)	553/1552 (35.6)	263/512 (51.4)	290/1040 (27.9)
β-Lactams or fluoroquinolones (n = 1437)	762/1437 (53.0)	365/504 (72.4)	397/933 (42.6)
Gentamicin or amikacin (n = 1554)	1342/1554 (86.4)	450/507 (88.8)	892/1047 (85.2)

GNB, Gram-negative bacilli; ESBL, extended-spectrum β-lactamase; ESC, extended-spectrum cephalosporin; TZP, piperacillin/tazobactam.
[a] Data are given as n (%).

Annexe 3 : Infographie ECDC – Transmission de l'antibiorésistance [100]



Annexe 4 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes d'après les recommandations CASFM [135]



BIBLIOGRAPHIE

1. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. [Internet]. 2015 [cite 12 Mai 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf

2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 836 p.

3. Prescott LM, Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. Microbiologie. De Boeck Superieur; 2018. 1122 p.

4. Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. EMC - Maladies Infectieuses. août 2004;1(3):129-202

5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Introduction to Pathogens. Molecular Biology of the Cell 4th edition [Internet]. 2002 [cité 29 janv 2019]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26917/

6. Peterson JW. Bacterial Pathogenesis. In: Baron S, éditeur. Medical Microbiology [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/

7. Gibaud S, Jaouen G. Arsenic-Based Drugs: From Fowler's Solution to Modern Anticancer Chemotherapy. In: Jaouen G, Metzler-Nolte N, éditeurs. Medicinal Organometallic Chemistry [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 17 févr 2019]. p. 1-20. (Topics in Organometallic Chemistry). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-13185-1_1

8. Williams K. The introduction of "chemotherapy" using arsphenamine - the first magic bullet. JRSM. 2009 Aug 1;102(8):343–8.

9. Julien P. E. Duchesne, précurseur négligé de l'antibiothérapie : Jean Pouillard, « Une découverte oubliée : la thèse de médecine du docteur Ernest Duchesne (1874-1912) », in Hist. Sci. Méd., t. XXXVI, n° 1, 2002. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2002;90(335):523-4.

10. Brezinski C. Histoires de sciences: inventions, découvertes et savants. Paris: L'Harmattan; 2006. 278 p. (Acteurs de la science).

11. Notter A. [The difficulties of industrializing penicillin (1928-1942) (Alexander Fleming, Howard Florey, Ernst Boris Chain)]. Hist Sci Med. 1991;25(1):31-8.

12. Demoré B, Grare M, Duval R. Chapitre 42 - Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 755-789

13. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. july 2005;56(1):20-51.

14. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Jan;14 Suppl 1:82–9.

15. Neu HC, Gootz TD. Antimicrobial Chemotherapy. In: Baron S, éditeur. Medical Microbiology [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7986/

16. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks.Nat Rev Microbiol. june 2010;8(6):423-35.

17.[17] Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. Mayo Clin Proc. feb 2011;86(2):156-67.

18. BEH n°42-43/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil. 2012 [cité 2 mars 2019]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012

19. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information

20. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 / 2015 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012

21. Maugat S, Berger-Carbonne A *et al.* Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! [Internet]. 2018. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-france-une-infection-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve

22. Maugat S, Berger-Carbonne A. Antibiotiques et résistance bactérienne: une menace mondiale, des conséquences individuelles [Internet]. Novembre 2019 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-

antibiotiques/documents/rapport-synthese/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles

23. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information

24. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé, résultats 2018. Partie 1 – consommation d'antibiotiques [Internet]. 2019 [cité 2 Janvier 2020]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/surveillance-de-l-antibioresistance-en-etablissement-de-sante-resultats-2018.-partie-1-consommation-d-antibiotiques

25. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. Pharmacy and Therapeutics. apr 2015;40(4):277.

26. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. Nat Rev Drug Discov. may 2013;12(5):371-87

27. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res. déc 2005;36(6):697-705.

28. Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier lauréats du prix Nobel de médecine 2008 [Internet]. Institut Pasteur. 2013 [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/francoise-barre-sinoussi-luc-montagnier-laureats-du-prix-nobel-medecine-2008

29. Coates ARM, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? Br J Pharmacol. may 2011;163(1):184-94.

30. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. nov 2011;55(11):4943-60.

31. Hammond ML. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. J Antimicrob Chemother. june 2004;53 Suppl 2:ii7-9.

32. Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. 1 sept 2009;18:S199-208.

33. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B, pour la commission des anti-infectieux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. /data/revues/12945501/v12i4/S1294550110000853/ [Internet]. 27 dec 2010 [cité 12 nov 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/277393

34. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux MC, Boselli E. Carbapenems. J Chemother. feb 2013;25(1):1-17.

35. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007;67(7):1027-52.

36. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect. feb 2014;44(2):51-6.

37. Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. Clin Pharmacokinet. sept 2000;39(3):185-201.

38. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. Biochem Pharmacol. march 2006;71(7):1085-95.

39. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? /data/revues/22106545/v13i2/S2210654511000299/ [Internet]. 2 juin 2011 [cité 12 nov 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/293790

40. Résumé des caractéristiques du produit - TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69552232&typedoc=R

41. Résumé des caractéristiques du produit - MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67353986&typedoc=R

42. Fiche info - INVANZ 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65077051

43. Lakhal K, Lortat-Jacob B, Neukirch C, Pajot O, Wolff M. Safe Use of Meropenem in a Patient with a Possible Nonimmediate Allergy to Imipenem. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2007;27(9):1334-8.

44. Robert J, Pean Y, Varon E, Bru J-P, Bedos J-P, Bertrand X, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Apr 2012;67(4):1020-6.

45. HCSP. Prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 févr [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162

46. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/

47. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. Advanced Drug Delivery Reviews. 30 nov 2014;78:3-13.

48. Saga T, Yamaguchi K. History of antimicrobial agents and resistant bacteria. JMAJ. 2009;52(2):103–108.

49. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiol Mol Biol Rev. sept 2010;74(3):417-33.

50. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. dec 2004;10(12 Suppl):S122-129.

51. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques

52. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina (Kaunas). 2011;47(3):137-46.

53. Kostyanev T, Can F. Chapter 1 - The Global Crisis of Antimicrobial Resistance. In: Pulcini C, Ergönül Ö, Can F, Beović B, éditeurs. Antimicrobial Stewardship [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 6 mars 2019]. p. 3-12. (Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases). Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104774000015

54. Coculescu B. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. J Med Life. 15 apr 2009;2(2):114-23.

55. Gibaud S, Jaouen G. Arsenic-Based Drugs: From Fowler's Solution to Modern Anticancer Chemotherapy. In: Jaouen G, Metzler-Nolte N, éditeurs. Medicinal Organometallic Chemistry [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 17 févr 2019]. p. 1-20. (Topics in Organometallic Chemistry). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-13185-1_1

56. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. Mach 2010;54(3):969-76.

57. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 16 may 1980;289(1036):321-31.

58. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Annals of Intensive Care. Aug 2015;5(1):21.

59. Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β-Lactamase Inhibitors: a Therapeutic Renaissance in an MDR World. Antimicrob Agents Chemother. apr 2014;58(4):1835-46

60. Fiche info - ZAVICEFTA 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69979273

61. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? CMAJ. feb 2009;180(4):408-15.

62. Ström Hallenberg G, Börjesson S, Sokerya S, Sothyra T, Magnusson U. Detection of mcr-Mediated Colistin Resistance in Escherichia coli Isolates from Pigs in Small-Scale Farms in Cambodia. Antimicrob Agents Chemother. March 2019;63(3).

63. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. Clin Infect Dis. dec 2009;49(11):1749-55.

64. Jehl F, Chabaud A, Grillon A. L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? Journal des Anti-infectieux. dec 2015;17(4):125-39.

65. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. march 2012;18(3):268-81.

66. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2017.[Internet] Octobre 2019. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/publications/#tabs

67. Mission Spares. Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018 Mission nationale Spares. Données 2018 du réseau BMR-Raisin. [Internet] Novembre 2019. [cité 22 Fev 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/bacteries-multiresistantes-en-etablissements-de-sante-en-2018-mission-nationale-spares-novembre-2019.-donnees-2018-du-reseau-bmr-raisin

68. Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. Biomed Res Int [Internet]. March 2018 [cité 24 mars 2019];2018. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892270/

69. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010: annual report of the European Antimicrobial Resistence Surveillance Network (EARS-Net). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2011.

70. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2018: annual report of the European Antimicrobial Resistence Surveillance Network (EARS-Net). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2019.

71. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence. Nature Reviews Microbiology. feb 2018;16(2):91-102.

72. Andremont A. Commensal flora may play a key role in spreading antibiotic resistance. ASM News2003;69:601-7.

73. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. Antimicrob Agents Chemother. Mar 2013; 57(3): 1488–95.

74. Choudhury R, Panda S, Singh DV. Emergence and dissemination of antibiotic resistance: a global problem. Indian J Med Microbiol. dec 2012;30(4):384-90.

75. Schwaiger K, Harms KS, Bischoff M, Preikschat P, Mölle G, Bauer-Unkauf I, et al. Insusceptibility to disinfectants in bacteria from animals, food and humans-is there a link to antimicrobial resistance? Front Microbiol. 2014;5:88-88.

76. Nordmann P, Dortet L, Poirel L.Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! Trends Mol. Med., 2012, 18, 263-272.

77. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Carbapénèmases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? Path Biol. 2010; 58: 39–45.

78. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. sept 2013;13(9):785-96.

79. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- -Lactamases: the Quiet before the Storm? Clin. Microbiol. Rev., 2005, 18, 306-325

80. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? Lancet Infect. Dis., 2011, 11, 381-393.

81. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 147-151.

82. Patel G, Bonomo RA. Stormy waters ahead: global emergence of carbapenemases. *Front. Microbiol.*, 2013, 4, 48.

83. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother., 1999, 43, 1584-1590.

84. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, Nordmann P. 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., 2000, 44, 891-897.

85. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerging Infect Dis. oct 2011;17(10):1791-8.

86. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob. Agents Chemother., 2009, 53, 5046-5054.

87. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? Clin. Microbiol. Infect., 2010, 16, 1699–1701

88. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol., 2011, 19, 588-95

89. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

90. Vaux S. BEH n°31-32/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil. 2012 [cité 24 mars 2019]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-31-32-2012

91. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant acinetobacter. J Glob Infect Dis. sept 2010;2(3):291-304.

92. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global Challenge of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. oct 2007;51(10):3471-84.

93. Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques. Rapport 2018 d'activité [Internet]. 2019 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/Rapport_CNR_2018v1.pdf

94. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017 / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-

nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2017

95. Bertrand X, Slekovec C, Cholley P, Talon D. Épidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa. Revue Francophone des Laboratoires, Elsevier, 2011, pp.33-8.

96. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo JD. Infections à Pseudomonas aeruginosa. EMC - Maladies infectieuses 2013;10(1):1-18

97. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a liver transplant centre in France, 2003-2004. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. nov 2010;15(46).

98. Episodes impliquant des EPC en France. Situation épidémiologique du 31 décembre 2016 / Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-EPC-en-France.-Situation-epidemiologique-du-31-decembre-2016

99. CISS H. La face cachée de l'antibiorésistance. Collectif interassociatif sur la santé ; 2016

100. Antibiotic Resistance from the Farm to the Table | Food Safety | CDC [Internet]. 2018 [Cité 30 mars 2019]. Disponible sur : https://www.cdc.gov/foodsafety/challenges/from-farm-to-table.html

101. Mills MC, Lee J. The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: Evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale. Environmental Pollution. Dec 2019;255:113143.

102. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2009 [Cité 21 janv 2019]. Disponible sur : http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdcemea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react

103. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. Rev Antimicrob Resist. 2014. [Cité 21 janv 2018] ; Disponible sur : https://amr-review.org/

104. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. [Cité 21 janv 2018]. Disponible sur : https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr

105. OMS | Un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. WHO. [Cité 6 avr 2019]. Disponible sur : http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/fr/

106. DGS_Céline.M. Lutte et prévention en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france

107. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a liver transplant centre in France, 2003-2004. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. Nov 2010;15(46).

108. Historique de la certification [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_978601/fr/historique-de-la-certification

109. Décision n°2014.0057/DC/SDC du 12 mars 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du « Manuel de certification des établissements de santé V2010 – Janvier 2014 » [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1732471/fr/decision-n2014-0057/dc/sdc-du-12-mars-2014-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-du-manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-janvier-2014

110. OMEDIT Ile de France - CAQES : un nouveau contrat dès 2018 ! [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/caqes/

111. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - Fiche descriptive de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive_-_icatb.pdf

112. Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports - Modalité de calcul et de classement de l'indicateur composite du bon usage des antibiotiques (ICATB) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_technique_icatb.pdf

113. Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Instruction n° DGOS/PF2/2012/286 du 16 juillet 2012 complétant la circulaire n° DGOS/PF2/2012/134 du 27 Mars 2012 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2011 et modifiant son annexe 4. [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/12_286t0.pdf.

114. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. oct 2005;(4):CD003543

115. Haute Autorité de Santé - Déclinaison régionale de la lutte contre les résistances bactériennes dans les établissements de santé. Les outils de la HAS. [Internet]. [Cité 30 mars 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Outils_de_la_HAS_pour_la_declinaison_regionale_de_la_lutte_contre_l_antibioresistance_dans_les_etablissements_de_sante.pdf

116. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist—a UK perspective. J Hosp Infect. Feb 2003;53(2):85-90.

117. Haute Autorité de Santé - Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante

118. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. Clin Microbiol Rev. oct 2005;18(4):638-56

119. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm

120. Etienne P, Pulcini C, Broferio P et al. Audit de prescription antibiotique au sein de deux hôpitaux de la communauté Inter-Hospitalière PACA-Est. Journée nationale d'infectiologie, Marseille 2008.

121. MALDI-TOF déshabille toutes les bactéries [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 janv 2020]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/maldi-tof-deshabille-toutes-bacteries

122. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited postprescription antibiotic review in surgical and médical wards : a randomized controlled trial. Clinical Microbiology and infection. 2013; 19(2): 91-7.

123. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. may 2009;53(5):1983-6.

124. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of Pseudomonas aeruginosa isolates in the ICU | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://academic.oup.com/jac/article/72/11/3187/4065276

125. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques. dec 2010;12(4):183-9.

126. Haute Autorité de Santé - Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives

127. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25(3):450-70.

128. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med 2007;35(8):1888-95

129. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(4):1306-11.

130. Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Infect Dis 2017;49(5):396- 404.

131. Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society, Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, et al. Management of adults with hospital acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2016;63(5):e61-e111

132. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesth Crit Care Pain Med 2017

133. Cabrolier N, Lafolie J, Bertrand X. Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à Pseudomonas aeruginosa. Journal des Anti- infectieux 16.1 (2014): 8-12.

134. CASFM / EUCAST V2.0 Mai 2019 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/2019/05/06/casfm-eucast-2019-v2/

135. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-Driven β-Lactam Resistance Mechanisms among Contemporary Ceftazidime-Nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa Isolates from U.S. Hospitals. Antimicrob Agents Chemother. nov 2014;58(11):6844-50.

136. Jorgensen S, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Simon S, et al. 2384. Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections Treated With Ceftolozane–Tazobactam: Impact of Delayed Initiation. Open Forum Infect Dis. nov 2018;5(Suppl 1):S710-1.

137.Haute Autorité de Santé - VABOREM [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem

138. Haute Autorité de Santé - VABOREM [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem

139. Haute Autorité de Santé - ZERBAXA [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/en/zerbaxa

140. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 july [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372

141. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2012; 18:439-448

142. Healthcare Facilities | CRE| HAI | CDC [Internet]. 2020 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html

143. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcoone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan, Petrosillo N, Rodriguez-Bano J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 1:1-55.

Vu, Le Président du Jury,

Jean-Michel ROBERT

Vu, Le Directeur de Thèse,

Nathalie CAROFF

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance 2020**

Nom - Prénoms : TERTRAIS Constance

Titre de la thèse :
Antibiorésistance : La guerre est déclarée !
Pour un meilleur usage des carbapénèmes

Résumé de la thèse :

L'antibiorésistance représente un enjeu majeur de santé publique au niveau national mais également mondial. En France, en 2015, on dénombrait 158 000 infections dues à des bactéries multirésistantes responsables de 12 500 décès par an. Pour lutter contre ces bactéries multi-résistantes, les cliniciens ont largement utilisé les carbapénèmes, une classe d'antibiotiques à large spectre possédant une bonne stabilité vis-à-vis des β-lactamases. Cependant, certaines bactéries à Gram négatif, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et les entérobactéries, sont capables de s'adapter et de développer divers mécanismes de résistance, notamment enzymatiques, pour échapper à l'activité des carbapénèmes.

Face à cette problématique, les autorités de santé ont mis en place des plans nationaux concernant le bon usage des antibiotiques et la prise en charge des patients, visant à limiter l'émergence de bactéries résistantes.

Les dernières recommandations publiées par l'HAS en Mai 2019 sont spécifiques à l'utilisation des carbapénèmes. L'objectif est de limiter l'utilisation de cette classe thérapeutique à des indications très précises, qui combinent des facteurs de gravité et l'absence d'alternative.

Au-delà du bon usage des carbapénèmes, il est impératif de mettre en place des mesures de surveillance de ces résistances pour limiter leur diffusion. Ainsi, le dépistage des patients à risque de colonisation ou d'infection est préconisé par le haut conseil de la santé publique.

MOTS CLÉS *(6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)*

ANTIBIORESISTANCE ; CARBAPENEMES ; PSEUDOMONAS AERUGINOSA ; ENTEROBACTERIE ; RECOMMANDATIONS ; BON USAGE

JURY

PRÉSIDENT : Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique

ASSESSEURS :

- Mme Nathalie CAROFF, PU de Bactériologie
- Dominique NAVAS HOUSSAIS, MCU-PH de Santé Publique - Pharmacie Clinique
- Laura MENNEZEIN, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur : Constance Tertrais
22 rue Harouys
44000 Nantes