

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mardi 28 octobre 2025
Par M. LIEBART Martin

Place de la décolonisation digestive
des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases
dans la prévention de leur diffusion.

Membres du jury :

Président : FOLIGNÉ Benoît, Enseignant-chercheur bactériologie, virologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HENOUN LOUKILI Noureddine, Praticien hygiéniste, Chef de service de l'ULIN - CHU de Lille

Assesseur : GAILLOT Olivier, Biologiste au Pôle de Biologie Pathologie Génétique - CHU de Lille

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaines	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86

M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bio inorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN VELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

A mon directeur de thèse, **Docteur HENOUN LOUKILI Noureddine**, dont je suis reconnaissant pour son accompagnement, sa disponibilité, son encadrement et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Au Président du jury, **Docteur FOLIGNÉ Benoît**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette soutenance.

Au membre du jury, **Docteur GAILLOT Olivier**, que je remercie sincèrement pour le temps accordé à l'examen de ce travail et pour sa présence à cette soutenance.

A mes parents, **Catherine et Bruno**, merci pour votre soutien indéfectible et les valeurs que vous m'avez transmises depuis toujours. Votre présence à mes côtés, dans les moments faciles comme dans les plus difficiles, a été un pilier essentiel aussi bien tout au long de mes études que dans ma vie.

A ma sœur, **Pauline**, merci d'être à mes côtés depuis mon enfance. Notre relation, qui a alterné entre chamailleries lorsque nous étions plus jeunes et complicité profonde aujourd'hui, m'a toujours rapproché de toi. Tu as été et restes une présence réconfortante et précieuse, et je suis profondément reconnaissant de t'avoir dans ma vie.

A **Héloïse**, merci d'être à mes côtés chaque jour. Ta patience et ton soutien ont été des repères précieux tout au long de ces études. Malgré ton amour à chipoter, ta présence m'apporte joie et sérénité, et je suis profondément reconnaissant de pouvoir partager ma vie avec toi. Merci pour tout ce que tu es et tout ce que tu m'apportes.

A toute ma famille, ainsi qu'à mes grands-parents, **Marcelle, Auguste, Agnès et Claude**, dont certains nous ont malheureusement quittés, je veux dire combien je suis reconnaissant pour leur amour et leur soutien tout au long de ma vie. Je suis certain qu'ils seraient fiers de pouvoir partager ce moment avec moi. Leurs présences, même dans mes souvenirs, m'ont guidé et je chéris profondément tous les instants passés avec eux.

A mes amis de la fac, **Maxime, Matthieu, Maxence, Mani** mais aussi à **Anne, Maxence, Sara, Térence, Mathilde, Remi Marine et Jeremy**, merci pour tous les moments partagés, entre travail acharné, fous rires et soirées inoubliables. Votre amitié a rendu ces longues années plus légères et mémorables, et je suis reconnaissant d'avoir pu vivre ces expériences avec vous   mes côtés.

A mes amis d'enfance, **Ludovic, Sarah, Aurélien, Nam, Juline, Charly, Robex, Kim, Alex, Lior, Loïc, Lucie, Léo et Marc**, merci pour votre présence tout au long de ma vie. Les souvenirs partagés, les aventures, les rires et les moments complices ont toujours été un soutien précieux. Je suis profondément reconnaissant de pouvoir compter sur vous et de garder ces liens uniques malgré le temps et la distance.

Liste des abréviations :

AmpC : adénosine monophosphate cyclique

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

BHRe : bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergents

BMR : bactérie multi résistante

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

CASFM : comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

CME : commission médicale d'établissement

DD : décolonisation digestive

DDS : décolonisation digestive sélective

BLSE : β -lactamases à spectre étendu

ECDC : *European centre for disease prevention and control*

ECR : essai clinique randomisé

EOH : équipe opérationnelle d'hygiène

EPC : entérobactérie productrice de carbapénémases

ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides

ERV : entérocoque résistant à la vancomycine

ESCMID : *European society of clinical microbiology and infectious diseases*

EUCAST : *European committee on antimicrobial susceptibility testing*

EUCIC : *European committee on infection control*

EuSCAPE : *European survey of carbapenemase-producing enterobacteriaceae*

HCSP : haut conseil de la santé publique

ICD : infection à *clostridium difficile*

IMP : imipenemase

KPC : *klebsiellia pneumoniae* carbapamenase

MBL : métallob β lactamase

MDRO : *multidrug resistant organism*

NDM : New Delhi metallo- β -lactamase

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

OXA : oxacillinase

PC(C) : précaution complémentaire (contact)

PCR : *polymerase chain reaction*

PLP : protéines de liaison des pénicillines

PS : précaution standard

PUI : pharmacie à usage intérieur

RR : risque relatif

SARM : *staphylococcus aureus* résistant à la m \acute ticilline

TMF : transplantation de microbiote f \acute cale

VIM : *Verona integron-encoded* metallo- β -lactamase

Liste des figures :

Figure 1 : Structure de base des bêta-lactamines (6).....	34
Figure 2 : Mécanismes de transmission verticale et horizontale chez les bactéries. (22)	42
Figure 3 : Représentation schématique de la co-mobilisation entre deux bactéries. (26)	44
Figure 4 : Structure de FETCROJA® (céfidérol) . (41)	55
Figure 5 : Structure de ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam) (44).	56
Figure 6 : Structure de RECARBRIO® (imipénème/ cilastatine/ relebactam). (48) ..	58
Figure 7 : Structure de VABOREM® (méro-pénème/vaborbactam) (52)	60
Figure 8 : Logigramme de repérage des souches pouvant produire des carbapaménases (37).....	67
Figure 9 : Affectation géographique mondiale de <i>bla_{KPC}</i> en 2014 (62).....	69
Figure 10 : Affectation géographique mondiale de <i>bla_{NDM}</i> en 2014 (62)	70
Figure 11 : Affectation géographique mondiale de <i>bla_{OXA-48}</i> en 2014. (62).....	71
Figure 12 : Répartition mondiale des EPC en 2017. (69)	72
Figure 13 : Distribution géographique des EPC par mécanisme de résistance, basé sur l'auto-évaluation par des experts nationaux, mai 2015 (72)	74
Figure 14 : Situation épidémiologique des EPC, évaluation des experts nationaux dans les pays européens, juillet 2018 (72).	76
Figure 15 : Répartition géographique d'isolats reçus au Centre national de référence internationale française pour OXA-48-like-, NDM-, VIM-, KPC-, IMP- , France, 2012- 2014 (78)	79
Figure 16 : Distribution des variantes OXA-48 entre OXA-48-like carbapénémases par année, France, 2012-2014 (78).....	81
Figure 17 : Répartition des souches d'entérobactéries entre 2012 et 2020, France (1).....	83
Figure 18 : Distribution des carbapénémases identifiées au CNR en 2020, France (1).....	84
Figure 19 : Évolution par espèces du nombre de souches reçues au CNR, de KPC, OXA-48-like, NDM et VIM (2012 à 2020, France) (1).....	84
Figure 20 : Variants d'OXA-48-like et de NDM entre 2012 et 2020, France (1)	85
Figure 21 : Evolution des EPC par an, e-SIN, France, 2012 – 2023. (80)	87

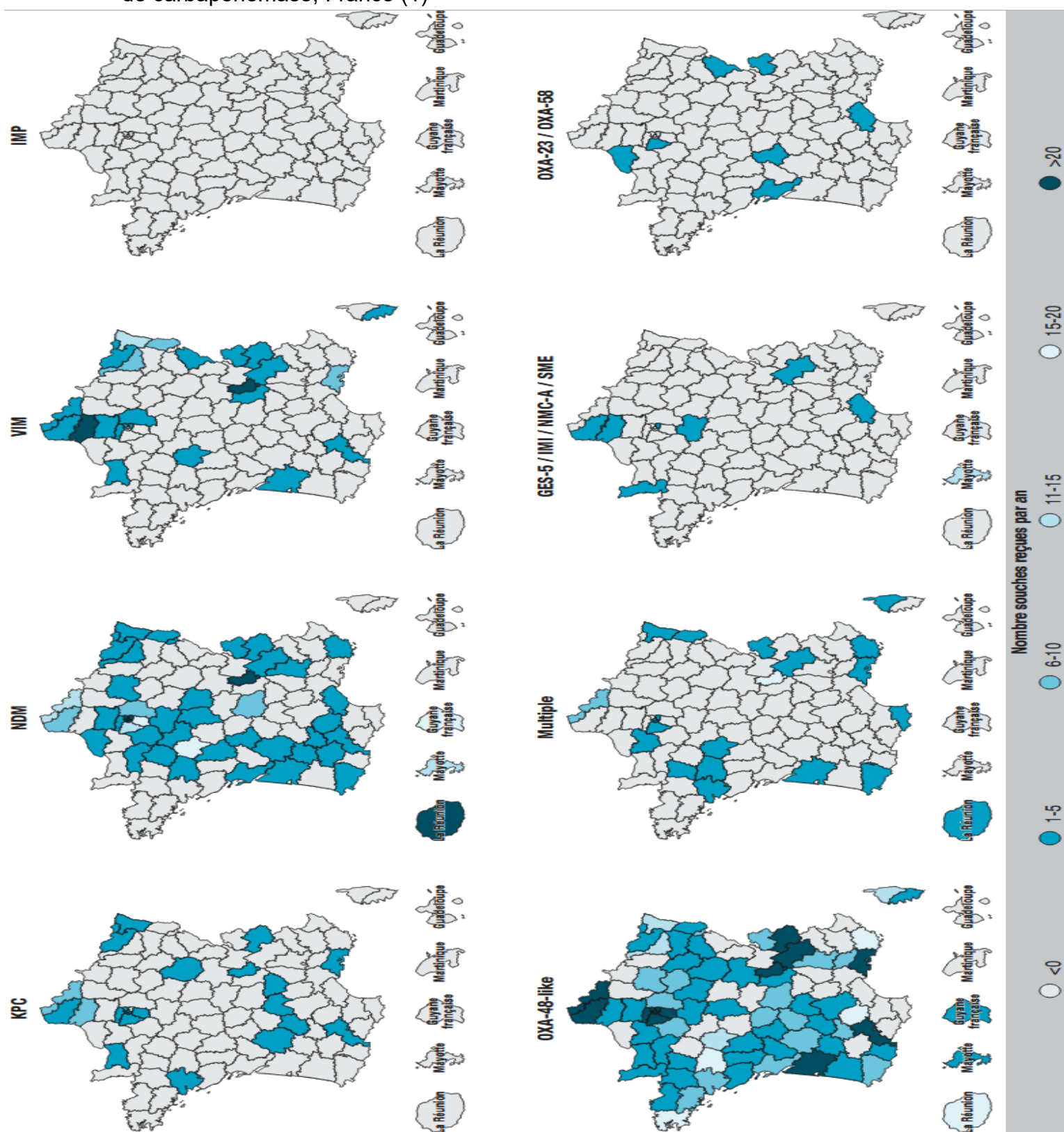
Figure 22 : Répartition EPC / ERG par région des fiches BHRe émises, e-SIN, France, 2023 (n=2699) (80).....	88
Figure 23 : Répartition des principaux micro-organismes pour les EPC, e-SIN, 2023. (80)	89
Figure 24 : Services impactés par les CI (cas isolés) et les CG (cas groupés) de BHRe, e-SIN, France, 2023 (80)	90
Figure 25 : Type de prélèvements, BHRe, e-SIN, 2023 (80).	90
Figure 26 : Provenance du patients, e-SIN, 2023 (80).	92
Figure 27 : Carte de voie décrivant les voies de diffusion des bactéries résistantes aux antimicrobiens, au sein et entre les systèmes de production agricole et alimentaire, et leurs environnements environnants. (87)	96
Figure 28 : Définition des BHRE selon le guide de 2013 du HCSP (53).....	99
Figure 29 : Effets de la thérapie de décolonisation dans les EPC à la fin de la thérapie et 1 mois après la décolonisation. (116) (128,129)	126
Figure 30 : Analyse multivariable des facteurs de risque associés à la colonisation des EPC (142)	132

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des principales carbapaménases (7).	36
Tableau 2: Classification des résistances naturelles spécifiques de genre/espèces aux antibiotiques des Entérobactérales. (37)	51
Tableau 3 : Lecture interprétative des antibiogrammes pour les Enterobacterales. (37)	53
Tableau 4 : Comparaison des stades épidémiologiques des EPC dans les pays européens, 2010-2018 (72)	75
Tableau 5 : Indicateurs de suivi de la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en soins de ville et Ehpad (84)	94
Tableau 6 : Dépistage et mesures prises pour les cas contact, e-SIN, 2023 (80)	107
Tableau 7 : Analyse des facteurs pouvant contribuer à la décolonisation. Les variables sont comparées entre les patients colonisés et décolonisés, en utilisant le test de Fisher. (115)	117
Tableau 8 : Décolonisation spontanée parmi les résidents de soins de santé (116)	119
Tableau 9 : Schéma de décolonisation et résistance aux antibiotiques de la décolonisation à partir de différentes études. (116) (128–132)	125
Tableau 10 : Résultats primaires et secondaires observés selon le groupe probiotique (symbiotic) et le groupe placebo (140)	129
Tableau 11 : Caractéristiques des différentes études dans l'efficacité des probiotiques chez les bactéries résistantes (141) (127,141–154)	130
Tableau 12 : Études sur l'utilisation de la TMF chez les patients présentant une colonisation intestinale avec des micro-organismes multirésistants. (149) (150–153,155–157)	136
Tableau 13 : Résultats de l'éradication microbiologique par caractéristiques de l'hôte et par caractéristiques de la TMF (149)	137
Tableau 14 : Aperçu des études de cohorte incluses et des rapports de cas dans la TMF (155) (142,154,156–165)	140

Liste des annexes :

Annexe 1 : Répartition géographique des souches EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase, France (1)



Annexe 2 : Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique (2)

Situation épidémiologique	PCC dès l'admission		Retard à la mise en place des PCC		Épidémie	
	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger		Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (découverte fortuite)		Au moins un cas secondaire	
Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + PCC*		Chambre individuelle avec WC + PCC		Chambre individuelle avec WC + PCC	
Porteur	<p>Selon l'analyse de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant 		<p>Selon l'analyse de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant 		<p>Trois secteurs distincts avec personnels dédiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - secteur porteurs, - secteur contact, - secteur indemnes (nouveaux admis) 	
Admissions	Poursuivies		Poursuivies		Poursuivies, entrants orientés selon statut vers secteurs porteurs, contacts ou indemnes	
Précautions d'hygiène	PS**		PS		PS dans le secteur dédié	
Patient contact	Hebdomadaires tant que le porteur est présent.		Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.		Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent.	
	Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.		Si transfert, au moins 2 dépistages hebdomadaires hors exposition. Si le 1 ^{er} dépistage est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, réaliser 3 dépistages.		Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.	
	Culture		PCR souhaitable pour le 1 ^{er} dépistage (ou à défaut culture), puis culture.		PCR ou culture	
Transfert des contacts	Possible sans restriction.		Possible après au moins un dépistage négatif des contacts présents dans l'unité.		Seulement si nécessaire et après au moins un dépistage négatif. Sans restriction après 3 dépistages négatifs hors exposition.	
Précautions d'hygiène si transfert	PS		Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition		Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition	
Réhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage		Précautions standard et pas de dépistage		PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition	
Identification informatique en cas de réadmission	Uniquement le porteur		Uniquement le porteur		Patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition et porteurs	
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent		Limités au strict nécessaire Après avis référent		Limités au strict nécessaire Après avis référent	

*PCC : Précautions complémentaires contact. **PS : précautions standard

Table des matières

Liste des abréviations :	17
Liste des figures :	19
Liste des tableaux :	21
Liste des annexes :	23
Table des matières	25
Résumé	29
Introduction	31
I. Les EPC	33
1. Définition	33
1.1 Entérobactéries	33
1.2 β -lactamines et Carbapénèmes	34
1.3 Carbapénémases	35
1.4 Carbapénémases de type KPC (Classe A)	37
1.5 Métallo-bêta-lactamases (Classe B)	38
1.6 Carbapénémases de type oxacillinases-48 (Classe D)	39
1.7 Supports génétiques des carbapaménases	40
1.7.1 Les plasmides	40
1.7.2 Les Transposons	45
1.7.3 Les intégrons	46
2. Mécanisme de résistance des EPC face aux carbapénèmes	47
2.1 Surexpression des pompes à efflux	48
2.2 Diminution de perméabilité membranaire	48
2.3 Inactivation enzymatique par des β -lactamases	48
3. Activités hydrolytiques	48
4. Antibiotiques efficaces contre les EPC	50
4.1 Diffusion en milieu gélose	50
4.2 Résistances naturelles aux antibiotiques des principales espèces bactériennes	50

4.3	Antibiotiques utilisés contre les EPC dans le milieu hospitalier	53
4.3.1	FETCROJA® (céfidérol).....	54
4.3.2	ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam).....	55
4.3.3	RECARBRIO® (imipénème/ cilastatine/ relebactam).....	57
4.3.4	VABOREM® (méro pénème/vaborbactam).....	59
5.	Méthode de détection	61
5.1	Méthodes phénotypiques.....	62
5.2	Méthodes génotypiques.....	64
5.3	Dépistage et diagnostic microbiologique dans les établissements de santé français.....	64
5.4	Antibiogrammes.....	66
II.	Epidémiologie des EPC	69
1.	Au niveau mondial	69
2.	Au niveau Européen	73
3.	Au niveau National.....	78
III.	Principes de prévention et de lutte contre leur diffusion	91
1.	Modes de transmission	91
1.1	Transmission interhumaine	91
1.2	En milieux hospitaliers	92
1.3	En milieux communautaires.....	93
1.4	En milieux agricoles, alimentaires, animaliers	95
2.	Recommandations actuelles dans les établissements hospitaliers français	98
2.1	Patients cibles à dépister dans les différentes filières de soins	99
2.2	Prévention de la transmission croisée modalités de suivi	102
2.2.1	Précaution standard (PS).....	102
2.2.2	Les précautions complémentaires « contact » (PCC)	105
2.2.3	Les précautions spécifiques « BHR »	107
2.3	Modalités de prise en charge et de suivi.....	109

IV. Place de la Décolonisation digestive dans la prévention de diffusion des EPC	113
1. Revue de la littérature	113
1.1 Décolonisation spontanée	113
1.2 Traitements médicamenteux	121
1.2.1 Les antibiotiques	121
1.2.2 Les probiotiques	128
1.3 Transplantation du microbiote fécale	134
1.4 Phagothérapie	148
V. Rôle de la pharmacie officinale et du Pharmacien dans la prévention	157
1. Antibiotiques utilisés contre les EPC	157
1.1 A l'hôpital	157
1.2 A l'officine	158
2. Le pharmacien, acteur de la prévention des antibiorésistances	158
2.1 Bon usage des antibiotiques	159
2.2 Prévention et sensibilisation	160
2.3 Coordinateur entre santé humaine, vétérinaire et environnement	161
2.4 Rôle dans la filière hospitalière	163
2.5 Surveillance et participation aux plans nationaux	164
Conclusion	167
Bibliographie	169

Résumé

La diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) est un défi majeur en santé publique en raison de leur résistance aux antibiotiques de dernier recours que sont les carbapénèmes.

Ces bactéries, telles que *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*, sont responsables d'infections nosocomiales graves, représentent une menace croissante pour la santé publique, surtout en milieu hospitalier.

La décolonisation digestive utilisée dans une stratégie de prévention, est une nouvelle approche pour réduire la transmission et l'infection par ces bactéries.

Cette thèse explore la décolonisation digestive comme méthode potentielle dans la lutte contre la propagation des EPC, en analysant ses mécanismes d'action, ses preuves d'efficacité, ses limites, ainsi que la gestion de l'antibiorésistance en règle générale, en milieu hospitalier ou en ville.

Introduction

Le phénomène de résistance aux antibiotiques, notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), constitue l'une des menaces majeures pour la santé publique mondiale du XXI^{ème} siècle, selon l'OMS, et ainsi un défi important pour la médecine moderne. Parmi les pathogènes multirésistants, on retrouve *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*, responsables d'infections sévères. En milieu hospitalier, les EPC sont problématiques par cette résistance, mais aussi par la propagation plus rapide des patients.

Ces bactéries ont acquis la capacité de produire des enzymes sur des éléments génétiques mobiles, appelées carbapénémases, qui leur confèrent une résistance accrue aux carbapénèmes, des antibiotiques utilisés comme traitement de dernier recours pour les infections bactériennes graves. Elles sont dotées aussi d'une grande diversité de supports génétiques, permettant leur transmission au-delà de la même espèce et amplifie les réactions croisées.

Des recommandations de lutte sont mises en place pour prévenir la transmission de ces pathogènes multirésistants. Plusieurs autorités sanitaires alertent et émettent des recommandations pour endiguer cette propagation, notamment le respect des précautions standards et complémentaires « contact », ainsi que le renforcement de l'observance des mesures d'hygiène. (2)

La décolonisation digestive (DD), stratégie qui consiste à réduire, voire dans certains cas, à éliminer la présence de ces micro-organismes dans l'intestin des patients colonisés, peut être considérée comme une alternative pour contrôler la diffusion de ces bactéries réduisant ainsi le potentiel de transmission à d'autres patients ou au personnel soignant.

Cette méthode repose sur l'utilisation de traitements antimicrobiens, de probiotiques ou de méthodes alternatives pour limiter le risque de transmission croisée dans les établissements de santé.

Alors que certaines études cliniques ont montré des résultats encourageants, des questions demeurent quant à l'efficacité, la durabilité de ses effets, et à la nécessité

de combiner cette stratégie avec d'autres mesures de contrôle des infections, rendant son utilisation contraignante.

L'objectif de cette thèse est d'explorer la place de la décolonisation digestive dans le cadre de la lutte contre la propagation des EPC, en synthétisant les principaux résultats et données existantes sur son efficacité, et de sa place dans les stratégies préexistantes.

Dans un premier temps, nous aborderons les caractéristiques des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases, leurs détections et les résistances.

Ensuite nous présenterons les données épidémiologiques des EPC à différentes échelles afin d'appréhender l'ampleur de la diffusion de ces bactéries.

Puis nous décrirons les principes de prévention déjà existantes, recommandées par les sociétés savantes et autorités sanitaires afin de lutter contre la diffusion, et par la suite, la place de la décolonisation digestive dans cette arsenal thérapeutique, à travers la revue scientifique.

Enfin nous discuterons sur le potentiel rôle du pharmacien de ville dans la prévention des EPC et à l'éducation thérapeutique du patient face à cet enjeu majeur de santé publique.

I. Les EPC

1. Définition

1.1 Entérobactéries

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) appartiennent à l'ordre des entérobacterales, comprenant sept familles, dont celle des *Enterobacteriaceae*, qui rassemble 33 genres et de nombreuses espèces (3).

Elles constituent une famille de bacilles à Gram négatif, non sporulés, capables de vivre en milieu aérobie ou anaérobie facultatif (4).

Ces bactéries sont largement présentes dans l'environnement, notamment dans le sol, l'eau et les organismes vivants. Chez l'homme et les animaux, elles colonisent principalement l'intestin—d'où leur nom dérivé du grec "*entero*"—et incluent des espèces commensales du tube digestif.

On retrouve parmi les entérobactéries, le genre *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, ou encore *Yersinia*, certaines pouvant être pathogène pour l'Homme (ex : *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Enterobacter cloacae* ...).

Elles sont réparties en plusieurs groupes en fonction de leur résistance naturelle aux β -lactamines, liée à la présence de gènes codant pour divers types de β -lactamases (5) :

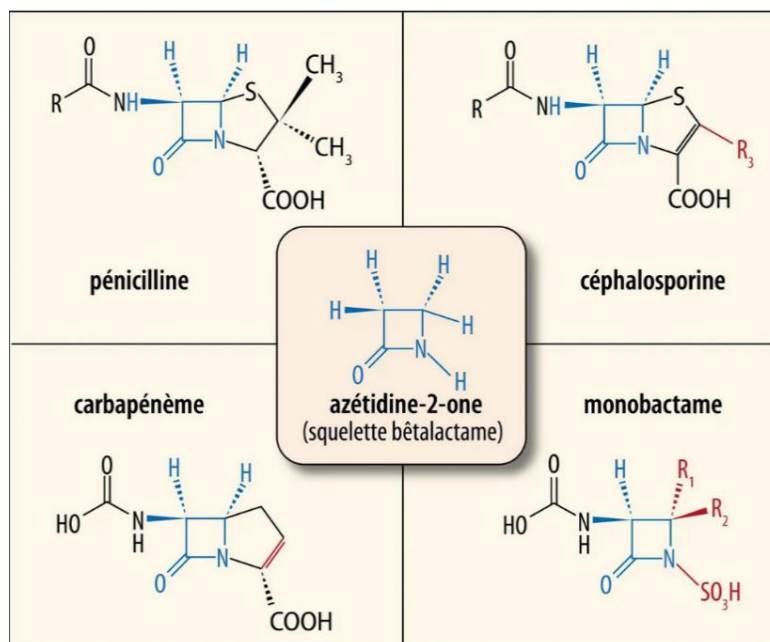
- Groupe 0 : Aucun gène codant une β -lactamase (ex : *Salmonella spp*).
- Groupe 1 : Céphalosporinase non exprimée (ex : *E. coli*).
- Groupe 2 : Pénicillinase de bas niveau (ex : *Klebsiella pneumoniae*).
- Groupe 3 : Céphalosporinase (ex : *E. cloacae*).
- Groupe 4 : Pénicillinase et Céphalosporinase (ex : *Yersinia enterocolitica*).
- Groupe 5 : Céfuroximase (ex : *Proteus vulgaris*).
- Groupe 6 : β -lactamase à spectre étendu (ex : *Kluyvera spp.*).

1.2 β -lactamines et Carbapénèmes

Les β -lactamines forment une large classe d'antibiotiques qui regroupent principalement les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de β -lactamase. Ces molécules ciblent la paroi bactérienne, plus précisément le peptidoglycane en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP), grâce à leur analogie structurale avec le dipeptide D-Ala-D-Ala. Elles agissent en inhibant de manière compétitive les transpeptidases et carboxypeptidases, des enzymes impliquées dans la synthèse et la modification du peptidoglycane.

Les β -lactamines se distinguent par la présence d'un cycle β -lactame (*azétidine-2-one*), qui constitue le pharmacophore essentiel responsable de l'activité antibactérienne (6). Les modifications chimiques apportées à la chaîne latérale, qu'elle soit d'origine naturelle ou introduite par synthèse, permettent d'ajuster les propriétés pharmacocinétiques, la stabilité vis-à-vis des β -lactamases et le spectre d'activité de la molécule. (**Figure 1**)

Figure 1 : Structure de base des bêta-lactamines (6).



Les carbapénèmes sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques issus de la thiénamycine, un composé extrait de *Streptomyces cattleya*. Appartenant à la famille des β -lactamines, ils se distinguent par la présence d'un noyau pénème et par la substitution d'un atome de soufre par un atome de carbone. Cette particularité structurale leur confère une affinité plus forte pour les PLP renforçant ainsi leur efficacité antibactérienne.

Les différents carbapénèmes possèdent des spectres d'activité similaires. Ils sont globalement efficaces contre les bactéries à Gram positif, à l'exception de certaines souches de staphylocoques et d'entérocoques résistants. Les entérobactéries présentent une sensibilité variable à ces antibiotiques, selon les espèces. Bien que leur large spectre d'action leur permette d'éliminer des bactéries ayant acquis des résistances aux β -lactamines, leur usage intensif a favorisé l'émergence de souches résistantes.

1.3 Carbapénémases

Les carbapénémases, produites par les EPC, sont des β -lactamases, enzymes hydrolysant le cycle β -lactame. Cette hydrolyse conduit à l'ouverture du cycle qui ne peut plus interagir avec la cible. Elles inactivent les carbapénèmes en hydrolysant le cycle bêtalactamine conduisant ainsi à la résistance des EPC à cette classe d'antibiotique, souvent utilisés en dernier recours pour traiter des infections bactériennes graves.

La production de carbapénémases confère ainsi aux bactéries une résistance accrue aux carbapénèmes et à d'autres classes d'antibiotiques, rendant les infections qu'elles provoquent particulièrement difficiles à traiter.

Il existe plusieurs familles de β -lactamases, ce qui a conduit à l'élaboration de différentes classifications. (7) **(Tableau 1)**

La nomenclature des β -lactamases repose d'abord sur les séquences d'acides aminés, selon la classification d'Ambler, qui divise ces enzymes en quatre grandes classes, de A à D. Un autre système de classification, proposé initialement par

Richmond et Sykes, classe les β -lactamases en fonction de leurs caractéristiques fonctionnelles. Par ailleurs, Bush, Jacoby et Medeiros ont développé une classification fonctionnelle des β -lactamases majeures, basée sur les profils d'activité des substrats et des inhibiteurs. Ce système permet d'identifier facilement les enzymes et leur phénotype.

Tableau 1 : Classification des principales carbapaménases (7).

Ambler Structural Class	Bush-Jacoby group	Enzyme name	Resistance profile	Examples	Examples of active antimicrobial agents	Common bacterial species involved
A	2f	Serine carbapenemase	Carbapenems, cephalosporins, aztreonam	KPC, GES, SME-1	Ceftazadime-avibactam mipenem-relebactam eropenem-vaborbactam cefidercol	KPC: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
B	3a	Metallo-beta lactamase	All beta-lactams except aztreonam	IMP, NDM, VIM, IND	Cefidercol [^]	NDM: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> VIM: <i>K. pneumoniae</i>
D	2df	Carbapenemase	Penicillins (variable hydrolysis)	OXA	Cefidercol [^]	IMP: <i>K. pneumoniae</i> OXA48: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.

KPC Klebsiella pneumoniae carbapenemase, *MBL* metallo- β -lactamase, *NDM* New Delhi metallo- β -lactamase, *VIM* Verona integrin-encoded metallo- β -lactamase, *IMP*, imipenemase, *OXA* oxacillinase, *GES* Guiana-extended-spectrum β -lactamase, *SEM* Serratia marcescens enzyme

1.4 Carbapénémases de type KPC (Classe A)

Les β -lactamases de classe A non-métallo, sont appelées sérines-transférase et ont la capacité d'hydrolyser non seulement les carbapénèmes, mais aussi les céphalosporines, la pénicilline et l'aztréonam (8). Cette évolution de leur activité traduit une transition des enzymes initialement ciblées sur la pénicilline et les céphalosporines vers des formes capables de dégrader les carbapénèmes.

Parmi les carbapénémases à sérine de classe A, on retrouve les enzymes NMC-A, IMI, SME et KPC.

Les enzymes KPC, (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), sont les plus répandues et les mieux caractérisées des carbapénémases à sérine de classe A. Bien qu'identifiées pour la première fois chez *K. pneumoniae*, elles sont désormais fréquemment détectées chez d'autres membres de la famille des *Enterobacteriaceae*. Elles confèrent une résistance à l'ensemble des β -lactamines, à l'exception des monobactames. Associées avec d'autres β -lactamases, elles rendent imperméables la paroi des bactéries aux antibiotiques.

Les gènes codant pour les KPC peuvent être transportés par des éléments génétiques mobiles, tels que des transposons (par exemple Tn4401b) et divers types de plasmides (IncFII, IncL/M et IncN). Ces éléments mobiles sont capables de s'intégrer dans divers plasmides de bactéries à Gram négatif, favorisant ainsi la propagation de la résistance.

De plus, les bactéries exprimant ces gènes présentent souvent une résistance simultanée à d'autres classes d'antibiotiques, notamment les quinolones et les aminosides, ce qui en fait des bactéries multi-résistantes (BMR) (9).

La production d'enzymes KPC est devenue le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus répandu aux États-Unis, avec une diffusion mondiale significative. Les carbapénémases KPC ont été détectées non seulement chez plusieurs espèces d'entérobactériales, mais aussi chez d'autres bactéries à Gram négatif, telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. (10). En

France, Seules 2,9% des carbapénémases identifiées sur la période 2012-2020 en font partie (1).

1.5 Métallo-bêta-lactamases (Classe B)

Les métallo- β -lactamases (MBL) ont été initialement isolées chez *Acinetobacter spp.* et *Pseudomonas spp.* avant d'être de plus en plus associées à des membres des Enterobacterales tels que *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli* et *Enterobacter spp.*... Ces enzymes sont généralement représentées par la métallo- β -lactamase de Vêrone (VIM), la métallo- β -lactamase de type IMP et la métallo- β -lactamase de New Delhi (NDM). (11)

Les MBL sont souvent exprimées à partir d'éléments génétiques mobiles tels que les intégrons, les plasmides et les transposons, contribuant ainsi à leur dissémination. Elles possèdent une forte capacité d'hydrolyse des β -lactamines et ne sont pas inhibées par les inhibiteurs classiques tels que l'acide clavulanique, le tazobactam ou le vaborbactam. Contrairement aux carbapénémases de classe A, C ou D, qui sont des enzymes à sérine, les MBL nécessitent la présence d'un ion métallique bivalent, généralement du zinc, qui interagit avec les résidus histidine, cystéine et asparagine au niveau du site actif (10).

Actuellement, plus de 20 variants du NDM ont été identifiés (12). Toutefois, leur expansion ne semble pas liée à la prolifération d'un unique clone dominant. En effet, des variants NDM ont été retrouvés dans plusieurs clones épidémiques, notamment *K. pneumoniae* ST11 et ST147 ainsi que *E. coli* ST131 et ST101, qui sont également connus pour héberger d'autres gènes de β -lactamases ainsi que d'autres gènes de résistance aux antibiotiques.

Les métallo- β -lactamases de type IMP comptent parmi les carbapénémases les plus fréquemment détectées chez les *Enterobacteriaceae*, avec une prévalence particulièrement élevée en Asie de l'Est, notamment au Japon. Bien que classées parmi les β -lactamases de classe B, les enzymes IMP-b présentent une activité hydrolytique relativement faible sur les carbapénèmes, entraînant une résistance marquée au mêtropénème tout en conservant une certaine sensibilité à l'imipénème(13). Cette particularité a favorisé la dissémination des plasmides portant

le gène *bla_{IMP}* (*bla* = gènes codant des bêta-lactamases) au Japon, comme l'ont révélé les études de sensibilité aux antibiotiques sur des souches infectieuses testées avec l'imipénème en tant que carbapénème de référence (7) . En France, NDM-1 représente 20,1% des carbapénémases identifiées sur la période 2012-2020. (1)

1.6 Carbapénémases de type oxacillinases-48 (Classe D)

Les β -lactamases de classe D, initialement identifiées sous le nom d'oxacillinases en raison de leur capacité à hydrolyser les β -lactamines, sont récemment devenues un enjeu clinique majeur.

La plupart d'entre elles ne sont pas de véritables carbapénémases, mais leur substrat privilégié reste l'oxacilline. Des variants de l'OXA-48, présentant de légères différences dans leur séquence en acides aminés, ont été identifiés plus récemment et forment, avec cette dernière, le groupe des « OXA-48-like ».

Ces enzymes, notamment les variants OXA, présentent une activité carbapénémase variable mais significative et sont généralement résistantes à l'inhibition par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam. De plus, cette enzyme présente une activité hydrolytique plus faible sur les carbapénèmes que la KPC et préserve l'efficacité des céphalosporines de troisième génération (C3G). Toutefois, certaines exceptions existent : par exemple, OXA-2 et OXA-32 sont inhibées par le tazobactam mais non par le sulbactam et l'acide clavulanique, tandis qu'OXA-53 est inhibée par l'acide clavulanique. Près d'un tiers des variants OXA sont capables d'hydrolyser les carbapénèmes. (8)

Les OXA-carbapénémases sont principalement retrouvées chez *Acinetobacter spp.*, mais la carbapénémase OXA-48 a été décrite pour la première fois en 2001 chez une souche multirésistante de *K. pneumoniae* isolée chez un patient atteint d'une infection urinaire (14). Les premières souches productrices d'OXA-48 présentaient une résistance élevée aux antibiotiques, car elles coexprimaient d'autres β -lactamases, notamment la SHV-2a (une β -lactamase à spectre étendu de classe A), ainsi que les

β -lactamases TEM-1 et OXA-47, en plus de modifications dans les protéines de la membrane externe.

Bien qu'OXA-48 soit une β -lactamase de classe D dotée d'une efficacité catalytique élevée contre l'imipénème (15), les bactéries portant le gène *bla*_{OXA-48} sur un plasmide hydrolysent principalement les pénicillines, mais leur activité contre les carbapénèmes reste faible. Elles montrent également une faible hydrolyse des céphalosporines à large spectre et une activité réduite contre la ceftazidime et le cefépime. Ces dernières années, les organismes producteurs d'OXA-48 se sont propagés dans plus de 30 pays et au sein de diverses bactéries de l'ordre des *Enterobacterales*. (16)

Cependant, il est important de noter que la résistance aux carbapénèmes est souvent définie de manière phénotypique et peut également inclure des mécanismes non enzymatiques.

En France, elle représente 63,3% des carbapénémases identifiées sur la période 2012-2020 (1).

1.7 Supports génétiques des carbapaménases.

Chez les bacilles à Gram négatif, la résistance acquise aux carbapénèmes est portée par différents supports génétiques :

1.7.1 Les plasmides

Les gènes codant pour les carbapaménases sont le plus souvent véhiculés par des plasmides, éléments génétiques extra chromosomiques autonomes, constitués d'ADN double brin circulaire, capables de réplication indépendante (17).

Ils ne portent pas de gènes essentiels à la croissance, mais possèdent des systèmes assurant leur réplication autonome, le contrôle du nombre de copies et un héritage stable lors de la division cellulaire (18).

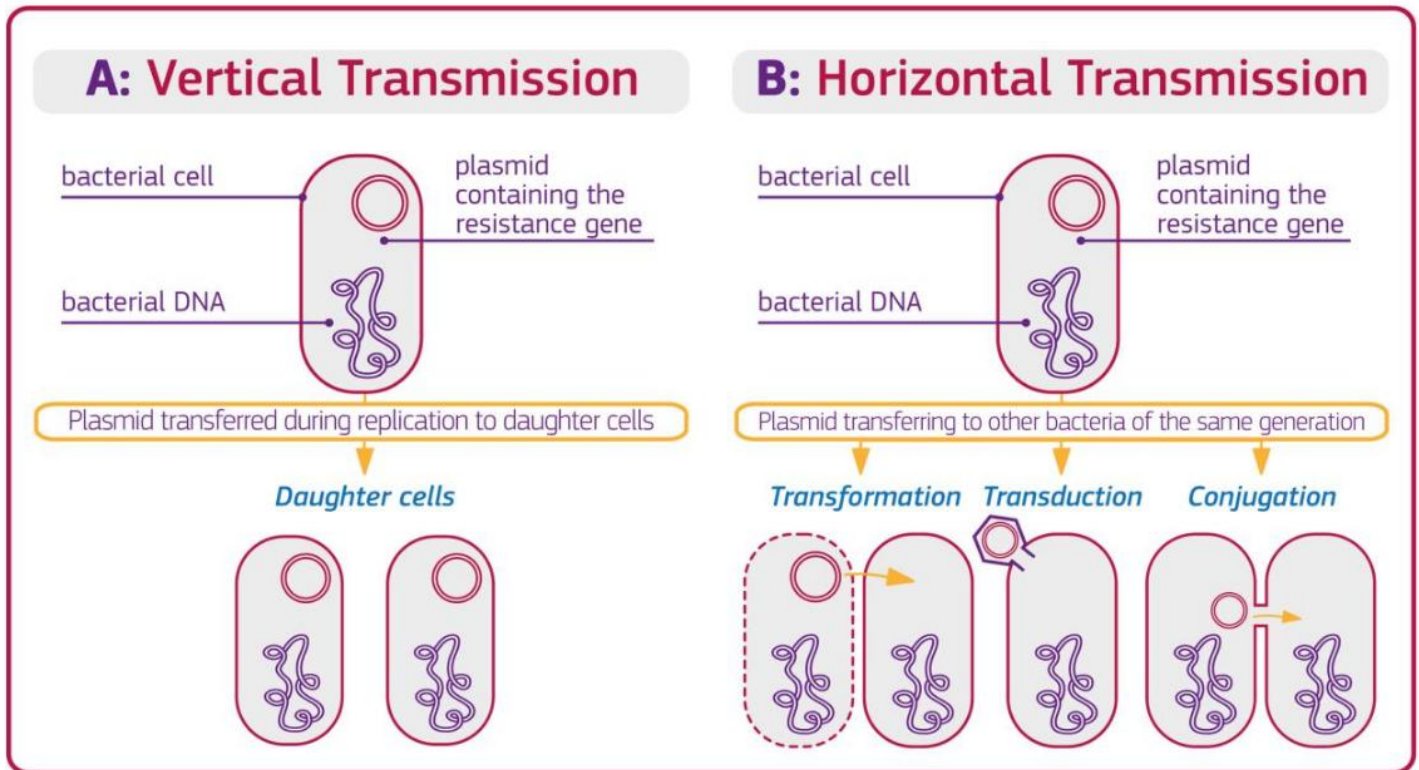
Le segment minimal capable de se répliquer, appelé réplicon de base, comprend l'origine de réplication – ori – et les gènes codant pour des protéines d'initiation spécifiques ainsi que leurs régulateurs (18).

Évoluant comme partie intégrante du génome bactérien, les plasmides agissent comme des « génomes au sein du génome », apportant des fonctions supplémentaires, notamment des gènes de résistance aux antimicrobiens. (19) Dans certains cas, la pression de sélection exercée par les antimicrobiens peut favoriser la propagation des déterminants de virulence (20).

La distribution des familles plasmidiques varie selon les espèces bactériennes et leur environnement. Certaines familles sont ubiquistes et largement diffusées, tandis que d'autres présentent une distribution restreinte (21). Les plasmides dits « épidémiques » — retrouvés chez des souches non apparentées et géographiquement éloignées — jouent un rôle majeur dans la dissémination mondiale de la résistance.

Ces gènes peuvent ensuite être transmise aux générations suivantes, conduisant à l'émergence d'une population de bactéries résistantes par transmission verticale. Ou alors, plus fréquemment, ils peuvent être acquis auprès d'autres souches ou espèces par transmission horizontale selon différents mécanismes : la transformation, la transduction et la conjugaison. (22) **(Figure 2)**

Figure 2 : Mécanismes de transmission verticale et horizontale chez les bactéries.
(22)



A. Lors de la réplication, une bactérie peut transmettre un gène de résistance porté par un plasmide de la cellule mère à sa descendance (transmission verticale).

B. La transmission horizontale chez les bactéries repose principalement sur trois mécanismes : la transformation (captation d'ADN libre), la transduction (transfert de gènes médié par un virus) et la conjugaison (transfert d'ADN par contact direct entre une bactérie donneuse et une bactérie réceptrice).

Le transfert horizontal est un mécanisme essentiel de l'évolution bactérienne, permettant à une bactérie réceptrice d'intégrer un fragment d'ADN provenant d'une autre bactérie, conférant de nouvelles fonctions à la cellule réceptrice. Il comprend trois étapes clés : l'entrée de l'ADN, son intégration dans le génome et sa transmission à la descendance, suivies du succès évolutif des cellules porteuses, qui se multiplient plus efficacement que celles ne l'ayant pas reçu.

Tout d'abord, la transformation est peut-être le mécanisme de transfert horizontal le plus simple, mais seule une minorité d'espèces bactériennes est naturellement compétente pour intégrer de l'ADN libre afin de développer une résistance. Cela correspond à la pénétration intracellulaire d'un fragment d'ADN exogène libre dans l'environnement, suivi de son intégration dans le génome de la bactérie réceptrice. Il requiert l'expression de gènes de compétence, activés par des signaux environnementaux spécifiques. (23)

Le deuxième mécanisme est la transduction et consiste à un transfert médié par des bactériophages. Au cours de leur cycle infectieux, ces virus peuvent incorporer accidentellement des fragments d'ADN bactérien issus de la cellule hôte dans leur capside virale. Lors de l'infection d'une cellule bactérienne réceptrice, cet ADN exogène est injecté et peut s'intégrer au génome de la nouvelle cellule.

Ce processus permet la dissémination de gènes, notamment ceux codant pour la résistance aux antimicrobiens, favorisant ainsi la diversification génétique et l'adaptation bactérienne, même entre espèces phylogénétiquement éloignées. La transduction se distingue de la transformation en ce qu'elle ne requiert pas la compétence naturelle de la cellule réceptrice, le bactériophage assurant la livraison de l'ADN. (24)

Enfin, dans les environnements hospitaliers, l'émergence de résistances implique souvent le mécanisme de conjugaison, une méthode particulièrement efficace qui peut se produire à des taux élevés, notamment dans le tractus gastro-intestinal de patients sous traitement antibiotique.

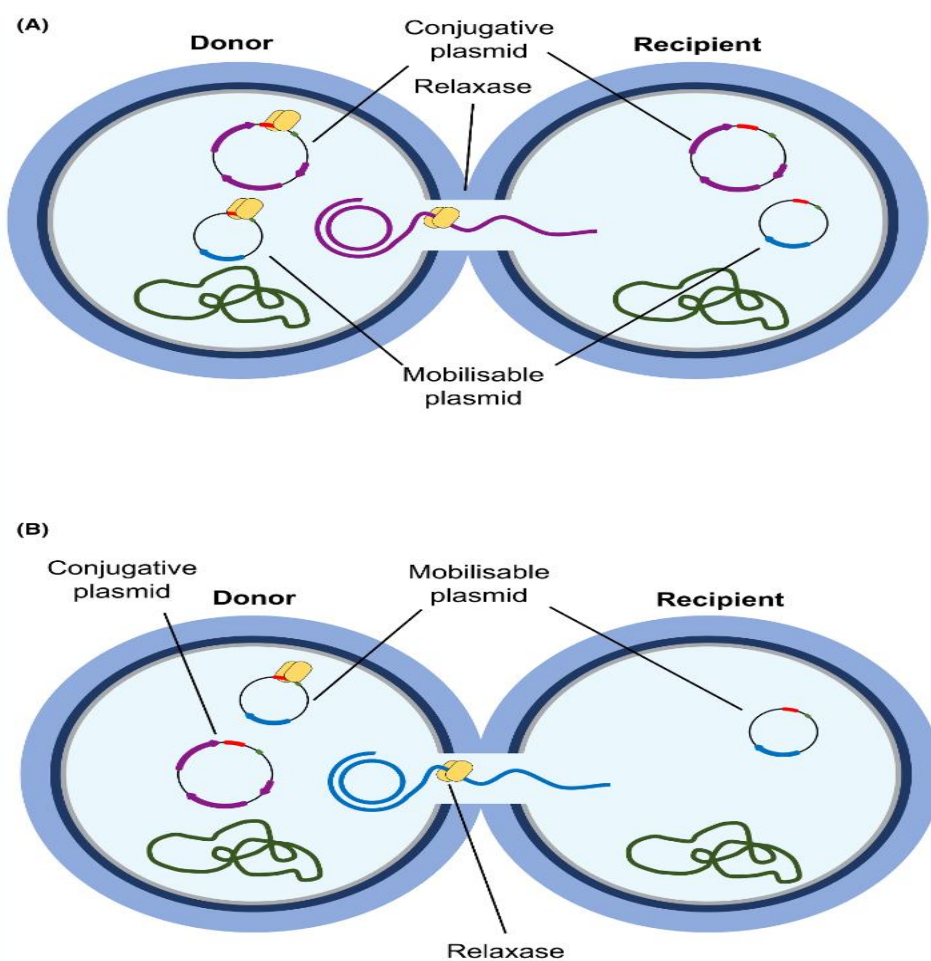
Appelé aussi co-mobilisation, elle désigne un processus dépendant du contact cellule à cellule (25) et correspond au transfert simultané d'un plasmide conjugatif et d'un ou plusieurs plasmides non conjugatifs depuis la même cellule donneuse vers la cellule réceptrice après conjugaison. (26)

Dans la co-mobilisation, la relaxase codée par le plasmide conjugatif initie le transfert de celui-ci en introduisant une cassure simple brin au niveau de l'ADN. Cette relaxase peut reconnaître des séquences similaires sur un plasmide plus petit et non conjugatif présent dans la même cellule donneuse, favorisant ainsi son transfert conjoint. Au

terme de la conjugaison, la cellule réceptrice acquiert à la fois le plasmide conjugatif et le plasmide non conjugatif. **(Figure 3)**

La mobilisation plasmidique, au sens large, englobe les événements de co-mobilisation mais inclut également les cas où la relaxase issue du plasmide conjugatif transfère uniquement le plasmide non conjugatif, sans transfert concomitant du plasmide conjugatif. **(Figure 3)**

Figure 3 : Représentation schématique de la co-mobilisation entre deux bactéries.
(26)



(A) Co mobilisation médiée par le transfert d'un plasmide conjugatif. Une fois l'événement de conjugaison finalisé, la cellule receveuse se retrouvera avec une copie du plasmide conjugatif et du plasmide non conjugatif plus petit.

B) Mobilisation des plasmides où la relaxase issue du plasmide conjugatif favorise uniquement le transfert du plasmide plus petit et non conjugatif vers la cellule réceptrice, sans transfert du plasmide conjugatif.

Chez les bactéries à Gram négatif, les plasmides constituent un vecteur majeur de propagation des résistances, incluant celles aux bêta-lactamines, aminoglycosides, tétracyclines, chloramphénicol, sulfamides, triméthoprim, macrolides et quinolones (27). Les plasmides multirésistants, souvent supérieurs à 50 kb, sont généralement auto-conjugatifs et portent plusieurs gènes de résistance liés physiquement, procurant un avantage sélectif en cas de traitements antibiotiques combinés. Ils jouent un rôle clé dans la diffusion de résistances critiques des carbapénémases de classes VIM, IMP, NDM, KPC et OXA...

Une étude menée au Canada a analysé l'épidémiologie moléculaire des isolats producteurs de carbapénémases KPC, un facteur clé de résistance aux carbapénèmes, antibiotiques de dernier recours contre les Enterobacterales multirésistants (28). Entre 2010 et 2021, 829 isolats ont été collectés via le Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales et soumis à un séquençage du génome entier. L'assemblage a permis d'identifier 202 plasmides complets porteurs du gène *bla_{KPC}*, répartis en dix grands groupes génomiques de plasmides représentant 87 % des plasmides. L'analyse a révélé une forte diversité des mécanismes de transmission. Ces résultats soulignent le rôle majeur de plusieurs groupes plasmidiques distincts dans la dissémination et la persistance du gène *bla_{KPC}*, au Canada, contribuant ainsi à la compréhension des dynamiques de résistance aux carbapénèmes. (28)

1.7.2 Les Transposons

Un transposon est une séquence d'ADN capable de s'insérer dans un génome ou un plasmide et de se déplacer d'un site à un autre, soit sur un même brin d'ADN, soit sur un brin différent. Cet élément transposable souvent inséré dans des plasmides conjugatifs, joue un rôle central dans la diffusion des gènes codant les carbapénémases, notamment chez les entérobactéries.

Le transposon Tn4401 est impliqué dans la propagation des gènes KPC, avec cinq isoformes identifiées à ce jour, chacune associée à diverses familles de plasmides ayant circulé à l'échelle mondiale.

Le transposon Tn125 est quant à lui responsable de la dissémination du gène *bla*_{NDM-1} depuis *Acinetobacter spp.* vers les entérobactéries.

Le transposon Tn3000, est également impliqué dans la diffusion des gènes NDM parmi les entérobactéries.

Il existe une coexistence de *bla*_{NDM-1} avec les gènes de résistance aux aminosides, d'autres carbapénémases (*bla*_{OXA-48} ou *bla*_{IMP}) ainsi que des β-lactamases à spectre étendu.

Certains isolats contiennent même des gènes de résistance à la colistine, l'un des derniers recours thérapeutiques contre ces souches multirésistantes.

Les gènes de la famille OXA-48 sont, eux aussi, fréquemment associés à des transposons composites tels que Tn1999. L'insertion de ce transposon dans un gène codant une protéine inhibitrice de transfert sur un plasmide augmente significativement la fréquence de conjugaison du plasmide porteur du gène de résistance (jusqu'à $3,3 \times 10^3$ fois) (29).

1.7.3 Les intégrons

Les intégrons représentent l'un des mécanismes les plus performants pour l'accumulation de gènes de résistance. Ces systèmes spécifiques de recombinaison sont capables de recruter des « cadres de lecture » ouverts sous forme de cassettes génétiques mobiles et fournissent une méthode efficace pour l'intégration de nouveaux gènes dans les chromosomes bactériens ainsi que les outils nécessaires à leur expression.

Les intégrons de classe 1 jouent un rôle crucial dans la propagation des métallo-β-lactamases VIM, notamment entre *Pseudomonas spp.* et les entérobactéries.

Contrairement aux transposons, ces intégrons ne sont pas autonomes pour la mobilité : ils doivent s'insérer dans des plasmides ou transposons pour être transmis. Leur particularité réside dans leur capacité à accumuler plusieurs gènes de résistance sous forme de cassettes, dont *bla_{VIM}*, généralement associé à des gènes de résistance à l'amikacine et à d'autres β -lactamines.

La cohabitation de plusieurs gènes sur un même support génétique entraîne un phénomène de co-sélection, où l'utilisation d'un antibiotique non carbapénémique peut favoriser indirectement la sélection de souches résistantes aux carbapénèmes. L'expression de ces gènes dépend également de la position des cassettes par rapport aux promoteurs P1 et P2, qui varient en force. Une cassette faiblement exprimée peut être déplacée par recombinaison à proximité d'un promoteur fort sous pression de sélection, augmentant ainsi sa transcription (30). Enfin, la mobilité de ces éléments génétiques est à l'origine de la diffusion horizontale des gènes de carbapénémases entre les espèces d'entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif non fermentant (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*).

Ce transfert génétique a principalement lieu dans les flores commensales, en particulier la flore intestinale, qui représente un réservoir majeur par son abondance (10^{11} à 10^{12} bactéries/gramme de selles) et sa diversité, enrichie par l'ingestion de bactéries d'origine animale ou environnementale.

Les intégrons constituent donc une stratégie robuste d'échange génétique et sont l'un des principaux moteurs de l'évolution bactérienne.

2. Mécanisme de résistance des EPC face aux carbapénèmes.

Bien que les carbapénèmes possèdent un large spectre d'activité, y compris contre des bactéries ayant acquis une résistance aux β -lactamines, leur usage intensif a favorisé l'émergence de souches résistantes. Trois mécanismes principaux sont impliqués dans cette résistance :

2.1 Surexpression des pompes à efflux

Elles sont principalement de type RND (Resistance-Nodulation-Cell Division), chez les bacilles à Gram négatif. Ces pompes tripartites, de nature protéique, permettent l'élimination active de composés toxiques. Leur surexpression, généralement induite par des mutations des gènes régulateurs, réduit la concentration intracellulaire de l'antibiotique en le rejetant activement, rendant son action inefficace. Ce mécanisme entraîne une résistance croisée modérée envers plusieurs classes d'antibiotiques qui constituent les substrats de ces pompes. (31)

2.2 Diminution de perméabilité membranaire

Elles sont liées à la perte ou l'altération de porines, qui constituent les canaux de pénétration des carbapénèmes à travers la membrane externe des bacilles à Gram négatif. Ce mécanisme, à lui seul, a un impact limité sur l'efficacité des carbapénèmes chez les entérobactéries. Toutefois, son association à la production de céphalosporinases ou de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) entraîne une résistance significative (32).

2.3 Inactivation enzymatique par des β -lactamases

C'est le mécanisme actuellement le plus préoccupant en raison de sa capacité de dissémination via des éléments génétiques mobiles. Ces enzymes hydrolysent les carbapénèmes, compromettant leur activité antibactérienne.

3. Activités hydrolytiques

Les différentes classes de carbapénémases présentent des profils d'hydrolyse variables à l'égard des antibiotiques β -lactamines. Ces variations s'expliquent par des différences d'affinité enzymatique pour les divers substrats β -lactamines. En conséquence, le degré de résistance aux carbapénèmes varie non seulement selon la classe enzymatique, mais également entre les différents variants d'une même carbapénémase (33).

Les carbapénémases de classe A sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes ainsi que les monobactames et présentent généralement une affinité plus élevée pour le méropénème que pour l'imipénème (34).

Elles hydrolysent le céfotaxime très efficacement, et leur activité vis-à-vis de l'ertapénème et du méropénème est presque deux fois supérieure à celle observée pour l'imipénème. Toutefois, ces performances enzymatiques varient selon les variants. Par exemple, KPC-6 montre une efficacité catalytique similaire pour le méropénème et l'imipénème (35).

Les enzymes de classe B, en revanche, n'hydrolysent pas l'aztréonam, ce qui constitue une caractéristique distinctive et elles sont capables d'hydrolyser efficacement les céphalosporines de 3^e génération et les carbapénèmes. Là encore, les caractéristiques enzymatiques diffèrent selon les variants : NDM-4, par exemple, hydrolyse l'imipénème plus efficacement que NDM-1, et son activité catalytique vis-à-vis du méropénème est légèrement supérieure (36).

Les carbapénémases de classe D ont une activité plus restreinte : elles n'hydrolysent que faiblement, voire pas du tout, les céphalosporines de 3^e et 4^e générations, et leur pouvoir hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes est globalement plus faible et se distingue par une faible activité catalytique sur le méropénème et l'ertapénème. En revanche, elle hydrolyse l'imipénème de manière plus rapide et plus efficace que les deux autres carbapénèmes (15).

En définitive, le phénotype de résistance ne dépend pas uniquement des propriétés enzymatiques (affinité et vitesse d'hydrolyse), mais aussi d'autres facteurs tels que la quantité d'enzyme produite et l'accessibilité de l'antibiotique à sa cible.

4. Antibiotiques efficaces contre les EPC

4.1 Diffusion en milieu gélose

La méthode de diffusion figure parmi les plus anciennes techniques utilisées pour évaluer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, et elle reste aujourd'hui l'une des plus couramment employées en pratique courante. Adaptée à la majorité des bactéries pathogènes, y compris celles à croissance lente, elle présente plusieurs avantages : un large éventail d'antibiotiques peut être testé, et elle ne nécessite aucun équipement spécialisé.

La gélose Mueller-Hinton (MH) est utilisée pour la méthode de diffusion en gélose chez les bactéries à croissance rapide (*Staphylococcus spp*). Pour les bactéries à croissance lente, on utilise la gélose MH-F, enrichie avec 5 % de sang de cheval défibriné mécaniquement et 20 mg/L de β -NAD, afin de répondre à leurs exigences nutritionnelles particulières (*Streptococcus pneumoniae*) (37) .

4.2 Résistances naturelles aux antibiotiques des principales espèces bactériennes

La résistance naturelle est propre à chaque espèce bactérienne. Elle définit le spectre d'activité intrinsèque d'un antibiotique et constitue ainsi un outil complémentaire pour l'identification bactérienne. En général, cette résistance se manifeste par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la concentration critique haute de l'antibiotique concerné. Ainsi, même si certaines souches semblent sensibles à un antibiotique vis-à-vis duquel l'espèce est naturellement résistante, elles doivent être interprétées comme résistantes.

On retrouve pour les *Enterobacterales*, une résistance naturelle pour la Pénicilline G, l'oxacilline, les macrolides (sauf azithromycine pour les diarrhées à *Salmonella* ou *Shigella*), les kétolides, la lincosamide, la streptogramine, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinone, lipoglycopeptide, rifampicine. (**Tableau 2**)

Tableau 2: Classification des résistances naturelles spécifiques de genre/espèces aux antibiotiques des Entérobactérales. (37)

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticaracilline, pipéracilline	Céphalosporines de 1 ^{re} génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
Groupe <i>Citrobacter amalonaticus</i> ¹	R		R	R		R									
<i>Citrobacter freundii</i> complex ²	R	R		R	R										
<i>Citrobacter koseri</i>	R		R												
<i>Enterobacter amnigenus</i> (<i>Lelliottia amnigena</i>)	R	R		R	R										
<i>Enterobacter cloacae</i> complex ³	R	R		R	R								R ⁴		
<i>Escherichia</i> (<i>Atlantibacter</i>) <i>hermannii</i>	R		R												
<i>Hafnia alvei</i> et <i>paraalvei</i>	R	R		R									R		
<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R		R	R										
<i>Klebsiella</i> spp.	R		R												
<i>Leclercia adecarboxylata</i>															R
<i>Morganella morganii</i>	R	R		R	R	R	r ⁵				R	R	R	R	
<i>Pantoea agglomerans</i>	R	R		R											
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R					R	R	R					
<i>Proteus mirabilis</i>							r ⁵				R	R	R	R	
<i>Proteus vulgaris</i> , <i>penneri</i> et <i>hauseri</i>	R			R		R	r ⁵				R	R	R	R	
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R		R			r ⁵				R	R	R	R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R		R	R		r ⁵	R	R		R	R	R	R	
<i>Raoultella</i> spp.	R		R												
<i>Salmonella</i> spp.								R	R	R					
<i>Serratia marcescens</i>	R	R		R	R	R			R	R	R ⁶		R	R	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R										
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>													R		

¹ Le groupe *Citrobacter amalonaticus* inclut les principales espèces suivantes : *C. amalonaticus*, *C. farmeri*, *C. rodentium* et *C. sedlakii*.

² *Citrobacter freundii* complex inclut les principales espèces suivantes : *C. braakii*, *C. cronae*, *C. europaeus*, *C. freundii*, *C. gillenii*, *C. murlinae*, *C. pasteurii*, *C. portucalensis*, *C. tractae*, *C. youngae* et *C. werkmanii*.

³ *Enterobacter cloacae* complex inclut les principales espèces suivantes : *E. asburiae*, *E. bugandensis*, *E. chuandaensis*, *E. cloacae* (différentes sous-espèces), *E. hormaechei* (différentes sous-espèces), *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. roggenkampii* et *E. sichuanensis*.

⁴ Résistance hétérogène observée dans plusieurs sous-groupes phylogénétiques.

⁵ Résistance naturelle de bas niveau à l'imipénème : les souches sauvages sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».

⁶ Résistance à la tétracycline et à la doxycycline, mais pas de résistance à la minocycline.

Les résistances naturelles de faible niveau sont signalées par la lettre « r » dans les tableaux récapitulatifs.

Afin d'éviter toute ambiguïté, les résistances naturelles justifiant une catégorisation en « R » ont été reclassées comme telles dans les tableaux, tandis que celles n'impactant pas la catégorisation clinique restent indiquées par « r ».

Par ailleurs, les principales espèces appartenant à certains complexes ou groupes bactériens ont été listées. Ces listes, non exhaustives, pourront être mises à jour à mesure que les connaissances scientifiques évoluent.

Les tableaux ci-dessous illustrent l'application des règles de lecture interprétative à mettre en œuvre lors de l'analyse des antibiogrammes *d'Enterobacterales*. Pour différents mécanismes enzymatiques pris à titre d'exemple, ces tableaux présentent à la fois des résultats phénotypiques bruts, qu'ils soient courants ou plus atypiques, ainsi que les interprétations correspondantes à en tirer. **(Tableau 3)**

Tableau 3 : Lecture interprétative des antibiogrammes pour les Enterobacterales. (37)

BLSE uniquement (souche sensible aux carbapénèmes)												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	256	256	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Interprétation	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	1	0,25	1	1	1	0,25

Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique ou plasmidique (souche sensible aux carbapénèmes)												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	S	R	S
	Interprétation	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	0,5	256	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	SFP	S	SFP	S	SFP	S
	Interprétation	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	2	0,25	2	0,5	2	0,25

KPC												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	>32	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	2	0,25	2	0,5	2	0,25

CMI CMI (exprimées en mg/L) habituellement observées pour ces différents types de souches.

S Sensible à posologie standard SFP Sensible à forte posologie R Résistant

* Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule en association avec une autre molécule active.

- Ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

Pour les souches productrices de BLSE ou hyperproductrices de céphalosporinases sans carbapénémases : masquer imipénème-relebactam et méropénème-vaborbactam (sensibilité imipénème et méropénème) et aztréonam-avibactam (molécule de dernier recours à préserver).

OXA-48-like												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Interprétation	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	SFP	R	SFP	S	S	S	S	S	S	S
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	S	-	R	S	S	-
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Interprétation	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25

OXA-48-like + BLSE												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	>32	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	SFP	S	SFP	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	R	S	R	R	R	S
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S
	Interprétation	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	>32	0,5	>32	>32	>32	0,25

Métalloenzymes (NDM / VIM / IMP) sans BLSE												
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam-avibactam
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	Interprétation	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	SFP	R	SFP	S	R	R	R	R	S	S
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	R	R	R	R	S	-
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S	S
	Interprétation	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	16	16	>32	0,25	0,25

4.3 Antibiotiques utilisés contre les EPC dans le milieu hospitalier

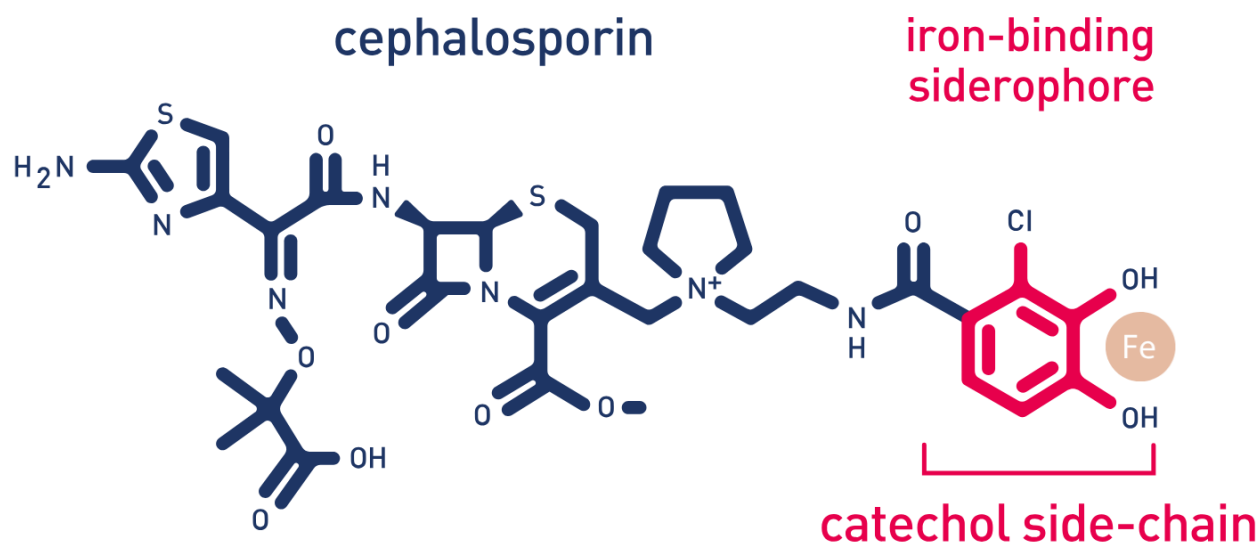
Chez les EPC, l'identification du type d'enzyme (KPC, OXA-48-like, MBL de type NDM/VIM/IMP) conditionne le choix thérapeutique avant tout, sur la base de l'antibiogramme EUCAST/CLSI et du contexte clinico-infectieux (site, inoculum, contrôle du foyer, statut rénal). Voici quelques exemples d'antibiotiques à usage hospitalier :

4.3.1 FETCROJA® (céfidérol)

Le céfidérol est un antibiotique β -lactamine de type céphalosporine de cinquième génération, conçu spécifiquement pour le traitement des infections sévères à bactéries à Gram négatif multirésistantes. Son spectre d'activité inclut notamment les entérobactéries et *P. aeruginosa* présentant des mécanismes de résistance de type carbapénémases à sérine (KPC), oxacillinases ou métallo- β -lactamases (NDM, VIM, IMP) (38). Il est à noter que cet antibiotique n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par *A. baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, en raison d'incertitudes sur son efficacité clinique dans ces situations. En effet, les données issues de l'essai clinique CREDIBLE-CR ont mis en évidence un excès de mortalité inexplicable chez les patients traités par céfidérol, en particulier dans les cas de pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dus à *A. baumannii*. De plus, l'efficacité clinique vis-à-vis de *S. maltophilia* n'est pas établie, les données disponibles étant limitées (n=5 patients) (38). Le céfidérol ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes dans le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération ni pour les infections à *P. aeruginosa* sensibles aux carbapénèmes.

Le céfidérol présente une double modalité d'entrée dans la cellule bactérienne, conférant un avantage majeur pour franchir les barrières de perméabilité des bactéries à Gram négatif. La diffusion passive permet à la molécule de traverser la membrane externe par les canaux porines classiques. De plus, le céfidérol est constitué d'un noyau β -lactame caractéristique des céphalosporines, associé à un cycle dihydrothiazine conférant la réactivité nécessaire pour l'acylation irréversible des PLP (39). La chaîne latérale en position C-3 porte un groupement catéchol, structure chimique mimant un sidérophore naturel, capable de chélater le fer ferrique (Fe^{3+}) avec une forte affinité (**Figure 4**). Cette propriété est au cœur de son mécanisme de transport actif, agissant selon un mode dit de « cheval de Troie » (40). La chaîne latérale en C-7, dérivée d'aminothiazol, contribue à la stabilité vis-à-vis de nombreuses β -lactamases, y compris certaines carbapénémases, et renforce l'activité contre les bacilles Gram négatif résistants (**Figure 4**). L'ensemble de ces éléments structuraux confère au céfidérol sa double capacité de pénétration membranaire et sa haute affinité pour les PLP cibles.

Figure 4 : Structure de FETCROJA® (céfidérol) . (41)



Catechol side-chain provides additional stability against β -lactamases

4.3.2 ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam)

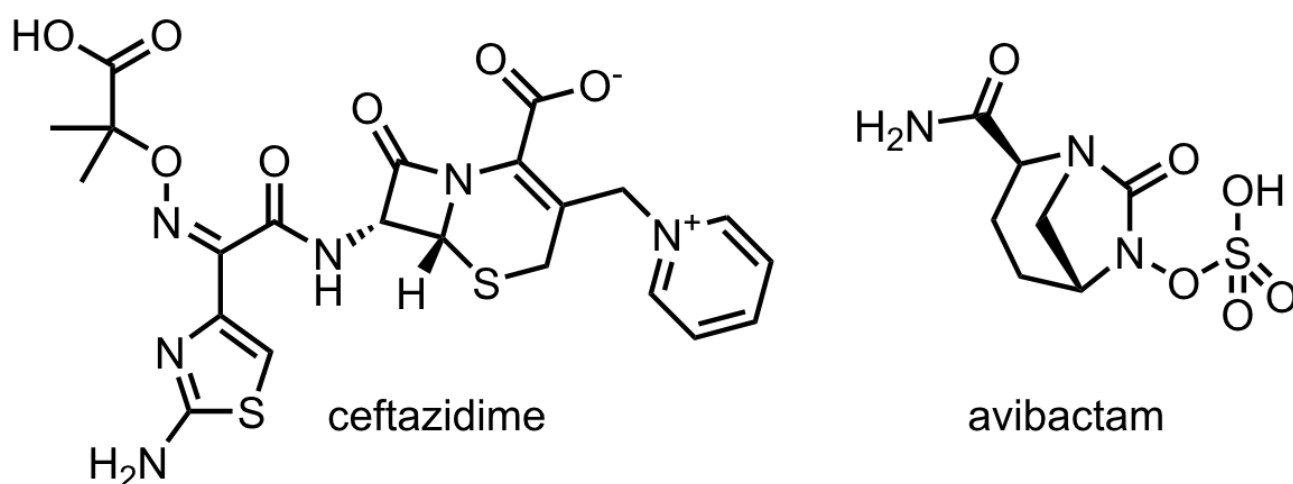
ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam) est une association fixe injectable regroupant une céphalosporine antipseudomonale de troisième génération, la ceftazidime, et un inhibiteur de β -lactamases non β -lactame, l'avibactam. Ce traitement est réservé aux infections sévères à bacilles Gram négatif multirésistants lorsque les carbapénèmes ne sont plus utilisables, constituant une alternative crédible afin de préserver ces derniers. Son spectre d'activité couvre les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), les AmpC, les carbapénémases de classe A (KPC) et certaines de classe D (OXA-48-like), mais il est dépourvu d'activité contre les métallo- β -lactamases (MBL) telles que NDM, VIM ou IMP (42). Les principales indications cliniques validées sont les infections intra-abdominales compliquées, les infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites, ainsi que les pneumonies nosocomiales, y compris celles associées à la ventilation mécanique. Dans les infections à MBL, une stratégie associant aztréonam et avibactam peut être

envisagée, l'aztréonam échappant à l'hydrolyse par les MBL et l'avibactam le protégeant des bactéries productrices de bêta- lactamases à spectre élargi (42) .

La ceftazidime agit comme une β -lactamine classique en se liant aux PLP et en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire, ce qui conduit à la lyse bactérienne. L'association agit en synergie : la ceftazidime cible la paroi bactérienne, tandis que l'avibactam prévient son hydrolyse enzymatique, rétablissant ainsi l'activité bactéricide contre des souches résistantes à la ceftazidime seule. Les données cliniques disponibles montrent une réduction de la mortalité par rapport aux schémas incluant la colistine dans les bactériémies et pneumonies nosocomiales à entérobactéries productrices de carbapénémases KPC ou OXA-48-like (43) .

Sur le plan structural, la ceftazidime possède un noyau β -lactame céphème avec un cycle dihydrothiazine et une chaîne latérale oxyimino-céphalosporine, conférant une relative stabilité face à certaines β -lactamases et une activité antipseudomonale. L'avibactam, quant à lui, présente une structure diazabicyclooctane avec un pharmacophore bicyclique carbamate-sulfone, qui lui permet d'inhiber de manière puissante et non hydrolysable de nombreuses β -lactamases. (**Figure 5**)

Figure 5 : Structure de ZAVICEFTA® (ceftazidime/avibactam) (44).



4.3.3 RECARBRIO® (imipénème/ cilastatine/ relebactam)

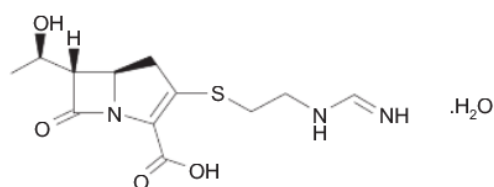
Le RECARBRIO® (imipénème/ cilastatine/ relebactam) est un inhibiteur de β -lactamases. Cette combinaison est indiquée dans la prise en charge des infections sévères à bactéries à Gram négatif, telles que les infections intra-abdominales compliquées, les infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites, et les pneumonies nosocomiales. Elle est réservée aux situations où les options thérapeutiques sont limitées ou inexistantes, notamment dans le cadre d'infections à entérobactéries sensibles à cette association mais résistantes aux carbapénèmes, en particulier lorsque la résistance est due à une carbapénémase de type KPC. (45)

Le traitement par imipénème/cilastatine/relebactam ne doit pas être envisagé comme alternative aux carbapénèmes dans le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération ni dans celui des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en dehors des cas où un mécanisme de résistance de type KPC documenté justifie son usage. (46)

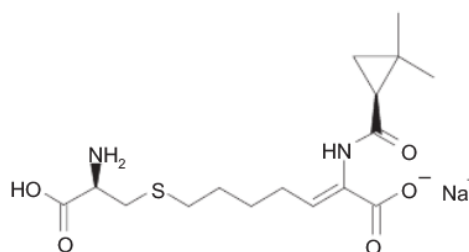
L'imipénème est un carbapénème à activité bactéricide, agissant par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne via sa liaison aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). La cilastatine est un inhibiteur de la déshydropeptidase-I rénale, dépourvu d'activité antibactérienne, qui prévient l'hydrolyse de l'imipénème au niveau tubulaire rénal, augmentant ainsi sa concentration systémique et sa demi-vie. Le relebactam est un inhibiteur non β -lactame des β -lactamases de classes A et C selon la classification d'Ambler. Il inhibe notamment les carbapénémases KPC les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A et les céphalosporinases de type AmpC. En revanche, il est dépourvu d'activité inhibitrice vis-à-vis des MBL et des carbapénémases de classe D (dont OXA-48-like). L'action combinée du relebactam et de l'imipénème permet de restaurer ou d'optimiser l'activité de ce dernier contre des souches d'*Enterobacterales* et de *P. aeruginosa* résistantes, y compris celles présentant une diminution de perméabilité membranaire (modification des porines) ou une surproduction d'AmpC. (47)

Le pharmacophore du relebactam repose sur un noyau diazabicyclooctane, structure caractéristique des inhibiteurs de β -lactamases de nouvelle génération, conférant une forte affinité pour les sites catalytiques des enzymes ciblées. La présence d'un cycle pipéridine modifie les interactions stériques et électrostatiques avec les poches actives des β -lactamases de classes A et C, optimisant la liaison covalente réversible et le spectre d'inhibition, tout en conservant l'absence d'activité antibactérienne intrinsèque. Cette configuration structurale différencie le relebactam de l'avibactam et contribue à ses performances cliniques face à certaines enzymes résistantes aux inhibiteurs classiques. **(Figure 6)**

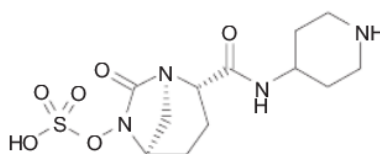
Figure 6 : Structure de RECARBRIO® (imipénème/ cilastatine/ relebactam). (48)



Imipenem



Cilastatin sodium



Relebactam

4.3.4 VABOREM® (méropénème/vaborbactam)

VABOREM® est une association fixe de méropénème, carbapénème de référence à large spectre, et de vaborbactam, inhibiteur de β -lactamases de type boronate cyclique. Cette combinaison est réservée au traitement des infections sévères à entérobactéries productrices de carbapénémases de type KPC, lorsque les options thérapeutiques sont limitées ou inexistantes. Elle est utilisée dans les infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites, les infections intra-abdominales compliquées, ainsi que dans certains cas de bactériémies ou d'infections sévères documentées à KPC. En pratique, il est privilégié lorsqu'un mécanisme KPC est documenté ou fortement suspecté sur la base de l'épidémiologie locale ou d'un test PCR rapide.(49)

Cette association ne doit pas être employée comme alternative aux carbapénèmes dans le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération, ni pour les infections à *P. aeruginosa*, son spectre restant centré sur les KPC. Elle n'inhibe pas les métallo- β -lactamases (classe B) ni les carbapénémases de classe D (dont OXA-48-like). Son utilisation s'accompagne généralement d'une perfusion prolongée (souvent 3 heures) pour maximiser le temps de concentration au-dessus de la CMI, d'une adaptation posologique stricte à la fonction rénale et d'une vigilance particulière en cas d'inoculum élevé (abcès, matériel infecté), situations dans lesquelles une stratégie combinée peut être discutée. (50)

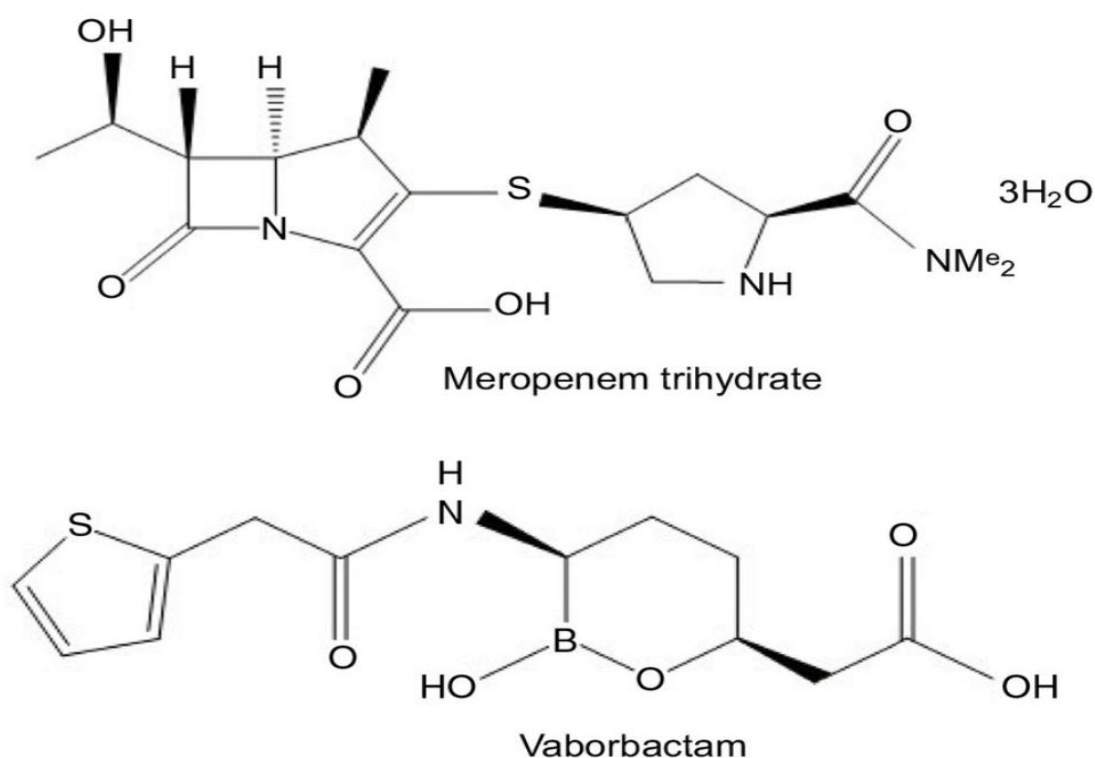
Le méropénème exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne par liaison aux PLP et inhibition de leur activité enzymatique transpeptidase. Le vaborbactam, dépourvu d'activité antibactérienne intrinsèque, est un inhibiteur non β -lactame qui cible spécifiquement les sérine- β -lactamases de classes A et C, et en particulier les carbapénémases KPC. Il agit en formant un complexe covalent réversible avec le site actif des enzymes, mimant l'état de transition de l'hydrolyse du cycle β -lactame, ce qui bloque efficacement leur activité et empêche l'inactivation du méropénème. (51)

Les données épidémiologiques montrent que l'association restaure l'activité du méropénème sur la grande majorité des souches productrices de KPC, avec des taux

de sensibilité dépassant 90–95 % dans des séries multicentriques internationales. L'efficacité est également maintenue dans certaines situations de production conjointe d'AmpC avec KPC, mais elle est nulle contre les MBL et limitée contre les OXA-48-like, ce qui impose une confirmation microbiologique avant l'instauration du traitement. (51,52)

Le pharmacophore du vaborbactam repose sur un motif d'acide boronique cyclique, structure clé qui mime l'état de transition de la réaction d'hydrolyse catalysée par les sérine- β -lactamases. L'atome de bore forme une liaison covalente réversible avec le résidu sérine actif de l'enzyme, stabilisant un intermédiaire tétraédrique qui empêche la poursuite du cycle catalytique. Cette particularité structurale, combinée à la stabilité chimique et à la faible susceptibilité à l'hydrolyse enzymatique, explique sa puissante inhibition des KPC et des β -lactamases de classe C, ainsi que ses limites vis-à-vis des enzymes nécessitant un ion métallique au site actif, comme les MBL. **(Figure 7)**

Figure 7 : Structure de VABOREM® (méro-pénème/vaborbactam) (52)



Ainsi, la prescription de certains antibiotiques à spectre restreint ou ciblé doit être strictement réservée aux situations de dernier recours, lorsque les alternatives thérapeutiques sont inadaptées ou impossibles. Leur utilisation ne doit pas être instaurée en traitement probabiliste, mais uniquement après documentation microbiologique confirmant la sensibilité de l'agent pathogène.

La décision d'instauration doit s'inscrire dans un cadre de concertation pluridisciplinaire, incluant un référent en antibiothérapie, et reposer sur une proposition argumentée validée en réunion de concertation thérapeutique. Une réévaluation systématique de l'indication et de la pertinence de la poursuite du traitement est recommandée dans les 48 heures suivant l'initiation.

L'optimisation de l'exposition peut nécessiter une adaptation posologique à la fonction rénale, ainsi que l'utilisation de perfusions prolongées ou continues pour maximiser le temps pendant lequel la concentration plasmatique reste supérieure à la CMI. Une surveillance attentive de l'émergence de résistances est indispensable pendant le traitement.

5. Méthode de détection

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a formulé des recommandations visant à prévenir la propagation des EPC (53). Ces mesures reposent principalement sur un dépistage précoce et un isolement rapide des patients porteurs.

Le dépistage par écouvillonnage rectal est conseillé pour les patients hospitalisés dans des services à haut risque, tels que les unités de réanimation, de soins intensifs, de soins de suite, de réadaptation ou encore de longs séjours. Il est également recommandé pour les patients considérés comme à risque élevé de colonisation par des EPC, notamment ceux de retour d'une zone d'endémie, ayant été transférés ou admis dans un établissement de santé ayant connu une épidémie d'EPC au cours des douze derniers mois.

La mise en œuvre et l'interprétation des techniques de détection suit les recommandations actuelles du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM). Une note d'information spécifique du CASFM concernant la détection des carbapénémases est disponible sur le site internet de la SFM (54)

5.1 Méthodes phénotypiques

À ce jour, aucun milieu de culture sélectif ne permet de détecter l'ensemble des EPC. Toutefois, la mise sur le marché de milieux plus performants est attendue prochainement.

Les méthodes phénotypiques de détection des EPC nécessitent une étape préalable de culture bactérienne, ce qui implique que le portage ne peut être suspecté qu'au bout de 24 heures, après l'obtention des colonies.

Pour la culture des écouvillons de dépistage, la majorité des laboratoires ont recours à des milieux chromogènes sélectifs contenant des carbapénèmes. Ces milieux permettent de différencier *E. coli*, les bactéries du groupe KESC (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*) et les Proteae (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*), tout en inhibant la croissance des bactéries à Gram positif et des levures (55). Toutefois, ces milieux ne sont pas spécifiques de la production de carbapénémases, car ils ne permettent pas de distinguer ce mécanisme des autres formes de résistance aux carbapénèmes.

Après l'étape de culture, la confirmation de la production de carbapénémases repose sur différentes méthodes complémentaires :

Tests colorimétriques

Ces tests s'appuient sur l'acidification du milieu réactionnel, provoquée par l'hydrolyse enzymatique du cycle β -lactame d'un carbapénème. La baisse de pH induit un changement de couleur de l'indicateur, révélant ainsi la présence d'une carbapénémase en moins de deux heures.

Spectrométrie de masse (MALDI-TOF)

La technique repose sur la comparaison des spectres obtenus avant et après mise en contact du carbapénème avec la bactérie. La spectrométrie permet ainsi de détecter le produit d'hydrolyse du carbapénème, confirmant l'activité enzymatique (56) .

Tests immunochromatographiques

Récemment commercialisés, ces tests exploitent une réaction antigène-anticorps pour une détection rapide et simple des carbapénémases à partir d'une culture. Ils offrent des résultats en environ 15 minutes et permettent actuellement de détecter les principales carbapénémases : OXA-48, KPC, NDM et VIM (57) .

Tests Carba NP

Afin d'identifier rapidement les EPC, le test Carba NP repose sur l'hydrolyse in vitro de l'imipénème à partir de colonies bactériennes isolées. Comparé aux méthodes moléculaires de référence, il a démontré une sensibilité et une spécificité de 100 %. Rapide (résultats en moins de 2 heures), économique et simple à mettre en œuvre, il peut être utilisé dans tout laboratoire de microbiologie (58) .

Test CIM

Une nouvelle méthode phénotypique de détection de la production de carbapénémases, appelée modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM), a été décrite pour la première fois en 2015 (59). Ce test repose sur le principe suivant : lorsqu'un disque de méropénème (10 mg) est incubé pendant 2 heures dans une suspension aqueuse contenant une bactérie potentiellement productrice de carbapénémase, le carbapénème est hydrolysé si l'enzyme est présente. En revanche, si la souche ne produit pas de carbapénémase, le disque conserve son activité antimicrobienne.

Après incubation, le disque est transféré sur une gélose Mueller-Hinton (MHA) ensemencée avec une souche indicatrice sensible au carbapénème. Une incubation de 18 à 24 heures permet ensuite de mesurer la zone d'inhibition autour du disque. Une zone réduite, voire absente, indique que le méropénème a été inactivé

(hydrolysé), tandis qu'une large zone d'inhibition témoigne d'une absence d'hydrolyse, donc de non-production de carbapénémase. Ce test s'est révélé simple à réaliser et à interpréter, peu coûteux, et utilisable avec du matériel couramment disponible dans les laboratoires de microbiologie clinique.

5.2 Méthodes génotypiques

La PCR (*polymerase chain reaction*) permet de détecter les gènes codant les carbapénémases (60) . Elle peut être conçue pour cibler un seul gène spécifique ou bien utilisé en version multiplex afin d'amplifier simultanément plusieurs séquences cibles (61) . Dans un contexte épidémiologique, cette technique peut être complétée par un séquençage pour identifier précisément les variants génétiques présentes.

En revanche, les méthodes reposant sur la mise en évidence de l'hydrolyse du carbapénème ne permettent pas de déterminer le type spécifique de carbapénémase produit. Seules les techniques moléculaires (comme la PCR) et les tests immunochromatographiques sont capables de classer les carbapénémases selon leur famille enzymatique, voire d'identifier certains variants.

Les outils de biologie moléculaire présentent l'avantage d'une grande sensibilité, permettant la détection directe des gènes de résistance dans les échantillons cliniques, sans besoin de culture préalable. Toutefois, leur principal inconvénient réside dans le fait qu'ils sont limités aux cibles incluses dans leur panel d'analyse. Ainsi, les tests moléculaires et immunochromatographiques ne peuvent pas identifier des carbapénémases émergentes ou non référencées dans leur base de détection.

5.3 Dépistage et diagnostic microbiologique dans les établissements de santé français

Les BHRe (bactéries hautement résistantes émergentes) incluent EPC de tout type de carbapaménases — classe A (KPC, GES), classe B (VIM, NDM, IMP) et classe D (OXA-48) — ainsi qu'*Enterococcus faecium* porteur de gènes de résistance aux glycopeptides (*vanA* ou *vanB*), également désigné sous le terme ERG (entérocoque résistant aux glycopeptides) (53).

La détection de ces gènes n'est possible qu'au moyen de méthodes moléculaires, capables d'identifier les gènes codant pour les carbapénémases chez les entérobactéries et les gènes *vanA* ou *vanB* chez *E. faecium*. Toutefois, la majorité des laboratoires de biologie médicale ne sont pas équipés pour réaliser ce type d'analyse. Ainsi, l'objectif est de définir une procédure standardisée permettant à tout laboratoire de détecter rapidement les isolats d'entérobactéries ou d'*E. faecium* susceptibles de produire respectivement une carbapénémase ou une résistance de type VanA/VanB.

Il est important de noter qu'un portage BHR_e peut également être découvert fortuitement lors de l'antibiogramme réalisé sur un isolat clinique.

Le réservoir principal des EPC et des ERG est le tube digestif. Le dépistage repose donc sur la recherche de ces bactéries dans les selles ou, à défaut, à partir d'écouvillons rectaux. Il est recommandé d'utiliser un écouvillon distinct pour chaque type de recherche : un pour les EPC, un pour les ERG. Si un seul écouvillon est reçu, il doit être exprimé dans un tube contenant 200 µL d'eau stérile pour obtenir une suspension. Les écouvillons rectaux sont ensemencés sur des milieux sélectifs adaptés à la recherche des EPC et des ERG, puis incubés pendant 24 à 48 heures.

Tout laboratoire hospitalier doit disposer d'au moins un milieu chromogène sélectif capable de détecter les entérobactéries résistantes aux C3G. À noter que les souches EPC (hors OXA-48 isolée) sont généralement résistantes aux C3G.

La procédure recommandée est la suivante : ensemencement puis dépôt d'un disque d'ertapénème (ERT) au point d'ensemencement. Les colonies poussant au contact du disque sont fortement suspectes d'être des EPC. Elles doivent alors faire l'objet d'une identification et d'un test de sensibilité aux antibiotiques, en particulier pour les bactéries à oxydase négative.

Pour isoler des souches productrices d'OXA-48 mais sensibles aux C3G, on procède à un ensemencement sur gélose Drigalski (ou équivalent), avec dépôt d'un disque d'ERT. Seules les colonies apparaissant dans un rayon de 13 mm autour du disque doivent être identifiées et testées.

Si l'antibiogramme révèle une résistance à au moins un carbapénème autre que l'ERT, la souche est déclarée non sensible aux carbapénèmes. En revanche, si seule l'ERT

montre une diminution de sensibilité (diamètre < 28 mm ou CMI estimée $\geq 0,5$ mg/L), une confirmation de la CMI est requise avant de conclure.

Toute EPC confirmée est finalement signalée aux autorités sanitaires.

Remarques complémentaires

Des bouillons d'enrichissement spécifiques ERG peuvent être utilisés en cas de faible charge bactérienne attendue (ex. : patients contacts non exposés récemment aux antibiotiques favorisant la sélection des ERG tels que les C3G ou fluoroquinolones). Après 24 h d'incubation, ces bouillons doivent être repiqués sur gélose sélective.

Lors du premier dépistage chez les contacts d'un patient porteur d'ERG, il est conseillé :

D'ensemencer à la fois sur gélose sélective et dans un bouillon d'enrichissement (à repiquer après 24 h) pour ne pas passer à côté des porteurs à faible niveau ;

Si le laboratoire dispose des outils nécessaires, d'associer à la culture une méthode de biologie moléculaire (RT-PCR ciblant vanA/vanB sur selles ou écouvillon). Cette approche permet un diagnostic plus rapide, mais ne doit pas modifier les indications ni la fréquence de dépistage.

5.4 Antibiogrammes

Les recommandations du CA-SFM/EUCAST (Société française de microbiologie /*European committee on antimicrobial susceptibility testing*) ont établies un algorithme phénotypique de criblage des souches d'Enterobacterales productrices de carbapénémases (37).

Antibiogramme par diffusion (méthodes des disques)

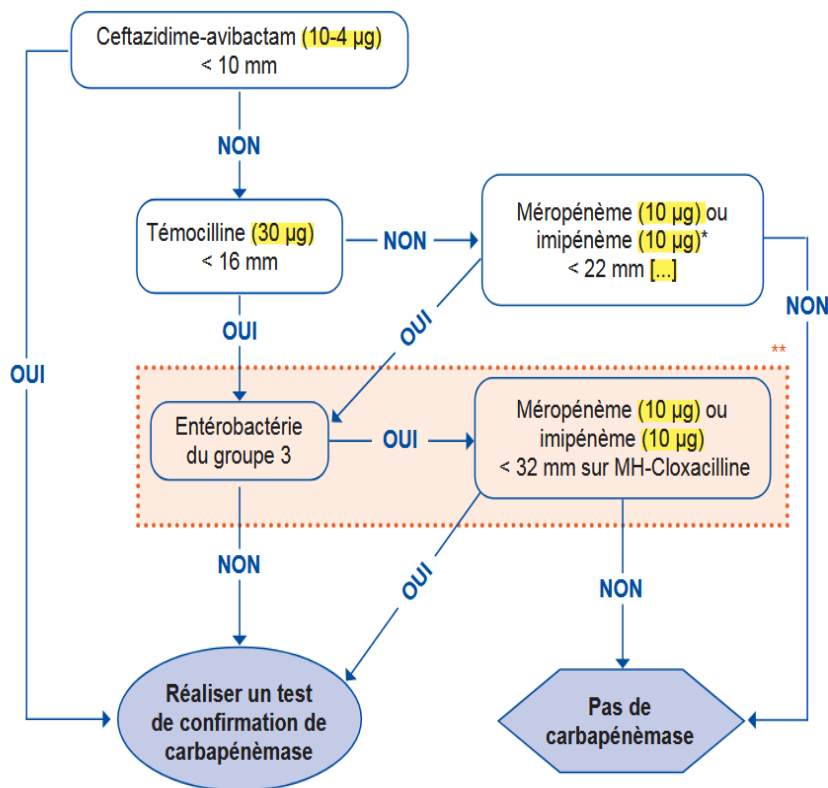
Au cours des dernières années, l'évolution de l'épidémiologie des EPC a mis en évidence l'émergence de souches présentant des diamètres d'inhibition compatibles avec une catégorisation « sensible » à tous les carbapénèmes. Cela concerne

notamment environ 10 % des souches de type OXA-48-like ou VIM, qui échappaient alors à la détection par l'algorithme décisionnel du CA-SFM en vigueur jusqu'en 2021.

Afin de pallier cette limitation, un nouveau logigramme a été élaboré en collaboration avec le Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques et intégré à la version 2022 du CA-SFM. Ce logigramme a été spécifiquement adapté pour repérer les souches suspectes de produire une carbapénémase, même lorsque les résultats de sensibilité aux carbapénèmes apparaissent favorables. **(Figure 8)**

À noter que ce schéma décisionnel s'applique uniquement à la méthode de diffusion par disques. En cas de criblage positif, des techniques immuno-chromatographiques ou moléculaires disponibles dans le commerce permettent de confirmer la présence d'une carbapénémase, ainsi que de caractériser et identifier le type enzymatique en cause.

Figure 8 : Logigramme de repérage des souches pouvant produire des carbapaménases (37)



* Ne pas tenir compte de l'imipénème pour la famille des *Morganellaceae* (genres *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, ...).

** Partie optionnelle pour les laboratoires disposant de gélases MH-cloxacilline : si le test du méropénème et de l'imipénème sur gélase MH-cloxacilline est intégré à l'algorithme par le laboratoire, il doit alors être fait d'emblée (en première intention, en même temps que l'antibiogramme) pour ne pas retarder le diagnostic.

Antibiogramme automatisés (micro-dilution en milieu liquide)

Avec les systèmes automatisés basés sur la micro-dilution en milieu liquide, toute souche présentant une CMI à l'ertapénème $\geq 0,25$ mg/L, ou catégorisée comme « sensible à forte posologie » ou « résistante » à au moins un des carbapénèmes testés, doit être considérée comme suspecte de produire une carbapénémase.

En pratique, ces systèmes ont tendance à surestimer légèrement la résistance aux carbapénèmes, en particulier à l'ertapénème. Ainsi, la proportion d'EPC apparaissant sensibles à l'ensemble des carbapénèmes dans ces systèmes automatisés est relativement faible, de l'ordre de 1 à 2 % pour les souches productrices d'OXA-48-like et de VIM.

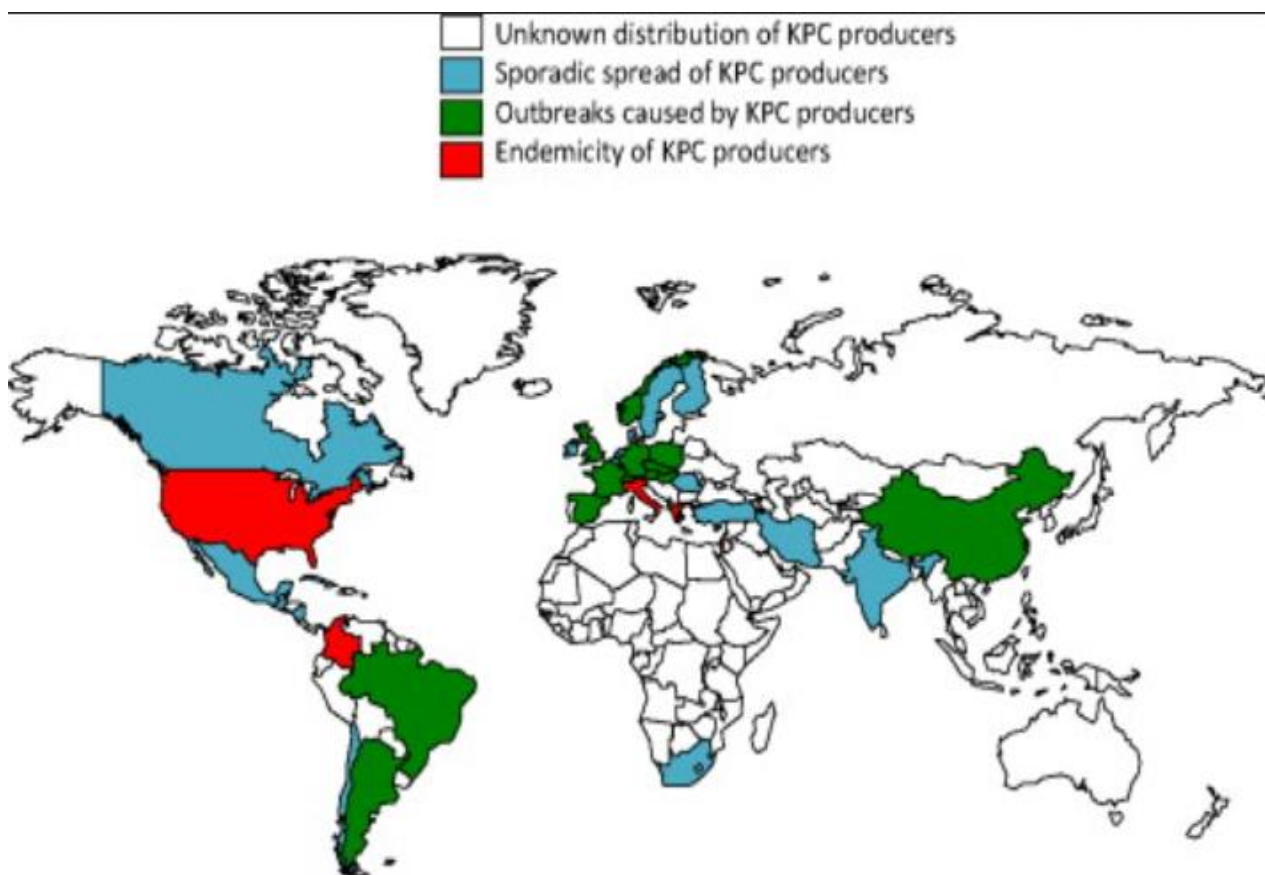
II. Epidémiologie des EPC

1. Au niveau mondial

En l'espace d'une dizaine d'années, la diffusion des EPC est devenue un phénomène mondial.

Dans la classe A de la classification d'Ambler, la carbapénémase *bla_{KPC}* est la plus fréquemment rencontrée et a été décrite pour la première fois en 1996 dans des hôpitaux de la côte Est des États-Unis. Des foyers d'endémie ont été identifiés aux États-Unis, en Amérique latine, en Grèce, en Italie et en Israël. **(Figure 9)**

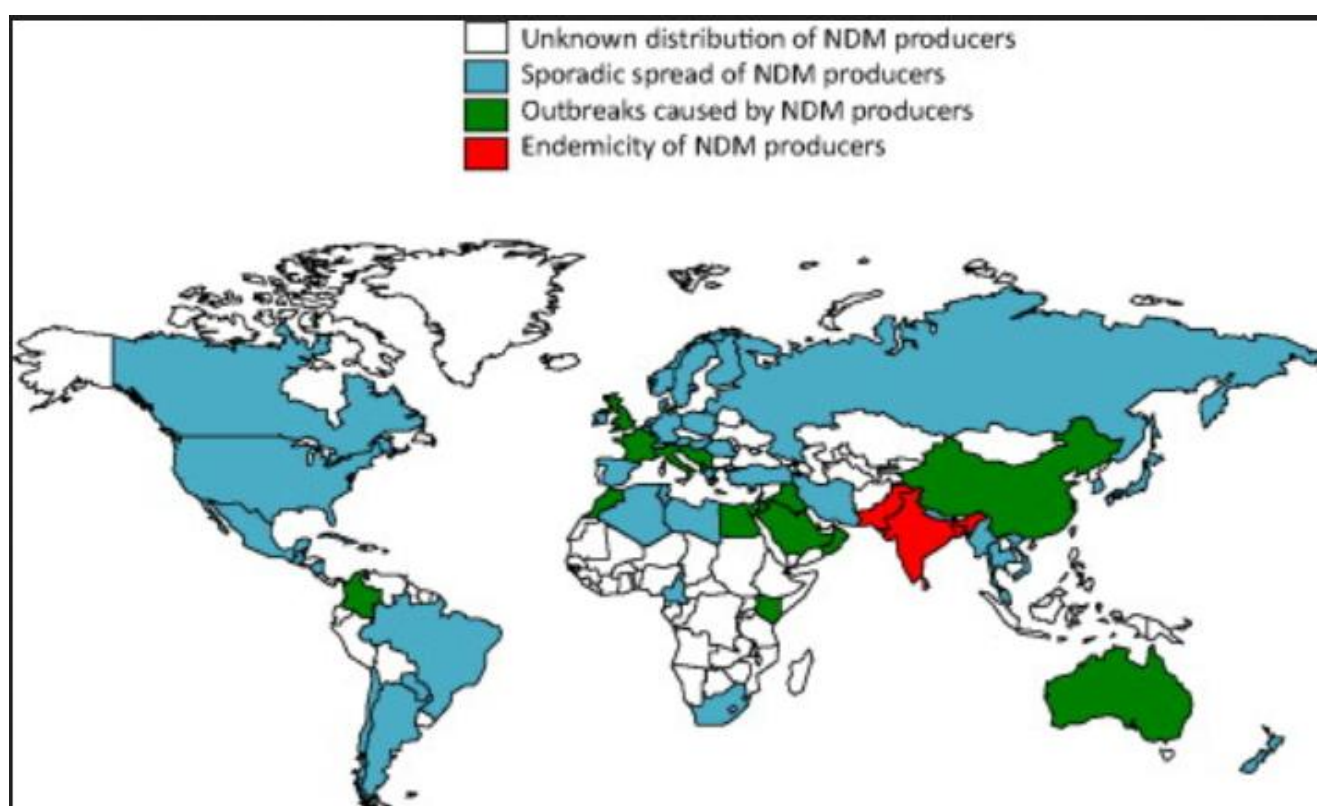
Figure 9 : Affectation géographique mondiale de *bla_{KPC}* en 2014 (62)



Concernant la classe B, regroupant les métallob- β -lactamases, le gène *bla_{IMP}* a été découvert en 1993 à Okazaki (Japon) chez *Serratia marcescens* (63). Il est aujourd'hui endémique au Japon et à Taïwan, avec des cas sporadiques dans d'autres régions.

Le gène *bla_{NDM}*, identifié pour la première fois en Inde en 2008 chez *K. pneumoniae* (64) est désormais endémique dans le sous-continent indien et dans les Balkans, avec une dissémination sporadique dans le reste du monde. **(Figure 10)**

Figure 10 : Affectation géographique mondiale de *bla_{NDM}* en 2014 (62)

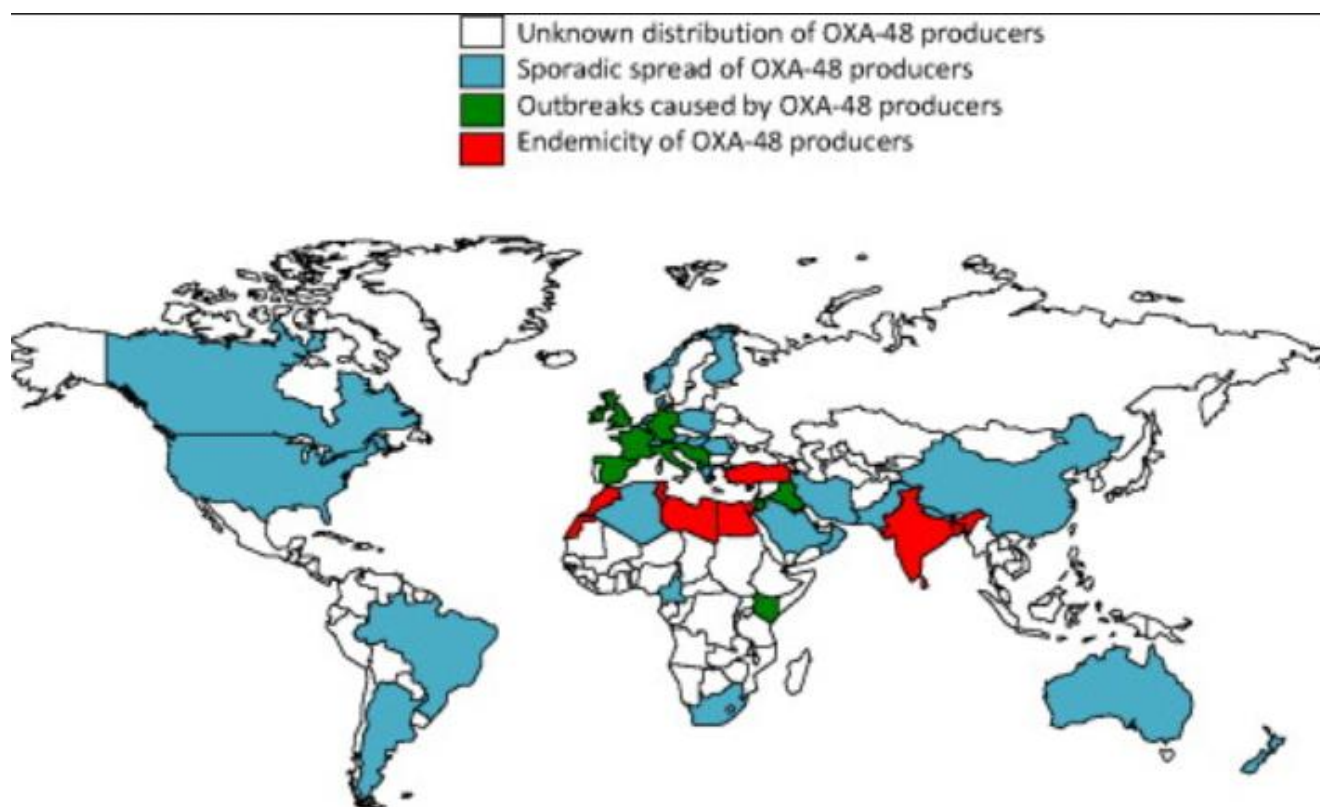


Quant à la carbapénémase VIM, elle a été décrite initialement à Vérone (VIM-1) et à Marseille (VIM-2) chez *P. aeruginosa* (65) (66) . Par la suite, il s'est propagé aux entérobactéries chez *E. coli* et *K. pneumoniae*. La mortalité est moins élevée pour les isolats de ce groupe (67).

Pour la classe D, OXA-48 et ses dérivés représentent les principaux types de carbapénémases retrouvés chez les entérobactéries. Le gène *bla_{OXA-48}* identifié pour

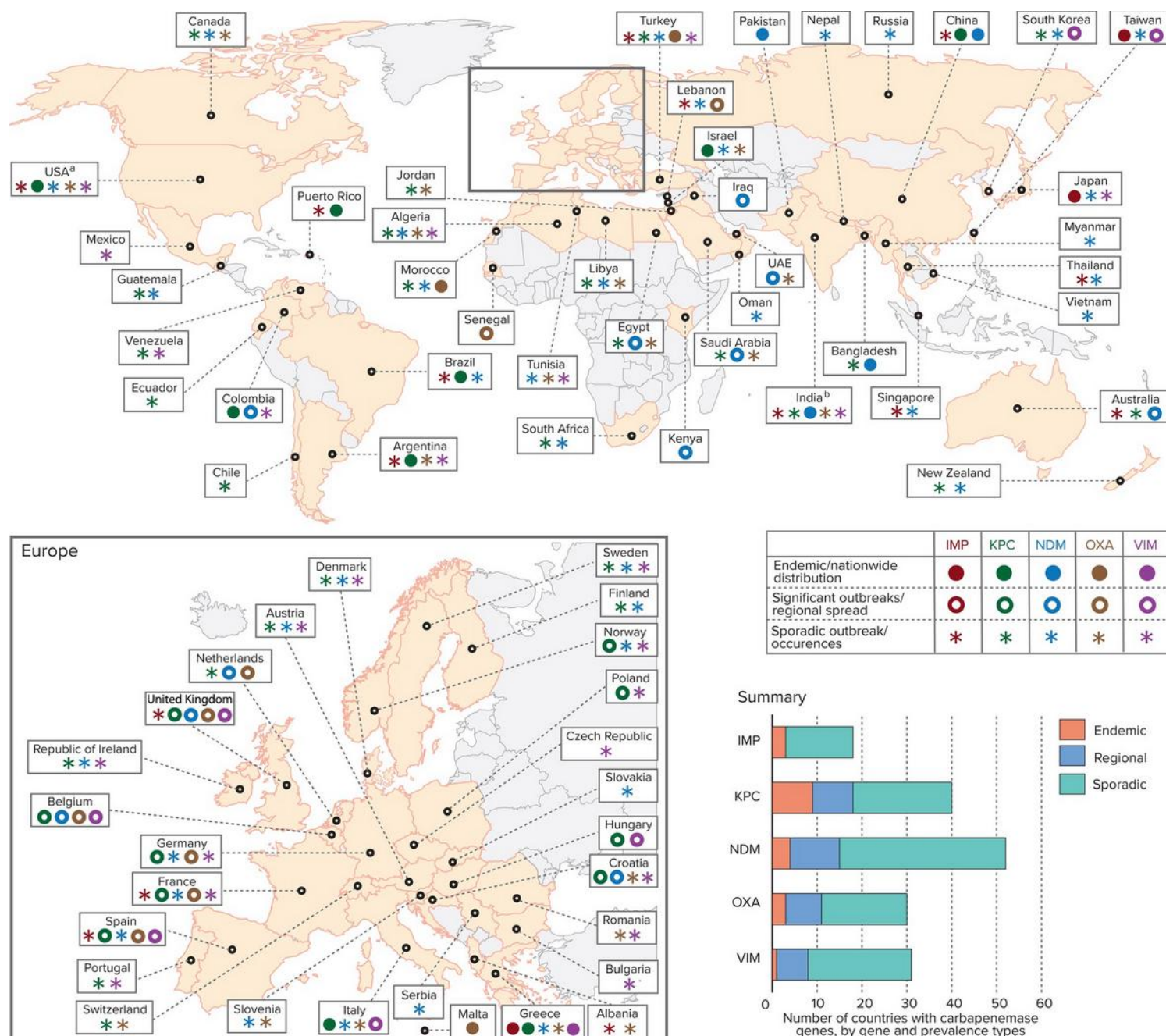
la première fois en Turquie en 2001 chez *K. pneumoniae* (68) est désormais endémique en Turquie, au Maghreb, en Égypte, dans la péninsule Arabique, en Inde ainsi que dans plusieurs pays africains. Des épidémies hospitalières ont également été signalées aussi en Europe, notamment la France. (Figure 11)

Figure 11 : Affectation géographique mondiale de *bla_{oxa-48}* en 2014. (62)



Une étude plus récente de 2017 (69) a actualisé les données sur la carte ci-dessous (Figure 12).

Figure 12 : Répartition mondiale des EPC en 2017. (69)



^a CPK sont endémiques dans certains États des États-Unis;

^b OXA désigne principalement OXA-48, sauf en Inde, où il s'agit de l'OXA-181.

2. Au niveau Européen

Selon les données issues des isolats invasifs collectés dans le cadre du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) (70) . On observe des taux globalement stables de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* et *E.coli* au cours des quatre dernières années dans l'ensemble de l'Union européenne. Cependant une forte hétérogénéité subsiste entre les pays, notamment pour *K. pneumoniae* (69) .Par ailleurs, plusieurs rapports récents confirment l'extension continue des EPC à travers les pays européens (71)

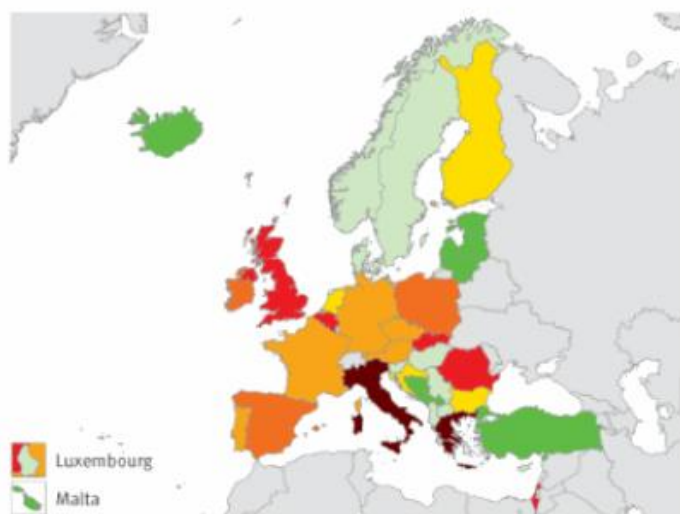
De fortes disparités géographiques sont observées en Europe. Tous les pays ont été en mesure d'évaluer l'émergence et la propagation des Entérobactéries productrices de carbapénémases en fonction du type d'enzyme impliquée. En mai 2015, les Entérobactéries productrices de carbapénémase de type KPC restaient les plus largement répandues en Europe. Toutefois, les souches produisant la carbapénémase de type OXA-48, avaient presque atteint un niveau de diffusion équivalent, marquant une évolution notable par rapport à la situation de février 2013.

Par exemple, la Grèce est principalement concernée par des souches productrices de KPC. OXA-48 est majoritairement retrouvée en France, Espagne, Roumanie et Turquie.

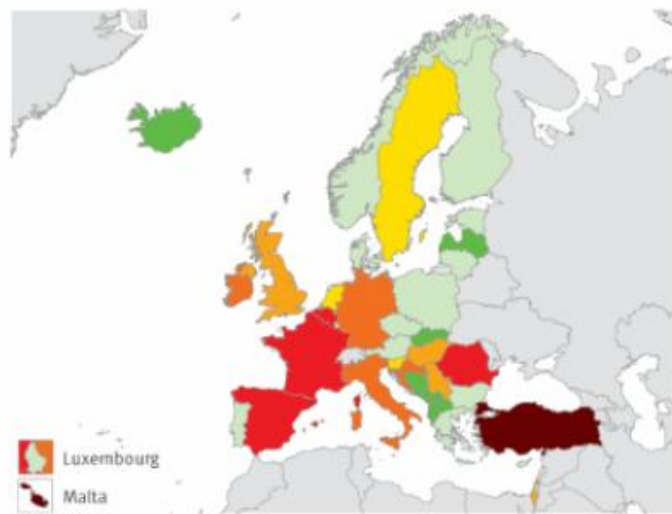
De son côté, VIM est endémique en Grèce, Italie, Hongrie et Espagne. Enfin, la production de NDM est plus fréquemment observée en Europe centrale et orientale **(Figure 13)**.

Figure 13 : Distribution géographique des EPC par mécanisme de résistance, basé sur l'auto-évaluation par des experts nationaux, mai 2015 (72)

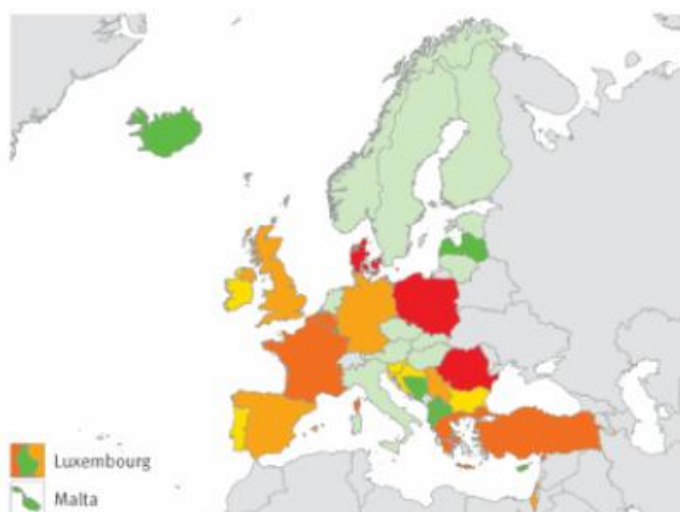
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



Epidemiological stages, 2014-2015

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Countries not participating No case reported (Stage 0) Sporadic occurrence (Stage 1) Single hospital outbreak (Stage 2a) | <ul style="list-style-type: none"> Sporadic hospital outbreaks (Stage 2b) Regional spread (Stage 3) Inter-regional spread (Stage 4) Endemic situation (Stage 5) |
|---|---|

En 2018, l'ensemble des 37 pays participants ont rapporté la présence de cas des EPC, alors qu'en 2015, trois d'entre eux n'avaient encore identifié aucun cas. Globalement, 11 pays ont signalé une aggravation de leur situation épidémiologique par rapport à 2015, 25 pays n'ont observé aucun changement, et un pays a rapporté une amélioration après le contrôle d'une épidémie hospitalière, témoignant d'une gestion efficace de la situation (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Comparaison des stades épidémiologiques des EPC dans les pays européens, 2010-2018 (72)

Country	Epidemiological stage for the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae				Change in epidemiological stage 2015–18
	2010 [11]	2013 [9]	2014–15 [8]	2018	
Albania	NA	2a	1	1	→
Austria	0	2b	2b	2b	→
Belgium	2b	3	4	4	→
Bosnia and Herzegovina ^a	1	1	0	2b	↑
Bulgaria	0	2a	2a	2b	→
Croatia	1	3	3	4	↑
Cyprus	2a	2a	1	2a	↑
Czech Republic	1	2b	2b	3	↑
Denmark	1	2a	4	4	→
Estonia	0	2a	1	1	→
Finland	1	2a	2a	3	↑
France	3	3	4	4	→
Germany	3	3	3	3	→
Greece	5	5	5	5	→
Hungary	3	4	4	4	→
Iceland	0	0	0	1	↑
Ireland	1	4	3	4	↑
Italy	4	5	5	5	→
Kosovo ^b	NA	2b	0	1	↑
Latvia	1	1	1	1	→
Lithuania	1	1	1	1	→
Luxembourg	NA	1	1	1	→
Malta	1	5	5	5	→
Montenegro	NA	0	1	1	→
The Netherlands	2a	2b	2a	2b	→
North Macedonia	NA	0	1	2a	↑
Norway	2a	2a	1	1	→
Poland	4	3	4	4	→
Portugal	1	1	2b	3	↑
Romania	1	1	4	4	→
Serbia	1	1	2b	4	↑
Slovak Republic	NA	2a	4	4	→
Slovenia	0	1	2a	1	↓
Spain	2b	3	4	4	→
Sweden	2a	2b	2a	2b	→
Turkey	NA	2a	5	5	→
United Kingdom ^c	2b	3	3	3	→

↑: increase in the epidemiological stage between 2015 and 2018

→: unchanged epidemiological stage between 2015 and 2018

↓: decreased epidemiological stage between 2015 and 2018

Epidemiological stages

■ **Stage 0:** no case reported

■ **Stage 1:** sporadic occurrence (epidemiologically unrelated single cases)

■ **Stage 2a:** single hospital outbreak (two or more epidemiologically associated cases with indistinguishable geno- or phenotype in a single institution)

■ **Stage 2b:** sporadic hospital outbreaks (unrelated hospital outbreaks with epidemiologically unrelated introduction or different strains, no autochthonous inter-institutional transmission reported)

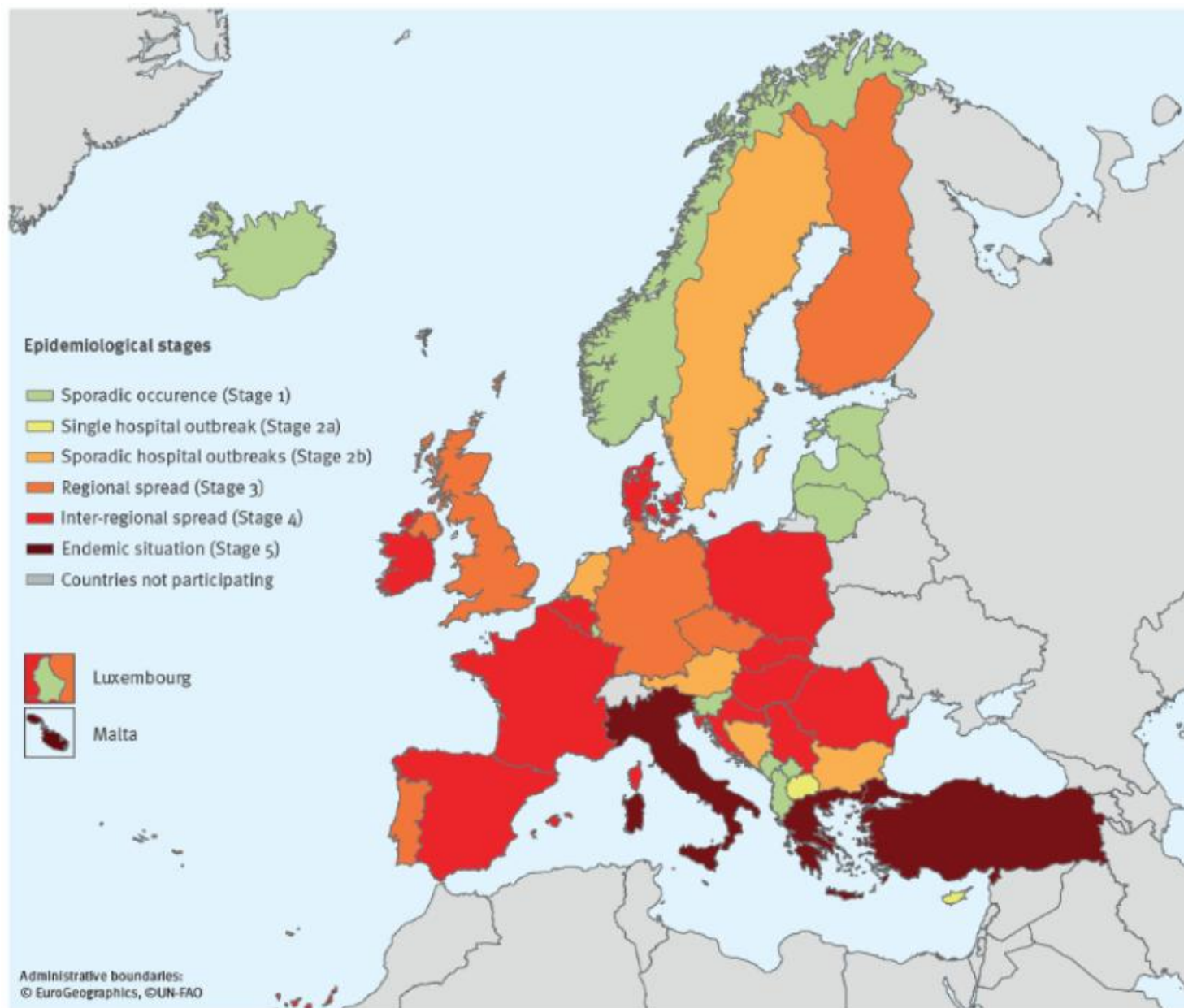
■ **Stage 3:** regional spread (more than one epidemiologically related hospital outbreak confined to hospitals that are part of the same region or health district, indicating regional autochthonous inter-institutional transmission)

■ **Stage 4:** inter-regional spread (multiple epidemiologically related outbreaks occurring in different health districts, indicating inter-regional autochthonous inter-institutional transmission)

■ **Stage 5:** endemic situation (most hospitals in a country are repeatedly seeing cases admitted from autochthonous sources)

Par ailleurs, quatre pays supplémentaires ont déclaré en 2018 une diffusion régionale ou interrégionale des EPC, portant à 16 le nombre total de pays touchés à une échelle régionale ou plus large. Les quatre pays déjà en situation endémique en 2015 — Grèce, Italie, Malte et Turquie — ont confirmé le maintien de cette situation épidémiologique en 2018 (**Figure 14**)

Figure 14 : Situation épidémiologique des EPC, évaluation des experts nationaux dans les pays européens, juillet 2018 (72).



En réponse à cette situation, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a lancé, en 2017, le réseau européen de surveillance des gènes de résistance aux antimicrobiens (EURGen-Net). Ce réseau vise à mener des enquêtes structurées sur les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et/ou à la colistine en Europe, dans la continuité du projet EuSCAPE (72) .

Un nouveau rapport de ECDC EuSCAPE en 2022-2023 indique une émergence de NDM en Europe de l'Ouest (73), et OXA-48 en Europe de l'Est. L'Europe du Nord (Suède, Danemark, Norvège) est plus épargnée avec quelques cas sporadiques importées, même si OXA-48 est de plus en plus retrouvé. (74)

Depuis la pandémie de la COVID-19 de 2020, une transition enzymatique a été observée dans plusieurs études, notamment en Grèce (75) avec un changement de KPC vers NDM (NDM-1 et NDM-5, une diminution de VIM, même si KPC reste fréquent surtout chez *K. pneumoniae*).

Il est important de noter que le post-COVID a eu un impact sur les EPC avec une augmentation dans toute l'Europe des hospitalisations et de l'antibiothérapie large spectre, et de ce fait, une sélection accrue des EPC, une augmentation de la colonisation digestive dans les services de soins critiques, et une hausse de la résistance à d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides, colistine) (76,77).

3. Au niveau National

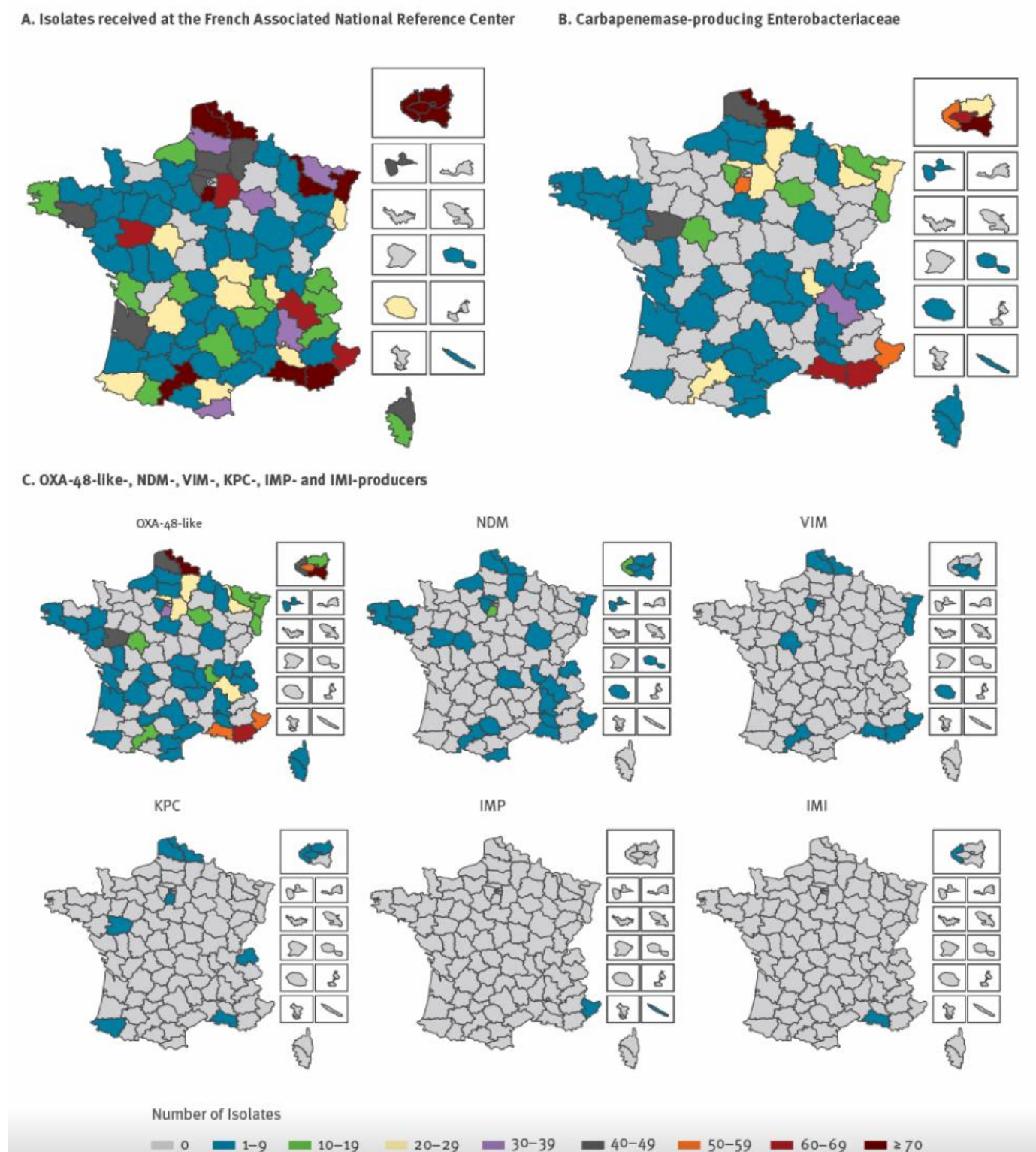
Une étude de 2013-2014 a analysé l'évolution épidémiologique des Entérobactéries à sensibilité réduite aux carbapénèmes entre 2012 et 2014 (78) .

En 2014, la répartition des types de carbapénémases identifiées était :

- OXA-48 : 85,6 %
- NDM : 8,5 %
- VIM : 2,7 %
- KPC : 1,8 %
- IMI : 0,3 %

Entre 2012 et 2014, les EPC ont été majoritairement isolées chez des patients hospitalisés dans les régions Île-de-France et Sud-Est, en corrélation avec la répartition géographique des souches OXA-48. Les souches NDM étaient, quant à elles, dispersées de manière aléatoire sur le territoire métropolitain. Fait notable, presque tous les EPC détectés à La Réunion étaient de type NDM, tandis qu'en Nouvelle-Calédonie, ils étaient exclusivement de type IMP. **(Figure 15)**

Figure 15 : Répartition géographique d'isolats reçus au Centre national de référence internationale française pour OXA-48-like-, NDM-, VIM-, KPC-, IMP-, France, 2012-2014 (78)



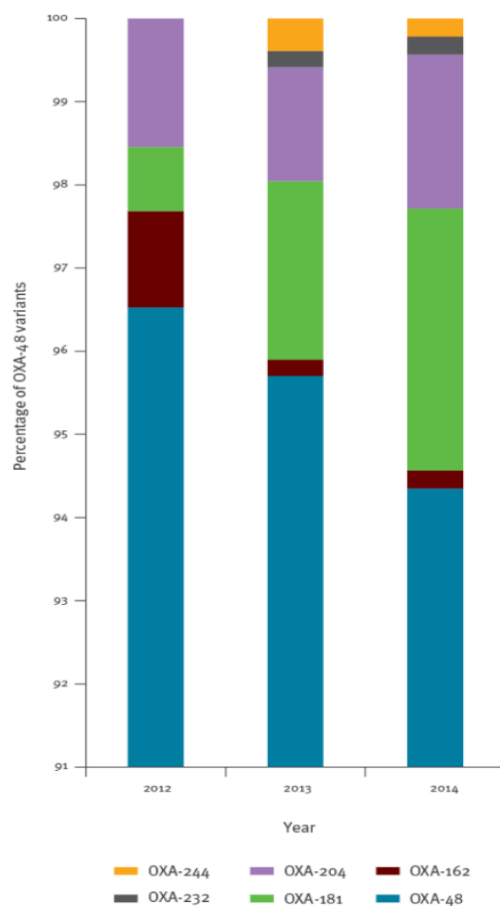
Entre 2012 et 2014, on observe une augmentation continue du nombre de souches OXA-48 en France. Plus précisément :

- Le nombre de producteurs d'OXA-48 est passé de 256 en 2012 à 512 en 2013, puis à 920 en 2014.
- De même, les souches productrices de NDM ont augmenté de manière constante : 27 en 2012, 61 en 2013, et 91 en 2014.

En revanche, une diminution progressive a été notée pour les souches productrices de KPC, dont le nombre a chuté de 39 en 2012 à 29 en 2013, puis à 19 en 2014.

Une diversification des variants OXA-48 a été observée, notamment avec la détection croissante du variant OXA-181. Par ailleurs, une variante atypique, OXA-405, a été identifiée en 2014. Elle présente une réduction de sensibilité aux carbapénèmes sans activité hydrolytique carbapénémase marquée (79) (**Figure 16**).

Figure 16 : Distribution des variantes OXA-48 entre OXA-48-like carbapénémases par année, France, 2012-2014 (78)



En 2014, les EPC étaient :

- *K. pneumoniae* : 57,1 %
- *E. cloacae* : 9,9 %
- *Citrobacter freundii* : 3,7 %

Cependant, une évolution notable a été l'augmentation des souches d'*E. coli* productrices de carbapénémases parmi les isolats non sensibles aux carbapénèmes, passant de 28,2 % en 2012 à 51,8 % en 2014.

Parmi 1 075 EPC identifiés en 2014 :

- 59,8 % (n=643) provenaient de dépistages rectaux (colonisation)
- 35,1 % (n=377) de prélèvements cliniques infectieux
- Les urines représentaient la majorité des prélèvements infectieux (68,2 %)

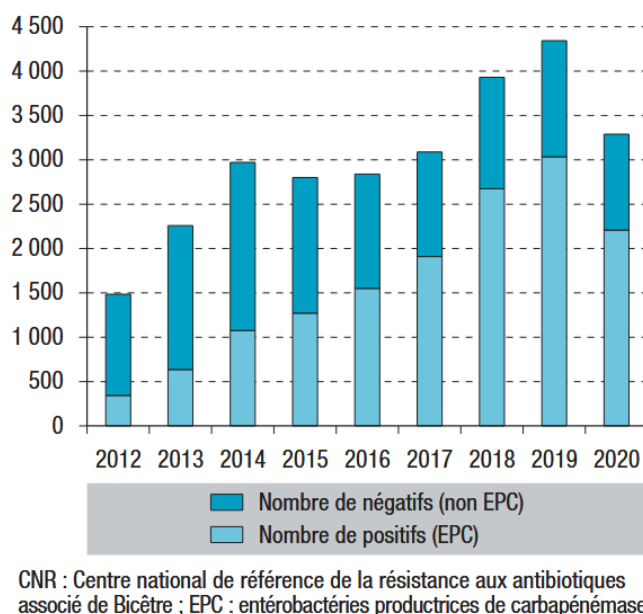
Depuis sa création en 2012, le Centre National de Référence (CNR) reçoit, pour analyse, des souches d'entérobactéries issues de l'ensemble du territoire français afin d'identifier les mécanismes de résistance aux carbapénèmes (1) .

Les données épidémiologiques recueillies entre 2012 et 2020 révèlent une augmentation constante du nombre de souches reçues, ainsi que de la proportion des EPC.

La majorité des EPC sont détectées lors de dépistages de portage digestif (70 %), bien que des cas d'infections soient également régulièrement rapportés. 55 % des EPC proviennent de prélèvements de dépistage (rectaux ou selles), en baisse par rapport à 2018-2019. La majorité des prélèvements cliniques positifs sont urinaires (77 %), avec 9 % issus d'hémocultures.

En effet, le nombre d'entérobactéries reçues annuellement au CNR est passé de 1 485 en 2012 à 4 343 en 2019 (+195 %) même si une baisse significative a été observée en 2020 avec 3 289 isolats reçus (-24,3%), liée à la pandémie de Covid-19 et à la diminution des dépistages. **(Figure 17)**

Figure 17 : Répartition des souches d'entérobactéries entre 2012 et 2020, France (1)



Selon le CNR, les carbapénémases de type OXA-48 sont les plus représentées en France suivies par les métallob-lactamases de type NDM. 67,1 % des souches reçues produisaient au moins une carbapénémase.

Plusieurs carbapénémases rares ont été détectées, notamment IMI/NMC-A, OXA-23 et GES-5.

Les Métallo-b-lactamases (MBL, notamment NDM et VIM) représentent 32,1 % des carbapénémases en 2020, en hausse depuis 2017.

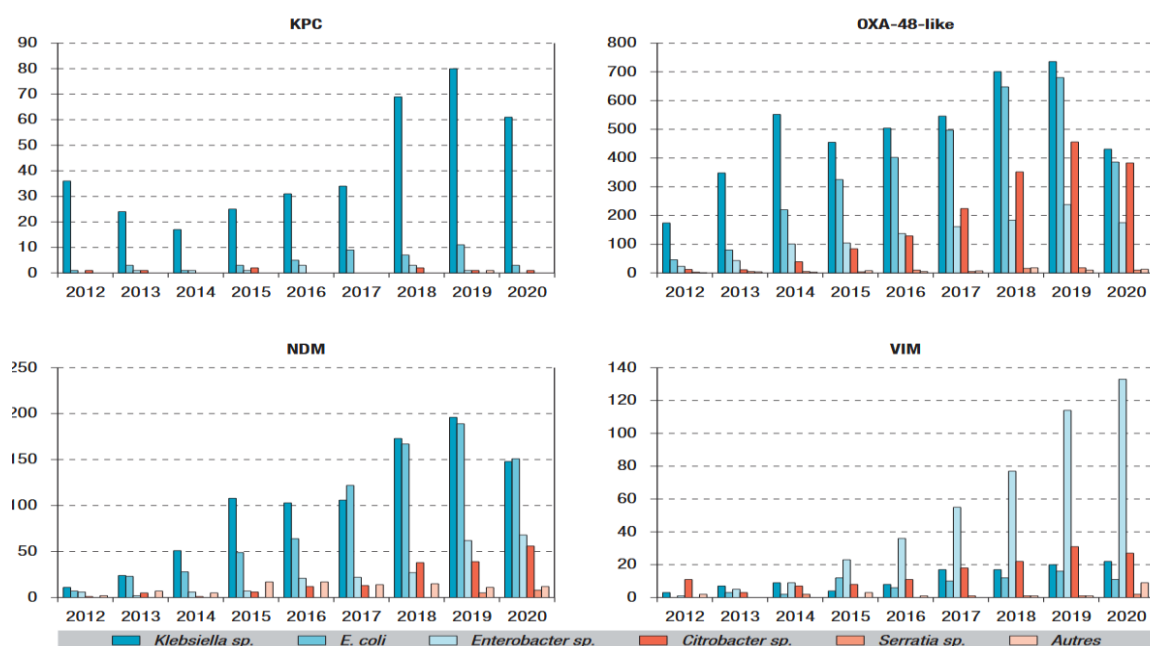
KPC est quasi-exclusivement associée à *K. pneumoniae* (94 % des cas), alors que VIM est majoritairement produite par *Enterobacter* spp. OXA-48-like et NDM sont réparties plus largement entre plusieurs espèces cliniques. **(Figure 18) (Figure 19).**

Figure 18 : Distribution des carbapénémases identifiées au CNR en 2020, France (1)

Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
Classe A	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
Classe B	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
Classe D	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
Classe A + Classe D	KPC + OXA-48-like	1	0,05
Classe B + Classe D	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM+ OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM+ OXA-48-like	1	0,05
TOTAL		2 208	100

* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

Figure 19 : Évolution par espèces du nombre de souches reçues au CNR, de KPC, OXA-48-like, NDM et VIM (2012 à 2020, France) (1)

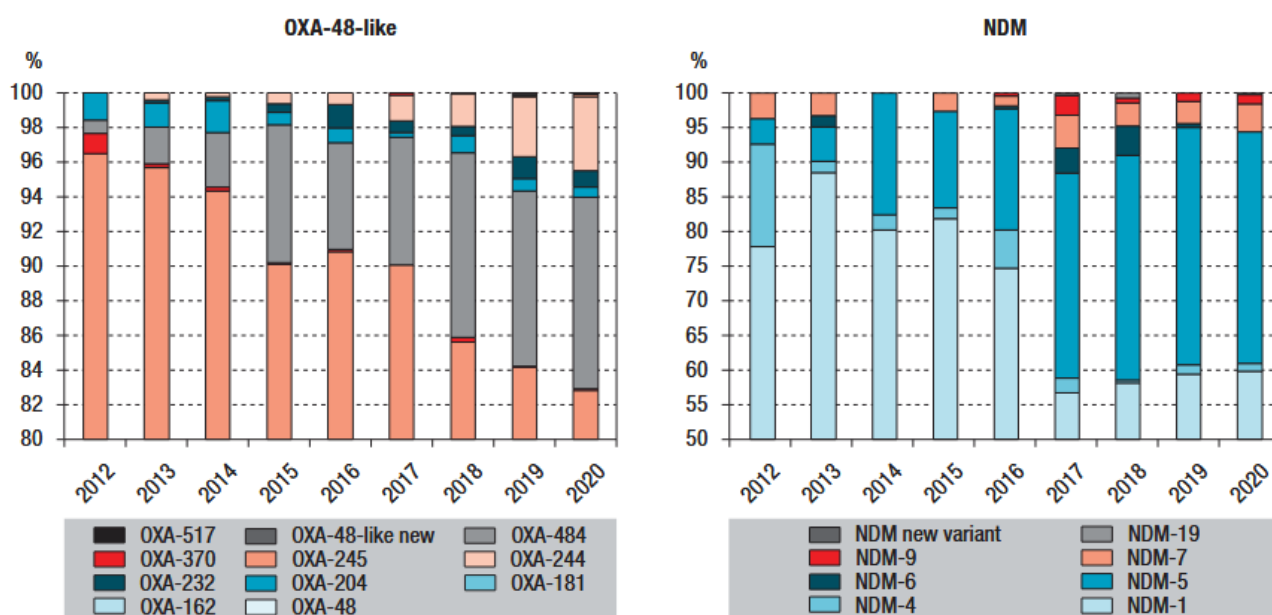


Les EPC sont surtout signalées dans quatre régions à densité et mobilité interhospitalière : Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), Nord-Pas-de-Calais, Rhône-Alpes.

Le Nord-Pas-de-Calais concentre des souches KPC, NDM et OXA-48. NDM prédomine en Île-de-France, PACA et Rhône-Alpes. VIM est plus fréquent dans le Nord-Pas-de-Calais et Rhône-Alpes. **(Annexe 1)** (1)

Des variants émergents ont augmentés, comme la diversification de variants OXA-48, notamment émergence du variant OXA-244 (3,4 % en 2019 ; 4,2 % en 2020), souvent sous-estimé du fait d'une faible activité enzymatique détectable. Le variant NDM-5, plus actif que NDM-1, a vu sa prévalence augmenter depuis 2014 et se stabiliser autour de 35 % depuis 2016. **(Figure 20)**

Figure 20 : Variants d'OXA-48-like et de NDM entre 2012 et 2020, France (1)



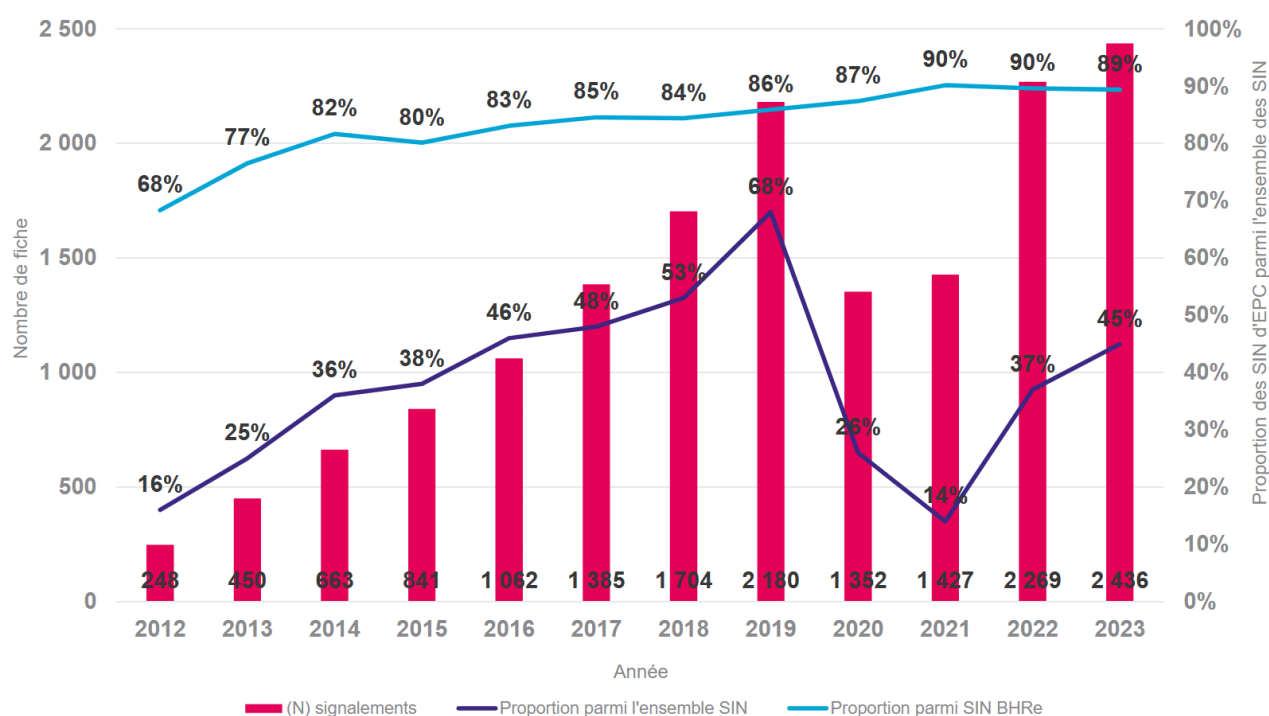
Enfin, l'analyse du génome complet des EPC réalisée par le CNR a permis d'identifier certains clones à fort potentiel de dissémination, susceptibles d'être impliqués dans des épidémies nosocomiales.

Depuis 2018, le séquençage génomique complet permet d'identifier les risques de diffusion. Pour *K. pneumoniae* KPC, les clones dominants en France sont ST307, ST147 et ST13, différents du clone ST258 majoritaire aux États-Unis et en Grèce. Pour *C. freundii*, les clones à risque sont ST8, ST22 et ST91. Chez *E. coli*, la diversité est plus grande, mais certains clones sont associés à la diffusion épidémique (ST10, ST38, ST167, ST410). ST10 et ST38 sont vecteurs majeurs d'OXA-244. ST410 porte OXA-181 et NDM-5. ST167 produit NDM-5.

Le bilan 2023 des signalements de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) en France (80) montre une poursuite de l'augmentation du nombre de signalements (1574 en 2021, 2487 en 2022, 2699 en 2023). En effet, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2023, un total de 5408 signalements a été émis sur e-SIN. Parmi eux, 2740 fiches (51 %) concernaient des infections associées aux soins (IAS), incluant 31 signalements BHRe classés dans ces fiches. Les fiches spécifiquement BHRe représentaient 2668 signalements (49 %), portant le total des BHRe à 2699 sur l'année, contre 2487 en 2022.

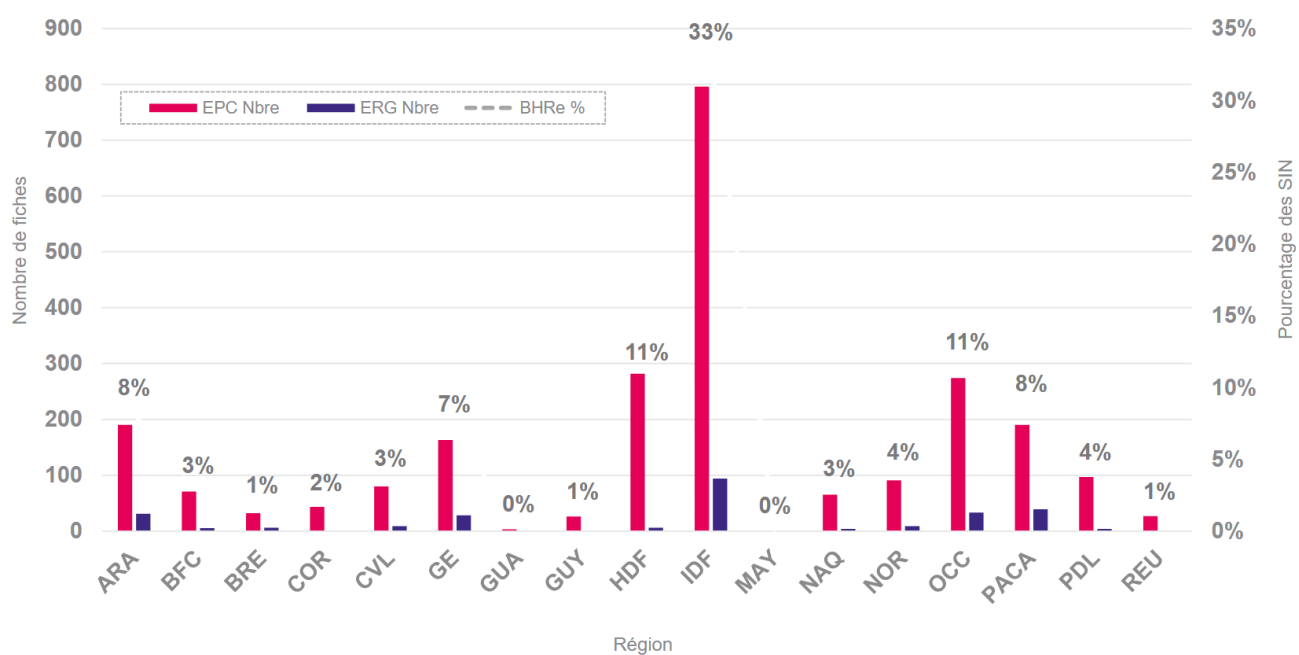
La majorité des signalements BHRe concernaient les entérobactéries productrices de carbapénémases (2436, soit 90 %), suivies des entérocoques résistants à la vancomycine (290, 11 %). Vingt-sept fiches (1 %) étaient mixtes, incluant à la fois des entérobactéries et des entérocoques résistants. **(Figure 21)**

Figure 21: Evolution des EPC par an, e-SIN, France, 2012 – 2023. (80)



La répartition des EPC était principalement concentrée en Île-de-France, représentant 33 % des signalements (n=2699), suivie par l'Occitanie et les Hauts-de-France, chacune à 11 %. **(Figure 22)** (80)

Figure 22 : Répartition EPC / ERG par région des fiches BHRe émises, e-SIN, France, 2023 (n=2699) (80)



Les entérobactéries les plus fréquemment dépistées sont *E. coli* (35 %) et *K. pneumoniae* (26 %), suivies de *E. Cloacae* (14%). (Figure 23)

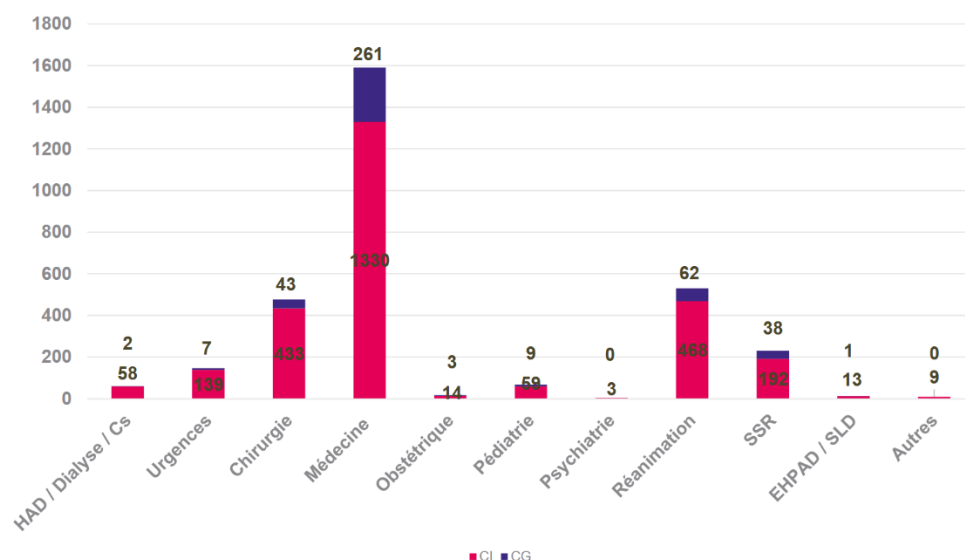
Figure 23 : Répartition des principaux micro-organismes pour les EPC, e-SIN, 2023.
(80)

	Cas isolés (N = 2128)		Cas groupé (N = 308)		Total (N = 2436)	
EPC	(N) SIN	%	(N) SIN	%	(N) SIN	%
<i>Escherichia Coli</i>	868	37	78	21	946	35
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	614	26	96	26	710	26
<i>Enterobacter Cloacae</i>	302	13	75	20	377	14
<i>Citrobacter Freundii</i>	306	13	76	20	382	14
Autres entérobactéries	239	10	51	14	290	11

La diminution progressive des OXA-48 observée depuis 2019 se poursuit. Entre 2019 et 2023, la proportion d'OXA-48 a connu une diminution progressive, passant de 67 % en 2019 à 54 % en 2023. À l'inverse, la proportion de NDM a augmenté régulièrement sur la même période, passant de 19 % à 33 %. Les proportions de KPC et de VIM sont restées globalement stables entre 4 % et 5 % jusqu'en 2022, avec en 2023 une stabilisation des VIM à 5 % et une baisse des KPC à 3 %. (80)

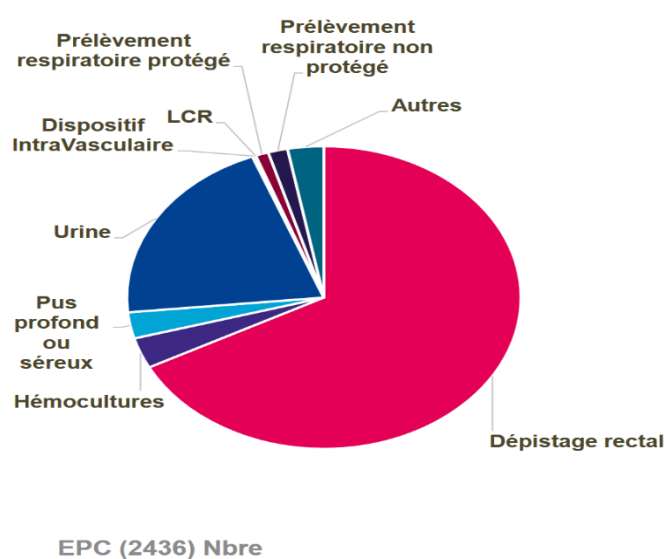
Les services les plus impactés sont ceux de médecine, suivis de la réanimation (où des dépistages systématiques à l'admission sont réalisés), de la chirurgie, des soins de suite et réadaptation (SSR) puis des urgences. **(Figure 24)**

Figure 24 : Services impactés par les CI (cas isolés) et les CG (cas groupés) de BHRe, e-SIN, France, 2023 (80)



Enfin, on peut noter que la grande majorité des prélèvements réalisés dans le cadre de la surveillance concernent des dépistages rectaux, tandis que les dépistages urinaires constituent le deuxième type de prélèvement le plus fréquemment effectué. (Figure 25)

Figure 25 : Type de prélèvements, BHRe, e-SIN, 2023 (80).



III.Principes de prévention et de lutte contre leur diffusion

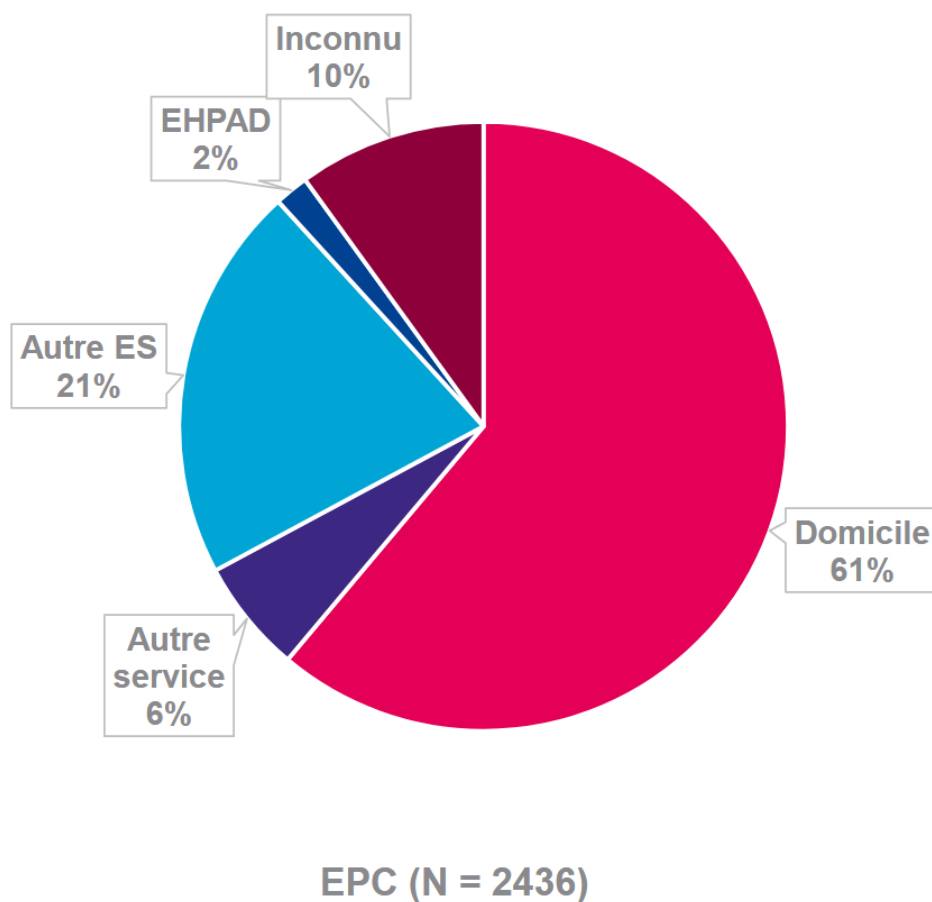
1. Modes de transmission

1.1 Transmission interhumaine

Les EPC colonisent principalement l'intestin humain, qui constitue leur principal réservoir. Néanmoins, d'autres sites anatomiques peuvent être colonisés secondairement à partir du tube digestif, notamment les voies urinaires, les plaies, ainsi que les voies respiratoires supérieures.

La prévalence de la colonisation intestinale par les EPC chez l'être humain varie selon les contextes géographiques et les populations ciblées. Elle diffère notamment selon qu'il s'agisse de personnes vivant en communauté (population générale, résidents de maisons de retraite ou d'EHPAD), de patients hospitalisés dans des structures de soins, ou encore de voyageurs de retour de zones à forte endémicité. En effet, ces voyages depuis des régions à faible prévalence vers des pays à forte endémicité sont un facteur de risque majeur d'acquisition d'EPC, en particulier, les déplacements vers l'Asie et l'Afrique. Le rapport annuel 2023 de Santé Publique France sur les signalements de BHRe (80) indique que 61 % des patients dépistés porteurs d'un EPC provenaient de leur domicile (n=2436), dont 31 % déclaraient un lien avec l'étranger **(Figure 26)**. Globalement, 33 % des signalements d'EPC présentaient un lien international, une proportion en légère hausse par rapport à 2022 (32 %) et 2021 (30 %), mais inférieure aux niveaux observés en 2019 (38 %). Dans 20 % des cas, ce lien n'était pas documenté. Lorsque le lien était identifié, il s'agissait d'un antécédent d'hospitalisation à l'étranger (10 %), d'une résidence ou d'un voyage (13 %), d'un rapatriement sanitaire (8 %) ou d'autres circonstances (2 %).

Figure 26 : Provenance du patients, e-SIN, 2023 (80).



Ces infections surviennent le plus souvent en milieu hospitalier car le mode principal de diffusion des EPC est la transmission directe de personne à personne. Cela peut se faire via contact direct entre patients porteurs et patients susceptibles (surtout par les mains du personnel soignant) ou alors par contamination croisée lors de soins, examens ou interventions invasives.

1.2 En milieux hospitaliers

Les patients colonisés excrètent ces bactéries dans leurs selles, ce qui constitue une source importante de contamination des surfaces et du personnel et permet la diffusion inter-patients dans les unités de soins.

Les EPC peuvent survivre longtemps sur des surfaces et objets, notamment dans les zones humides (toilettes, douches, éviers). Le réservoir environnemental est donc un vecteur important de transmission.

La contamination de l'environnement facilite la colonisation digestive chez les patients et le nettoyage et la désinfection inadéquats favorisent sa persistance.

Des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ont été détectées chez les lits des patients, la cuvette des toilettes, le lavabo, la blouse du patient ... (81)

L'environnement hospitalier peut être une source importante d'agents pathogènes et peut contribuer de manière significative aux infections associées aux soins de santé, pouvant entraîner des complications chirurgicales graves. (82)

1.3 En milieux communautaires

Le contact humain direct favorise la diffusion des EPC. À ce titre, le mode de vie en communauté, et en particulier dans des milieux tels que les EHPAD ou les maisons de retraites, jouent un rôle majeur dans leur transmission.

La prévalence ou l'incidence de la colonisation intestinale par EPC restent peu documentées dans la population générale car les données disponibles proviennent majoritairement de prélèvements à visée diagnostique réalisés en ville, et non de dépistages systématiques.

Cependant, une étude réalisée aux Etats-Unis a estimé un taux d'EPC dans les milieux communautaires à 10 % (83). Ces données concordent pour suggérer une croissance et une diffusion non négligeable des EPC en milieu communautaire.

En France, la mission PRIMO menée en 2023, permet la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (84) .

En 2023, le pourcentage de souches urinaires d'*E. coli* productrices de BLSE a atteint son niveau le plus élevé depuis 2017, avec un taux de 3,4 % en soins de ville, et une augmentation parallèle a également été observée en Ehpad. Bien que le nombre d'entérobactéries productrices de carbapénémases isolées à partir de prélèvements à

visée diagnostique demeure encore faible, leur progression constitue un signal à surveiller attentivement. **(Tableau 5)**

Tableau 5 : Indicateurs de suivi de la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en soins de ville et Ehpad (84)

Prélèvements urinaires	Cibles à l'horizon 2025	Nombre de régions atteignant la cible	Valeurs nationales 2023	Tendances 2022-2023 au niveau national
Soins de ville				
% d' <i>E. coli</i> résistants aux C3G	≤ 3% au niveau national et dans toutes les régions	6	3,8%	↗ (+0,5)
% d' <i>E. coli</i> résistants aux FQ	≤ 10% au niveau national et dans toutes les régions	1	13,5%	↗ (+0,9)
% d' <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>E. cloacae</i> producteurs de carbapénémases	≤ 0,5% au niveau national et dans toutes les régions	16	0,050%	↗ (+0,020)
Ehpad				
% d' <i>E. coli</i> résistants aux C3G	≤ 8% au niveau national et dans toutes les régions	9	9,3%	↗ (+0,8)
% d' <i>E. coli</i> résistants aux FQ	≤ 18% au niveau national et dans toutes les régions	8	19,2%	↗ (+0,5)
% d' <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>E. cloacae</i> productrices de carbapénémases	≤ 0,5% au niveau national et dans toutes les régions	16	0,067%	↗ (+0,014)

Les résidents des Ehpad sont donc particulièrement exposés à une pression de sélection et de colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques, en raison de leurs comorbidités, de la polymédication et des hospitalisations fréquentes.

Cette population vulnérable peut ainsi constituer un réservoir et un vecteur de transmission, contribuant à la persistance et à la diffusion des épidémies, tant au sein des établissements de santé que dans la communauté (85).

De plus, la France est parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques dans l'Union Européenne, qui est un risque majeur de l'émergence de la résistance bactérienne (84) (86).

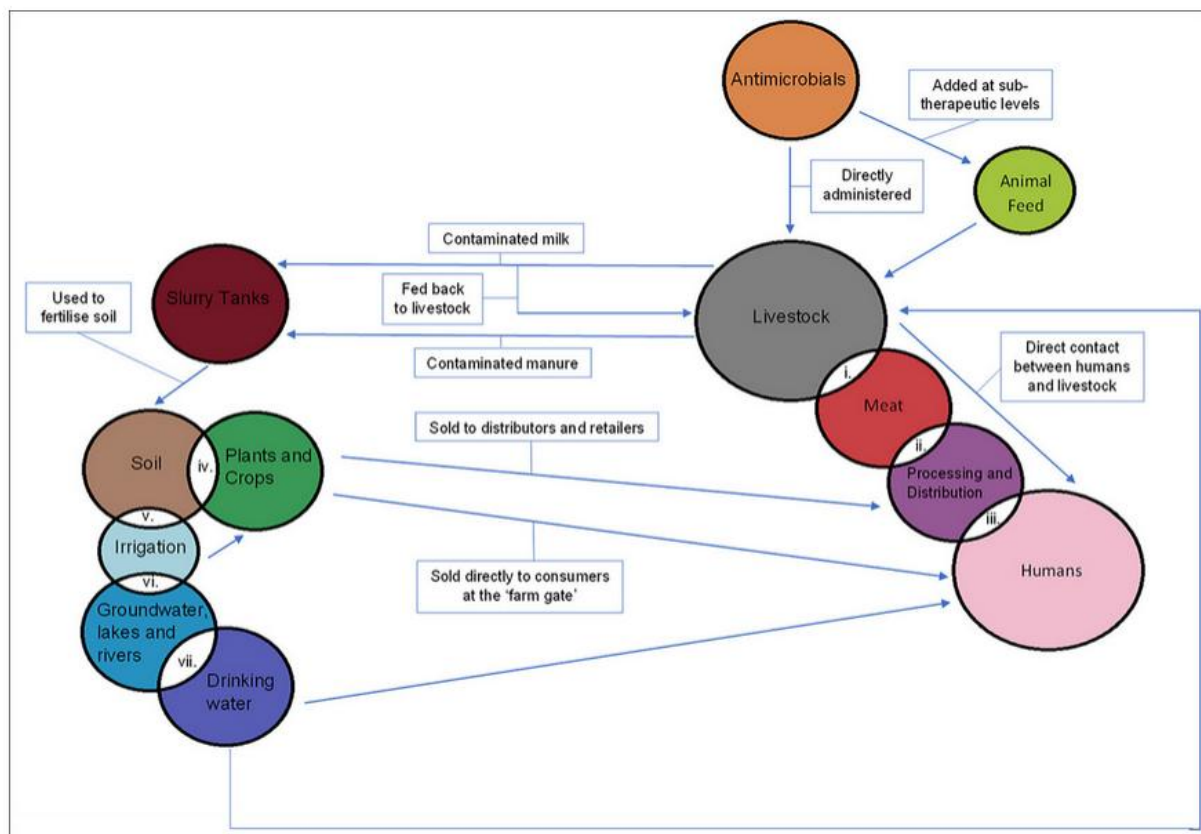
1.4 En milieux agricoles, alimentaires, animaliers

Les entérobactéries, comme *E. coli* ou *K. pneumoniae*, sont naturellement présentes dans l'environnement et le tube digestif humain ou animal.

Elles peuvent se retrouver dans la viande, les produits laitiers, les fruits et légumes, l'eau contaminée utilisée en agriculture, mais aussi les surfaces de transformation ou de transport alimentaire. La chaîne alimentaire devient ainsi un vecteur de dissémination silencieuse des gènes, et par la suite, atteindre les êtres humains.

(Figure 27)

Figure 27 : Carte de voie décrivant les voies de diffusion des bactéries résistantes aux antimicrobiens, au sein et entre les systèmes de production agricole et alimentaire, et leurs environnements environnants. (87)



Les chevauchements marqués indiquent des interactions entre les différents éléments représentés.

(i-iii) : Les bactéries antimicrobiennes transportées par le bétail peuvent potentiellement contaminer d'autres produits à base de viande par contamination croisée. Cette viande peut alors provoquer une nouvelle contamination en aval, au stade de la transformation et de l'emballage, ou au détail, conduisant à terme à des humains potentiellement infectant des humains (88) .

(iv) : Le lisier agricole est souvent ajouté au sol en tant qu'engrais pour les cultures et l'horticulture. La pratique consistant à ajouter du lait contaminé aux réservoirs de lisier peut entraîner la contamination par des produits horticoles par des bactéries résistantes aux antimicrobiens provenant de cet engrais contaminé (89).

(v-vii): Comme le sol contaminé est irrigué, le ruissellement de cette irrigation peut capter les contaminants résistants aux antimicrobiens. Ce ruissellement d'irrigation contaminé trouve son chemin dans les eaux de surface et les eaux souterraines, qui à leur tour peuvent contaminer l'eau potable (90) .

De plus, les milieux agricoles et alimentaires favorisent la sélection et la propagation de EPC via l'utilisation non contrôlée d'antibiotiques en élevage (facteurs de croissance ou prophylaxie), ou la contamination croisée entre animaux, humains et environnement.

Ces milieux deviennent des réservoirs d'éléments génétiques mobiles, diffusant les résistances aux bactéries.

Récemment, différentes études ont identifié HI2 portant le gène *bla* dans un isolat de *Salmonella infantis* récupéré dans du porc haché en Allemagne (2017) (91) ou de *E. coli* et *C. freundii*, qui abritent tous des plasmides IncX3 portant des gènes *bla* sur des échantillons horticoles en Chine (2018) (92) ou encore des isolats de *Salmonella* dans de la volaille au Royaume-Uni (2011) (93).

On observe ainsi une émergence mondiale des EPC dans les chaînes alimentaires. Des EPC portant différents types de plasmides de résistance ont été identifiées notamment chez les animaux de compagnie et dans la faune sauvage. Ces observations soulignent l'ampleur de la dissémination environnementale des mécanismes de résistance.

Plusieurs cas ont été rapportés comme des chiens porteurs de gènes NDM, des chats avec des gènes OXA-48, ou encore des oiseaux porteurs de *bla*_{OXA-48} (69) .

Ces cas illustrent une large diffusion des EPC dans les écosystèmes naturels ou non, impliquant un réservoir animal et environnemental pour les gènes de résistance aux carbapénèmes

2. Recommandations actuelles dans les établissements hospitaliers français

Les établissements hospitaliers constituent les principaux vecteurs de transmission des EPC, entre patients, qui sont d'autant plus vulnérables du fait de leurs pathologies sous-jacentes, de traitements ou d'interventions invasives.

Entre 2010 et 2017, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a publié plusieurs avis et rapports concernant les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) (94) (53) . Ces recommandations ont permis de répondre efficacement à une situation émergente, caractérisée principalement par la détection et le signalement de cas sporadiques importés, susceptibles de provoquer des épidémies localisées. Leur mise en œuvre a contribué à prévenir l'installation d'une situation épidémiologique préoccupante en France, comme observé dans d'autres pays européens.

Des mesures de maîtrise très contraignantes ont été établies, même pour un seul cas, impliquant du personnel dédié, une organisation spécifique (système de marche en avant), le dépistage des contacts et un suivi prolongé des cas index et contacts

Ces constats motivent l'élaboration de nouvelles recommandations, tenant compte des évolutions épidémiologiques, organisationnelles et pratiques sur le terrain. (2)

2.1 Patients cibles à dépister dans les différentes filières de soins

Avant d'aborder le cœur du sujet, il est essentiel de poser un cadre précis en définissant un certain nombre de termes clés. Les définitions qui suivent serviront de référence tout au long de cette partie. **(Figure 28)**

Figure 28 : Définition des BHRE selon le guide de 2013 du HCSP (53)

Est définie en 2013, dans le cadre de ce guide, comme BHRe

1. bactérie commensale du tube digestif
2. résistante à de nombreux antibiotiques
3. avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries
4. émergente selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité

Ainsi, on considèrera comme BHRe :

- parmi les bacilles à Gram négatif : **Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**,
- parmi les cocci à Gram positif : ***E. faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)**

Ne sont pas définies, en 2013, comme des BHRe

1. les bactéries saprophytes comme *A. baumannii*¹ ou *P. aeruginosa*, quelle que soit leur multirésistance aux antibiotiques
2. les autres bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases
3. les bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques comme SARM et les entérobactéries produisant des BLSE
4. *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides ; *E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR.²

Doivent être considérés comme suspects de portage de BHRe les patients hospitalisés présentant l'un des critères suivants :

- Antécédent d'hospitalisation à l'étranger (quelle que soit la filière de soins, y compris la dialyse) de plus de 24 heures au cours des 12 derniers mois ;
- Transfert depuis un établissement de santé français, avec antécédent de contact identifié avec un patient porteur de BHRe ;
- Ré-hospitalisation ou admission en structure médico-sociale (EHPAD) chez un patient déjà connu comme porteur de BHRe ;
- Ré-hospitalisation ou admission en structure médico-sociale chez un patient ayant été en contact avec un cas avéré de BHRe.

On peut ensuite catégoriser 2 types de patients comme :

- Porteur excréteur : patient dont le dépistage est positif (culture ou PCR), soit lors de l'hospitalisation initiale (princeps), soit lors d'une réadmission.
- Porteur non excréteur : patient antérieurement connu comme porteur, mais dont les tests actuels sont négatifs (culture et PCR). Ce patient reste néanmoins classé comme porteur.

Un patient dit « contact » est considéré comme tout patient ayant été pris en charge, de jour comme de nuit, par la même équipe paramédicale qu'un patient porteur de BHRe.

Enfin est considérée comme épidémie lorsque qu'au moins un cas secondaire est identifié parmi les patients contact. Autrement dit, l'épidémie est définie par la présence d'au moins deux patients colonisés ou infectés par une bactérie produisant la même enzyme de résistance. Il est aussi crucial de se baser sur le type d'enzyme produite, indépendamment de l'espèce bactérienne, pour établir un lien épidémique. Cette règle est particulièrement importante pour l'enzyme OXA-48, la plus fréquemment rencontrée en France, dont le plasmide associé présente une grande capacité de transfert.

Dès lors, ce risque pour un patient contact de devenir porteur varie selon les conditions de prise en charge du patient source : faible, moyen et élevée (= situation épidémique).

Ainsi, les patients à repérer et à dépister sont :

1. Tout patient transféré d'un autre établissement français et ayant été contact à risque élevé.
2. Tout patient ayant déjà été identifié porteur d'une BHRe.
3. Tout patient hospitalisé à l'étranger plus de 24 heures dans les 12 derniers mois, avec possibilité d'un second dépistage si le test est négatif en fonction du risque liée au type d'hospitalisation à l'étranger (pays, contexte du soin reçu, conditions sanitaires ...)
4. Tout patient non hospitalisé à l'étranger mais séjour supérieur à 3 mois à l'étranger sans hospitalisation, dépistage au cas par cas selon durée du séjour pays visité prise d'antibiotiques conditions de voyage (camping, soins, etc.)
5. Tout patient admis en MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) depuis un EHPAD/FAM (Foyer d'Accueil Médicalisé) /MAS (Maison d'Accueil Médicalisé) en situation épidémique active. Le dépistage des résidents en EHPAD n'est pas recommandé sauf situation particulière régionale et après avis d'experts.

Un dépistage simultané des EPC et des ERG est réalisé à l'admission chez les patients à risque. En cas de ré-hospitalisation, un dépistage ciblé du type de BHRe déjà porté (idem pour les contacts à risque élevé) est effectué.

Tout laboratoire hospitalier doit avoir en permanence un milieu sélectif permettant de détecter tous types d'EPC et d'ERG.

L'interprétation des résultats repose sur la stratégie suivante : en cas de PCR négative, aucune mise en culture n'est requise, tandis qu'une PCR positive impose une confirmation systématique par culture. Si le résultat est discordant, une vérification du patient est effectuée ainsi que la répétition des prélèvements.

Le diagnostic des EPC s'effectue par un test immuno-chromatographique à partir des colonies pour les 4 ou 5 carbapénémases majeures : (OXA-48, KPC, NDM, VIM, \pm IMP). En cas de suspicion forte mais test négatif pour les 5 principales carbapénémases, on réalise un test rapide d'activité carbapénémase (ex. Carba NP, mCIM) pour identifier des enzymes plus rares (IMI, GES-5, SME, etc.)

Des tests moléculaires (PCR) sont également utilisables, mais le coût élevé, sans d'avantage de performance par rapport aux tests immuno-chromatographique sont indiquées dans des cas précis :

- Si le patient a été hospitalisé à l'étranger avec un risque important (pays à forte prévalence, durée prolongée ou conditions précaires d'hospitalisation).
- Si c'est le premier dépistage d'un patient contact à risque moyen, en cas de découverte fortuite d'un porteur.
- Si c'est le dépistage en situation épidémique non contrôlée, pour les patients contacts à risque élevé.
- Si transfert d'un patient contact à risque moyen ou élevée vers un autre service.
- Si la stratégie hospitalière nécessite une décision rapide, comme un isolement, afin d'avoir une prise en charge organisationnelle immédiate et une optimisation des flux et précautions.

2.2 Prévention de la transmission croisée modalités de suivi

Les mesures de prévention du risque de diffusion des micro-organismes doivent être fondées sur une approche pragmatique et ajustées au contexte épidémiologique local. À ce titre, trois niveaux gradués de recommandations sont définis pour en assurer la maîtrise

2.2.1 Précaution standard (PS)

Les précautions standard (PS), systématiquement appliquées pour tout patient, indépendamment de son statut infectieux et du lieu de soins. Elles visent à prévenir la transmission croisée de micro-organismes et à garantir une protection efficace des autres patients, des professionnels de santé ainsi que de l'environnement de soins.

Elle consiste en des soins et geste de base afin de prévenir la transmission croisée et protéger patients, soignants et environnement.

Le port de gants, par exemple, constitue la première barrière de protection lors d'une exposition à des selles, réduisant significativement la contamination des mains. L'hygiène des mains réalisée après le retrait des gants complète cette prévention en limitant la transmission des micro-organismes commensaux du tube digestif. En revanche, une mauvaise utilisation des gants — notamment lorsqu'ils ne sont pas retirés immédiatement après le soin ou portés de manière inappropriée — constitue un vecteur majeur de contamination de l'environnement et augmente ainsi le risque de transmission croisée.

L'observance rigoureuse des PS est essentielle pour réduire le risque de transmission croisée entre patients et pour éviter la dissémination du micro-organisme vers d'autres sites chez un même patient (colonisation multisites). Ces précautions représentent souvent le premier, voire le seul, rempart efficace contre la propagation épidémique des micro-organismes (95)

Différents exemples ci-dessous de composants fondamentaux des PS :

- **Hygiène des mains :** La friction avec des produits hydro-alcooliques (PHA) est la mesure la plus cruciale. Chaque établissement, et au sein de chaque unité fonctionnelle, doit s'assurer de la disponibilité optimale de ces produits à proximité des points de soins. Cette démarche doit être concertée avec l'ensemble des professionnels (médecins, infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeutes, etc.). Les patients et visiteurs sont également des acteurs clés de la prévention et doivent être informés de l'importance de l'hygiène des mains lors des gestes quotidiens (avant les repas et après utilisation des toilettes, etc.) (96). Les recommandations spécifiques liées aux établissements de santé (notamment l'hygiène des mains à la sortie de la chambre ou avant d'accéder à un plateau de rééducation) doivent être rappelées (97) .
- **Port de gants :** Le port de gants doit être limité aux situations d'exposition aux liquides biologiques, aux muqueuses, ou en cas de lésions cutanées chez le soignant. Le retrait des gants doit intervenir immédiatement après chaque soin,

accompagné systématiquement d'un geste d'hygiène des mains. Le principe est « une paire de gants par soin ». Un usage excessif des gants diminue l'observance de l'hygiène des mains et peut être source de contamination des surfaces (matériel biomédical, respirateurs, claviers, etc.) (98)

- **Protection de la tenue professionnelle** : Chaque établissement doit garantir la disponibilité de tabliers, nécessaires à l'application des PS, dans chaque service de soins et à proximité immédiate des lieux de soins
- **Gestion des excréta** : Le tube digestif étant le principal réservoir de bactéries commensales potentiellement résistantes, une gestion rigoureuse des excréta est indispensable. La maîtrise de l'environnement via un bionettoyage efficace est également un levier majeur pour limiter la contamination des mains du personnel soignant au contact de l'environnement et prévenir la transmission croisée (97). Les recommandations du HCSP en 2010 soulignaient déjà l'importance de l'hygiène des mains et de la gestion des excréta dans la lutte contre la dissémination des entérobactéries BLSE (99) . L'évaluation régulière des besoins en consommables et matériels dédiés à cette gestion est un préalable à une observance optimale.

Ces mesures d'hygiène de base doivent surtout être rigoureusement appliquées dans tous les contextes, y compris les plateaux techniques (imagerie, bloc opératoire, soins continus post-opératoires), où la densité de soins et la quantité d'intervenants (médecins, kinésithérapeutes, brancardiers, ambulanciers) sont élevées.

De plus, des évaluations des pratiques et actions correctives comme des audits réguliers portant sur l'application des PS, la gestion des excréta et l'entretien de l'environnement doivent être réalisés. Ces évaluations doivent déboucher sur des plans d'actions visant à corriger les dysfonctionnements détectés.

Enfin, des protocoles PS (ICALIN2) et responsabilité institutionnelle existent au sein de chaque établissement afin de valoriser la lutte contre les infections nosocomiales de 2^{ème} génération [89]. Il incombe aux directions des établissements de santé et médico-sociaux de fournir les moyens matériels et humains nécessaires à la mise en

œuvre des PS. Par ailleurs, les personnels médicaux ont la responsabilité de promouvoir et d'inciter à l'adhésion à ces principes fondamentaux (100).

Cette mise à disposition relève d'une collaboration étroite entre la direction de l'institution et la Commission ou Commission Médicale d'Établissement (CME).

L'application rigoureuse des précautions standard (PS) pour l'ensemble des patients doit constituer une priorité nationale. En effet, le dépistage exhaustif des porteurs de BHR n'est pas réalisable. Une mobilisation coordonnée des différents acteurs au sein des établissements de santé — microbiologistes, infectiologues, hygiénistes, pharmaciens, réanimateurs, ainsi que les usagers de santé — est indispensable pour freiner la diffusion croissante de ces résistances.

2.2.2 Les précautions complémentaires « contact » (PCC)

Les précautions complémentaires (PC), indiquées en présence de BMR ou d'une infection transmissible (*Clostridium difficile*, coqueluche, tuberculose respiratoire, rougeole, etc.). Ces mesures relèvent principalement du type contact (PCC), mais peuvent être associées à des précautions de type gouttelettes ou air, selon le mode de transmission de l'agent pathogène identifié.

L'indication médicale des précautions complémentaires de type contact pour un patient porteur de BMR, telles que le SARM ou les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, comprend en complément des PS la prise en charge en chambre individuelle ainsi que l'identification explicite du portage sur la porte de la chambre et dans le dossier médical.

L'efficacité des précautions standard est compromise par une mauvaise observance, tandis qu'un haut niveau d'adhésion à ces mesures minimise significativement le risque de transmission croisée. Il est à noter que des mésusages fréquents des gants persistent dans la pratique (101).

Les PCC reposent sur plusieurs principes fondamentaux dans la prise en charge des patients :

- Chambre individuelle ;

- Signalisation explicite du statut infectieux à destination de l'ensemble des intervenants ;
- Organisation des soins regroupés, en opposition aux soins en série
- Utilisation de petit matériel dédié exclusivement au patient, au sein de sa chambre ;
- Renforcement, selon les situations, des mesures de maîtrise de l'environnement.

Ces mesures peuvent avoir un impact significatif sur l'organisation globale des soins. En effet, le rapport du bilan annuel des signalements BHRe en 2023 indique que le pourcentage de dépistage chez les cas contacts est plus faible lorsque des précautions complémentaires de contact (PCC) sont instaurées dès l'admission du patient (80). Toutefois, cette mise en place précoce des PCC, associée au dépistage des contacts, permet de réduire le nombre d'épisodes aboutissant à des cas secondaires. **(Tableau 6)**

Tableau 6 : Dépistage et mesures prises pour les cas contact, e-SIN, 2023 (80).

Dépistage des cas contacts	EPC (N=2436)	ERG (N=290)
Oui	84%	85%
Non	8%	7%
Non applicable	8%	7%
Non renseigné	0%	1%

Mesures prises pour les cas contacts	EPC (N = 2436)	Ayant engendré cas secondaires
Précautions Complémentaires Contact (PCC)	33%	38%
PCC + Marche en avant	8%	20%
PCC + Personnel paramédical dédié	1%	3%
Non applicable	16%	1%
Non renseigné	43%	38%
Mesures prises pour les cas contacts	ERG (N = 290)	Ayant engendré cas secondaires
Précautions Complémentaires Contact (PCC)	30%	36%
PCC + Marche en avant	11%	21%
PCC + Personnel paramédical dédié	1%	5%
Non applicable	19%	8%
Non renseigné	39%	30%

2.2.3 Les précautions spécifiques « BHR »

Les précautions spécifiques « BHR », ont été mises en œuvre en fonction du type de résistance bactérienne, tel que défini par L'ECDC (102), et tient compte des dynamiques épidémiologiques locales (présence d'un cluster, circulation communautaire, risque de dissémination).

La prise en charge des patients porteurs de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) s'inscrit sous la responsabilité de la CME, en coordination étroite avec la direction de l'établissement de soins. L'expérience et la réactivité de l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) sont essentielles, tant pour conduire les investigations que pour mettre en œuvre les mesures de contrôle dans le cadre du plan local ou régional de maîtrise des épidémies.

L'EOH est la mieux placée pour évaluer la capacité à gérer efficacement la prise en charge des patients porteurs, en s'appuyant notamment sur :

- Le nombre de patients porteurs de BHRe présents dans l'unité ;
- La typologie des patients (niveau d'autonomie, charge en soins) ;
- Ratio personnel paramédical / patients ;
- Le leadership et la dynamique de travail en équipe ;
- L'admission du patient porteur et la mise en place des mesures (durée d'exposition des patients contacts) ;
- Architecture du service : disponibilité de chambres, possibilités de regroupement ou de sectorisation, équipements (WC individuels, lave-bassins, douchettes rince-bassins) ;
- Organisation des soins, dotation en personnel, formation des équipes ;
- Niveau d'observance des précautions standard (PS), notamment hygiène des mains (solutions hydro-alcooliques, gants, audits), gestion des excréta, et application des précautions complémentaires (PCC) ;
- Qualité de l'entretien de l'environnement ;
- Disponibilité de l'EOH pour la formation et l'information des équipes soignantes, médicales et paramédicales, en horaires de jour comme de nuit, et pour accompagner l'amélioration des pratiques d'hygiène.

Le réseau CPIAS (Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins) joue un rôle primordial en appui conseil et assistance lors de situations de crise, particulièrement quand plusieurs établissements sont concernés ou en cas d'épidémie non maîtrisée.

Ces précautions reposent sur, l'identification des patients à risque et le dépistage du portage digestif de BHRe, l'application stricte des PCC avec un très haut niveau d'observance et d'une organisation spécifique des soins, pouvant aller jusqu'à la mise en place d'équipes dédiées (103) .

2.3 Modalités de prise en charge et de suivi

L'évaluation des niveaux de risque de portage BHRe chez les patients contacts est une stratégie importante pour impacter la diffusion des bactéries.

Le risque est hiérarchisé selon la prise en charge du patient porteur :

- Risque faible : patient porteur pris en charge en PCC dès son admission ;
- Risque moyen : patient porteur identifié en cours d'hospitalisation, avec un risque qui devient faible après trois dépistages négatifs sans cas secondaire ;
- Risque élevé : identification d'au moins un patient porteur secondaire parmi les contacts (= situation épidémique), ce risque redevenant moyen en cas de maîtrise complète de l'épidémie.

L'expertise de l'EOH, tenant compte du niveau d'observance des mesures d'hygiène dans les secteurs concernés et appuyée le cas échéant par le réseau CPIAS, permet de hiérarchiser les niveaux de risque. Des outils de gestion du risque facilitent la prise en compte de ces différents éléments pour organiser le dépistage.

La gestion des patients porteurs de bactéries hautement résistantes repose sur une stratégie rigoureuse combinant dépistage, précautions d'hygiène renforcées et organisation spécifique des soins. Le dépistage vise à identifier précocement les cas secondaires pour évaluer la transmission et vérifier l'efficacité des mesures de contrôle.

Le dépistage poursuit deux objectifs principaux :

- Etablir un état des lieux de la transmission potentiellement déjà en cours en cas de découverte fortuite d'un porteur de BHRe. Cela peut s'appuyer sur la notion de cercles concentriques, en priorisant les patients présentant le plus haut risque d'exposition ou ceux les plus aisément accessibles, notamment les patients toujours présents dans l'établissement.
- Garantir l'efficacité des mesures de contrôle instaurées lors de la prise en charge d'un patient porteur connu, particulièrement en l'absence d'une équipe dédiée dès l'admission.

Le dépistage répété des patients contacts permet ainsi de détecter précocement l'émergence éventuelle de cas secondaires. Plusieurs études démontrent l'importance du dépistage des contacts dans la maîtrise des épidémies à BHRé (104) (105). Toutefois, le délai optimal entre ces dépistages successifs demeure à ce jour indéterminé.

Dans un contexte de risque faible, il est recommandé d'effectuer un dépistage hebdomadaire des patients présents dans l'unité afin de suivre régulièrement l'évolution de la situation et d'identifier précocement tout cas secondaire. Lorsque le transfert d'un patient contact est envisagé, un dépistage préalable dans le service d'accueil est conseillé, avec la possibilité de répétition selon l'évaluation de l'EOH. En l'absence de cas secondaire, le dépistage des contacts peut être suspendu à l'arrêt de l'exposition, c'est-à-dire à la sortie du patient porteur, accompagné d'un dépistage post-exposition des patients restants. Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'inscrire les patients contacts à risque faible sur une liste de suivi pour une éventuelle réadmission.

En cas de risque moyen, caractérisé par la découverte d'un porteur au cours de son hospitalisation sans application initiale de précautions complémentaires, le risque de survenue de cas secondaires est d'autant plus élevé que le délai entre admission et identification du portage est long. Les patients contacts doivent être identifiés afin de leur appliquer les PCC et de procéder à leur dépistage, y compris pour ceux déjà transférés dans un autre service ou établissement au moment de la découverte du porteur. Il est recommandé de limiter les transferts des patients contacts tant que l'évaluation épidémiologique n'est pas finalisée, afin d'éviter la dissémination de foyers épidémiques secondaires. Lorsqu'un transfert médicalement justifié est nécessaire, il doit s'accompagner de mesures strictes d'isolement et de dépistage dans l'unité d'accueil. En cas de nécessité de libération de lits pour des services critiques, il est conseillé de regrouper les patients contacts dans une unité spécifique en aval, afin de limiter leur dispersion et de faciliter la poursuite des PCC et du dépistage.

Un protocole de trois dépistages hebdomadaires consécutifs est préconisé pour optimiser la détection des cas secondaires (106). Faute de données plus récentes, le délai d'une semaine entre dépistages, proposé dans les recommandations antérieures, est proposé. Si aucun cas secondaire n'est détecté à l'issue de ces trois

dépistages, le risque de portage devient faible et les transferts peuvent reprendre. Les patients contacts ayant bénéficié des trois dépistages ne nécessitent pas d'être intégrés dans une liste de suivi en cas de réadmission, contrairement à ceux n'ayant pas été entièrement dépistés avant leur sortie.

Dans un contexte de risque élevé, c'est-à-dire lors de l'identification d'un ou plusieurs cas secondaires témoignant d'une situation épidémique active, la probabilité que d'autres contacts soient porteurs est élevée. Il est alors recommandé de poursuivre un dépistage exhaustif des contacts tout au long de leur hospitalisation, d'interdire les transferts sauf en cas d'absolue nécessité, de mettre en place un système de repérage des cas et contacts lors de réadmissions, et de rester particulièrement vigilant aux dépistages positifs chez les contacts recevant une antibiothérapie.

Précautions d'hygiène et organisation des soins

Les données issues de la littérature et de l'expérience clinique montrent que la transmission croisée peut survenir malgré la mise en œuvre des précautions standard et la seule prescription des PCC. En effet, l'application effective de ces dernières par l'ensemble des professionnels de santé n'est pas systématique sur l'ensemble du cycle journalier, incluant les nuits et les week-ends (107).

La prise en charge des patients porteurs par du personnel paramédical dédié facilite le respect des PCC, ce qui améliore significativement l'efficacité de la prévention des transmissions croisées. Bien qu'aucune étude randomisée n'ait comparé directement cette approche à la simple application des PCC, plusieurs études quasi expérimentales démontrent l'efficacité d'une prise en charge par personnel dédié, à différents niveaux (hospitalier, régional, national) (108) .

L'organisation spécifique des soins inclut la notion de regroupement géographique ou sectorisation des patients concernés, avec l'affectation de personnels dédiés à leur prise en charge et permet une allocation optimisée des ressources humaines, notamment par la mise en place de personnel dédié. Le choix organisationnel doit être adapté au contexte local (nature du service, délai de détection, etc.) et au degré de maîtrise des transmissions croisées, notamment en fonction du respect des précautions standard et complémentaires.

Les précautions spécifiques BHRe peuvent être mises en œuvre pour les situations épidémiques non maîtrisées impliquant d'autres micro-organismes transmissibles par contact, avec des adaptations en fonction des caractéristiques du pathogène.

Dans un contexte d'épidémie non maîtrisée, d'autres mesures additionnelles sont nécessaires : adaptation de l'activité (suspension des transferts et admissions dans le secteur concerné), surveillance active de l'apparition de nouveaux cas, mise en place d'une équipe dédiée, renforcement de la maîtrise de l'environnement, y compris du matériel, et audits réguliers des mesures d'hygiène.

La stricte application de ces mesures lors de la découverte fortuite d'un porteur de BHRe est essentielle pour limiter le risque de survenue de cas secondaires. De nombreuses publications soulignent l'efficacité des stratégies « search and isolate » (109) pour le contrôle des épidémies, en insistant sur la rapidité d'intervention comme facteur déterminant de succès. Il est également démontré que les seules PCC ne suffisent pas à maîtriser ces situations.

Par ailleurs, la limitation maximale des déplacements des patients porteurs constitue un facteur clé pour réduire le risque de transmission. En effet, la prise en charge successive d'un patient dans plusieurs unités expose un nombre plus important de patients contacts, et multiplie les intervenants, augmentant ainsi le risque de transmission croisée.

Le tableau de l'annexe 2 résume ces différents procédés en fonction de la situation épidémiologique (2) . **(Annexe 2)**

IV. Place de la Décolonisation digestive dans la prévention de diffusion des EPC

1. Revue de la littérature

La compréhension des mécanismes de décolonisation intestinale des EPC constitue un levier majeur pour affiner les stratégies de prévention des transmissions. Cette décolonisation peut résulter d'un processus spontané ou être induite par diverses approches thérapeutiques, telles que la transplantation de microbiote fécal, la décontamination digestive par antibiotiques, l'administration de probiotiques ou, plus récemment, la phagothérapie.

1.1 Décolonisation spontanée

En milieu hospitalier, plusieurs études ont exploré l'évolution naturelle du portage intestinal des EPC. Les données issues du milieu communautaire restent, en revanche, limitées, bien que certaines observations aient été rapportées chez les voyageurs internationaux. Ces derniers montrent une décroissance progressive du portage, avec des taux passant de 10 à 25 % à trois mois après le retour à seulement 2 à 11 % après un an (110) (111). Les voyages dans des régions à haute incidence devraient être considérés comme un facteur de risque de transmission pendant les trois premiers mois suivant le retour, mais pas au-delà.

Chez les patients hospitalisés ou réadmis, les délais de décolonisation varient largement, allant de quelques semaines à plusieurs années. Cette hétérogénéité est principalement due aux divergences méthodologiques entre les études. En effet, les critères de définition de la décolonisation sont loin d'être uniformes : certains travaux se sont appuyés sur un seul dépistage négatif, tandis que d'autres exigeaient deux ou trois prélèvements négatifs consécutifs, espacés de 48 heures à une semaine. Par ailleurs, les durées de suivi étaient très variables, allant de quelques semaines à plusieurs mois, ce qui complique la comparaison des résultats et leur utilisation en pratique clinique.

Dans une première étude de 2020 (112) ayant suivi 21 porteurs de EPC pendant plus d'un an, la durée moyenne de portage était de 86 jours, avec une probabilité de

décolonisation estimée à 98,5 % à un an. Le portage prolongé était associé à l'utilisation d'antibiotiques, suggérant que l'exposition antimicrobienne joue un rôle majeur dans la persistance. Ces résultats plaident pour une réévaluation régulière du statut des porteurs, idéalement chaque année.

Cependant une seconde étude de cohorte rétrospective réalisée entre janvier 2018 et septembre 2020 dans un hôpital universitaire de 3 200 lits a précisément évalué le délai de clairance intestinale spontanée des EPC et ses facteurs associés (113). Tous les patients porteurs intestinaux confirmés ont été inclus, et la clairance était définie par au moins trois écouvillons rectaux consécutifs négatifs, sans positivité ultérieure.

Parmi les 110 patients analysés, 27 (24,5 %) ont présenté une clairance, avec un délai médian de 698 jours. Plusieurs facteurs se sont révélés associés à une clairance plus lente : la présence de plusieurs espèces des EPC à la culture initiale, ainsi que l'isolement de *E. coli* ou de *Klebsiella spp...* L'analyse multivariée a confirmé que la colonisation initiale par *E. coli* productrice de carbapénémase (HR (*hazard ratio*) ajusté 0,13 ; IC95 % : 0,04–0,45 ; $p = 0,001$) et la présence de gènes de type BLSE (HR ajusté 0,34 ; IC95 % : 0,12–0,90) étaient indépendamment associées à un allongement significatif du temps de clairance.

Ces résultats soulignent que la décolonisation intestinale spontanée des EPC peut nécessiter plusieurs mois, voire années, et que la colonisation à *E. coli* productrice de carbapénémases semble jouer un rôle clé dans ce retard, probablement via des mécanismes de transfert horizontal de gènes. En pratique, la levée des mesures d'isolement doit donc être envisagée avec prudence chez les patients colonisés.

Une autre étude (114), fondée sur une approche de métagénomique longitudinale, a suivi pendant un an une cohorte de patients colonisés par des EPC ainsi que leurs proches non colonisés (46 individus, 361 échantillons). Elle a permis de caractériser à différentes échelles (composition du microbiome, génomique de souches, gènes de résistance) la dynamique écologique et évolutive de la colonisation. Les sujets qui se décolonisaient présentaient une régénération progressive de la diversité microbienne intestinale, avec le retour de commensaux clés et de fonctions anti-inflammatoires protectrices. À l'inverse, la persistance était marquée par des abondances élevées

mais instables d'*Enterobacteriaceae*, avec une dynamique spécifique selon les souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. Le séquençage de 159 isolats a révélé la coexistence de sous-souches très proches mais présentant des profils de résistance variables, traduisant un partage actif de plasmides et donc un transfert horizontal de gènes de résistances, même en l'absence d'antibiotiques ou d'infection ouverte.

Au-delà de la simple présence ou disparition de la souche EPC, la décolonisation apparaissait associée à des changements profonds du microbiote, en particulier une augmentation de la richesse microbienne et la restauration de fonctions métaboliques. Le rôle de l'inflammation intestinale semblait déterminant dans le maintien d'un environnement favorable aux *Enterobacteriaceae*, suggérant que des interventions réduisant cette inflammation ou favorisant certaines espèces bénéfiques (telles que *Faecalibacterium prausnitzii* ou *Bifidobacterium bifidum*) pourraient faciliter la clairance. Par ailleurs, les auteurs avancent que les stratégies de décolonisation pourraient être adaptées aux espèces en cause : cibler les plasmides dans le cas d'*E. coli* bien adapté à l'intestin, ou modifier l'environnement métabolique et inflammatoire pour limiter la persistance opportuniste de *K. pneumoniae*.

Une étude de 2018 en France montre que la décolonisation spontanée augmente au fil du temps (115). Cette revue rétrospective multicentrique a été conduite sur une période de deux ans (2015–2016) dans deux centres hospitaliers tertiaires disposant d'unités ayant instauré une stratégie systématique de « cohorting » pour les patients porteurs de bactéries hautement résistantes. Les données recueillies incluaient l'identification des micro-organismes isolés, les facteurs de risque de colonisation, les résultats des écouvillonnages rectaux réalisés dans le cadre du suivi, ainsi que les modalités de prise en charge, notamment les mesures d'isolement.

Au total, 125 patients ont été inclus, âgés de 19 à 94 ans (âge médian : 63 ans). Parmi eux, 72,8 % (n = 91) étaient porteurs de bactéries productrices de carbapénémases, 24,8 % (n = 31) d'entérocoques résistants à la vancomycine, et 2,4 % (n = 3) présentaient une co-colonisation. Les espèces les plus fréquemment identifiées étaient *E. coli* (n = 54), *K. pneumoniae* (n = 51) et *E. cloacae* (n = 6). Les principaux mécanismes de résistance détectés incluaient OXA-48 (n = 69), NDM-1 (n = 11), OXA-232 (n = 8) et KPC (n = 3).

Une exposition antérieure à une antibiothérapie a été documentée chez 38,4 % des patients (n = 48), tandis que 17,6 % (n = 22) ont reçu des antibiotiques au cours de la période de suivi. Une décolonisation spontanée a été observée chez 16,4 % des patients (n = 19/116) au cours des 30 premiers jours suivant le diagnostic de portage, et chez 48,2 % au-delà de 90 jours. La durée médiane de suivi était de 96 jours (extrêmes : 9–374 jours).

La colonisation par des bactéries a été associée à une augmentation de la charge de soins dans 13,6 % des cas (n = 17), principalement liée à un allongement de la durée d'hospitalisation (médiane : 32,5 jours ; intervalle : 15–300 jours).

Ces résultats montrent donc une tendance progressive à la décolonisation spontanée au fil du temps, atteignant près de 50 % au-delà de trois mois. Cependant, quelques patients seulement ont subi un dépistage après 1 an, soulignant la nécessité de davantage d'études de surveillance. Cette faible proportion de patients ayant bénéficié d'un suivi prolongé, notamment au-delà d'un an, met en évidence la nécessité de conduire des études prospectives de longue durée afin de mieux caractériser la dynamique du portage et d'optimiser les politiques de surveillance et de contrôle en milieu hospitalier.

Afin d'identifier les facteurs potentiellement associés à la décolonisation, le groupe de patient a été divisée en deux : les patients ayant présenté une décolonisation spontanée et ceux restant colonisés au terme du suivi. Les caractéristiques comparatives des deux groupes sont présentées dans le tableau ci-dessous. (**Tableau 7**)

Tableau 7 : Analyse des facteurs pouvant contribuer à la décolonisation. Les variables sont comparées entre les patients colonisés et décolonisés, en utilisant le test de Fisher. (115)

Variables	Colonisé (n x 60)	Décolonisé (n : 56)	Valeur p -valeur (-0,05)
Age, moyenne : SD	61 - 20,9	66 : 18,4	0,17
Patients présentant un indice de comorbidité de Charlson (ICC) supérieur ou égal à 5 ^a , n (%)	35 (58,4)	28 (50,0)	0,46
Temps écoulé en jours pour détecter la XDR en considération, médiane (min-max)	2 (420-101)	0 (- 609-127)	0,34
Durée de l'hospitalisation en jours, médiane (min-max)	9 (1-273)	16.5 (2-290)	0,02
Durée du suivi en jours en considérant la sortie, médiane (min-max)	7 (0-721)	99 (0-974)	0,0001
Exposition aux antibiotiques avant la colonisation, n (%)	21 (35,0)	25 (44,6)	0,34
Exposition aux antibiotiques après avoir été colonisée, n (%)	12 (21.4)	5 (8,3)	<i>0,06</i>
Durée groupée de l'antibiotique en jours, moyenne	19,6 x 15,3	21.1 - 17,6	0,83
Suspicion d'une septicémie due à la bactérie XDR, n (%)	3 (5.0)	3 (5.4)	0,99
Transport d'un CRE, n (%)	44 (73.3)	38 (67,9)	0,55
Exploitation d'un OXA-48 CRE, n (%)	33 (55,0)	25 (44,7)	0,35
Retour à la maison, n (%)	43 (71,7)	44 (78.6)	0,52
Transfert dans un autre établissement, y compris la remise en état, n (%)	7 (11.7)	9 (16.1)	0,59
Résultat défavorable (décès), n (%)	8 (13.3)	2 (3,6)	0,1

^a La cohorte a été divisée en fonction de la médiane CCI égale à 5. Les patients présentant un score d'AICC supérieur à 5 sont considérés comme sévères et fragiles.

Les données audaciées sont significatives et italiques est une tendance à obtenir des résultats significatifs.

L'analyse statistique a mis en évidence une association significative entre la décolonisation et deux variables : la durée d'hospitalisation ($p = 0,02$) ainsi que la durée du suivi ($p < 0,0001$), toutes deux étant significativement plus longues chez les patients décolonisés.

En revanche, dans les limites de puissance liées à la taille de l'échantillon et au caractère rétrospectif de l'analyse, aucun lien significatif n'a pu être établi entre la décolonisation et le type d'espèce bactérienne, ni avec la présence du génotype OXA-48 ($p = 0,35$).

Une autre revue et méta-analyse de 2016 en Europe évoque un résultat de 35% de patients qui restent colonisées après 12 mois sans intervention (116). La

décolonisation spontanée par des entérobactéries multirésistantes, a été rapportée dans 26 études, dont 25 menées en milieu hospitalier aigu. Pour cette méta-analyse, ont été incluses les études rapportant soit des taux d'éradication spontanée, soit des taux de colonisation dans les bras placebo ou « sans traitement » d'études comparatives. Une méta-analyse a été réalisée à différents points temporels, révélant une diminution progressive du taux de colonisation : 76,7 % (IC 95 % : 69,3–82,8 %) à 1 mois, contre 35,2 % (IC 95 % : 28,2–42,9 %) à 12 mois.

(Tableau 8)

Tableau 8 : Décolonisation spontanée parmi les résidents de soins de santé (116)

Subgroup	No. of studies ^a	No. of patients ^a	Pooled rate of colonization (%) ^b	95% CI	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> between subgroups
Total 1 months	12	429	76.7	69.3–82.8	52	
ESBL	6	190	80.2	67.7–88.7	56.9	0.383
CRE	6	239	73.9	64–81.8	47.9	
adult	10	360	74.8	67.7–80.7	39.7	0.306
children	2	69	92.1	46.5–99.4	81.0	
eradication defined as only 1 negative sample	5	86	69.4	59.7–77.7	0.0	0.068
eradication defined as >1 negative sample	7	274	81.5	71.4–88.6	64.7	
presence of MDR-E	9	362	75.0	67.7–81.1	46.5	0.315
persistence same MDR-E	4	128	83.9	65.5–93.5	54.7	
Total 3 months	10	431	75.2	64.6–83.4	74	
ESBL	6	268	76.5	61.1–87.1	76.9	0.852
CRE	4	163	74.6	56.6–86.9	72.7	
adult	8	359	72.5	61.6–81.2	68.9	0.017
children	1	51	96.1	80.7–99.3	0.0	
eradication defined as only 1 negative sample	5	210	69.2	52.3–82.1	62.4	0.168
eradication defined as >1 negative sample	5	221	82.9	67.8–91.8	80.7	
presence of MDR-E	7	294	70.7	56.2–82	65.7	0.496
persistence same MDR-E	4	198	78.0	59–89.7	87.3	
Total 6 months	10	408	55.3	43.7–66.4	76	
ESBL	5	223	56.1	38.7–72.1	83.7	0.945
CRE	5	185	55.2	37.3–71.9	67.3	
adult	7	322	53.0	38.8–66.8	55.6	0.659
children	2	67	67.6	38.4–87.5	95.5	
eradication defined as only 1 negative sample	4	141	43.1	26.9–60.9	4.7	0.079
eradication defined as >1 negative sample	6	267	63.9	48.9–76.5	82.2	
presence of MDR-E	8	302	47.6	35.6–59.8	43.2	0.065
persistence same MDR-E	3	167	68.3	49.9–82.4	90.7	
Total 12 months	12	861	35.2	28.2–42.9	67	
ESBL	7	689	35.7	26.3–46.2	76.9	0.899
CRE	5	172	34.6	22.9–48.5	46.0	
adult	9	782	33.5	26.4–41.5	53.9	0.555
children	2	65	39.4	21.1–61.1	88.0	
eradication defined as only 1 negative sample	6	620	30.9	22.7–40.6	54.1	0.208
eradication defined as >1 negative sample	6	241	39.8	29.9–50.7	62.9	
presence of MDR-E	10	787	32.6	25.8–40.3	60.4	0.328
persistence same MDR-E	3	135	40.0	17.7–53.8	63.3	

^aFor several outcomes and time points, the total number of patients does not fit the sum of both subgroups due to a variable number of patients evaluated for each.

^bPooled colonization rates from a random effects meta-analysis.

Aucune différence significative n'a été observée entre les porteurs de EPC et ceux de BLSE concernant la durée du portage. Les taux d'éradication étaient généralement plus élevés dans les études définissant la fin du portage sur la base d'un seul échantillon négatif, comparativement à celles exigeant plusieurs cultures négatives. De plus, les taux d'éradication étaient plus importants lorsque la colonisation était confirmée uniquement par phénotypage, par opposition à une confirmation moléculaire, bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives.

L'hétérogénéité entre les études étant élevée, les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre une analyse de méta-régression robuste.

Par ailleurs, neuf études ont été menées en contexte communautaire, principalement auprès de voyageurs de retour de zones endémiques. (111,117–124). Les taux de colonisation à 1, 3, 6 et 12 mois étaient respectivement de 52,3 % (IC 95 % : 29,5–74,2 % ; 6 études, 401 patients), 52,5 % (IC 95 % : 24–79,4 % ; 5 études, 358 patients), 19,2 % (IC 95 % : 9,7–34,4 % ; 9 études) et 25,4 % (IC 95 % : 2,4–82,7 % ; 3 études). Dans la majorité des cas, l'identification de souches persistantes n'a pas été confirmée par des techniques de typage moléculaire.

Les analyses de sous-groupes ont également montré que le nombre d'échantillons négatifs requis pour définir la décolonisation influait significativement sur les taux rapportés. En d'autres termes, les études utilisant un seul prélèvement négatif rapportaient des taux de colonisation plus faibles à chaque point de suivi, comparativement à celles en exigeant plusieurs. Bien que cette méta-analyse présente un intérêt, elle repose principalement sur quatre cohortes ayant bénéficié simultanément d'une stratégie de décolonisation active, ce qui limite son apport à l'étude de la décolonisation spontanée

Cette absence de standardisation entraîne également des répercussions sur l'estimation du taux de décolonisation. Ainsi, certaines études rapportent un taux de 20 à 30 % dans les trois mois suivant la confirmation du portage, tandis que d'autres atteignent jusqu'à 83 % après deux ans de suivi. Toutefois, ces chiffres doivent être interprétés avec prudence, car des cas de recolonisation ont été observés chez des

patients ayant eu plusieurs prélèvements négatifs consécutifs, suivis d'un nouveau test positif ultérieur.

Afin de pallier ces incertitudes, le HCSP a recommandé en 2019 que les patients colonisés ou infectés à EPC puissent être retirés des dispositifs de surveillance hospitalière après cinq dépistages négatifs successifs réalisés dans l'année suivant la confirmation du portage (2) . Cette approche reflète donc les limites des données disponibles.

Ainsi, la décolonisation intestinale spontanée des EPC, bien qu'objectivée dans plusieurs études, reste difficile à évaluer avec précision en raison des limites méthodologiques et du manque d'uniformisation des critères. Ce flou complique l'élaboration de politiques de prévention robustes et nécessite une harmonisation des modalités de suivi pour garantir une évaluation fiable du portage et du risque de transmission.

1.2 Traitements médicamenteux

Plusieurs approches thérapeutiques ont été explorées pour tenter de réduire ou d'éliminer le portage intestinal des EPC. Les principales stratégies testées dans le cadre d'études interventionnelles comprennent la décolonisation digestive sélective (DDS) à l'aide d'antibiotiques ou de probiotiques

1.2.1 Les antibiotiques

L'influence des traitements antibiotiques sur la concentration intestinale des bactéries résistantes a été clairement démontrée, notamment pour les entérocoques résistants à la glycopeptide (ERG) (125) . L'administration d'antibiotiques à activité anti-anaérobie induit une augmentation significative — pouvant atteindre jusqu'à 5 log — de la concentration des ERG dans la flore colique. Cette concentration décroît ensuite lentement après l'arrêt de l'antibiothérapie, généralement sur une période allant de 1 à 4 mois.

Il a également été observé que les patients présentant une forte densité de portage digestif sont plus susceptibles de contaminer leur environnement, de développer une infection invasive, et probablement de transmettre plus efficacement la bactérie à autrui, comparativement aux patients porteurs de faibles charges bactériennes.

Bien que ce phénomène n'ait pas encore été formellement démontré pour les entérobactéries productrices de BLSE ou les EPC, les mécanismes en jeu sont vraisemblablement similaires, compte tenu des dynamiques microbiennes intestinales analogues.

À l'échelle collective, il est crucial de limiter l'usage global des antibiotiques, en particulier ceux dotés d'une activité anti-anaérobie, en raison de leur impact délétère sur le microbiote intestinal et de leur rôle dans la sélection de bactéries multirésistantes.

À l'échelle individuelle, il est essentiel de restreindre les prescriptions antibiotiques aux situations strictement nécessaires chez les patients porteurs de BHRe, afin d'éviter la prolifération bactérienne et de limiter le risque de transmission et d'infection.

L'administration d'antibiotiques dans le cadre d'une décolonisation digestive doit être envisagée avec une extrême prudence. En effet, un usage inapproprié ou non justifié peut induire une perturbation significative du microbiote intestinal. Cette altération du microbiote, par la destruction des bactéries commensales protectrices du tractus digestif, peut favoriser la prolifération et la dissémination d'EPC. Chez des patients fragilisés, cette situation peut entraîner des conséquences cliniques graves, voire engageant le pronostic vital.

Toute antibiothérapie envisagée doit s'appuyer sur une analyse rigoureuse des éléments suivants :

- La probabilité que l'agent pathogène responsable soit une BHRe,
- La gravité du tableau clinique,
- La nécessité ou non d'initier une antibiothérapie probabiliste dans l'attente de résultats microbiologiques.

Dans les cas où une infection liée à une BHRe est suspectée, il est recommandé d'utiliser un ou plusieurs agents antimicrobiens dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent de garantir une concentration adéquate au site infectieux, avec une activité présumée contre la souche en cause.

Lorsque l'antibiotique utilisé est actif sur la BHRe identifiée, la durée du traitement doit être conforme aux recommandations habituelles pour l'infection concernée, indépendamment du caractère multirésistant du germe.

Si la responsabilité de la BHRe dans l'infection est jugée improbable, la prise en charge thérapeutique doit suivre les recommandations spécifiques à l'agent pathogène suspecté.

La sélection de la molécule à utiliser à des fins prophylactiques, notamment en contexte chirurgical, doit donc être anticipée et discutée collégialement entre l'infectiologue, le référent antibiotique, le chirurgien et l'anesthésiste, afin d'optimiser l'efficacité de la prophylaxie tout en limitant les risques de sélection de résistances.

Une étude (126) a exploré l'efficacité et la tolérance des antibiotiques oraux et/ou intraveineux dans la décolonisation intestinale des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes chez l'adulte. Les auteurs ont réalisé une revue systématique incluant à la fois des essais cliniques randomisés et des études non randomisées, comparant une antibiothérapie orale et/ou intraveineuse à l'absence de traitement ou à un placebo. Les critères de jugement analysés comprenaient l'éradication du portage intestinal, le taux d'infection, la mortalité, la durée du séjour hospitalier ainsi que la survenue d'événements indésirables.

Au total, sept études regroupant 728 participants ont été incluses. La thérapie de décolonisation était significativement associée à l'éradication du portage intestinal (OR : 2,66 ; IC 95 % : 1,55–4,55 ; $I^2 = 0$ %). Une tendance en faveur d'une réduction du taux d'infection a été observée (OR : 0,66 ; IC 95 % : 0,26–1,65 ; $I^2 = 4$ %), bien que non significative. En revanche, les données concernant la mortalité, la durée d'hospitalisation et les événements indésirables restaient limitées et insuffisantes pour mettre en évidence des différences robustes entre les groupes. Enfin, la qualité globale

des preuves variait de modérée à très faible selon les critères considérés. Ainsi, cette revue systématique suggère que l'antibiothérapie ciblée pourrait favoriser l'éradication du portage intestinal des EPC, mais les preuves disponibles demeurent insuffisantes pour conclure à un bénéfice clair en termes de réduction des infections, d'amélioration de la survie ou de sécurité d'emploi.

La DDS repose sur l'administration ciblée d'agents antimicrobiens dans le but d'éradiquer les bactéries multirésistantes du tractus digestif. Parmi les antibiotiques évalués, la colistine est l'un des plus fréquemment utilisés. Toutefois, les résultats cliniques restent mitigés.

Une autre méta-analyse systématique a porté sur la décontamination digestive sélective (SDD) et la décontamination oropharyngée sélective (SOD) qui sont des stratégies prophylactiques visant à réduire la colonisation par *S. aureus* et les bactéries aérobies à Gram négatif (116). La SDD associe des antibiotiques topiques appliqués dans la bouche et l'estomac, tandis que la SOD se limite à la bouche. Les molécules peu absorbées par voie entérale incluent le sulfate de colistine, le sulfate de néomycine, la gentamicine et la paromomycine, parfois combinées à une courte cure d'antibiotiques systémiques (nitrofurantoïne, fluoroquinolones, cotrimoxazole, fosfomycine, érythromycine). La plupart des études portent sur l'efficacité du SDD et du SOD chez les patients immunodéprimés ou gravement malades. (127)

En effet, La stratégie de décolonisation a été évaluée dans 13 études. La majorité de ces travaux ont eu recours à des schémas thérapeutiques à base d'aminosides administrés par voie orale, de colistine (polymyxine E), ou à une association des deux. Certaines études ont également mis en œuvre des protocoles ciblant la décolonisation oropharyngée. Dans les études ayant rapporté des données de sensibilité bactérienne en début de traitement, la résistance aux agents de décolonisation était généralement faible : dix des treize études ont en effet observé de faibles taux de résistance, ou ont complété le protocole par l'ajout d'antibiotiques supplémentaires actifs contre les entérobactéries multirésistantes chez les porteurs. **(Tableau 9)**

Tableau 9 : Schéma de décolonisation et résistance aux antibiotiques de la décolonisation à partir de différentes études. (116) (128–132)

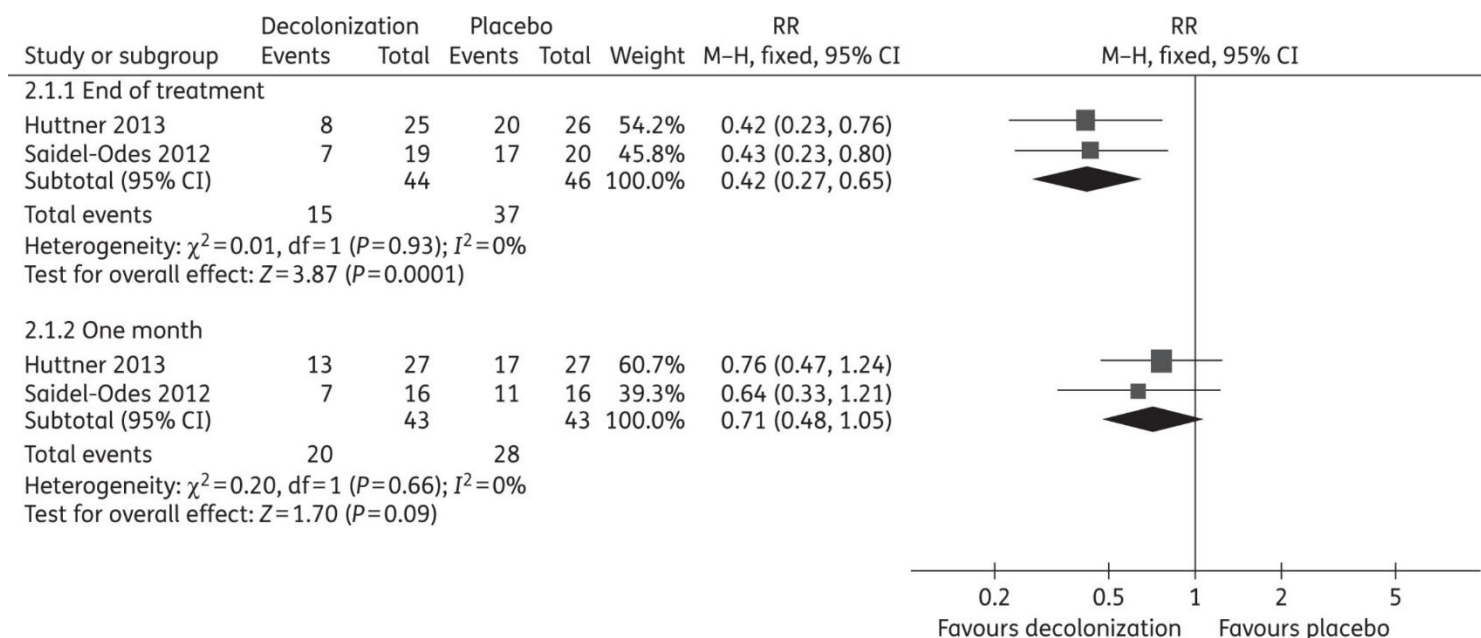
Study	Decolonization regimen (route, type, dose and duration of antibiotic treatment)	Percentage of patients with bacteria resistant to eradication therapy
CRE		
Tascini ²⁷ 2014	oral, 80 mg of gentamicin, 4 times daily for at least 8 days (median=16 days)	0%
Lübbert ²⁶ 2013	oral solutions (1 MIU of colistin sulphate and 80 mg of gentamicin sulphate) and topical oropharyngeal application of a gel [gentamicin sulphate (1.6 mg/g) and colistin sulphate (1 MIU/g)], 4 times daily for 7 days	0% gentamicin and 45% colistin resistance
Oren ²⁹ 2013	oral, 2 MIU of colistin sulphate OR 80 mg of gentamicin, 4 times daily OR both, up to eradication (median=33 days)	0% resistance by treatment groups
Saidel-Odes ³⁰ 2012	oral, 80 mg of gentamicin sulphate and 1 MIU of colistin sulphate, 4 times daily and topical oropharyngeal application of 0.05 MIU of colistin sulphate and 0.8 mg of gentamicin sulphate, 4 times daily for 7 days	0%
Zuckerman ³¹ 2011	oral, 80 mg of gentamicin, 4 times daily for a median of 27 days	NS

NS : Non spécifié

Le résultat est un taux de colonisation persistant à la fin du traitement de décolonisation estimé à 36,6 % (IC95 : 27,0–47,3 ; $I^2 = 67,15$). Ce taux augmentait un mois après l'arrêt du traitement, atteignant 57,9 % (IC95 : 43,1–71,4 ; $I^2 = 38$ %, 5 études, 87 patients), illustrant ainsi une efficacité transitoire. Les analyses de sous-groupes selon la durée du traitement, le type de bactérie (BLSE vs EPC), l'âge des patients, ou les critères de définition de l'éradication, n'ont pas mis en évidence d'impact significatif sur ces taux de colonisation résiduelle.

De plus, deux études randomisées contrôlées ont comparé la décolonisation à un placebo (128) (129). À la fin du traitement, le risque relatif (RR) de colonisation persistante était de 0,42 (IC95 : 0,25–0,65 ; $I^2 = 0$ %), indiquant une réduction significative. Toutefois, cet effet n'était plus significatif un mois après (RR : 0,72 ; IC95 : 0,48–1,05 ; $I^2 = 0$ %). De manière cohérente, les comparaisons indirectes montraient des taux de portage plus faibles avec traitement (57,9 %) qu'en l'absence de traitement (76,7 %, IC95 : 69,3–82,8 ; $I^2 = 52$ % ; $p = 0,015$). Les résultats se trouvent sur le graphique ci-dessous. **(Figure 29)**

Figure 29 : Effets de la thérapie de décolonisation dans les EPC à la fin de la thérapie et 1 mois après la décolonisation. (116) (128,129)



Quatre études ont aussi rapporté l'émergence de résistances aux antibiotiques utilisés dans les protocoles de décolonisation. Par exemple, une étude a montré qu'un patient sur treize traités pour une EPC développait une résistance à la colistine, tandis que 6 sur 23 devenaient résistants à la gentamicine (128). D'autres études ont observé l'absence d'émergence de résistance, soulignant une hétérogénéité des résultats.

D'une part, la colonisation par des entérobactéries multirésistantes persiste fréquemment à long terme. En milieu hospitalier, les taux de colonisation restaient élevés : 76,7 % à 1 mois, 75,2 % à 3 mois, 55,3 % à 6 mois, et 35,2 % à 12 mois. D'autre part, la persistance était moindre mais non négligeable dans la communauté : 52,3 % à 1 mois, 19,2 % à 6 mois, et 25,4 % à 12 mois.

Néanmoins, La fiabilité du dépistage influence fortement l'évaluation du portage. Le prélèvement péri-rectal présente une sensibilité de 80 % pour *E. coli* et 67 % pour *K.*

pneumoniae (130). Des études ont aussi révélé des fluctuations du statut de portage : jusqu'à 88 % des patients avaient un échantillon négatif suivi d'un résultat positif (131) (132) (130).

Une dernière méta-analyse de 2023 (133), sur la SDD recensait 19 études de SDD pour décoloniser les BMR. Les résultats sont contrastés : (127)

- Saidel-Odes et al. (2008–2010) : SDD à base de gentamicine et colistine pendant 7 jours avec une réduction significative de la colonisation à 2 semaines (61,1 % vs 16,1 %), mais non significative à 6 semaines. (129)
- Huttner et al. (2009–2012) : colistine et néomycine pendant 10 jours sans différence significative à 28 jours. (128)
- Machuca et al. (2012–2015) : SDD de 14 jours avec gentamicine ou streptomycine et néomycine avec une baisse de la mortalité et augmentation du succès microbiologique pour la gentamicine.(134)
- Lübbert et al. (2010–2012) : colistine et gentamicine pendant 7 jours avec une décolonisation dans 43 % des cas, mais émergence notable de résistances (colistine +19 %, gentamicine +45 %). (135)

Des études plus récentes confirment ce risque de résistance secondaire et montrent que l'effet sur la décolonisation varie selon les contextes. Par exemple, l'étude de Plantinga et al. (2013–2017) (136), dans un essai randomisé en grappes sur 8 865 patients, a montré que le SDD réduisait l'acquisition de EPC en réanimation.

Les études disponibles présentent une forte hétérogénéité concernant les schémas thérapeutiques, les définitions de l'éradication, la durée des traitements et les méthodes diagnostiques utilisées (culture vs PCR). De plus, les données sur les facteurs influençant la persistance du portage, tels que l'immunosuppression, l'exposition aux antibiotiques ou les hospitalisations, restent limitées, ce qui complique l'interprétation des résultats.

À ce jour, aucune stratégie antibiotique, qu'elle soit systémique ou topique, n'a démontré une efficacité durable dans la décolonisation intestinale des entérobactéries productrices de carbapénémases. En l'absence d'infection avérée, l'usage d'antibiotiques doit donc être proscrit afin d'éviter la perturbation du microbiote

intestinal et la sélection de résistances supplémentaires. C'est sur cette base que les recommandations de l'ESCMID (*European society of clinical microbiology and infectious diseases*) et l'EUCIC (*European committee on infection control*) ont écarté ces approches thérapeutiques. Concernant l'efficacité du SDD/SOD pour éradiquer durablement les EPC, de futures études, idéalement de grande ampleur et avec un suivi prolongé, devront évaluer non seulement l'efficacité microbiologique mais aussi l'impact sur le microbiome intestinal et sur l'émergence de nouvelles résistances.

1.2.2 Les probiotiques

Les probiotiques, définis comme des micro-organismes vivants ayant des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte, ont été proposés comme une alternative prometteuse. Leurs mécanismes d'action supposés incluent :

- La production d'acides organiques et de substances antimicrobiennes ;
- La compétition pour les sites d'adhésion épithéliaux ;
- La modulation de la réponse immunitaire ;
- Le renforcement de la barrière intestinale, notamment par la stimulation de la production de mucus (137).

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que les probiotiques pouvaient réduire la colonisation intestinale par des bactéries résistantes aux antibiotiques (138) (139). Toutefois, les essais cliniques randomisés (ECR) menés chez l'homme ont produit des résultats contradictoires quant à leur efficacité. Le rôle exact du microbiote dans la persistance ou l'éradication des MDRO reste donc incertain.

À ce jour, les données disponibles concernant l'impact des probiotiques sur la prévention ou la décolonisation intestinale des BMR et en particulier les EPC, demeurent limitées et hétérogènes. Plusieurs essais cliniques n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients recevant des probiotiques et les groupes témoins

Dans une première étude (140), un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo, a été conduit dans un hôpital universitaire de soins tertiaires. Tous les patients adultes hospitalisés présentant à la fois une culture clinique positive et un écouvillonnage rectal positif pour un bacille à Gram négatif multirésistant ont été considérés comme potentiellement éligibles. L'intervention consistait en l'administration biquotidienne, pendant sept jours, d'un probiotique composé de *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* et de fructo-oligosaccharides, par voie orale ou entérale.

Entre le 1er août 2012 et le 22 décembre 2013, 116 des 275 patients éligibles ont été randomisés pour recevoir le symbiotique (n = 57) ou le placebo (n = 59). Parmi eux, 101 patients ayant reçu au moins quatre doses du traitement assigné ont été inclus dans l'analyse modifiée en intention de traiter. (**Tableau 10**)

Tableau 10 : Résultats primaires et secondaires observés selon le groupe probiotique (symbiotic) et le groupe placebo (140)

Outcome*	Placebo group (n=53)	Symbiotic group (n=48)	P**
Decolonization	11 (20.7)	8 (16.7)	0.600
Nosocomial respiratory tract infection	8 (15.0)	8 (16.6)	1.000
Nosocomial urinary tract infection	6 (11.3)	13 (27.0)	0.073
In-hospital death	10 (18.9)	13 (27.1)	0.326
Length of stay after the start of intervention	17.0 (9.0–39.0)	31.0 (17.0–56.5)	0.078
Mild to moderate adverse events	4 (7.5)	3 (6.2)	1.000

*Data are n (%) of patients for the categorical variables, and median (interquartile range) for the length of stay after the start of the intervention. **Pearson's corrected chi-squared test for categorical variables and Wilcoxon/Mann-Whitney for continuous variables.

Le tableau ci-dessus décrit les résultats primaires et secondaires observés selon le groupe d'étude, y compris l'incidence des événements indésirables. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour aucun des résultats évalués. Les taux de décolonisation étaient de 16,7 % (8/48) dans le groupe expérimental et de 20,7 % (11/53) dans le groupe contrôle sans différence significative (p = 0,60).

Concernant les critères secondaires, l'incidence combinée des infections nosocomiales urinaires et respiratoires était de 37,5 % (18/48) dans le groupe

symbiotique versus 22,6 % (12/53) dans le groupe placebo (IC 95 % : 0,69–5,50 ; p = 0,21). La durée d'hospitalisation après initiation de l'intervention, la fréquence des effets indésirables et la mortalité intrahospitalière étaient comparables entre les deux groupes. Dans les conditions de cet essai, l'administration d'un symbiotique n'a pas permis d'obtenir une décolonisation significative des bacilles à Gram négatif multirésistants chez les patients hospitalisés. Ces résultats soulignent la nécessité d'études complémentaires pour évaluer l'impact potentiel des interventions probiotiques ou symbiotiques dans ce contexte clinique.

Dans une seconde étude (141), afin d'évaluer objectivement l'efficacité des probiotiques dans la restauration du microbiote intestinal et la décolonisation des bactéries, une méta-analyse de 14 ECR a été réalisée. Au total, 1 287 participants ont été inclus. L'objectif était d'évaluer l'éradication du portage intestinal et la prévention de l'acquisition de nouvelles bactéries résistantes. (**Tableau 11**)

Tableau 11 : Caractéristiques des différentes études dans l'efficacité des probiotiques chez les bactéries résistantes (141) (127,141–154)

First author	Year	Country	Probiotics	treatment course	follow-up	Diagnostic method	Infection type	Population size	Cure/Colonization	Comparison	
										probiotics	placebo
Sullivan	2004	Sweden	<i>Lactobacillus</i> F19	twice daily for 14 days	1 month	Fecal culture	ESBL	20	Colonization rate	1/10	1/10
Manley	2007	Australia	LGG®	4 weeks	8 weeks	Fecal culture	VRE	23	Cure rate	8/11	1/12
Regt	2010	Netherlands	Ecologic AAD®	twice daily for 4 months	ND	rectal swabs culture	ARE	436	Colonization rate	28/110	64/326
Tannock	2011	New Zealand	Mutaflor®	twice daily for 5 weeks	5 weeks	Fecal culture	MDR <i>Escherichia coli</i> 69		Cure rate	11/36	14/33
Consuegra	2014	Spain	Simbiotic Drink®	twice daily	ND	Stool or rectal-swab	MDRO	89	Colonization rate	12/46	11/43
Doron	2015	USA	LGG®	twice daily for 14 days	56 days	Fecal culture	VRE	11	Colonization rate	3/5	2/6
Nouvenne	2015	Italy	ND	14 days	ND	rectal swabs culture	CPKP	133	Cure rate	10/18	2/18
Kwon	2015	USA	LGG®	twice daily for 14 days	ND	Stool or rectal-swab	MDRO	70	Colonization rate	6/30	3/40
Salomao	2016	Switzerland	<i>Lactobacilli</i>	twice a day for one week	ND	rectal swabs culture	MDR-GNB	101	Cure rate	8/48	11/53
Eggers	2018	USA	<i>L. rhamnosus</i> HN001	once daily for four weeks	4 weeks	perirectal swab culture	MRSA	63	Colonization rate	5/34	4/29
Dall	2018	Denmark	Dicoflor®	14 days	6 months	rectal swabs culture	ESBL, CPE	50	Colonization rate	6/26	5/24
Ljungquist	2020	Sweden	Vivomixx®	twice daily for 2 month	1-year	rectal swabs culture	ESBL	80	Cure rate	5/40	2/40
Wieers	2021	Belgium	Bactiol duo®	14 days	2-year	Fecal culture	ESBL	54	Colonization rate	3/27	5/26
Rauseo	2021	USA	LGG®	twice daily	1 month	Stool or rectal-swab	ARO	88	Colonization rate	17/44	17/44

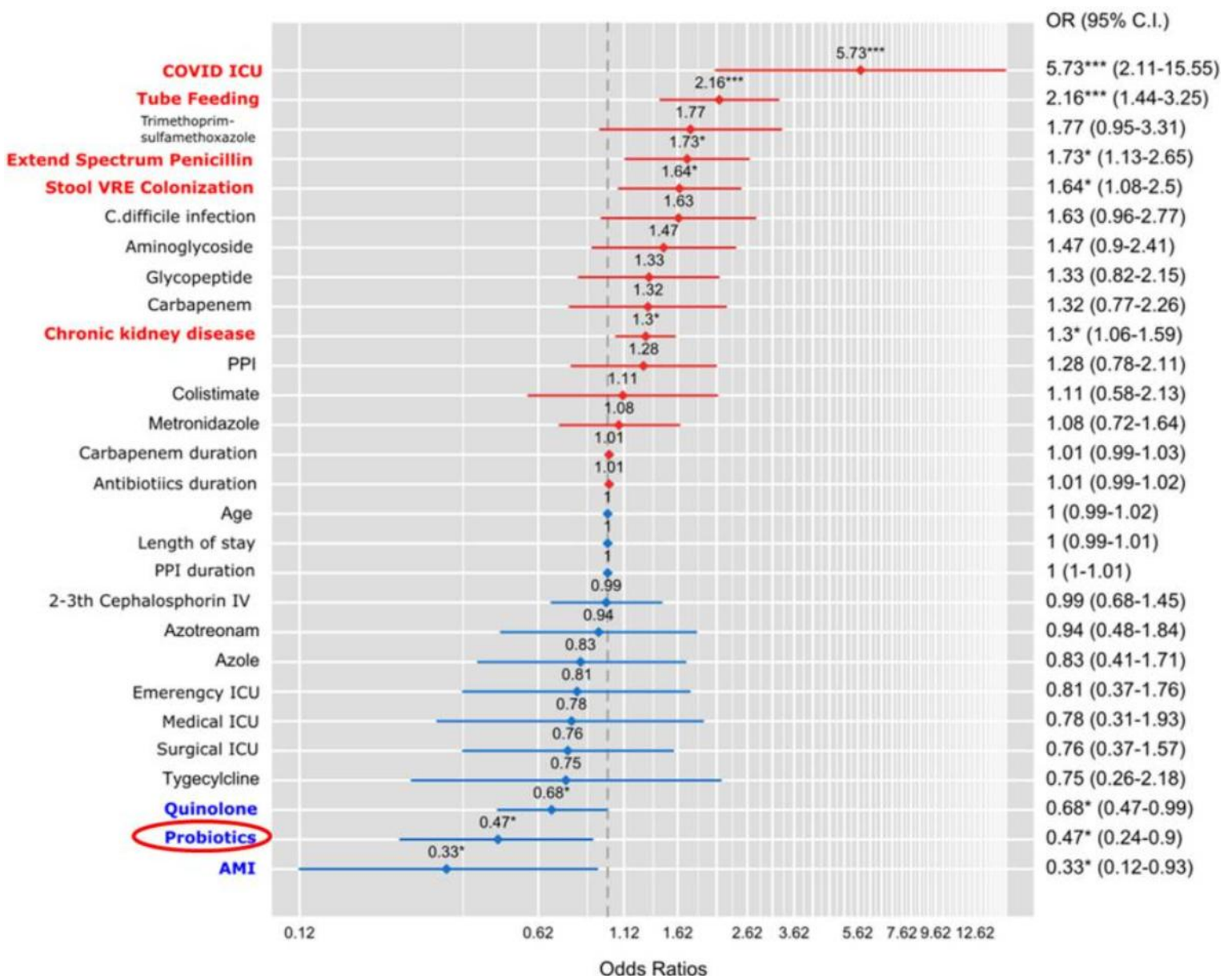
VRE: vancomycin-resistant enterococcus; ARO: antimicrobial-resistant organisms; MDR-GNB: multidrug resistant gram-negative bacilli; ESBL: extended spectrum beta-lactamase; MDRO: multidrug resistant organism; ARE: Ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*; MDR-GNB: multidrug-resistant Gram-negative bacilli.

Les résultats ont montré que les probiotiques n'étaient pas significativement supérieurs au placebo pour l'éradication des MDRO (OR : 2,45 ; IC 95 % : 0,68–8,78 ; $p = 0,16$). De même, ils n'ont pas permis de réduire significativement le risque d'acquisition de nouveaux ARO (OR : 1,24 ; IC 95 % : 0,88–1,75 ; $p = 0,21$). Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence d'efficacité observée comme la durée d'administration souvent courte des probiotiques, l'hétérogénéité des formulations utilisées (souches, doses, modes d'administration), la variabilité des populations étudiées, notamment en termes d'immunodépression et de comorbidités, les effets des antibiotiques concomitants, susceptibles de neutraliser les probiotiques ou encore une taille d'échantillon insuffisante dans plusieurs essais.

À titre d'exemple, l'efficacité du *L. rhamnosus* GG dans la décolonisation a été évaluée sans résultat significatif (OR : 1,42 ; IC 95 % : 0,69–2,89 ; $p = 0,3$). Bien que les probiotiques soient généralement bien tolérés chez les individus immunocompétents, leur impact sur un microbiote déjà déséquilibré pourrait être délétère chez les patients immunodéprimés. Il est donc impératif de mener de futurs essais de haute qualité, avec des designs standardisés, une taille d'échantillon suffisante, une stratification des populations à risque et un suivi à long terme. Par ailleurs, de nouvelles recherches sont nécessaires pour mieux comprendre l'interaction entre les probiotiques, le microbiote intestinal et les pathogènes résistants.

Néanmoins, une étude rétrospective de grande ampleur conduite en Corée du Sud (142) incluant une cohorte de 8937 patients en unité de soins intensifs, a suggéré une association significative entre l'administration de probiotiques et une réduction du risque de colonisation intestinale par les EPC. **(Figure 30)**

Figure 30 : Analyse multivariable des facteurs de risque associés à la colonisation des EPC (142)



En effet, une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs de risque associés à une nouvelle colonisation par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Les variables incluses dans le modèle comprenaient des données cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et démographiques recueillies à l'admission et durant le séjour hospitalier. L'association entre chaque variable et l'issue (colonisation EPC) a été évaluée par régression logistique multivariée. Les résultats

sont exprimés sous forme d'odds ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

L'analyse a identifié une diminution à la colonisation des EPC après administration de probiotiques au cours de l'hospitalisation (OR = 0,47 ; IC à 95 % : 0,24–0,90 ; $p = 0,024$).

On peut noter que d'autres facteurs ont une incidence positive sur la colonisation des EPC comme une hospitalisation dans une unité de soins intensifs dédiée à la COVID-19 (OR = 5,73 ; IC à 95 % : 2,11–15,55 ; $p < 0,001$), une nutrition entérale via sonde (OR = 2,16 ; IC à 95 % : 1,44–3,24 ; $p < 0,001$) ou encore une colonisation concomitante par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (ERV) (OR = 1,64 ; IC à 95 % : 1,08–2,50 ; $p = 0,02$) ;

Ces résultats suggèrent que certaines expositions nosocomiales (soins en unité COVID-19, alimentation par sonde) et certaines comorbidités (ERV, maladie rénale chronique) constituent des facteurs de risque significatifs de colonisation par des EPC. À l'inverse, des antécédents cliniques spécifiques et certaines interventions, comme la supplémentation en probiotiques, semblent être associées à une réduction du risque de colonisation.

Bien que ces résultats soient prometteurs, en particulier dans des contextes de haute endémie, les conclusions doivent être interprétées avec prudence en raison du caractère rétrospectif de l'étude, de l'absence de randomisation et de l'éventuelle influence de biais de sélection ou de facteurs confondants non mesurés. À ce jour, aucun essai contrôlé randomisé n'a permis d'établir de manière formelle l'efficacité des probiotiques dans la prévention ou l'éradication de la colonisation par les EPC. Des investigations complémentaires, idéalement sous forme d'études prospectives et randomisées, sont nécessaires pour déterminer le rôle potentiel des probiotiques dans le contrôle de la dissémination des EPC en milieu hospitalier.

L'administration de probiotiques demeure un sujet controversé. Néanmoins, une méta-analyse récente suggère qu'ils peuvent réduire la durée de séjour, ainsi que l'incidence des pneumonies acquise sous ventilation mécanique et des diarrhées induites par antibiotiques, sans impact significatif sur la mortalité (143). Leur capacité à limiter la

dysbiose intestinale induite par les antibiotiques pourrait expliquer ces effets protecteurs, contribuant à prévenir les infections nosocomiales graves (144).

Concernant les souches probiotiques spécifiques, les données sont limitées. Certaines études expérimentales suggèrent que *Saccharomyces boulardii* protège mieux contre les lésions épithéliales induites par les entérocoques résistant à la vancomycine que d'autres probiotiques tels que *L. rhamnosus* (145). Chez l'humain, l'efficacité de *L. rhamnosus* pour réduire la colonisation par les BMR est incertaine (146).

C'est pourquoi, en raison de l'insuffisance de données probantes démontrant l'efficacité des probiotiques dans l'éradication des entérobactéries multirésistantes, y compris les EPC, cette stratégie n'a pas été retenue dans les recommandations conjointes de l'ESCMID et de l'EUCIC publiées en 2019 (127).

1.3 Transplantation du microbiote fécale

La transplantation de microbiote fécal (TMF) a été initialement développée pour le traitement des récives d'infection à *Clostridioides difficile*. Elle consiste à transférer, par perfusion de selles liquides (par voie entérale, endoscopique ou via des capsules orales), le microbiote intestinal d'un donneur sain vers un patient présentant une dysbiose intestinale. Son mécanisme repose sur l'établissement d'une nouvelle communauté microbienne capable de restaurer l'équilibre fonctionnel du microbiote intestinal. La TMF a fait l'objet de plusieurs études visant à évaluer son potentiel dans la décolonisation intestinale des EPC.

Des travaux de recherche ont mis en évidence la capacité du microbiote intestinal humain à prévenir la colonisation par des agents (147). La présence de bactéries multirésistantes dans le tractus intestinal est souvent le reflet d'une dysbiose, c'est-à-dire une altération qualitative et quantitative du microbiote intestinal, normalement stable et diversifié. À l'inverse, un microbiote sain possède un potentiel de résilience, c'est-à-dire la capacité à restaurer un écosystème microbien équilibré après une perturbation, contribuant ainsi à inverser les modifications dysbiotiques. En pratique, il

a été démontré que la TMF est un traitement non pharmacologique très efficace pour les récurrences d'infection à *Clostridioides difficile* (148) .

Une recherche bibliographique systématique de 2019 (149) a été menée afin d'identifier les études évaluant l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal pour la décolonisation des micro-organismes multirésistants.

Les données issues de 101 patients répartis dans 7 études prospectives ont été analysées. L'âge médian des patients inclus, selon 5 de ces études, était de 65 ans (IQR : 56–76 ans), avec une prédominance masculine (52,5 %). La durée du suivi variait de 7 à 180 jours. Un seul patient inclus dans ces études avait reçu une TMF pour une infection à *Clostridioides difficile* récidivante, tandis que les autres patients avaient reçu la TMF dans un but de décolonisation des bactéries multirésistantes, indépendamment de la présence d'une ICD. En tout, 10,9 % des patients (11/101) avaient une ICD au moment de l'intervention.

L'efficacité de la TMF pour l'éradication des bactéries multirésistantes au dernier point de suivi était de 75,7 % (28/37) pour les bactéries à Gram positif et 67,4 % (60/89) pour les bactéries à Gram négatif

Les taux d'éradication par type de bactéries multirésistantes étaient les suivants :

1. ERV (entérocoques résistants à la vancomycine) : 71,0 % (22/31)
2. SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) : 100 % (6/6)
3. EPC : 61,1 % (22/36)
4. Entérobactéries productrices de BLSE : 68,1 % (32/47)
5. CRPA (*Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes) : 100 % (4/4)
6. Autres cas isolés (non précisés) : 100 % (1/1)

Parmi ces études, un essai randomisé portant sur 22 patients a rapporté une efficacité plus faible de 41 %, malgré l'administration de la TMF par sonde nasogastrique ou sous forme de gélules. (**Tableau 12**)

Tableau 12 : Études sur l'utilisation de la TMF chez les patients présentant une colonisation intestinale avec des micro-organismes multirésistants. (149) (150–153,155–157)

Study no.	Author, Year [Reference no.]	Study design	Patient no.	CDI	Pathogen	FMT delivery (no. of trials)	Stool (g or volume per transplant)	Pretreatment before FMT	Donor relationship	Last follow-up	Adverse event	Clinical response
1	Dubberke et al. 2016	Prospective monocenter study	11	YES	VRE	Enema (1)	50 g/150 mL (microbiota suspension, RBX2660)	No lavage/no antibiotics	Unrelated	Day 60	-	72.7% (8/11) decolonized after 6 months (Days 7, 30, 60 follow-up; 1 died, 2 positive patients: repeated exposure to antimicrobials)
2	Davido et al. 2017	Pilot prospective multicenter study	8	NO	VRE, CRE	NG tube (1)	50 g/250 mL	Lavage/no antibiotics/PPI	Unrelated	Days 30–90	-	25% (2/8) decolonized after 1 month and 37.5% (3/8) after 3 months -6 CRE: 2/6 (33.3%) eradication at 1 month -2 VRE: 1/2 (50%) eradication at 3 months (Days 7, 14, 21, 28, 60, 90)
3	Bilinski et al. 2017	Prospective monocenter study	20	NO	VRE, ESBL-E, CRE, CRA, CRPA, SM	ND tube (1-3)	100 g/500 mL	Lavage/no antibiotics/PPI	Unrelated	Day 180	Vomiting (4%), diarrhea (100%), abdominal pain (8%), ileus (8%)	75% (15/20) decolonized after 1 month and 93% (13/14) after 6 months
4	Dinh et al. 2018	Prospective multicenter study	17	NO	VRE, CRE	ND tube (1)	70–100 g/250 mL	Lavage/no antibiotics/PPI	Unrelated	Day 7	NO	37.5% (3/8) CRE; 33.3% (4/9) VRE after 1 week
5	Singh et al. 2018	Pilot prospective monocenter study	15	NO	ESBL-E	ND tube (1-2)	200–300 g/500 mL	Lavage/no antibiotics	Unrelated	Day 28	Abdominal discomfort, diarrhea	20% (3/15) at 1, 2, 4 weeks after 1 st FMT 40% (6/15) after 2 nd FMT (n = 7, after 4 weeks)
6	Davido et al. 2018	Pilot prospective monocenter study	8	NO	VRE	ND tube (1)	50 g/250 mL	Lavage/no antibiotics/PPI	Unrelated	Day 90	NO	62.5 (5/8) after 1 month 87.5% (7/8) after 3 months
7	Huttner et al. 2019	Randomized control multicenter study	22	NO	ESBL-E, CRE	Capsules (2) or NG tube (1)	40 g/80 mL	No lavage/antibiotics	Unrelated	Days 35–48	90% including encephalopathy	9/22 (41%) at 35–48 days

CDI: *Clostridioides difficile* infection; CRA: carbapenem-resistant *Acinetobacter*; CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CRPA: carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; ESBL-E: extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; FMT: fecal microbiota transplantation; ND tube: nasoduodenal tube; NG tube: nasogastric tube; PPI: proton pump inhibitor; SM: *Stenotrophomonas maltophilia*; VRE: vancomycin-resistant *Enterococci*.

L'efficacité de la TMF semblait être supérieure chez les patients immunodéprimés par rapport aux patients immunocompétents. En revanche, les patients ayant reçu des antibiotiques après la TMF présentaient une tendance accrue à l'échec de l'éradication

microbiologique, en comparaison avec ceux n'ayant pas reçu d'antibiothérapie postérieure.

En ce qui concerne les modalités de la TMF, aucune différence significative n'a été observée en fonction de la voie d'administration, du nombre de séances, de la sélection des donneurs, ou du prétraitement (comme l'usage préalable d'antibiotiques ou un lavage intestinal). Ces résultats suggèrent que si certains facteurs cliniques influencent l'efficacité de la TMF, la standardisation de la procédure elle-même pourrait être flexible sans impact majeur sur les résultats. **(Tableau 13)**

Tableau 13 : Résultats de l'éradication microbiologique par caractéristiques de l'hôte et par caractéristiques de la TMF (149)

	Success, n (%)	Failure, n (%)	p-value
FMT routes			.893
Upper gastrointestinal	37/47 (78.7)	24/30 (80.0)	
Lower gastrointestinal	10/47 (21.3)	6/30 (20.0)	
No. of the FMT trials			.167
Once	45/49 (91.8)	24/30 (80.0)	
≥2 times	4/49 (8.2)	6/30 (20.0)	
Donor of familial member	4/45 (8.9%)	4/30 (13.3)	.706
Antibiotic use			
Before FMT	8/45 (17.8)	3/30 (10.0)	.509
After FMT	11/37 (29.7)	11/19 (57.9)	.041
Bowel lavage before FMT	14/45 (31.1)	7/30 (23.3)	.462
Immuno-compromised patients	29/41 (70.7)	11/27 (40.7)	.014

FMT: fecal microbiota transplantation.

Cette étude suggère que la TMF est probablement sûre et présente une efficacité modérée pour l'éradication de la colonisation intestinale par des bactéries multirésistantes. Toutefois, des ECR bien conçus sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats et standardiser les protocoles. À ce jour, aucun protocole TMF unifié (concernant le type de selles, les doses, la sélection des donneurs, la voie d'administration ou la préparation des receveurs) n'a été clairement défini, justifiant la nécessité de lignes directrices intégrées pour optimiser l'efficacité de la TMF dans ce contexte.

Bien que la TMF soit déjà bien établie pour le traitement de l'ICD récurrente, avec des taux d'efficacité dépassant 90 %, son efficacité contre les bactéries multirésistantes reste inférieure. Cette différence pourrait être attribuée à des facteurs liés à l'hôte, aux pathogènes ou à l'environnement. En particulier, l'utilisation d'antibiotiques après la TMF semble être un facteur prédictif d'échec de la décolonisation (150).

Il serait donc pertinent d'envisager une personnalisation de la TMF selon le type de bactéries pour améliorer les taux de réussite.

Les événements indésirables associés à la TMF étaient en grande majorité bénins et transitoires, principalement gastro-intestinaux. Un cas d'encéphalopathie a été rapporté chez un patient cirrhotique, mais la relation causale avec la TMF reste incertaine. Toutefois, une vigilance continue est requise, notamment en ce qui concerne les risques à long terme, tels que la transmission de pathogènes ou de gènes de résistance, ou encore l'émergence de maladies chroniques liées à la dysbiose

Aucune preuve concluante a été rapportée sur la supériorité d'une voie d'administration (capsules, coloscopie, lavement, sonde nasogastrique). Si l'efficacité des capsules TMF est confirmée, leur facilité d'usage en ferait une option attrayante. De même, ni le lavement intestinal, ni les antibiotiques de prétraitement n'ont montré d'impact significatif sur l'efficacité de la TMF, bien qu'un essai randomisé ait suggéré une meilleure éradication avec des antibiotiques oraux non résorbables suivis d'une TMF (151). Toutefois, cette approche pourrait aggraver la résistance antimicrobienne ou perturber davantage le microbiote intestinal (152).

Concernant la fréquence des administrations de TMF, les résultats ne montrent pas d'effet significatif, mais des données préliminaires suggèrent qu'une TMF répétée pourrait être plus efficace pour certains patients (153).

Cependant, cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques comme le nombre limité d'études contrôlées, avec une majorité de cas issus de séries ou d'études prospectives à petits effectifs, l'hétérogénéité des patients, des types de MDRO, et des protocoles TMF utilisés, l'influence possible d'une ICD concomitante, présente chez 45 % des cas dans les rapports de cas et 10,9 % dans les études prospectives, des durées de suivi et fréquence des tests microbiologiques non uniformes, susceptibles d'affecter les taux de décolonisation observés, une absence fréquente de groupe

contrôle, alors que l'éradication spontanée du MDRO est relativement courante (jusqu'à 48 % dans certaines études (115), ou encore un biais de publication ou de sélection possible, favorisant les études rapportant un effet bénéfique de la TMF.

Ainsi la TMF pourrait représenter une option thérapeutique prometteuse pour les patients, en particulier dans un contexte de limitation des alternatives antimicrobiennes. Elle semble être sûre, bien tolérée et modérément efficace. Cependant, des études randomisées, multicentriques et de grande envergure sont essentielles pour confirmer ces résultats, Identifier les facteurs prédictifs de succès, établir un protocole standardisé et mieux évaluer la balance bénéfice/risque à long terme.

Une étude plus récente de 2021 est plus mesurée quant à l'efficacité des TMF(155) . Son objectif est d'offrir une mise à jour sur les avancées récentes dans le domaine de la TMF pour la décolonisation des bactéries multirésistantes, en s'appuyant sur des études publiées au cours de l'année écoulée. En complément de la revue précédente, cette analyse intègre plusieurs études plus récentes, ainsi que des données concernant des patients pédiatriques, élargissant ainsi la portée et la pertinence clinique de l'évaluation.

Au total, 254 patients ont été évalués dans les études publiées depuis 2020. Une seule étude a spécifiquement porté sur une population pédiatrique, incluant cinq enfants (156) .

Huit études concernaient des patients immunodéprimés, majoritairement dans le contexte d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT). Par ailleurs, trois études ont rapporté l'utilisation de la TMF chez 14 patients atteints à la fois de colonisation par une bactérie résistante et d'une infection récidivante à *ICD*. Dans la majorité des études, la colonisation était définie par une culture positive obtenue à partir d'échantillons de selles, de tampons rectaux ou de prélèvements périnaux. La décolonisation était généralement confirmée par des cultures répétées en série ou des prélèvements successifs.(**Tableau 14**)

Les micro-organismes résistants ciblés comprenaient :

1. Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) : n = 119
2. Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) : n = 61
3. Colonisation mixte EPC + ERV : n = 21
4. Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (ELC-E) : n = 14
5. *P. aeruginosa* multirésistant : n = 1

Tableau 14 : Aperçu des études de cohorte incluses et des rapports de cas dans la TMF (155) (142,154,156–165)

First author and year	Study design	Population	Number of participants	Number of culture/PCR to define (de)colonisation	Type of pathogen ^a	FMT procedure ^b	Pretreatment	Antibiotic use post-FMT	Decolonisation rate	Number of MDRO infections post-FMT
Lee 2020 Korea	Prospective cohort study with control group	Adult patients with CRE or VRE colonisation Median age, gender, immune status not reported	Total (n=38) FMT (n=21) Control (n=17)	Colonisation: 2 Decolonisation: NR	FMT cohort: CRE (n=13, not further specified), VRE (n=5), CRE and VRE (n=3) Controls: CRE (n=7), VRE (n=10)	NR	NR	NR	FMT: 8/20 (40%) at 1 month, 10/14 (71.4%) at 3 months Controls: 0/14 (0%) at 1 month, 1/9 (11.1%) at 3 months	NR
Bar-Yoseph 2020 Israel	Prospective cohort study with control group	Adult patients with CRE colonisation Median age: 62 years Male gender: 53% Immunocompromised: 20.5%	Total (n=39) FMT (n=15) Control (n=24)	Colonisation: 1 Decolonisation: 3	FMT cohort: <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7), <i>Enterobacter</i> spp. (n=3), <i>E. coli</i> (n=2), <i>Serratia marcescens</i> (n=2), <i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1) Controls: <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=19), <i>Enterobacter</i> spp. (n=2), <i>E. coli</i> (n=3), <i>Citrobacter freundii</i> (n=1)	Oral (15 capsules per day for 2 consecutive days) Stool: 25–30 gram, frozen, unrelated donor	AB: no BL: no PPI: yes	FMT cohort: 5/15 (33.3%) Controls: 21/24 (87.5%)	FMT: 9/15 (60%) at 1 month, 8/12 (66.7%) at 6 months Controls: 10/24 (41.7%) at 1 month, 7/13 (53.8%) at 6 months	FMT: 0/15 Controls: 9/24 (37.5%)
Ghani 2020 United Kingdom	Prospective cohort study with control group	Group 1: Haematology patients (mostly allo-HSCT) with CRE, VRE or ESBL colonisation Group 2: Patients with MDRO-mediated rUTI, mostly renal transplant recipients, no current infection Controls: similar patients but not undergoing FMT Median age 62.5 years Male gender 55% Immunocompromised: 76% rCDI (n=4)	Total (n=60) Group 1 (n=11) Group 2 (n=9) Control (n=40)	NR (just 'serial rectal swabs')	Group 1: CRE (n=8, including <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> and <i>Klebsiella</i> spp.) VRE (n=3) or ESBL <i>E. coli</i> (n=2) Group 2: ESBL (n=9): <i>E. coli</i> (n=7), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2)	Upper endoscopy/naso-duodenal tube Stool: 50 gram, frozen, unrelated donor, 1–2 FMTs per patient	AB: discontinued 24h prior BL: yes PPI: yes	Yes, almost all patients, no absolute number (or specific antibiotic) is reported	7/17 (41%) of group 1 and 2 patients were decolonised (follow-up range 6 weeks - 24 months), NR for control group	Significant reduction in BSI (absolute number NR) and MDRO UTIs (pre-FMT median=4±2 episodes, post-FMT median=1±2 episodes) in group 1 and 2 compared to controls.
Seong 2020 Korea	Prospective cohort study with control group	Adult patients with CRE or VRE colonisation Median age: 69 years Male gender: 53% Immunocompromised: none	Total (n=83) FMT (n=35) Control (n=48)	Colonisation: 1 Decolonisation: 2	FMT cohort: VRE 19/35 (54.3%), CRE 4/35 (11.4%), both 12/35 (34.3%) Controls: VRE 24/48 (50%), CRE 20/48 (41.7%), both 4/48 (8.3%)	At the discretion of the physician: upper endoscopy, oral or colonoscopy Stool: 100 gram, frozen, unrelated donor, 1 FMT per patient	AB: 45% in the week prior BL: yes if colonoscopy PPI: yes if upper endoscopy	19/35 (54.3%) in the week post-FMT	FMT: 65.7% at 6 months, 68.6% at 12 months Controls: 25.0% at 6 months, 27.1% at 12 months	NR

Lee 2021 Korea	Prospective cohort study without control group	Adult patients with CRE or VRE colonisation Median age: 75 years Male gender: 30% Immunocompromised: NR rCDI (n=2)	N=10	Colonisation: NR Decolonisation: 3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , carbapenemase producing (n=8), VRE and <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2)	Colonoscopy (n=9), upper endoscopy (n=7), 20 capsules (n=1) Stool: volume NR, frozen, unrelated donor, 1-3 FMTs per patient	AB: discontinued 48h prior BL: yes PPI: no	NR	4/10 at 1 month, 5/10 at 3 months and 9/10 at 5 months after initial FMT	
Merli 2020 Italy	Prospective cohort study without control group	Paediatric patients scheduled to undergo allo-HSCT, some having a history of systemic infections with MDRO Median age: 11 years Male gender 80% Immunocompromised: 100%	N=5	NR (just 'weekly rectal swabs)	Carbapenemase resistant: <i>E. coli</i> (n=3), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2), <i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1), <i>Klebsiella ornithinolytica</i> (n=1), <i>Enterobacter cloacae</i> (n=1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1)	Upper endoscopy/nasoduodenal tube Stool: 100-240 mL, frozen (80%), unrelated donor, 1 FMT per patient	AB: yes, 80% received oral colistin for 3 days BL: no PPI: no	Yes, broad-spectrum antibiotic prophylaxis with piperacillin/tazobactam when neutrophils <500/ μ L or fever	4/5 (80%) at 1 week, 1/5 (20%) at 1 month	1 episode in 1 patient
Silva 2020 Portugal	Retrospective cohort study	Adult patients with CRE colonisation Median age: 66 years Male gender: 38.4% Immunocompromised: none rCDI (n=8)	N=13	Colonisation: 1 Decolonisation: 3	CRE, not further specified	Upper endoscopy/nasoduodenal tube Stool: 50 mL, fresh, unrelated donor, number of FMTs NR	AB: only for rCDI patients (until the day before FMT) BL: yes PPI: yes	No	Total: 10/13 (77%) Without rCDI (CRE carriers only): 4/5 (80%), median time to decolonisation 16 weeks	0
Biernat 2020 Poland	Case report	Both patients underwent allo-HSCT (one for AML, one for osteomyelofibrosis) Median age: 28.5 years Male (both patients) Immunocompromised: 100%	N=2	Colonisation: 1 Decolonisation: 1	Case 1: ESBL <i>E. coli</i> and ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i> Case 2: ESBL <i>Enterobacter cloacae</i>	Upper endoscopy/nasoduodenal tube Stool: 100 gram, fresh, unrelated donor, 3-4 FMTs per patient	AB: stopped prior to FMT (but recent broad spectrum treatment) BL: no PPI: yes	Yes	Case 1: Eradication of ESBL <i>E. coli</i> after first FMT and eradication of ESBL <i>Klebsiella</i> after third FMT. Acquired VRE after second FMT, eradicated after third. Colonised with MDR <i>Acinetobacter baumannii</i> after third FMT Case 2: Eradication of ESBL <i>E. cloacae</i> after first FMT, acquired VRE and ESBL <i>E. coli</i> after second and third FMT, eradicated after fourth FMT	1/2 Case 1 died due to <i>Acinetobac. baumannii</i> BSI

Bilinski 2020 Poland	Case report	Adult with AML undergoing allo- HSCT Age: 36 years Male Immunocompromised: yes	N=1	Colonisation: 1 Decolonisation: 3	CRE (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , NDM-1)	Upper endoscopy/naso- duodenal tube Stool: 100 gram, fresh, unrelated donor, 2 FMTs	AB: no BL; yes PPI: yes first FMT	Yes, metronidazole after reappeared after chemotherapy and antibiotic prophylaxis. After a second FMT the patient remained decolonised at 6 months	1/1 at 2 weeks but 0
Keen 2020 United States	Case report	Patient with rUTI due to ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i> . History of kidney and liver transplantation Age: 62 years Female Immunocompromised: yes	N=1	Colonisation: 1 Decolonisation: NR (but patient was tested multiple times)	ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enema Stool: single 150 mL suspension (> 10 ⁷ organisms per mL), frozen, unrelated donor, 1 FMT	AB: suppressive ertapenem until 2 days prior to FMT BL: no PPI: no	Yes, oral amoxicillin 6 weeks post-FMT, then intravenous vancomycin, piperacillin/tazobactam 8 weeks post-FMT and amoxicillin/clavulanate, followed by cefepime and metronidazole 10 weeks post-FMT	0/1 at 1 month and 4 months post-FMT 2
Su 2021 China	Case report	Patient with AML undergoing allo-HSCT, colonised with CRE prior to conditioning therapy, identified on routine rectal screening. Age: 45 years Male Immunocompromised: yes	N=1	Colonisation: 1 Decolonisation: NR (but patient was tested seven times)	Carbapenem resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Upper endoscopy/naso- duodenal tube Stool: volume NR, frozen, unrelated donor, 2 courses with 17 day interval (three procedures per course)	AB: no BL; no PPI: no No	1/1 (stool cultures were CRE negative at 1 week, 1 month, 2 months, 3 months, 6 months, 11 months, and 26 months)	0
Wang 2021 China	Case report	Renal transplant patient with CRE bacteraemia and surgical site infection Age: 37 years Female Immunocompromised: yes	N=1	Colonisation: 2 Decolonisation: 1	Carbapenem resistant and hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Upper endoscopy/naso- duodenal tube Stool: volume NR, fresh/frozen NR, unrelated donor, 1 FMT	AB: meropenem, tigecycline, fosfomycin discontinued 24h prior to FMT BL: yes PPI: yes	No 1/1 at 1 week	0

^aMay surpass total number of patients as some patients were colonised with multiple MDROs.

^bMay surpass total number of patients as some patients had multiple FMTs with different procedures.

AB, antibiotics; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; BL, bowel lavage; BSI, bloodstream infection; CRE, carbapenemase resistant *Enterobacteriaceae*; ESBL, extended spectrum beta-lactamase; FMT, faecal microbiota transplantation; GVDH, graft-versus-host disease; MDRO, multidrug resistant organism; NDM-1, New Delhi Metallo-beta-lactamase - 1; NR, not reported; PPI, proton pump inhibitor; rCDI, recurrent *Clostridioides difficile* infection; rUTI, recurrent urinary tract infection; VRE, vancomycin resistant *Enterococcus*.

Les modalités d'administration de la TMF variaient entre les études incluses, bien que la voie endoscopique haute (gastroscopie ou duodénoscopie) ait été la plus fréquemment utilisée. D'autres approches incluaient la voie orale sous forme de gélules, les lavements rectaux, ou encore la coloscopie. Le choix de la voie dépendait du protocole local, de l'état clinique des patients, et des préférences des investigateurs.

Le volume de matière fécale transplantée présentait une variabilité inter-études, s'échelonnant de 25 à 100 grammes. Dans toutes les études, les échantillons étaient préparés à partir de donneurs sains, non apparentés, et, dans la majorité des cas, conservés congelés jusqu'à leur administration.

Le nombre de séances de TMF variait selon les études, allant de deux à trois TMF espacées sur plusieurs jours ou une TMF unique, avec parfois une répétition en cas d'échec de décolonisation à l'évaluation post-intervention.

Les taux de décolonisation observés chez les patients recevant une TMF variaient de 20 à 90 %, tandis qu'ils se situaient entre 11 et 66 % dans les groupes témoins non traités. La durée du suivi post-TMF allait de 1 à 24 mois, influençant probablement les taux de décolonisation spontanée observés dans certains groupes contrôles.

La plus grande différence entre groupes TMF a montré un taux de décolonisation de 71,4 % chez les patients TMF contre seulement 11,1 % chez les témoins à 3 mois de suivi. Toutefois, cette durée de suivi relativement courte pourrait sous-estimer la décolonisation spontanée naturelle, généralement observée plus tardivement. Ces résultats soulignent l'importance cruciale d'un groupe témoin dans les études évaluant l'efficacité de la TMF, afin d'éviter d'attribuer à tort la décolonisation à l'intervention.

Dans la plus large étude disponible à ce jour impliquant un nombre important de patients immunodéprimés, les taux de décolonisation à 6 mois étaient de 65,7 % dans le groupe TMF contre 25,0 % dans le groupe contrôle. Ces proportions restaient stables à 12 mois : 68,6 % versus 27,1 %, respectivement.

Parmi les sept études de cohorte, quatre ont inclus des patients colonisés par des EPC et des ERV. D'une part, une étude rapporte que la décolonisation des patients porteurs de EPC à 3 mois était de 88,9 % (8/9) dans le groupe TMF contre 25 % (1/4) dans le groupe contrôle (157). Pour les patients ERV, la décolonisation observée un mois après TMF était de 60 % (3/5), contre 0 % dans le groupe témoin (nombre exact non précisé). D'autre part, une autre étude (158) a rapporté à 12 mois un taux de décolonisation chez les porteurs de EPC de 75 % (3/4) pour les receveurs de TMF contre 45 % (9/20) pour les témoins. Chez les patients ERV, ces taux étaient respectivement de 52,6 % (10/19) et 12,5 % (3/12). Seules deux études ont distingué les taux de décolonisation pour les EPC et les ERV, malgré des échantillons de petite taille. Les taux de décolonisation étaient généralement plus élevés chez les patients colonisés par des EPC, avec un effet favorable notable par rapport aux groupes témoins.

Quatre des sept études de cohorte ont également évalué l'impact de la TMF sur la survenue d'infections cliniques aux bactéries multi-résistantes. Une réduction significative du taux d'infections a été observée dans les groupes TMF.

Plusieurs études ont exploré la composition du microbiote avant et après TMF, révélant une dysbiose marquée chez les patients colonisés et une reconstitution microbienne variable post-intervention. Cette dysbiose intestinale est caractérisée par une dominance marquée des Protéobactéries, qui représentaient plus de 33 % du microbiote. Cette altération est vraisemblablement induite par des traitements antibiotiques à large spectre administrés sur une période prolongée. Chez un des patients, le microbiote était composé à 97 % d'Enterobacteriaceae, soulignant une perte quasi totale de diversité bactérienne bénéfique. (156)

Par ailleurs, il a été observé une abondance significativement plus élevée de Protéobactéries et de *Verrucomicrobia* chez les patients colonisés par des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) comparativement aux donneurs sains, confirmant l'association entre certaines signatures bactériennes et la colonisation à MDRO (158) .

Il a été observé aussi que les échantillons de selles des patients ayant répondu positivement à la TMF (i.e., avec décolonisation réussie) ressemblaient au profil des donneurs sains, alors que ceux des non-répondeurs restaient distincts. (159)

L'analyse post-TMF a révélé une diminution notable de l'abondance des entérobactéries chez les patients répondeurs, tandis que leur proportion augmentait chez les non-répondeurs. De plus, une augmentation significative de la population de *Bifidobacterium bifidum* a été observée uniquement chez les patients ayant présenté une décolonisation efficace, suggérant un rôle potentiellement protecteur de cette espèce dans la restauration d'un microbiote résilient.

De manière similaire, une augmentation significative de la diversité alpha du microbiote intestinal et une prédominance de *Bacteroidetes* a été aperçue, qui constitue une signature microbienne fréquemment associée à la santé intestinale. Ces résultats ont été corroborés dans trois rapports (160–162) dans lesquels la diversité et la stabilité du microbiote post-TMF semblaient conditionner l'efficacité clinique.

À ce jour, un seul essai contrôlé randomisé a évalué l'efficacité de la TMF pour la décolonisation des bactéries multi-résistantes (151). Dans cette étude, 39 patients immunocompétents porteurs de BLSE ou de EPC ont été randomisés pour recevoir soit aucun traitement, soit une combinaison de colistine et de néomycine pendant cinq jours, suivie d'une TMF. Après 35 à 48 jours, aucun écart significatif n'a été observé entre les groupes en termes de décolonisation (41 % dans le groupe TMF vs 29 % chez les témoins).

Toutefois, cette étude présentait plusieurs limites : un échantillon insuffisamment alimenté statistiquement, l'utilisation de différentes voies d'administration (sonde nasale ou gélules), et un déséquilibre entre les groupes concernant le prétraitement antibiotique. En particulier, seuls les patients du bras TMF ont reçu des antibiotiques, ce qui complique l'interprétation de l'effet réel de la TMF.

De plus, l'usage d'antibiotiques après la TMF semble compromettre son efficacité. Dans cette revue, plusieurs patients ayant reçu des antibiotiques après la TMF ont présenté des cas de recolonisation ou d'infections aux bactéries multi-résistante, ce qui concorde avec les analyses métagénomiques montrant que les antibiotiques peuvent altérer l'intégration du microbiote transféré. (159)

Ainsi, plusieurs hypothèses ont été avancées : la restauration du microbiote après TMF pourrait améliorer la résistance à la colonisation, réduire la perméabilité intestinale et limiter la translocation bactérienne. Ces effets ont été également rapportés dans d'autres contextes cliniques, notamment dans les maladies inflammatoires de l'intestin ou la maladie du greffon contre l'hôte (154). Il est aussi possible que la TMF n'élimine pas totalement les bactéries multi-résistante, mais réduise leur abondance — notamment celle des entérobactéries — diminuant ainsi le risque d'infections invasives.

Cependant les données incluses dans cette revue présentent plusieurs limitations. D'abord, les études sont de petite taille, et certaines n'ont pas décrit les abandons de patients. La définition de la colonisation était également variable : si la norme repose sur deux cultures positives consécutives (la dernière datant d'une semaine avant

TMF), la majorité des études se sont contentées d'un seul prélèvement fécal ou rectal, par culture ou PCR.

De plus, une hétérogénéité importante existe entre les études : population (patients immunodéprimés ou non), types de pathogènes, modalités de la TMF (voie d'administration, nombre de doses, donneurs), et utilisation d'antibiotiques post-TMF. Cette variabilité limite la standardisation des résultats. Huit études comprenaient des patients immunodéprimés, une population particulièrement vulnérable aux infections à MDRO. Curieusement, les taux de décolonisation semblent plus élevés chez ces patients (149).

Enfin des ECR suffisamment puissants, avec un suivi de longue durée, sont nécessaires pour évaluer l'effet réel de la TMF sur la décolonisation, en tenant compte de la décolonisation spontanée. Il est également essentiel de standardiser les protocoles de TMF (durée, nombre d'administrations, prétraitement), d'évaluer l'effet du donneur, et de comparer différentes voies d'administration. Une attention particulière doit être portée à la définition rigoureuse de la colonisation et à l'impact des traitements antibiotiques pré et post-TMF. Au-delà de la décolonisation, l'incidence des infections à MDRO devrait constituer un critère de jugement prioritaire dans les études futures.

Plus récemment, la TMF a montré un intérêt dans d'autres pathologies intestinales, y compris l'éradication de la colonisation et des infections récurrentes dues à diverses espèces de bactéries multirésistantes (166). Dans ce contexte, la sélection et le dépistage rigoureux des donneurs, ainsi que la collecte, la préparation et le stockage des échantillons fécaux, font désormais l'objet de recommandations internationales.

Une étude de 2022 (167) a identifié dix études (209 patients) publiées entre 2017 et 2021, dont trois cohortes rétrospectives (n = 53) et sept études prospectives (n = 156), incluant un essai clinique randomisé ouvert. Ces travaux, majoritairement conduits en Europe (8 études) et en Corée du Sud (2 études), ont rapporté des résultats encourageants malgré une hétérogénéité importante dans la définition des critères d'évaluation et des mesures de résultats.

Parmi les 112 patients confirmés porteurs de CRE ayant reçu une TMF, la décolonisation a été observée dans 55/90 cas (61,1 %) au premier mois. À la fin du suivi (6 à 12 mois), 74/94 (78,7 %) étaient décolonisés. Les espèces bactériennes les plus fréquemment impliquées étaient *K. pneumoniae* et *E. coli*, avec comme mécanismes principaux la production de carbapénèmases KPC, OXA-48 et NDM. Globalement, la TMF a été bien tolérée, y compris chez des patients fragiles (immunodéprimés ou porteurs de comorbidités sévères), sans complications graves rapportées.

Plusieurs petites études de cohorte, souvent non randomisées et non contrôlées, ont exploré cette approche (168) (169). Les résultats varient : certaines séries rapportent des taux de décolonisation de 33 à 46 % pour *E. coli* et *K. pneumoniae* multirésistants (170), tandis que d'autres atteignent 55 à 69 % selon le suivi (171).

Dans un essai randomisé, Huttner et al. (151) (2016–2017) ont évalué un traitement associant SDD suivie de TMF, obtenant une éradication dans 41 % des cas contre 29 % dans le groupe contrôle, différence non significative. Des résultats similaires ont été observés par Leo et al., avec une tendance favorable mais non décisive. (172)

Des analyses métagénomiques ont montré que la combinaison antibiotique + TMF entraîne des modifications transitoires du microbiote : réduction de la diversité, baisse du ratio Firmicutes/Bacteroidetes, diminution des *Proteobacteria* et des *Enterobacteriaceae*, et enrichissement en *Bifidobacterium* et *Collinsella aerofaciens*. Ces changements pourraient contribuer à limiter la colonisation des EPC. (172)

Depuis 2020, les données concernant l'efficacité de la TMF dans la décolonisation des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC/CRE) reposent principalement sur des études de petite taille, souvent non contrôlées et hétérogènes dans leurs protocoles. Si certains travaux suggèrent une efficacité modérée, il reste difficile de distinguer l'effet propre de la TMF de la décolonisation spontanée, de l'impact des traitements antibiotiques concomitants ou des différences de pratiques entre centres. Néanmoins, plusieurs études indiquent que la TMF pourrait réduire l'incidence des infections à bactéries multirésistantes, indépendamment du statut de colonisation, ce qui justifie la poursuite des investigations.

Le panel ESCMID-EUCIC souligne que les preuves actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la TMF en pratique clinique dans ce contexte, mais encourage la conduite d'essais rigoureux afin d'en évaluer l'efficacité, la sécurité et la faisabilité (127). D'autres approches, telles que la SDD ou l'association TMF–SDD, ont également été explorées, tandis que des stratégies innovantes (notamment les bactériophages) n'ont pour l'instant été évaluées qu'in vitro ou dans des modèles animaux.

Dans l'ensemble, la TMF apparaît comme une stratégie prometteuse pour la décolonisation intestinale des EPC, mais les preuves demeurent limitées par le faible nombre d'études, l'absence de protocoles standardisés et le manque de données de sécurité à long terme. Des essais randomisés multicentriques, avec des protocoles harmonisés et des critères cliniques robustes, sont indispensables pour confirmer son efficacité et définir ses indications optimales.

1.4 Phagothérapie

Les bactériophages, ou phages, sont des virus infectant spécifiquement les bactéries. Découverts il y a plus d'un siècle par Frederick Twort et Félix d'Hérelle, ces derniers ont observé des halos de lyse sur des cultures bactériennes (173). D'Hérelle a introduit le terme « bactériophage », signifiant littéralement « mangeur de bactéries », et a été le premier à appliquer la phagothérapie avec succès pour traiter la typhoïde chez les poulets, marquant ainsi le début de cette approche thérapeutique. La phagothérapie s'est développée principalement dans la première moitié du XX^e siècle, avant l'ère des antibiotiques, et a été utilisée pour traiter divers types d'infections avec un succès notable (174,175).

Les bactériophages sont omniprésents dans tous les écosystèmes et représentent la plus grande biomasse virale de la planète, avec un nombre estimé à 10^{32} et plus de 10^8 génomes différents (176). Ils peuvent contenir différents types de matériel

génétique, incluant l'ARN simple ou double brin et l'ADN simple ou double brin, et se présentent sous diverses structures et morphologies.

Les phages suivent deux principaux cycles de réplication : lytique et lysogène. Le cycle lysogène implique l'intégration du génome viral dans le chromosome bactérien, formant un prophage dormant transmis verticalement aux cellules filles et, occasionnellement, horizontalement à d'autres bactéries. Les prophages peuvent être activés par des stress environnementaux, déclenchant le passage au cycle lytique. Ce dernier, caractérisé par une série d'étapes incluant l'adsorption, l'injection du génome viral, la réplication, l'assemblage et la lyse de la cellule hôte, conduit à une libération rapide de nouveaux virions. Les phages à cycle lytique sont particulièrement intéressants sur le plan clinique en raison de leur effet bactéricide rapide et spécifique, offrant une alternative prometteuse contre les bactéries multirésistantes.

La phagothérapie consiste donc en l'utilisation de bactériophages, comme agents thérapeutiques pour lutter contre les infections causées par des bactéries multirésistantes. Contrairement aux antibiotiques à large spectre, les bactériophages présentent une spécificité étroite, ciblant généralement une espèce ou une souche bactérienne précise. Cette propriété permet de préserver la flore commensale et de maintenir l'intégrité du microbiote intestinal, tout en limitant le risque d'émergence de résistances croisées aux antibiotiques.

Chez les animaux, de nombreuses études expérimentales, ont mis en évidence l'efficacité des phages administrés seuls ou en association avec des antibiotiques.

Par exemple, une injection intrapéritonéale unique de phage ENB6, à une dose de 10^9 ou 10^8 PFU, a permis une survie complète (100 %) sur des souris bactériémiques à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, même lorsque le traitement était administré jusqu'à cinq heures après l'inoculation bactérienne. De manière notable, lorsque l'administration du phage à dose élevée était retardée jusqu'à ce que les animaux soient en phase terminale, environ 50 % d'entre eux ont été sauvés et se sont complètement rétablis. (163)

L'effet protecteur observé était spécifique à l'activité phagique et non à une activation de l'immunité innée non spécifique, comme le démontre l'absence d'effet thérapeutique avec des préparations de phages inactivés thermiquement. En comparant les souches de phages ENB6 (inefficace in vitro contre *E. faecalis* CRMEN 19) et C33 (efficace), seul le phage C33 a permis la survie des souris infectées par cette souche. Ces données confirment que l'efficacité in vivo du traitement dépend de l'activité lytique du phage contre l'hôte bactérien cible.

Chez les souris traitées avec du phage actif, une réduction de 200 fois de la charge bactérienne sanguine a été observée par rapport aux témoins, 20 heures après le début de l'infection. Les niveaux bactériens circulants étaient fortement corrélés à la morbidité et à la mortalité dans chaque groupe.

Ces observations prolongent d'anciens travaux où une seule injection de phage permettait déjà de sauver des souris de bactériémies à *E. coli* ou *Salmonella enterica* sérotype *Typhimurium* (164). Elles rejoignent également les résultats de cette étude (165) qui ont montré qu'une injection unique de phage permettait de neutraliser des doses létales d'*E. coli* administrées par voie intramusculaire ou intracérébrale, avec une efficacité supérieure à plusieurs doses d'antibiotiques conventionnels (tétracycline, ampicilline, chloramphénicol, ou triméthoprim-sulfisoxazole). L'efficacité supérieure d'une injection unique de phages par rapport à des injections multiples d'antibiotiques s'explique par la croissance exponentielle du nombre de particules de phages in vivo. (177)

Un facteur souvent négligé dans l'évaluation de la décolonisation phagique réside dans la géographie intestinale et la localisation différentielle des bactéries et des phages. L'épithélium intestinal est protégé par une couche de mucus séparant le microbiote luminal de la surface cellulaire, mais cette barrière n'est pas imperméable. Plusieurs espèces bactériennes, comme *Acinetobacter*, ont été identifiées dans des muqueuses coliques de souris et d'humains (178,179). De même, *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp. ainsi que *K. pneumoniae* peuvent coloniser la couche de mucus

et l'utiliser comme source de carbone (180,181). Dans des modèles murins de colonisation par *E. coli* ou *K. pneumoniae*, bien que les bactéries soient majoritairement détectées dans la lumière intestinale, certaines persistent dans le mucus, échappant ainsi aux phages « luminalement » actifs (182,183). Ces observations suggèrent que les bactéries localisées dans le mucus constituent un réservoir inaccessible aux phages dépourvus d'affinité pour la mucine et qu'elles peuvent recoloniser la lumière après relargage (183). D'autres travaux ont montré que certains phages interagissent directement avec la mucine (184–187), conférant une forme d'immunité, non conventionnelle, contre la colonisation bactérienne. Cependant, des phages capables d'interagir avec la mucine pourraient cibler efficacement ces réservoirs cachés (186).

D'autres études ont confirmé le potentiel des phages pour prévenir les infections systémiques à *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, ainsi que pour éviter le rejet de greffes cutanées associé à des infections à *P. aeruginosa*. (188) (189)

Malgré leur découverte au début du XXe siècle, les phages n'ont suscité qu'un intérêt modéré en médecine occidentale, notamment en raison de la montée fulgurante des antibiotiques et d'une utilisation initiale des phages basée sur des approches empiriques peu reproductibles. Toutefois, les années 1980 et 1990 ont vu l'émergence d'études animales plus rigoureuses. Les données issues d'essais cliniques contrôlés restaient cependant rares à cette époque.

La toxicité des préparations de phages, notamment liée à la présence de débris bactériens (endotoxines, exotoxines), est réduite grâce à des méthodes de purification par gradient de chlorure de césium. Par ailleurs, bien que le phage ENB6 induise une réponse immunitaire chez la souris après injections répétées, aucune réaction anaphylactique ni effet indésirable n'a été observé. Ces résultats sont d'autant plus pertinents que les modèles expérimentaux visent à simuler des infections humaines aiguës nécessitant un traitement unique, là où les antibiotiques sont inefficaces.

Pour les infections chroniques, des stratégies telles que la sélection ou l'ingénierie de phages moins immunogènes pourraient s'avérer utiles. Des investigations

supplémentaires, incluant des modèles précliniques avancés et des essais cliniques bien conçus, sont désormais nécessaires pour en valider l'application en pratique clinique.

Chez l'humain, la majorité des études proviennent de rapports de cas d'infections sévères ou incompatibles aux traitements classiques, ce qui limite leur portée généralisable (190) .

Toutefois, plusieurs essais cliniques randomisés ont été conduits, explorant l'efficacité de la phagothérapie.

Le premier essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, au Centre national d'urologie Tsulukidze à Tbilissi, en Géorgie, a commencé en 2017(191) .

Des hommes âgés de plus de 18 ans, programmés pour une résection transurétrale de la prostate, présentant une infection urinaire compliquée ou non compliquée, sans signes d'infection systémique, ont été randomisés pour recevoir en double aveugle l'une des trois interventions : bactériophages Pyo intra vésicaux (Pyophage; 20 mL), solution placebo intra vésicale (20 mL), ou traitement antibiotique selon le profil de sensibilité.

La culture d'urine a été réalisée par cathéter à la fin du traitement (jour 7) ou lors de l'arrêt prématuré de l'étude. Le critère principal d'évaluation était la réponse microbiologique, définie par la négativation de la culture urinaire après 7 jours de traitement. Entre le 2 juin 2017 et le 14 décembre 2018, 474 patients ont été dépistés et 113 (24 %) ont été randomisés (37 dans le groupe Pyophage, 38 dans le groupe placebo, 38 dans le groupe antibiotique). Au total, 97 patients (28 Pyophage, 32 placebos, 37 antibiotiques) ayant reçu au moins une dose ont été inclus dans l'analyse principale.

Le taux de succès microbiologique ne différait pas significativement entre les groupes. La normalisation de la culture urinaire a été observée chez 5 patients (18 %) du groupe Pyophage, 9 patients (28 %) du groupe placebo (odds ratio [OR] 1,60, intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,45–5,71 ; $p = 0,47$), et 13 patients (35 %) du groupe antibiotique (OR 2,66, IC 95 % : 0,79–8,82 ; $p = 0,11$).

Les événements indésirables sont survenus chez 6 patients (21 %) dans le groupe Pyophage, contre 13 patients (41 %) dans le groupe placebo (OR 0,36, IC 95 % : 0,11–1,17 ; $p = 0,09$).

Le traitement par bactériophages intra vésicaux s'est révélé non inférieur au traitement antibiotique standard, mais il n'a pas surpassé le groupe placebo en termes d'efficacité ou de sécurité chez ces patients. Le profil de sécurité du traitement par bactériophages apparaît favorable.

Bien que les bactériophages ne soient pas encore une option thérapeutique officiellement reconnue pour les infections urinaires, cet essai apporte des données précieuses pour optimiser la conception de futurs essais cliniques à plus grande échelle et pour mieux définir leur rôle potentiel dans le traitement des infections.

Les avancées récentes témoignent d'un essor sans précédent dans l'identification et la caractérisation des systèmes de défense contre les bactériophages. Ces mécanismes suscitent un intérêt croissant, tant pour leur importance fondamentale dans la compréhension de l'évolution microbienne que pour leurs retombées applicatives, comme en témoignent des innovations majeures telles que le développement des systèmes CRISPR-Cas9 ou encore des endonucléases de restriction. (192–194)

Malgré les progrès récents, une proportion importante des systèmes de défense bactériens demeure inconnue ou insuffisamment caractérisée (195). Ainsi, la compréhension globale des mécanismes de résistance aux phages demeure incomplète, en particulier dans le contexte physiologique complexe de l'hôte humain. Pour permettre un essor rationnel et durable de la thérapie phagique, il est impératif que les futures études expérimentales et essais cliniques incluent une évaluation systématique des phénomènes de résistance, en intégrant à la fois leur émergence et leurs mécanismes sous-jacents. Les technologies de séquençage à haut débit et l'analyse comparative des génomes bactériens et phagiques représentent des outils incontournables pour identifier les systèmes de défense et d'anti-défense, guider la sélection des phages candidats et prédire leur efficacité thérapeutique.

En parallèle, l'émergence de résistances aux phages demeure une limite importante. Outre les mutations classiques des récepteurs, de nouveaux systèmes de défense ont récemment été décrits (196). L'acquisition d'une résistance peut toutefois s'accompagner d'un coût biologique, se traduisant par une réduction de la virulence, une sensibilité accrue à la réponse immunitaire ou encore une perte de résistance à certains antibiotiques (197,198). Dans ce contexte, il est nécessaire d'étudier ces mécanismes de résistance non seulement *in vitro* mais également dans le milieu physiologique de l'hôte (199). Deux approches thérapeutiques sont actuellement privilégiées pour limiter l'apparition de mutants résistants : l'utilisation de cocktails de phages ciblant des récepteurs bactériens distincts, et la sélection de phages favorisant l'émergence de mutants présentant une virulence atténuée ou une sensibilité accrue aux antibiotiques (200).

Il est aussi envisageable que, selon le contexte hôte-pathogène, les bactériophages seuls ne soient pas suffisants pour éradiquer les bactéries multi-résistantes, dont les EPC. Des approches combinatoires, associant phages et probiotiques capables d'inhiber l'expansion bactérienne pourraient représenter une alternative intéressante (201).

Finalement, Une compréhension approfondie des interactions entre les mécanismes de défense bactériens et les stratégies d'anti-défense développées par les phages apparaît comme une condition nécessaire au développement d'approches thérapeutiques innovantes et robustes. Ces connaissances permettront non seulement d'optimiser l'utilisation clinique des phages, mais également de renforcer leur place comme alternatives crédibles aux antibiotiques dans la lutte contre l'antibiorésistance.

La décolonisation du microbiote intestinal par des bactéries multirésistante demeure donc un objectif thérapeutique qui n'a pas encore été atteint de manière reproductible. Les antibiotiques, bien que largement utilisés, présentent l'inconvénient d'un spectre d'action insuffisamment sélectif, entraînant des altérations profondes du microbiote commensal. Les bactériophages apparaissent, à l'inverse, comme une alternative prometteuse grâce à leur spécificité d'action et à leur innocuité vis-à-vis des bactéries bénéfiques. Toutefois, leur efficacité clinique reste variable, ce qui peut s'expliquer par

notre compréhension encore limitée des interactions complexes entre phages et bactéries au sein de l'intestin.

V. Rôle de la pharmacie officinale et du Pharmacien dans la prévention

1. Antibiotiques utilisés contre les EPC

1.1 A l'hôpital

Dans la prise en charge des infections graves aux EPC, plusieurs antibiotiques sont réservés à un usage strictement hospitalier. Ces molécules nécessitent une prescription hospitalière encadrée, du fait de leur spectre large, de leurs effets indésirables potentiels, et du risque de sélection de résistances (202) . Leur administration est généralement intraveineuse, souvent en unité de soins intensifs ou de maladies infectieuses, et requiert une surveillance biologique rapprochée. Ces médicaments ne sont pas disponibles en officine et sont délivrés exclusivement par la pharmacie hospitalière (PUI), dans le cadre d'un protocole thérapeutique validé. Leur usage est strictement limité à des situations cliniques précises, souvent définies par des recommandations ou après validation par une structure d'infectiologie.

Dans le contexte des infections graves dues aux entérobactéries multirésistantes, notamment celles sécrétrices de carbapénémases, le recours à des antibiotiques de dernier recours est fréquent. Ces molécules, dont l'utilisation est limitée à l'hôpital du fait de leur spectre d'activité élargi, de leurs risques iatrogènes ou de leurs modalités d'administration, sont réservées aux structures disposant d'un plateau technique adapté à leur surveillance. Les carbapénèmes, tels que l'imipénem, le méropénem ou le doripénem, sont souvent utilisés en première intention dans les cas d'infections sévères documentées ou suspectées à germes multirésistants. De même, la tigécycline, un glycylicycline actif sur de nombreuses souches résistantes, trouve sa place dans certaines localisations complexes, bien que son usage soit limité par des données d'efficacité hétérogènes. La colistine, administrée par voie parentérale dans les infections à EPC, est également soumise à des règles strictes de prescription en raison de sa toxicité rénale et neurologique. Enfin, les aminosides, notamment l'amikacine, sont utilisés dans certaines indications ciblées, souvent en bithérapie, et requièrent un suivi pharmacocinétique rigoureux. L'ensemble de ces antibiotiques est délivré exclusivement par les PUI, dans le cadre de protocoles hospitaliers validés, souvent sous l'avis d'un infectiologue ou d'un comité des anti-infectieux. (2)

1.2 A l'officine

Certains antibiotiques restent accessibles en médecine de ville et peuvent être délivrés en officine, sous réserve d'une prescription médicale conforme. Toutefois, leur efficacité peut être limitée. Certaines formes peuvent être délivrées en pharmacie de ville, mais uniquement sous présentation d'une prescription initiale hospitalière (PIH) datant de moins de six mois. Ces traitements disponibles en officine répondent à des critères réglementaires stricts (Liste I) et doivent être utilisés avec discernement pour limiter la pression de sélection bactérienne.

En pratique de ville, les options thérapeutiques pour traiter les infections bactériennes sont plus limitées, en particulier lorsqu'il s'agit d'infections liées à des entérobactéries multirésistantes. Dans certains cas particuliers, comme chez les patients atteints de mucoviscidose ou porteurs de pathologies bronchiques chroniques, la colistine peut être délivrée sous forme inhalée ou orale, mais uniquement après initiation hospitalière, conformément à la réglementation qui exige une PIH valable six mois. À ces antibiotiques s'ajoutent des combinaisons de céphalosporines de nouvelle génération associées à des inhibiteurs de β -lactamases, comme la ceftazidime/avibactam ou la ceftolozane/tazobactam (203) qui représentent des options précieuses contre des bactéries multi-résistantes.

Ces modalités particulières témoignent de la vigilance nécessaire dans l'utilisation des antibiotiques à domicile, tant sur le plan du bon usage que sur celui de la prévention de l'émergence de résistances. La délivrance en officine repose donc sur une étroite collaboration entre le prescripteur, le pharmacien et, le cas échéant, les structures hospitalières référentes.

2. Le pharmacien, acteur de la prévention des antibiorésistances

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de premier et dernier recours, joue un rôle central dans la lutte contre l'antibiorésistance, un enjeu majeur de santé publique. À l'officine, son intervention s'exerce à plusieurs niveaux et commence par la dispensation conforme des antibiotiques. Il veille rigoureusement au respect de la posologie, de la durée du traitement et à la pertinence de l'indication, conformément aux recommandations en vigueur.

Son action se prolonge par une sensibilisation active des patients, à travers des conseils individualisés. Il insiste sur l'importance de l'observance stricte, sur les risques de l'automédication, et sur l'inefficacité des antibiotiques dans les infections d'origine virale, contribuant ainsi à un meilleur usage en population générale.

Depuis la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) (204), ses missions se sont élargies à la pharmacovigilance et au bon usage des produits de santé, positionnant le pharmacien comme un acteur incontournable des programmes de bon usage des antibiotiques, y compris en ville.

Enfin, par son implication dans les campagnes de prévention, son accès aux dernières recommandations thérapeutiques et son adaptabilité face aux innovations, le pharmacien devient un vecteur clé de changement comportemental. Ce rôle est crucial pour limiter l'émergence et la diffusion de bactéries multirésistantes, notamment des EPC, dont la propagation représente une menace sanitaire croissante.

2.1 Bon usage des antibiotiques

Le bon usage des antibiotiques constitue une priorité majeure dans la prévention de l'antibiorésistance, et le pharmacien y joue un rôle essentiel, aussi bien dans la vérification des prescriptions médicales que dans l'accompagnement thérapeutique du patient. Lors de la dispensation, il effectue une analyse pharmaceutique minutieuse, contrôlant la posologie, la durée du traitement, la nécessité d'une reconstitution correcte pour les formes orales ou injectables, ainsi que les modalités d'administration, notamment pour les perfusions intraveineuses. Cette étape est cruciale pour assurer l'efficacité du traitement tout en limitant le risque de sélection de bactéries résistantes (205).

En parallèle, le pharmacien propose une éducation personnalisée au patient en expliquant les effets indésirables potentiels des antibiotiques, tels que les troubles digestifs, les candidoses, les réactions d'hypersensibilité ou les impacts sur le microbiote. Il l'aide à reconnaître ces effets et lui indique quand consulter un médecin en cas de symptômes préoccupants. Il insiste également sur la nécessité d'une

observance rigoureuse, soulignant que tout manquement — oubli de dose ou arrêt prématuré — favorise l'apparition de résistances.

Par ailleurs, le pharmacien rappelle l'importance de ne pas conserver ni réutiliser les restes d'antibiotiques et déconseille fortement toute automédication, souvent inappropriée et risquée. En s'appuyant sur les campagnes nationales de santé publique, telles que celles menées par Santé Publique France ou l'Assurance Maladie (206), il renforce le message selon lequel les antibiotiques ne sont efficaces que contre les infections bactériennes et doivent être utilisés avec discernement.

Ce rôle de médiateur thérapeutique contribue directement à préserver l'efficacité des antibiotiques disponibles, en réduisant la pression de sélection exercée sur les bactéries, notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases.

2.2 Prévention et sensibilisation

Au-delà de la dispensation, le pharmacien joue un rôle clé dans la prévention des infections et la sensibilisation du public pour limiter la propagation des germes, en particulier ceux résistants.

Il intervient activement pour rappeler l'importance des gestes barrières, notamment le lavage fréquent des mains, l'aération régulière des espaces clos, le port du masque en cas de symptômes infectieux ou de contact avec des personnes vulnérables, ainsi que l'hygiène respiratoire (tousser dans son coude, utiliser des mouchoirs à usage unique). Ces mesures simples, issues de l'expérience acquise durant la pandémie de COVID-19, restent essentielles pour freiner la transmission des bactéries multirésistantes, y compris dans des contextes communautaires. (207)

Le pharmacien est également un acteur de promotion vaccinale, en particulier pour les vaccins contre la grippe, la coqueluche, les infections à pneumocoque ou encore le SARS-CoV-2. Ces vaccinations permettent de réduire les surinfections bactériennes secondaires, souvent responsables de prescriptions antibiotiques évitables, et donc de diminuer la pression de sélection favorisant l'émergence de souches résistantes (208) .

En parallèle, le pharmacien est désormais habilité à réaliser ou à orienter vers des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), notamment pour l'angine, la cystite ou la grippe(209,210) . Ces tests permettent de discriminer rapidement les infections virales des infections bactériennes, évitant ainsi les prescriptions inappropriées d'antibiotiques en cas de virose.

L'utilisation raisonnée de ces outils diagnostiques contribue directement au bon usage des antimicrobiens en ville, en s'inscrivant dans une stratégie de santé publique de lutte contre l'antibiorésistance.

En informant le patient, en guidant ses choix de recours aux soins, le pharmacien s'impose comme un pilier de la prévention communautaire, combinant éducation, tri diagnostique et soutien vaccinal. Il agit ainsi en première ligne pour freiner la diffusion des bactéries résistantes, dont les EPC, en réduisant à la source les opportunités d'exposition inutile aux antibiotiques.

2.3 Coordinateur entre santé humaine, vétérinaire et environnement

Face à la progression des infections à entérobactéries multirésistantes, notamment les EPC, l'hospitalisation à domicile (HAD) constitue une alternative thérapeutique pertinente. Elle permet de poursuivre à domicile des traitements souvent lourds, tout en limitant les risques liés aux séjours prolongés en milieu hospitalier. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans la continuité des soins post-hospitaliers, assurant un suivi médicamenteux sécurisé du patient en HAD (211–213).

Lorsque le patient reçoit à domicile un traitement antibiotique par voie parentérale, généralement administré via un dispositif de perfusion, le pharmacien travaille en étroite collaboration avec l'équipe soignante, notamment l'infirmière libérale ou les structures de coordination HAD. Cette coopération garantit une organisation optimale de l'administration des traitements, incluant la fourniture des dispositifs médicaux nécessaires (pompes à perfusion, cathéters, poches), la délivrance des médicaments

injectables stériles ainsi que des consignes précises concernant la conservation et la reconstitution des antibiotiques, qui peuvent être sensibles à la lumière, à la température ou au pH.

Le pharmacien joue également un rôle crucial dans l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage. Il explique les modalités exactes du traitement, les signes d'alerte en cas d'infection ou de complications comme la phlébite ou une réaction allergique, ainsi que les règles d'hygiène strictes à respecter à domicile pour prévenir les contaminations croisées ou les réinfections. Ce point est particulièrement important dans le cadre d'infections à EPC, car ces bactéries peuvent persister dans le microbiote intestinal et se transmettre facilement via les mains, les surfaces ou les selles.

En outre, le pharmacien assure une vigilance pharmaceutique renforcée. Il identifie d'éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres traitements, surveille les risques de toxicité, par exemple la néphrotoxicité associée aux carbapénèmes, et informe le médecin coordonnateur en cas de problème. Il peut également contribuer à la traçabilité du traitement, grâce à des bilans partagés de médication ou à l'utilisation d'outils numériques sécurisés.

Par sa proximité, sa réactivité et son expertise, le pharmacien d'officine s'affirme ainsi comme un maillon indispensable du parcours de soins complexe en HAD, garantissant la sécurité, l'efficacité et l'adaptation des traitements antibiotiques dans un cadre extrahospitalier.

Dans le domaine vétérinaire, le pharmacien joue aussi un rôle clé dans la dispensation responsable des antibiotiques destinés aux animaux, en particulier dans les zones rurales ou périurbaines.

Il veille à ce que les prescriptions vétérinaires respectent les restrictions en vigueur, notamment l'interdiction d'utilisation préventive de certaines classes critiques d'antibiotiques. Par ailleurs, il sensibilise les propriétaires et éleveurs aux risques de transmission croisée des bactéries résistantes entre les animaux et l'homme. Les pharmaciens d'officine sont désormais tenus de déclarer toute délivrance

d'antibiotiques à usage vétérinaire. Cette déclaration s'effectue via la plateforme numérique Calypso, déjà utilisée par les vétérinaires. (214,215)

La lutte contre l'antibiorésistance implique aussi la prévention de la contamination environnementale, un aspect souvent sous-estimé. Le pharmacien contribue activement à cette prévention en participant à la collecte des médicaments non utilisés via le dispositif Cyclamed® (216–218) . Cette collecte évite que des substances actives, notamment des antibiotiques, soient éliminées dans les ordures ménagères ou les eaux usées, limitant ainsi la dissémination des gènes de résistance dans les milieux aquatiques et agricoles.

Ainsi, grâce à son positionnement stratégique et sa polyvalence, le pharmacien joue un rôle central dans la coordination interdisciplinaire contre l'antibiorésistance, en étroite collaboration avec les professionnels de santé humaine, les vétérinaires, les acteurs environnementaux et les patients eux-mêmes.

2.4 Rôle dans la filière hospitalière

Historiquement en première ligne de la santé de proximité, le pharmacien d'officine occupe aujourd'hui un rôle stratégique croissant dans la filière hospitalière, particulièrement dans la gestion coordonnée des antibiotiques et la lutte contre l'antibiorésistance. En collaboration étroite avec les pharmaciens hospitaliers des PUI, il participe à la continuité des politiques d'antibiothérapie initiées en milieu hospitalier, notamment en assurant le relais des traitements prescrits lors de la sortie des patients. Cette collaboration favorise l'harmonisation des pratiques, en accord avec les recommandations locales élaborées par les commissions des anti-infectieux, qui regroupent des équipes pluridisciplinaires composées d'infectiologues, microbiologistes, pharmaciens et cliniciens.

Ces commissions définissent les référentiels thérapeutiques, les protocoles d'antibioprophylaxie, ainsi que les plans d'action pour un usage optimal des antimicrobiens.

Dans ce cadre, le pharmacien d'officine peut contribuer indirectement aux audits de consommation d'antibiotiques, notamment par l'analyse des données anonymisées de dispensation ou par des remontées sur les habitudes de prescription en ville. Son rôle peut aussi s'étendre à la surveillance des résistances bactériennes, en lien avec les réseaux régionaux d'antibiorésistance comme RéPias ou ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques)(219), en signalant par exemple des tensions d'approvisionnement ou des prescriptions atypiques d'antibiotiques d'exception. Une communication fluide avec les établissements hospitaliers est essentielle, surtout lors de prises en charge complexes telles que les infections à bactéries multirésistantes, notamment les EPC. Cette coordination permet d'assurer la continuité des traitements, en veillant à la bonne durée, posologie, modalités d'administration, ainsi qu'à la limitation des risques de sélection de souches résistantes. (220)

2.5 Surveillance et participation aux plans nationaux

Le pharmacien d'officine occupe une place essentielle dans la mise en œuvre des stratégies nationales de lutte contre l'antibiorésistance, s'intégrant pleinement aux dispositifs de surveillance, d'éducation et de régulation promus par les autorités sanitaires. Son rôle s'inscrit pleinement dans les dispositifs collaboratifs de santé publique, renforçant l'efficacité des politiques nationales de lutte contre l'antibiorésistance.

La Stratégie nationale 2022–2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, pilotée par la Direction générale de la santé (DGS) et coordonnée selon une approche « One Health » (206) impliquant plusieurs ministères, reconnaît explicitement le pharmacien comme un acteur clé du bon usage des antibiotiques au sein de la population générale. Son rôle dépasse largement la simple dispensation : il sert d'interface de terrain entre les politiques de santé publique, les patients, les prescripteurs et les structures sanitaires de coordination.

Par son implication dans la surveillance de la consommation d'antibiotiques, le pharmacien contribue à l'identification des dérives et à l'évaluation de l'impact des

mesures mises en place. Il participe indirectement à l'alimentation de bases de données nationales, telles que celles de l'ANSM via les signalements de pharmacovigilance ou de Santé publique France à travers les enquêtes sur les ventes de médicaments, qui permettent un suivi à la fois quantitatif et qualitatif de l'utilisation des antibiotiques en ville. Ces informations sont cruciales pour la mise en place d'indicateurs de performance, l'alerte sur l'évolution des pratiques et l'adaptation des campagnes de sensibilisation. (221)

Au-delà de ces missions, le pharmacien agit comme un relais local des campagnes nationales d'information conduites par des organismes tels que Santé publique France ou le CNOP. Par des actions menées directement en officine — distribution de brochures, affichage, entretiens pharmaceutiques ou formations — il éduque le grand public sur l'importance du respect des prescriptions, les risques liés à l'automédication, et les enjeux du bon usage des antibiotiques pour prévenir l'apparition de résistances, notamment celles des EPC. Il relaie également les campagnes internationales telles que la Semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques organisée par l'OMS, contribuant à une cohérence des messages à l'échelle globale.

Par ailleurs, de nombreux pharmaciens participent activement aux concertations politiques et réglementaires concernant la lutte contre l'antibiorésistance, via leurs syndicats et institutions représentatives comme la FSPF, l'USPO ou l'Ordre des pharmaciens. Intégrés dans des groupes de travail, des missions parlementaires ou des réflexions interprofessionnelles, ils apportent la perspective concrète du terrain officinal, indispensable à l'efficacité des stratégies nationales. Certains sont aussi engagés dans des programmes pilotes locaux (CPTS, maisons de santé pluriprofessionnelles) qui expérimentent des outils innovants d'aide à la décision ou de diagnostic rapide. (204)

Ainsi, que ce soit à l'échelle nationale ou territoriale, le pharmacien ne se limite pas à appliquer les recommandations : il contribue activement à leur conception, diffusion et évaluation, consolidant sa position d'acteur incontournable de santé publique dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Conclusion

Les entérobactéries sécrétrices de carbapénémases représentent une menace majeure en milieu hospitalier. Ces bactéries, capables de dégrader les carbapénèmes compliquent considérablement la prise en charge des infections nosocomiales, en particulier dans les établissements de santé où leur propagation peut être rapide et difficile à contrôler.

La décolonisation digestive est un outil prometteur mais à manier avec précaution. Elle vise à limiter la transmission de ces bactéries aux autres patients et à l'environnement hospitalier, freinant ainsi la diffusion de la résistance aux carbapénèmes. Cette approche repose principalement sur l'utilisation de traitements antimicrobiens ciblés, parfois associés à des probiotiques ou à des alternatives telles que la transplantation de microbiote fécal. Ces méthodes cherchent à restaurer un équilibre microbien sain en supprimant les souches résistantes. Des études cliniques ont montré que la décolonisation peut réduire la charge bactérienne et la transmission des EPC dans certains contextes, notamment lorsqu'elle est utilisée de manière ciblée sur des patients à haut risque.

Toutefois, elle ne constitue pas une solution universelle ni définitive. Les effets durables de la décolonisation sont encore incertains, notamment en raison du risque de recolonisation, de l'émergence potentielle de nouvelles résistances bactériennes, ou encore du manque d'études. Les risques liés à l'utilisation prolongée ou répétée d'antibiotiques pour la décolonisation digestive doivent aussi être pris en compte, car ils peuvent entraîner des effets secondaires indésirables, voire favoriser l'apparition de résistances croisées.

La décolonisation nécessite une approche personnalisée, tenant compte des caractéristiques spécifiques des patients (état immunitaire, comorbidités) et des souches bactériennes impliquées. L'optimisation des protocoles thérapeutiques est un enjeu majeur, qui demande des recherches supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action, affiner les schémas de traitement, et explorer des alternatives moins agressives comme les probiotiques ou la modulation du microbiote.

Ainsi la prévention devient la pierre angulaire indispensable à la décolonisation digestive. Elle doit impérativement être intégrée dans une stratégie globale de prévention des infections.

Les mesures classiques restent essentielles pour limiter la diffusion des EPC comme l'hygiène stricte des mains, geste simple mais crucial, permettant d'éviter la transmission manuportée des bactéries, le contrôle des infections environnementales avec un nettoyage rigoureux des surfaces et matériels médicaux pour limiter la contamination croisée, l'isolement des patients colonisés par la mise en place de précautions complémentaires pour limiter le contact avec d'autres patients et la gestion prudente des antibiotiques par une politique rigoureuse d'antibiothérapie pour éviter les prescriptions inutiles ou inadaptées favorisant la sélection de résistances.

Ces mesures, appliquées de manière coordonnée, contribuent à réduire la prévalence des infections et la dissémination des EPC. Les unités telles que l'ULIN ont pour mission d'appliquer sur le terrain les mesures préalablement définies par le CLIN.

La lutte contre les EPC nécessite la mobilisation conjointe des équipes médicales, des microbiologistes, des services d'hygiène hospitalière, et des responsables de santé publique. Une surveillance épidémiologique constante est indispensable pour détecter précocement les foyers de colonisation ou d'infection et adapter les mesures en conséquence.

L'intégration de la décolonisation digestive dans ce cadre global, combinée à une politique rigoureuse de prévention, représente une stratégie prometteuse pour freiner la progression de la résistance aux antibiotiques et préserver l'efficacité des traitements antimicrobiens à long terme.

En résumé, la décolonisation digestive des EPC apparaît comme un outil complémentaire intéressant dans la lutte contre la résistance bactérienne, en particulier dans les environnements hospitaliers à haut risque. Cependant, elle ne peut être envisagée isolément en raison des limites actuelles, des risques associés et de la complexité des mécanismes microbiens impliqués.

Bibliographie

1. SPF. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-d-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc-isolees-en-france-2012-2020>
2. HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 déc [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>
3. Janda JM, Abbott SL. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: « Enterobacterales »): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. Clin Microbiol Rev. 17 mars 2021;34(2):e00174-20.
4. Jenkins C, Rentenaar RJ, Landraud L, Brisse S. Enterobacteriaceae. In: Infectious Diseases, 2-Volume Set [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 25 juin 2025]. p. 1565-1578.e2. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85135673495&partnerID=8YFLogxK>
5. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Revue Francophone des Laboratoires. sept 2012;2012(445):47-58.
6. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 11 août 2025]. Relation structure-fonction dans la famille des bêtalactamines - Média. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/media/relation-structure-fonction-dans-la-famille-des-betalactamines-de220199/>
7. Hansen GT. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. Infect Dis Ther. mars 2021;10(1):75-92.
8. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. Clin Microbiol Rev. janv 2010;23(1):160-201.
9. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. The Journal of Infectious Diseases. 15 févr 2017;215(suppl_1):S28-36.
10. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. juill 2007;20(3):440-58, table of contents.

11. Gauthier L, Dortet L, Jousset AB, Mihaila L, Golse N, Naas T, et al. Molecular characterization of plasmid-encoded Tripoli MBL 1 (TMB-1) in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2019;74(1):42-7.
12. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat.* nov 2016;29:30-46.
13. Tada T, Nhung PH, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Phuong DM, Anh NQ, et al. IMP-51, a novel IMP-type metallo- β -lactamase with increased doripenem- and meropenem-hydrolyzing activities, in a carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2015;59(11):7090-3.
14. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):15-22.
15. Docquier JD, Calderone V, De Luca F, Benvenuti M, Giuliani F, Bellucci L, et al. Crystal structure of the OXA-48 beta-lactamase reveals mechanistic diversity among class D carbapenemases. *Chem Biol.* 29 mai 2009;16(5):540-7.
16. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* juill 2012;67(7):1597-606.
17. Leplae R, Hebrant A, Wodak SJ, Toussaint A. ACLAME: a CLAssification of Mobile genetic Elements. *Nucleic Acids Res.* 1 janv 2004;32(Database issue):D45-49.
18. Nordström K. Plasmid R1--replication and its control. *Plasmid.* janv 2006;55(1):1-26.
19. Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer between Bacteria. *Nat Rev Microbiol.* sept 2005;3(9):711-21.
20. Martínez JL, Baquero F. Interactions among Strategies Associated with Bacterial Infection: Pathogenicity, Epidemicity, and Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev.* oct 2002;15(4):647-79.
21. Johnson R, Onwuegbuziy A, Turner L. Toward a definition of mixed method research. *Journal of Mixed Method Research.* 1 janv 2007;1:112-33.
22. ResearchGate [Internet]. [cité 12 août 2025]. (PDF) State of the Art on the Contribution of Water to Antimicrobial Resistance. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/331703622_State_of_the_Art_on_the_Contribution_of_Water_to_Antimicrobial_Resistance
23. Niu C, Wu H, Wang X, Hu L, Han Y, Qiao J. Molecular mechanisms and applications of natural transformation in bacteria. *Front Microbiol* [Internet]. 24 juin

- 2025 [cité 12 août 2025];16. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2025.1578813/full>
24. Borodovich T, Shkoporov AN, Ross RP, Hill C. Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 13 avr 2022;10:goac012.
25. Bacterial Conjugation in Gram-Negative Bacteria. In: ResearchGate [Internet]. [cité 12 août 2025]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/344638052_Bacterial_Conjugation_in_Gram-Negative_Bacteria
26. Charneco G, McDonnell B, Kelleher P, Buivydas A, Dashko S, De Waal P, et al. Plasmid-mediated horizontal gene mobilisation: Insights from two lactococcal conjugative plasmids. *Microbial Biotechnology*. 16 mai 2024;17.
27. Bacterial Conjugation in Gram-Negative Bacteria. In: ResearchGate [Internet]. [cité 12 août 2025]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/344638052_Bacterial_Conjugation_in_Gram-Negative_Bacteria
28. Lerminiaux N, Mitchell R, Bartoszko J, Davis I, Ellis C, Fakharuddin K, et al. Plasmid genomic epidemiology of blaKPC carbapenemase-producing Enterobacterales in Canada, 2010–2021. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 16 nov 2023;67(12):e00860-23.
29. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic Features of the Widespread Plasmid Coding for the Carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2012;56(1):559-62.
30. Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 1995;39(1):155-62.
31. Du D, Wang-Kan X, Neuberger A, van Veen HW, Pos KM, Piddock LJV, et al. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nat Rev Microbiol*. sept 2018;16(9):523-39.
32. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother*. avr 2009;63(4):659-67.
33. Mehta SC, Rice K, Palzkill T. Natural Variants of the KPC-2 Carbapenemase have Evolved Increased Catalytic Efficiency for Ceftazidime Hydrolysis at the Cost of Enzyme Stability. *PLOS Pathogens*. 1 juin 2015;11(6):e1004949.

34. Class A carbapenemases | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/60/3/470/732830?redirectedFrom=fulltext>
35. Lamoureaux TL, Frase H, Antunes NT, Vakulenko SB. Antibiotic Resistance and Substrate Profiles of the Class A Carbapenemase KPC-6. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):6006-8.
36. Nordmann P, Boulanger AE, Poirel L. NDM-4 metallo- β -lactamase with increased carbapenemase activity from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2012;56(4):2184-6.
37. Amara M, Aubin G, Caron F, Cattoir V, Dortet L, Goutelle S, et al. *Recommandations 2024 V.1.0* Juin. 2024;
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 août 2025]. FETCROJA (céfidérol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetcroja-cefiderocol
39. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. FETCROJA 1 g pdre p sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fetcroja-1-g-pdre-p-sol-diluer-p-perf-213028.html>
40. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 nov 2016;60(12):7396-401.
41. Fetroja® (cefiderocol) HCP Website [Internet]. [cité 14 août 2025]. Fetroja® (cefiderocol) | Structure. Disponible sur: <https://www.fetroja.com/overcoming-carbapenem-resistance>
42. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 août 2025]. ZAVICEFTA (avibactam/ceftazidime). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta-avibactam/-ceftazidime
43. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pdre p sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zavicefta-2-g-0-5-g-pdre-p-sol-diluer-p-perf-172057.html>
44. King A. Chemistry World. [cité 14 août 2025]. UK takes subscription approach for new antibiotics. Disponible sur: <https://www.chemistryworld.com/news/uk-takes-subscription-approach-for-new-antibiotics/4015555.article>

45. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 août 2025]. RECARBRIO (imipénème/cilastatine/ relebactam). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbrio-imipeneme/-cilastatine/-relebactam
46. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. RECARBRIO 500 mg/500 mg/250 mg pdre p sol p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/recarbrio-500-mg-500-mg-250-mg-pdre-p-sol-p-perf-210880.html>
47. Mechanism of Action of RECARBRIO™ (imipenem, cilastatin, and relebactam) [Internet]. recarbrio. [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.merckconnect.com/recarbrio/mechanism-of-action/>
48. Thakare R, Dasgupta A, Chopra S. Imipenem/cilastatin sodium/relebactam fixed combination to treat urinary infections and complicated intra-abdominal bacterial infections. *Drugs of Today*. 1 avr 2020;56:241.
49. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 août 2025]. VABOREM (méropénème/vaborbactam). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem-meropeneme/-vaborbactam
50. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 14 août 2025]. VABOREM 1 g/1 g pdre p sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vaborem-1-g-1-g-pdre-p-sol-diluer-p-perf-197609.html>
51. VABOMERE (meropenem and vaborbactam) | How It Works [Internet]. [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <http://www.vabomere.com/how-it-works>
52. Petty L, Henig O, Patel T, Pogue J, Kaye K. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*. 9 sept 2018;11:1461-72.
53. RAPPORT Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des BHRé, HCSP, Juillet 2013.
54. Amara M, Aubin G, Caron F, Cattoir V, Dortet L, Goutelle S, et al. Recommandations 2024 V.1.0 Juin. 2024;
55. Perry JD. A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. *Clin Microbiol Rev*. avr 2017;30(2):449-79.
56. Yu J, Liu J, Li Y, Yu J, Zhu W, Liu Y, et al. Rapid detection of carbapenemase activity of Enterobacteriaceae isolated from positive blood cultures by MALDI-TOF MS. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 18 mai 2018;17:22.

57. Wareham DW, Abdul Momin MHF. Rapid Detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Evaluation of the Resist-3 O.K.N. (OXA-48, KPC, NDM) Lateral Flow Multiplexed Assay. *J Clin Microbiol.* avr 2017;55(4):1223-5.
58. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* sept 2012;18(9):1503-7.
59. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015;10(3):e0123690.
60. Hammoudi D, Moubareck CA, Sarkis DK. How to detect carbapenemase producers? A literature review of phenotypic and molecular methods. *J Microbiol Methods.* déc 2014;107:106-18.
61. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mai 2011;70(1):119-23.
62. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 sept 2014;20(9):821-30.
63. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1995;39(4):824-9.
64. Solgi H, Shahcheraghi F, Bolourchi N, Ahmadi A. Molecular characterization of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST11 harbouring blaNDM-1 and blaOXA-48 carbapenemases in Iran. *Microbial Pathogenesis.* 1 déc 2020;149:104507.
65. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1999;43(7):1584-90.
66. (PDF) Characterization of VIM-2, a Carbapenem-Hydrolyzing Metallo-??-Lactamase and Its Plasmid- and Integron-Borne Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in France. ResearchGate [Internet]. [cité 25 juin 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/12592417_Characterization_of_VIM-2_a_Carbapenem-Hydrolyzing_Metallo--Lactamase_and_Its_Plasmid-_and_Integron-Borne_Gene_from_a_Pseudomonas_aeruginosa_Clinical_Isolate_in_France

67. Boutzoukas AE, Komarow L, Chen L, Hanson B, Kanj SS, Liu Z, et al. International Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli*. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 15 août 2023;77(4):499-509.
68. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. avr 2009;9(4):228-36.
69. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 févr 2017;215(suppl_1):S28-36.
70. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2017. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/230516>
71. Guducuoglu H, Gursoy NC, Yakupogullari Y, Parlak M, Karasin G, Sunnetcioglu M, et al. Hospital Outbreak of a Colistin-Resistant, NDM-1- and OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae*: High Mortality from Pandrug Resistance. *Microb Drug Resist*. sept 2018;24(7):966-72.
72. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(45).
73. Rathnayake RMNM, Duignan TT, Searles DJ, Zhao XS. Exploring the effect of interlayer distance of expanded graphite for sodium ion storage using first principles calculations. *Phys Chem Chem Phys*. 4 févr 2021;23(4):3063-70.
74. Homepage | European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en>
75. Shpigelman J, Proshkina A, Roman M, Maleady K, Casserly I, Blake G, et al. Time to ECG diagnosis delays inter-hospital transfer to revascularization in STEMI patients presenting to a regional emergency department: a five-year audit. *Ir J Med Sci*. oct 2024;193(5):2203-7.
76. Sakagianni A, Koufopoulou C, Koufopoulos P, Feretzakis G, Koumaki V. The Impact of COVID-19 on the Epidemiology of Carbapenem Resistance. *Antibiotics*. sept 2025;14(9):916.

77. Golli AL, Popa SG, Ghenea AE, Turcu FL. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Antibiotic Resistance of Gram-Negative Pathogens Causing Bloodstream Infections in an Intensive Care Unit. *Biomedicines*. 6 févr 2025;13(2):379.
78. Dortet L, Cuzon G, Ponties V, Nordmann P. Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill*. 9 févr 2017;22(6):30461.
79. Dortet L, Oueslati S, Jeannot K, Tandé D, Naas T, Nordmann P. Genetic and biochemical characterization of OXA-405, an OXA-48-type extended-spectrum β -lactamase without significant carbapenemase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2015;59(7):3823-8.
80. BHRE_bilan_annuel_signalements_e-SIN2023-2.
81. Kim SH, Kim GR, Kim EY, Jeong J, Kim S, Shin JH. Carbapenemase-producing Enterobacteriales from hospital environment and their relation to those from patient specimens. *J Infect Public Health*. févr 2022;15(2):241-4.
82. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33.
83. Bulens SN, Reses HE, Ansari UA, Grass JE, Carmon C, Albrecht V, et al. Carbapenem-Resistant enterobacteriales in individuals with and without health care risk factors —Emerging infections program, United States, 2012-2015. *American Journal of Infection Control*. 1 janv 2023;51(1):70-7.
84. SPF. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo : résultats 2023. [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primo>
85. D'Agata EMC, Habtemariam D, Mitchell S. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Inter- and Intradissemiation Among Nursing Homes of Residents With Advanced Dementia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2015;36(8):930-5.
86. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020 [Internet]. 2021 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>
87. Harding-Crooks R, Smith D, Fanning S, Fox EM. Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and associated resistance

determinants through global food systems. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* juill 2023;22(4):2706-27.

88. Durso LM, Cook KL. Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks? *Curr Opin Microbiol.* juin 2014;19:37-44.

89. Ibrahim DR, Dodd CER, Stekel DJ, Ramsden SJ, Hobman JL. Multidrug resistant, extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolated from a dairy farm. *FEMS Microbiology Ecology.* 1 avr 2016;92(4):fiw013.

90. Bonardi S, Pitino R. Carbapenemase-producing bacteria in food-producing animals, wildlife and environment: A challenge for human health. *Italian Journal of Food Safety* [Internet]. 20 juin 2019 [cité 25 juin 2025];8(2). Disponible sur: <https://www.pagepressjournals.org/ijfs/article/view/7956>

91. Borowiak M, Szabo I, Baumann B, Junker E, Hammerl JA, Kaesbohrer A, et al. VIM-1-producing *Salmonella* *Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2017;72(7):2131-3.

92. Liu BT, Zhang XY, Wan SW, Hao JJ, Jiang RD, Song FJ. Characteristics of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Ready-to-Eat Vegetables in China. *Front Microbiol* [Internet]. 1 juin 2018 [cité 25 juin 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2018.01147/full>

93. Anjum MF, Choudhary S, Morrison V, Snow LC, Mafura M, Slickers P, et al. Identifying antimicrobial resistance genes of human clinical relevance within *Salmonella* isolated from food animals in Great Britain. *J Antimicrob Chemother.* mars 2011;66(3):550-9.

94. HCSP. Maîtrise de la diffusion des BMR importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 nov [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=201>

95. Berthelot P, Grattard F, Patural H, Ros A, Jelassi-Saoudin H, Pozzetto B, et al. Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella oxytoca*: probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mars 2001;22(3):148-51.

96. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* nov 2008;62(5):1142-9.

97. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009.
98. Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2008;29(2):149-54.
99. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2010 [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2010>
100. Article R4127-49 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006912915
101. Girou E, Chai SHT, Oppein F, Legrand P, Ducellier D, Cizeau F, et al. Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J Hosp Infect.* juin 2004;57(2):162-9.
102. Magiorakos AP, 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.* mars 2012;18(3):268-81.
103. van Trijp MJCA, Melles DC, Hendriks WDH, Parlevliet GA, Gommans M, Ott A. Successful control of widespread methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a large teaching hospital in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2007;28(8):970-5.
104. Ozorowski T, Kawalec M, Zaleska M, Konopka L, Hryniewicz W. The effect of an antibiotic policy on the control of vancomycin-resistant enterococci outbreak and on the resistance patterns of bacteria isolated from the blood of patients in a hematology unit. *Pol Arch Med Wewn.* nov 2009;119(11):712-8.
105. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC, Coombs GW, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2004;25(5):384-90.

106. Pearman JW, Perry PL, Kosaras FP, Douglas CR, Lee RC, Peterson AM, et al. Screening and electronic labelling of ward contacts of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* vanB carriers during a single-strain hospital outbreak and after discharge from hospital. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2003;27 Suppl:S97-102.
107. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol*. nov 2011;49(11):3986-9.
108. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mai 2009;30(5):447-52.
109. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*. 1 avr 2011;52(7):848-55.
110. Lomont A, Sevin T, Assouvie L, Dalix A, Assoukpa J, Lecuru M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* carriage in patients who have traveled in foreign countries: A single center 5-year prospective study. *Am J Infect Control*. nov 2022;50(11):1234-9.
111. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis*. 15 août 2015;61(4):593-600.
112. Mo Y, Hernandez-Koutoucheva A, Musicha P, Bertrand D, Lye D, Ng OT, et al. Duration of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Carriage in Hospital Patients. *Emerg Infect Dis*. sept 2020;26(9):2182-5.
113. Henoun Loukili N, Loquet A, Perrin A, Gaillot O, Bruandet A, Sendid B, et al. Time to intestinal clearance of carbapenemase-producing *Enterobacterales* in hospital patients: a longitudinal retrospective observational cohort study. *J Hosp Infect*. mai 2023;135:4-10.
114. Kang JTL, Teo JJY, Bertrand D, Ng A, Ravikrishnan A, Yong M, et al. Long-term ecological and evolutionary dynamics in the gut microbiomes of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* colonized subjects. *Nat Microbiol*. oct 2022;7(10):1516-24.
115. Davido B, Moussiegt A, Dinh A, Bouchand F, Matt M, Senard O, et al. Germs of thrones - spontaneous decolonization of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

(CRE) and Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Western Europe: is this myth or reality? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:100.

116. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. oct 2016;71(10):2729-39.

117. Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol*. janv 2015;305(1):148-56.

118. Paltansing S, Vlot JA, Kraakman MEM, Mesman R, Bruijning ML, Bernards AT, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. août 2013;19(8):1206-13.

119. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis*. janv 2012;44(1):51-4.

120. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. août 2012;44(8):573-7.

121. Li B, Zhong Y, Fu X chun, Qiu Y hui, Wang S ying, Yang A juan, et al. Duration of Stool Colonization in Healthy Medical Students with Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2012;56(8):4558-9.

122. Rogers BA, Kennedy KJ, Sidjabat HE, Jones M, Collignon P, Paterson DL. Prolonged carriage of resistant *E. coli* by returned travellers: clonality, risk factors and bacterial characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2012;31(9):2413-20.

123. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2010;54(9):3564-8.

124. Tandé D, Boisramé-Gastrin S, Münck MR, Héry-Arnaud G, Gouriou S, Jallot N, et al. Intrafamilial transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of internationally adopted children. *J Antimicrob Chemother*. mai 2010;65(5):859-65.

125. Action de l'UE pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens - Commission européenne [Internet]. 2025 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur:

https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_fr

126. Rodríguez Feria D, Diaz Brochero CR, Muñoz Velandia O, Verhelst López JM, Garzón Herazo JR. Effectiveness and safety of oral antibiotics as a decolonization strategy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review of randomized and non-randomized studies. *Infect Dis Now*. août 2025;55(5):105080.
127. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. juill 2019;25(7):807-17.
128. Huttner B, Hausteil T, Uçkay I, Renzi G, Stewardson A, Schaerr D, et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. oct 2013;68(10):2375-82.
129. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2012;33(1):14-9.
130. (PDF) Natural History of Colonization with Gram-Negative Multidrug-Resistant Organisms among Hospitalized Patients. ResearchGate [Internet]. [cité 25 juin 2025]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/41531176_Natural_History_of_Colonization_with_Gram-Negative_Multidrug-Resistant_Organisms_among_Hospitalized_Patients
131. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect*. avr 2013;19(4):E190-196.
132. Rieg S, Küpper MF, de With K, Serr A, Bohnert JA, Kern WV. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. *BMC Infect Dis*. 28 oct 2015;15:475.
133. Campos-Madueno EI, Moradi M, Eddoubaji Y, Shahi F, Moradi S, Bernasconi OJ, et al. Intestinal colonization with multidrug-resistant Enterobacterales: screening, epidemiology, clinical impact, and strategies to decolonize carriers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(3):229-54.

134. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, Gracia-Ahufinger I, Serrano J, Madrigal MD, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* nov 2016;71(11):3242-9.
135. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 déc 2013;42(6):565-70.
136. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Brun-Buisson C, Bonten MJM, R-GNOSIS ICU study group. The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis from a multicentre cluster-randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* avr 2020;26(4):485-91.
137. Keikha M, Karbalaie M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterology.* 20 oct 2021;21(1):388.
138. Găliņa D, Ansonsa L, Valdovska A. Effect of Probiotics and Herbal Products on Intestinal Histomorphological and Immunological Development in Piglets. *Vet Med Int.* 24 avr 2020;2020:3461768.
139. Moubareck C, Lecso M, Pinloche E, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Inhibitory impact of bifidobacteria on the transfer of beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae in the gnotobiotic mouse digestive tract. *Appl Environ Microbiol.* févr 2007;73(3):855-60.
140. Salomão MCC, Heluany-Filho MA, Meneguetti MG, Kraker MEAD, Martinez R, Bellissimo-Rodrigues F. A randomized clinical trial on the effectiveness of a symbiotic product to decolonize patients harboring multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(5):559-66.
141. Karbalaie M, Keikha M. Probiotics and intestinal decolonization of antibiotic-resistant microorganisms; A reality or fantasy? *Ann Med Surg (Lond).* août 2022;80:104269.
142. Lee JH, Shin J, Park SH, Cha B, Hong JT, Lee DH, et al. Role of Probiotics in Preventing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in the Intensive Care Unit: Risk Factors and Microbiome Analysis Study. *Microorganisms.* 12 déc 2023;11(12):2970.

143. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, Power DA. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 7 mai 2007;186(9):454-7.
144. Lowman W, Etheredge HR, Gaylard P, Fabian J. The novel application and effect of an ultraviolet light decontamination strategy on the healthcare acquisition of carbapenem-resistant Enterobacterales in a hospital setting. *J Hosp Infect*. mars 2022;121:57-64.
145. Ljungquist O, Kampmann C, Resman F, Riesbeck K, Tham J. Probiotics for intestinal decolonization of ESBL-producing Enterobacteriaceae: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. avr 2020;26(4):456-62.
146. (PDF) Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in elderly frail patients admitted to medical wards. ResearchGate [Internet]. [cité 25 juin 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/274776952_Carbapenemase-producing_Klebsiella_pneumoniae_in_elderly_frail_patients_admitted_to_medical_wards
147. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. juill 2013;14(7):685-90.
148. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 31 janv 2013;368(5):407-15.
149. Yoon YK, Suh JW, Kang EJ, Kim JY. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for decolonization of intestinal multidrug-resistant microorganism carriage: beyond Clostridioides difficile infection. *Ann Med*. 51(7-8):379-89.
150. Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect*. août 2018;99(4):481-6.
151. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. juill 2019;25(7):830-8.
152. Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJF, Crielaard W, Nord CE, et al. Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2015;60 Suppl 2:S77-84.

153. Singh R, de Groot PF, Geerlings SE, Hodiament CJ, Belzer C, Berge IJMT, et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. BMC Res Notes. 22 mars 2018;11(1):190.
154. Quraishi MN, Shaheen W, Oo YH, Iqbal TH. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol. janv 2020;199(1):24-38.
155. Bilsen MP, Lambregts MMC, van Prehn J, Kuijper EJ. Faecal microbiota replacement to eradicate antimicrobial resistant bacteria in the intestinal tract - a systematic review. Curr Opin Gastroenterol. 1 janv 2022;38(1):15-25.
156. Merli P, Putignani L, Ruggeri A, Del Chierico F, Gargiullo L, Galaverna F, et al. Decolonization of multi-drug resistant bacteria by fecal microbiota transplantation in five pediatric patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: gut microbiota profiling, infectious and clinical outcomes. Haematologica. 27 févr 2020;105(11):2686-90.
157. Shin J, Lee JH, Park SH, Cha B, Kwon KS, Kim H, et al. Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Clearance of Multidrug-Resistant Organisms under Multiple Comorbidities: A Prospective Comparative Trial. Biomedicines. oct 2022;10(10):2404.
158. Seong H, Lee SK, Cheon JH, Yong DE, Koh H, Kang YK, et al. Fecal Microbiota Transplantation for multidrug-resistant organism: Efficacy and Response prediction. J Infect. nov 2020;81(5):719-25.
159. Bar-Yoseph H, Carasso S, Shklar S, Korytny A, Even Dar R, Daoud H, et al. Oral Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Eradication of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Colonization With a Metagenomic Perspective. Clin Infect Dis. 1 juill 2021;73(1):e166-75.
160. Keen EC, Tasoff P, Hink T, Reske KA, Burnham CAD, Dantas G, et al. Microbiome Restoration by RBX2660 Does Not Preclude Recurrence of Multidrug-Resistant Urinary Tract Infection Following Subsequent Antibiotic Exposure: A Case Report. Open Forum Infect Dis. mars 2020;7(3):ofaa042.
161. Su F, Luo Y, Yu J, Shi J, Zhao Y, Yan M, et al. Tandem fecal microbiota transplantation cycles in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient targeting carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization: a case report and literature review. Eur J Med Res. 28 avr 2021;26(1):37.

162. Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Wu X, Wang S, et al. Fecal Microbiota Transplantation as an Effective Treatment for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in a Renal Transplant Patient. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1805-11.
163. Biswas B, Adhya S, Washart P, Paul B, Trostel AN, Powell B, et al. Bacteriophage Therapy Rescues Mice Bacteremic from a Clinical Isolate of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun.* janv 2002;70(1):204-10.
164. Merrill CR, Biswas B, Carlton R, Jensen NC, Creed GJ, Zullo S, et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 avr 1996;93(8):3188-92.
165. Smith HW, Huggins MB. Successful treatment of experimental *Escherichia coli* infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics. *J Gen Microbiol.* févr 1982;128(2):307-18.
166. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur.* oct 2021;9:100181.
167. Macareño-Castro J, Solano-Salazar A, Dong LT, Mohiuddin M, Espinoza JL. Fecal microbiota transplantation for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: A systematic review. *J Infect.* juin 2022;84(6):749-59.
168. Catho G, Huttner BD. Strategies for the eradication of extended-spectrum beta-lactamase or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* intestinal carriage. *Expert Rev Anti Infect Ther.* août 2019;17(8):557-69.
169. Saha S, Tariq R, Tosh PK, Pardi DS, Khanna S. Faecal microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* août 2019;25(8):958-63.
170. Dharmaratne P, Rahman N, Leung A, Ip M. Is there a role of faecal microbiota transplantation in reducing antibiotic resistance burden in gut? A systematic review and Meta-analysis. *Ann Med.* déc 2021;53(1):662-81.
171. Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect.* août 2018;99(4):481-6.
172. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Gaïa N, Schrenzel J, de Lastours V, et al. Metagenomic Characterization of Gut Microbiota of Carriers of Extended-Spectrum Beta-Lactamase or Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Following

Treatment with Oral Antibiotics and Fecal Microbiota Transplantation: Results from a Multicenter Randomized Trial. *Microorganisms*. 23 juin 2020;8(6):941.

173. Twort FW. Further Investigations on the Nature of Ultra-Microscopic Viruses and their Cultivation. *J Hyg (Lond)*. juin 1936;36(2):204-35.

174. Stacey HJ, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic Review of Clinical and Safety Trials. *Antibiotics (Basel)*. 30 sept 2022;11(10):1340.

175. Marongiu L, Burkard M, Lauer UM, Hoelzle LE, Venturelli S. Reassessment of Historical Clinical Trials Supports the Effectiveness of Phage Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 21 déc 2022;35(4):e0006222.

176. Rohwer F. Global phage diversity. *Cell*. 18 avr 2003;113(2):141.

177. Levin BR, Bull JJ. Phage Therapy Revisited: The Population Biology of a Bacterial Infection and Its Treatment with Bacteriophage and Antibiotics. *The American Naturalist*. 1996;147(6):881-98.

178. Saffarian A, Mulet C, Regnault B, Amiot A, Tran-Van-Nhieu J, Ravel J, et al. Crypt- and Mucosa-Associated Core Microbiotas in Humans and Their Alteration in Colon Cancer Patients. *mBio*. 16 juill 2019;10(4):e01315-19.

179. Pédrón T, Mulet C, Dauga C, Frangeul L, Chervaux C, Grompone G, et al. A crypt-specific core microbiota resides in the mouse colon. *mBio*. 2012;3(3):e00116-12.

180. Hudson AW, Barnes AJ, Bray AS, Ornelles DA, Zafar MA. *Klebsiella pneumoniae* L-Fucose Metabolism Promotes Gastrointestinal Colonization and Modulates Its Virulence Determinants. *Infect Immun*. 20 oct 2022;90(10):e0020622.

181. Glover JS, Ticer TD, Engevik MA. Characterizing the mucin-degrading capacity of the human gut microbiota. *Sci Rep*. 19 mai 2022;12(1):8456.

182. Caballero S, Carter R, Ke X, Sušac B, Leiner IM, Kim GJ, et al. Distinct but Spatially Overlapping Intestinal Niches for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Pathog*. sept 2015;11(9):e1005132.

183. Lourenço M, Chaffrignon L, Lamy-Besnier Q, Pédrón T, Campagne P, Eberl C, et al. The Spatial Heterogeneity of the Gut Limits Predation and Fosters Coexistence of Bacteria and Bacteriophages. *Cell Host Microbe*. 9 sept 2020;28(3):390-401.e5.

184. Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 juin 2013;110(26):10771-6.

185. Almeida GMF, Laanto E, Ashrafi R, Sundberg LR. Bacteriophage Adherence to Mucus Mediates Preventive Protection against Pathogenic Bacteria. *mBio*. 19 nov 2019;10(6):e01984-19.
186. Green SI, Gu Liu C, Yu X, Gibson S, Salmen W, Rajan A, et al. Targeting of Mammalian Glycans Enhances Phage Predation in the Gastrointestinal Tract. *mBio*. 9 févr 2021;12(1):e03474-20.
187. Chin WH, Kett C, Cooper O, Müseler D, Zhang Y, Bamert RS, et al. Bacteriophages evolve enhanced persistence to a mucosal surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 juill 2022;119(27):e2116197119.
188. Soothill JS. Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages. *J Med Microbiol*. oct 1992;37(4):258-61.
189. Soothill JS. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns*. juin 1994;20(3):209-11.
190. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, Pang KW, Rose T, Keersebilck E, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury-a case report. *Crit Care*. 4 juin 2017;21(1):129.
191. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, Goderdzishvili M, Chkonia I, Rigvava S, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis*. mars 2021;21(3):427-36.
192. Alseth EO, Pursey E, Luján AM, McLeod I, Rollie C, Westra ER. Bacterial biodiversity drives the evolution of CRISPR-based phage resistance. *Nature*. oct 2019;574(7779):549-52.
193. Al-Attar S, Westra ER, van der Oost J, Brouns SJJ. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs): the hallmark of an ingenious antiviral defense mechanism in prokaryotes. *Biol Chem*. avr 2011;392(4):277-89.
194. Gupta R, Capalash N, Sharma P. Restriction endonucleases: natural and directed evolution. *Appl Microbiol Biotechnol*. mai 2012;94(3):583-99.
195. Egido JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas PJ, Brouns SJJ. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 9 févr 2022;46(1):fuab048.
196. Bernheim A, Sorek R. The pan-immune system of bacteria: antiviral defence as a community resource. *Nat Rev Microbiol*. févr 2020;18(2):113-9.

197. Fang Q, Feng Y, McNally A, Zong Z. Characterization of phage resistance and phages capable of intestinal decolonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Commun Biol.* 13 janv 2022;5(1):48.
198. Majkowska-Skrobek G, Markwitz P, Sosnowska E, Lood C, Lavigne R, Drulis-Kawa Z. The evolutionary trade-offs in phage-resistant *Klebsiella pneumoniae* entail cross-phage sensitization and loss of multidrug resistance. *Environ Microbiol.* déc 2021;23(12):7723-40.
199. Gaborieau B, Debarbieux L. The role of the animal host in the management of bacteriophage resistance during phage therapy. *Curr Opin Virol.* févr 2023;58:101290.
200. Torres-Barceló C, Turner PE, Buckling A. Mitigation of evolved bacterial resistance to phage therapy. *Curr Opin Virol.* avr 2022;53:101201.
201. Laird T, Abraham R, Sahibzada S, Abraham S, O'Dea M. In Vitro Demonstration of Targeted Phage Therapy and Competitive Exclusion as a Novel Strategy for Decolonization of Extended-Spectrum-Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 12 avr 2022;88(7):e0227621.
202. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante
203. CT-18211_ZERBAXA_PIC_REEV_EI_AvisDef_CT18211.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18211_ZERBAXA_PIC_REEV_EI_AvisDef_CT18211.pdf
204. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
205. CNOP [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Lutte contre l'antibiorésistance : une nouvelle recommandation européenne. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/lutte-contre-l-antibioresistance-une-nouvelle-recommandation-europeenne>
206. contribution_conseil_scientifique_8_fevrier_2022_one_health.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/contribution_conseil_scientifique_8_fevrier_2022_one_health.pdf
207. 20231219-recommandations-bon-usage-des-antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/12/19/20231219-recommandations-bon-usage-des-antibiotiques.pdf>

208. pdf-calendrier_vaccinal-2025.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdf-calendrier_vaccinal-2025.pdf
209. Décret n° 2021-1631 du 13 décembre 2021 relatif aux modalités d'utilisation d'une ordonnance de dispensation conditionnelle de médicaments mentionnée à l'article L. 5121-12-1-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044483093>
210. Arrêté du 13 décembre 2021 fixant la liste des médicaments pour lesquels il peut être recouru à une ordonnance de dispensation conditionnelle et les mentions à faire figurer sur cette ordonnance.
211. Décret n° 2021-1954 du 31 décembre 2021 relatif aux conditions d'implantation de l'activité d'hospitalisation à domicile. 2021-1954 déc 31, 2021.
212. CNOP [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Hospitalisation à domicile (HAD)- rôle des PUI et des officines. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/hospitalisation-a-domicile-had-role-des-pui-et-des-officines>
213. Article R6123-141 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044940702/2023-06-01
214. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5141-1 à L5141-16) - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171385
215. CNOP [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Comment déclarer la délivrance des médicaments antimicrobiens à usage vétérinaire ? Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-26-novembre-2024/comment-declarer-la-delivrance-des-medicaments-antimicrobiens-a-usage-veterinaire>
216. Section 7 : Médicaments à usage humain non utilisés. (Articles R4211-23 à R4211-28) - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000020763358>
217. CNOP [Internet]. [cité 25 juin 2025]. La gestion des médicaments non utilisés à l'officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/la-gestion-des-medicaments-non-utilises-a-l-officine>

218. Article R5125-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI0000037269707

219. SPF. RéPIAS : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/import/repias-reseau-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>

220. calameo.com [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Cahier Thématique 20 Antibiorésistance. Disponible sur:

<https://www.calameo.com/read/00244939551332dd1e638>

221. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Novembre 2023.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : LIEBART

Prénom : Martin

Titre de la thèse : Place de la décolonisation digestive des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases dans la prévention de leur diffusion.

Mots-clés : Entérobactéries Productrice de Carbapénémases, Carbapénèmes, KPC, MBL, OXA-48, NDM, Précaution standard, Précaution complémentaire, Précaution « BHR », Décolonisation spontanée, Antibiotiques, Probiotiques, Bactériophages, Transplantation du microbiote fécale

Résumé : La diffusion des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases (EPC) est un défi majeur en santé publique en raison de leur résistance aux antibiotiques de dernier recours que sont les carbapénèmes. Ces bactéries sont responsables d'infections nosocomiales graves, représentent une menace croissante pour la santé publique, surtout en milieu hospitalier. La décolonisation digestive utilisée dans une stratégie de prévention, est une nouvelle approche pour réduire la transmission et l'infection par ces bactéries. Cette thèse explore la décolonisation digestive comme méthode potentielle dans la lutte contre la propagation des EPC, en analysant ses mécanismes d'action, ses preuves d'efficacité, ses limites, ainsi que la gestion et la prévention des EPC en milieu hospitalier ou en ville.

Membres du jury :

Président : FOLIGNÉ Benoît, Enseignant-chercheur bactériologie, virologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HENOUN LOUKILI Noureddine, Praticien hygiéniste, Chef de service de l'ULIN - CHU de Lille

Assesseur: GAILLOT Olivier, Biologiste au Pôle de Biologie Pathologie Génétique - CHU de Lille