



Article
scientifique

Revue de la
littérature

2012

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Carbapénémases: implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse

Abbas, Mohamed; Cherkaoui, Abdessalam; Fankhauser-Rodriguez, Carolina Maria; Schrenzel, Jacques; Harbarth, Stéphan Juergen

How to cite

ABBAS, Mohamed et al. Carbapénémases: implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse. In: Revue médicale suisse, 2012, vol. 8, n° 338, p. 882–884,886–9. doi: 10.53738/REVMED.2012.8.338.0882

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:28426>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2012.8.338.0882](https://doi.org/10.53738/REVMED.2012.8.338.0882)



Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse

Rev Med Suisse 2012; 8: 882-9

M. Abbas
A. Cherkaoui
C. Fankhauser
J. Schrenzel
S. Harbarth

Epidemiology and clinical implications of carbapenemase-producing bacteria in Switzerland

The emergence and global dissemination of carbapenemases represents a major threat to public health. Switzerland has not been spared; we report a case-series of four patients hospitalised in our institution colonised with carbapenemase-producing bacteria. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* limit therapeutic options and increase mortality. Detection of carbapenemases is also a challenge for laboratories. It is imperative to implement stringent infection control measures in order to prevent epidemics at the hospital level.

L'émergence des carbapénémases et leur dissémination mondiale représentent une menace de santé publique importante. La Suisse n'est pas épargnée; nous rapportons quatre patients porteurs de bactéries productrices de carbapénémases ayant été hospitalisés dans notre établissement. Les infections provoquées par des entérobactéries qui produisent des carbapénémases limitent les options thérapeutiques et augmentent la mortalité. La détection des carbapénémases est aussi un défi pour les laboratoires. Il est impératif d'avoir des mesures solides de prévention et de contrôle de l'infection afin d'éviter des situations d'épidémie au niveau hospitalier.

INTRODUCTION

La menace des «superbactéries»¹ prend une nouvelle dimension avec l'émergence des carbapénémases, enzymes que produisent les entérobactéries et qui inactivent les carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème), dernière génération des antibiotiques de la classe des β -lactamines. Cette

menace, qui connaît une montée étonnante à l'échelle mondiale en raison de la dissémination rapide des carbapénémases, est devenue une réalité difficile à ignorer, même en Suisse. La course contre la montre semble actuellement être à l'avantage des bactéries, car plus nous utilisons des antibiotiques à large spectre, plus les bactéries développent des résistances.²

Etant donné que les entérobactéries sont responsables d'une bonne partie des infections nosocomiales et sont associées à une morbidité et une mortalité importantes, l'émergence et la dissémination de résistance aux carbapénèmes posent un problème de santé publique majeur; d'une part du fait que certaines bactéries sont «pan-résistantes» et que l'on ne dispose pas d'antibiotiques efficaces pour traiter les infections causées par ces germes, d'autre part du fait que ces bactéries se répandent rapidement à travers le monde.³

L'enjeu est double: contrôler la propagation des bactéries résistantes pour ne pas se retrouver dans une situation d'endémicité (comme c'est le cas en Grèce et en Israël),² et augmenter l'arsenal thérapeutique en trouvant des médicaments capables de traiter les infections causées par ces bactéries.

RAPPORTS DE CAS

Nous rapportons les cas de quatre patients hospitalisés aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) entre octobre 2009 et novembre 2011, porteurs des bactéries résistant aux carbapénèmes. A notre connaissance, ces cas sont les premiers identifiés en Suisse.⁴

Patient I

Victime d'un accident de voiture avec polytraumatisme, hospitalisé en Inde pendant trois jours, puis transféré au HUG. Le dépistage à l'admission a révélé le portage d'une souche d'*Escherichia coli* exprimant une β -lactamase à spectre



étendu (BLSE) et une autre souche portant le gène *bla*_{NDM-1}. Un isolat d'*Acinetobacter baumannii* portant le gène *bla*_{NDM-1} a aussi été retrouvé. Après deux semaines, des cultures d'urines ont mis en évidence deux souches de *Klebsiella pneumoniae*, dont une possédant une BLSE et l'autre le gène *bla*_{NDM-1}. Le patient a évolué favorablement et n'a pas nécessité une antibiothérapie.

Patient 2

Victime d'un attentat terroriste à la bombe au Pakistan, sévèrement blessé, transféré aux HUG après une hospitalisation de cinq jours au Pakistan. A l'admission, le dépistage révèle le portage d'une souche d'*A. baumannii* multirésistante et d'une souche d'*Enterobacter cloacae* de type BLSE. Evolution compliquée par de multiples infections nosocomiales polymicrobiennes nécessitant un traitement prolongé par imipénème et vancomycine, ainsi qu'un traitement de courte durée par colistine. Un frottis anal à la recherche de souches résistant aux carbapénèmes a été effectué après trois semaines d'hospitalisation, qui est revenu négatif. Un frottis anal après quatorze semaines d'hospitalisation révèle un portage digestif de *Proteus mirabilis bla*_{NDM-1}. Une contamination intrahospitalière en Suisse semble, néanmoins, très peu probable.

Patient 3

Patiente transférée à Annemasse d'un hôpital de Belgrade, puis aux HUG pour suite de prise en charge d'un accident vasculaire cérébral ischémique. A l'admission, on note une infection urinaire basse avec culture, mettant en évidence une *K. pneumoniae bla*_{NDM-1} traitée par fosfomycine per os. Puis, récidive à deux semaines avec mise en évidence de *P. mirabilis* de type BLSE, aussi traitée par fosfomycine per os. Mise en évidence de plusieurs épisodes de bactériurie asymptomatique, sans résistance aux carbapénèmes.

Patient 4

Patient domicilié en Italie du Sud sans anamnèse d'hospitalisation dans les dix dernières années, admis aux HUG pour sigmoïdectomie et suture vésicale élective pour fistule entérovésicale sur diverticulose sévère. La culture d'urines à l'admission met en évidence une *K. pneumoniae bla*_{KPC}, motivant un isolement de contact. Développement d'une infection du site opératoire, nécessitant un traitement par colistine et gentamycine avec guérison mais qui se complique par une néphrotoxicité temporaire. Pas de cas secondaire retrouvé après dépistage de l'unité.

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Depuis l'apparition des pénicillinases (dont l'émergence a suivi l'introduction de la pénicilline), s'ensuivent la dé-

couverte et l'utilisation des céphalosporines, ce qui, à son tour, mène à la sélection des bactéries productrices de BLSE.⁵

La forte augmentation de l'incidence des BLSE au cours des 10-15 dernières années, y compris en Suisse, est associée à une augmentation parallèle de l'utilisation des carbapénèmes, antibiotiques β -lactamines à très large spectre.² Cela provoque une pression de sélection qui favorise l'émergence de bactéries résistant aux carbapénèmes.

La résistance aux antibiotiques est issue d'un certain nombre de mécanismes (figure 1), dont plusieurs peuvent agir de manière concomitante.⁶

1. altération de la cible de l'antibiotique, ce qui est le cas pour les PBP (*penicillin-binding-proteins*) avec une faible affinité à l'antibiotique;
2. pompe à efflux qui expulse l'antibiotique du cytosol bactérien et diminue donc sa concentration intracellulaire;
3. altération de l'antibiotique (par exemple : par les β -lactamases);
4. développement de voies métaboliques alternes (*bypass pathways*).

La production de β -lactamases constitue toujours le principal mécanisme de résistance naturelle et acquise aux β -lactamines. Ces enzymes d'inactivation d'une extrême diversité (plus de 300 répertoriées) sont distribuées au sein de quatre classes (A, B, C et D). De nombreuses enzymes à médiation plasmidique ont été identifiées grâce à l'approche moléculaire.⁷

Souvent, les plasmides contiennent des gènes qui codent pour des résistances à d'autres antibiotiques (par exemple : fluoroquinolones, aminoglycosides).⁶

Une des classifications des β -lactamases est celle d'Amber, qui divise celles dont le site actif contient un groupe sérine par rapport à un groupe métallique (notamment le

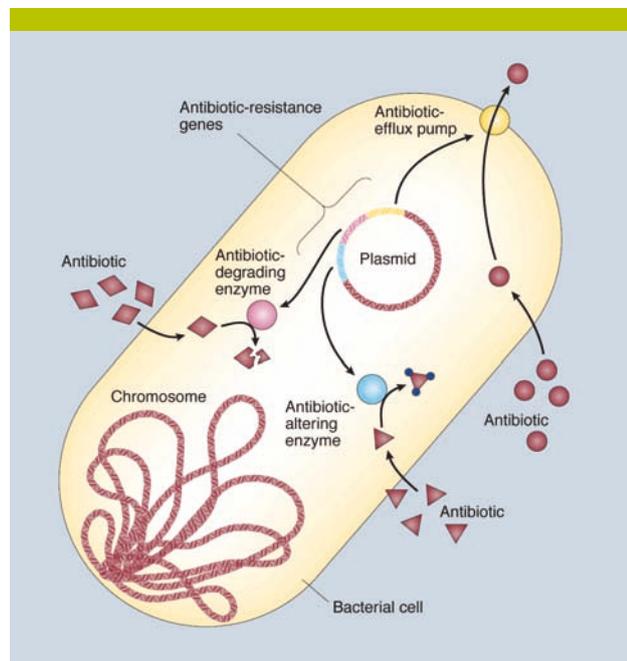


Figure 1. Schéma illustrant les différents mécanismes biologiques de résistance aux antibiotiques (Tirée de réf.⁶).



zinc). Ce schéma a été modifié par la suite avec plusieurs subdivisions de la classe «serine».⁸

Il a été clairement établi que l'utilisation des antibiotiques est directement proportionnelle à la prévalence des résistances.^{6,9,10} Comment les antibiotiques contribuent-ils au développement des résistances? Premièrement, en augmentant la pression de sélection, on favorise l'émergence de bactéries résistant à l'antibiotique. Deuxièmement, la densité de consommation d'antibiotiques renforce la sélection des résistances en empêchant une recolonisation par des germes non résistants, ce qui explique la disparité des prévalences de résistance entre hôpitaux et communauté.⁶

Les coûts que peut engendrer la résistance aux antibiotiques sont liés à une augmentation de la durée du séjour hospitalier, de la mortalité et des coûts financiers.⁶

RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES

Chez les entérobactéries, deux mécanismes de résistance aux carbapénèmes sont connus depuis les années 1980. L'un combine l'hyperproduction d'une céphalosporinase à celle de la perte d'une porine comme décrit chez *E. cloacae* ou *E. aerogenes*. L'autre consiste en la production d'une carbapénémase de classe A en position chromosomique, donc non transférable entre espèces. Ces enzymes sont heureusement restées marginales. Depuis une dizaine d'années, le nombre de carbapénémases avec les types IMP (*Active on imipenem*), VIM (*Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*), SME (*Serratia marcescens enzyme*), KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), OXA-48 (*Oxacillinase*) et NDM-1 (*New Delhi metallo-β-lactamase*) a explosé.^{2,11} La dernière évolution identifiée depuis peu est beaucoup plus inquiétante car elle est liée à la découverte de carbapénémases plasmidiques, permettant un transfert inter-espèces et une dissémination rapide (tableau 1).

Une brève discussion portant sur les carbapénémases les plus répandues en Europe s'ensuit; la description exhaustive de toutes les enzymes ne s'inscrivant pas dans les objectifs de ce papier, le lecteur est invité à choisir parmi les références pour des informations détaillées.

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)

Comme son nom le laisse suggérer, KPC est fortement associée à *K. pneumoniae*, mais a été retrouvée dans diver-

ses entérobactéries telles que *Salmonella enterica*, *E. coli* et *K. oxytoca*, mais également chez *Pseudomonas aeruginosa*.¹² Les gènes *bla*_{KPC} ont largement été caractérisés avec une localisation plasmidique. Les plasmides décrits varient dans leur nature, leur taille et sont le plus souvent transférables.¹³ Ils portent fréquemment d'autres gènes de résistance, notamment aux aminosides et/ou aux fluoroquinolones, parfois même à d'autres β-lactamases comme CTX-M-15.

La première épidémie de KPC s'est produite dans la région de New York en 2000, et depuis lors, une augmentation progressive de l'incidence a été mise en évidence. En 2010, KPC a été retrouvée dans vingt Etats américains, signe d'une propagation rapide.¹⁴ La première épidémie de KPC en dehors des Etats-Unis a eu lieu en Israël en 2004, et les souches retrouvées semblent avoir une relation génétique avec les souches des Etats-Unis, ce qui suggère une importation de souches par des voyageurs (patients, touristes).^{3,14,15} A partir de 2007, KPC a été retrouvée en Grèce et selon certaines données, la situation y est endémique, avec environ 40% des souches de *K. pneumoniae* produisant une KPC (et jusqu'à 65% dans certains hôpitaux à Athènes).¹⁶ Dans le reste de l'Europe, des cas ont été décrits en France et en Allemagne; l'analyse des cas montre que soit les patients avaient été soignés en Grèce, en Israël ou à New York, soit que le séquençage montre une similitude avec les souches grecques (figure 2).^{2,14,15,17} La quasi-totalité des infections décrites à KPC sont nosocomiales, mais des cas d'infection acquise en communauté ont été décrits en Israël.¹⁸ Le patient 4 que nous décrivons n'avait pas d'anamnèse de voyage ni d'hospitalisation récente, ce qui suggère une acquisition communautaire de la souche. La mortalité attribuée aux infections sévères par des bactéries productrices de KPC est élevée (au moins 50%).¹⁸

New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1)

En 2009, une nouvelle métallo-β-lactamase de la classe B d'Ambler a été décrite, retrouvée en Suède dans une souche provenant d'un patient ayant été hospitalisé en Inde. Cette métallo-β-lactamase a été nommée *New Delhi metallo-beta-lactamase* et a été reconnue en Grande-Bretagne comme le mécanisme de résistance de nombreuses souches résistant aux carbapénèmes. Le gène codant pour cette enzyme, *bla*_{NDM-1}, n'est pas associé à un plasmide en particulier et ces plasmides portent souvent d'autres gènes de résistance pouvant conférer une pan-résistance antibiotique.¹⁸

Tableau 1. Caractéristiques microbiologiques et potentiel de dissémination de quatre carbapénémases
(Tiré de réf.²⁹).

Carbapénémases	Classe selon Ambler	Espèce prédominante	CMI imipénème	Localisation du gène	Potentiel de dissémination	Mode de dissémination
SME-1/2/3	A	<i>S. marcescens</i>	Haute	Chromosome	Limité	
KPC-2/3	A	<i>K. pneumoniae</i>	Haute	Plasmide	Haut	Clonal (ST-258)
NDM-1	B	Variable	Variable	Plasmide, chromosome	Haut	Combiné
OXA-48	D	Variable	Basse	Plasmide	Haut	Combiné

KPC-2/3 se localisent sur un gène plasmidique et leur dissémination est fortement associée à un clone de *K. pneumoniae* (ST-258). NDM-1 et OXA-48 sont associées à plusieurs espèces et se disséminent de manière plus complexe. En revanche, les SME sont restreintes à *S. marcescens* et ne se disséminent que peu. SME: *Serratia marcescens enzyme*; KPC: *K. pneumoniae carbapenemase*; NDM-1: *New Delhi metallo-β-lactamase 1*; OXA-48: *oxacillinase-48*; ST-258: séquence type-258; CMI: concentration minimale inhibitrice.



Figure 2. Carte de l'Europe montrant des cas d'importation dans neuf pays européens de *K. pneumoniae* producteur de KPC depuis la Grèce
KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.
(Tirée de réf.²⁴).

Les plasmides porteurs de *bla*_{NDM-1} se transfèrent facilement d'une entérobactérie à une autre.¹⁹

Une part significative de ces cas a été associée, comme c'est le cas chez nos patients 1 et 2, à une prise en charge médicale en Inde ou au Pakistan.³ Dès mi-août 2010, des souches productrices de NDM-1 ont été retrouvées sur tous les continents (hormis l'Amérique latine) et la majorité des cas avaient un lien direct avec l'Inde ou le Pakistan (figure 3).^{15,18} L'analyse de cas a montré que certains patients

ont été soignés dans des Etats balkaniques et du Moyen-Orient, comme notre patient 3, et que ces régions géographiques pourraient être des réservoirs secondaires.^{15,18} Jusqu'à 20% de la population de certaines régions pakistanaïses sont porteurs de souches exprimant le *bla*_{NDM-1}, selon des données non publiées par Nordmann P.¹⁸

Oxacillinase-48 (oxa-48)

Cette enzyme de la classe D d'Ambler a été identifiée pour la première fois dans *K. pneumoniae* en 2003, en Turquie. Depuis, des épidémies nosocomiales de bactéries productrices de OXA-48 ont été rapportées depuis la Turquie. Actuellement, la distribution mondiale de OXA-48 concerne principalement l'Europe et l'Afrique (nord et ouest).^{2,18}

OXA-48 n'est pas une carbapénémase puissante; en l'absence d'autres mécanismes de résistance comme d'autres β -lactamases (type BLSE ou AmpC), de perte de porines ou de pompes à efflux, elle entraîne une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes (résistance à bas niveau), ce qui peut rendre sa détection au laboratoire difficile.

ÉPIDÉMIOLOGIE EN SUISSE

En Suisse, ANRESIS (Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance, www.anresis.ch) a rapporté 65 souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes en 2011, contre 46 souches en 2010 et 27 en 2009. Ces chiffres indiquent une augmentation progressive du nombre de souches identifiées, possiblement liée à une surveillance accrue. Les cartes suisses (figure 4) montrent l'évolution du nombre de souches isolées par canton pour les années 2010 et 2011; les cantons ayant identifié le plus grand nombre de souches sont limitrophes. La Suisse étant une destina-



Figure 3. Carte mondiale montrant la transmission de NDM-1 depuis l'Inde et le Pakistan vers l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Australie
NDM-1: New Delhi metallo-beta-lactamase-1.
(Tirée de réf.¹⁵).

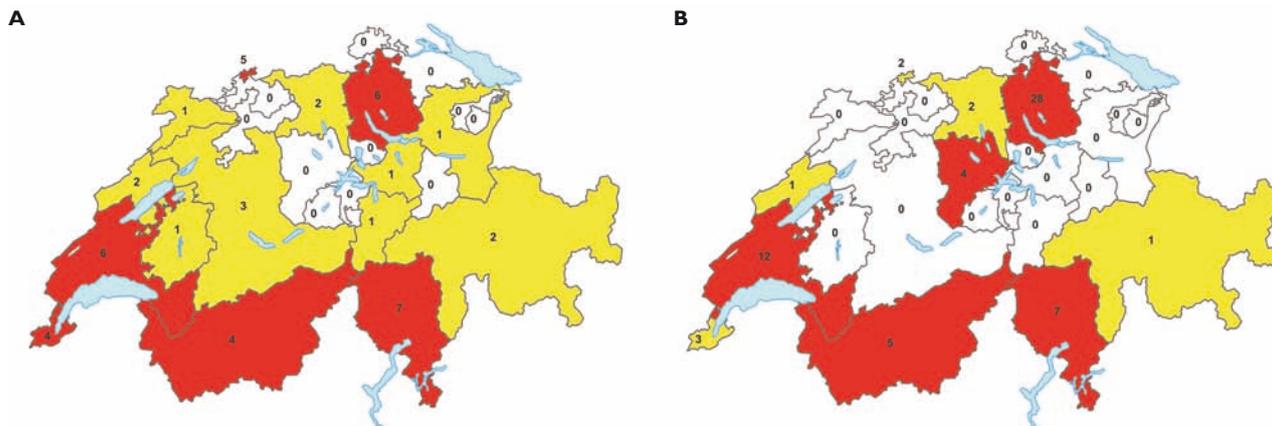


Figure 4. Cartes de la Suisse faisant état des cantons dans lesquels des souches d'*E. coli* et/ou de *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes ont été retrouvées pour l'année 2010 (A) et l'année 2011 (B).

Cantons en jaune: entre une et trois souches; cantons en rouge: quatre souches ou plus.

(Figure modifiée à partir de la base de données Anresis (www.anresis.ch), accès au site publique le 14.03.2012).

tion d'affaires et de tourisme qui attire beaucoup de voyageurs de divers pays, et parmi eux des personnes risquant d'être hospitalisées, la surveillance de la résistance aux carbapénèmes devrait être accentuée.

DIAGNOSTIC ET DÉTECTION

La détection de souches productrices de carbapénémases est essentielle, tant pour la prise en charge thérapeutique que pour la prévention et le contrôle de l'infection. En effet, les infections par les souches productrices de carbapénémases étant associées à des taux de mortalité et de morbidité plus élevés, les reconnaître chez un patient donné peut aider à adapter l'antibiothérapie. La détection au laboratoire est un défi car les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries aux carbapénèmes sont variables, tant pour une classe de carbapénémases que pour la souche qui les produit; les CMI peuvent aussi être dans la zone considérée comme «sensible» pour un antibiotique mais son utilisation pourrait conduire à un échec clinique.^{2,20} La procédure au laboratoire de bactériologie des HUG pour détecter les carbapénémases se base en partie sur les guidelines de Cohen Stuart et coll.,²¹ dont les détails dépassent l'objectif de cette discussion. C'est une procédure qui implique le dépistage systématique de toutes les entérobactéries avec une sensibilité haute pour la présence de carbapénémases. Le dépistage est basé sur la base d'une susceptibilité réduite (ou une CMI élevée, mais encore dans la zone «sensible») aux carbapénèmes. Ensuite, pour identifier la classe de carbapénémases, on utilise des tests plus spécifiques qui sont soit phénotypiques, soit génétiques. Les tests phénotypiques ont l'avantage d'être peu coûteux et disponibles dans les laboratoires non spécialisés, et de dépister des carbapénémases jusqu'alors inconnues. Les tests génétiques (PCR) ont l'avantage d'identifier non seulement la classe, mais aussi le gène de résistance impliqué, et permettent également de faciliter les enquêtes épidémiologiques.

PRÉVENTION ET CONTRÔLE DE L'INFECTION

Certains auteurs, ainsi que la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), préconisent des mesures «proactives» concernant la prévention et le contrôle des infections par des bactéries productrices de carbapénémase, ce qui implique l'allocation de ressources permettant une détection et un confinement précoces avant que le problème ne soit évident.²² Ces mesures peuvent ensuite être implémentées au moment de la détection du problème. Les mesures de contrôle de l'infection ont une probabilité plus élevée d'avorter une épidémie et seront moins coûteuses que de confronter une épidémie déjà établie.²⁰

L'ESCMID préconise une coordination à des niveaux régionaux et nationaux, et même internationaux.²⁰ L'expérience israélienne a montré qu'un programme national de prévention est efficace, avec une diminution importante de l'incidence d'infections nosocomiales aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (de 55,5 à 11,7 cas/100 000 patients/jour en l'espace de quatorze mois).²³ Vu le caractère international de la dissémination des bactéries résistantes, et ce dans un contexte de mondialisation des voyages, un système de surveillance mondial pourrait être envisagé.²⁴

Face à l'augmentation du tourisme médical et de l'évacuation aéromédicale de personnes militaires ou civiles, on observera une hausse du nombre de patients en provenance de régions endémiques pour des bactéries multirésistantes.¹⁵ De ce fait, une vigilance accrue s'impose lors de transfert de patients de pays à haut risque.

Au niveau local, la prise en charge de patients à haut risque de portage ou d'infection par des souches résistantes aux carbapénèmes (tableau 2) devrait inclure un isolement de contact préemptif et un dépistage par frottis anaux BLSE, VRE (*vancomycine resistant Enterococcus spp*) et *Acinetobacter spp* multirésistant (ainsi que les frottis MRSA), ainsi que des prélèvements de sites d'infection clinique (cathéters vasculaires, urines, expectorations, etc.).^{15,20} Les por-



Tableau 2. Facteurs de risque d'acquisition de souches productrices de carbapénémases

(Tiré de réf.³).

- Exposition aux soins (hospitalisation)
- Exposition aux antibiotiques
- Ventilation mécanique
- Durée de séjour prolongée
- Séjour aux soins intensifs
- Greffe récente d'organe solide ou de moelle

teurs sains peuvent servir de réservoir pour la transmission des germes, d'où l'importance du dépistage. En cas de détection de portage ou d'infection par une entérobactérie résistante aux carbapénèmes chez un patient hospitalisé, un dépistage devrait être effectué chez tous les patients ayant un lien épidémiologique avec le patient index (patients hospitalisés dans la même unité, etc.).^{3,20,22}

Le bon usage des antibiotiques fait aussi partie de la lutte contre la propagation des carbapénémases, ainsi que d'autres résistances. Il a été démontré que la diminution de la prescription d'un antibiotique permet de diminuer radicalement la prévalence des germes qui lui sont résistants.²⁵

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES

Les options thérapeutiques en cas d'infection avérée par des bactéries productrices de carbapénémases sont extrêmement limitées car, malheureusement, parmi les médicaments dans le « pipeline » de développement, aucun ne semble capable de les traiter efficacement. D'où l'importance de la prévention et le contrôle des infections.⁶ Dans tous les cas et dans la mesure du possible, un traitement combiné est préférable pour prévenir l'apparition de nouvelles résistances. Deux anciens antibiotiques ont connu un renouveau d'actualité avec l'apparition des carbapénémases: la colistine (polymyxine E) et la fosfomycine. En fonction de l'antibiogramme de la bactérie (tableau 3), un traitement combiné incluant un aminoglycoside (gentamicine, amikacine) peut être envisagé. A noter qu'il existe actuellement une controverse sur l'utilisation des carbapénèmes contre des souches productrices de carbapénémases pour lesquelles les CMI sont encore dans la zone sensible.²¹

Colistine

La colistine est un antibiotique bactéricide qui a été abandonné dans les années 80 en raison de sa toxicité rénale et neurologique, ainsi que de la découverte de nouvelles céphalosporines. Elle a été utilisée chez des patients mucoviscidiques avec des germes multirésistants, en Suisse surtout sous forme d'aérosols inhalés. Depuis les épidémies de carbapénémases, cet antibiotique s'est refait une place dans les pharmacies hospitalières. Les bactéries productrices de carbapénémases peuvent y être sensibles. Une étude²⁶ a montré qu'il était efficace même en cas d'infections sévères et que le profil d'effets indésirables était modéré (surtout néphrotoxicité).

Tableau 3. Antibiogramme de *K. pneumoniae* NDM-1, pan-résistant, isolé aux HUG en décembre 2011

R: germe résistant à l'antibiotique; S: germe sensible à l'antibiotique.

Ampicilline	R	Imipénème	R
Amoxicilline	R	Méropénème	R
Amoxicilline-acide clavulanique	R	Ertapénem	R
Pipéracilline-tazobactam	R	Amikacine	S
Céfuroxime (oral)	R	Gentamicine	R
Céfuroxime (parentéral)	R	Tobramycine	R
Ceftriaxone	R	Tigécycline	R
Ceftazidime	R	Colistine	S
Céfépime	R	Co-trimoxazole	R
		Ciprofloxacine	R
		Lévofloxacine	R

Fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide, indisponible dans de nombreux pays (y compris en Suisse) sous sa forme parentérale; toutefois, il peut être commandé en Allemagne. Cet antibiotique a un bon profil de tolérance avec peu d'effets indésirables et les bactéries productrices de carbapénémases y sont souvent sensibles. Toutefois, des études supplémentaires sur l'efficacité thérapeutique et le mécanisme de développement des résistances sont nécessaires.²⁷

Tigécycline

Un nouvel antibiotique bactériostatique, la tigécycline, approuvé par la Food and Drug Administration en 2005, est une glycylicycline, groupe apparenté aux tétracyclines. Toutefois, la souche de *K. pneumoniae* de notre patient 4 était résistante à la tigécycline. Des cas d'échec thérapeutique clinique ont été rapportés dans la littérature.²⁸ De plus, *P. aeruginosa* présente une résistance naturelle à cet antibiotique.

CONCLUSION

Les entérobactéries productrices de carbapénémases représentent une menace réelle et préoccupante car elles sont capables de provoquer des infections contre lesquelles les moyens thérapeutiques sont extrêmement limités, de se disséminer rapidement et possèdent un potentiel épidémiogène important. Les bonnes pratiques d'hygiène hospitalière sont une pierre angulaire du contrôle de ces bactéries, notamment en ce qui concerne les patients transférés d'autres pays ou institutions hospitalières, avec un dépistage systématique. Des efforts coordonnés aux niveaux régional et international peuvent être utiles pour la surveillance épidémiologique des bactéries multirésistantes. Finalement, au niveau local, les carbapénémases seraient-elles sous-détectées en Suisse? ■



Implications pratiques

- > La détection des carbapénèmes est difficile
- > Les patients transférés depuis d'autres institutions ou pays à haut risque de portage de carbapénèmes doivent être systématiquement dépistés avec mise en place d'un isolement de contact préemptif
- > Considérer une consultation spécialisée d'infectiologie pour les patients porteurs de souches productrices de carbapénèmes qui développent une infection
- > Limiter l'utilisation des carbapénèmes pour diminuer la pression de sélection des souches productrices de carbapénèmes

Adresse

Dr Mohamed Abbas
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne, de réhabilitation,
et de gériatrie
Dr Abdessalam Cherkaoui
Laboratoire de bactériologie
Division des maladies infectieuses
Carolina Fankhauser
Pr **Stephan Harbarth**
Service de prévention et de contrôle de l'infection
Pr **Jacques Schrenzel**
Laboratoire de recherche génomique
Laboratoire de bactériologie
Division des maladies infectieuses
HUG, 1211 Genève 14
mohamed.abbas@hcuge.ch
abdessalam.cherkaoui@hcuge.ch
carolina.fankhauser-rodriquez@hcuge.ch
stephan.harbarth@hcuge.ch
jacques.schrenzel@genomic.ch

Bibliographie

- 1 Lew D, Calandra T. Superbugs from elsewhere. *Rev Med Suisse* 2011;7:883-4.
- 2 ** Grall N, Andreumont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes: vers une nouvelle impasse? *Journal des Anti-infectieux* 2011;13:87-102.
- 3 * Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53:60-7.
- 4 Fankhauser C, Cherkaoui A, Renzi G, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A challenge for early detection and infection control. *BMC Proceedings* 2011;5(Suppl. 6):142.
- 5 Vora S, Auckenthaler R. What is the significance of extended spectrum betalactamases in clinical practice? *Rev Med Suisse* 2009;5:1991-4.
- 6 Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses. *Nature Med* 2004;10:S122-9.
- 7 Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: Balancing science and clinical need. *J antimicrob Chemother* 2009;63:1-4.
- 8 Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300:371-9.
- 9 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- 10 Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001;33:1462-8.
- 11 Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: The quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
- 12 Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
- 13 Hindiyyeh M, Smollen G, Grossman Z, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008;46:2879-83.
- 14 * Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
- 15 * Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:49-56.
- 16 Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009-10). *J Antimicrob Chemother* 2001;66:1510-3.
- 17 Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:563-70.
- 18 ** Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8.
- 19 Potron A, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated transfer of the blaNDM-1 gene in Gram-negative rods. *FEMS Microbiol Lett* 2011;324:111-6.
- 20 * Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing enterobacteriaceae? Proactive versus reactive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:327-31.
- 21 Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:205-10.
- 22 ** Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: Therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:102-11.
- 23 * Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;52:848-55.
- 24 Wernli D, Hausteiner T, Conly J, et al. A call for action: The application of the International health regulations to the global threat of antimicrobial resistance. *PLoS Med* 2011;8:e1001022.
- 25 Stewardson AJ, Huttner B, Harbarth S. At least it won't hurt: The personal risks of antibiotic exposure. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:446-52.
- 26 Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:297-300.
- 27 Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-77.
- 28 Anthony KB, Fishman N, Linkin D, et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant Gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:567-70.
- 29 Adler A, Carmeli Y. Dissemination of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in the health care settings: Tracking the trails of an elusive offender. *MBio* 2011;2:e00280-11.

* à lire

** à lire absolument