



Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection

Rev Med Suisse 2014; 10: 902-7

P. Nordmann
L. Poirel

Drs Patrice Nordmann
et Laurent Poirel
Unité de microbiologie médicale
et moléculaire
Résistances émergentes
aux antibiotiques
Département de médecine,
Faculté des sciences
Rue Albert Gockel 3, 1700 Fribourg

Dr Patrice Nordmann
Hôpital fribourgeois – hôpital cantonal
1700 Fribourg
patrice.nordmann@unifr.ch

Emerging and important antibiotic resistance in Gram negatives: epidemiology, theory and practice

Emerging and clinically-relevant antibiotic resistance mechanisms among Gram-negative rods are the extended-spectrum β -lactamases (ESBL), carbapenemases, and 16S RNA methylases conferring resistance to aminoglycosides. Those resistance determinants do confer multi-resistance to antibiotics. They are found in Enterobacteriaceae (especially community-acquired isolates, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*). Detection of ESBL-producing and carbapenemase-producing isolates rely on the use of rapid diagnostic techniques that have to be performed when a reduced susceptibility to 3rd/4th generation cephalosporins or to carbapenems is observed, respectively. Only an early detection of those emerging resistance traits may contribute to limit their nosocomial spread and to optimize the antibiotic stewardship.

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques émergents et importants chez les bacilles Gram négatif sont les β -lactamases à spectre élargi (BLSE), les carbapénémases, et les méthylases de l'ARN 16S qui confèrent une résistance aux aminosides. Ces déterminants de résistance confèrent d'emblée une multi-résistance aux antibiotiques. Ils sont observés chez les entérobactéries (notamment les souches communautaires), *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. La détection des souches productrices de BLSE et de carbapénémases doit reposer désormais sur des techniques de diagnostic rapide, notamment devant toute diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3^e/4^e générations et aux carbapénèmes, respectivement. Seule une détection précoce de ces mécanismes de résistance émergents peut permettre d'envisager de limiter leur diffusion en milieu nosocomial et d'optimiser l'antibiothérapie.

INTRODUCTION

Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques émergent actuellement rapidement sur le plan international. Ces multi-résistances conduisant à des impasses thérapeutiques sont observées essentiellement chez les bacilles Gram négatif, notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.¹ Si le contrôle des infections nosocomiales dues à de telles bactéries multirésistantes est envisageable

grâce à un large dépistage de patients à risque, tout contrôle en milieu communautaire se révèle être particulièrement difficile. Les absences de diagnostic microbiologique systématique de ces résistances devant tout signe d'infection, et de confinement des patients porteurs sont deux facteurs majeurs de dissémination de ces déterminants de résistance en milieu communautaire.

Ces déterminants importants de résistance sont les β -lactamases à spectre élargi (BLSE), les carbapénémases, et les méthylases de l'ARN 16S conférant une résistance aux aminoglycosides. Ils ont deux caractéristiques à l'origine de problèmes: seuls, ils sont d'emblée la source d'une multirésistance aux antibiotiques, et d'autre part, ils peuvent être associés au sein de mêmes souches et générer une panrésistance aux antibiotiques.

β -LACTAMASES À SPECTRE ÉLARGI (BLSE)

Si la description de BLSE est bien connue en milieu hospitalier (notamment au sein de l'espèce *Klebsiella pneumoniae*), leur identification en milieu communautaire, en Suisse, est plus récente. L'une des premières identifications des enzymes CTX-M a été celle réalisée au sein du CHUV de Lausanne, en étudiant des entérobactéries BLSE isolées sur la période 2004-2005.² CTX-M-15 avait été déjà identifié comme le variant CTX-M le plus fréquemment identifié, et essentiellement à partir d'urines et au sein de l'espèce *E. coli* (figure 1).² Sur le plan international et depuis les années 2000, on observe une dissémination rapide de souches (essentiellement *E. coli*) en milieu communautaire qui expriment de nouveaux types de



Figure 1. *E. coli* exprimant une BLSE de type CTX-M-15, cas de figure le plus fréquent

AMX: amoxicilline; TIC: ticarcilline; PIP: pipéracilline; TZP: pipéracilline-tazobactam; CF: céfalotine; CXM: céfuroxime; TGC: tigécycline; FOX: céfoxitine; FEP: céfépime; AMC: amoxicilline/acide clavulanique; IMP: imipénème; CTX: céfotaxime; MOX: moxalactam; CAZ: ceftazidime; ATM: aztréonam; TCC: ticarcilline/acide clavulanique; GM: gentamicine; TM: tobramycine; NET: netilmicine; AK: amikacine; CRO: ceftriaxone; ETP: ertapénème; TE: tétracycline; NA: acide nalidixique; NOR: norfloxacine; LVX: lévofloxacine; CIP: ciprofloxacine; SXT: sulfaméthoxazole; RA: rifampicine; CS: colistine; FOS: fosfomycine.

BLSE, les enzymes CTX-M.³ La dynamique de la diffusion des BLSE est très liée à cette diffusion communautaire de souches *E. coli* BLSE, mais également au transfert des gènes plasmidiques de BLSE d'*E. coli* vers *K. pneumoniae* essentiellement, avec au final l'émergence d'épidémies hospitalières à *K. pneumoniae* BLSE.⁴ Ces nouvelles BLSE (CTX-M-3, CTX-M-15...) diffèrent des précédentes observées (TEM, SHV) dans les années 1980-2000 qui étaient trouvées essentiellement chez *K. pneumoniae*. Deux études récentes ont mesuré la prévalence du portage de souches BLSE; une équipe des HUG à Genève rapporte un taux de prévalence de portage, à l'admission en médecine interne, en 2010, de 4,8%.⁵ Une équipe de Zurich rapporte un taux de prévalence de 5,8% dans les selles de personnes saines récoltées en 2010, toutes les souches BLSE étant des *E. coli* dans cette dernière étude.⁶ Ce taux de portage a encore augmenté en 2014, notamment parmi les patients hospitalisés dans les villes les plus peuplées de Suisse, comme cela a été observé dans les autres villes européennes. L'augmentation de la prévalence du portage est inexorable sans que l'on puisse estimer le niveau de stabilisation à venir du taux de cette prévalence. En Asie (Inde, Chine), cette prévalence est aujourd'hui estimée à 70-80%!

Lors d'une étude rétrospective conduite à Zurich et qui incluait des souches d'*E. coli* productrices de BLSE, isolées de 2007 à 2009, Meier et collaborateurs⁷ ont montré que ces souches étaient multirésistantes à la plupart des antibiotiques, les molécules les plus actives restant la nitrofurantoïne et la fosfomycine. Parmi les patients communautaires infectés par des souches d'*E. coli* BLSE, le sexe (féminin) et la récurrence des infections urinaires constituaient des facteurs de risque significatifs.⁷

Le niveau de production et l'activité hydrolytique de ces BLSE sont variables d'une souche à une autre, et le niveau de résistance dépend de l'association à d'autres facteurs (autres β -lactamases, imperméabilité, efflux). Ceci explique en partie que les niveaux de résistance aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations soient variables. Un rapport récent

d'une commission de l'EUCAST propose de dépister les BLSE uniquement pour des besoins épidémiologiques.⁸ Nous recommandons cependant de rechercher la production de BLSE devant toute diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations. En effet, l'expression de la BLSE peut varier au cours du temps, le gène codant la BLSE pouvant être facilement transféré à une autre souche d'entérobactérie et le niveau des concentrations minimales inhibitrices (CMI) aux céphalosporines pouvant varier en fonction de l'inoculum présent au sein du site infectieux. La production d'une BLSE, indépendamment du niveau de CMI observé in vitro, doit conduire à une extrême prudence dans l'utilisation des céphalosporines de 3^e et 4^e générations, en particulier dans le traitement d'infections systémiques.

De nombreuses techniques phénotypiques manuelles ou automatisées permettent la détection de ces BLSE. Elles sont basées sur l'inhibition de l'activité BLSE par l'acide clavulanique ou le tazobactam. Ces techniques ont en général une bonne sensibilité et une bonne spécificité mais nécessitent 24 à 72 heures pour obtenir un résultat (nécessité de culture des bactéries). Différentes techniques moléculaires (PCR, hybridation, séquençage) sont disponibles pour la détection des gènes codant les BLSE. Compte tenu de leur coût, elles ne peuvent être appliquées systématiquement en routine. Récemment, le ESBL NDP test, test de diagnostic rapide de BLSE, a été mis au point.⁹ Il est basé sur la détection acidimétrique (virage d'un indicateur coloré) générée par l'hydrolyse d'un substrat, le céfotaxime, par une BLSE. Ce test, rapide et facile d'utilisation, est extrêmement sensible et spécifique. Il est déjà utilisé en routine dans plusieurs laboratoires de microbiologie hospitaliers ou de ville en Suisse. Il peut être utilisé à partir de colonies ou directement à partir d'hémocultures ou d'urines.

La détection des porteurs de souches BLSE est désormais facilitée par l'utilisation de milieux de culture commercialisés qui contiennent un chromogène et une céphalosporine (CHROMagar Ltd; Bio-Rad, bioMérieux...). Les souches suspectes, isolées à partir de la flore fécale (frottis rectaux, écouvillons), peuvent ensuite être testées pour la production de BLSE en utilisant le test rapide ESBL NDP.⁹ Cette recherche d'entérobactéries exprimant une BLSE peut être réalisée chez tout patient à risque (soins intensifs, chirurgie lourde, transfert de l'étranger...). Il est désormais largement admis que ce screening doit exclure les souches d'*E. coli* BLSE qui ne sont pas responsables d'épidémies d'infections nosocomiales. Cette détection ciblée aux autres espèces d'entérobactéries BLSE (*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp) permet de limiter les épidémies hospitalières à entérobactéries BLSE même dans un contexte de diffusion communautaire rapide de souches d'*E. coli* BLSE, et d'adapter au mieux une antibiothérapie probabiliste.

Différentes BLSE ont été identifiées chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Cependant, aucun consensus et aucune recommandation ne précise actuellement la nécessité de les détecter spécifiquement.

CARBAPÉNÉMASES

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries peut être liée à deux mécanismes principaux: 1) la produc-

tion à haut niveau d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique, associée à une modification de la perméabilité membranaire de la souche bactérienne (mécanisme non transférable), ou 2) l'expression de β -lactamases hydrolysant les carbapénèmes, les carbapénémases (mécanismes transférables).¹⁰ Chez *P. aeruginosa*, cette résistance est liée essentiellement à la perte de la porine D2 (mécanisme non transférable), mais des carbapénémases acquises peuvent également y être identifiées. Chez *A. baumannii*, la résistance aux carbapénèmes associe la production de carbapénémase à une imperméabilité membranaire.¹¹

La plupart des carbapénémases hydrolysent les céphalosporines et les carbapénèmes. C'est le cas des carbapénémases de type KPC et des métallob β -lactamases (MBL) (NDM, VIM, IMP) (figure 2).^{10,12} Les carbapénémases de type OXA-48 qui constituent le troisième groupe de carbapénémases n'hydrolysent pas ou très peu les céphalosporines de 3^e/4^e générations.¹³ Cependant, plus de 80% des souches exprimant OXA-48 co-expriment une BLSE (CTX-M) leur conférant une résistance associée aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations.¹⁴

Ces trois types de carbapénémases ont désormais une diffusion mondiale mais leur distribution géographique revêt certaines particularités. Les souches produisant KPC sont désormais très répandues en Amérique du Nord et du Sud, en Grèce, en Italie, en Chine et en Inde. Les souches exprimant une MBL sont très présentes en Asie avec notamment les souches exprimant NDM, tout particulièrement dans le sous-continent indien. Les souches exprimant des carbapénémases de type OXA-48 sont très répandues particulièrement dans les pays du pourtour méditerranéen sud (Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Egypte) et est (Turquie). Dans plusieurs pays européens, leur diffusion est maintenant observée en milieu communautaire (France notamment).^{10,13}

Les souches d'entérobactéries exprimant KPC restent en

très grande majorité des souches de *K. pneumoniae* isolées dans un contexte hospitalier. Les souches d'entérobactéries exprimant NDM ou OXA-48 sont essentiellement des souches de *K. pneumoniae* et *E. coli* communautaires et hospitalières. Ces différences de distribution de carbapénémases au sein des différentes espèces d'entérobactéries expliquent que le contrôle des souches produisant KPC puisse être théoriquement plus aisé.

Les carbapénémases identifiées chez *P. aeruginosa* sont surtout des MBL (VIM-2).¹⁵ Chez *A. baumannii*, les carbapénémases sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce (oxacillinases de types OXA-23, OXA-40, OXA-58).¹⁶ Cependant, l'émergence de souches de *A. baumannii* exprimant NDM-1 notamment en Afrique du Nord puis en Europe fait craindre leur dissémination en milieu hospitalier (difficultés de leur détection).¹⁷

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CARBAPÉNÉMASES EN SUISSE

L'émergence de ces carbapénémases en Suisse apparaît être décalée par rapport aux autres pays européens frontaliers. Ce fait résulte en partie d'une concentration plus limitée des patients à risque en Suisse. Le premier cas remonte à 2006 lorsqu'une souche de *Serratia mercersensis*, productrice de la carbapénémase SME-2 (très rarement identifiée dans le monde), a été isolée, à Lausanne, chez une patiente pour laquelle aucune notion de voyage à l'étranger n'avait été identifiée.¹⁸ Puis, l'isolement d'une souche de *K. pneumoniae* productrice de KPC-2 avait été rapporté à Neuchâtel chez une patiente qui avait été transférée d'un hôpital de Sicile.¹⁹ Ce sont ensuite quatre autres cas de *K. pneumoniae* produisant des enzymes KPC qui ont été identifiés en Suisse, chez des patients transférés d'Italie ou de Grèce.²⁰ Deux cas de patients colonisés en 2010 par des entérobactéries productrices de OXA-48 (*E. coli* et *K. pneumoniae*) ont été mis en évidence à Genève, sans que l'on dispose d'informations sur d'éventuels voyages à l'étranger.²¹ Plus récemment, plusieurs souches d'entérobactéries productrices de NDM-1 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) ont été identifiées chez trois patients hospitalisés à Genève.²² L'un de ces patients avait été préalablement hospitalisé en Inde, les deux autres étant d'origines pakistanaise et serbe. Enfin, le cas d'un patient colonisé par une souche de *Salmonella enterica* serovar Kentucky, productrice de OXA-48, a été rapporté récemment.²³ Ce patient avait été transféré de Libye et cette souche a été détectée dès son hospitalisation dans une clinique suisse. L'identification de souches productrices de carbapénémases acquises correspond donc quasi systématiquement à des cas importés et une récente étude incluant des écouvillons rectaux de patients communautaires, prélevés en 2012, a montré l'absence de souches productrices de carbapénémases, ce qui est plutôt rassurant.²⁴ Tout récemment, une épidémie de carbapénémases de type KPC a été rapportée à St-Gall, soulignant que la crainte d'épidémies d'infections nosocomiales à entérobactéries exprimant une carbapénémase peut devenir une réalité.²⁵

Il existe trois menaces principales pour le système de santé suisse, liées à la diffusion de ces souches exprimant une carbapénémase. Il s'agit des souches en milieu hospi-



Figure 2. *K. pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques produisant une carbapénémase de type NDM-1

Sensibilité uniquement à la colistine et à la fosfomycine.

TZP: pipéracilline-tazobactam; PIP: pipéracilline; TIC: ticarcilline; AMX: amoxicilline; ETP: ertapénème; TCC: ticarcilline/acide clavulanique; CAZ: ceftazidime; CF: cefalotine; FOX: céfoxitine; IMP: imipénème; AM: amoxicilline/acide clavulanique; CTX: céfotaxime; CXM: céfuroxime; MEM: méropénème; ATM: aztréonam; FEP: céfépime; CIP: ciprofloxacine; CS: colistine; NET: nétilmicine; RA: rifampicine; OFX: ofloxacine; TE: tétracycline; C: chloramphénicol; TM: tobramycine; NOR: norfloxacine; TGC: tigécycline; SXT: sulfaméthoxazole; AN: amikacine; FT: nitrofurantoiné; FOS: fosfomycine; CSS: sulfaméthoxazole/triméthoprime; GM: gentamicine.



talier de *K. pneumoniae* exprimant KPC en provenance de Grèce et d'Italie, de la diffusion de souches de *E. coli* exprimant OXA-48 en milieu communautaire, en provenance d'Afrique du Nord, et des souches hospitalières de *A. baumannii* exprimant NDM-1 provenant aussi d'Afrique du Nord.

IDENTIFICATION DES CARBAPÉNÉMASES

L'identification rapide des souches productrices de carbapénémases permet d'adapter au mieux la thérapeutique des patients infectés mais également de limiter leur diffusion tout particulièrement en milieu hospitalier en reconnaissant le plus rapidement possible les patients colonisés ou infectés.

La recherche de carbapénémases devrait être faite devant toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes chez les entérobactéries (CMI à l'ertapénème supérieure ou égale à 0,5 mg/l). Plusieurs techniques phénotypiques ont été proposées pour identifier la production de carbapénémases, et en particulier le test modifié de Hodge, technique peu spécifique et peu sensible, qui doit être abandonnée. Ces techniques nécessitent un délai d'obtention des résultats relativement long (48-72 heures), sont de sensibilité et de spécificité variables, et nécessitent du personnel addition-

nel. Les techniques moléculaires d'identification des gènes de carbapénémases ont des sensibilité et spécificité excellentes mais ont un coût très élevé, et nécessitent un personnel additionnel formé. Leurs résultats sont obtenus relativement tardivement.²⁶ De plus, ces techniques moléculaires ne permettent pas d'identifier une souche produisant un nouveau type de carbapénémase.

La technique de spectrométrie de masse (MALDI-TOF) permet, à partir d'une culture bactérienne, de mesurer la modification du spectre d'un carbapénème sous l'effet de la carbapénémase. Cette technique rapide nécessite néanmoins une mise au point délicate, du personnel entraîné, et de disposer d'un spectromètre de masse.

Le Carba NP test, test de diagnostic rapide, offre une solution optimale de détection de l'activité carbapénémase.²⁷ Ce test permet une détection de l'hydrolyse d'un carbapénème (imipénème) par une carbapénémase générant une acidification du milieu (modification d'un indicateur coloré) (figure 3). Le résultat de ce test est particulièrement rapide (moins d'une heure) et ne nécessite aucun matériel additionnel ni de personnel entraîné. Il est parfaitement sensible et spécifique (100%) et permet d'identifier tous types de carbapénémases. Le Carba NP test peut être réalisé à partir de souches isolées mais aussi de prélèvements cli-

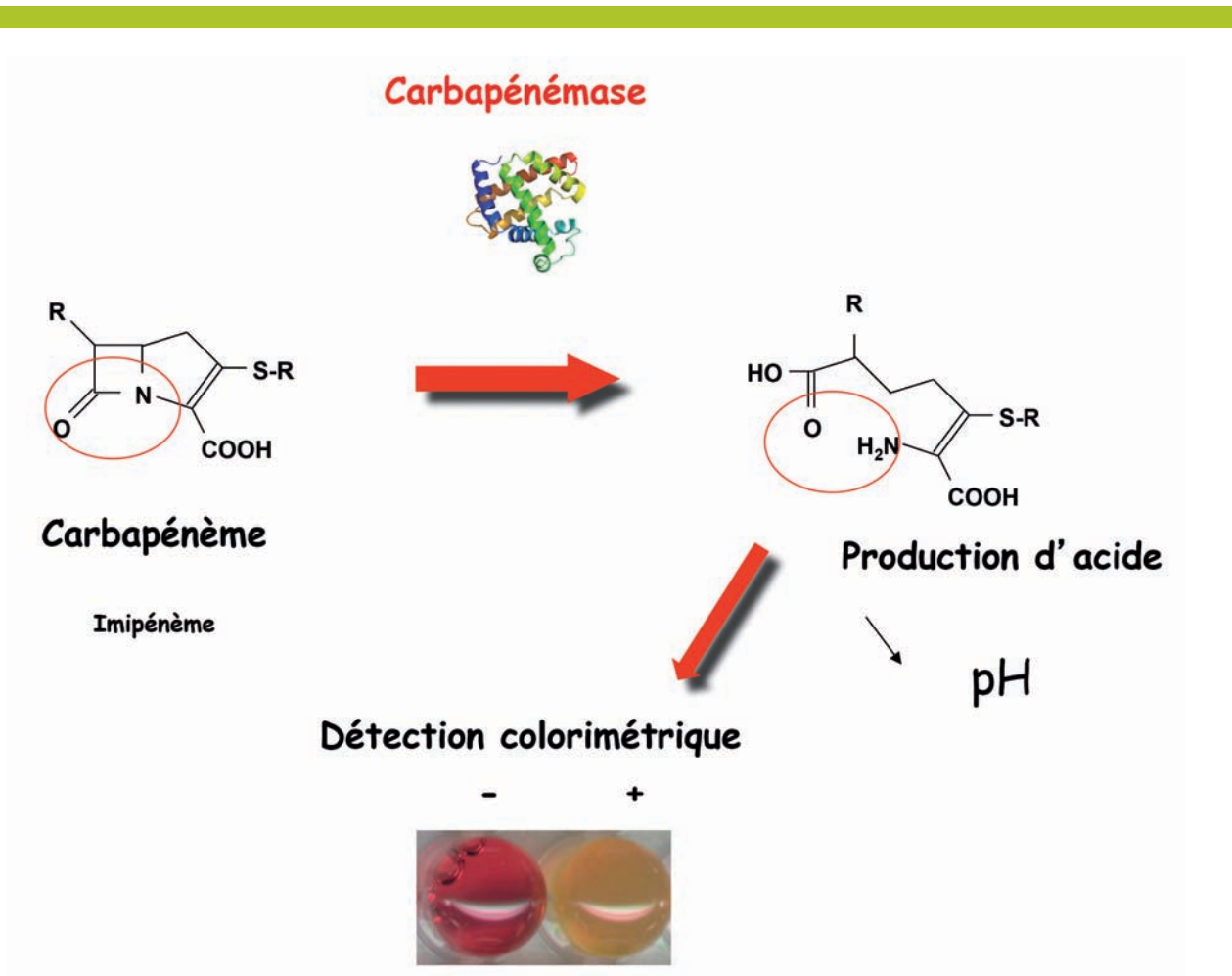


Figure 3. Principe du Carba NP test, test de diagnostic rapide de l'activité carbapénémase

niques (hémocultures ou urines). Plus d'une cinquantaine de laboratoires dans le monde (dont de nombreux centres de référence) utilisent désormais le Carba NP test et sa commercialisation est prévue fin 2014.

L'identification des patients colonisés par des souches ayant une diminution de sensibilité aux carbapénèmes (et non pas uniquement des producteurs de carbapénémases) repose sur l'utilisation de milieux de cultures sélectifs à base d'agar.²⁶ Plusieurs milieux chromogènes permettent de détecter des souches exprimant certaines carbapénémases: ChromID Carba et ChromID OXA-48 (bioMérieux), le Chrom-Agar KPC (CHROMAGAR), et le Brilliance CRE agar (OXOID). Aucun des milieux actuellement commercialisés ne permet de détecter tous les types de carbapénémases. Il y a nécessité d'associer au milieu ChromID OXA-48 (détection des souches exprimant OXA-48) l'un des trois autres milieux sélectifs. Seul le milieu sélectif SUPERCARBA possède l'avantage de pouvoir détecter tous les types de producteurs de carbapénémases,²⁸ mais il n'est pas commercialisé. La recherche de carbapénémases parmi les souches sélectionnées peut être faite par la suite en utilisant le Carba NP test. Dans le cadre de la gestion d'épidémies, on peut proposer de favoriser l'expression des souches productrices de carbapénémases en inoculant en parallèle 10 ml de bouillon de culture avec 5 µg d'ertapénème avant d'inoculer les milieux sélectifs. Ce dépistage systématique devrait s'adresser au moins aux patients à risque (réanimation, chirurgie lourde, immunodéprimés, greffés...) et ceux transférés d'un hôpital étranger ou ayant été hospitalisés dans l'année à l'étranger.

Aucun milieu de culture spécifique n'a été mis au point spécifiquement pour la recherche de souches de *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*, productrices de carbapénémases.

MULTIRÉSISTANCE AUX AMINOSIDES CHEZ LES BACTÉRIES GRAM NÉGATIF: LES MÉTHYLASES

L'acquisition de gènes codant des méthylases de l'ARN ribosomal 16S a été rapportée chez les entérobactéries, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*.²⁹ Ces enzymes font partie de la famille des protéines Rmt (RmtA à RmtH), ainsi que ArmA et NpmA. Ces enzymes méthylent l'ARN ribosomal 16S et rendent inactifs tous les aminosides à l'exception de la streptomycine, la spectinomycine et la néomycine. Il n'existe pas d'évaluation précise de la prévalence de ces mécanismes d'un point de vue international. Cependant, leur prévalence au sein des souches productrices de la carbapénémase NDM-1 est très élevée (75%).³⁰ En Suisse, les méthylases ArmA et RmtA ont été identifiées chez les souches de *E. coli*, *K. pneumoniae*, et *P. mirabilis* produisant NDM-1 mentionnées plus haut (cas importés).²² Du point de vue de leur détection, la multirésistance à tous les aminosides est évocatrice de la production de ce type d'enzyme. On observe souvent sur l'antibiogramme une zone dite «fantôme» autour du disque de certains aminosides comme l'amikacine ou la gentamicine, ce qui est fortement évocateur de la production de méthylases (figure 4). Les techniques de PCR permettent ensuite de confirmer la présence du gène codant cette méthylase.



Figure 4. *K. pneumoniae* exprimant une méthylase de type ArmA

Zones «fantômes observées» autour de certains aminosides. NA: acide nalidixique; CSS: sulfaméthoxazole/triméthoprim; SSS: sulfamides; SPT: spectinomycine; AN: amikacine; NET: nétilmicine; NEO: néomycine; CAZ: ceftazidime; TOB: tobramycine; GM: gentamicine; K: kanamycine; AMC: amoxicilline/acide clavulanique; APR: apramycine; FOR: fortimycine; TIC: ticarcilline; CTX: céfotaxime.

CONCLUSION

Le contrôle de la diffusion des souches multirésistantes nécessite un dépistage précoce avec des techniques de diagnostic rapide des patients infectés ou colonisés. Seule une telle stratégie d'identification peut permettre de limiter leur diffusion en isolant les patients porteurs. Retarder la diffusion de ces résistances aux antibiotiques en Suisse permettra de gagner du temps en attendant la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. ■

Les auteurs déclarent être les co-inventeurs des tests ESBL NDP et Carba NP test. Deux brevets internationaux ont été pris à ces effets au nom de INSERM Transfert, organisme de transfert de technologie et tutellaire de l'Unité INSERM 914, Paris, France.

Implications pratiques

- L'émergence de mécanismes de résistances aux antibiotiques à large spectre génère l'apparition de souches multirésistantes
- Ce problème de multirésistance antibiotique n'est plus seulement exclusivement hospitalier, mais devient également celui de la médecine de ville
- L'acquisition de carbapénémases entraîne une résistance à quasi toutes les β-lactamines dans la majorité des cas
- Le dépistage précoce et systématique des patients à risque, infectés ou simplement colonisés, est de première importance dans la stratégie de contrôle de la diffusion de cette multirésistance
- L'utilisation de techniques simples, peu onéreuses, rapides et fiables constitue actuellement le moyen d'action le plus adapté pour identifier et tenter de contrôler la dissémination de ces résistances antibiotiques



Bibliographie

- 1 Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014;44:51-6.
- 2 Lartigue MF, Zinsius C, Wenger A, et al. Extended-spectrum β -lactamases of the CTX-M type now in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2855-60.
- 3 * Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
- 4 Carrère A, Nordmann P. CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: A change in the epidemiology of ESBL. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59:e133-5.
- 5 * Pasricha J, Koessler T, Harbarth S, et al. Carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2:20.
- 6 Geser N, Stephan R, Korczak BM, et al. Molecular identification of extended-spectrum- β -lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1609-12.
- 7 ** Meier S, Weber R, Zbinden R, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: An increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40.
- 8 Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:141-60.
- 9 * Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2012;50:3016-22.
- 10 ** Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae; here is the storm! *Trends Mol Med* 2012;18:263-72.
- 11 Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: A state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:571-83.
- 12 Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, et al. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011;19:588-95.
- 13 * Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1597-606.
- 14 * Potron A, Poirel L, Rondinaud E, et al. Intercontinental spread of OXA-48 β -lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18.
- 15 Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: Molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501-12.
- 16 Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:24-38.
- 17 Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: A state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:571-83.
- 18 Poirel L, Wenger A, Bille J, et al. SME-2-producing *Serratia marcescens* isolate from Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2282-3.
- 19 Poirel L, Lienhard R, Potron A, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Switzerland. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:675-6.
- 20 Babouee B, Widmer AF, Dubuis O, et al. Emergence of four cases of KPC-2 and KPC-3-carrying *Klebsiella pneumoniae* introduced to Switzerland, 2009-10. *Euro Surveill* 2011;16.
- 21 Potron A, Schrenzel J, Poirel L, et al. Emergence of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in Switzerland. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:563-4.
- 22 Poirel L, Schrenzel J, Cherkaoui A, et al. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1730-3.
- 23 Seiffert SN, Perreten V, Johannes S, et al. OXA-48 Carbapenemase-producing *Salmonella enterica* Kentucky of ST198 in a patient transferred from Libya to Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; epub ahead of print.
- 24 Nüesch-Inderbinen M, Zurfluh K, Hächler H, et al. No evidence so far for the dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the community in Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2:23.
- 25 * Lemmenmeier E, Kohler P, Bruderer T, et al. First documented outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland: Infection control measures and clinical management. *Infection* 2014; epub ahead of print.
- 26 * Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:432-8.
- 27 ** Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1503-7.
- 28 * Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012;50:2761-6.
- 29 Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: An update. *Drug Resist Updat* 2012;15:133-48.
- 30 Berçot B, Poirel L, Nordmann P. Updated multiplex polymerase chain reaction for detection of 16S rRNA methylases: High prevalence among NDM-1 producers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:442-5.

* à lire

** à lire absolument