



## Mise à jour sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

Les staphylocoques sont responsables d'une multitude d'infections, notamment la cellulite, les furoncles, les abcès cutanés, les infections du champ opératoire, l'endocardite, l'ostéomyélite et la bactériémie. Un nombre croissant d'infections staphylococciques sont reliées aux progrès en médecine, dont l'utilisation de prothèses articulaires, d'immunosuppresseurs et de cathéters intraveineux à demeure. La méthicilline, une pénicilline semi-synthétique, a été introduite en 1961 en vue de contrer l'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline en milieu hospitalier. Malheureusement, on a décelé des souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) peu de temps après l'introduction de cet antibiotique et, à l'exception d'une période au début des années 1970, l'incidence des infections à SARM n'a cessé de croître depuis. Les infections à SARM associées aux soins de santé sont à l'origine d'un problème majeur, marqué au Canada par une première éclosion de cas rapportée à Toronto au début des années 1980<sup>1</sup>. L'augmentation rapide des souches de SARM d'origine communautaire (SARM-C) observée récemment a amplifié le fardeau des infections à SARM. Par conséquent, on accorde de plus en plus d'attention à la gravité et à la fréquence des infections causées par le SARM, dont les répercussions cliniques et économiques s'avèrent plus importantes que celles des infections à *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM). Ce bulletin passe en revue l'information récente sur la prévalence des infections à SARM au Canada et met l'accent sur certains renseignements nouveaux issus des dernières lignes directrices de pratique clinique de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) relativement au traitement des infections à SARM<sup>2</sup>.

### Le SARM d'origine communautaire (SARM-C) est-il différent du SARM d'origine hospitalière (SARM-H)?

Comme le SARM-C n'avait pas encore été reconnu comme une entité distincte, les premières études sur l'émergence et la prévalence du SARM ont été réalisées en milieu hospitalier. Toutefois, des études de surveillance effectuées au cours de la dernière décennie ont permis de distinguer les deux infections en fonction de leurs caractéristiques génétiques différentes ou de la présence ou de l'absence d'antécédents d'exposition du patient au système de soins de santé.

Les souches de SARM-H sont habituellement multirésistantes aux antibiotiques non bêta-lactamines et sont porteuses d'une cassette chromosomique mec staphylococcique (CCSmec) de type I, II ou III. En revanche, les souches de SARM-C, qui étaient initialement sensibles à la plupart des agents anti-staphylococciques, sont habituellement porteuses de cassettes mec plus petites de type IV ou V et, dans la plupart des cas, de déterminants génétiques de virulence distincts, notamment la leucocidine de Pantón-Valentine (PVL), une cytotoxine qui cause la destruction des globules blancs.

Bien que ces caractéristiques aient d'abord permis de distinguer le SARM-H du SARM-C, ces deux

catégories de SARM tendent de plus en plus à fusionner, depuis que le SARM-C a pénétré dans les établissements de soins de santé et qu'il démontre une résistance croissante à d'autres antibiotiques.

### Quel est le tableau épidémiologique canadien relativement au SARM-H et au SARM-C?

Au Canada, la majorité des infections et des colonisations à SARM continuent d'être associées à une quelconque exposition au système de soins de santé. Plusieurs programmes de surveillance ont fourni des données sur le SARM au Canada au cours des dernières années.

Le programme de surveillance pancanadien CANWARD, qui réunit 15 hôpitaux sentinelles répartis dans huit provinces, évalue la sensibilité antimicrobienne d'isolats cliniques prélevés chez des patients dans des cliniques, des services d'urgence, des unités médicales et chirurgicales et des unités de soins intensifs. Selon les données de 2009, *S. aureus* était le micro-organisme le plus fréquemment décelé dans les isolats issus du sang, de l'urine, des plaies et des voies respiratoires, et venait au deuxième rang des isolats provenant des hémocultures. Par ailleurs, 21 % des isolats globaux de *S. aureus* et 20 % des isolats de *S. aureus* dans les hémocultures étaient des souches de SARM-H (figure 1).

Morsure d'araignée



SARM



Illustrations gracieusement fournies par Scott Camazine

Le PCSIN (Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales) enregistre les taux d'infections à SARM depuis 1995. Quarante-sept hôpitaux sentinelles répartis dans neuf provinces fournissent des données sur tous les patients hospitalisés porteurs du SARM. On a observé une hausse constante de la fréquence de SARM dans tout le pays. Le PCSIN a rapporté une augmentation des infections et des colonisations à SARM de 0,65 cas/10 000 patient-jours en 1995 à 12,4 cas/10 000 patient-jours en 2009. Bien que les infections nosocomiales à SARM représentent près des deux tiers de tous les cas (8 cas/10 000 patient-jours en 2009) (figure 2)<sup>3</sup>, les infections communautaires à SARM ont augmenté au cours des cinq dernières années. Ainsi en 2009, près du tiers des nouveaux cas d'infections à SARM n'étaient pas reliés à une exposition récente au système de soins de santé.

En Ontario, le QMP-LS (*Quality Management Program-Laboratory Services*) surveille l'émergence d'une résistance chez les agents pathogènes en milieu hospitalier depuis 1996. En 2010, on a dépisté 21 002 patients colonisés ou infectés par le SARM en Ontario, soit une augmentation de 8 % par rapport à l'année précédente. Le pourcentage des infections à SARM (par opposition aux colonisations) était de 33 %. Les laboratoires ont été incapables de déterminer la source possible du SARM chez

55 % des patients. Quant aux autres patients, 41 % avaient probablement acquis le SARM dans un hôpital, 17 %, dans un centre de soins de longue durée et 42 %, dans la collectivité.

Les souches de SARM-C ont d'abord été observées dans des populations marginalisées aux États-Unis et, en règle générale, dans des conditions de contact physique étroit, de surpopulation et d'hygiène inadéquate. Au Canada, les éclosions de SARM-C ont été décrites dans des populations à risque, mais il y a eu aussi de nombreux rapports d'infection à SARM chez des personnes ne présentant aucun facteur de risque<sup>4</sup>.

Au Canada, l'augmentation des infections à SARM-C est principalement due à la souche épidémique canadienne SARM-C-10 (aux États-Unis, cette souche est appelée USA300). Entre 2007 et 2009, le programme CANWARD a évalué les caractéristiques démographiques, la sensibilité antimicrobienne et l'épidémiologie moléculaire du SARM-C et du SARM-H dans les hôpitaux canadiens. Parmi les 3589 souches de *S. aureus* qui ont été soumises à cette évaluation, 889 (24,8 %) étaient résistantes à la méthicilline; on a de plus identifié des génotypes de SARM-C et de SARM-H chez 224 (25,2 %) et 644 (72,4 %) de ces souches, respectivement. La prévalence des génotypes de SARM-C a augmenté de 19,5 % en 2007 à 31,9 % en 2009 ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.

### Quand doit-on amorcer le traitement des infections à SARM-C?

L'émergence du SARM-C a entraîné une hausse des consultations aux services d'urgence et des hospitalisations en raison d'une infection de la peau et des tissus mous (IPTM)<sup>6,7</sup>. Adam et ses collègues ont réalisé une étude auprès des patients atteints d'une IPTM à *S. aureus* qui se sont présentés à des services d'urgence à Toronto, entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 juin 2007<sup>8</sup>. Le SARM a été isolé chez 58 (19 %) des 299 patients admissibles. La souche SARM-C-10 a été identifiée dans 6 des 7 centres participant à l'étude et était présente dans 50 % de tous les cas d'infection à SARM. Les patients porteurs de SARM-C-10 étaient des sujets jeunes (âge médian : 34 ans vs 63 ans,  $p = 0,002$ ), moins susceptibles d'avoir des antécédents récents d'antibiothérapie (22 % vs 67 %,  $p = 0,046$ ) ou des facteurs de risque liés aux soins de santé (33 % vs 72 %,  $p = 0,097$ ) et plus sujets à présenter des facteurs de risque communautaires (56 % vs 6 %,  $p = 0,008$ ), comparativement aux patients porteurs d'autres souches de SARM.

L'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) a émis des lignes directrices relatives au traitement des infections à SARM en vue d'aider les cliniciens à choisir les meilleurs traitements pour les patients infectés tant par le SARM-H que le SARM-C. Le principal objectif de ces lignes directrices est de fournir des recommandations sur la prise en charge de certains des syndromes cliniques les plus fréquents, des infections de la peau et des tissus mous ainsi que des infections plus rares, mais plus graves, telles les bactériémies, les endocardites, les pneumonies ainsi que les infections des os et des articulations. Ces recommandations sont fondées sur les prévalences de SARM-H et de SARM-C rapportées aux É-U; les cliniciens canadiens doivent interpréter ces lignes directrices en se fondant sur la prévalence de SARM dans leur région. Les auteurs du document *Canadian Anti-infective Guidelines for Community-acquired Infections*, publié récemment, recommandent d'envisager un traitement empirique des infections à SARM dans les régions où le SARM

est fréquemment isolé (taux de *S. aureus* : > 10 % à 15 %) ou chez les patients ayant des antécédents d'antibiothérapie ou d'hospitalisation dans les 6 à 12 derniers mois.

Dans les cas où l'on soupçonne une infection à SARM-C, on peut consulter les lignes directrices de l'IDSA relatives au traitement des syndromes infectieux spécifiques.

### Quels antibiotiques peut-on utiliser pour traiter une infection à SARM?

La prise en charge des abcès et des furoncles non compliqués peut se résumer à pratiquer une incision et un drainage. L'utilisation d'antibiotiques ne semble pas améliorer les résultats. Cependant, on recommande une antibiothérapie lorsque l'abcès est associé à une maladie grave ou disséminée (p. ex., multiples foyers infectieux ou évolution rapide accompagnée d'une cellulite), lorsqu'il est difficile de procéder au drainage complet de l'abcès en raison de son emplacement ou que l'incision et le drainage se révèlent infructueux, lorsque les patients présentent des signes et des symptômes d'une maladie systémique ou d'une phlébite septique, ou encore, lorsque les patients sont fragilisés, immunodéprimés ou d'un âge extrême. Les antibiotiques oraux qui peuvent être utilisés comme traitement empirique des infections à SARM-C après l'incision et le drainage d'un abcès sont, entre autres, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), la doxycycline (orminocycline), la clindamycine et le linézolide. La rifampine, seule ou en association, n'est pas recommandée en raison du risque d'apparition d'une résistance.

Dans les régions où la prévalence de SARM est élevée, les patients en consultation externe qui sont atteints de cellulite suppurée peuvent recevoir un traitement empirique de 5 à 10 jours en attendant les résultats de la culture microbienne. Dans les cas d'érysipèle et de cellulite non suppurée, on recommande un traitement empirique contre les streptocoques bêta-hémolytiques.

Pour les patients hospitalisés atteints d'une IPTM compliquée, d'une bactériémie, d'une pneumonie, d'une endocardite, d'une infection du SNC, d'une infection des os et des articulations, ou d'une infection liée à un dispositif médical, l'administration de vancomycine (seule ou en association) par voie intraveineuse (i.v.) est l'antibiothérapie de préférence. L'administration par voie i.v. de daptomycine, de linézolide ou de clindamycine est une solution de rechange dans les cas d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ou d'infections des os et des articulations. Le linézolide et la clindamycine sont aussi des options dans les cas de pneumonie, alors que le linézolide ou l'association TMP-SMX peuvent être utilisés pour les infections du SNC, et la daptomycine, dans les cas de bactériémie ou d'endocardite sur valve naturelle.

Les recommandations thérapeutiques détaillées publiées dans les lignes directrices de pratique clinique de l'IDSA sont accessibles au : <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2011/01/04/cid.ciq146.full.pdf+html>

### Est-ce que l'échec du traitement par la vancomycine est préoccupant?

Les échecs cliniques ou microbiologiques surviennent dans un fort pourcentage d'infections invasives à SARM traitées par la vancomycine. Une bactériémie persistante est associée aux pires résultats cliniques. Les échecs du traitement par la

vancomycine ont été attribués à l'activité bactéricide lente du médicament, à l'émergence de souches ayant une sensibilité réduite à la vancomycine, à une virulence peut-être accrue du SARM-C, ainsi qu'à un débridement inadéquat ou au fait de ne pas retirer ou drainer le foyer infectieux (p. ex., ne pas retirer une prothèse infectée). Actuellement, aucun agent ou traitement de rechange ne s'est révélé supérieur à la vancomycine pour obtenir une guérison clinique ou des hémocultures négatives. Selon la plupart des experts, comme le délai médian avant l'éradication d'une bactériémie à SARM est de 7 à 9 jours, on devrait envisager une réévaluation du cas si la bactériémie persiste après environ 7 jours, afin de déterminer si un changement de traitement serait indiqué. Le moment seuil pour la réévaluation et le changement de traitement peut être plus précoce si l'état clinique du patient s'aggrave malgré un débridement adéquat et le retrait d'autres foyers infectieux, ou si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la vancomycine à l'égard de l'isolat de SARM est de 2 µg/mL, en particulier si le patient présente un état septique ou est gravement atteint. Le groupe d'experts de l'IDSA a recommandé de remplacer la vancomycine plutôt que de lui ajouter d'autres agents antimicrobiens.

### Comment les résultats des épreuves de sensibilité à la vancomycine peuvent-ils guider la stratégie thérapeutique?

L'émergence de souches de *Staphylococcus aureus* ayant une résistance intermédiaire ou totale à la vancomycine (SARIV et SARV) ainsi que de souches ayant une résistance hétérogène à la vancomycine (hSARIV) (phase qui précède l'émergence d'une résistance intermédiaire) vient compliquer le traitement par la vancomycine. Bien que de tels isolats soient relativement rares<sup>10</sup>, il n'en demeure pas moins qu'ils sont associés à des échecs du traitement par la vancomycine et à des résultats non satisfaisants. On s'inquiète aussi de la possibilité d'une « baisse progressive de la CMI », c'est-à-dire une diminution lente de la sensibilité de *S. aureus* à la vancomycine.

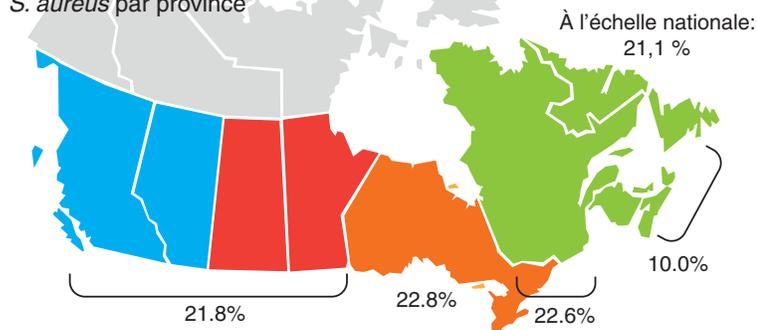
Cet état de fait a amené le CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) des É.-U. à abaisser le seuil de la CMI définissant les souches sensibles de ≤ 4 µg/mL à ≤ 2 µg/mL; désormais, les CMI de 4 à 8 µg/mL et celles > 16 µg/mL indiquent une résistance intermédiaire et totale, respectivement. En janvier 2011, l'EUCAST (*European Commission Antimicrobial Susceptibility Testing*) a également publié une révision des seuils cliniques; la CMI de la vancomycine est désormais ≤ 2 mg/L pour les souches sensibles et > 2 mg/L pour les souches résistantes. On a aussi souligné qu'une CMI de 2 mg/L situe les souches de *S. aureus* à la limite de la distribution des CMI pour le type sauvage et que la réponse clinique dans les cas d'infection par de telles souches pourrait être insatisfaisante. Le seuil correspondant à une résistance a été abaissé à 2 mg/L pour éviter de rapporter des isolats de *S. aureus* présentant une résistance intermédiaire aux glycopeptides (SAIG) comme étant des souches à résistance intermédiaire, puisque les infections graves à SAIG ne répondent pas au traitement par la vancomycine ou la téicoplanine, indépendamment de la dose<sup>11</sup>.

Malheureusement, il est encore difficile, voire impossible, de déceler par des tests de laboratoire les souches présentant une sensibilité réduite à la vancomycine qui renferment une petite sous-population de bactéries résistantes, en particulier dans les cas de hSARIV.

**Figure 1.** Prévalence du SARM selon le pourcentage des isolats totaux de *S. aureus* par province

### Étude CANWARD 2009 — SARM-H et SARM-C

Prévalence du SARM selon le pourcentage des isolats totaux de *S. aureus* par province



\*SARM/isolats totaux de *S. aureus* (232/1102) = 21,1 %  
Zhanell *et al.* Résultats de l'étude nationale CANWARD 2009. [www.can-r.ca](http://www.can-r.ca)

Plusieurs tests ont été proposés, notamment le E test par microdilution, le E test pour la détection de la résistance aux glycopeptides et le test en gélose Mueller-Hinton utilisant 5 mg/L de téicoplanine, mais on ne sait pas avec certitude lequel de ces tests permet le mieux de prédire si le patient va répondre au traitement. À cause de cette limitation, on ne recommande pas l'évaluation systématique de la sensibilité de hSARIV dans les laboratoires canadiens.

L'interprétation des résultats des CMI de la vancomycine est compliquée aussi par la variabilité considérable des résultats des CMI selon la méthode utilisée, et par le fait que la variabilité acceptable entre les méthodes est de  $\pm 1$  dilution double, ce qui rend difficile la distinction entre une CMI de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  et une CMI de 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Les systèmes automatisés utilisés dans la plupart des laboratoires comportent des biais. MicroScan et BD-Phoenix donnent des valeurs de CMI plus élevées que celles obtenues par la méthode de référence utilisant la microdilution

en milieu liquide. Par conséquent, certaines souches sensibles sont rapportées comme présentant une résistance intermédiaire. À l'inverse, les systèmes Sensititre et Vitek 2 ont tendance à sous-estimer la résistance et, de ce fait, peuvent ne pas identifier certaines souches à résistance intermédiaire.

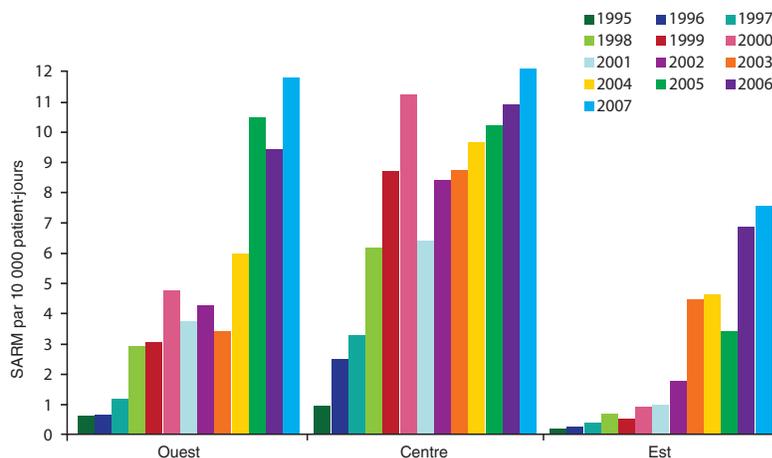
En raison de ces difficultés liées aux tests de laboratoire, les lignes directrices de l'IDSA relativement au SARM recommandent dans les cas où la CMI de la vancomycine est  $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  de se fonder sur la réponse clinique du patient pour déterminer si le traitement par la vancomycine doit être poursuivi, indépendamment de la CMI. En présence de réponses clinique et microbiologique à la vancomycine, on peut poursuivre le traitement en surveillant étroitement le patient. En l'absence de réponse clinique ou microbiologique à la vancomycine malgré un débridement adéquat et le retrait des autres foyers infectieux, on recommande un traitement de rechange à la vancomycine, indépendamment de la CMI.



### Références

- Low DE *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1981;7:249-50.
- Liu C *et al.* Clinical practice guidelines by the IDSA for the treatment of MRSA infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. Févr. 2011;52(3):285-92.
- Simor AE *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection in Canada: National Surveillance and Changing Epidemiology, 1995-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(4):348-356.
- Mulvey MR *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis*. Juin 2005;11(6):844-50.
- Nichol KA *et al.* Comparison of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Mars 2011; 69:320-325.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279:593-8.
- Liu C, Graber CJ, Karr M, *et al.* A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1637-46.
- Adam HJ *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence in skin and soft tissue infections at emergency departments in the Greater Toronto Area and associated risk factors. *Canadian Journal of Emergency Medicine* Sept. 2009;11(5):439-46.
- Pharmacist's Letter, février 2011, vol. 27, numéro 270202. [www.pharmacistsletter.com](http://www.pharmacistsletter.com)
- Simor AE *et al.* Antimicrobial susceptibilities of health care-associated and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from hospitalized patients in Canada, 1995 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother*. Mai 2010;54(5):2265-8.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, 5 janvier 2011; Accessible au [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/EUCAST\\_breakpoints\\_v1.3.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.3.pdf)

**Figure 2.** Incidence globale des infections à SARM au Canada par 10 000 patient-jours, par région, de 1995 à 2007 (Réf. 11)



### Introduction aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines utilisés dans le traitement des infections causées par des bactéries Gram négatif résistantes aux antibiotiques. Plusieurs carbapénèmes – des bêta-lactamases actives non seulement contre les pénicillines et les céphalosporines, mais aussi contre les carbapénèmes – sont apparues au cours de la dernière décennie. Ces enzymes sont habituellement situées sur un élément génétique mobile (p. ex., plasmide, transposon ou intégron). On les trouve surtout dans les entérobactéries, mais elles peuvent aussi être présentes dans la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et les espèces d'*Acinetobacter*. Bien que de nouvelles carbapénèmes se développent rarement, elles se propagent facilement, tout comme les bactéries qui les portent, et des éclosions de cas ont été rapportées dans les systèmes de soins de santé partout dans le monde. Comme ces enzymes se développent par pression de sélection des antibiotiques, la plupart des bactéries qui produisent des carbapénèmes sont résistantes non seulement aux bêta-lactamines, mais aussi à d'autres classes d'antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, les aminosides et l'association TMP-SMX. Bien souvent, les seuls antibiotiques auxquels les bactéries productrices de carbapénèmes sont sensibles sont la colistine et la tigécycline.

Les types les plus fréquents de carbapénèmes sont appelés KPC, NDM, VIM et OXA. La carbapénémase de type KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) est surtout présente dans les hôpitaux de la côte Est des États-Unis<sup>1-3</sup>, en Israël<sup>4</sup> et en Grèce<sup>5</sup>. Cependant, la transmission de bactéries porteuses de KPC a été rapportée dans les hôpitaux partout dans le monde, et plusieurs éclosions ont été signalées dans les hôpitaux ontariens<sup>6-8</sup>. Bien que la KPC soit particulièrement présente dans l'espèce *Klebsiella pneumoniae*, elle s'est toutefois propagée à d'autres entérobactéries par transmission plasmidique, et des proliférations clonales et plasmidiques ont été signalées<sup>9,10</sup>.

Les plasmides producteurs de NDM (*New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase*) sont largement présentes dans les entérobactéries signalées dans les hôpitaux et les collectivités du sous-continent indien<sup>11</sup>. De nombreux pays ont rapporté des cas importés du sous-continent indien, et des cas de transmission

ont été décrits dans plusieurs pays<sup>12-13</sup>. À ce jour, plus de 20 patients porteurs de bactéries productrices de NDM ont été identifiés dans les hôpitaux ontariens, y compris des cas d'infections acquises en Ontario<sup>14</sup>. La plupart des éclosons comportaient de multiples espèces bactériennes, la prolifération des plasmides porteurs de la NDM étant très fréquente.

Les bactéries productrices de VIM (*Verona integrin encoded metallo-β-lactamase*) ont été rapportées surtout en Grèce et dans les pays d'Extrême-Orient (p. ex., Japon, Taïwan, Chine). Leur présence a été décrite non seulement chez les entérobactéries, mais aussi chez *Pseudomonas aeruginosa* et des espèces d'*Acinetobacter*. Les bactéries productrices d'OXA ont été signalées surtout en France et en Turquie, et ces dernières constituent un défi considérable car elles sont particulièrement difficiles à déceler en laboratoire.

Comme les ERC sont résistantes à toutes les pénicillines, aux céphalosporines, aux carbapénèmes et à d'autres classes d'antimicrobiens, le traitement des infections à ERC est difficile et exige l'utilisation d'antibiotiques associés à des taux élevés d'effets indésirables graves (p. ex., colistine, chloramphénicol). Plusieurs études ont montré que les infections par des bactéries productrices de carbapénèmes entraînent des issues beaucoup plus défavorables que les infections par des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), et ce, malgré un traitement rigoureux<sup>15</sup>. Le taux de mortalité dans les cas d'infection grave peut atteindre 50 %<sup>16</sup>. Des données récentes sur la pharmacocinétique de la colistine suggèrent que le seuil approprié de la CMI de cet agent correspondant à une sensibilité microbienne est de 1 µg/mL; autrement dit, de nombreux isolats d'ERC actuellement considérés comme sensibles à la colistine sont, en fait, résistants à cet antibiotique<sup>17</sup>.

Au Canada, le principal facteur de risque d'infection à ERC est l'accès aux soins dans les établissements de soins de santé où les ERC sont à l'état endémique ou épidémique. Cette situation prévaut dans les hôpitaux de la côte Est des États-Unis, en particulier à New York (KPC), mais également en Grèce (KPC ou VIM), en Israël (KPC) et dans le sous-continent indien (NDM-1). Toutefois, les éclosons d'ERC sont de plus en plus fréquentes dans les hôpitaux du monde entier, y compris au Canada.

En raison de l'émergence rapide des carbapénémases, les laboratoires canadiens devraient rechercher leur présence dans tous les isolats d'entérobactéries. On devrait déterminer les valeurs des CMI de l'ertapénème et/ou du méropénème pour tous ces isolats<sup>18</sup>. Le *Clinical and Laboratory Standards Institute* a publié récemment les nouveaux seuils de détermination de la sensibilité pour ces agents (≤ 0,25 µg/mL pour l'ertapénème et ≤ 1 µg/mL pour le méropénème). On devrait soupçonner la présence de carbapénémases dans les isolats présentant une résistance intermédiaire ou totale selon ces seuils et procéder à une détection phénotypique à l'aide d'inhibiteurs<sup>19</sup> ou effectuer une PCR, ou encore, diriger ces isolats vers un laboratoire de référence en vue d'obtenir une confirmation.

Les recommandations relatives au contrôle des infections exigent que les laboratoires puissent effectuer le dépistage des patients présentant un risque de colonisation par des ERC<sup>18,20,21</sup>. Un échantillon prélevé par écouvillonnage rectal est le matériel recommandé pour ce dépistage, mais les échantillons de selles sont aussi acceptables. Aucun milieu sélectif contenant un carbapénème ne permet de déceler de façon fiable tous les différents types d'ERC. Par conséquent, pour obtenir des résultats fiables, les échantillons en vue du dépistage

d'ERC doivent être ensemencés dans des milieux sélectifs aux entérobactéries productrices de BLSE (ne pas utiliser de géloses chromogènes contenant des BLSE car elles peuvent inhiber les ERC qui produisent aussi l'AMPc). On doit effectuer un test de diffusion en gélose Mueller-Hinton utilisant des disques de méropénème pour toute entérobactérie croissant en milieu de dépistage des BLSE; pour les isolats dont le diamètre de la zone de diffusion est ≤ 25 mm (seuil épidémiologique pour *E. coli* selon l'EUCAST), on doit procéder à une détection phénotypique à l'aide d'une méthode d'inhibition (p. ex., trousses de confirmation KCP+MBL Pro-Lab avec comprimés diagnostiques Rosco) et/ou utiliser une méthode moléculaire spécifique aux carbapénémases.

La prise en charge des cas de colonisation ou d'infection par des ERC requiert des précautions additionnelles, notamment : chambre individuelle, précautions contre la transmission par contact pour toute personne entrant dans la chambre, nettoyage plus rigoureux de l'environnement et de l'équipement et affectation de l'équipement mobile au patient pendant toute la durée de son séjour<sup>18,20,21</sup>. Le contrôle de la transmission des ERC exige l'observance stricte des mesures de précaution et de nettoyage; la prise en charge des éclosons de cas a souvent nécessité le regroupement absolu des patients et du personnel<sup>22</sup>.

En résumé, les ERC constitueront un défi de taille pour les laboratoires de microbiologie, les programmes de contrôle des infections et les spécialistes des maladies infectieuses au Canada au cours des prochaines années. Tous devront coordonner leurs efforts pour optimiser la prévention en vue de protéger les patients le mieux possible.

## Références

1. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. Avril 2001; 45(4):1151-61.
2. Srinivasan A, Patel JB. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms: an ounce of prevention really is worth a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Déc. 2008;29(12):1107-9.
3. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 27 juin 2005;165(12):1430-5.
4. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. Août 2007;51(8):3026-9.
5. Cuzon G, Naas T, Demachy MC, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolate from Greece. *Antimicrob Agents Chemother*. Février 2008;52(2):796-7.
6. Toye B, Kraiden S, Fuksa M, Low DE, Pillai DR. Carbapenem resistance in Canada. *CMAJ*. 2009 Jun 9;180(12):1225-6.
7. Pillai DR, Melano R, Rawte P, Lo S, Tijet N, Fuksa M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, Canada. *Emerg Infect Dis*. Mai 2009;15(5):827-9.
8. Goldfarb D, Harvey SB, Jessamine K, Jessamine P, Toye B, Desjardins M. Detection of plasmid-mediated KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: evidence of intrahospital transmission. *J Clin Microbiol*. Juin 2009;47(6):1920-2.
9. Urban C, Bradford PA, Tuckman M, Segal-Maurer S, Wehbeh W, Grenner L, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase beta-lactamases associated with long-term care facilities. *Clin Infect Dis*. 1er juin 2008;46(11):e127-30.
10. Matoseje LF, Boyd DA, Willey BM, Prayitno N, Kreiswirth N, Gelosia A, et al. Plasmid comparison and molecular analysis of *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaKPC from New York City and Toronto. *J Antimicrob Chemother*. 15 mars 2011.

11. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. Mai 2011;11(5):355-62.
12. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. Sept. 2010;10(9):597-602.
13. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 15 juin 2010;59(24):750.
14. Tijet N, Alexander DC, Richardson D, Lastovetska O, Low DE, Patel SN, et al. New Delhi metallo-beta-lactamase, Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis*. Février 2011;17(2):306-7.
15. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 1er février 2011. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x. [Publication électronique ayant précédé l'impression].
16. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Déc. 2008;29(12):1099-106.
17. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Juillet 2011;55(7):3284-94.
18. Agence de santé publique du Canada. Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans tous les établissements de soins de santé [consulté le 20 novembre 2010]; accessible en ligne au : <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ipcm-mpci/ipcm-mpci-fra.php>.
19. Seah C, Low DE, Patel SN, Melano RG. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae.

*J Clin Microbiol*. Mai 2011;49(5):1965-9. Publication électronique le 23 mars 2011. PubMed PMID: 21430097.

20. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. Février 2010;16(2):102-11.
21. Manuel des meilleures pratiques du Comité consultatif provincial des maladies infectieuses (CCPMI), Annexe A : Dépistage, analyse et surveillance des organismes antibiorésistants (OA). Mise à jour : novembre 2011. Accessible en ligne au : [www.oahpp.ca/resources/pidac-knowledge/best-practice-manuals/screening-testing-and-surveillance-for-antibiotic-resistant-organisms-aros.html](http://www.oahpp.ca/resources/pidac-knowledge/best-practice-manuals/screening-testing-and-surveillance-for-antibiotic-resistant-organisms-aros.html).
22. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y, and the Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(7):848-855.

**TIBDN** TORONTO INVASIVE BACTERIAL DISEASES NETWORK

Rédaction : Karen Green, IA, M. Sc.  
Toronto Invasive Bacterial Diseases Network  
Mount Sinai Hospital, Toronto (Ontario) M5G 1X5  
Tél. : 416-586-5105; courriel : [kgreen@mtsinai.on.ca](mailto:kgreen@mtsinai.on.ca)

Ce bulletin est publié par le TIBDN (Toronto Invasive Bacterial Diseases Network), une association des laboratoires de microbiologie, des praticiens en prévention des infections et des responsables de la santé publique desservant le Grand Toronto et les régions de Peel, York, Durham, Simcoe, Hamilton et Halton. Pour consulter la copie électronique de ce bulletin, veuillez visiter notre site Web à l'adresse suivante : [microbiology.mtsinai.on.ca/tibdn](http://microbiology.mtsinai.on.ca/tibdn).

 **SUNOVION**  
Healthy bodies, healthy lives

Ce bulletin a été produit avec la généreuse commandite de Sunovion Pharmaceuticals Inc.