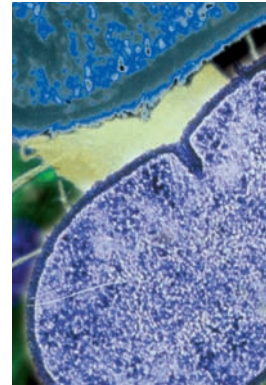


Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif

Patrice Nordmann

Les espèces de bacilles à Gram négatif les plus importantes en clinique demeurent les entérobactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Les carbapénèmes sont les β -lactamines souvent utilisées en dernier recours dans le traitement des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants. Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes peut résulter de mécanismes combinés associant des β -lactamases ayant une très faible activité de carbapénémase et une diminution de perméabilité de la membrane externe, ou de la présence de véritables carbapénémases. Ces dernières peuvent être de type KPC, de type métallo-enzymes (VIM, IMP, etc.), ou encore de type oxacillinase, OXA-48 étant l'une des dernières carbapénémases décrites chez les entérobactéries. Citons également très récemment l'inquiétante émergence de la métallo- β -lactamase NDM-1. Toutes ces β -lactamases sont de détection difficile et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasses thérapeutiques. Chez *P. aeruginosa*, la modification de la protéine de membrane externe OprD reste le mécanisme le plus fréquent de résistance à l'imipénème. De nombreuses carbapénémases ont été décrites chez *P. aeruginosa*, de type KPC, GES et métallo- β -lactamases. Ces enzymes sont présentes dans des souches multirésistantes, nosocomiales et épidémiques. Chez *A. baumannii*, des enzymes de type KPC et des métallo- β -lactamases ont été identifiées, mais chez cette bactérie, la résistance aux carbapénèmes est le fait essentiellement d'oxacillinases spécifiques. De nouvelles carbapénémases sont identifiées constamment dans le monde, témoins d'échanges de gènes de résistance entre entérobactéries, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. ◀



Service de bactériologie-virologie, hôpital de Bicêtre et unité Inserm U914, 78, rue du général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France. nordmann.patrice@bct.aphp.fr

Introduction

Les carbapénèmes (voir *Glossaire*) demeurent les β -lactamines dont le spectre d'activité est le plus large. Elles sont utilisées pour traiter de nombreuses infections nosocomiales, en particulier celles liées aux espèces de bacilles à Gram négatif les plus fréquentes que sont les entérobactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

L'activité de ces carbapénèmes est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration à travers la paroi externe des bacilles à Gram négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises, y compris les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de type TEM¹, SHV², CTX-M³ et les céphalosporinases codées par des gènes chromosomiques ou des gènes plasmidiques (voir *Glossaire*). L'émergence de la résistance aux carbapénèmes (imipénème, méropénème, doripénème, ertapénème) est l'un des problèmes les plus importants posé par la résistance aux antibiotiques car il existe peu d'alternatives thérapeutiques possibles.

Cette résistance aux carbapénèmes a été rapportée dans les années 1990. Elle était alors extrêmement limitée géographiquement, essentiellement au Japon, et due à un type particulier de carbapénémases (enzymes ayant une forte activité d'hydrolyse des carbapénèmes) : les

¹ TEM, de Temoneria, le nom du patient.

² SHV : sulfhydryl variable.

³ CTX-M : céfotaximase-Munich.

GLOSSAIRE

Les β -lactamines sont une large classe d'antibiotiques qui contiennent un noyau β -lactame dans leur structure moléculaire. Elles incluent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines (dont les céfamycines et la ceftazidime), les monobactames (dont l'aztréonam), les carbapénèmes et les inhibiteurs de la β -lactamase.

Les β -lactamases sont des enzymes qui hydrolysent les β -lactamines et peuvent conférer une résistance à la plupart des β -lactamines.

BLSE : β -lactamases à spectre étendu (ex : types TEM, CTX-M, etc.)

Les carbapénèmes « utilisés aujourd'hui sont des antibiotiques qui dérivent de la thiénamycine, molécule isolée en 1979 à partir d'actinomyètes. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence d'atomes de soufre dans le cycle » (reproduit de [37]). Plusieurs de ces molécules sont citées dans le texte : imipénème (N-formimidoyl thiénamycine), méropénème, doripénème, ertapénème.

Les carbapénémases des entérobactéries appartiennent aux quatre classes de β -lactamases (classes A, B, C, D de la classification de Ambler). Les β -lactamases peuvent être de type :

- BLSE de classe A ayant une activité de carbapénémase (reproduit de P. Nordmann, <http://www.microbe-edu.org/mecanisme/conference/carbapen.pdf>) :

- codées par le chromosome (appelées carbapénémases chromosomiques) : NmcA : *Enterobacter cloacae* ; IMI-1 : *Enterobacter cloacae* ; Sme-1,-2, -3 : *Serratia marcescens* ; SFC-1 : *Serratia fonticola* ; SHV : *Klebsiella pneumoniae* ;

- codées par un plasmide (appelées carbapénémases plasmidiques) : GES-1 à -6 : *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *E. cloacae* ; IMI-2,-3 : *Enterobacter asburiae*, *E. cloacae* ; KPC-1 à -4 : *K. pneumoniae* carbapénémase, *E. coli*, *E. cloacae*, *Salmonella*.

- Classe B : MBL, métallo- β -lactamase ; IMP, VIM, GIM, AIM sont des métallo- β -lactamases.

- NDM-1 : *New Delhi* métallo- β -lactamase

- Classe C : plus rares, dérivées des céphalosporinases naturelles.

- Classe D : OXA : oxacillinases dont celles spécifiques de *A. baumannii* (OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143) et OXA-48 chez les entérobactéries.

Les céphalosporines ont été initialement isolées en 1948 de cultures de *Cephalosporium acremonium*. Le noyau de céphalosporine, l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA), est dérivé de la céphalosporine C, et est proche du noyau pénicilline, l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA). Les modifications des chaînes latérales de 7-ACA ont conduit au développement d'antibiotiques utiles, et le premier dérivé céphalothin (céfalotine) a été commercialisé par Eli Lilly en 1964.

Les céphalosporinases sont chromosomiques ou plasmidiques. Les gènes de céphalosporinases sont de nature variable (*CMY-2*, *DHA-1*, etc.)

Les porines « sont des protéines transmembranaires formant des pores ou canaux protéiques permettant l'entrée de petits solutés hydrophiles » (reproduit de [38]). La modification, des déficits quantitatifs ou qualitatifs, ou la perte de porines sont des mécanismes de résistance aux carbapénèmes (ex. pour la porine D2 ; les porines de type OmpC et OmpF ; modifications de OmpK 35/36 chez *K. pneumoniae*, OmpF et OmpC chez *E. coli*, OmpD chez *Salmonella typhimurium* ; modification de l'expression de la porine OprD ; porine CarO et protéine de 43kDa (OprD-like)

Système AdeABC : pompe assurant un efflux de molécules hors de la cellule, identifiée dans une souche MDR (*multidrug resistant*) de *A. baumannii*.

métallo- β -lactamases de type IMP [1]. Puis, progressivement, l'impact clinique et la diversité des carbapénémases se sont accrus considérablement pour devenir significatifs au milieu des années 2000, en particulier chez les entérobactéries. Elles constituent désormais une préoccupation majeure de santé publique. Globalement, la résistance aux carbapénèmes des bacilles à Gram négatif s'explique par deux grands mécanismes : (1) l'expression de carbapénémases, et (2) l'association de déficits quantitatifs ou qualitatifs de porines [38] qui permettent le passage transmembranaire de carbapénèmes - voire la surexpression de systèmes d'efflux - et d'une surexpression de β -lactamases qui ont une très faible activité intrinsèque de carbapénémase.

L'émergence de résistances aux carbapénèmes est particulièrement notable chez les espèces de bacilles à Gram négatif qui ont naturellement des coefficients de diffusion transmembranaire aux β -lactamines relativement bas comme *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Cette résistance reste beaucoup plus fréquente en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire.

Entérobactéries

Les carbapénèmes sont essentiellement prescrites dans le traitement des infections à entérobactéries dont l'origine est nosocomiale et,

plus rarement, communautaire. Certaines publications montrent l'extension de cette résistance chez les entérobactéries : elle ne demeure plus restreinte à certaines régions du monde et elle touche désormais des espèces qui peuvent être typiquement communautaires comme l'est *E. coli* [2-6].

Imperméabilité membranaire et expression de β -lactamases

La résistance aux carbapénèmes des entérobactéries a d'abord été décrite chez des espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement des céphalosporinases. La surexpression de ces céphalosporinases chromosomiques, associée à une modification de perméabilité de la membrane externe, a été à l'origine, par exemple, de la résistance aux carbapénèmes (et autres β -lactamines) que l'on avait observée chez *Enterobacter* sp. (environ 1 % des souches) associée à une modification des porines de type OmpC et OmpF [7]. Des mécanismes de résistance similaires ont été décrits chez *Serratia* sp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*. Ces résistances aux carbapénèmes associant l'expression de

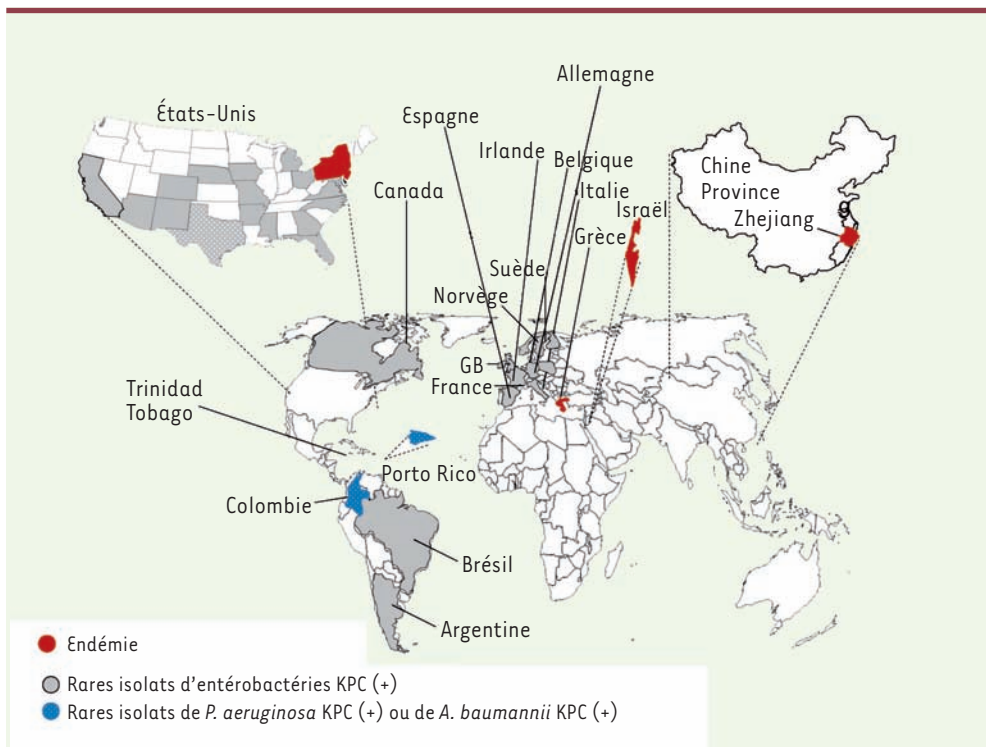


Figure 1. Distribution internationale de la carbapénémase de type KPC. Situation au 1^{er} avril 2010 (adapté de P. Nordmann et al. [3]).

céphalosporinases et une diminution de perméabilité ont été observées chez des espèces d'entérobactéries qui, elles, n'expriment pas naturellement de céphalosporinases comme *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Salmonella* spp, mais qui expriment des céphalosporinases plasmidiques. Les modifications de porines qui ont été identifiées sont de nature variable et touchent OmpK 35/36 chez *K. pneumoniae*, OmpF et OmpC chez *E. coli*, OmpD chez *Salmonella typhimurium*. Dans ces cas, les souches d'entérobactéries sont nosocomiales ou communautaires et les gènes de céphalosporinases sont variables (*CMY-2*, *DHA-1*, etc.) [7-9]. Ces gènes plasmidiques de céphalosporinases proviennent d'entérobactéries diverses : *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Aeromonas* sp., etc. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont assez variables, ces résistances concernant plus l'ertapénème que l'imipénème ou le méropénème. À la différence des mécanismes de résistance qui associent imperméabilité membranaire et surexpression de céphalosporinases chromosomiques, ces résistances associant céphalosporinases plasmidiques et imperméabilité s'observent chez des souches qui sont également résistantes à d'autres antibiotiques (aminosides, tétracycline, sulfamides, etc.) du fait même de la colocalisation plasmidique de ces gènes de résistance [7]. Plusieurs études font état de l'émergence de ces souches résistantes (ou ayant une sensibilité diminuée) aux carbapénèmes après traitement par ces antibiotiques [7, 9, 10]. De façon très similaire, l'association de β -lactamases de type BLSE (TEM, SHV, CTX-M, etc.) et d'une diminution de perméabilité de la membrane externe peut être la source d'une résistance aux carbapénèmes dans toute espèce d'entérobactéries qui exprime ces BLSE plasmidiques : *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *Salmonella* sp., *Enterobacter*, etc. [7, 10]. La crainte du développement de ces mécanismes de résistance résulte de l'extension mondiale de l'endémie de souches d'*E. coli*

exprimant des β -lactamases CTX-M. Ces souches, à leur tour, favoriseraient la prescription, en milieu communautaire, de carbapénèmes, bien qu'actuellement, en France, cette prescription reste d'usage hospitalier. Plusieurs études suggèrent cependant que ces souches résistantes aux carbapénèmes et présentant une modification importante de porines seraient relativement instables [7]. En effet, une modification de ces porines de membrane entraînerait une diminution de la croissance bactérienne liée à une moindre utilisation de substrats. Le mécanisme de résistance aux carbapénèmes lié à l'expression d'une carbapénémase est plus stable et plus important d'un point de vue clinique.

Expression de carbapénémases

Données moléculaires

Les carbapénémases des entérobactéries appartiennent aux quatre classes de β -lactamases (classes A, B, C, D de la classification de Ambler⁴) [4, 5]. Les plus importantes cliniquement sont, actuellement, les β -lactamases de type KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), IMP/VIM⁵ et OXA-48 chez les entérobactéries (voir Glossaire).

⁴ La classification des β -lactamases par Ambler est fondée sur l'homologie de séquence des acides aminés. La classification d'Ambler divise les β -lactamases en quatre groupes (de A à D).

⁵ VIM : Verona imipénémase.

	CMI (mg/l)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Entérobactérie KPC	0,5 ; > 64	1 ; 64	0,5 ; > 64
Entérobactérie MBL	0,5 ; > 64	0,25 ; > 64	0,5 ; > 32
Entérobactéries OXA-48	1 ; > 64	0,5 ; 64	4 ; > 64
<i>P. aeruginosa</i> MBL	2 ; > 64	2 ; > 64	-
<i>P. aeruginosa</i> KPC	> 64	> 64	-
<i>A. baumannii</i> MBL	2 ; > 64	2 ; > 64	-
<i>A. baumannii</i> OXA	1 ; > 64	1 ; > 64	-
<i>A. baumannii</i> KPC	> 32	> 32	-

Tableau I. Variabilité de la résistance aux carbapénèmes des souches cliniques de bacilles à Gram négatif exprimant une carbapénémase acquise. CMI : concentration minimale inhibitrice ; KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase ; MBL : métallo- β -lactamase ; OXA : oxacillines de types OXA-23, OXA-40, OXA-58 et OXA-143.

Parmi les carbapénèmes de classe A, plusieurs études avaient rapporté que des souches d'entérobactéries, le plus souvent de l'environnement (*Serratia*, *Enterobacter*), produisaient des β -lactamases dont l'activité était inhibée par l'acide clavulanique et qui hydrolysaient, à des degrés divers, toutes les β -lactamines. Les gènes codant ces enzymes étaient chromosomiques et régulés, ou plasmidiques. Il s'agissait de souches d'entérobactéries exprimant NmCA, Sme-1, Sme-2/Sme-3, IMI-1/IMI-2, ou SFC-1 [4, 5]. Ces souches sont rares et n'ont pas de diffusion clinique importante actuellement, bien que, par exemple, *E. asburiae*, qui exprime une β -lactamase IMI-1, ait été identifiée dans de très nombreuses rivières américaines [4]. Certaines autres carbapénèmes, des β -lactamases de type GES⁶, ont été identifiées chez *K. pneumoniae* et *E. coli* [4, 5]. Ces enzymes GES-4, GES-5 et GES-6 hydrolysent les carbapénèmes relativement faiblement. Il s'agit de véritables BLSE analogues à la BLSE GES-1, dont elles ne diffèrent que par de simples changements ponctuels d'acides aminés.

Les carbapénèmes de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, sont les carbapénèmes de type KPC (KPC-2 à KPC-8) [3]. La première souche exprimant KPC (KPC-2) fut une souche de *K. pneumoniae*, identifiée en 1996 en Caroline du Nord aux États-Unis. KPC-2 hydrolyse toutes les β -lactamines bien que les céfamycines et la ceftazidime soient de mauvais substrats. Son activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique. En l'absence de mécanismes associés de résistance aux carbapénèmes, elle confère des degrés variables de résistance à ces antibiotiques (Tableau I). Mais, dans la plupart des souches cliniques, une modification de perméabilité de la membrane externe lui est associée, expliquant que de hauts niveaux de résistance aux carbapénèmes soient observés. KPC-2 a été identifiée essentiellement chez *K. pneumoniae* et, dans une moindre mesure,

chez *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. [3]. Aucune donnée n'explique la diffusion préférentielle de cette carbapénémase chez *K. pneumoniae* en milieu hospitalier. Après l'identification des premières souches sur la côte est des États-Unis, d'autres souches d'entérobactéries productrices de KPC ont été fréquemment rapportées dans la plupart des États des États-Unis, avec une forte prévalence dans l'État de New-York. Dans certains cas, 30 % des souches de *K. pneumoniae* exprimaient une BLSE de type KPC (+) [3]. Puis, ces souches ont été beaucoup décrites en Israël et en Grèce où elles semblent être maintenant endémiques (Figure 1). Elles ont ensuite été rapportées dans la plupart des pays européens de façon sporadique, au Canada, en Amérique du Sud et en Chine (Figure 1) [3]. En France,

une dizaine de souches d'entérobactéries KPC (+) ont été identifiées. Dans tous les cas, il s'agit de souches de *K. pneumoniae* exprimant KPC-2 qui sont présentes chez des patients ayant été hospitalisés au préalable en Grèce et aux États-Unis. Une épidémie de telles souches de *K. pneumoniae* a été identifiée récemment dans plusieurs hôpitaux parisiens et a été rapidement circonscrite (*P. Nordmann, données personnelles*). Ces souches de *K. pneumoniae* KPC (+) ont habituellement un même fond génétique, ST-238 et proviendraient d'un même clone [3]. Cependant, une comparaison récente des souches de *K. pneumoniae* exprimant une même enzyme KPC-2 montre une variabilité à partir de ce fond génétique et une variabilité des plasmides possédant ce même gène. Ce résultat suggère l'émergence de plusieurs clones à l'origine de cette épidémie de résistance. Une analyse moléculaire des structures génétiques associées à ces gènes *KPC* montre qu'ils sont associés à des transposons de même nature de type Tn3 [3]. La mobilité de ces structures contribuerait à la diffusion de ces gènes de carbapénèmes.

Données cliniques et évolution des entérobactéries de type KPC

D'un point de vue clinique, les infections associées à ces souches d'entérobactéries associées sont sans grandes particularités en ce qui concerne leur nature ou leur terrain de survenue [3, 11, 12]. Cependant, la mortalité liée à ces infections à *K. pneumoniae* de type KPC est élevée car la multirésistance des souches explique le manque d'efficacité des traitements empiriques de

⁶ GES : Guyana-extended spectrum β -lactamases.

L'inquiétante émergence de la métallo- β -lactamase NDM-1

La métallo- β -lactamase NDM-1 (*New Delhi* métallo- β -lactamase) a été identifiée tout d'abord en Suède dans deux souches chez un patient d'origine indienne au début de l'année 2008 [22]. Ce patient avait été hospitalisé peu de temps auparavant à New Delhi à la fin de l'année 2007. La première souche NDM-1 fut une souche de *K. pneumoniae* isolée d'un prélèvement urinaire, ce même patient étant également porteur d'une souche d'*E. coli* NDM-1 au niveau de sa flore fécale [22]. Les deux souches étaient multirésistantes aux principaux antibiotiques (β -lactamines, aminosides, etc.). Une analyse génétique montrait une localisation plasmidique du gène de résistance *bla*NDM-1 facilement transférable codant pour une β -lactamase structuellement très différente des métallo- β -lactamases connues, mais partageant avec celles-ci les mêmes fonctions d'hydrolyse de toutes les β -lactamines, sauf l'aztréonam. Par la suite, une étude approfondie des souches d'entérobactéries multirésistantes aux antibiotiques identifiait 37 souches d'entérobactéries, essentiellement *K. pneumoniae* et *E. coli*, mais aussi *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* et *Enterobacter cloacae* en Grande-Bretagne. Les infections étaient associées à une certaine mortalité (*D. Livermore, communication personnelle*) [23]. Dans cette même étude, 143 souches d'entérobactéries NDM-1 ont été identifiées (essentiellement *K. pneumoniae* et *E. coli*) en Inde et au Pakistan, permettant aux auteurs britanniques de montrer qu'il s'agissait d'une épidémie due à des souches résistantes différentes, et que le gène de résistance avait diffusé, suggérant l'origine géographique. À la fin de l'année 2009, on totalisait un nombre supérieur de souches NDM-1 en Grande-Bretagne ($n = 70$), en Inde et au Pakistan ($n = 170$). Ces souches sont de sensibilité variable aux antibiotiques mais généralement multirésistantes voire résistantes à tous les antibiotiques. Depuis la publication de cette étude *princeps* le 20 août 2010 [23], d'autres souches d'entérobactéries NDM-1 ont été décrites, essentiellement *K. pneumoniae* et *E. coli*, aux Pays-Bas ($n = 2$), en France ($n = 2$), en Allemagne ($n = 1$), aux États-Unis ($n = 3$), au Canada ($n = 4$), en Australie ($n = 4$) [36], au Kenya ($n = 6$), au sultanat d'Oman ($n = 2$) et à Hong Kong ($n = 1$) [23] (*observations personnelles*). Dans tous les cas, les souches sont multirésistantes et le plus souvent isolées de prélèvements urinaires. Leur origine, le sous-continent indien, est clairement identifiée.

Ces résultats indiquent que les événements de transferts interbactériens de ce gène de résistance sont déjà multiples. Ce gène est présent non seulement chez *K. pneumoniae*, connu pour être un pathogène hospitalier quasi-exclusif (comme cela est observé

le plus souvent lors de la diffusion des autres gènes de carbapénèmases), mais également chez *E. coli* qui est le principal pathogène bactérien humain présent en milieu hospitalier et surtout communautaire.

L'identification récente d'une souche d'*Acinetobacter baumannii* NDM-1 en Inde indique le franchissement de la barrière d'espèce de ce gène, et les 22 cas additionnels de souches d'entérobactéries NDM-1 diagnostiqués dans un seul hôpital de Bombay durant une période de 3 mois à la fin de l'année 2009 [34, 35] soulignent l'importance de sa diffusion. Le nombre d'infections causées par des souches NDM-1 est sûrement très important dans le sous-continent indien et au Pakistan ($n = 1\ 000, 10\ 000, 100\ 000 ?$) et l'épidémie vraisemblablement incontrôlée du fait même du manque d'hygiène de l'eau et de l'environnement et de l'utilisation incontrôlée des antibiotiques, très souvent en vente libre dans cette région du monde. Le sous-continent indien (1,4 milliard d'habitants) est en outre l'une des régions les plus peuplées du monde, ce qui ne peut que favoriser le transfert interindividuel massif de ces bactéries entériques multirésistantes.

Actuellement, l'identification de rares souches NDM-1 ne revêt aucun caractère particulier de gravité pour la santé publique en France, et ce d'autant que notre pays a relativement peu d'échanges de population avec l'Inde et le Pakistan (en revanche, les échanges existent avec la Réunion). On peut prévoir cependant que dans les mois et années à venir, on assistera à un transfert de ces souches NDM par les patients hospitalisés qui en seront porteurs, qu'ils soient sains ou infectés, et que cette diffusion se fera en priorité du sous-continent indien vers les régions du monde qui ont des relations étroites avec le sous-continent indien : la Grande-Bretagne, le Canada, les États-Unis, l'Afrique du Sud, le Kenya, l'Arabie saoudite, les pays du Golfe, la Malaisie et l'Australie. L'épidémiologie actuelle du tout petit nombre de cas connus nous l'indique déjà. Si les mesures de dépistage, puis d'isolement, des porteurs sains parmi les patients hospitalisés de retour de l'étranger sont prises rapidement, elles pourront contenir, pour un temps, la diffusion de ces souches dans nos systèmes de soin. Mais la diffusion de ce gène, parce qu'elle est très vraisemblablement massive chez *E. coli* communautaire dans le sous-continent indien, ne pourra pas, à terme, être contenue. Si l'on se réfère à la dynamique connue de la diffusion des souches productrices de β -lactamases à spectre élargi observée depuis 20 ans dans nos établissements hospitaliers, on peut anticiper que la transmission du gène NDM d'*E. coli* à *K. pneumoniae* s'accompagnera de l'extension des épidémies hospitalières de *K. pneumoniae* NDM résistantes à tous les antibiotiques.

première intention [12]. Les études récentes montrent la diffusion de ce déterminant de résistance dans les infections survenant chez des patients hospitalisés en services de soins de suite et de réadaptation, d'où la nécessité de leur détection précoce [3, 12].

Les niveaux de résistance aux carbapénèmases étant très hétérogènes dans ces souches KPC (+) [3] (Tableau 1), il est parfois difficile de les identifier par une simple analyse de leur phénotype de résistance. La

résistance à l'ertapénème semble être l'un des meilleurs indicateurs de leur présence, que ce soit dans des tests en milieu solide ou liquide. Actuellement, seules des techniques de PCR permettent d'identifier avec certitude ces souches résistantes [3, 13]. L'identification des patients sains, porteurs de ces souches dans leur flore intestinale, revêt un intérêt particulier pour

circonscire en son tout début une épidémie naissante. Dans ce cadre, deux milieux de *screening* peuvent être utilisés avec succès : le milieu dit « CHROMagar KPC » (Chromagar, France) et le milieu dit « ChromID ESBL » (bioMérieux, France) [13, 14]. Le milieu ChromID ESBL permet la détection de toute souche exprimant une BLSE qui fait également partie du spectre d'hydrolyse des enzymes de type KPC, détection d'autant plus aisée que ces souches KPC expriment le plus souvent une BLSE (SHV, TEM, CTX-M) (P. Nordmann, données personnelles). Ces carbapénèmes plasmidiques de type KPC contribueront de façon significative à la multirésistance à venir de nombreuses souches d'entérobactéries. On ne sait pas si la dissémination de ces souches actuellement nosocomiale est (ou sera) communautaire dans des pays à forte prévalence comme les États-Unis, la Grèce, Israël ou certains pays d'Amérique du Sud ou des Caraïbes.

Autres carbapénèmes (hors KPC)

• **Carbapénémase OXA-48.** Mis à part les β -lactamases de type KPC, les entérobactéries peuvent exprimer une carbapénémase particulière, OXA-48 [15-17]. Cette enzyme a été identifiée initialement à partir d'une souche de *K. pneumoniae* de Turquie, il y a une dizaine d'années [15]. Cette β -lactamase de classe D hydrolyse les carbapénèmes plus faiblement que KPC et n'hydrolyse pas les céphalosporines de troisième génération. Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. OXA-48 a été identifiée à de nombreuses reprises dans plusieurs isolats de Turquie, mais également à partir d'isolats de pays du pourtour méditerranéen, y compris en France, et plus récemment en Grande-Bretagne et en Argentine [15-17]. Cette β -lactamase est souvent associée à des BLSE (SHV, CTX-M), ce qui facilite sa détection par des milieux de *screening* contenant une céphalosporine (milieu ChromID) [15]. Le réservoir naturel de ce gène de résistance a été déterminé comme étant *Shewanella* sp., ce qui suggère un transfert environnemental en milieu aqueux de ce gène de résistance [18]. Le gène codant OXA-48 est inclus dans un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques qui assurent mobilité et expression [15]. La diffusion de ce gène de carbapénémase est déjà probablement effective dans des entérobactéries variées (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella*, etc.). Sa détection est particulièrement délicate si elle est basée sur le seul phénotype de résistance aux β -lactamines car les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont parfois limités à une simple réduction de sensibilité [15]. Ainsi, les porteurs de souches exprimant OXA-48 sont très difficiles à identifier et donc à isoler. Seuls les outils moléculaires permettent leur excellente identification.

• **Certaines carbapénèmes de classe B (IMP)** (ou métallo- β -lactamases) avaient été identifiées tout d'abord dans des espèces d'entérobactéries hospitalières (*Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter*) au Japon [19]. Puis d'autres carbapénèmes ont été isolées dans d'autres régions du monde [1, 4, 19-22]. Il s'agit des β -lactamases de types VIM, NDM-1⁷, GIM⁸. Les enzymes de types VIM et IMP sont les

plus répandues. Leur hôte le plus habituel est *K. pneumoniae* et les niveaux d'expression de la résistance sont variables [1] (Tableau I). L'utilisation de différents types de β -lactamines et de quinolones a pu favoriser l'émergence de ces souches [11]. Les facteurs de risque qui favorisent la sélection de ces souches sont ceux, classiques, de la sélection de résistance aux antibiotiques en milieu nosocomial : immunodépression, hospitalisation en service de soins intensifs, pose d'un cathéter, prescription d'antibiotiques [11]. Plusieurs épidémies de souches d'entérobactéries productrices de ce type de carbapénèmes ont été identifiées, notamment au Japon, en Italie, en Espagne et en Grèce [1, 11]. L'Europe du Sud contribue fortement à la diffusion de ces marqueurs de résistance (VIM-1 notamment) [11]. Ici également, les vecteurs de dissémination sont tantôt les souches elles-mêmes, tantôt les plasmides et les gènes, eux-mêmes étant le plus souvent associés à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques (aux aminosides notamment) ou à des structures génétiques particulières, comme des intégrons. Cette organisation génétique explique la multirésistance des souches qui peuvent émerger sous l'effet d'une pression de sélection antibiotique variée. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont en général élevés, notamment chez *K. pneumoniae*, mais ils peuvent varier (Tableau I). La β -lactamase NDM-1 est la métallo- β -lactamase la plus récemment décrite [22, 23] (voir Encadré). Identifiée en Inde, elle l'est également dans de nombreuses souches de *K. pneumoniae* et *E. coli* en Grande-Bretagne (D. Livermore, T. Walsh, données personnelles).

Une détection de ces métallo- β -lactamases peut être faite par une analyse phénotypique de résistance : elles confèrent une résistance à la plupart des β -lactamines sauf à l'aztréonam, et leur activité est inhibée par l'EDTA (bandelette E-test avec une carbapénème \pm EDTA) [1]. Cette détection première est confirmée par des tests de détection moléculaire (IMP/VIM, etc.). La meilleure technique de *screening* des porteurs sains n'a pas été encore établie. Dans l'état actuel des connaissances, le milieu ESBL ID utilisé pour le *screening* des souches productrices de BLSE peut l'être aussi pour détecter ces métallo- β -lactamases car ces souches sont souvent, elles aussi, résistantes aux céphalosporines de troisième génération (propriété de la métallo- β -lactamase seule ou associée à une ESBL) (P. Nordmann, données personnelles).

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa est l'un des pathogènes majeurs responsables de pneumonies chez les patients immuno-

⁷ NDM-1 : New Delhi métallo- β -lactamase.

⁸ GIM : German imipénémase.

déprimés [11]. Les patients neutropéniques et sous assistance respiratoire sont particulièrement à risque avec un taux de mortalité due à ces infections qui excède 30 %. *P. aeruginosa* présente une résistance naturelle élevée à de nombreuses β -lactamines due à l'association d'une imperméabilité naturelle de la membrane dix fois plus élevée que celle de *E. coli* et d'une céphalosporinase naturelle [24]. *P. aeruginosa* est naturellement sensible à l'imipénème, au méropénème et au doripénème, mais naturellement résistant à l'ertapénème. La résistance aux carbapénèmes peut être le résultat de mécanismes assez différents qui sont éventuellement associés : imperméabilité de la membrane, surexpression de protéines d'efflux, expression de β -lactamases [24]. La modification ou la perte de la porine D2 est le principal mécanisme de résistance à l'imipénème [24, 25]. La surexpression du système d'efflux MexXY-OprN peut entraîner une diminution de sensibilité au méropénème associée à une diminution de sensibilité à l'imipénème par corégulation de l'expression de la porine OprD [24, 25, 39] (→).

(→) Voir l'article de François Barbier et Michel Wolff, page 960 de ce numéro

Au cours des dix dernières années, des carbapénèmases ont été largement décrites chez *P. aeruginosa*. Il s'agit de carbapénèmases dont l'activité est en partie inhibée par l'acide clavulanique, et de métallob-lactamases. Parmi les carbapénèmases inhibées par l'acide clavulanique, la β -lactamase plasmidique GES-2 - qui est une BLSE aux propriétés de carbapénémase - avait été identifiée dans des souches épidémiques d'Afrique du Sud [4]. De même que chez *K. pneumoniae*, la β -lactamase KPC-2 a été identifiée en Amérique du Sud et dans les Caraïbes chez *P. aeruginosa* (Figure 1) [12]. Cette identification témoigne d'un franchissement de la barrière d'espèce de ces gènes de résistance. L'identification de souches produisant KPC-2 basée sur le seul phénotype de résistance aux carbapénèmes est impossible chez *P. aeruginosa* (Tableau 1), et l'utilisation d'outils moléculaires est indispensable.

Les carbapénèmases les plus fréquentes chez *P. aeruginosa* sont des métallob-lactamases. La biosynthèse de ces enzymes peut conduire à une résistance à l'imipénème, au méropénème, au doripénème mais également aux autres β -lactamines (uréidopénicillines, ceftazidime, céfépime, etc.) sauf à l'aztréonam. En pratique, ces souches sont souvent multirésistantes aux antibiotiques [1, 25]. La première métallob-lactamase identifiée chez *P. aeruginosa* l'avait été au Japon, il s'agissait d'IMP-1 [1]. La carbapénémase VIM-1 fut tout d'abord identifiée en Italie chez *P. aeruginosa*, puis VIM-2 le fut en France. VIM-2 est, actuellement, la carbapénémase la plus répandue chez *P. aeruginosa* dans le monde [1]. Ces carbapénèmases sont particulièrement prévalentes en Europe du Sud (Italie, Grèce), en Asie et en Amérique du Sud. D'autres métallob-lactamases ont été identifiées dans le monde, de nombreuses β -lactamases de type IMP, des variants VIM et les β -lactamases SPM-1, GIM-1 et AIM [1, 17, 19] (*T. Walsh, données personnelles*). Ces métallob-lactamases ont relativement peu d'identité entre elles (20-35 %), mais conservent des acides aminés communs expliquant qu'elles partagent la propriété d'hydrolyse des carbapénèmes [1]. De très nombreuses épidémies de souches de *P. aeruginosa* exprimant une carbapénémase ont été rapportées [1]. Ces

souches de *P. aeruginosa* ont été identifiées chez des patients atteints de mucoviscidose, mais très rarement. Leur distribution mondiale est variable avec des particularités géographiques comme, par exemple, celle de la β -lactamase SPM-1 en Amérique du Sud [1, 22, 26]. Les gènes codant ces β -lactamases sont le plus souvent localisés dans des intégrons qui incluent de nombreux autres gènes de résistance, contribuant à la multirésistance des souches, voire à leur panrésistance. Le doripénème ne résiste pas mieux que le méropénème ou l'imipénème à l'activité hydrolytique de ces enzymes. On peut détecter ces carbapénèmases en utilisant des tests contenant de l'EDTA, chélateur des ions métalliques présents dans leur site actif. Cette détection est possible en l'absence de mécanismes de résistance associés. L'absence de détection contribue certainement à la diffusion de ces souches de *P. aeruginosa* multirésistantes.

L'actualité la plus récente concernant la résistance aux carbapénèmes de *P. aeruginosa* est liée à la mise en évidence de variants de céphalosporinases de *P. aeruginosa*, naturellement présents dans cette espèce et qui contribuent, en tout cas partiellement, à une résistance aux carbapénèmes, notamment en association avec la modification de l'expression de la porine OprD [27, 39] (→).

(→) Voir l'article de François Barbier et Michel Wolff, page 960 de ce numéro

Acinetobacter baumannii

A. baumannii est un pathogène quasi-exclusivement hospitalier. Il est à l'origine, en particulier, de pneumonies, d'infections sur cathéter et de septicémies chez les patients hospitalisés en réanimation et chez les patients immunodéprimés. La résistance multiple aux antibiotiques dans cette espèce n'a pas une définition consensuelle. Elle inclut habituellement la résistance à l'imipénème (ou au méropénème). *A. baumannii* est naturellement résistant à l'ertapénème.

Les carbapénèmases chez *A. baumannii* ont maintenant été très bien décrites. Il s'agit rarement des β -lactamases inhibées par l'acide clavulanique (classe A de Ambler) ou de métallob-lactamases, mais le plus souvent d'oxacillinasés aux propriétés de carbapénèmases [28, 29]. Ces oxacillinasés sont quasi-spécifiques à *A. baumannii*. KPC-2 vient d'être identifiée dans des isolats de *A. baumannii* de Porto Rico, ce qui souligne la diffusion interspécies de ce gène de β -lactamase parmi de multiples espèces de bacilles à Gram négatif. Sa détection est, comme chez *P. aeruginosa*, particulièrement difficile par une simple analyse de phénotype de résistance car KPC-2 hydrolyse toutes les β -lactamines

Classe	Nom	Plasmide/chromosome	Lieu d'isolement
Classe A	KPC-2	Plasmide	Porto Rico
Classe B	IMP-1	Plasmide	Italie, Japon
	IMP-2	Plasmide	Italie, Japon
	IMP-5	?	Portugal
	IMP-6	?	Brésil
	IMP-11	?	Japon
	VIM-1	?	Grèce
	VIM-2	Plasmide	Corée
	SIM-1	?	Corée
	GIM-1	?	Allemagne
Classe D	OXA-23	Plasmide	Ubiquitaire
	OXA-24	Chromosome	Espagne
	OXA-25	Chromosome	Espagne
	OXA-26	Chromosome	Espagne
	OXA-27	?	Singapour
	OXA-40	Plasmide/chromosome	France, Espagne, Portugal, États-Unis
	OXA-58	Plasmide/chromosome	Ubiquitaire
	OXA-96	Plasmide/chromosome	Tunisie
	OXA-143	?	Allemagne

Tableau II. Carbapénèmases acquises chez *A. baumannii*.

et son expression chez *A. baumannii* contribue à la multirésistance observée (Tableau I). Une faible synergie entre l'acide clavulanique et une céphalosporine, ou une carbapénème, est donc difficile - voire impossible - à mettre en évidence. Une BLSE de type GES, GES-11, vient d'être également identifiée chez *A. baumannii*. Cette enzyme confère un faible degré de résistance également aux carbapénèmes. Cinq groupes de carbapénèmases de classe B ont été identifiés chez *A. baumannii* et ce dans de nombreux pays (Tableau II). Il s'agit de variants de types IMP, VIM, SIM, GIM. Ces enzymes hydrolysent toutes les β -lactamines sauf l'aztréonam. Leur mise en évidence en microbiologie clinique peut être basée, comme chez *P. aeruginosa* et les entérobactéries, sur la comparaison des CMI des carbapénèmes, en présence ou en l'absence d'EDTA. Le support génétique des gènes codant ces enzymes n'est pas différent de celui décrit dans les autres espèces de bacilles à Gram négatif : des intégrons de classe I en association avec des gènes codant pour des protéines qui modifient les aminosides et des plasmides relativement spécifiques.

La résistance aux carbapénèmes est expliquée, en grande partie, par des oxacillinases aux propriétés de carbapénèmases spécifiques à

Acinetobacter spp. [29]. L'activité d'hydrolyse des carbapénèmes qu'exercent ces oxacillinases est plus faible que celle des métallo- β -lactamases. Ces oxacillinases n'hydrolysent pas les céphalosporines de troisième génération. Il s'agit des β -lactamases de types OXA-23, OXA-40, OXA-58 et OXA-143 [29, 30]. Leur détection phénotypique en microbiologie est impossible car leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique, ni par l'EDTA. La plupart des gènes codant ces β -lactamases sont plasmidiques, ce qui assurerait leur bonne diffusion. À noter que dans certains cas, la surexpression des oxacillinases naturelles de *A. baumannii* (de type OXA-51) peut contribuer à la résistance aux carbapénèmes [28, 31].

De nombreuses études font état de l'augmentation progressive de la résistance aux carbapénèmes dans cette espèce bactérienne [2, 31, 32]. Le rôle de la porine CarO et celui d'une autre protéine de 43kDa (OprD-like) ont été démontrés dans la résistance à l'imipénème [28, 33]. En revanche, l'importance de la modification de ces porines dans la résistance phénotypique aux carbapénèmes reste à préciser. Il en est de même du rôle additif d'un des systèmes d'efflux naturellement présent chez *A. baumannii*, le système AdeABC, dont la surexpression, associée à la présence de cer-

taines oxacillinases, pourrait être source de résistance aux carbapénèmes [33].

Conclusion

La prévalence de la résistance aux carbapénèmes croît dans le monde entier dans toutes les espèces de bacilles à Gram négatif cliniquement importantes [32]. Chez les entérobactéries, la résistance résulte essentiellement de β -lactamases de type KPC, de métallo- β -lactamases et d'OXA-48. Chez *P. aeruginosa*, les métallo-carbapénèmases et la modification isolée de la porine OprD sont les mécanismes principaux de résistance aux carbapénèmes, alors que chez *A. baumannii*, certaines oxacillinases quasi-spécifiques d'espèces contribuent fortement à la résistance aux carbapénèmes. Dans tous les cas, la résistance aux carbapénèmes reste très majoritairement le fait de souches nosocomiales à fort potentiel épidémique. Les facteurs qui favorisent l'émergence de

ces déterminants de résistance n'ont pas été identifiés. Dans toutes ces espèces bactériennes, ces déterminants sont le plus souvent associés à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques et présents dans des souches multirésistantes aux antibiotiques. Une fois établie, cette multirésistance ne régresse pas spontanément. Il est donc important de dépister et de contrôler les porteurs sains comme les malades infectés par ces souches afin de limiter au maximum leur dissémination incontrôlée. À cet égard, l'émergence récente de souches communautaires d'*E. coli* qui expriment une BLSE de type CTX-M ne peut être qu'un facteur favorisant les antibiothérapies qui comportent des carbapénèmes, ce qui induirait par la suite la sélection des souches résistantes aux carbapénèmes.

L'analyse du support génétique de ces résistances aux carbapénèmes souligne la diversité des gènes et des mécanismes de résistance sous-jacents. Cependant, certains déterminants sont communs aux entérobactéries, à *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. C'est le cas des métallo- β -lactamases et des carbapénémases de type KPC. Il n'y a pas de barrières d'espèce qui limitent la dissémination de la plupart des déterminants de résistance aux carbapénèmes (sauf les oxacillinasés chez *A. baumannii*). Ces déterminants peuvent donc librement diffuser à la faveur de traitements antibiotiques qui les sélectionnent, ne se limitant pas à provoquer la résistance aux carbapénèmes. En effet, la plupart des carbapénémases confèrent une résistance à de très nombreuses autres β -lactamines et leurs gènes sont habituellement physiquement associés à des gènes de résistance aux aminosides dans des souches souvent résistantes aux fluoroquinolones.

Le contrôle du réservoir de souches résistantes aux carbapénèmes est donc désormais un objectif majeur de santé publique afin, notamment, d'assurer aux traitements probabilistes⁹ une forte probabilité de succès. Dans certains pays, notamment ceux de l'Europe du Sud, cette probabilité de succès est devenue déjà virtuelle. La mise au point des tests moléculaires rapides permettant la détection des souches productrices de carbapénémases contribuerait à éviter leur dissémination nosocomiale. De même, la recherche systématique des porteurs sains de souches productrices de carbapénémases devra être mise en place en dépistant tout patient transféré d'un hôpital étranger afin de limiter l'introduction, puis la diffusion, de ces souches dans tout système de soins. Compte tenu de l'absence de développement de nouvelles molécules actives contre les bactéries à Gram négatif dans les prochaines années, ceci devient impératif. Une diffusion communautaire de ces résistances aux carbapénèmes rendrait le contrôle de ces souches impossible. Le niveau de résistance aux carbapénèmes, notamment chez les entérobactéries, peut être considéré, désormais, comme un indice de la qualité des soins avec une corrélation positive entre taux de prévalence d'infections nosocomiales et multirésistance aux antibiotiques. \diamond

⁹ « L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection. Elle doit alors correspondre au traitement admis pour être régulièrement efficace dans la situation en cause. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie « à l'aveugle » mais au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible » conférence d'experts, Société française d'anesthésie et de réanimation (reproduit de [37]).

SUMMARY

Gram-negative bacteria with resistance to carbapenems

Clinically-significant Gram-negative species remain mostly *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Carbapenem molecules are often the last resort for treating infections due to multidrug resistant isolates. In *Enterobacteriaceae*, resistance to carbapenems may result from combined mechanisms of resistance associating β -lactamases with weak (if any) intrinsic carbapenemase activity and decreased outer membrane permeability, or from true carbapenemases. KPC-type enzymes (partially inhibited by clavulanic acid) have been identified mostly in *Klebsiella pneumoniae*, first in bacteria identified in the USA and then worldwide, and in many enterobacterial species. Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases (CHBL) could be also metallo- β -lactamases (VIM, IMP, NDM-1, etc.) mostly in hospital-acquired *K. pneumoniae*. One of the latest reported CHBL in *Enterobacteriaceae* is OXA-48, identified mostly in Mediterranean countries. All these carbapenemase producers are difficult to detect in a clinical laboratory and may be the source of multidrug resistance leading to a therapeutic dead end. Whereas the main mechanism of resistance to imipenem in *P. aeruginosa* remains due to a modification of the outer membrane protein OprD, the landscape of CHBL in *P. aeruginosa* expanding worldwide is made of KPC, GES-related enzymes and metallo- β -lactamases (IMP, VIM, etc.). These enzymes are involved in multidrug resistance strains as a source of nosocomial outbreaks. In *Acinetobacter baumannii*, KPC and metallo- β -lactamases have been identified. However, the most frequent CHBL are oxacillinasés (OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143) which are specific to that species. Novel carbapenemases are continuously being identified worldwide with exchange of the resistance genes between *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. \diamond

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 : 306-25.
2. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009; 69 : 1879-901.
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 : 228-36.
4. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007; 2 : 501-12.
5. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 : 440-58.

RÉFÉRENCES

6. Rossolini GM, Mantengoli E, Docquier JD, et al. Epidemiology of infections caused by multiresistant gram-negatives: ESBL, MBL, panresistant strains. *New Microbiol* 2007 ; 30 : 332-9.
7. Martinez-Martinez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 (Suppl 1) : 82-9.
8. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 63 : 659-67.
9. Lee K, Yong D, Choi YS, et al. Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 β -lactamases co-mediated by porin loss. *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 201-6.
10. Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, et al. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 315-7.
11. 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.
12. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 1028-33.
13. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 112-22.
14. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, et al. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 3110-1.
15. Carrèr A, Poirel L, Yilmaz M, et al. Emerging spread of OXA-48-encoding plasmid from Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 1369-73.
16. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008 ; 31 : 523-6.
17. Uzun O, Hascelik G, Livermore DM. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008 ; 31 : 523-6.
18. Poirel L, Héritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D β -lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 348-51.
19. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008 ; 21 : 367-71.
20. Lartigue MF, Poirel L, Nordmann P. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in an *Enterobacteriaceae* isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 4929-30.
21. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Fortineau N, Poirel L. VIM-19, a metallo- β -lactamase with increased carbapenemase activity from *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 471-6.
22. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 5046-54.
23. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 597-602.
24. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* 2009 ; 58 : 1133-48.
25. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007 ; 13 : 560-78.
26. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo- β -lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 50 : 673-9.
27. Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 4783-8.
28. Nordmann P, Poirel L. *Acinetobacter baumannii*: Basic and emerging mechanisms of resistance. *Eur Infect Dis* 2009 ; 2 : 94-7.
29. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 24-38.
30. Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, et al. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 5035-8.
31. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009 ; 73 : 355-63.
32. Thomson JM, Bonomo RA. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: β -lactams in peril! *Curr Opin Microbiol* 2005 ; 8 : 518-24.
33. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 3471-84.
34. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, et al. New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1) in *Enterobacteriaceae*; treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India* 2010 ; 58 : 1-6.
35. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 2253-4.
36. Poirel L, Lagrutta E, Taylor P, et al. Emergence of metallo- β -lactamase NDM-1-producing multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 4914-6.
37. Zahar JR, Bille E, Schnell D, et al. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 939-44.
38. Pagès JM. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 346-51.
39. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. Vers l'impasse thérapeutique ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 960-8.

TIRÉS À PART
P. Nordmann

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4138-5 438 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'éducation à la santé et à la sécurité routière** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |