

Transcription

Semaine de sensibilisation aux antibiotiques 2012

D^r Low (14 novembre 2012)

Stacie Ross Bonjour! Soyez le bienvenu, D^r Low. Je m'appelle Stacie Ross et je travaille pour le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses, un partenaire d'infoantibio.ca. Nous vous remercions de vous joindre à nous et vous souhaitons la bienvenue à ce webinaire, présenté dans le cadre de la Semaine de sensibilisation aux antibiotiques. Au cours du webinaire, vous entendrez des spécialistes canadiens du domaine de la résistance aux antimicrobiens. Les webinaires seront enregistrés et nous afficherons la transcription en français sur le site infoantibio.ca site. Nous vous recommandons d'écouter la séance à l'aide des haut-parleurs de votre ordinateur. Toutefois, au besoin, n'hésitez pas à écouter le webinaire par téléphone en composant le numéro sans frais et le code qui apparaissent à la droite de l'écran. Si vous n'êtes pas un présentateur, mettez votre téléphone en sourdine pour que les autres participants ne vous entendent pas. Les présentations seront suivies d'une période de questions. Nous vous invitons à afficher vos questions durant la présentation en les tapant dans l'encadré qui se trouve dans le coin droit de l'écran.

- Laissez-moi maintenant vous présenter le D^r Donald Low, chef du Département de microbiologie au Réseau universitaire de santé et au Mt. Sinai Hospital. Il est professeur à l'Université de Toronto au Département de médecine de laboratoire et de pathobiologie et au Département de médecine. Son exposé porte sur la menace que constitue la résistance aux antimicrobiens.

Soyez le bienvenu, D^r Low, vous êtes toujours là?

D^r Donald Low – Oui, présent!

Stacie Ross – Vous pouvez commencer votre présentation.

D^r Donald Low – Merci beaucoup. Bienvenue à tous! Je suis heureux d'avoir l'occasion de parler à des collègues et amis de tout le Canada d'un sujet terriblement grave et qui prendra de plus en plus d'importance au fil du temps. Je me souviens quand j'ai commencé à m'intéresser à ce sujet dans les années 1980 et au début des années 1990, quand la résistance des pneumocoques est apparue; c'était comme des montagnes russes! Depuis 10 ans, nous avons vu de sérieux problèmes émerger, une crise réelle, non seulement avec les bactéries, que je vais aborder directement aujourd'hui, mais aussi avec les virus, les champignons, les parasites; des cas de résistance à l'artémisine dans le traitement de la malaria ont été rapportés au Myanmar. Dylan Pillai a aussi rapporté le cas d'un patient qui rentrait au Canada. Le problème est omniprésent.

Alors, allons-y. Des progrès incroyables ont été accomplis dans le domaine de la santé publique depuis les cent dernières années, surtout grâce aux pratiques d'assainissement et d'hygiène. La vaccination a eu un effet très

important, comme nous le savons tous et, bien sûr, les antibiotiques; l'ère des antibiotiques est vraiment née vers la fin de la Seconde Guerre mondiale, quand on a disposé de la pénicilline pour traiter les plaies infectées des soldats. L'histoire des antibiotiques est bien remplie et, si on jette un coup d'œil à la situation telle qu'elle était il y a 100 ans et plus, on constate que les trois plus grandes causes de mortalité dans le monde étaient la pneumonie (y compris l'influenza), la tuberculose, et enfin, la diarrhée et l'entérite. Nous avons donc parcouru beaucoup de chemin pour ce qui est de réduire la mortalité causée par ces maladies, et pourtant, si on regarde aujourd'hui les principales causes de décès d'origine infectieuse à l'échelle de la planète, on trouve les infections respiratoires aiguës (toujours numéro un), les maladies diarrhéiques, la tuberculose, la malaria, la rougeole. Ces maladies sont toujours présentes. Si on pense notamment aux infections respiratoires, on constate que nous sommes à une époque où il nous faut des antibiotiques efficaces et peu coûteux.

Parlons de la résistance aux antibiotiques. Bryan Spratt a fait un commentaire intéressant dans la revue *Science* en 2011, en réponse à une recherche qui portait sur le génome de *S. pneumoniae* et fondée sur un certain nombre d'isolats provenant du monde entier. Il a mentionné le fait que le comportement reproducteur des bactéries est inhabituel et varié, allant du quasi-célibat à la promiscuité; c'est vrai chez de nombreuses bactéries importantes. Les bactéries ont la capacité non seulement de muter rapidement, ce qui réduit leur susceptibilité aux antibiotiques, mais aussi d'absorber littéralement des paquets d'ADN provenant d'autres bactéries de l'environnement et de les incorporer dans leur propre chromosome pour coder la résistance; c'est vraiment stupéfiant.

Comme je l'ai mentionné, les choses se sont intensifiées de nouveau vers l'an 2000, comme on le voit sur la diapo, quand l'OMS a déclaré que la résistance aux antibiotiques était une menace mondiale; l'an dernier encore, elle a consacré la Journée mondiale de la santé à la résistance aux antibiotiques. L'essentiel étant toute résistance aux antibiotiques. Si on n'agit pas aujourd'hui, on ne pourra pas traiter demain. C'est d'autant plus vrai que nous avons la possibilité d'agir et que nous devons profiter de la moindre occasion de le faire.

Alors, que s'est-il passé? Pourquoi en sommes-nous là quand on pense que l'ère des antibiotiques n'a commencé qu'à la fin des années 1940? Il est même maintenant question d'une éventuelle ère postantibiotique, en tout cas pour certaines bactéries importantes. Et Pogo pousse le questionnement jusqu'à se demander si nous avons vraiment vaincu l'ennemi. Un des premiers problèmes survenus est une question d'attitude. Nous avons vraiment cru, avec l'arrivée des antibiotiques, des vaccins et des mesures d'hygiène, que la santé de la population était assurée et, à cause des antibiotiques surtout, nous étions convaincus d'avoir éliminé pratiquement toutes les maladies infectieuses, en tant que facteur important de la santé de la population. D'ailleurs, je me souviens

d'un collègue, dans les années 1980, qui avait recommandé à un résident de ne pas se spécialiser dans les maladies infectieuses, qu'il n'y avait pas d'avenir dans ce domaine étant donné tout le progrès qui avait été accompli. Nous savons maintenant qu'il avait tort.

Réutilisation et abus des antibiotiques. Au début, quand nous disposions de ces antibiotiques, des produits fantastiques et sûrs, nous ne savions pas vraiment comment ils fonctionnaient. Nous ne savons pas vraiment comment la résistance s'est développée. Nous ne connaissions pas la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, apparues dans les années 1990 et qui nous aident à comprendre comment utiliser les antibiotiques pour en tirer le meilleur parti possible. On abusait donc grandement des antibiotiques et on continue à en abuser, et non seulement chez l'humain – on sait qu'on les utilise beaucoup dans le domaine agricole également. Je pense que nous faisons un meilleur travail ici au Canada, comparativement à certains pays de l'Asie du Sud-Est, où il y a très peu de restrictions sur l'usage des antibiotiques pour stimuler la croissance et prévenir et traiter les maladies. C'est parfois frustrant et on se demande ce qu'on peut faire ici au pays si cette menace en provenance de l'étranger perdure, surtout devant la vitesse des déplacements partout dans le monde, comme nous le verrons dans les prochaines diapositives. Mais nous employons aussi les antibiotiques pour un usage familial. Alors, je pense qu'au fur et à mesure que nous découvrons les microbiomes, nous comprenons petit à petit que les antibiotiques, s'ils jouent un rôle important lorsqu'ils sont indiqués, peuvent, dans le cas contraire, nuire au microbiome et avoir, à long terme, des conséquences graves; ainsi, les faits nous diront peut-être que nous devons non seulement être prudents dans notre utilisation des antibiotiques à cause du risque de résistance, mais aussi en raison de l'effet des antibiotiques sur le patient. C'est un domaine fascinant qui évolue assez rapidement maintenant que nous avons la technologie et les logiciels pour gérer l'énorme quantité de données générées par le séquençage du génome et par l'étude des microbiomes.

Cette diapositive provient de la Food and Drug Administration, mais elle montre où... Voici les ordonnances d'antibiotiques les plus courantes. En vert, ce sont les antibiotiques considérés comme non nécessaires, et ce seul point a un impact assez important, ne serait-ce qu'en ce qui concerne le rhume ordinaire : 18 millions d'ordonnances où les antibiotiques ne sont pas indiqués. Pour la bronchite, c'est 80 % des prescriptions où les antibiotiques ne sont pas indiqués. Le mal de gorge, la sinusite. Je dois dire qu'avec les données que les études cliniques ont révélées au cours des dernières années, nombre de ces lignes vertes devraient se prolonger beaucoup plus loin vers la droite. De plus, dans le cas de la sinusite, quelques études maintenant, dont un essai aléatoire et contrôlé comparant l'effet de la moxifloxacine et d'un placebo dans le traitement des sinusites d'origine bactérienne, ont conclu que le résultat obtenu était le même dans les deux cas. Donc, cette ligne devrait probablement se

prolonger beaucoup plus loin vers la droite. Le mal de gorge – je veux dire, dans la mesure où l'on ne voit pas de fièvre rhumatismale en Amérique du Nord, faut-il vraiment traiter le mal de gorge même s'il s'agit d'un streptocoque du groupe A? Parce que... les antibiotiques ne réduisent la durée des symptômes que d'une journée et on prescrit des antibiotiques dans les cas de pharyngite pour prévenir la fièvre rhumatismale. C'est à ça que ça sert, c'est le seul problème qu'on surveille alors, peut-être qu'il faudrait revoir l'emploi des antibiotiques pour le mal de gorge. Les infections auriculaires – on sait qu'on peut souvent, surtout chez les enfants de deux ans, les traiter de manière habituelle, c'est-à-dire observer la situation pendant encore 72 heures avant de décider s'il faut donner des antibiotiques. Vous voyez, les occasions sont nombreuses d'améliorer l'usage des antibiotiques et les conséquences qui en découlent.

Alors? Quand faut-il utiliser les antibiotiques? Des données comparatives ont été publiées sur les maladies infectieuses émergentes dans 20 pays européens. Si on compare l'emploi des antibiotiques avec les tendances observées dans la résistance chez deux grands agents pathogènes, les pneumocoques et *E. coli*, on constate que dans les pays où l'on fait un usage excessif d'antibiotiques, le taux de résistance est plus élevé. C'est logique, mais ces données ne font que confirmer une conviction que nous avons déjà. Maintenant, je veux illustrer le fait que les organismes résistants aux antibiotiques ne sont pas présents seulement chez les humains. La revue *Clin Microbiol and Infection* a publié en 2011 une étude portant sur les patients hollandais, le poulet vendu au détail, la viande et la volaille, et cherchant des gènes, plasmas et souches de l'une des plus récentes menaces, la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE); les chercheurs ont trouvé différents gènes importants de la BLSE (à gauche, ici) dans les échantillons de volaille, dans la viande de volaille et chez les humains. On voit donc qu'il y a un lien entre les animaux et la résistance, et la résistance chez les humains; c'est un continuum, qui va de l'un à l'autre, dans un sens comme dans l'autre.

Les voyages... ont réellement changé... C'est indéniable... et je vais faire un lien avec la bactérie NDM-1...la bêta-lactamase de New Delhi. Les voyages ont vraiment accéléré la vitesse à laquelle un pathogène microbien fait le tour de la planète, le seul facteur pouvant limiter son déplacement étant sa propre condition. Nous en avons un bel exemple ici, à la ligne bleue. On voit le nombre de jours qu'il fallait en 1850 pour faire le tour du globe, tandis qu'on peut voir qu'en 1975, en 2000, on peut le faire en quelques heures. Je peux quitter Beijing, comme je l'ai fait il y a quelques jours, le matin et être à la maison à Toronto le soir même pour souper. C'est l'affaire d'un vol relativement court de 14 heures et parfois, la flore de certains pays peut m'accompagner, comme l'ont révélé quelques études.

Voici un autre exemple marquant de la façon dont les voyages internationaux ont modifié la répartition des microbes – il s'agit de l'écllosion de grippe H1N1 en 2009. L'exemple est tiré de Khan et Arino, du St. Mikes Hospital ici, à Toronto, qui ont suivi de près la propagation de la grippe H1N1 et, si on fait le lien, on voit que l'écllosion a commencé au Mexique... elle est d'abord apparue... et avant que soyons arrivés à diagnostiquer notre premier cas, il y avait déjà eu des cas au Canada, des cas décrits à Halifax, chez ce garçon. Ces gens avaient pris l'avion pour rentrer au pays après avoir passé la semaine de relâche non seulement ailleurs en Amérique du Nord, mais aussi en Europe et, évidemment, le microbe a pu se propager rapidement partout sur la planète.

C'est un tout nouveau pathogène qui a été identifié il y a quelques années, les entérobactériacées productrices de carbapénèmases. En France, on a commencé à reconnaître ces entérobactériacées en 2004, mais vous pouvez voir à quel point la fréquence a augmenté, et c'est en lien avec les voyages; en lien aussi avec la transmission et les éclussions dans certaines régions, mais c'est surtout lié aux voyages, comme les gens rentrent chez eux sans savoir qu'ils sont porteurs de cette souche, devenue prévalente dans les pays où ils se sont rendus.

Qu'est-ce qui s'est passé ici? Eh! bien, les bactéries apprennent à s'adapter. Elles se multiplient, mutent et acquièrent des mécanismes de résistance; elles s'adaptent très facilement. Le premier exemple en est probablement, et c'est toujours celui que l'on cite, l'écllosion du pneumocoque de sérotype 23F appelée Spain 23F, dont on sait qu'elle a commencé dans les années 1970 en Espagne et s'est propagée sur tout le globe. Brian Spratt, notamment, a prouvé ce lien par typage MLST, montrant comment cette souche très solide de pneumocoque peut traverser les frontières et devenir endémique dans plusieurs pays. À la fin des années 1990, 40 % des pneumocoques résistants à la pénicilline aux États-Unis étaient des pneumocoques de ce type. Cela montre le lien ancestral de l'un de nos clones originaux. Les clones de pneumocoques résistants aux antibiotiques se multiplient et se propagent dans différents pays, s'y adaptent, se transforment et deviennent le sérotype dominant dans ces pays, causant la maladie.

Quel est l'impact de la résistance? On constate cette résistance, mais des gens, des cliniciens, la rejettent du revers de la main en disant qu'ils ne l'observent pas dans leur pratique. Mais vous savez, il y a des preuves dans les publications, peut-être pas des preuves irréfutables, mais d'excellentes preuves que la mortalité et la morbidité attribuées sont associées à des infections causées par des organismes résistants et, lorsqu'on prescrit une thérapie contre-indiquée – c'est-à-dire que le patient reçoit un antibiotique mais que le pathogène résiste à l'antibiotique prescrit – il s'ensuit un séjour prolongé à l'hôpital, ce qui entraîne des coûts pour le réseau de la santé et d'autres coûts excédentaires. La résistance aux antibiotiques a donc une incidence tant

sur les soins à donner aux patients que sur les coûts pour le réseau de la santé.

L'Infectious Disease Society of America (ISDA) a reconnu que la résistance aux antibiotiques est un problème important et que nous n'avons pas beaucoup d'options pour la contrer. Le groupe de travail sur les antibiotiques de l'ISDA a défini quatre groupes de pathogènes qui posent problème et pour lesquels il nous faut de nouveaux antibiotiques : *A. baumannii* et *P. aeruginosa*, les entérobactériacées productrices de BLSE, les SARM et les entérocoques résistants à la vancomycine. Il faut développer de nouveaux antibiotiques. Pour illustrer graphiquement la situation, voyez les barres bleues ici, il s'agit des nouveaux agents antimicrobiens approuvés par la USFDA; on constate une importante réduction depuis les 10 dernières années. Nous nous sommes occupés de ce qui était à notre portée et maintenant, nous nous démenons pour trouver de nouveaux agents sûrs et efficaces, devant l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens, illustrée par la ligne rouge.

Cette attitude – et c'est une attitude importante parce qu'il y a beaucoup de facteurs qui favorisent cette résistance dans la communauté, où la majorité des antibiotiques sont utilisés, et il est de notre responsabilité d'enseigner aux cliniciens et aux fournisseurs de soins de santé que la résistance est importante, compte tenu du paradoxe de la résistance, connu sous le nom de phénomène de Pollyanna. Selon ce paradoxe, si on a 100 patients à la clinique qui présentent tous une infection de l'oreille moyenne, et qu'on les traite tous avec notre antibiotique préféré, le risque d'échec clinique patent est très faible, en partie parce que, comme je l'ai mentionné, nombre de ces maladies sont résolutive et que, même en présence d'un organisme résistant, l'état du patient s'améliorera. Et plus important encore, probablement, est le fait que la majorité des infections dont nous ne connaissons pas l'agent pathogène seront de nature virale, ou seront causées par d'autres bactéries qui provoquent des maladies moins graves. Dans le cas du pneumocoque *streptococcus pneumonia*, si on ne le traite pas correctement, il y aura échec clinique. Mais cela ne compte que pour 10 à 15 % des otites moyennes et, de ce nombre, 30 % environ présenteront une susceptibilité à l'antibiotique prescrit. On est victime du phénomène de Pollyanna parce qu'on ne sait pas reconnaître la résistance quand elle est présente et il y a des conséquences à cela.

Laissez-moi vous donner quelques exemples de problèmes vraiment graves devant lesquels nous nous trouvons maintenant. Un auquel nous n'avons pas accordé suffisamment d'attention à mon avis est le cas de *Neisseria gonorrhoea*. Un article paru il y a environ trois semaines dans le *The New Yorker* et intitulé « Sex and the Super Bug » (qu'on pourrait traduire par « sexualité et superbactérie ») décrit la montée d'un gonocoque résistant aux médicaments, un très bon article que je vous recommande, d'ailleurs. Nous n'avons pas accordé assez d'attention à la menace que constitue la gonorrhée multirésistante. « Nous sommes au

bord d'une crise mondiale », affirme Manjula Lusti-Narasimhan, du Département Santé et recherche génésiques de l'OMS. On affiche encore une certaine complaisance devant les infections transmises sexuellement parce que nous avons pu les guérir si facilement dans le passé; mais la situation change rapidement. Et on ne parle pas seulement de la gonorrhée, c'est un problème que l'on observe aussi avec d'autres bactéries.

On observe la résistance aux antibiotiques, c'est clair, mais on observe aussi un changement dans les analyses, dans les analyses moléculaires, notamment dans le cas de la chlamydia et de la gonorrhée, et aussi dans les analyses rapides des prélèvements de gorge. Lorsqu'on fait un test d'amplification des acides nucléiques – qui, aux É.-U., compte pour 90 % des analyses, sinon plus – le problème, c'est qu'on ne connaît pas l'organisme; tout ce qu'on a, c'est un résultat positif ou négatif, qui nous dit si le microbe est là ou non, et on traite ou non. L'analyse ne nous dit pas si l'organisme est susceptible ou non. Et c'est le cas aussi avec la tuberculose. Sans parler des réservoirs asymptomatiques toujours plus grands de gonorrhée, d'infections pharyngiennes, un environnement idéal pour l'échange de gènes provenant d'autres souches de bactéries étroitement apparentées.

Alors, la gonorrhée résistante aux antibiotiques. C'est plutôt dramatique. Si on retourne en arrière, dans les années 1930, voyez : le premier antibiotique et, en allant vers la droite, les nouveaux antibiotiques et la résistance à ces antibiotiques qui est apparue. En 2001, on a commencé à observer les premiers échecs des traitements avec la céfixime, qui était devenue la drogue du jour pour le traitement de la gonorrhée. La céfixime est extrêmement utile; une dose, on peut respecter la dose, on la donne au patient; on peut aussi lui remettre une ordonnance pour son partenaire, parce qu'il aura aussi la gonorrhée s'il ne vient pas à la clinique avec le patient. C'est sûr et efficace mais, malheureusement, la ciprofloxacine n'est pas une drogue extraordinaire; elle ne présente pas une grande affinité avec les protéines fixatrices de pénicilline de *Neisseria gonorrhoea* et on a pu observer l'altération graduelle des protéines fixatrices de pénicilline et la diminution des concentrations minimales inhibitrices. On a constaté la même chose avec la ceftriaxone, et c'est vraiment la dernière drogue dont nous disposons. Alors, maintenant que la céfixime n'est plus recommandée par le CDC depuis six semaines en raison de sa faible efficacité, il faudra se tourner vers la ceftriaxone, et cela implique que les médecins devront donner des injections en clinique. Et qu'est-ce qu'on fait avec le partenaire du patient qui ne se présente pas à la clinique? Comment pourrions-nous le traiter? Cela soulève toute une gamme de problèmes auxquels il faudra s'attaquer un jour ou l'autre. Nous devons penser à divers procédés ici. Il faut penser aux analyses de contrôle, aux associations d'antibiotiques; il faut changer tout le paradigme concernant la façon de traiter la gonorrhée.

Il y a donc beaucoup de mécanismes qui permettent à *Neisseria gonorrhoea* de modifier cette protéine fixatrice de pénicilline et d'empêcher la céfixime d'être aussi efficace pour la liaison; même chose pour la ceftriaxone, dont l'activité de liaison a été réduite. Ce sera un réel défi à relever pour nous. On peut voir ici que cela se passe en temps réel en Ontario : en bleu, les concentrations minimales inhibitrices de céfixime en 2005, et ici en 2010; on voit bien que c'est passé à droite. Nous sommes donc en train de perdre cette drogue. En fait, une recherche a été déposée; elle porte sur neuf échecs cliniques du traitement de *Neisseria gonorrhoea* avec la céfixime; la recherche devrait être publiée sous peu.

Examinons maintenant les clones. Comme je l'ai mentionné, l'adaptabilité entraîne un clone parfaitement apte à se transmettre de manière étonnante d'une personne à l'autre, d'une région géographique à une autre. Deux exemples très importants que j'aimerais employer sont ceux des SARM et des entérobactériacées. Nous savons que *Staph aureus* est un important pathogène; c'est une grande cause d'infection, tant en consultation externe qu'en milieu hospitalier mais, avec l'arrivée des SARM, dont les premiers cas remontent à la fin des années 1960 et aux années 1970, ce fut le début d'une nouvelle ère pour *Staph aureus*. J'étais résident à l'époque à Toronto et c'était ma première publication au sujet d'une éclosion de SARM survenue au Toronto General Hospital. Depuis, l'éclosion a pris de l'ampleur, il y a de plus en plus d'hospitalisations associées aux SARM et à leur propagation dans le monde; c'est un organisme très efficace, très adaptable, très puissant qui s'est très bien répandu. Voici des données canadiennes allant jusqu'en 2009 qui sont tirées du programme canadien de surveillance des infections nosocomiales d'Andy Simor. On peut voir que les infections liées aux SARM ont augmenté au fil des ans, surtout dans l'Ouest du Canada.

Et pour finir? Qu'est-ce que nous avons? Une nouvelle souche de SARM communautaire qui a provoqué tout un lot de nouveaux problèmes, parce qu'elle était surtout présente dans la communauté et qu'elle s'est propagée vraiment rapidement. Les SARM communautaires ont été déclarés dans différentes parties du monde à peu près au même moment, posant de nouveaux défis, non seulement parce qu'il s'agissait d'un organisme virulent, mais aussi parce qu'il contenait des gènes de toxines qui semblaient causer des infections plus graves de la peau et des tissus mous et la pneumonie. C'est donc une chose à laquelle il faut vraiment s'attaquer. Voyons la recherche classique publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2006. Les auteurs, Moran et ses collègues, se sont penchés sur les urgences de 11 hôpitaux en août 2004 et ont examiné tous les *Staph aureus* isolés chez des patients qui s'étaient présentés à l'urgence. *Staph aureus* était fréquent, c'était assez souvent des SARM mais le plus surprenant, c'est qu'il s'agissait de la souche de SARM USA300, une souche communautaire. Donc, cette souche se trouvait maintenant dans la communauté et, rappelez-vous, c'était en 2004, le SARM était dans la communauté, il s'était littéralement propagé

dans tout le pays et était responsable du grand nombre de patients qui se présentaient aux urgences avec des infections de la peau et des tissus mous, et qui avaient cette souche USA300 avec le gène de la toxine PVL. Voici un diagramme de la prévalence des SARM dans les différentes urgences qui ont participé à l'étude. Encore une fois, nous avons eu de la chance ici au Canada, l'organisme était surtout présent sur la Côte Ouest; il commence à être plus fréquent sur la Côte Est, mais pas autant qu'en Colombie-Britannique et en Alberta.

Un article paru dans le JAMA en 2007 décrit l'impact des SARM dans un milieu hospitalier : 32 pour 100 000, soit plus que le taux combiné, en 2005, des pneumocoques, des streptocoques du groupe A, des méningocoques et d'*hemophilus influenzae*, un acteur vraiment important. Et je tiens à le souligner : cela a vraiment sonné le réveil. En fait, cela a vraiment changé le programme relatif aux anciens combattants aux É.-U. Ils ont décidé de faire le dépistage des SARM chez tous les patients avec des techniques moléculaires, et on a observé une réduction des SARM dans les milieux hospitaliers, tandis qu'ils continuent à augmenter en milieu communautaire – preuve que nous pouvons faire quelque chose à sujet.

Et cela montre que différentes souches sont devenues endémiques dans différentes parties du monde. Voici une diapo tirée d'une étude de Chip Chambers, de San Francisco, qui s'est penché sur différents types de SARM dans son hôpital, en 2004. La souche USA300 qui était venue de la communauté est devenue l'isolat dominant à l'hôpital. C'est malheureux, l'organisme ne s'est pas contenté de causer la maladie dans la communauté, mais il s'est installé en milieu hospitalier et est devenu une grande cause d'infections nosocomiales.

Et il fait des ravages non seulement chez les humains, mais aussi chez les animaux. On a trouvé la séquence de type 398 chez des chevaux, des bovins, des chiens et des porcs; l'organisme s'est transmis aux agriculteurs, à la population; la maladie a été déclarée dans les Pays-Bas, au Canada – Scott Weese l'a rapportée à Guelph – aux États-Unis et en Europe. Aux Pays-Bas, il est responsable de plus de 20 % des infections dues au SARM. Nous sommes en contact étroit et nous partageons les bactéries avec nos collègues et amis du milieu agricole.

Je vais terminer rapidement avec les entérobactériacées; c'est un sujet tellement important. Vraiment, je ne sais pas comment nous en viendrons à bout, mais nous connaissons plusieurs moyens pour que les germes gram négatifs deviennent résistants aux bactéries, que ce soit en ne les laissant pas pénétrer, en les rejetant, en les décomposant avec des enzymes, ou en modifiant leurs cibles pour que les antibiotiques ne puissent s'y fixer. C'est vraiment fascinant. On peut se concentrer sur les enzymes que ces gram négatifs produisent pour décomposer la pénicilline, les carbapénèmases et les céphalosporinases. La BLSE est

devenue un facteur vraiment important, un réel problème depuis 10 ou 15 ans. Elle s'est propagée si facilement. Voici des données tirées du programme SENTRY de Ron Jones, portant sur différents pays d'Europe; on voit l'augmentation de la prévalence de *Klebsiella* et d'*E. coli* contenant des bêta-lactamases à spectre étendu. Qu'est-ce qui a changé? C'est inhabituel... Ces BLSE étaient essentiellement dérivées de bêta-lactamases TEM et SHV, il y en avait littéralement des centaines. Mais maintenant, ce que l'on observe, c'est une souche de BLSE appelée CTX-M, qui n'est pas dérivée des souches TEM et SHV qu'on trouve normalement dans les bactéries à gram négatif; elle provient de *Kluyvera*, s'est intégrée à d'autres entérobactériacées et cause la maladie chez les humains; ce sont les BLSE de type CTX-M et voyez comme elles sont efficaces. Elles ont fait le tour du globe et, voyez ici, si on regarde la souche CTX-M 15, elles sont partout. C'est la souche prédominante au Canada et aux États-Unis. L'organisme a affiché une très grande aptitude à se transmettre, presque autant que H1N1.

Et pour finir, les carbapénamases, bien sûr. C'est un désastre. Il s'agit d'enzymes qui décomposent notre dernier grand groupe d'antibiotiques. Ce sont des bêta-lactamases à sérine, la plus connue étant la KPC. Vous avez tous entendu parler de la KPC, observée pour la première fois en 2001. Voici une recherche de Fred Tenover qui décrit la KPC-1 en Virginie du Nord. Vous voyez ce qui se passe aux États-Unis? Ici, en bas, on a la première observation de KPC, des bêta-lactamases à sérine; voyez à quelle vitesse elles se sont répandues partout aux États-Unis; plusieurs d'entre elles sont de souche ST 258, la plus courante, la plus apte à se propager. C'est la même chose partout dans le monde, cet organisme s'est répandu sur toute la planète.

Passons maintenant au groupe B, les métallo-bêta-lactamases. Évidemment, la plus importante ici est ce qu'on a appelé la superbactérie NDM-1, qui vient de faire sa sortie dans les médias, mais avec laquelle nous avons fait connaissance dans nos laboratoires il y a quelques années. C'est la mère de tous les complexes résistants. C'est une métallo-bêta-lactamase qui peut décomposer les carbapénamases mais, tenez-vous bien, elle ne peut le faire par elle-même. De quoi a-t-elle besoin pour y parvenir? Elle a déjà la NDM, que lui faut-il d'autre? En fait, il lui faut beaucoup d'autres choses. On ne parle pas seulement d'un transposon qui porte la NDM-1, mais d'une multitude d'autres gènes qui sont résistants aux antibiotiques et qu'on appelle gènes à multipartenaires. On peut l'observer chez un même patient dans *E. coli*, dans *Klebsiella*, dans *Morganella*. C'est l'un des transposons qui a le plus de partenaires. Regardez ici : en 2003, le premier isolat identifié dans un laboratoire du Royaume-Uni, dont la fréquence a rapidement augmenté. En gris, ce sont les NDM-1 et en rouge, les autres carbapénamases. C'est surtout à cause des voyages internationaux, notamment depuis l'Inde, d'où la souche tire d'ailleurs son nom de métallique bêta-lactamase de New Delhi. C'est l'une des premières que nous avons eues ici en Ontario,

dans un laboratoire de santé publique. Regardez ce qu'elle contenait : NDM-1, CTX-M-15, SHV-11, OXA-1, TEM-1. De quoi d'autre a-t-elle besoin? Je veux dire, jusqu'à quel point peut-on être égoïste? Si on prend tous ces mécanismes de résistance et qu'on les met à l'essai, on constate qu'on n'a pas de drogues pour les contrer. Même la tigécycline et la colistine, que l'on considérerait comme nos bouées de sauvetage, eh! bien, on a observé de la résistance à ces deux drogues dans certains de nos isolats. Nous venons d'ailleurs de publier une recherche à propos d'un cas de carbapénamase dans un hôpital ontarien, sans antécédents de voyage, ce qui est plutôt inquiétant

Avec quoi pourrons-nous traiter ces patients? Eh! bien, nous avons peu d'options, voire aucune. En Grèce, on a rapporté – l'étude n'est pas parfaite, toutefois – une mortalité attribuée, en cas d'infection réelle par l'un de ces organismes, de 50 %. Alors oui, nous avons bel et bien un problème ici. Nous avons besoin de nouvelles drogues.

Et d'où cet organisme provient-il? Il ne vient pas seulement de milieux hospitaliers au Pakistan et en Inde, mais il est présent aussi dans l'eau potable, dans les eaux d'infiltration. Dans l'étude publiée dans le *Lancet*, on a pu le détecter dans ces deux sources. Ainsi, si vous vous rendez dans un de ces pays, les possibilités sont grandes que vous rameniez l'organisme avec vous, ou une BLSE, une CTX-M, simplement du fait d'avoir été exposé à l'environnement.

Enfin, je dois mentionner le groupe D. Il s'agit des bêta-lactamases de type OXA-48. On a observé un certain nombre de cas à Ottawa, mais le problème, c'est qu'elles sont difficiles à diagnostiquer en laboratoire. Nous ne disposons d'aucun inhibiteur naturel qui pourrait nous mettre sur la piste et nous indiquer qu'il s'agit d'une OXA-48, et elle s'accompagne souvent d'autres BLSE, ce qui la rend difficile à identifier. C'est donc une menace réelle. Elle pourrait devenir endémique dans nos hôpitaux avant même qu'on s'aperçoive de sa présence. Un certain nombre de rapports décrivent des problèmes que l'organisme a causés dans différents pays.

Je voudrais terminer sur une chose, maintenant, le tourisme médical. C'est un domaine florissant, les gens se rendent dans d'autres pays pour obtenir des traitements médicaux qui coûtent moins chers à l'étranger. C'est moins cher pour les assurances, la technologie et l'expertise sont excellentes, mais la lutte contre les infections laisse à désirer. Le contrôle de l'utilisation des antibiotiques laisse aussi à désirer et, par conséquent, ces patients se retrouvent souvent infectés par l'une de ces souches et, quand ils rentrent chez eux en convalescence, ils rapportent la bactérie avec eux. Le tourisme médical constitue vraiment un problème et je ne sais pas trop comment nous pourrions le contrer, mais je sais qu'il continuera à montrer son affreux visage dans les prochaines années.

Quelle est la solution? Il ne faut pas abandonner. L'éducation est essentielle, la prise en charge aussi. Il faut aussi appliquer les principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour faire de la prévention, c'est essentiel. Comme vous pouvez le constater, nous avons beaucoup de pain sur la planche, mais pour nous qui travaillons dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de la lutte contre les infections, c'est captivant. Je veux dire... Les défis affluent de toutes parts : communauté, maladies transmises sexuellement, hôpitaux, voyageurs qui rentrent au pays. Ce que je veux dire, c'est que nous aurons du travail passionnant à faire et cela montre à quel point il est important de tenir une semaine comme celle-ci pour souligner la gravité de la résistance aux antimicrobiens. Alors voilà, je termine ainsi. Je vous remercie de votre attention et je serai heureux de répondre à quelques questions.

Stacie Ross – Je vais laisser à chacun un moment pour penser aux questions qu'il aimerait poser, mais je tiens d'abord à vous remercier chaleureusement, D^r Low, pour cette fantastique présentation. Vous avez été excellent. Nous pourrons toujours faire le suivi par la suite et transmettre vos questions à D^r Low. Je tiens aussi à remercier grandement tous nos partenaires, dont le logo figure sur la dernière diapositive. Ils s'associent à nous tous les ans pour présenter cette Semaine de sensibilisation aux antibiotiques. Regardez sur la dernière diapo, vous verrez un lien vers un sondage, si vous voulez bien y répondre. Il vous faudra une minute pour le faire et vos remarques nous permettront d'améliorer les activités de la Semaine de sensibilisation aux antibiotiques en 2013. Le D^r Low a brièvement parlé de la gonorrhée multirésistante. Si ce sujet vous intéresse, veuillez vous joindre à nous vendredi, à la même heure. Des conférenciers de l'Agence de la santé publique du Canada parleront de l'identification de la souche de gonorrhée et des nouvelles lignes directrices en matière de traitement. Voilà, je crois que c'est tout. Je ne vois aucune question, alors je vous remercie beaucoup, D^r Low.

D^r Donald Low – Ça m'a fait plaisir. Merci beaucoup!

Stacie Ross – Je vous souhaite une excellente journée. Merci à tous! Et merci également à tous les participants.