



National Collaborating Centre  
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale  
des maladies infectieuses

## La Note mauve

### La NDM-1 : summum de la résistance aux antimicrobiens

J. Conly<sup>1,2,3,4</sup>, J. Pitout<sup>2,3,4</sup>, B. Dalton<sup>5</sup> et  
D. Sabuda<sup>5</sup>

Département de médecine<sup>1</sup>,

Département de microbiologie, d'immunologie et des  
maladies infectieuses<sup>2</sup> et Département de pathologie et  
de médecine de laboratoire<sup>3</sup>, Calvin, Phoebe and Joan  
Synder Institute of Infection, Immunity and  
Inflammation<sup>4</sup>, Université de Calgary; et Département de  
pharmacie<sup>5</sup>, Services de santé Alberta, Calgary (Alberta)

#### Qu'est-ce que la NDM-1?

Dans la presse non spécialisée, on parle souvent de la NDM-1, soit la New Delhi métallo- $\beta$ -lactamase-1, comme de la plus récente « super-bactérie »<sup>1-3</sup>, mais il s'agit en fait d'une enzyme qui confère une résistance à une des plus puissantes classes d'antibiotiques, les carbapénèmes. La NDM-1 fait partie de la grande famille des  $\beta$ -lactamases, enzymes que produisent de nombreux microorganismes pour se défendre contre les  $\beta$ -lactamines et qui peuvent être classées selon leur fonction ou leur structure moléculaire<sup>4-6</sup>. La classification moléculaire divise les  $\beta$ -lactamases en quatre grandes classes qui ont des corrélations fonctionnelles particulières pour ce qui est de leur activité. Trois des classes de  $\beta$ -lactamases ont un mécanisme d'action qui dépend d'une sérine ( $\beta$ -lactamases à sérine active) et l'autre a un mécanisme d'action qui dépend du zinc (métallo- $\beta$ -lactamases)<sup>5,6</sup>. Ces enzymes réagissent différemment en présence de chélateurs métalliques, ceux-ci inhibant l'activité des métallo- $\beta$ -lactamases, mais pas celle des  $\beta$ -lactamases à sérine active<sup>5,6</sup>. Les métallo- $\beta$ -lactamases ont plusieurs caractéristiques communes, dont une importante activité carbapénémase, l'absence d'activité contre les monobactames, tels que l'aztréonam, et la résistance à certains inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases spécifiques, tels que l'acide

#### Points clés

- La NDM-1 est une enzyme qui confère une résistance à une des plus puissantes classes d'antibiotiques, soit les carbapénèmes, ainsi qu'à toutes les  $\beta$ -lactamines actuelles.
- Le mode de résistance NDM-1 est régi par un ensemble de gènes qui peuvent facilement passer d'une bactérie à l'autre.
- On a démontré que le gène de résistance NDM-1 pouvait passer dans des bactéries dotées de nombreux autres modes de résistance.
- Ce nouveau mode de résistance a été signalé dans de nombreux types de bactéries courantes, telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, en plus de bactéries pathogènes comme celles des genres *Salmonella* et *Vibrio*.
- La présence de la NDM-1 et d'autres caractères de résistance ont rendu certaines bactéries pan-résistantes.
- Peu de nouveaux antimicrobiens sont en cours de développement.
- La contamination environnementale, qui constitue des réservoirs de portage de la NDM-1 pouvant être considérables, et la mobilité des populations pourraient être d'autres facteurs de la mondialisation de la menace pour la santé publique de ce mode de résistance aux antimicrobiens.

clavulanique<sup>5,6</sup>. L'activité carbapénémase peut être associée tant aux  $\beta$ -lactamases à sérine active qu'aux métallo- $\beta$ -lactamases, mais est plus souvent associée aux métallo- $\beta$ -lactamases. Les carbapénèmes du type métallo- $\beta$ -lactamase les plus courantes sont les types IMP, VIM et maintenant NDM-1, et la principale carbapénémase du type  $\beta$ -lactamase à sérine active est la KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase). La présence de métallo- $\beta$ -lactamases n'est pas nouvelle : on sait depuis les années 1960 qu'elles sont présentes dans certaines bactéries<sup>5</sup>. Ces enzymes ont été retrouvées dans des gènes considérés « résidents » dans le chromosome de certaines bactéries, telles que *Bacillus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp., certaines pseudomonades de l'environnement et les flavobactéries<sup>5</sup>. Ces bactéries étaient jugées sans

grande importance clinique et étaient rarement observées. On a peut-être commencé à s'inquiéter des métallo- $\beta$ -lactamases quand on a décrit pour la première fois une métallo- $\beta$ -lactamase non résidente mobile de type IMP dans une souche de *Pseudomonas aeruginosa* au Japon en 1987<sup>7</sup>. Le caractère de résistance des carbapénèmases a été retrouvé sur un plasmide mobile et, comme on pouvait s'y attendre, de nombreuses autres souches de *P. aeruginosa* et de quelques autres bactéries, telles que *Serratia marcescens*, *Achromobacter* et *Klebsiella pneumoniae*, sont apparues au Japon au cours des quelques années suivantes<sup>8,9</sup>. Le même type de métallo- $\beta$ -lactamases mobiles a été retrouvé au cours des années suivantes en Europe et au Canada (flambée dans deux hôpitaux de Calgary, en Alberta, dans les années 90), et la grande majorité des cas concernait des souches de *P. aeruginosa*<sup>10,11</sup>.

---

**Des bactéries de type NDM-1 ont été signalées plusieurs fois au Canada, dont en Alberta, en Colombie-Britannique et en Ontario. Dans de nombreux cas, il y a des liens avec le sous-continent indien, mais chez de plus en plus de patients porteurs de bactéries de type NDM-1, il n'y a pas de lien primaire.**

---

Un deuxième type de caractère mobile de résistance des carbapénèmases a été décrit pour la première fois à Vérone, en Italie, en 1999, d'où son nom de VIM (Verona IMipénémase)<sup>12</sup>. Ce type de résistance mobile des métallo- $\beta$ -lactamases a été largement décrit partout en Europe, en Amérique du Sud et dans certaines régions d'Asie, et a récemment été retrouvé aux États-Unis<sup>5,13</sup>. La résistance des carbapénèmases de type VIM a également été retrouvée le plus souvent dans des souches peu courantes de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Aeromonas hydrophila*, et a rarement

été retrouvée dans des bactéries de la famille des entérobactéries<sup>5,6</sup>.

Le troisième grand type de caractère mobile de résistance des carbapénèmases est appelé résistance KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase). Il s'agit d'une  $\beta$ -lactamase à sérine active décrite pour la première fois en Caroline du Nord, aux États-Unis, en 1996<sup>14</sup>, et qui a depuis été retrouvée dans de nombreux pays<sup>15</sup>. La résistance conférée par les carbapénèmases de type KPC est différente des autres types en ce qu'on l'a surtout retrouvée dans des souches courantes de *Klebsiella pneumoniae*, mais aussi chez d'autres membres de la famille des entérobactéries, dont *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. et *Serratia* spp.<sup>15</sup>. On l'a aussi observée dans des bactéries Gram négatif autres que de la famille des entérobactéries, dont *P. aeruginosa* et *Salmonella* spp.<sup>15</sup>. La résistance des carbapénèmases de type KPC a été associée à de multiples flambées nosocomiales et a été difficile à contenir<sup>16</sup>. Elle a été décrite au Canada dans un hôpital d'Ottawa, où il y a eu une transmission intrahospitalière<sup>17</sup>, et une récente flambée a été signalée à Montréal<sup>18</sup>.

La NDM-1 est le plus récent type de métallo- $\beta$ -lactamase mobile apparu, mais elle se distingue de la plupart des  $\beta$ -lactamases à sérine active et des métallo- $\beta$ -lactamases mobiles décrites antérieurement pour ce qui est de la rapidité de sa propagation et de la gamme de microorganismes dans lesquels on la retrouve.

#### Quand a-t-on découvert la NDM-1?

C'est en 2009 qu'a été publié le premier article décrivant la NDM-1<sup>19</sup>. Le cas décrit était celui d'un patient d'un hôpital suédois recevant un traitement contre une infection des voies urinaires à *K. pneumoniae*, mais qui avait auparavant été hospitalisé à New Delhi, en Inde. Une caractérisation du gène a révélé qu'il s'agissait d'une nouvelle métallo- $\beta$ -lactamase appelée, à titre purement descriptif, New Delhi métallo- $\beta$ -lactamase-1. En plus d'être retrouvée sur un plasmide facilement transmissible d'une souche de *K. pneumoniae*, cette métallo- $\beta$ -lactamase a été retrouvée sur un plasmide d'une souche de *E. coli* isolée à partir des fèces du patient<sup>19</sup>. Toutefois, c'est la publication en août 2010 d'un important compte rendu de Kumarasamy et ses collaborateurs<sup>20</sup> –

faisant état de 37 isolats de membres de la famille des entérobactéries porteurs du gène NDM-1 chez 29 patients du Royaume-Uni en 2008-2009 – qui a focalisé l'attention du public. La majorité des isolats (78,6 %) étaient des souches de *K. pneumoniae* et de *E. coli* retrouvées dans l'urine ou le sang, ou dans des échantillons prélevés par écouvillonnage de plaies ou de lésions de brûlures. Dix-sept des 29 patients avaient séjourné sur le sous-continent indien au cours de l'année précédente et 14 avaient été hospitalisés en Inde. Les raisons de l'hospitalisation étaient le tourisme médical et des maladies survenues pendant le voyage. Des bactéries contenant le gène NDM-1 ont été isolées dans de nombreuses régions de l'Inde et du Pakistan, et la majorité étaient encore une fois des souches de *E. coli* et de *K. pneumoniae*. On a constaté que les isolats de *K. pneumoniae* venant de l'état d'Haryana étaient d'origine clonale, ce qui évoque la transmission horizontale d'une souche unique. Les isolats ont été caractérisés en fonction de leur résistance aux carbapénèmes, aux  $\beta$ -lactamines, aux aminosides et aux fluoroquinolones, qui sont les pierres d'assise du traitement des infections entériques à bacilles Gram négatif<sup>20</sup>. La plupart des isolats demeuraient sensibles à la colistine et à la tigécycline, mais au moins un d'entre eux était considéré pan-résistant. Une analyse visant à déterminer l'emplacement du gène *bla*<sub>NDM-1</sub> dans les isolats de cette étude a révélé que le gène NDM-1 était la plupart du temps associé aux plasmides et était parfois présent sur plus d'un plasmide. Dans trois des isolats du Royaume-Uni, le gène *bla*<sub>NDM-1</sub> était sur le chromosome. Collectivement, ces constatations évoquent la grande mobilité du gène. Les auteurs ont conclu qu'il y avait une grande possibilité de transmission à l'échelle internationale du gène NDM-1 sur ces plasmides mobiles<sup>20</sup>.

### Où la NDM-1 a-t-elle été retrouvée à ce jour?

Depuis que la NDM-1 a été décrite et baptisée<sup>19</sup> en Suède et depuis la publication dans la revue *The Lancet Infectious Diseases* de l'important compte rendu sur des cas signalés en Inde, au Pakistan et au Royaume-Uni<sup>20</sup>, des isolats porteurs du gène NDM-1 ont été décrits dans de nombreux pays de presque tous les continents, soit l'Europe, l'Amérique du Nord, l'Australie, l'Afrique et l'Asie<sup>21</sup>. La NDM-1 a été signalée plusieurs fois au Canada, dont en Alberta, en Colombie-Britannique et en Ontario<sup>22-24</sup>.

Dans de nombreux cas, il y a des liens avec le sous-continent indien, mais chez de plus en plus de patients porteurs de bactéries de type NDM-1, il n'y a pas de lien primaire. On a avancé qu'il pourrait y avoir un lien secondaire entre plusieurs pays des Balkans, dont la Bosnie, le Kosovo, le Monténégro, et la Serbie, et les pays d'Europe<sup>25</sup>. Un compte rendu récent fait état de la dissémination par voie clonale d'une souche de *A. baumannii* porteuse de la NDM-1 dans un service de réadaptation hospitalier israélien chez cinq patients âgés chez lesquelles il n'y avait pas de données épidémiologiques témoignant d'un séjour ou d'une hospitalisation en Inde<sup>26</sup>. De la même façon, un compte rendu récent publié au Canada présente le cas d'un patient âgé sans antécédents de voyage chez qui le gène NDM-1 a été retrouvé dans une souche de *Morganella morganii* isolée dans un échantillon d'urine<sup>27</sup>. En plus d'être présente dans de nombreuses souches de bactéries de la famille des entérobactéries, la NDM-1 a maintenant été retrouvée dans de nombreuses autres bactéries Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii*, *Vibrio cholerae*, *Shigella boydii*, *Aeromonas caviae* et *Pseudomonas aeruginosa*<sup>26, 28-30</sup>. La présence du gène NDM-1 dans deux échantillons d'eau potable sur 50 et dans 51 échantillons d'eau d'infiltration sur 171 à New Delhi et la croissance de bactéries dans 12 échantillons d'eau d'infiltration sur 171 et deux échantillons d'eau potable sur 50, y compris de bactéries dans lesquelles on n'avait jusqu'ici pas retrouvé la NDM-1, ont été déconcertantes du point de vue de la santé publique, surtout compte tenu de la présence de la NDM-1 dans des espèces de *Vibrio* et de *Shigella*, et témoignent d'un énorme risque de dissémination à grande échelle<sup>30</sup>. Ensemble, ces dernières observations donnent à penser que les plasmides contenant le gène NDM-1 sont très répandus dans une région endémique, que le ou les plasmides contenant le gène NDM-1 se sont propagés partout dans le monde, que la dissémination dans des pays non endémiques est amorcée et qu'il se peut que le gène soit présent dans de multiples espèces de bactéries Gram négatif, dont certaines sont des agents pathogènes majeurs du point de vue de la santé publique.

---

**La présence de la NDM-1 sur un plasmide très mobile et sur divers plasmides, sa capacité d'intégration dans le chromosome et la présence conjointe de tant de caractères de résistance distinguent la NDM-1 des autres caractères déjà observés.**

---

### Qui sera touché par la NDM-1?

Les premières études ont donné à penser que la présence d'isolats bactériens contenant le gène NDM-1 était associée au séjour, à l'hospitalisation et au tourisme médical dans le sous-continent indien<sup>19-21</sup>. Selon des données rétrospectives récentes, les bactéries contenant le gène NDM-1 seraient plus répandues dans les établissements de soins de santé indiens<sup>31</sup>. Les données recueillies en 2006-2007 dans 14 hôpitaux de diverses régions de l'Inde dans le cadre du programme SENTRY ont révélé que 2,7 % des 1443 entérobactéries étaient résistantes à au moins un carbapénème et que près de 40 % de ces isolats contenaient la NDM-1. Le typage a révélé qu'il y avait de multiples arrangements moléculaires et que la dissémination se faisait tant au sein d'un même site que d'un site à l'autre. Les auteurs ont conclu que dès 2006, la NDM-1 s'était largement propagée partout en Inde<sup>31</sup>. Une autre étude, dont le compte rendu vient d'être publié, a révélé que les taux de portage fécal de bactéries contenant la NDM-1 étaient relativement élevés, surtout parmi les bactéries de l'espèce *E. coli* et du genre *Enterobacter*, une enquête de prévalence ayant donné des résultats positifs chez 27,1 % des patients internes et 13,8 % des patients externes d'une population militaire du Pakistan<sup>32</sup>. Si ces taux de portage sont le reflet de la population générale du sous-continent indien, qui compte environ 1,6 milliard d'habitants, il se peut qu'il y ait des centaines de millions de porteurs d'isolats contenant le caractère de résistance NDM-1. Comme la NDM-1 a récemment été retrouvée dans près de 30 % des échantillons d'eau d'infiltration et 4 % des échantillons d'eau potable d'une grande région métropolitaine de l'Inde<sup>31</sup>, et compte tenu de la hausse du tourisme médical<sup>33</sup> et

de la mobilité croissante des populations – chaque année, environ deux milliards de personnes se déplacent sur une certaine distance et la moitié d'entre elles traversent des frontières<sup>34</sup> – il n'est pas difficile de comprendre qu'il y a un énorme risque de dissémination de la NDM-1 à des populations tant vulnérables que non vulnérables.

### Pourquoi la NDM-1 est-elle différente des autres caractères de résistance?

Les inquiétudes que soulève ce nouveau type de résistance ont déjà été présentées<sup>21, 35, 36</sup>. Ce qui distingue la résistance de la NDM-1 de tous les types de résistance aux carbapénèmes décrits à ce jour est, premièrement, qu'elle s'est taillé une niche unique, d'un point de vue génétique, en s'associant de façon remarquablement étroite à un plasmide et en pouvant coexister avec jusqu'à 14 autres caractères de résistance<sup>21, 35</sup>. On a récemment examiné les caractéristiques génétiques du gène *bla*<sub>NDM-1</sub> de diverses espèces de la famille des entérobactéries provenant de divers pays et constaté que leur diversité était encore plus grande<sup>37</sup> qu'on l'avait d'abord cru. On a montré que le gène était porté par plusieurs types de plasmides différents, lesquels hébergent aussi d'autres caractères de résistance, tels que d'autres gènes de la  $\beta$ -lactamase, des gènes de la résistance aux quinolones et des gènes de la méthylase de l'ARN 16S, et qu'il était intégré au chromosome dans certaines souches<sup>37</sup>. La présence de la NDM-1 sur un plasmide très mobile et sur divers plasmides, sa capacité d'intégration dans le chromosome et la présence conjointe de tant de caractères de résistance distinguent la NDM-1 des autres caractères déjà observés.

---

**Peu de nouveaux antimicrobiens sont en cours de développement et il ne semble pas y avoir de nouveau traitement médicamenteux qui pointe à l'horizon, ce qui est particulièrement inquiétant pour l'avenir.**

---

Deuxièmement, ce nouveau mode de résistance a été signalé dans de nombreux types de bactéries courantes<sup>20, 21, 33, 36</sup>. Dans un éditorial accompagnant la compte rendu clé de Kumarasamy et ses collaborateurs<sup>20</sup>, qui faisait état de 37 isolats de membres de la famille des entérobactéries porteurs du gène NDM-1, Pitout<sup>21</sup> a attiré l'attention sur la présence du gène NDM-1 dans des souches de l'espèce *E. coli*, qui est la principale cause d'infections extrahospitalières des voies urinaires dans le monde, et avancé qu'il y aurait de graves lacunes thérapeutiques si les médecins étaient souvent confrontés à des isolats dotés des modes de résistance décrits. De nombreux autres comptes rendus ont confirmé que le gène NDM-1 avait été retrouvé dans des souches de l'espèce *E. coli* dans divers pays<sup>22, 23, 35</sup>. Contrairement à certains des autres caractères de résistance mobiles des métallobactamases ayant été retrouvés seulement dans certaines souches peu courantes de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *Aeromonas hydrophila*<sup>5, 6, 13</sup>, la NDM-1 peut être hébergée par une beaucoup plus vaste gamme de microorganismes.

Troisièmement, le mode de résistance NDM-1 étant porté par des types de plasmides à large spectre d'hôtes très mobiles, le caractère de résistance passe facilement d'une bactérie à l'autre<sup>20, 37</sup>, ce qui une fois de plus est différent des modes de résistance observés antérieurement. On a par exemple récemment retrouvé le gène NDM-1 dans des bactéries des espèces *V. cholerae* et *S. boydii*<sup>31</sup>.

Enfin, le manque de médicaments susceptibles d'être efficaces contre les infections causées par les nouvelles souches multirésistantes et l'augmentation de la toxicité des autres médicaments disponibles peuvent expliquer pourquoi la résistance conférée par la NDM-1 est différente des modes de résistance observés antérieurement<sup>35, 36</sup>. Certains auteurs ont avancé que la résistance aux bêta-lactamines à large spectre attribuable à la NDM-1 signale la fin de l'ère de l'antibiothérapie des infections à bactéries Gram négatif<sup>38</sup>. Comme on l'a déjà mentionné, beaucoup des souches qui résistent déjà à de multiples antibactériens parce qu'elles sont porteuses de plasmides portant déjà de multiples caractères de résistance ont acquis le caractère NDM-1, ce qui fait que la bactérie n'est sensible qu'à deux médicaments, la colistine et la tigécycline<sup>20</sup>. La colistine est un vieux médicament de la classe des

polymyxines dont les taux de néphrotoxicité vont de 14 à 58 %<sup>39-41</sup>. De plus, des cas de résistance à la colistine de souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC ont récemment été signalés<sup>42, 43</sup>. La sensibilité à la tigécycline, médicament bactériostatique plutôt que bactéricide, est variable et des cas de résistance et de bactériémie survenant pendant le traitement et attribuable à une souche de *E. coli* productrice de NDM-1 ont soulevé des inquiétudes quant à l'efficacité du médicament<sup>20, 44</sup>. En outre, en 2010, la Food and Drug Administration des États-Unis a émis une mise en garde à l'effet que le risque de décès est accru avec la tigécycline par rapport à d'autres antibiotiques utilisés pour traiter diverses infections graves<sup>45</sup>.

Malheureusement, peu de nouveaux antimicrobiens sont en cours de développement et il ne semble pas y avoir de nouveau traitement médicamenteux qui pointe à l'horizon, ce qui est particulièrement inquiétant pour l'avenir.

On comprend ainsi facilement pourquoi le caractère de résistance NDM-1 est redoutable et différent des caractères de résistance observés antérieurement : du point de vue de l'évolution de la résistance, c'est le summum du succès.

### Comment prévenir la résistance conférée par la NDM-1?

La prévention de la propagation de la NDM-1 comme caractère de résistance n'est pas une mince tâche. Les principes fondamentaux de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens ont à maintes reprises été exposés et comprennent la surveillance, la prévention et le contrôle des infections et la gérance des antimicrobiens. À l'heure actuelle, il n'existe pas de programmes coordonnés internationaux axés sur la surveillance de l'évolution des modes de résistance NDM-1 ou de la résistance aux carbapénèmes des bactéries Gram négatif. Des appels à l'action ont été lancés, dont un récent article selon lequel il faut de toute urgence considérer l'émergence et la propagation de bactéries résistantes aux antimicrobiens, et surtout des nouvelles souches pan-résistantes, comme une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI), et donc à déclaration obligatoire à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en vertu du Règlement sanitaire international<sup>46</sup>. Les auteurs ont fait valoir que le Règlement sanitaire

international pourrait être un cadre de surveillance mondial et permettre la prise de mesures mondiales de santé publique. En ce qui concerne la prévention et le contrôle des infections, l'Agence de la santé publique du Canada a publié des lignes directrices sur les mesures que doivent prendre les travailleurs de la santé dans les établissements de soins de santé en présence d'un bacille Gram négatif résistant aux carbapénèmes, dont la NDM-1<sup>47</sup>. Ces lignes directrices recommandent les pratiques de base et les précautions contre la transmission par contact chez les patients des établissements de soins de santé qui sont colonisés ou infectés par un tel microorganisme. L'application des précautions contre la transmission par contact n'est pas recommandée dans les milieux de soins préhospitaliers ou de soins à domicile. Les lignes directrices recommandent aussi d'accorder une attention particulière aux analyses en laboratoire/à la surveillance active, au dépistage, à l'hygiène des mains, à l'hébergement, à l'équipement de protection individuelle, à l'équipement servant aux soins des patients, au nettoyage de l'environnement, à la gestion de la buanderie/des déchets, à la déclaration des cas et à la gérance des antimicrobiens<sup>47</sup>.

La meilleure façon de contrer la résistance conférée par la NDM-1, et en fait tous les modes de résistance aux antimicrobiens, est la plus difficile : lutter contre l'usage excessif et le mauvais usage des antimicrobiens à des fins vétérinaires, dans l'industrie agroalimentaire et chez l'humain. L'usage excessif des antibiotiques a été assimilé à une catastrophe semblable à la « tragédie des biens communs »<sup>36</sup> et, malgré quelques réussites, sa prévention est difficile. Dans de nombreux pays, la prescription des antimicrobiens, tant chez l'humain que chez l'animal, n'est pas réglementée, ce qui rend la prévention du mauvais usage des antimicrobiens encore plus difficile. De nombreux programmes ont été mis en place pour contrer le mauvais usage des antimicrobiens, tant au Canada qu'à l'étranger, mais ils dépassent le cadre du présent article.

## Références

1. Why superbug NDM1 is considered hard-core. Donald G. McNeil Jr, New York Times, Mise à jour : 12 août 2010, 11 h 12 IST. <http://www.ndtv.com/article/world/why-superbug-ndm1-is-considered-hard-core-43867&cp> (Consultation : 26 septembre 2011).
2. Doctors brace for more cases as Indian superbug hits Canada. Jill Mahoney. From Thursday's Globe and Mail. Publication : mercredi 11 août 2010 7 h 18, HAE. (Consultation : 26 septembre 2011) <http://www.theglobeandmail.com/life/health/doctors-brace-for-more-cases-as-indian-superbug-hits-canada/article1669006/>
3. NDM-1 Superbug Acquired In Canada. La Presse canadienne. Affichage : 5/30/11, 14 h 44, HE. Mise à jour : 7/30/11, 05 h 12, HE. (Consultation : 26 septembre 2011) [http://www.huffingtonpost.ca/2011/05/30/ndm-1-superbug-canada\\_n\\_86880.html](http://www.huffingtonpost.ca/2011/05/30/ndm-1-superbug-canada_n_86880.html)
4. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. 1995. "A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure." *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211-33.
5. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- $\beta$ -lactamases: A last frontier for  $\beta$ -lactams. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):381-93.
6. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):306-25.
7. Watanabe, M., S. Iyobe, M. Inoue, and S. Mitsuhashi. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:147-151.
8. Arakawa, Y, Murakami M, K. Suzuki, H. Ito, R. Wacharotayankun, S. Ohsuka, N. Kato, and M. Ohta. A novel integron-like element carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene bla<sub>IMP</sub>. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1612-1615.
9. Senda K, Y. Arakawa, K. Nakashima, H. Ito, S. Ichiyama, K. Shimokata, N. Kato, and M. Ohta. Multifocal outbreaks of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum  $\beta$ -lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:349-353.
10. Cornaglia, G, Riccio ML, Mazzariol A, Lauretti L, Fontana R, and Rossolini GM. Appearance of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase in Europe. *Lancet.* 1999; 353:899-900.
11. Gibb, A. P., C. Tribuddharat, R. A. Moore, T. J. Louie, W. Krulicki, D. M. Livermore, M. F. Palepou, and N. Woodford. 2002. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla<sub>IMP</sub> allele, bla<sub>IMP-7</sub>. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:255-258.

12. Lauretti, L, M. L. Riccio, A. Mazzariol, G. Cornaglia, G. Amicosante, R. Fontana, and G. M. Rossolini. Cloning and characterization of bla<sub>VIM</sub>, a new integron-borne metallo-β-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43:1584-1590.
13. Li H, Toleman MA, Bennett PM, Jones RN, Walsh TR. Complete Sequence of p07-406, a 24,179-base-pair plasmid harboring the bla<sub>VIM-7</sub> metallo-beta-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3099-105.
14. Yigit H, AM Queenan and GJ Anderson, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Sebastian Alberti S, Karen Bush K, and Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing β-lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45: 1151–1161.
15. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(4): 228-36.
16. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):102-11.
17. 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.* 2009; 47(6):1920-2.
18. Leung V, Vivian G. Loo, Charles Frenette, Marc-Christian Domingo, Anne-Marie Bourgault, Michael R. Mulvey, Hugh G. Robson. First Canadian outbreak of Enterobacteriaceae expressing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase Type 3. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2011 (in press)
19. 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, 5046–5054.
20. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):597-602.
21. Walsh T, Toelman M. The new medical challenge: Why NDM-1? Why Indian? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(2):137-141.
22. Peirano G, Ahmed-Bentley J, Woodford N, Pitout JD. New Delhi metallo-beta-lactamase from a traveler returning to Canada. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):242-4.
23. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo-β-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):103-6.
24. Tijet N, Alexander DC, Richardson D, Lastovetska O, Low DE, Patel SN, Melano RG. New Delhi metallo-beta-lactamase, Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):306-7.
25. Livermore DM, Walsh TR, Toleman M, Woodford N. Balkan NDM-1: escape or transplant? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):164.
26. Espinal P, Fugazza G, López Y, Kasma M, Lerman Y, Malhotra-Kumar S, Goosens H, Carmeli Y, Vila J. Dissemination of the NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli Rehabilitation Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Aug 8 [Epub ahead of print]
27. Kus JV, Tadros M, Simor A, Low DE, McGeer AJ, Willey BM, Larocque C, Pike K, Edwards IA, Dedier H, Melano R, Boyd DA, Mulvey MR, Louie L, Okeahialam C, Bayley M, Whitehead C, Richardson D, Carr L, Jinnah F, Poutanen SM. New Delhi metallo-β-lactamase-1: local acquisition in Ontario, Canada, and challenges in detection. *CMAJ.* 2011;183(11):1257-61.
28. Chen, Y., Z. Zhou, Y. Jiang, and Y. Yu. 2011. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1255-9.
29. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, Kojic M. Emergence of NDM-1 metallo-β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(8):3929-31.
30. 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.* 2011; 11(5):355-62.
31. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early dissemination of NDM-

- 1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(3):1274-8.
32. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, Alizai SA, Hussain A, Ghirardi S, Orenga S, Wilkinson K, Woodford N, Zhang J, Livermore DM, Abbasi SA, Raza MW. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(10):2288-94.
33. Pitout JD. The latest threat in the war on antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):578-9.
34. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, Segarra-Newnham M. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(11):1727-32.
35. Moellering RC Jr. NDM-1--a cause for worldwide concern. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2377-9.
36. Résistance aux antimicrobiens : un nouvel exemple de la « tragédie des biens communs ». *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé. Organisation mondiale de la santé.* 2010; 88(11):805-6.
37. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Aug 22. [Epub ahead of print].
38. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(4):689-92.
39. Sabuda DM, Laupland K, Pitout J, Dalton B, Rabin H, Louie T, Conly J. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(6):413-8.
40. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care.* 2003;7:R78-83.
41. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2659-62.
42. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, Doi Y. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):373-6.
43. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):449-65.
44. Stone NR, Woodford N, Livermore DM, Howard J, Pike R, Mushtaq S, Perry C, Hopkins S. Breakthrough bacteraemia due to tigecycline-resistant *Escherichia coli* with New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)-1 successfully treated with colistin in a patient with calciphylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]
45. US Food and Drug Administration. 2010. FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. Adresse : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> (Consultation : 26 septembre 2011).
46. Wernli D, Hausteiner T, Conly J, Carmeli Y, Kickbusch I, Harbarth S. PLoS Med. A call for action: the application of The International Health Regulations to the global threat of antimicrobial resistance. 2011;8(4):e1001022.
47. Agence de la 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 – Bacille Gram négatif résistant aux carbapénèmes. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ipcm-mpci/ipcm-mpci-fra.php> (Consultation : 26 sept. 2011) .