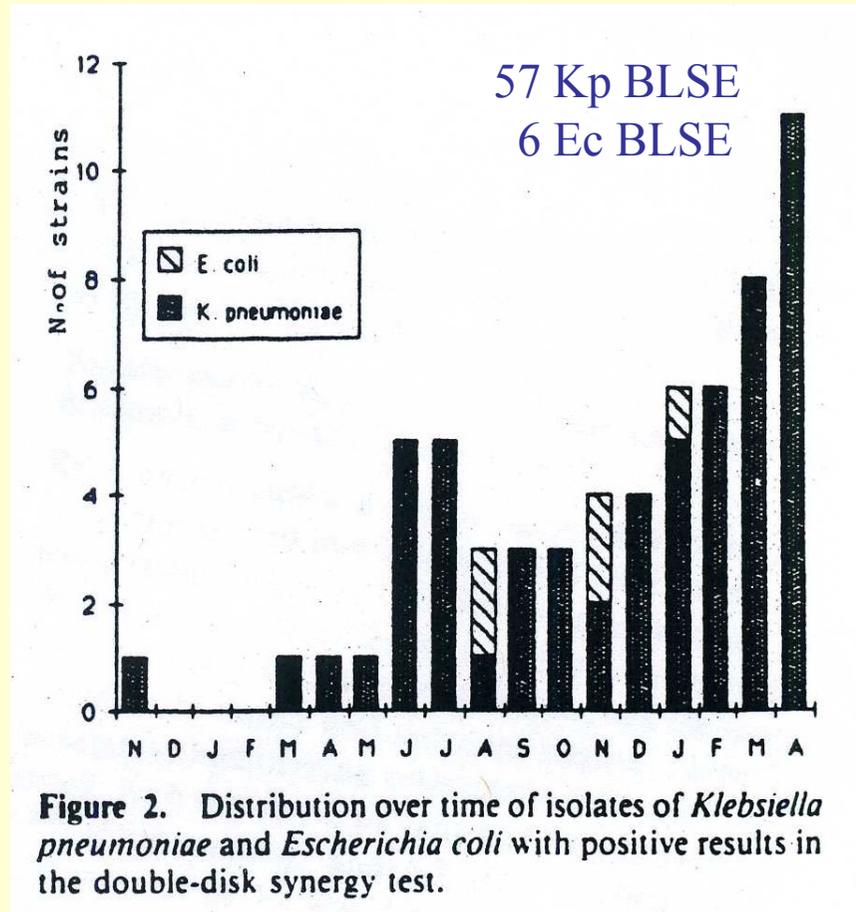


# **Les $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) : situation actuelle, menaces**

**Pr. Marie-Hélène Nicolas-Chanoine  
Service de Microbiologie  
Hôpital Beaujon  
Faculté de médecine Denis Diderot  
Inserm U 773, Université Paris 7**

# 1985-1987 Pitié Salpêtrière (1% des lits publics)



1986

8 % Kp = Kp BLSE

0,2 % Ec = Ec BLSE

Sur toute la période SHV-2 et SHV-3, et d'août 1986 à janvier 1987 aussi TEM-3

Novembre 1985, 1<sup>er</sup> cas de Kp BLSE à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Urine – patient de Chirurgie)  
Pas d'Entérobactérie (E) productrices de BLSE autres que Kp et Ec entre nov 1985 et avril 1987

# 1985-1987 Pitié Salpêtrière (1% des lits publics)

**Table 2.** Distribution of strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* with a positive double-disk synergy test.

Source of strain	No. of isolates from source		
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	Total (%)
<b>Ward (no.)</b>			
Surgical intensive care (1)	18	1	19 (31)
Neurology (1)	7	1	8 (13)
Other surgical (6)	23	2	25 (40)
Other medical (6)	9	1	10 (16)
<b>Specimen</b>			
Blood*	11	0	11 (18)
Pus	6	0	6 (9)
Urine	33	4	37 (60)
Other†	7	1	8 (13)

\* Associated with urine in three cases, urine and respiratory tract in two, intravenous catheter in one, and wound in one.

† Intravenous catheter, respiratory tract, and drainage fluids.

**Table 1.** Results of cefotaxime disk susceptibility determinations for *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* with a positive double-disk synergy test.

Species (no. of strains)	Cefotaxime inhibition zone (mm)*	No. of strains with indicated zone size	
		≥21 mm†	≥18 mm‡
<i>K. pneumoniae</i> (57)§			
Cefoxitin-susceptible (12)	18.5 ± 3.5	2	8
Cefoxitin-resistant (45)	17.8 ± 4.4	13	26
<i>E. coli</i> (5)	23.2 ± 4.8	3	5

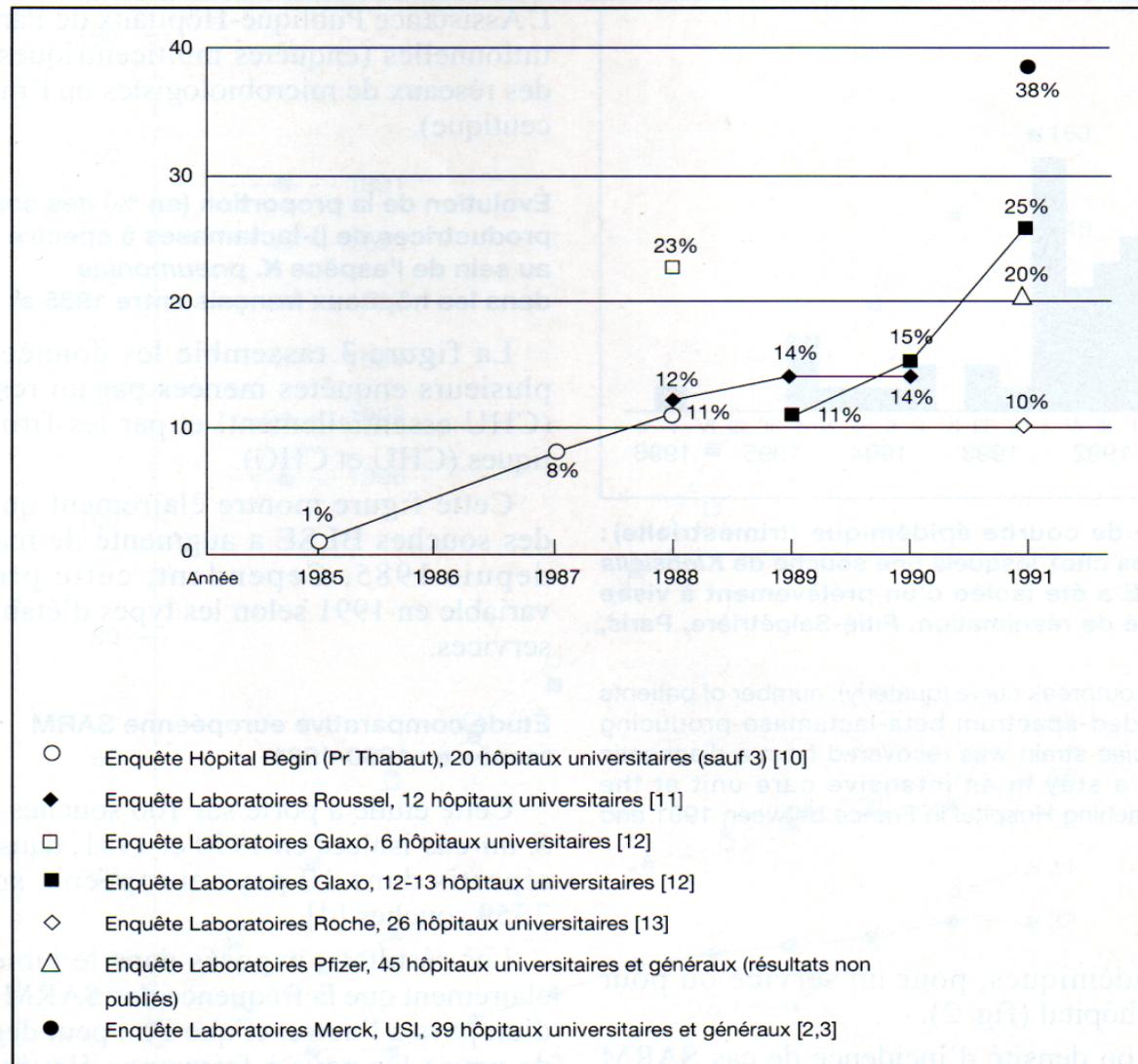
\* Mean ± SD.

† Corresponding to the recommended breakpoints in France.

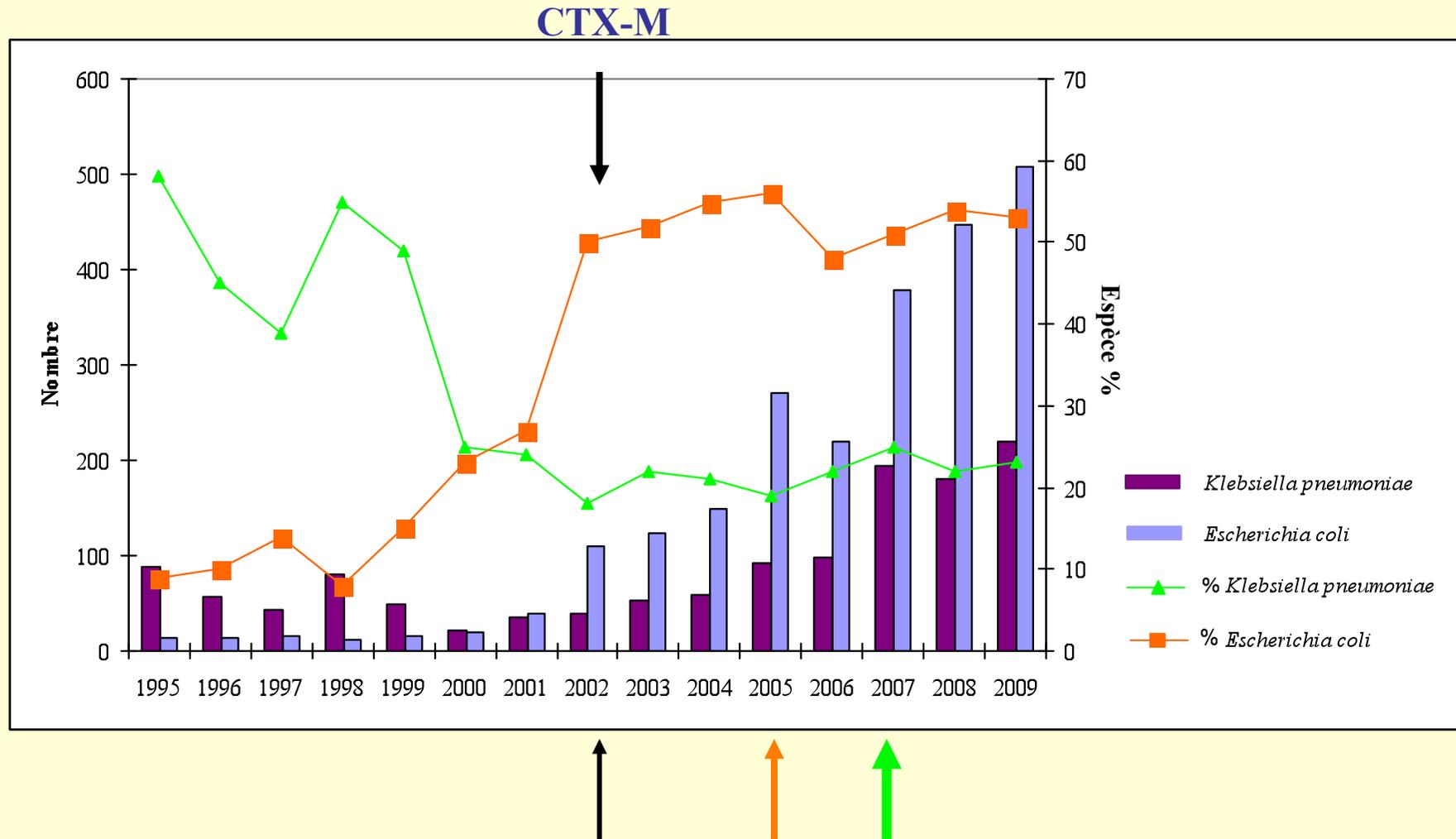
‡ Corresponding to the recommended breakpoints in the United States.

§ Diameter of cefoxitin inhibition zone: susceptible = 21-28 mm (mean, 24 mm); resistant = 15-20 mm (mean, 17 mm).

# Kp BLSE : les 7 1<sup>ères</sup> années (1985-1991) en France



# Évolution (1995-2009) des isolats cliniques d'*E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de BLSE et pourcentages de ces espèces au sein des isolats d'entérobactéries producteurs de BLSE (AP-HP)



## Pitié Salpêtrière 1985-1987

**Table 2.** Distribution of strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* with a positive double-disk synergy test.

Source of strain	No. of isolates from source		
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	Total (%)
<b>Ward (no.)</b>			
<b>Surgical intensive care (1)</b>			
	18	1	19 (31)
<b>Neurology (1)</b>			
	7	1	8 (13)
<b>Other surgical (6)</b>			
	23	2	25 (40)
<b>Other medical (6)</b>			
	9	1	10 (16)
<b>Specimen</b>			
<b>Blood*</b>	11	0	11 (18)
<b>Pus</b>	6	0	6 (9)
<b>Urine</b>	33	4	37 (60)
<b>Other†</b>	7	1	8 (13)

\* Associated with urine in three cases, urine and respiratory tract in two, intravenous catheter in one, and wound in one.

† Intravenous catheter, respiratory tract, and drainage fluids.

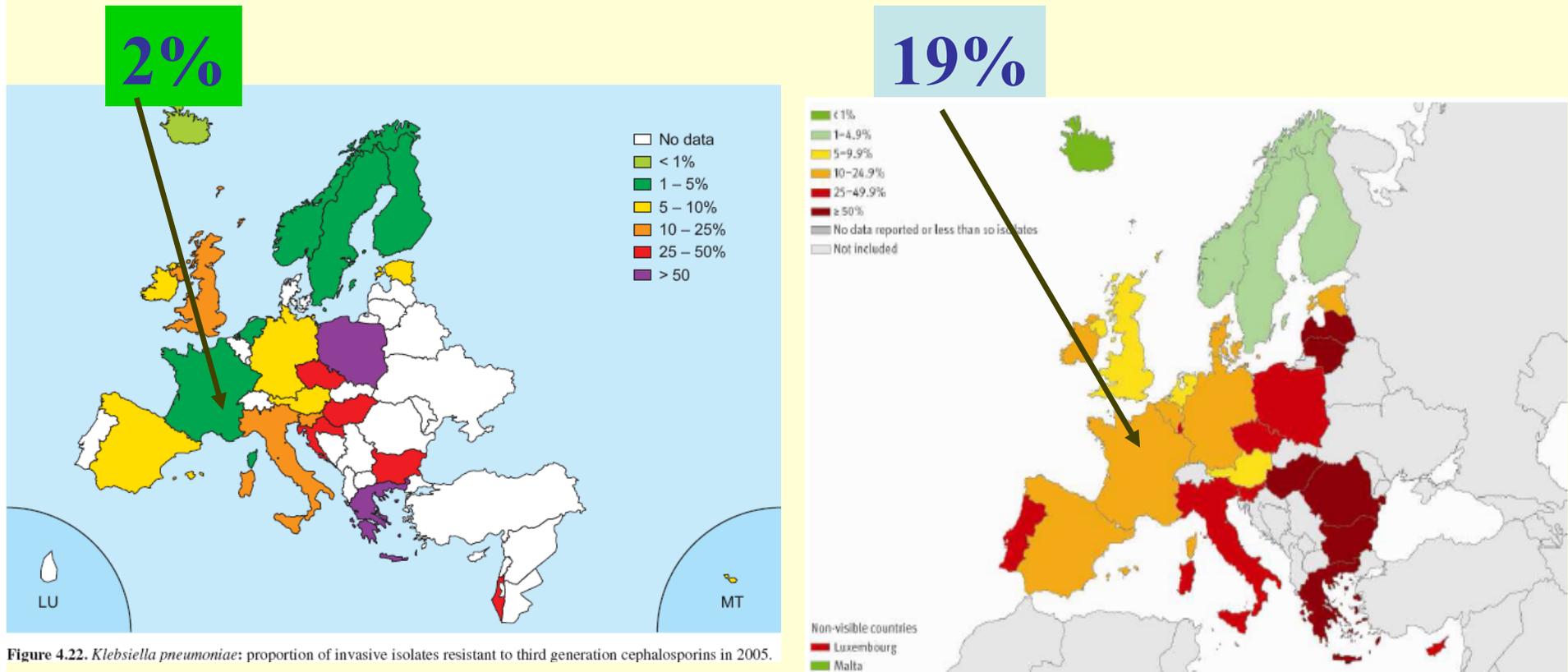
## AP-HP 2009

Distribution des EBLSE par spécialités médicales et par prélèvements

Tous hôpitaux	955	100,0
Hôpitaux de Court séjour	825	86,4
dont : Urgences-service porte	54	6,5
Maternité	40	4,8
Pédiatrie	29	3,5
Médecine	231	28,0
Chirurgie	149	18,1
<b>Total Soins Intensifs (SI) et Réanimation, dont</b>	207	25,1
SI et Réa chirurgicale	83	10,1
SI et Réa médicale ou polyvalent	104	12,6
SI et Réa pédiatrique	20	2,4
Onco-hématologie	41	5,0
	N	%
Tous prélèvements	955	100,0
dont : Hémocultures	90	9,4
Sereuses, pus profonds	82	8,6
Prélèvements respiratoires protégés	57	6,0
Prélèvements respiratoires non protégés	42	4,4
Dispositifs intravasculaires	18	1,9
<b>Urines</b>	560	58,6
Autres	106	11,1

43%

# EARSS : *K. pneumoniae* bactériémiques résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération



# EARSS : *E. coli* bactériémiques résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

2%

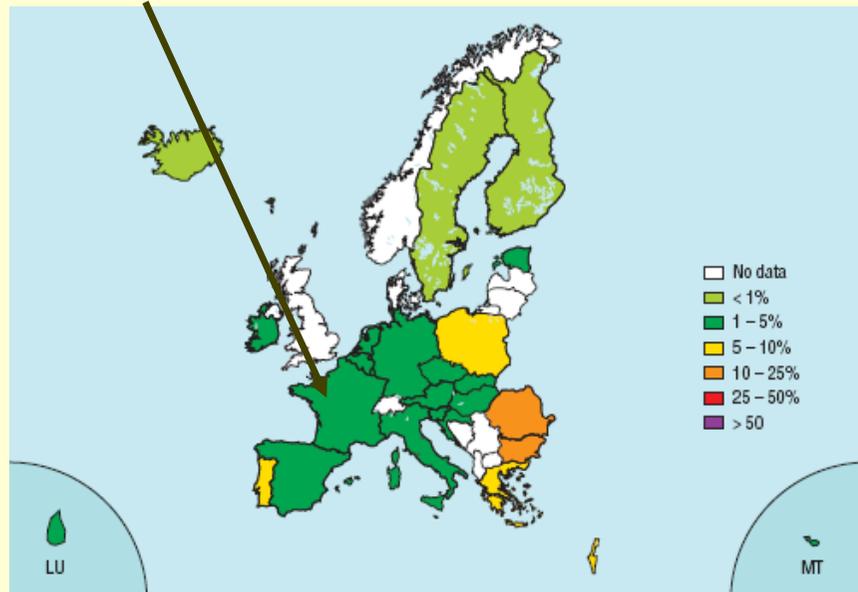
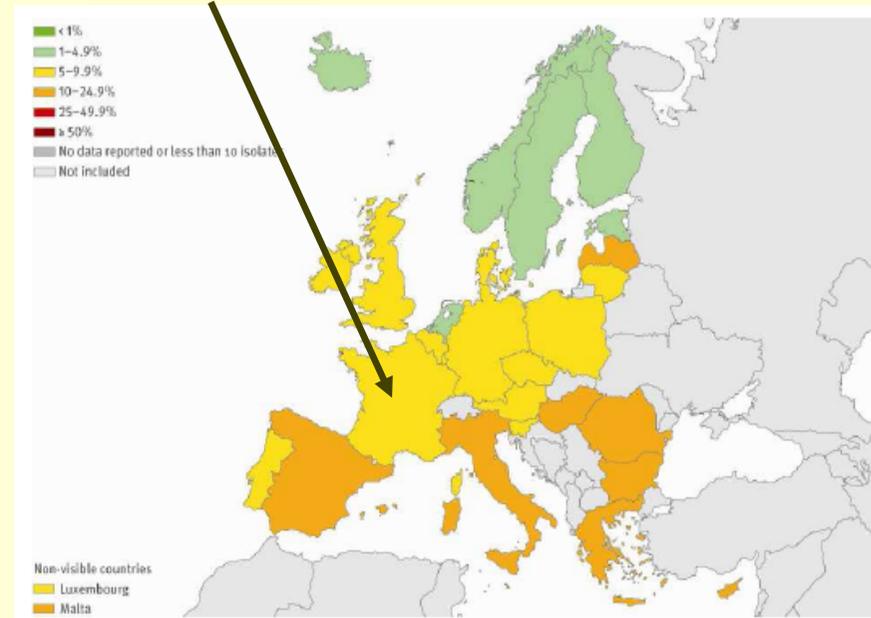


Figure S.11. *Escherichia coli*: invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins in 2002

2002

6.5%

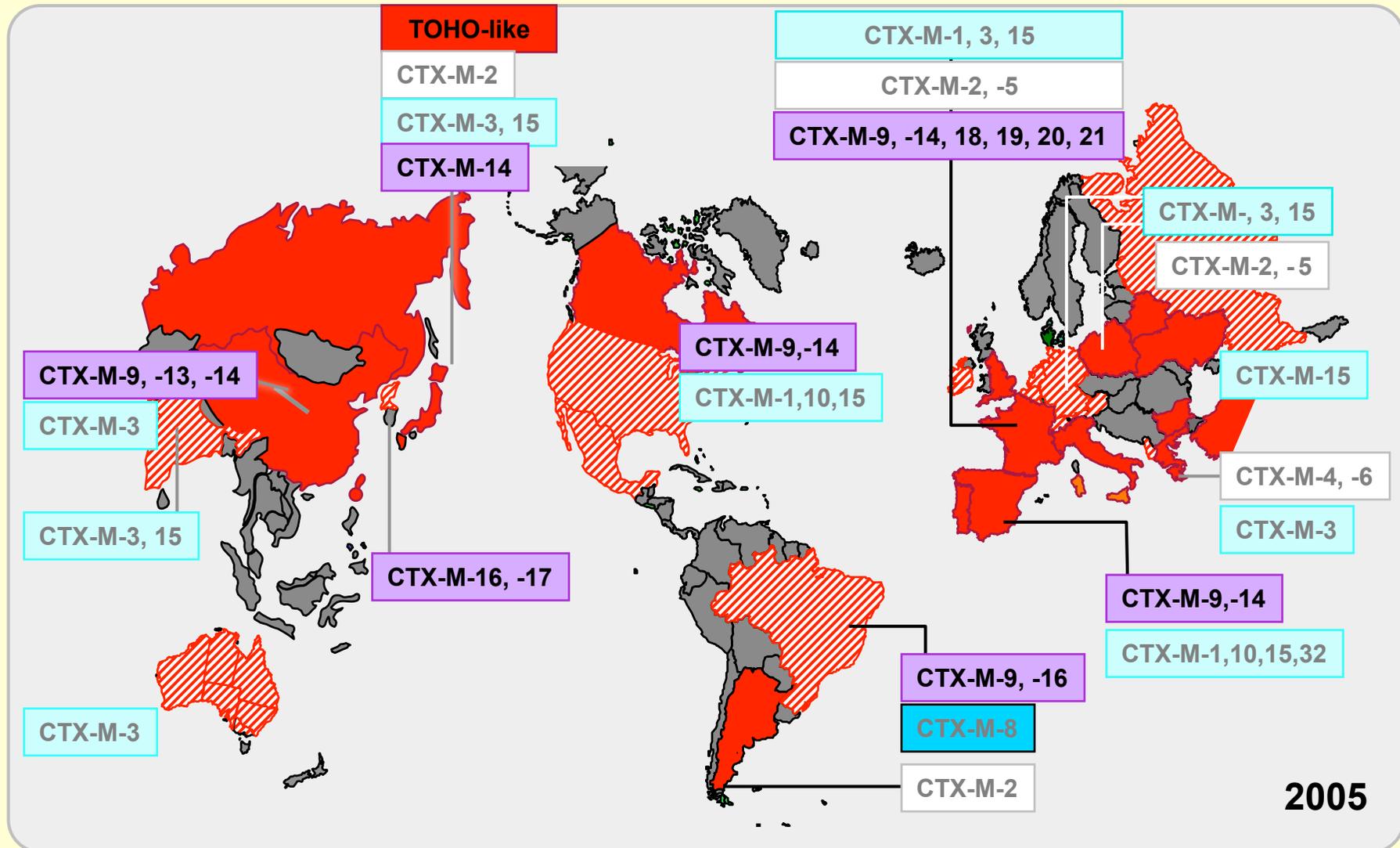
~5% BLSE



2009

# Évolution des BLSE

# Dissémination d'*E. coli* producteurs de CTX-M



■ Endémie   
  Sporadique   
  CTX-M-1   
  CTX-M-2   
  CTX-M-8   
  CTX-M-9

## BLSE en 2005 à l'AP-HP

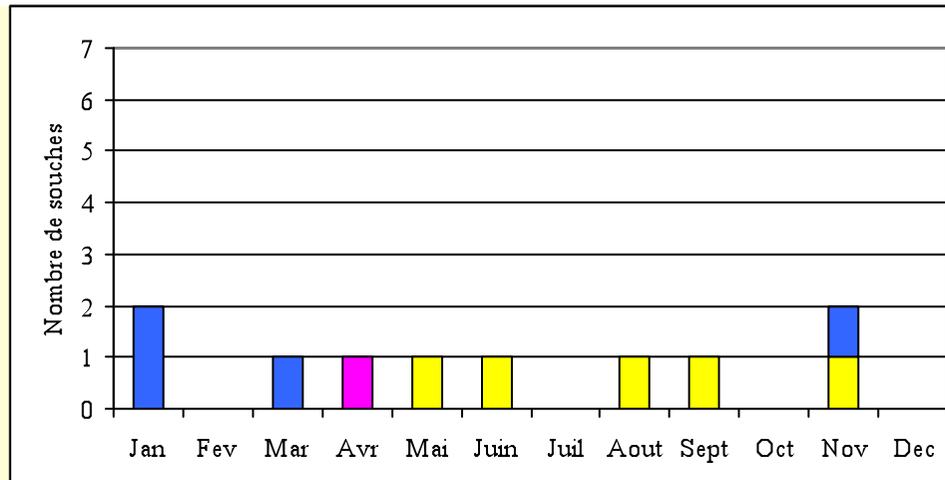
---

BLSE	% d'enzymes
	<i>E. coli</i>
	(n=123)
CTX-M	78
CTX-M-15	55
TEM	9
SHV	2
CTX-M et TEM	<1

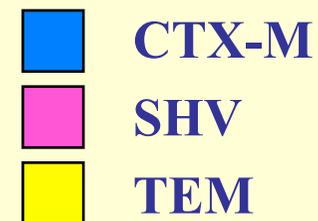
---

# Hôpital Beaujon *K. pneumoniae*

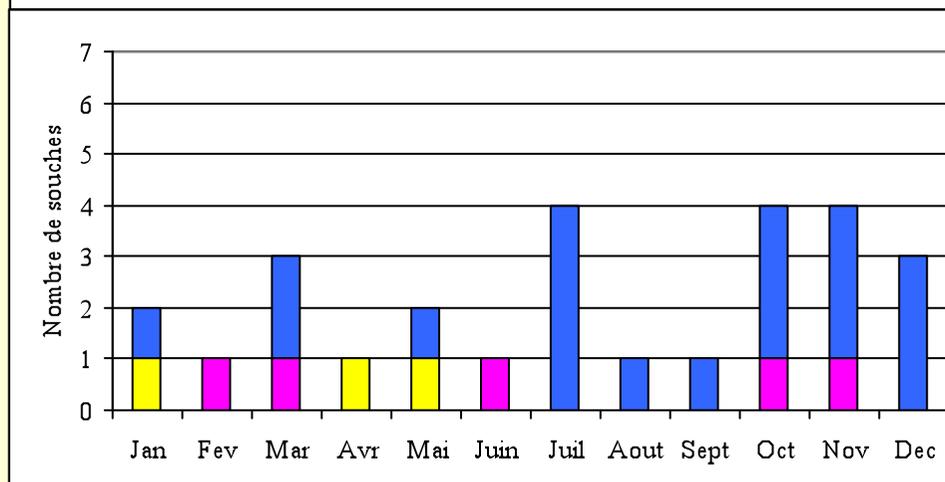
## 2005



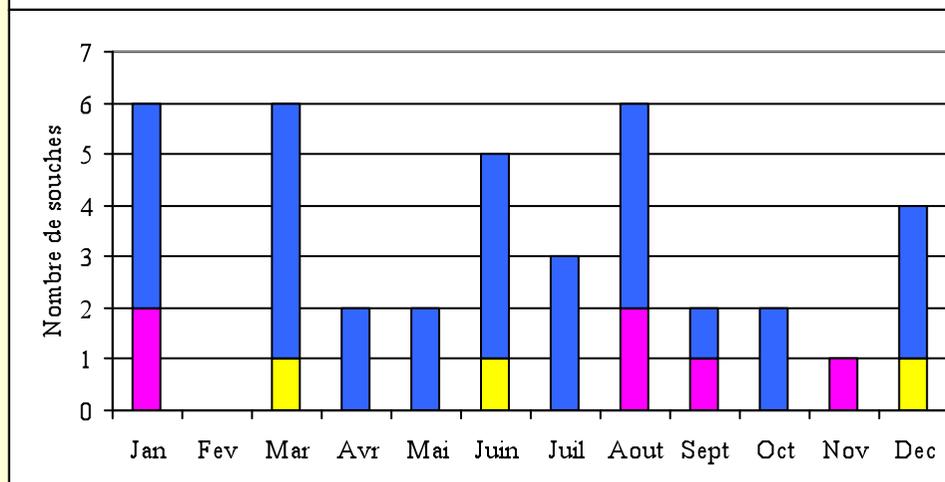
Tous prélèvements



## 2006



## 2007



41 % Kp résistantes  
à la céfoxitine

## Remarques

Augmentation en parallèle de *E. coli* et *K pneumoniae*  
BLSE depuis 2005 (AP-HP),

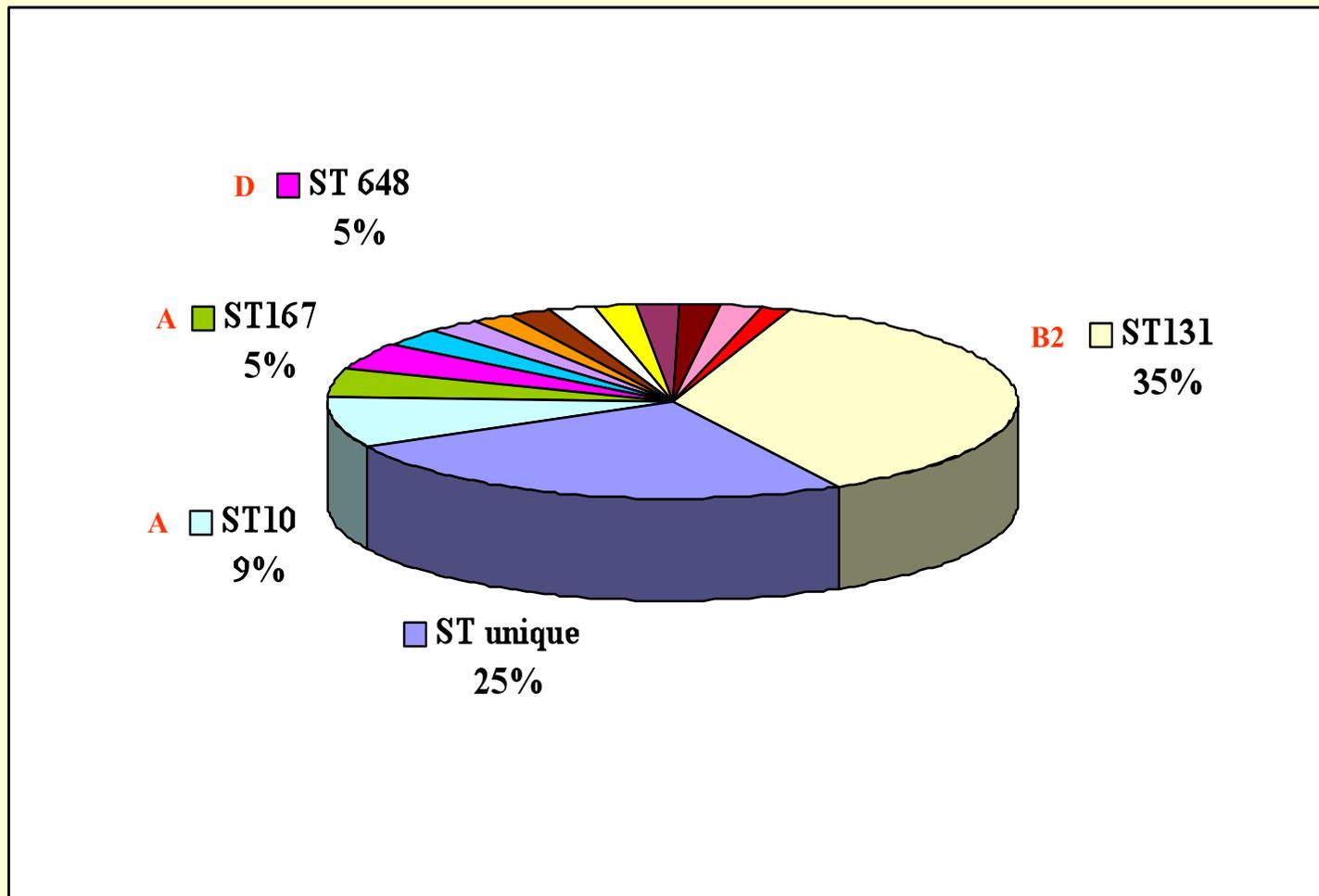
*E. coli* réservoir des CTX-M pour *K pneumoniae*,  
voire pour les autres entérobactéries

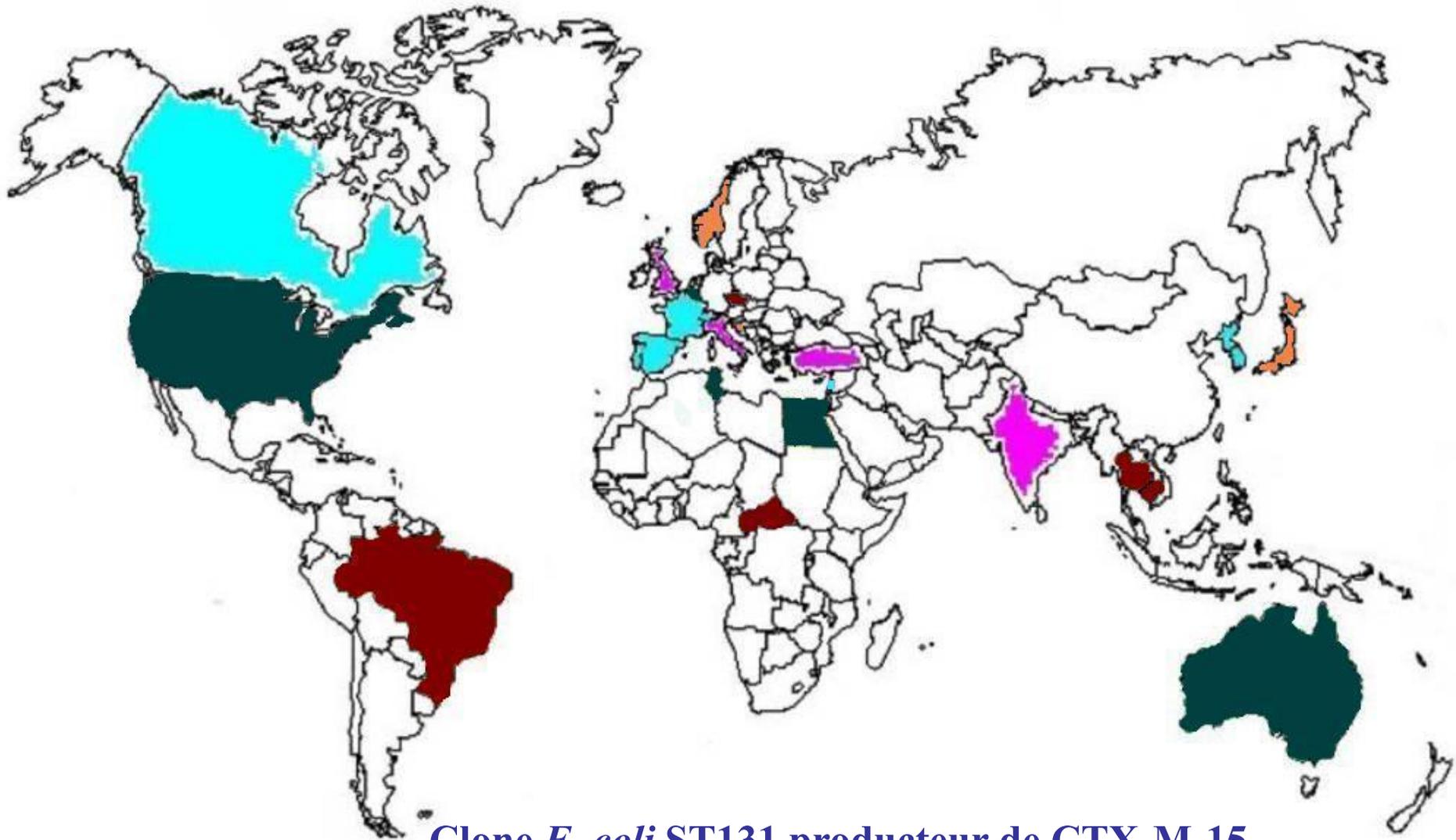
## ***E. coli* la vedette des BLSE (CTX-M)**

Groupes phylogénétiques : A, B1, B2 et D

Séquence type (ST) : séquence de 7 gènes conservés dans l'espèce et montrant de la variété allélique : numérotation de chaque allèle pour chaque gène → numérotation ST = clone

# Isolats cliniques de 152 *E. coli* producteurs de CTX-M (10 hôpitaux AP-HP novembre 2008-juin 2009)

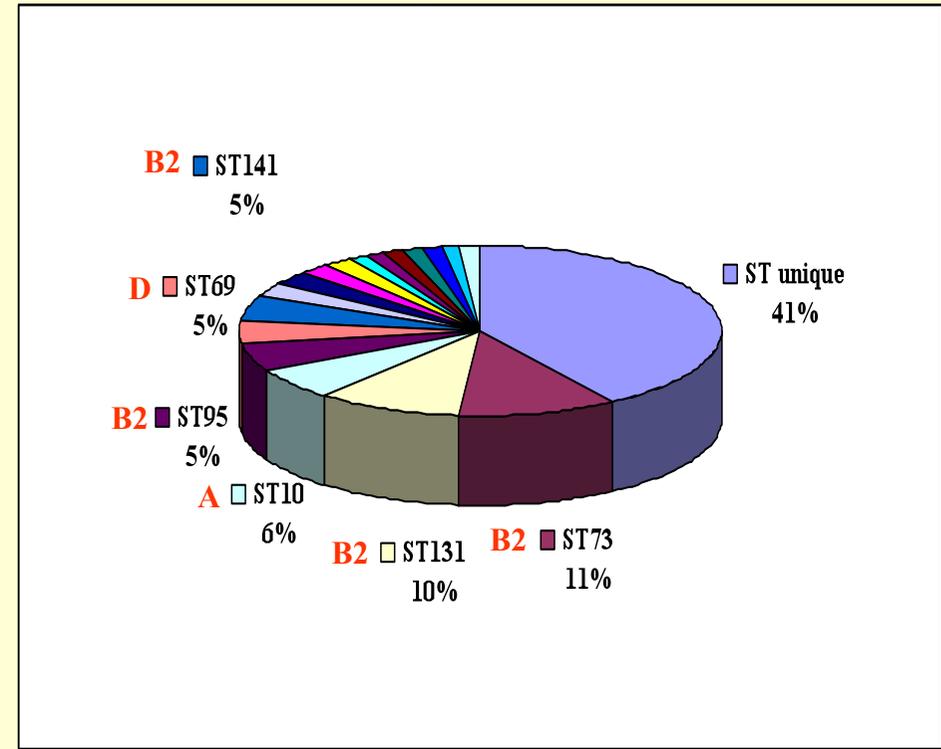
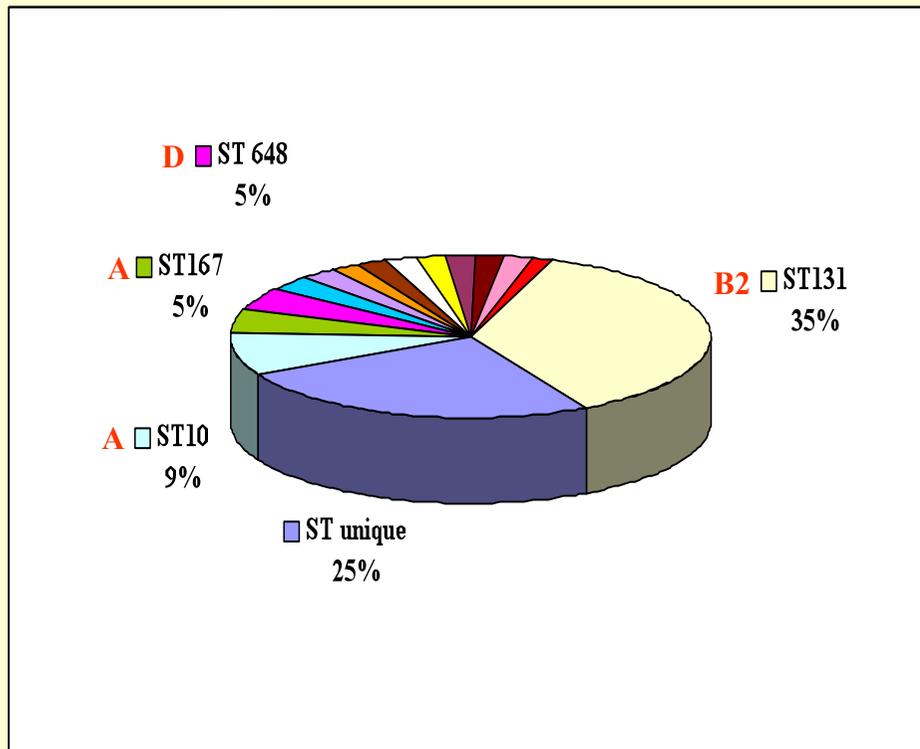




**Clone *E. coli* ST131 producteur de CTX-M-15**

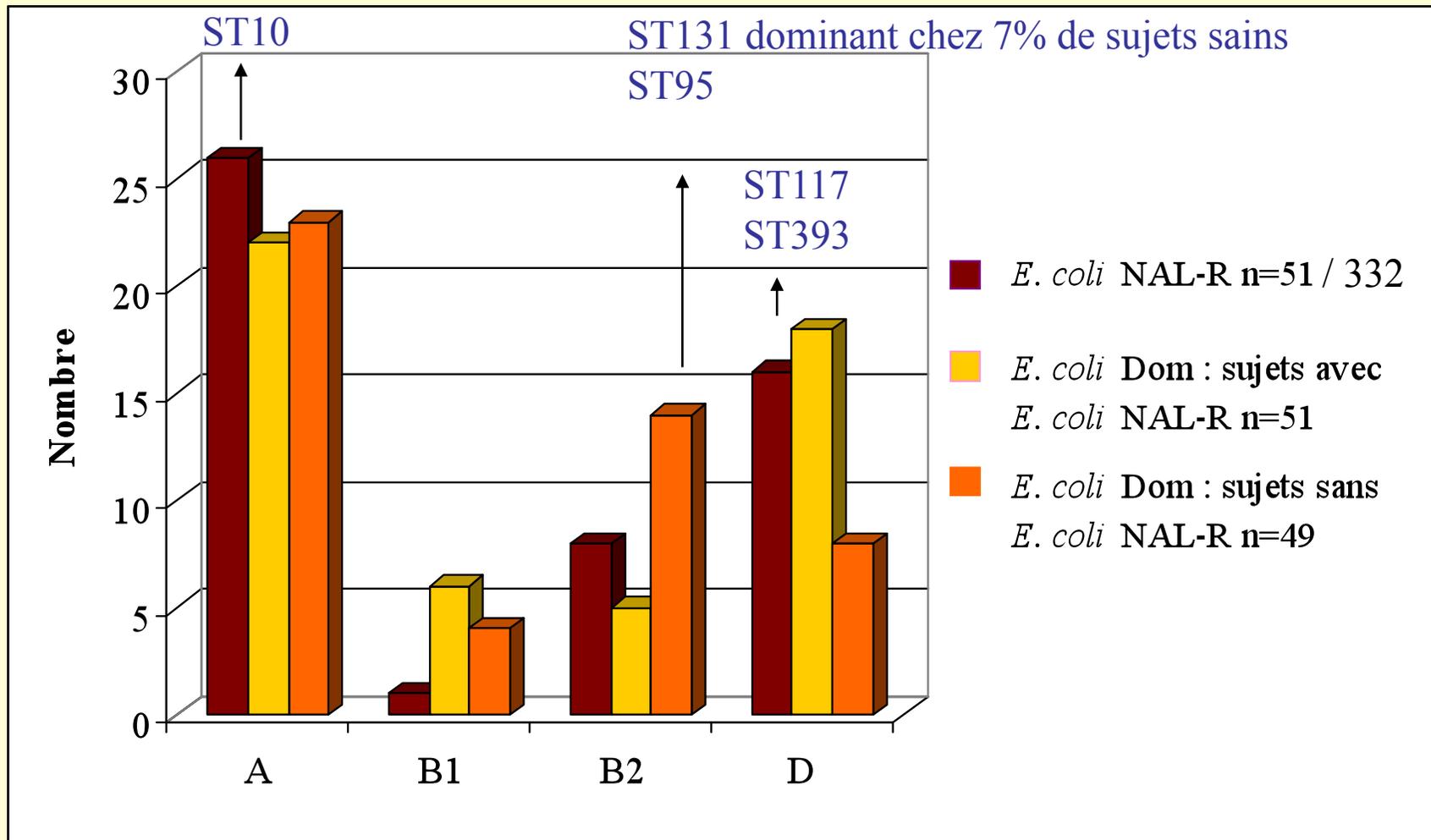
	Canada	Suisse		Angleterre		Norvège		Brésil	2010		Tunisie
	Portugal	Liban		Italie		Croatie		République Afrique Centrale			Australie
	Espagne	Corée		Turquie		Japon		Tchèque			Belgique
	France			Inde				Cambodge			Egypte
								Thaïlande			USA

# Distribution des ST de 152 *E. coli* producteurs de CTX-M et de 152 *E. coli* non producteurs de BLSE (10 hôpitaux AP-HP (novembre 2008-juin 2009))



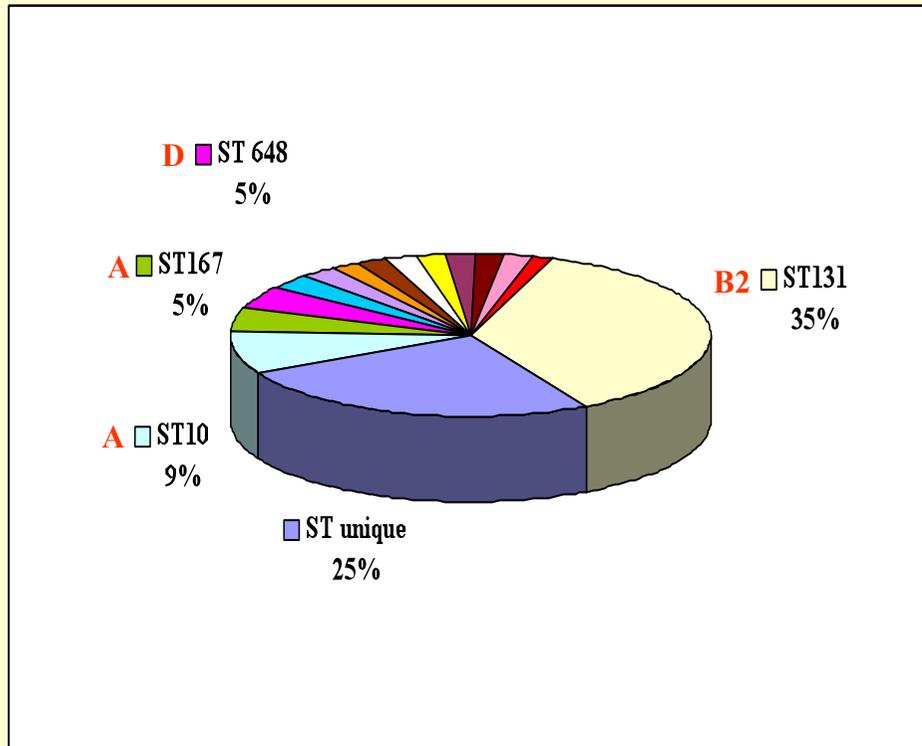
Distribution significativement différente: plus de ST131 chez les *E. coli* producteurs de CTX-M ( $p < 10^{-7}$ ) et plus de ST uniques ( $p < 0,0004$ ), ST73 ( $p < 10^{-5}$ ) et ST95 ( $p < 0,0003$ ) chez les *E. coli* non producteurs de BLSE

# *E. coli* commensal de sujets sains février-mars 2006, région parisienne

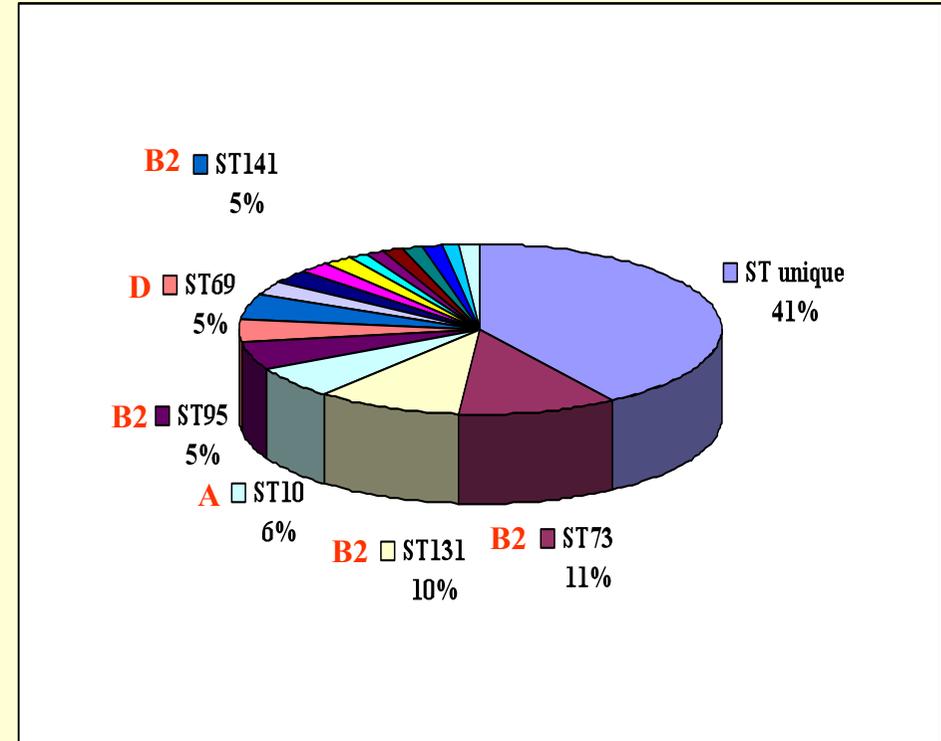


## Remarque CTX-M est hébergé par n'importe quel *E. coli*

*E. coli* CTX-M



*E. coli* non BLSE



et probablement par des souches de la population dominante de *E. coli* de chaque individu (symbiose),

d'où l'aspect polyclonal des *E. coli* producteurs de BLSE avec toutefois des clones dominants qui ne sont rien d'autre que les clones dominants dans le tube digestif de l'homme.

# **Menaces...**

Ignorer qu'on ignore

## *E. coli* dans la communauté

Tube digestif réservoir de *E. coli* BLSE en ville

<b>Pays</b>	<b>Publication</b>	<b>Prévalence de sujets avec des EBLSE fécales</b>
Bolivie/Pérou	AAC 2007	1,7 % des enfants sains
Espagne	JCM 2004	1991-2003 / 0,7 % - 5,5 % non hospitalisés 0,3 % - 11,8 % hospitalisés
Liban	JCM 2005	16 % des hospitalisés (dont 50 % à l'admission)
Espagne	JAC 2008	68 % chez patient avec infection urinaire communautaire admis aux urgences 24 % des contacts « en ville » de ces patients 7 % des non contacts
Inde	IJMR 2009	20 % des patients diarrhéiques
Égypte (Caire)	ECCMID 2010	77 % des patients admis en hépatologie dont 50 % sans antécédent d'hospitalisation

Transfert des *E. coli* d'un individu à un autre.

Tolérance, durée de séjour dans le tube digestif d'un individu donné d'un *E. coli* « étranger » (symbiose) ?

Délai de transfert des éléments mobiles porteurs de CTX-M d'un *E. coli* à un autre voire entre souches d'espèces différentes (*E. coli* *K. pneumoniae*) ?

Clones humains.

Clones animaux, clones d'espèces ?

Pas de ST131 CTX-M-15 chez les bovins (Madec : RICAI 2010)

Une description du clone ST131 producteur de CTX-M-15 chez un chien animal **de compagnie** et chez des poulets crus à **l'étalage du boucher. Contamination humaine ?**

# *E. coli* à l'hôpital

*E. coli* BLSE importé

*E. coli* BLSE qui émerge à l'hôpital.....

*E. coli* BLSE objet d'épidémies

Prévention ?????

Analyse des facteurs de risque. Qui sont les sujets à risque d'isolat clinique de *E. coli* producteur de BLSE (CTX-M) ?

## Analyse multivariée de 66 cas avec isolement d'*E. coli* producteur de CTX-M dans les 48 1<sup>ères</sup> h. d'hospitalisation

Variable	OR (ICs 95%)	P
<b>Cas / témoins 1 (isolat clinique à <i>E. coli</i> non BLSE)</b>		
Hospitalisé dans les 6 mois précédents	4,1 (1,5 - 11,1)	0,006
Antibiothérapie dans le mois précédent hosp.	3,2 (1,1 - 9,0)	0,03
<b>Cas / témoins 2 [prélèvemnt(s) à visée diagnostique négatif(s)]</b>		
Vivre en collectivité	17,2 (1,9 - 152,2)	0,01
Ventilation mécanique, sonde urinaire ou cathétérisme intravasculaire dans les 6 mois précédents	3,6 (1,5 - 8,9)	0,006

Hosp. hospitalisation

## Facteurs de risques

- associés aux soins (ATCD d'hospitalisation, prise récente d'antibiotiques), infections chroniques, sexe féminin et vie en collectivité, comme trouvés par d'autres équipes.

(Ben Ami, CID, 2009 ; Rodriguez-Bano, CID, 2010 ; Azap, CMI 2010 ; Gudiol JAC 2010)

- non associés à des voyages à l'étranger, à la différence des études de Laupland (J Infect 2008) ; Tangden (AAC 2010) et Tham (SJID 2010)

- Nouveau facteur : être né hors d'Europe

A quoi et à qui servent les résultats de ces études de facteurs de risque ?

Prise en compte pour la prescription des traitements antibiotiques en cas d'infections suspectées à *E. coli* ?  
Interrogation des patients ?

Prise en compte pour prévenir la transmission de *E. coli* BLSE de sujet à sujet à l'hôpital, en ville ?

Quid du portage d' *E. coli* BLSE chez personnels soignants et impact de ce portage dans cette chaîne de transmission à l'hôpital ?

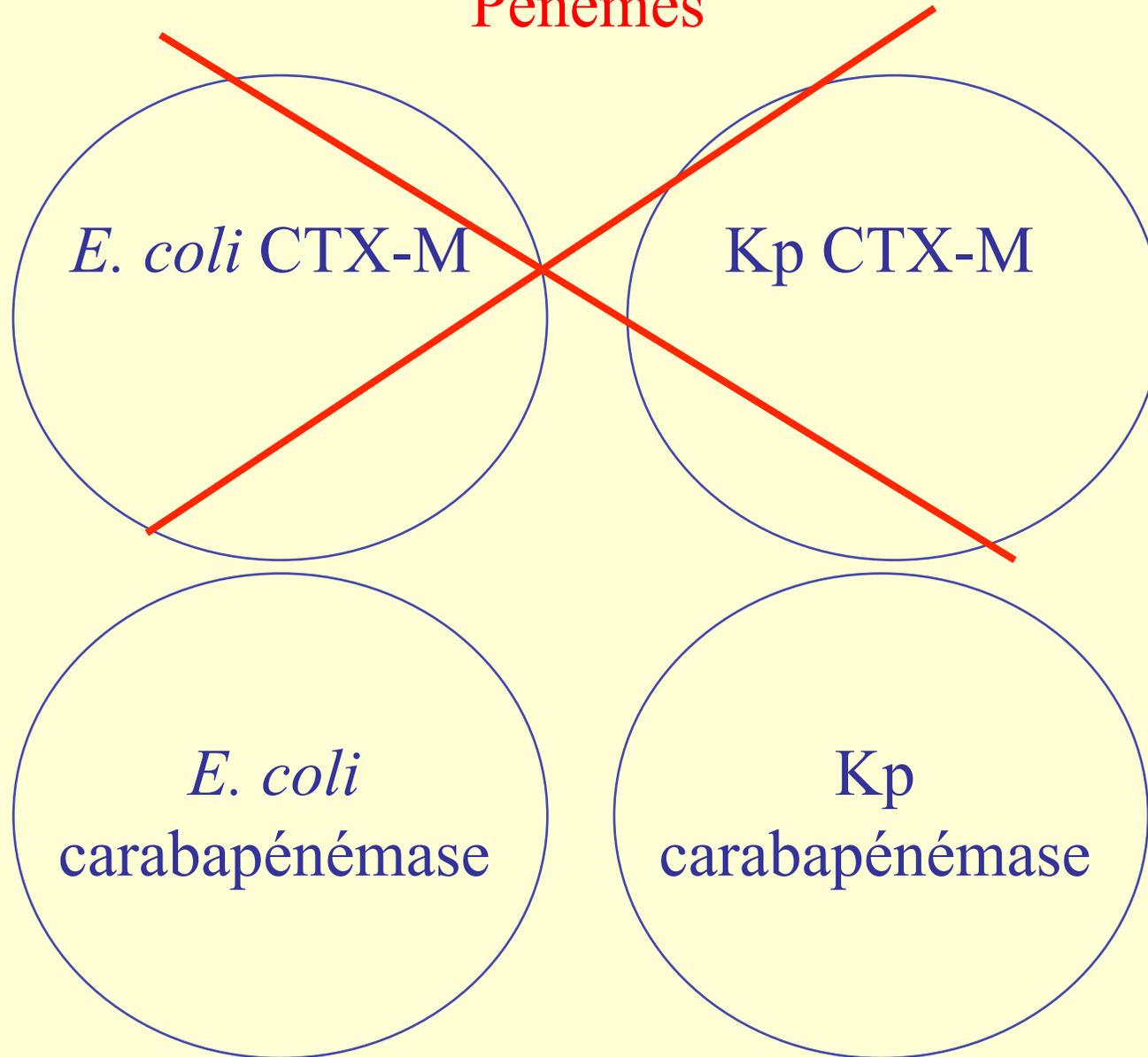
## *E. coli* BLSE multirésistant

Résistance aux antibiotiques de 152 isolats cliniques de *E. coli* producteurs de CTX-M et de 152 non producteurs (10 hôpitaux AP-HP : nov 2008- juin 2009)

Antibiotique (nbre d'isolats)	Nbre (%) I ou R		P
	Cas	Témoin 1	
Gentamicine (n=152)	51 (34)	9 (6)	<.0001
Amikacine (n=148)	32 (22)	1 (0,6)	<.0001
Cotrimoxazole (n=133)	85 (64)	45 (34)	<.0001
Acide nalidixique (n=147)	114 (78)	44 (30)	<.0001
Ciprofloxacine (n=149)	104 (70)	29 (19)	<.0001
Fosfomycine (n=118)	0 (0)	2 (1,6)	0,50

# Peur de l'échec thérapeutique

Pénèmes



# Savoir plutôt que suspecter

Diagnostic rapide partout des EBLSE

En ville « diagnomatic » de la BLSE dominante (à la pharmacie du coin de la rue) avec campagne de prévention hygiène ++++

A l'hôpital diagnostic rapide dans les services de microbiologie et surveillance permanente (audits à répétition EOH) de l'application de l'hygiène des mains

Équipe mobile d'antibiothérapie

Mobilisation pratique et intellectuelle pour en savoir plus