

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : où sont les dangers ?

Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: what are the threats?

M.-H. Nicolas-Chanoine

Reçu le 28 décembre 2012 ; accepté le 22 février 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), apparues dans les années 1980, ont évolué selon deux vagues épidémiologiques. La première s'est caractérisée par l'émergence et la diffusion en milieu hospitalier et essentiellement chez *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes* de BLSE dérivées des pénicillinases de type TEM et SHV. Cependant, la mise en place, dans les années 1990, de mesures de contrôle dans les services à risque (comme en réanimation) s'est accompagnée d'une décroissance notable des *K. pneumoniae* et d'une évolution contenue des *E. aerogenes* productrices de BLSE. La deuxième vague s'est caractérisée par l'émergence, à la fin des années 1990, d'un nouveau type de BLSE plasmidiques, les CTX-M, qui se sont répandues chez *Escherichia coli*. Les *E. coli* CTX-M, par ailleurs résistants à plusieurs autres familles d'antibiotiques que les β -lactamines, ont été reconnus responsables d'infections acquises, tant en communauté qu'à l'hôpital dans le monde entier. Il a été mis en évidence que ces *E. coli* CTX-M circulent, en partie, sous un mode clonal et que les clones (ST131, ST95, ST69, ST393, ST405 et ST10) qui hébergent les CTX-M ne sont rien d'autre que les clones qui constituent les *E. coli* fécaux dominants chez l'homme. L'installation des CTX-M chez *E. coli*, c'est-à-dire chez l'entérobactérie qui vit en symbiose avec l'homme et qui est excrétée chaque jour à hauteur de 10^{20} unités formant colonies (UFC), constitue, d'une part, un nouveau péril fécal et, d'autre part, un réservoir sans fond de BLSE pour les

autres espèces d'entérobactéries qui colonisent ou transitent par le tube digestif humain.

Mots clés Entérobactérie · *Escherichia coli* · Bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) · CTX-M · Péril fécal

Abstract Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, emerged in the 1980s and followed two epidemiological waves. The first one was characterized by the emergence and diffusion of TEM and SHV-derived ESBL in Enterobacteriaceae mainly including *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* in the hospital setting. Infection control implemented in the 1990s in high-risk wards like the intensive care units resulted in a remarkable decrease in ESBL-producing *K. pneumoniae* and prevented the increase of ESBL-producing *E. aerogenes*. The second wave, which occurred at the end of the 1990s, was characterized by the emergence of a new ESBL type, the CTX-M enzymes and their spread in *Escherichia coli*. CTX-M-producing *E. coli* strains, also resistant to several antibiotic families other than β -lactams, were identified in the community- and hospital-acquired infections. CTX-M-producing *E. coli* isolates were shown to partly belong to clones (ST131, ST95, ST69, ST393, ST405, and ST10) corresponding to the *E. coli* fecal dominant population in humans. CTX-M spread in *E. coli* species, which represent the enterobacterial symbiotic partners of humans with daily excretion of 10^{20} colony forming units (CFU), resulted in a new fecal peril and a bottomless reservoir of CTX-M for the other enterobacterial species that permanently or intermittently colonize the human digestive tract.

M.-H. Nicolas-Chanoine (✉)
Service de microbiologie, hôpital Beaujon AP-HP,
100, boulevard du Général-Leclerc,
F-92100 Clichy, France
e-mail : mhn.chanoine@bjn.aphp.fr

Faculté de médecine Denis-Diderot, F-75018 Paris, France

Institut national de la santé et de la recherche médicale,
U773, centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon (CRB3),
université Paris 7, F-75018 Paris, France

Keywords Enterobacteriaceae · *Escherichia coli* · Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) · CTX-M · Fecal peril

Introduction

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) sont, du fait de ces bêta-lactamases, moins sensibles, voire résistantes à la majorité des bêta-lactamines, la famille d'antibiotiques la plus utilisée en thérapeutique humaine et animale, notamment en France [1]. Les BLSE apparues dans le début des années 1980 n'ont cessé d'évoluer en termes de diffusion et de différenciation, suggérant une forme d'adaptabilité de ces enzymes à leur environnement [2,3].

Si les BLSE sont un phénomène contemporain, les principales espèces qui les hébergent, à savoir les entérobactéries, sont, depuis la nuit des temps, des microorganismes qui vivent en symbiose avec l'homme et les animaux à sang chaud (*Escherichia coli*), qui colonisent de façon permanente (*Klebsiella pneumoniae*) ou de façon intermittente (*Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*...) le tube digestif de certains sujets ou qui sont entéropathogènes (*Salmonella enteritica*, *Shigella spp*). Face au constat que la famille des entérobactéries, famille bactérienne la plus dense chez l'homme et l'animal, s'arme des BLSE, il y a lieu de s'interroger sur l'ampleur du danger notamment dans une conjoncture où se tarit la production de nouveaux antibiotiques.

Épidémiologie des BLSE

Les premières BLSE décrites correspondaient à des variants des pénicillases de classe A, TEM-1, TEM-2 et SHV-1, connues depuis les années 1960, et toujours responsables de la résistance aux pénicillines (amino-, carboxy- et uréidopénicillines) chez environ 50 % des *E. coli*. (Tableau 1). De façon intéressante, ces variants TEM et SHV sont apparus au même moment dans les deux lignées de pénicillases et ont présenté les mêmes changements moléculaires, à savoir des substitutions d'acides aminés à des positions équivalentes dans le pourtour du site actif de ces enzymes [4]. Ces substitutions offrent à ces enzymes la possibilité d'étendre leur spectre d'hydrolyse aux céphalosporines de troisième génération (C3G) introduites en thérapeutique à partir de la fin des années 1970 (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime) ainsi qu'à l'aztréonam, d'où leur nom de BLSE. Plus de 150 BLSE dérivées de TEM et autant dérivées de SHV ont été décrites à ce jour [5,6]. Elles ont néanmoins toutes les mêmes types de substitutions d'acide aminé qui font d'elles des BLSE, et ne diffèrent entre elles que par des substitutions d'acides aminés situés dans une partie de la structure non impliquée dans l'activité hydrolytique des C3G. Si les BLSE dérivées de TEM actuellement identifiées sont encore assez

Tableau 1 Sensibilité aux antibiotiques de 152 *Escherichia coli* producteurs de CTX-M et de 152 *E. coli* non producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) isolés dans dix hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) entre novembre 2007 et juin 2008

Antibiotique	Pourcentage d'isolats non sensibles		p
	<i>E. coli</i> CTX-M	<i>E. coli</i> non BLSE	
Amoxicilline ou ampicilline	100	51	< 0,0001
Amoxicilline + acide clavulanique	89	24	< 0,0001
Ticarcilline	100	51	< 0,0001
Ticarcilline + acide clavulanique	87	20	< 0,0001
Pipéracilline	100	52	< 0,0001
Pipéracilline + tazobactam	51	11	< 0,0001
Céfaloine	100	20	< 0,0001
Céfoxitine	13	3	0,0051
Céfotaxime ou ceftriaxone	100	3	< 0,0001
Ceftazidime	100	3	< 0,0001
Céfépime	100	1	< 0,0001
Imipénème	0	0	1,00
Gentamicine	34	6	< 0,0001
Amikacine	22	1	< 0,0001
Cotrimoxazole	64	34	< 0,0001
Acide nalidixique	78	30	< 0,0001
Ciprofloxacine	70	19	< 0,0001
Fosfomycine	0	1	0,50

diversifiées, celles dérivées de SHV sont principalement représentées par SHV-12 [7,8].

Des BLSE non dérivées de TEM et SHV ont été identifiées à la fin des années 1990 : MEN-1/CTX-M, PER, VEB et GES [9]. De ces nouvelles BLSE, seules les BLSE de type CTX-M ont eu un succès épidémiologique et, qui plus est, fulgurant. Les enzymes CTX-M présentent une forte homologie avec les β -lactamases chromosomiques de *Kluyvera cryocrescens*, *Kluyvera ascorbata* et *Kluyvera goergiana*, espèces d'entérobactéries de l'environnement [10]. Des arguments génétiques suggèrent leur mobilisation depuis le chromosome de *Kluyvera spp* vers les autres espèces bactériennes via leur insertion dans des plasmides [11]. Les CTX-M sont classées en cinq groupes (CTX-M-1, CTX-M-9, CTX-M-8, CTX-M-25 et CTX-M-2) selon leur séquence d'acides aminés. Leur dénomination, CTX-M, provient, d'une part de leur activité hydrolytique différentielle vis-à-vis des C3G (forte activité vis-à-vis du céfotaxime [CTX] et extrêmement faible activité vis-à-vis de la ceftazidime) et, d'autre part, du lieu de leur première identification (Munich [M]). Toutefois, une dizaine d'années après la première description (fin des années 1990) de ces enzymes de type « céfotaximase », des variants hydrolysant fortement la ceftazidime ont été identifiés : CTX-M-15 du groupe CTX-M-1 (dérivé de CTX-M-3) et CTX-M-27 du groupe CTX-M-9 (dérivé de CTX-M-14) [12].

Pour l'heure, plus d'une centaine de CTX-M ont été identifiées, mais les plus fréquentes sont CTX-M-1, CTX-M-14 et CTX-M-15 avec une particularité pour CTX-M-15, à savoir sa présence dans le monde entier [13,14]. En France, c'est cette enzyme CTX-M-15 qui arrive en tête depuis sa première identification (2001–2002) chez des sujets autochtones hospitalisés en long séjour [15–17].

Épidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE

L'apparition des CTX-M s'est accompagnée d'une profonde modification dans l'épidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE dans la mesure où elles se sont répandues chez *E. coli* alors que les BLSE dérivées de TEM et SHV étaient principalement présentes chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* [18].

La production de CTX-M par *E. coli*, le principal commensal aéro-anaérobie ($10^8/g$ de selle) de l'homme et des animaux et la première espèce d'entérobactéries responsables d'infection chez ces mêmes hôtes, constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale [18].

Les *E. coli* producteurs de CTX-M, notamment CTX-M-15, causent, comme n'importe quel *E. coli*, divers types d'infections : urinaires [16,19–21], bactériémies [22,23], digestives [24], méningites [25], ostéomyélites [26], surve-

nant tant à l'hôpital [22,27] qu'en ville [19,28,29], tant chez l'adulte que l'enfant [25,30–33] et tant chez l'homme que les animaux de compagnie [34,35].

La dissémination des CTX-M ne s'est pas limitée à *E. coli*, et à l'heure actuelle, les CTX-M notamment CTX-M-15, sont aussi largement répandues chez *K. pneumoniae* [36–40].

Au total, toutes BLSE confondues, environ 6 % des isolats cliniques d'*E. coli* et 15 % de *K. pneumoniae* identifiés dans les hôpitaux universitaires de France, sont producteurs de BLSE (données personnelles). Compte tenu qu'il y a au moins six fois plus d'infections à *E. coli* que d'infections à *K. pneumoniae*, il est clair que ce sont les *E. coli* producteurs de BLSE qui pèsent le plus dans le domaine de l'infection, notamment des infections acquises en ville.

Multirésistance chez les entérobactéries productrices de BLSE

Au-delà de la résistance aux C3G, les souches d'entérobactéries productrices de BLSE sont, dans leur très grande majorité, aussi résistantes aux autres familles d'antibiotiques, notamment aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole [16,41,42].

Le Tableau 1 rapporte le taux de résistance aux différentes familles d'antibiotiques chez 152 souches d'*E. coli* productrices de CTX-M isolées dans dix hôpitaux de l'Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP) en 2008 comparative-ment à 152 souches non productrices de BLSE isolées au même moment dans les mêmes dix hôpitaux (données personnelles). Eu égard à la multirésistance des *E. coli* producteurs de CTX-M et à leur responsabilité dans des infections urinaires survenant en ville, la recherche de traitements efficaces par voie orale a été entreprise. Dans ce contexte, la fosfomycine sous forme de Monuryl[®] s'est avérée une molécule de choix [43,44]. Toutefois, Oteo et al. ont montré que parmi 231 *E. coli* producteurs de BLSE, 9 % étaient résistants à la fosfomycine, avec des taux de résistance variant en fonction du type de BLSE ; 5,1 % pour les souches productrices de SHV-12, 5,6 % pour celles productrices de CTX-M-14, et 15,3 % pour celles productrices de CTX-M-15. Ils notaient aussi que la résistance à la fosfomycine chez les souches d'*E. coli* productrices de BLSE était passée de 4,4 % en 2005 à 11,4 % en 2009, avec un usage de la fosfomycine passé de 0,05 à 0,22 journée de traitement pour 1 000 habitants entre 1997 et 2008, soit une augmentation de 340 % [45].

La multirésistance des entérobactéries productrices de CTX-M a poussé sur le devant de la scène les carbapénèmes en cas d'infections sévères ou profondes dans la mesure où l'inadéquation du traitement empirique est un facteur de risque de mortalité chez les patients ayant une bactériémie à entérobactérie productrice de BLSE [2,46]. Au moment

même où l'usage des carbapénèmes s'est fait plus massif à cause des entérobactéries productrices de BLSE, les carbapénémases ont émergé [47]. Le rapport 2010 d'EARS-net fait l'état des lieux des *K. pneumoniae* responsables de bactériémie en Europe non sensibles aux carbapénèmes : inférieurs à 1 % en France mais déjà entre 1 et 5 % au Portugal, 5 et 10 % en Hongrie, 10 et 25 % en Italie et 25 et 50 % en Grèce [48].

Facteurs de risque associés aux *E. coli* producteurs de BLSE

Face à l'endémicité des *E. coli* producteurs de CTX-M et face à la menace d'impasse thérapeutique vis-à-vis des infections causées par les entérobactéries productrices de BLSE, il y avait lieu de mieux caractériser les patients à risque d'infections dues à ces bactéries. De multiples études ont été menées, mais leur qualité méthodologique est variable. Au regard des facteurs de risque touchant à la résistance aux antibiotiques, les études les plus robustes sont les études prospectives utilisant un design cas-témoin avec deux contrôles [49]. Les facteurs indépendants observés via deux études cas-double témoins récentes sont rapportés dans le

Tableau 2 [17,28]. L'étude de Rodriguez-Bano et al. n'a pris en compte que les bactériémies à *E. coli* BLSE acquises en ville (Tableau 2A) tandis que celle de Nicolas-Chanoine et al. a pris en considération les infections à *E. coli* CTX-M acquises en ville et celles acquises à l'hôpital (Tableau 2B). En explorant un grand nombre de variables non liées au soin, la deuxième étude a mis en évidence de nouveaux facteurs, tels qu'« être né en dehors de l'Europe ». Bien que la variable « voyage à l'étranger » ait été analysée dans cette deuxième étude, elle n'a pas été identifiée comme facteur de risque dans la population étudiée alors qu'elle l'a été dans d'autres populations [50,51]. L'intérêt de toutes ces études est d'apporter aux cliniciens des points d'appui pour mieux cerner les patients à risque dans un contexte où la prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE ne cesse de croître dans le monde entier.

Ce que l'étude des entérobactéries productrices de BLSE nous a appris sur les *E. coli* et les autres espèces d'entérobactéries

La mise en évidence début 2008 d'un clone d'*E. coli* producteur de CTX-M-15 et caractérisé par le sérotype O25b:

Tableau 2 Facteurs de risque indépendants d'avoir une infection à <i>Escherichia coli</i> producteurs de BLSE		
Variable indépendante	Odds ratio (intervalle de confiance 95 %)	p
2A – Bactériémies acquises en ville d'après Rodriguez-Bano et al. [28]		
Âge > 65 ans	2,3 (1,2–4,3)	0,005
Sexe féminin	1,9 (1,07–3,5)	0,02
Bactériémie associée aux soins	2,1 (1,4–4,7)	0,008
Cirrhose	3,8 (1,2–15,4)	0,008
Maladie obstructive du tractus urinaire	3,5 (1,5–7,8)	0,001
Bronchique chronique obstructive	3,1 (1,3–7,0)	0,005
Sonde urinaire	3,1 (1,5–6,5)	0,001
Prise récente d'antibiotique	2,7 (1,5–4,9)	< 0,001
Résidence en un long séjour	8,6 (2,0–36,2)	0,003
Prise de fluoroquinolones	4,7 (2,0–11,1)	< 0,001
Prise de céphalosporines	10,3 (2,1–50,3)	0,003
2B – Infection à <i>E. coli</i> producteur de CTX-M d'après Nicolas-Chanoine et al. [17]		
Pays de naissance hors d'Europe	3,1 (1,4–6,9)	0,005
Sexe féminin	2,5 (1,2–5,2)	0,02
Infection urinaire récurrente ou infection chronique de la peau	8,7 (1,9–39,7)	0,005
Dépendance fonctionnelle avant l'hospitalisation	7,0 (2,1–23,5)	0,002
Hospitalisation dans les six mois	2,0 (1,1–3,6)	0,01
Sonde urinaire dans les six mois précédents	4,4 (1,6–11,5)	0,003
Traitement antibiotique entre l'admission et l'inclusion dans l'étude	2,0 (1,0–3,8)	0,04
Au moins un dispositif invasif entre l'admission et l'inclusion dans l'étude	4,2 (1,6–10,8)	0,003
Avoir été ou être en réanimation durant l'hospitalisation en cours	2,3 (1,1–5,0)	0,03

H4 et le séquence type, ST131, chez des patients vivant sur trois continents et dans neuf pays, donc sans lien épidémiologique, a soulevé et continue de soulever beaucoup de questions notamment quant au réservoir et la source de ce clone [14,52].

Toutefois, recherchant en 2008 le portage d'*E. coli* producteurs de BLSE chez des sujets sains vivant en région parisienne, Leflon-Guibout et al. ont mis, pour la première fois, en évidence que le clone ST131 correspondait à la population fécale dominante chez 7 % de ces sujets [53]. Bien qu'appartenant au groupe phylogénétique B2, c'est-à-dire au groupe auquel appartiennent majoritairement les *E. coli* pathogènes extra-intestinaux, le clone ST131 présente deux particularités. D'une part, il est dépourvu de certains facteurs de virulence décrits chez les souches du groupe B2, notamment de certaines adhésines et toxines, et, d'autre part, qu'il ait ou non une BLSE, il est souvent décrit comme multirésistant aux antibiotiques, trait jusqu'ici décrit chez les *E. coli* pathogènes extradiigestifs appartenant aux autres groupes phylogénétiques (A, B1 et D) [54]. Tout cela suggère que le clone ST131 aurait la capacité d'allier virulence et résistance.

D'autres clones d'*E. coli* que ST131 responsables d'infections, notamment urinaires, ont été identifiés dans les trois dernières années [41,55]. Ces clones qui appartiennent au groupe B2 (ST95) mais aussi au groupe D (ST69, ST393 ST405) ou au groupe A (ST10) ont été, comme ST131, identifiés parmi les *E. coli* fécaux de sujets sains sans lien épidémiologique [53]. Que les *E. coli* présents dans le tube digestif d'un sujet donné soient ceux qu'on identifie dans les infections extradiigestives (urinaires, bactériémies, ascite) qui surviennent chez ce sujet ou dit autrement que chaque individu soit le réservoir des *E. coli* qui causent chez lui des infections extradiigestives est un fait bien admis. La découverte de clones d'*E. coli*, à la fois dans le tube digestif et dans des infections chez des sujets dispersés dans le monde entier, pose de nouvelles questions quant à la symbiose entre *E. coli* et l'homme : ces clones ne seraient-ils pas des lignées d'*E. coli* spécifiquement adaptées à l'homme ? Cette question a été indirectement posée au regard du clone ST131 dans la mesure où différentes études ont été menées pour trouver des souches d'*E. coli* ST131 producteur de CTX-M-15 hors de l'homme. De telles souches ont certes été identifiées chez des animaux de compagnie ou d'élevage, dans des eaux usées [56,57] mais aucune de ces études ne démontre que la source d'*E. coli* ST131 est animale ou environnementale. À l'inverse, les rares études menées avec une méthodologie appropriée pour répondre à la question de la source d'*E. coli* ST131 (analyse de nombreux prélèvements issus durant une même période de patients, d'animaux, d'échantillons de viandes et de l'environnement) suggèrent fortement que l'homme est la source d'*E. coli* ST131 [58,59].

Le deuxième point que nous a appris l'étude des entérobactéries productrices de BLSE est la propension de souches productrices de BLSE, notamment chez *K. pneumoniae* et d'*Enterobacter spp*, qui ont acquis la capacité de résister aux carbapénèmes via un défaut d'accumulation des carbapénèmes. Ce défaut d'accumulation est lié à une hyperexpression de systèmes d'efflux et une altération des porines [60–62]. Ce mécanisme participe, comme la production de carbapénémases, à l'augmentation de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries.

Prévention des infections à entérobactéries, notamment *E. coli*, productrices de BLSE

Si on admet, au moins pour *E. coli* ST131, que la principale source des souches productrices de CTX-M est l'homme, il y a lieu de réaliser qu'on ne pourra jamais se séparer de ces souches sauf à se séparer de l'Homme. Aussi, tout ce qui touche à l'Homme, notamment à son tube digestif où se nichent les entérobactéries productrices de BLSE, doit être considéré si on veut vraiment penser et agir contre les infections dues à ces souches. Une façon fondamentale de prévenir ces infections est de diminuer la transmission avérée des *E. coli*, qu'ils soient producteurs ou non de BLSE, entéropathogènes ou non [63–65], donc de réactiver la vieille et bonne recommandation de l'hygiène des mains. Les procédures pour appliquer cette hygiène des mains peuvent varier en fonction des situations : lavage des mains avec du savon avant de sortir des toilettes en ville et friction hydroalcoolique dans les hôpitaux avant et après tout soin. La question fondamentale est de savoir comment faire pour que l'hygiène des mains devienne un phénomène de société. Poser cette question suggère que le problème dépasse la communauté médicale. Toutefois, la collectivité médicale est en première ligne pour montrer l'exemple dans le microcosme sociétal qu'est l'hôpital.

Le deuxième point à considérer est l'excrétion des fèces humaines. On peut estimer à 10^{20} unités formant colonies (UFC) d'*E. coli* émises dans l'environnement par jour dans le monde (10^8 *E. coli* par gramme de selles humaines \times 100 g de selles émises quotidiennement/sujet humain \times 6 milliards d'humains sur terre). Selon les études, la prévalence des sujets sains porteurs d'*E. coli* producteurs de BLSE varie en fonction des régions : de 6 % dans la région parisienne à 63 % en Égypte [66,67]. Compte tenu de ce portage, il n'est pas étonnant d'identifier dans différents effluents des *E. coli* producteurs de BLSE [56,68]. Dans les hôpitaux, où une partie des patients ne sont pas autonomes, une quantité importante d'excrétas est manuellement éliminée par le personnel soignant. Comment est gérée cette élimination fécale dans les hôpitaux ? Au total, à l'ère des BLSE, se préoccuper

de l'élimination d'*E. coli* dans l'environnement relève des compétences sanitaires.

Le troisième aspect touchant à la prévention des infections dues aux entérobactéries multirésistantes aux antibiotiques est la consommation des antibiotiques. Selon les pays, cette consommation résulte d'une prescription médicale ou d'un achat libre. Il est clair que là où les antibiotiques sont prescrits, la communauté médicale (médecins, vétérinaires) est en première ligne pour peser sur la consommation des antibiotiques. L'Afssaps relève dans son rapport publié en 2011 que la consommation hospitalière des carbapénèmes a doublé entre 1999–2009, c'est-à-dire durant la période où les *E. coli* producteurs de CTX-M sont devenus endémiques en France [1]. C'est aussi durant cette période qu'ont émergé les souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production de carbapénémases ou par d'autres mécanismes. Toutes ces observations tirent la sonnette d'alarme quant à la prescription des carbapénèmes. Dans ce contexte, les comités des antibiotiques d'Europe dont le Comité français ont retravaillé sur les propriétés pharmacocinétiques et les concentrations critiques des C3G ainsi que sur la façon de rendre les résultats de ces molécules vis-à-vis des souches d'entérobactéries productrices de BLSE afin de permettre leur utilisation avec succès dans le traitement de certaines infections dues à des entérobactéries productrices de certaines BLSE (communiqué de 2011 : <http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?pa=2>). Par ailleurs, une très récente analyse post hoc d'études prospectives suggère que l'association pipéracilline–tazobactam pourrait être aussi efficace que les carbapénèmes dans le traitement de bactériémies le plus souvent d'origine urinaire ou biliaire à *E. coli* producteur de BLSE [69].

Cette nouveauté interpelle bon nombre de prescripteurs et montre que la mobilisation de la communauté médicale pour réguler la consommation des antibiotiques est un véritable défi. Toutefois, notons que sans l'implication des consommateurs dans les plans mis en place pour réduire la consommation des antibiotiques, la communauté médicale est fragilisée. Là encore, nous sommes face à un problème de société.

Conclusion

Le danger des entérobactéries productrices de BLSE tient au fait que ces enzymes se sont installées chez *E. coli*, donc chez l'homme. Rappelons-nous que les pénicillinases (TEM et SHV) apparues il y a 50 ans sont toujours là et rendent 50 % des *E. coli* résistants aux pénicillines. Les céphalosporines nous ont permis de relever le défi des pénicillinases. Rien ne nous laisse penser que de nouveaux antibiotiques nous permettront de relever le défi des BLSE. Il faut donc se tourner vers d'autres solutions qui requièrent une réelle mobilisation politique et sociale.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Afssaps (2011) Consommation des antibiotiques en France : bilan de dix ans d'évolution. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Consommation-des-antibiotiques-en-France-bilan-de-dix-ans-d-evolution-Communique>
2. Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J (2010) Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 23:320–6
3. Sirot D (1995) Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 36:19–34
4. Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SG (1995) TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases: relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 35:7–22
5. Jacoby G, Bush K (1999) Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases. www.lahey.org/studies/webthtm
6. Mendonça N, Nicolas-Chanoine M, Caniça M (2009) Diversity of the *bla*_{SHV} genes. *Diag Microbiol Infect Dis* 65:439–46
7. Arpin C, Quentin C, Grobost F, et al (2009) Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 63:1205–14
8. Diaz MA, Hernandez-Bello JR, Rodriguez-Bano J, et al (2010) Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases in Spain: second nationwide study. *J Clin Microbiol* 48:2840–5
9. Nordmann P (1998) Trends in β -lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 27(Suppl 1):S100–S6
10. Bonnet R (2004) Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1–14
11. Poirel L, Decousser JW, Nordmann P (2003) Insertion sequence ISEcp1B is involved in expression and mobilization of blaCTX β -lactamase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2938–45
12. Poirel L, Gniadkowski M, Nordmann P (2002) Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolyzing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and of its structurally-related β -lactamase CTX-M-3. *J Antimicrob Chemother* 50:1031–4
13. Canton R, Coque TM (2006) The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 9:466–75
14. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, et al (2008) Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 61:273–81
15. Kassis-Chikhani N, Vimont S, Asselat K, et al (2004) CTX-M β -lactamase-producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France. *Emerg Infect Dis* 10:1697–8
16. Leflon-Guibout V, Jurand C, Bonacorsi S, et al (2004) Emergence and spread of three clonally related virulent isolates of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* with variable resistance to aminoglycosides and tetracycline in a French geriatric hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3736–42
17. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V, Robert J, et al (2012) Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PLoS ONE* 7: e30498:1–9
18. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L (2005) Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 56:52–9

19. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al (2006) Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 57:780–3
20. Freeman JT, McBride SJ, Heffernan H, et al (2008) Community-onset genitourinary tract infection due to CTX-M-15-producing *Escherichia coli* travelers to the Indian Subcontinent in New Zealand. *Clin Infect Dis* 47:689–92
21. Woodford N, Ward M, Kaufmann M, et al (2004) Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 54:735–43
22. Drieux L, Brossier F, Duquesnoy O, et al (2009) Increase in hospital-acquired bloodstream infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a large French teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:491–8
23. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al (2007) Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 14:180–3
24. Sonnevend A, Al Dhaheri K, Mag T, et al (2006) CTX-M-15-producing multidrug-resistant enteroaggregative *Escherichia coli* in the United Arab Emirates. *Clin Microbiol Infect* 12:582–5
25. Boyer-Mariotte S, Duboc P, Bonacorsi S, et al (2008) CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in fatal neonatal meningitis: failure of empirical chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 62:1472–4
26. Lee CH, Su LH, Lin WC, et al (2010) Refractory vertebral osteomyelitis due to CTX-M-14-producing *Escherichia coli* at ertapenem treatment in a patient with a coexisting urinary tract infection caused by the same pathogen. *J Infect Dis* 28:491–8
27. McMullan R, Loughrey AC, McCalmont M, Rooney PJ (2007) Clinico-epidemiological features of infections caused by CTX-M type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in hospitalized patients. *J Infect* 54:46–52
28. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al (2010) Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50:40–8
29. Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW (2007) Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 59:106–9
30. Blomberg B, Jureen R, Manji KP, et al (2005) High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum β -lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol* 43:745–9
31. Ender PT, Gajanana D, Johnston B, et al (2009) Transmission of an extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* (sequence type ST131) strain between a father and daughter resulting in septic shock and *Empysematous pyelonephritis*. *J Clin Microbiol* 47:3780–2
32. Lopez-Cerero L, De Cueto M, Saenz C, et al (2008) Neonatal sepsis caused by a CTX-M-32-producing *Escherichia coli* isolate. *J Med Microbiol* 57:1303–5
33. Rejiba S, Kechrid A (2007) Patterns of resistance to β -lactams and characterization of β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from children in Tunisia. *J Chemother* 19:382–7
34. Ewers C, Grobber M, Stamm I, et al (2010) Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother* 65:651–660
35. Sun Y, Zeng Z, Chen S, et al (2010) High prevalence of blaCTX-M extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolates from pets and emergence of CTX-M-64 in China. *Clin Microbiol Infect* 16:1475–81
36. Carrer A, Lassel L, Fortineau N, et al (2009) Outbreak of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 15:47–54
37. Chong Y, Ito Y, Kamimura T (2011) Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Gen Evol* 11:1499–504
38. Coelho A, Mirelis B, Alonso-Tarres C, et al (2009) Detection of three stable genetic clones of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Barcelona metropolitan area, Spain. *J Antimicrob Chemother* 64:862–4
39. Roux D, Huy C, Lolom I, et al (2011) Diversity of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission. *Scand J Infect Dis* (Nov 8. [Epub ahead of print])
40. Shu JC, Chia JH, Kuo AJ, et al (2010) A 7-year surveillance for ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a university hospital in Taiwan: the increase of CTX-M-15 in the ICU. *Epidemiol Infect* 138:253–63
41. Fam N, Leflon-Guibout V, Fouad S, et al (2011) CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Cairo (Egypt), including isolates of clonal complex ST10 and clones ST131, ST73, and ST405 in both community and hospital settings. *Microb Drug Resist* 17:67–73
42. Johnson J R, Menard E, Johnston B, et al (2009) Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2733–9
43. Hernandez MS, Garcia JA, Munoz JL (2009) In vitro activity of fosfomicin against ESBL-producing enterobacteria of urinary origin. *Rev Esp Quimioter* 22:25–9
44. Prakash V, Lewis JS 2nd, Herrera ML, et al (2009) Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by Enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 53:1278–80
45. Oteo J, Orden B, Bautista V, et al (2009) CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomicin. *J Antimicrob Chemother* 64:712–7
46. Qureshi ZA, Paterson DL, PA Y, et al (2011) Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the area of CTX-M-type and KPC-type β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* (Aug 25, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03658.x. [Epub ahead of print])
47. Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 17:1791–8
48. EARS-net (2011) Annual Report 2010. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_datapdfpdf?bcsi_scan_9825C54B428CE2DA=ZhqLv+Pqsskfk1riWRpUXsAAAApHhOF&bcsi_scan_filename=1111_SUR_AMR_datapdfpdf
49. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, et al (2002) Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 34:1558–63
50. Pitout JD, Campbell L, Church DL, et al (2009) Molecular characteristics of travel-related extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from the Calgary Health Region. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2539–43
51. Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E (2010) Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases of the CTX-M type: a

- prospective study on Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3564–8
52. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL (2011) *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 66:1–14
 53. Leflon-Guibout V, Blanco J, Amaqdouf K, et al (2008) Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol* 46:3900–05
 54. Totsika M, Beatson SA, Sarkar S, et al (2011) Insights into a multidrug resistant *Escherichia coli* pathogen of the globally disseminated ST131 lineage: genome, analysis and virulence mechanisms. *PLoS ONE* 6:e26578
 55. Gibreel TM, Dodgson AR, Cheesbrough J, et al (2012) Population structure, virulence potential and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* from Northwest England. *J Antimicrob Chemother* 67:346–56
 56. Dolejska M, Frolkova P, Florek M, et al (2011) CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone B2-O25b-ST131 and *Klebsiella* spp. isolates in municipal wastewater treatment plant effluents. *J Antimicrob Chemother* 66:2784–6
 57. Platell JL, Johnson JR, Cobbold RN, Trott DJ (2011) Multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. *Vet Microbiol* 153:99–108
 58. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, et al (2011) Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17:1216–22
 59. Johnson JR, Nicolas-Chanoine MH, DebRoyd C, et al (2012) Pulsed-field gel electrophoresis and analysis of 579 *Escherichia coli* sequence type ST131 isolates (1967–2009) in relation to year, geography, ecological source, and antimicrobial resistance traits. *Emerg Infect Dis* [in press]
 60. Bialek S, Lavigne JP, Chevalier J, et al (2010) Membrane efflux and influx modulate both multidrug resistance and virulence of *Klebsiella pneumoniae* in a *Caenorhabditis elegans* model. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4373–8
 61. Girlich D, Poirel L, Nordmann P (2009) CTX-M expression and selection of ertapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:832–4
 62. Lavigne JP, Sotto A, Nicolas-Chanoine MH, et al (2011) Membrane permeability, a pivotal function involved in antibiotic resistance and virulence in *Enterobacter aerogenes* clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* (Jun 20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03607.x. [Epub ahead of print])
 63. Januszkiewicz A, Szych J, Rastawicki W, et al (2011) Molecular epidemiology of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* household outbreak in Poland due to secondary transmission of STEC O104:H4 from Germany. *J Med Microbiol* (Dec 1. [Epub ahead of print])
 64. Johnson JR, Anderson JT, Clabots C, et al (2009) Within-household sharing of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* sequence type St131 strain causing pediatric osteoarticular infection. *Pediatr Infect Dis J* 29:473–5
 65. Valverde A, Grill F, Coque TM, et al (2008) High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- β -lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol* 46:2796–9
 66. Abdul Rahman EM, El-Sherif RH (2011) High rates of intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among healthy individuals. *J Invest Med* 59:1284–6
 67. Gruson C, Marcon E, Leflon-Guibout V, et al (2011) Dramatic increase in the rate of healthy subjects with ESBL-producing *Escherichia coli* in the digestive tract between 2006 (0.6%) and 2011 (6.1%), in the Paris area. 51st ICAAC, Chicago
 68. Chagas TP, Seki LM, Cury JC, et al (2011) Multiresistance, β -lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. *J Appl Microbiol* 111:572–82
 69. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, et al (2012) β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: A post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 54:167–74