

Déclaration de conflits d'intérêts:  
Professeur Marie-Hélène Nicolas-Chanoine

Absence de conflits d'intérêt

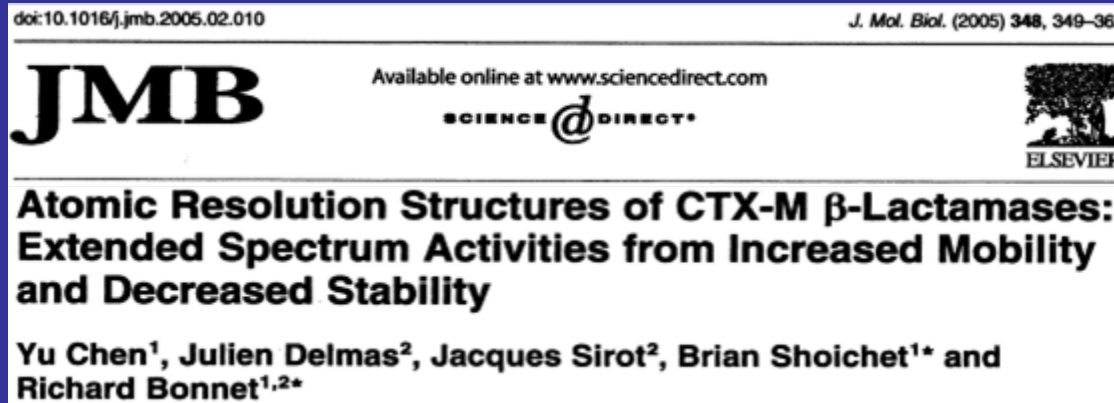
# Faut-il craindre les *Escherichia coli* **BLSE** ?

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

**Oui, ... Pourquoi ?**

# Parce que

les BLSE chez *E. coli* sont principalement des BLSE de type CTX-M



- $\beta$ -lactamase avec site actif petit / compact (facilite le repliement de la molécule)
- avec une plus grande flexibilité et une meilleure coordination des mouvements du brin  $\beta 3$  et la loupe  $\Omega$  pour accueillir les C3G
- fort potentiel de mutants hydrolysant la ceftazidime tout en préservant l'hydrolyse du céfotaxime

# Parce que

## CTX-M portées par des éléments mobiles (Angleterre)

Paramètre	Plasmide		
	pEK499	pEK516	pEK204
Gpe incomp / réplicon	IncF / IncFII-FIA	IncFII	IncI1
Gènes de résistance	8 classes d'ATB	5 classes d'ATB	<i>bla</i> <sub>CTX-M-3</sub> et <i>bla</i> <sub>TEM1</sub>
Taille fragment support	25 Kb	22 Kb	2Kb
<i>ISEcp1</i> // <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	non	oui	oui
Conjugaison	non	oui	oui



**6 milliards d'humains =  $6 \cdot 10^9$**

**$10^8$  *E. coli* /g de selles**

**$10^{10}$  *E. coli* par excréta journalier**

**$\cong 10^{20}$  *E. coli* excrétés / jour**





**X milliards d'animaux**  
**= X milliards E. coli excrétés / jour**

# Parce que

*E. coli*, BLSE ou non, ne connaît pas la notion de frontière

- Frontière individuelle : transmission intrafamiliale incluant les animaux de compagnie

- Valverde *et al.* - JCM , 2008 - Pomba *et al.* AAC, 2009

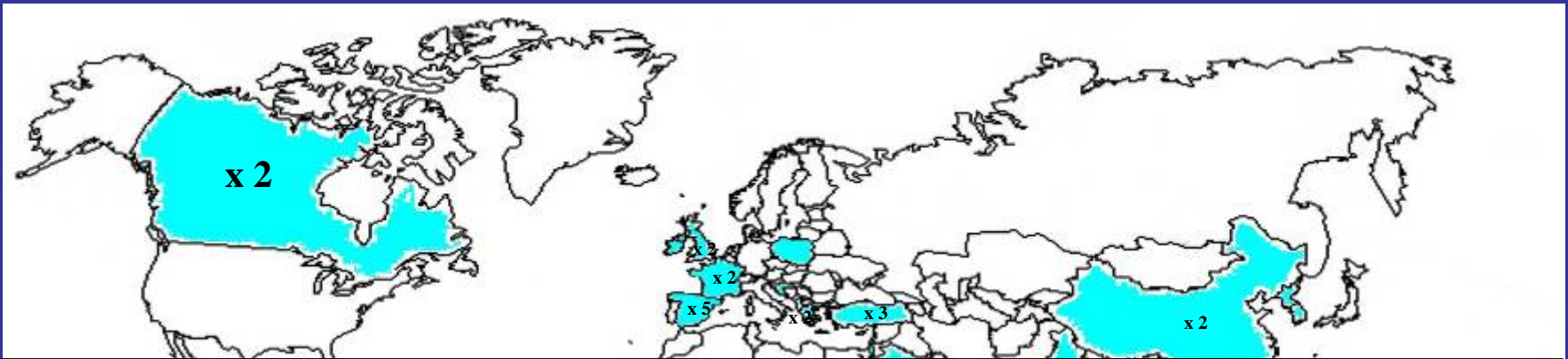
- Frontière ville/hôpital



# Infections à *E. coli* BLSE acquises en ville

## 28 articles

(prélèvements analysés dans lab de ville, dans lab hospitaliers pour patients consultants et patients hospitalisés avec prélèvements positifs dans les 48 premières heures d'hospitalisation )



*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, 1205–1214

doi:10.1093/jac/dkp108

Advance Access publication 28 March 2009

JAC

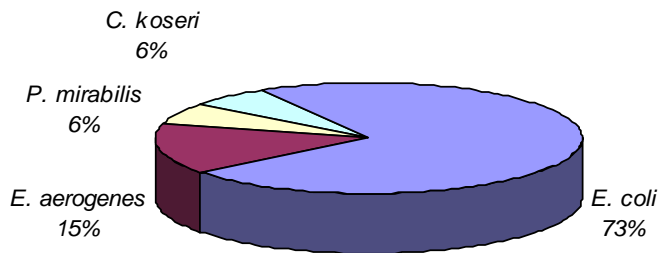
### Nationwide survey of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting

C. Arpin<sup>1\*</sup>, C. Quentin<sup>1</sup>, F. Grobost<sup>2</sup>, E. Cambau<sup>3</sup>, J. Robert<sup>4</sup>, V. Dubois<sup>1</sup>, L. Coulange<sup>1</sup> and C. André<sup>1</sup> on behalf of the Scientific Committee of ONERBA

1,1 % des infections urinaires en 2006 sont à EBLSE

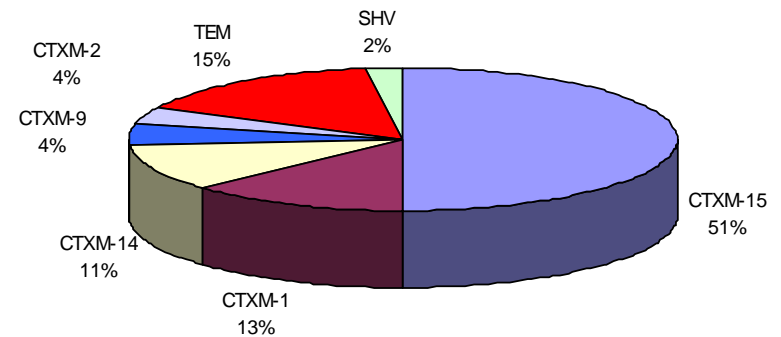
# Surveillance Nationale des entérobactéries (E) productrices de BLSE en « ville », en France

## Distribution des EBLSE



■ *E. coli* ■ *E. aerogenes* ■ *P. mirabilis* ■ *C. koseri*

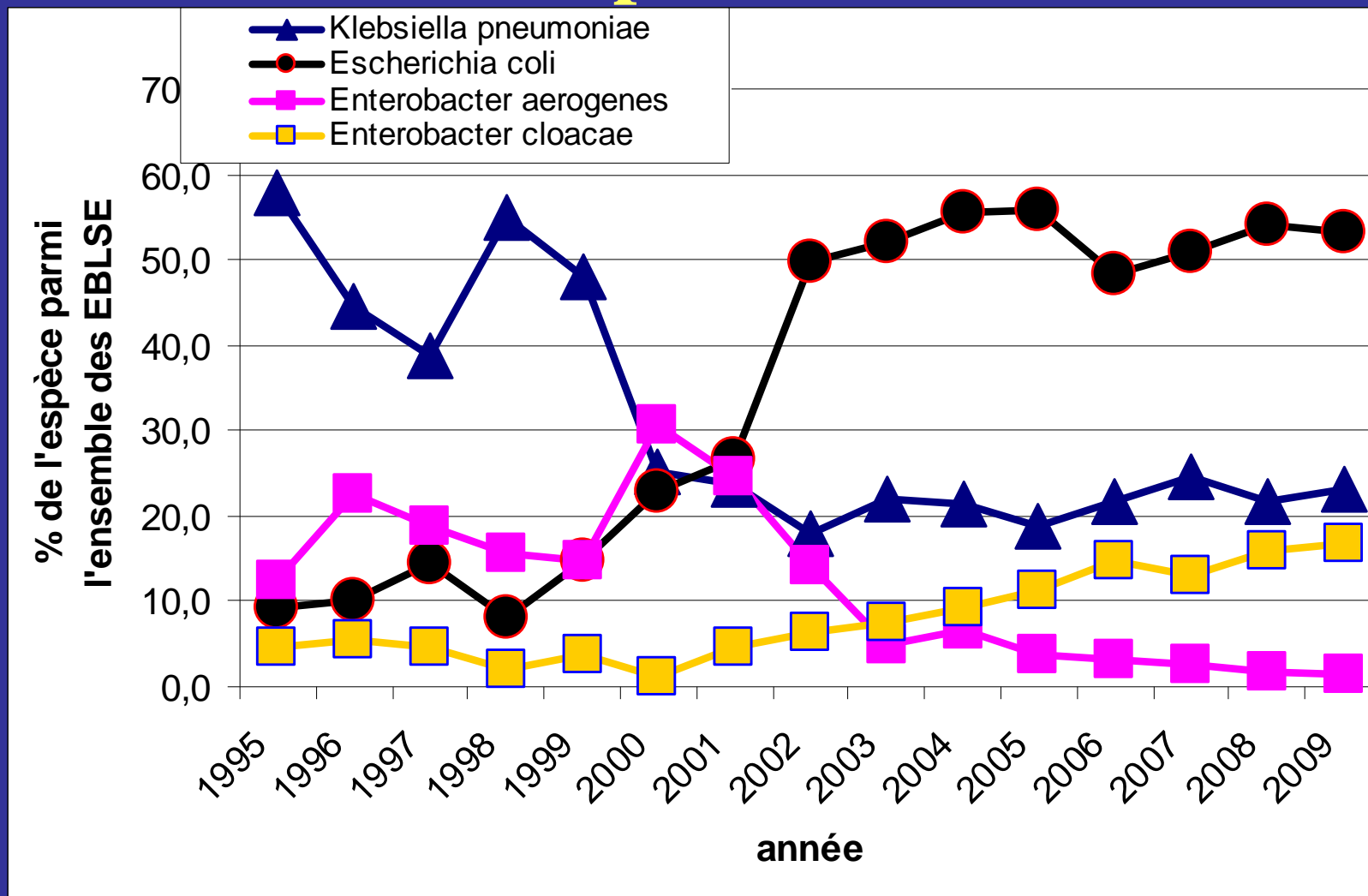
## Distribution des BLSE chez *E. coli*



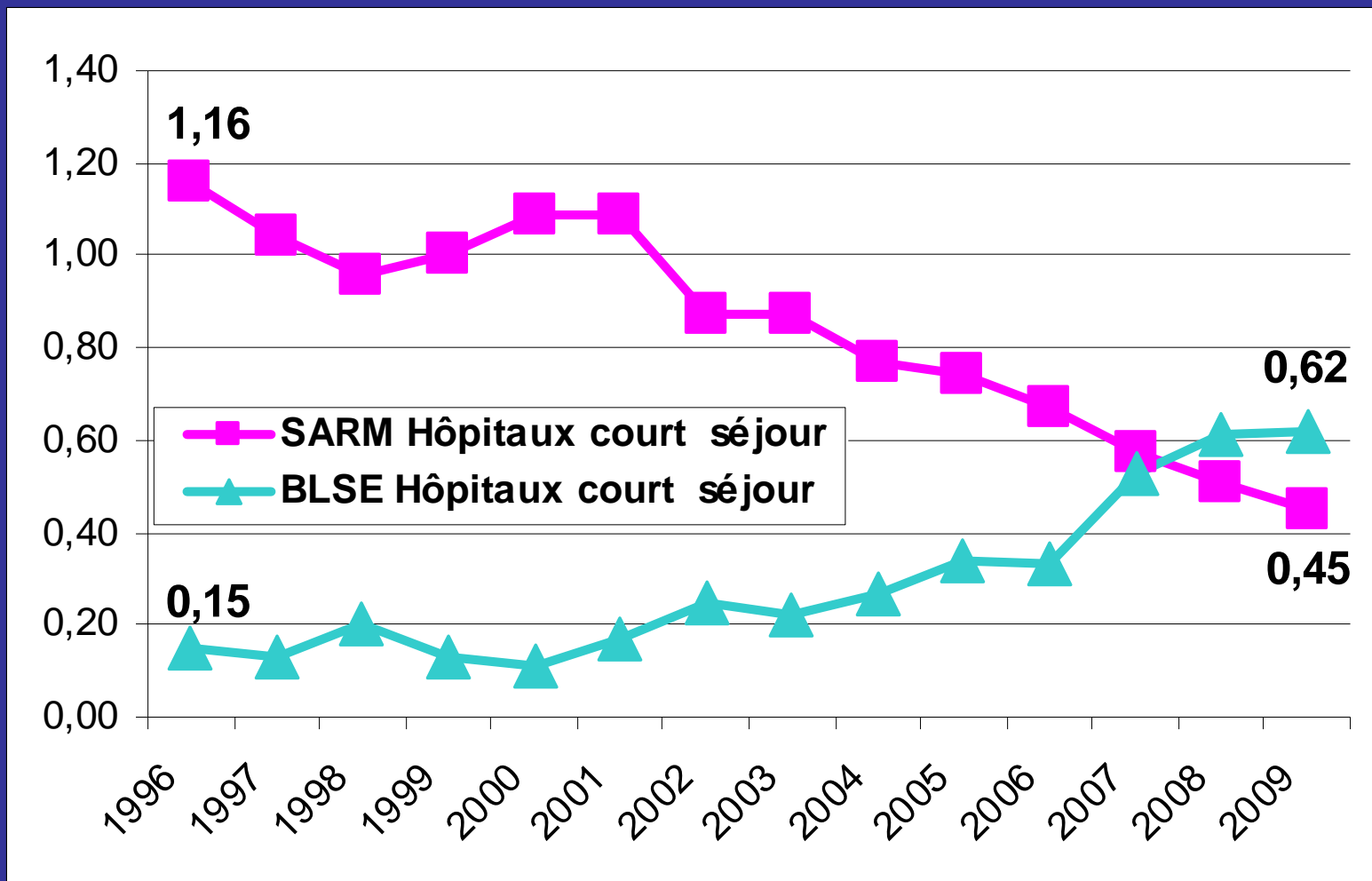
83% CTX-M

■ CTXM-15 ■ CTXM-1 ■ CTXM-14 ■ CTXM-9 ■ CTXM-2 ■ TEM ■ SHV

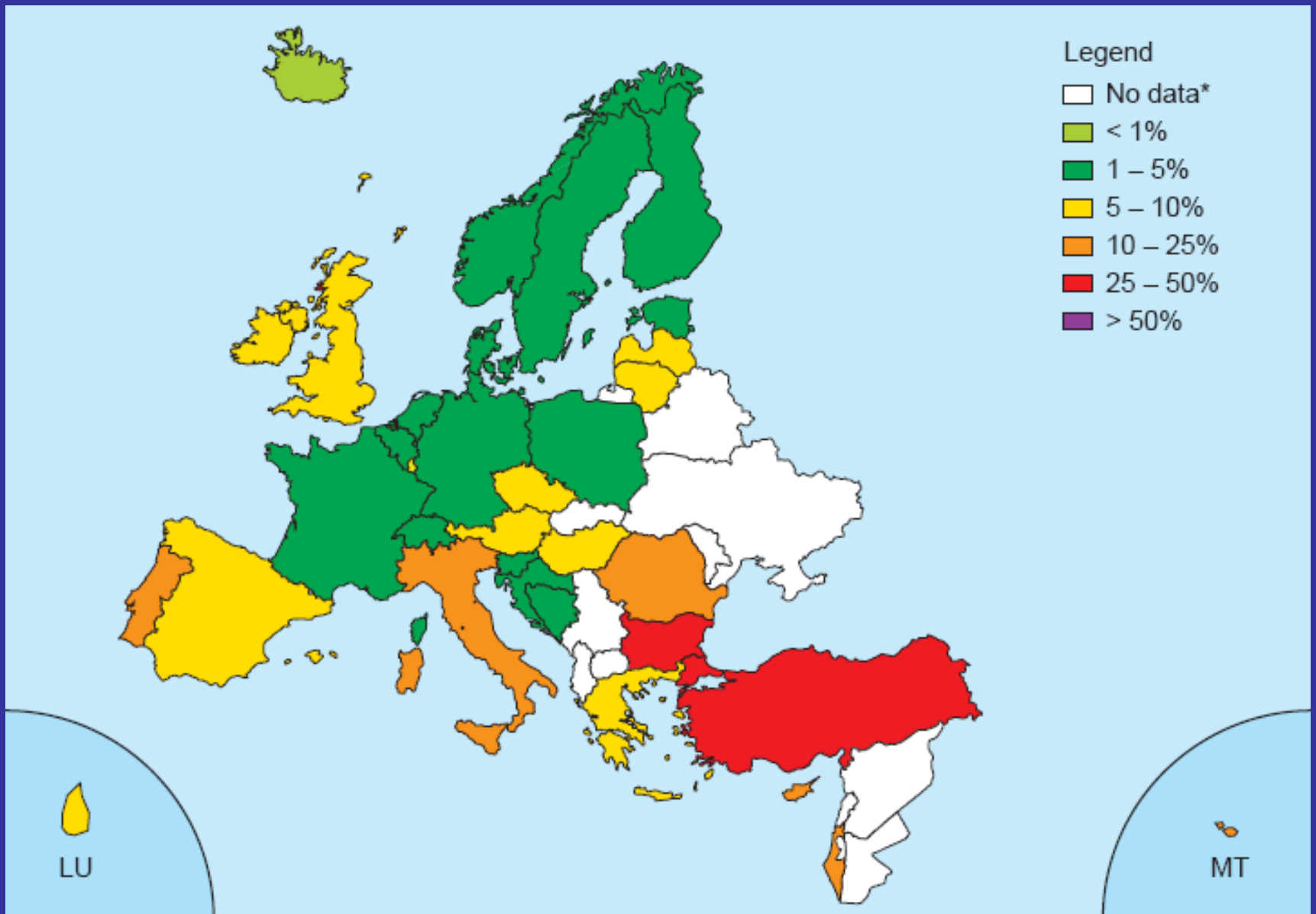
# Infections à *E. coli* BLSE chez les patients hospitalisés



AP-HP: distribution relative % des EBLSE



**Évolution de 1996 à 2009 de l'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE dans les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP**



*Escherichia coli* bactériémiques résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération en 2008 (données EARSS).

# Parce que

*E. coli* ne connaît pas la notion de frontières

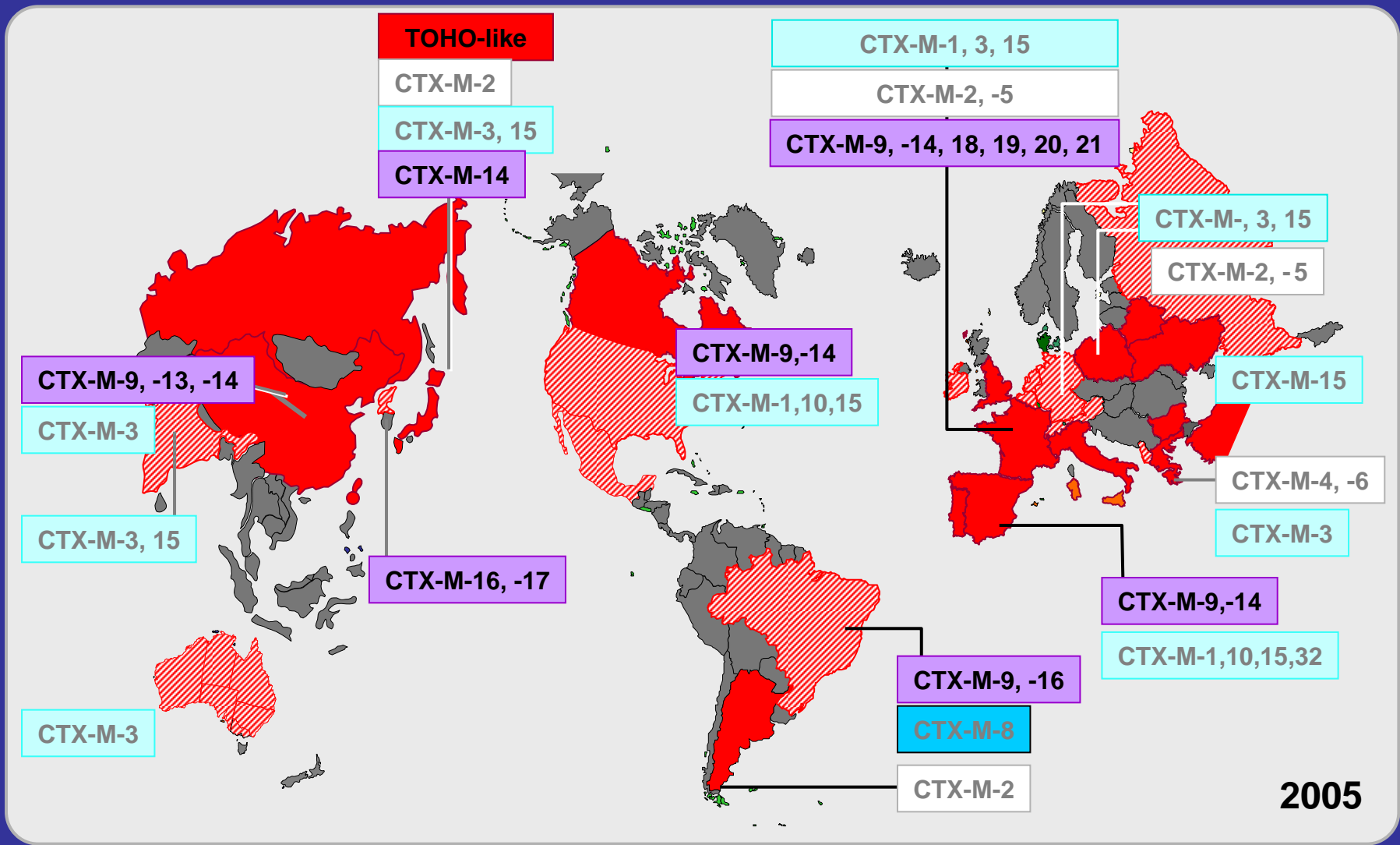
(bien mis en évidence grâce à l'étude des *E. coli* BLSE)

- Frontières individuelles : transmission intrafamiliale incluant les animaux de compagnie

- Valverde *et al.* 2008 - JCM- Pomba *et al.* 2009 - AAC

- Frontières ville/hôpital

- Frontières internationales



**Endémie** **Sporadique**

**CTX-M-1** **CTX-M-2** **CTX-M-8** **CTX-M-9**

Lewis J, AAC 2007,

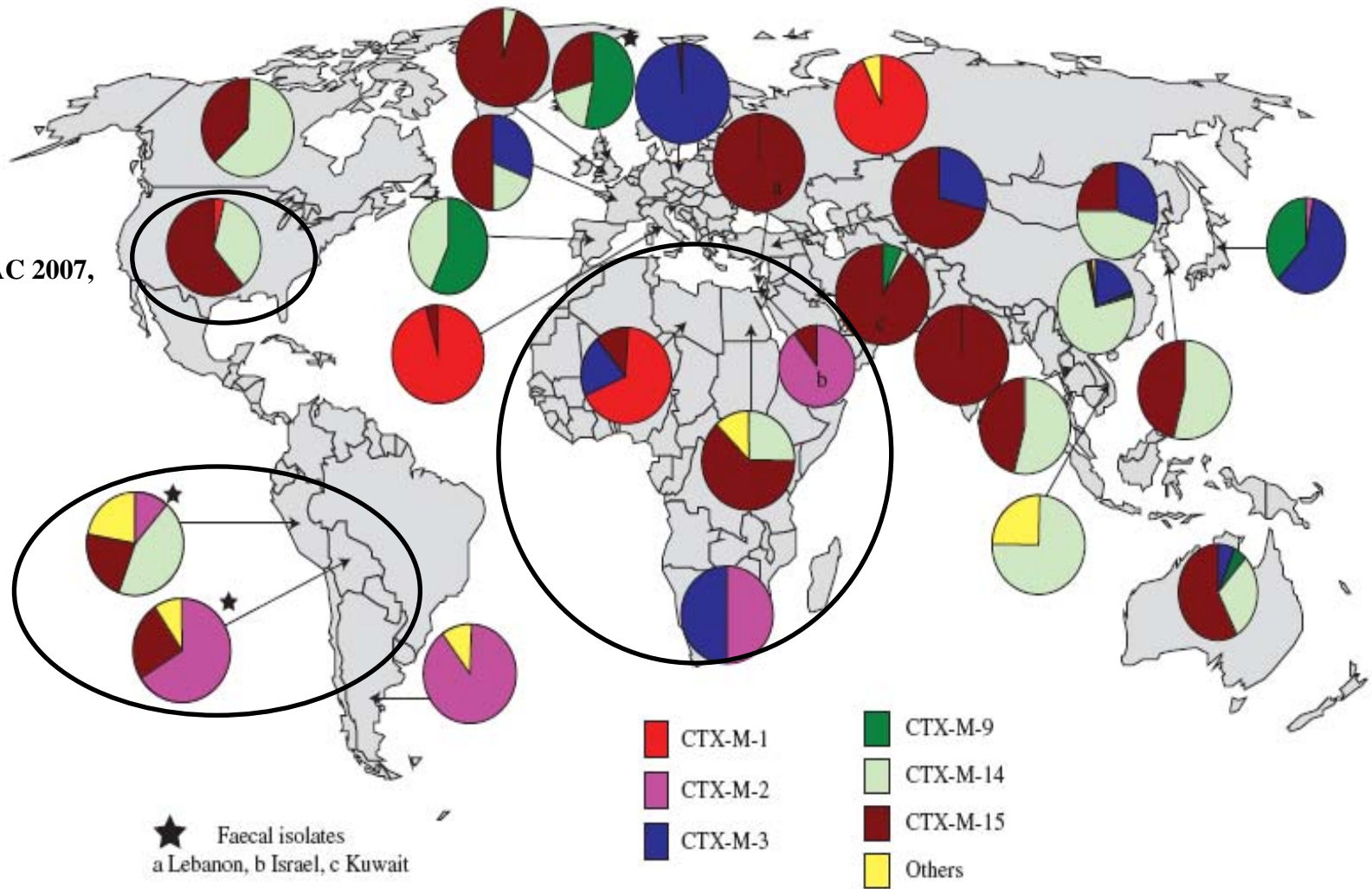


Figure 1. Global distribution of CTX-M genotypes.<sup>11,13,16,62-84</sup>



# Parce que

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

Pays	Publication	Prévalence de sujets avec des EBLSE fécales
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

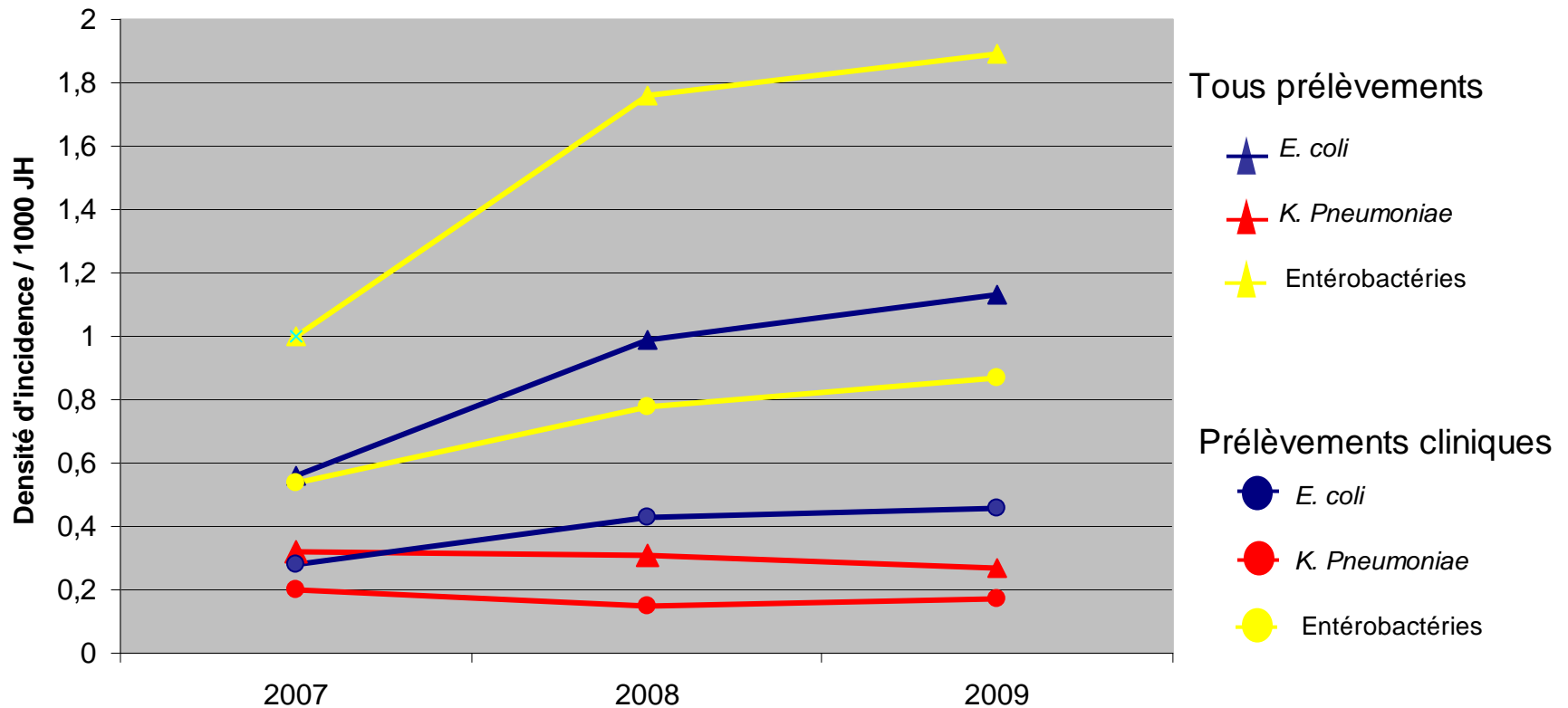
# Parce que

## Tube digestif réservoir de *E. coli* BLSE à l'hôpital

Number of total and hospital-acquired fecal ESBL-producing isolates and number of ERIC-2 PCR profiles according to species in the 2 ICU of Beaujon hospital (May-November 2008)

Species	Number	Hospital-acquired isolates	
		Number	Number of PCR profiles
<i>E. coli</i>	27	11	10
<i>K. pneumoniae</i>	21	13	5
<i>E. cloacae</i>	17	15	13
<i>K. oxytoca</i>	3	2	1
Total	68	41	29

# Tube digestif réservoir de *E. coli* BLSE à l'hôpital Beaujon



Densité d'incidence 2007-2009 en fonction du type de prélèvement

# Parce que

## Émergence de clones *E. coli* producteurs de CTX-M-15 (souches identiques chez des personnes sans lien épidémiologique)

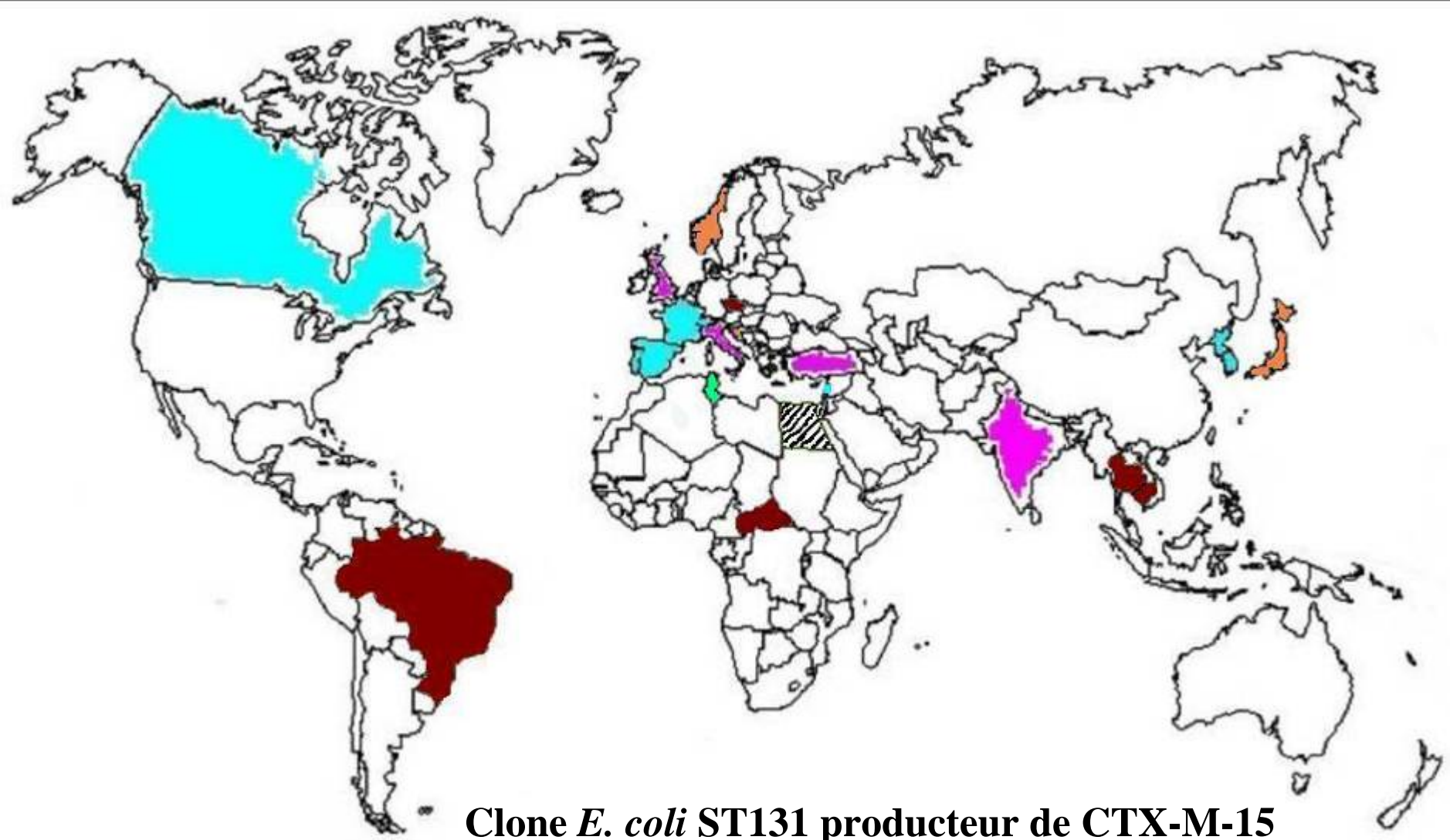
*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) **61**, 273–281  
doi:10.1093/jac/dkm464  
Advance Access publication 11 December 2007








JAC

### Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine<sup>1,2\*</sup>, Jorge Blanco<sup>3</sup>, Véronique Leflon-Guibout<sup>1</sup>, Raphael Demarty<sup>1</sup>,  
Maria Pilar Alonso<sup>4</sup>, Maria Manuela Caniça<sup>5</sup>, Yeon-Joon Park<sup>6</sup>, Jean-Philippe Lavigne<sup>7</sup>,  
Johann Pitout<sup>8</sup> and James R. Johnson<sup>9</sup>

- Groupe phylogénétique B2 [extra intestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC), urine pathogenic *E. coli* (UPEC)]
- Peu de facteurs de virulence, mais tue la souris → clone virulent



- |  |          |   |        |   |            |  |         |  |                             |   |         |
|--|----------|---|--------|---|------------|--|---------|--|-----------------------------|---|---------|
|  | Canada   |  | Suisse |  | Angleterre |  | Norvège |  | Brésil                      |  | Tunisie |
|  | Portugal |   | Liban  |   | Italie     |  | Croatie |  | République Afrique Centrale |  | Égypte  |
|  | Espagne  |   | Corée  |   | Turquie    |  | Japon   |  | Tchéquie                    |   |         |
|  | France   |   | Inde   |   |            |  |         |  | Cambodge                    |   |         |
|  |          |   |        |   |            |  |         |  | Thaïlande                   |   |         |

# Autres clones d'*E. coli* producteurs de BLSE

## Groupe B2

clone ST73 : CTX-M-14, Japon :

## Groupe D :

clone CgA, ST69 : CTX-M-14, Canada et Espagne

clone O15 : K52 : H1, ST393 : CTX-M-14, Espagne

CTX-M-15, Tchéquie

clone ST117 : CTX-M-9, Espagne

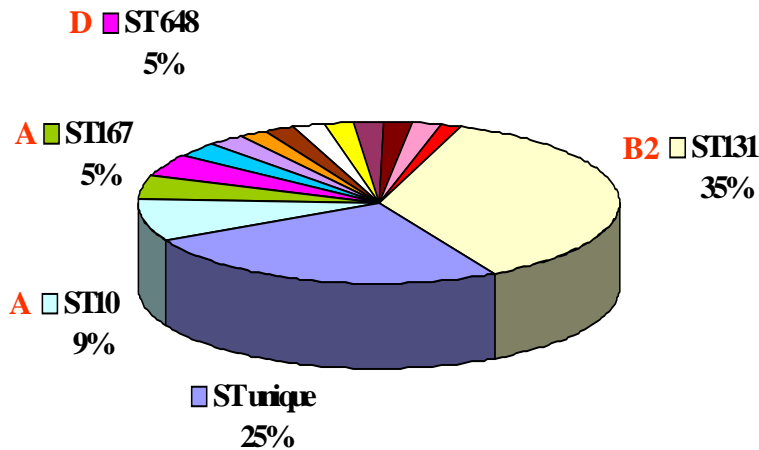
## Groupe A

clones ST10, ST167, ST606 : CTX-M-9, -14, SHV-12,

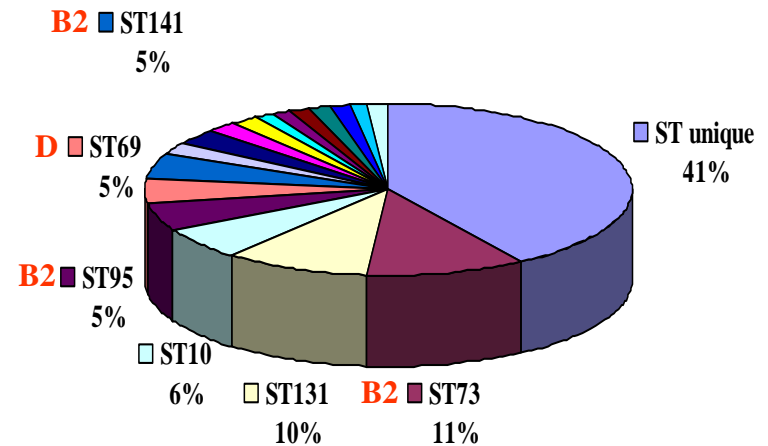
autres BLSE, Espagne

# Distribution des ST d' *E. coli* dans 10 hôpitaux de l'AP-HP (nov. 2008-juin 2009)

Producteurs de CTX-M (n=152)



Non producteurs de BLSE (n=152)



Parce que

grande diversité des souches/clones d' *E. coli*  
hébergeant des CTX-M

# Parce que

**il y a dans le tube digestif des sujets sains (Paris)**

- **des clones**

Population dominante :

- groupe B2 : clone ST131  
clone ST95 (clone méningite)  
clone ST141

Sous-dominante *E. coli* résistant aux quinolones :

- groupe D : clone ST393 (O15: K52: H1)  
clone ST117
- groupe A : clone ST10  
clone ST167  
clone ST709  
clone ST744  
clone ST606

- **et une multitude d'autres souches**



# Parce que

## *E.coli* producteurs de BLSE sont multi-résistants aux antibiotiques

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 (nombre d'isolats)	Nombre (%) I ou R		P
	Cas	Témoins	
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

# Conclusions

***E. coli* producteurs de CTX-M = nouveau péril fécal  
parce que**

- agent du tube digestif de milliard d'êtres,
- transmissible entre tous ces êtres ,
- éliminé dans l'environnement,
- soumis à la pression des antibiotiques,
- dans un contexte où il n' y a plus de développement de nouveaux antibiotiques