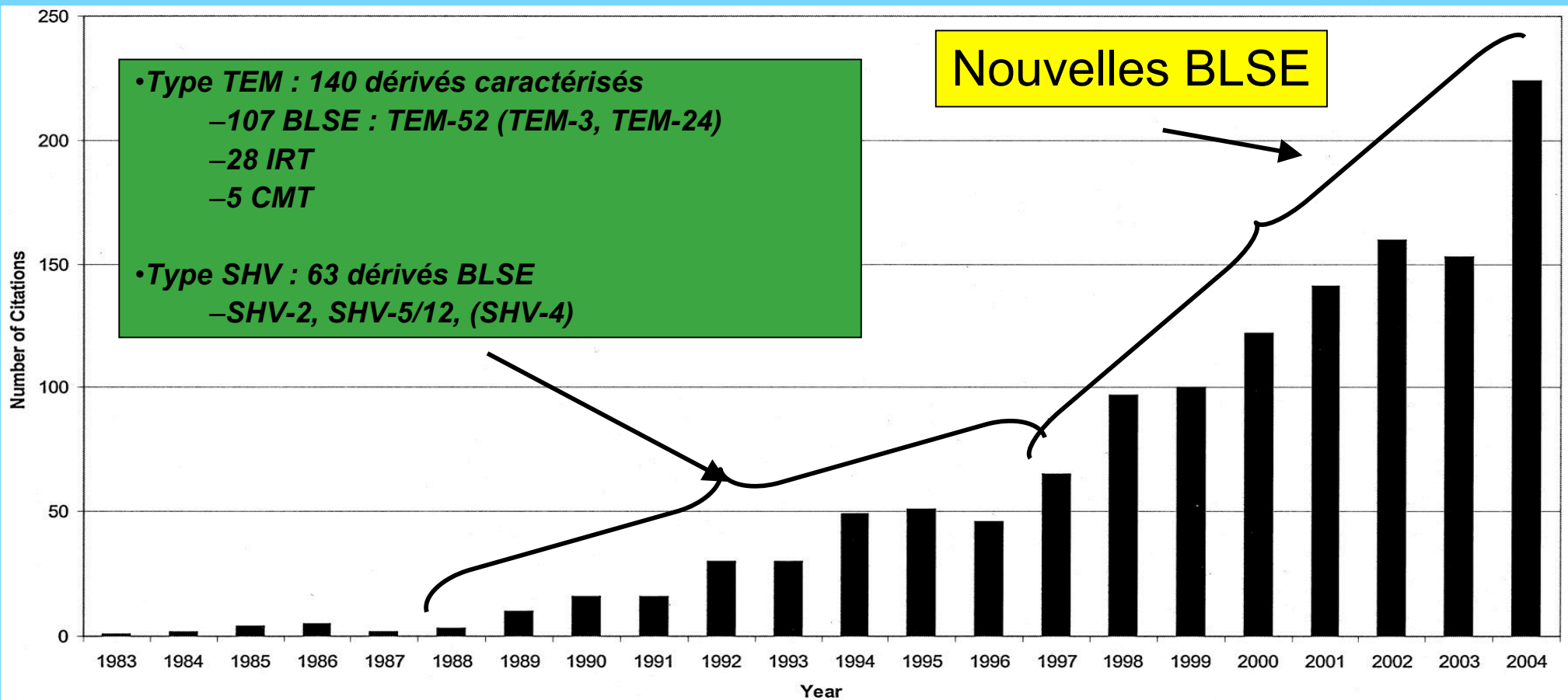


Explosion des ESBL

Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update
D L. Paterson and R. A. Bonomo Clin. Microbiol. Rev. 2005, 18: 657-86



Nouvelles β -lactamases de classe A et résistance aux C3G

- CTX-M : Céfotaximase
- VEB-1 : Vietnamiense extended-spectrum β -lactamase
- BES-1 : Brazilian extended-spectrum β -lactamase
- GES-1 : Guyana extended-spectrum β -lactamase
- SFO-1 : *Serratia fonticola*
- TLA-1 : TEM Like Activity
- IBC-1 : ??????
- PER-1, PER-2 : *Pseudomonas aeruginosa*

BLSE dans le monde

| | | | | |
|----------|-----------|---------------|-------------|----------|
| Vietnam | 2000-2001 | Hôpital | E. coli, KP | 30% |
| Cambodge | 2004-2005 | Communautaire | E. coli | 35% |
| Pakistan | 2002 | Hôpital | E. coli | 52% |
| | | Communautaire | KP | 30% |
| India | 2006 | Communautaire | E. coli, | 25% |
| | | Hôpital | divers | >60% |
| Japon | 2003 | ? | ? | 14% |
| Chine | 1998-2002 | ? | divers | 20 à 60% |
| Corée | 2000 | Hôpital | E. coli, | 10% |
| | | | KP | 30% |
| Taiwan | 1998-2002 | Hôpital | E. coli, | 5,6% |
| | | | KP | 13,5% |

BLSE dans le monde

| | | | | |
|-----------------|-----------|---------|---------------|-------------------|
| Amérique latine | 2000 | Hôpital | E. coli KP | 8,5-18% 45-52% |
| USA | 2001-2002 | Hôpital | E. coli KP | 5,1% 7,2% |
| Canada | 2001-2002 | Hôpital | E. coli KP | 4,9% 4,2% |

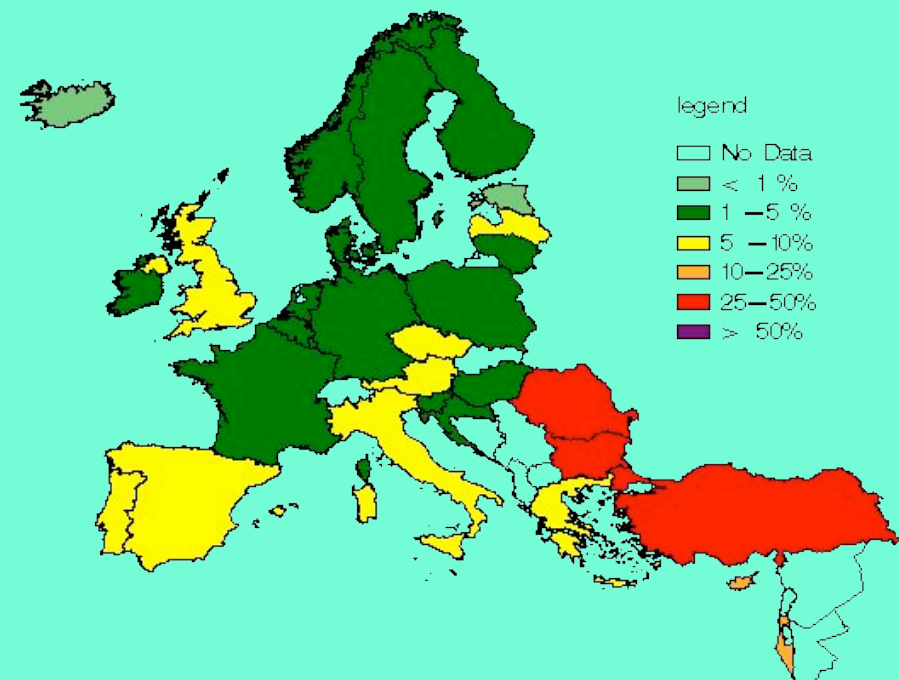
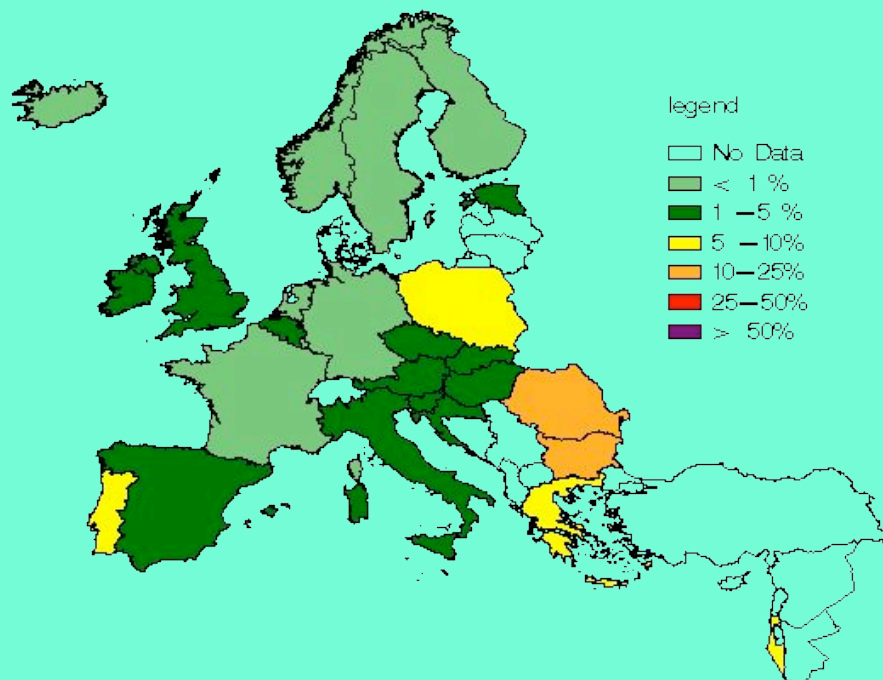
R C3G chez E. coli

Prevalence of resistance to extended-spectrum cephalosporins among *E. coli* isolates from bacteraemias

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

2002

2007

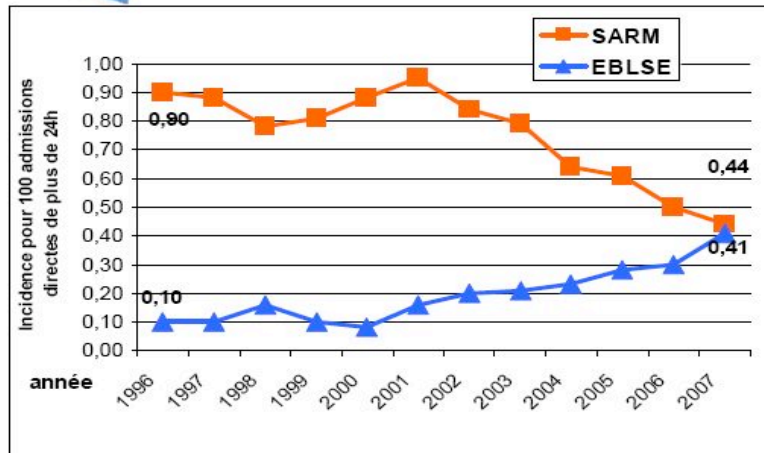


Augmentation des *E. coli* BLSE

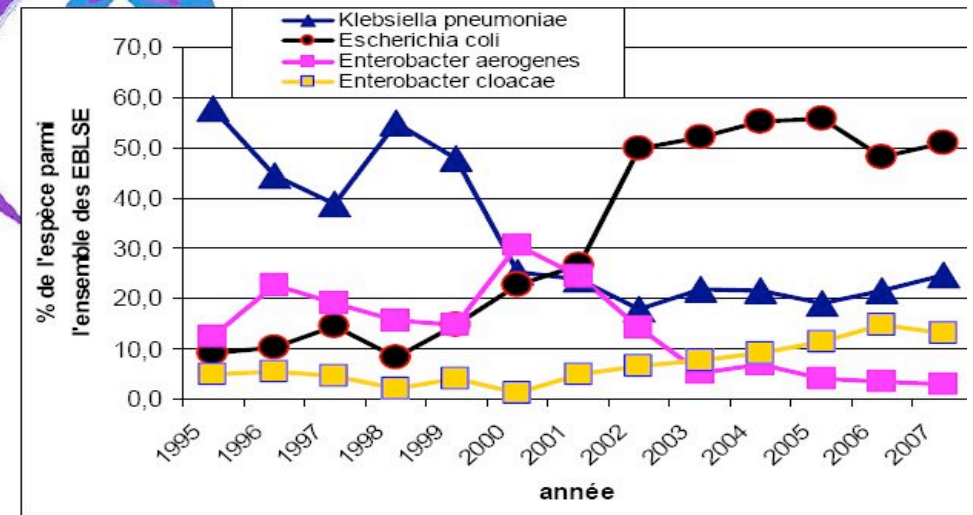
Depuis 10 ans à l'AP-HP

- x 4 taux d'attaque des EBLSE
- x 5 % *E. coli* parmi les EBLSE

Évolution de 1996 à 2007 du taux d'attaque pour 100 admissions des SARM et EBLSE dans les hôpitaux de court séjour



Évolution de 1995 à 2007 de la distribution relative (%) des EBLSE selon l'espèce

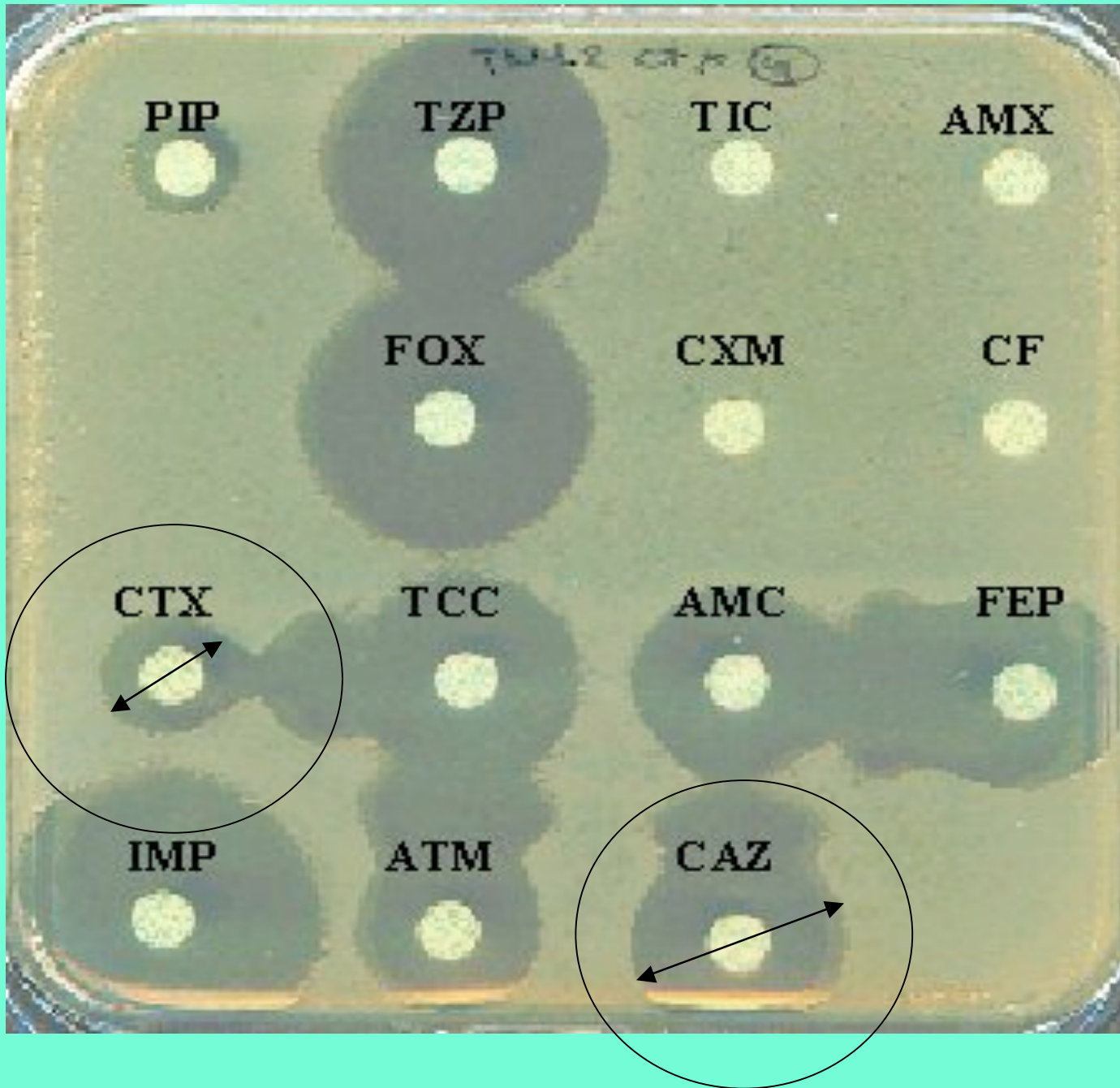


Septicémies à E. coli BLSE

Hôpital Pitié Salpêtrière

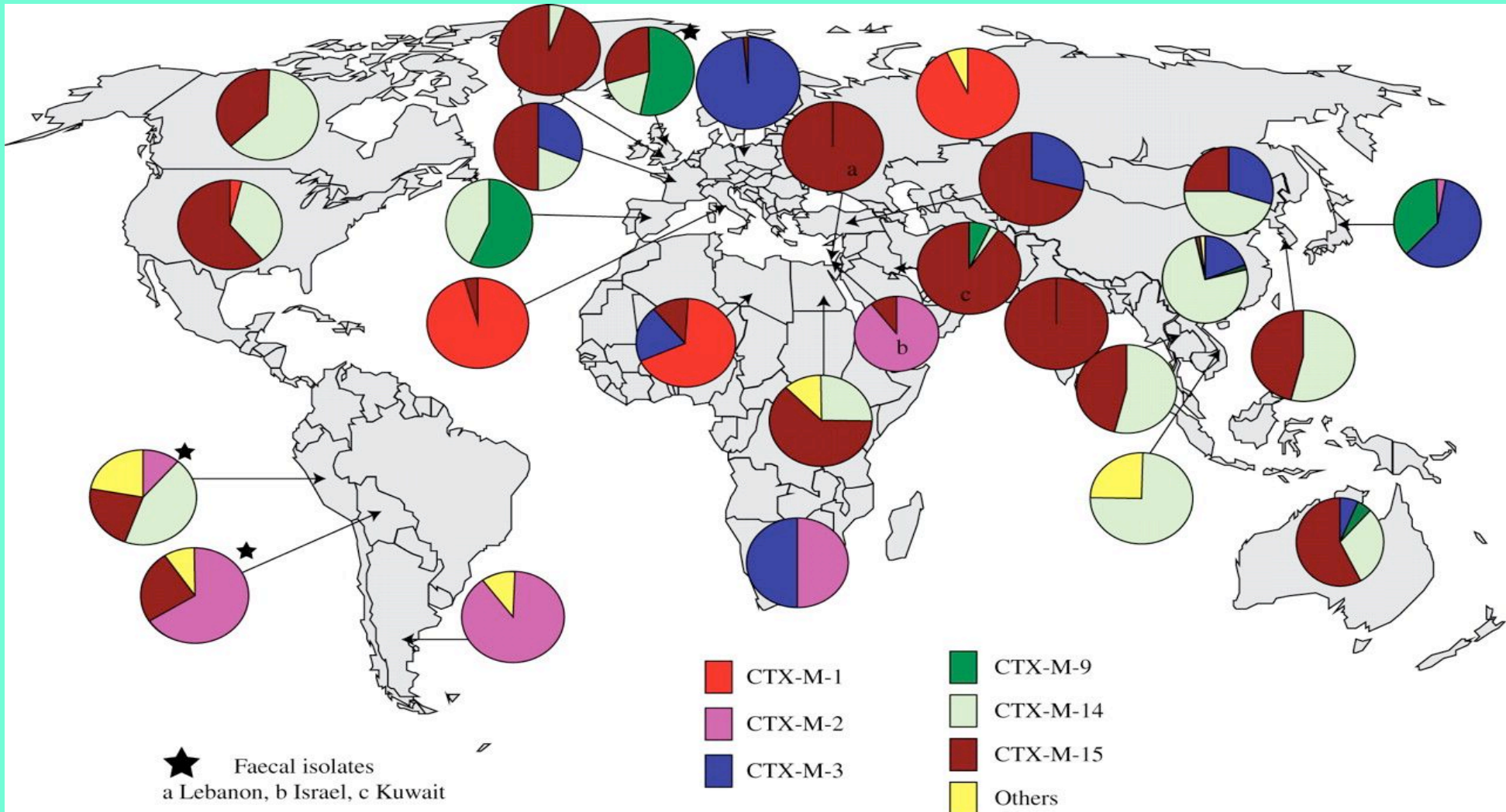
Drieux et al. Eur J Clin Microbio Infect Dis, 2009, 28, 491

- Entre 2001 et 2006 : % Coli BLSE x 10 (0,4 à 4,3%)
- Densité d'incidence 1000 jours H x 10 (0,002 à 0,02)
- 56 % en ICU
- 69% sondage urinaire
- 70% antibiothérapie antérieure (C3G : 37%, FQ : 50%)



BLSE CTX-M

Distribution mondiale des CTX-M



Hawkey, P. M. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 64:i3-10i; doi:10.1093/jac/dkp256

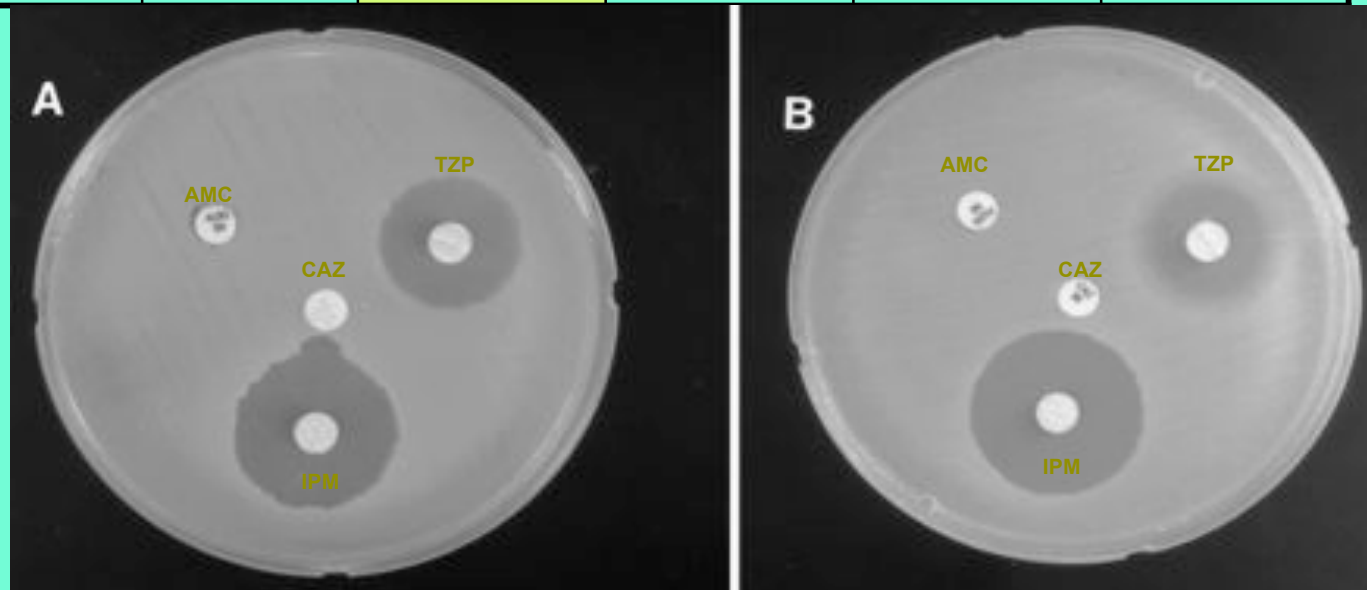
BLSE de type GES

- *GES-1 isolée en 1998 en France*
- *GES-1 à GES-9 (IBC-1 et IBC-2)*
- *K. pneumoniae, S. marcescens, E. coli, E. cloacae, P. aeruginosa*
- *France, Pays-Bas, Portugal, Grèce, Afrique du Sud, Japon, Chine, Brésil, Argentine*

BLSE de type GES chez les entérobactéries

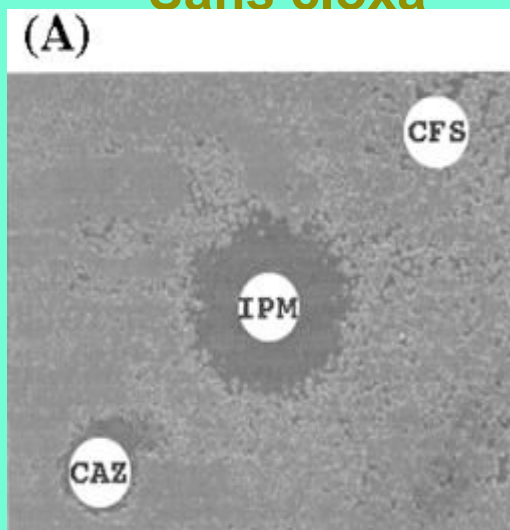
| | TIC | TCC | CTX | CAZ | FEP | ATM | IPM |
|----------|------|------|-----|-------|------|------|------|
| KP GES-1 | >512 | 64 | 0.5 | 4 | 0.25 | 0.12 | 0.12 |
| Ec GES-3 | >256 | 128 | 4 | 16 | ND | 4 | 1 |
| Ec GES-4 | >256 | >256 | 2 | 128 | ND | 4 | 1 |
| KP GES-5 | >256 | >256 | 64 | >1024 | 16 | 64 | 8 |
| KP GES-6 | >256 | >256 | 16 | 1024 | 8 | 32 | 0.25 |
| Ec GES-7 | >256 | 128 | 4 | >256 | 0.5 | 4 | 0.25 |

| | Lys 104 | Ser 170 |
|-------|---------|---------|
| GES-3 | | + |
| GES-4 | + | + |
| GES-5 | + | |
| GES-6 | + | + |
| GES-7 | + | |

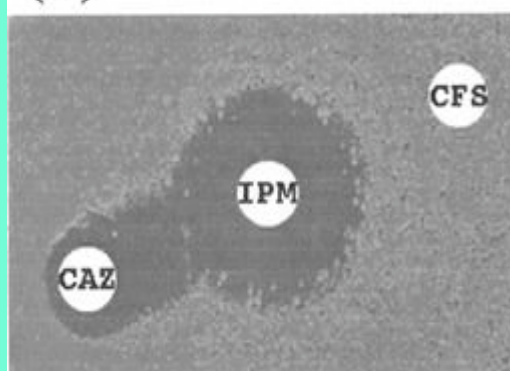


BLSE de type GES chez *P. aeruginosa*

Sans cloxa



(B) Avec cloxa



GES-2

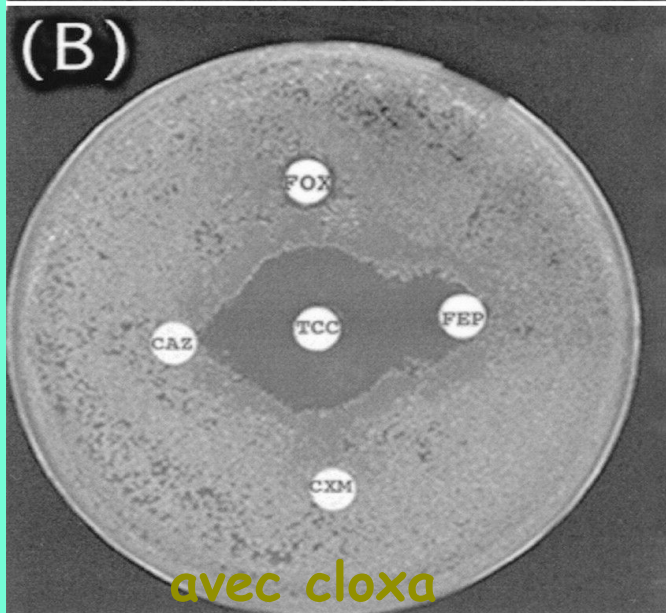
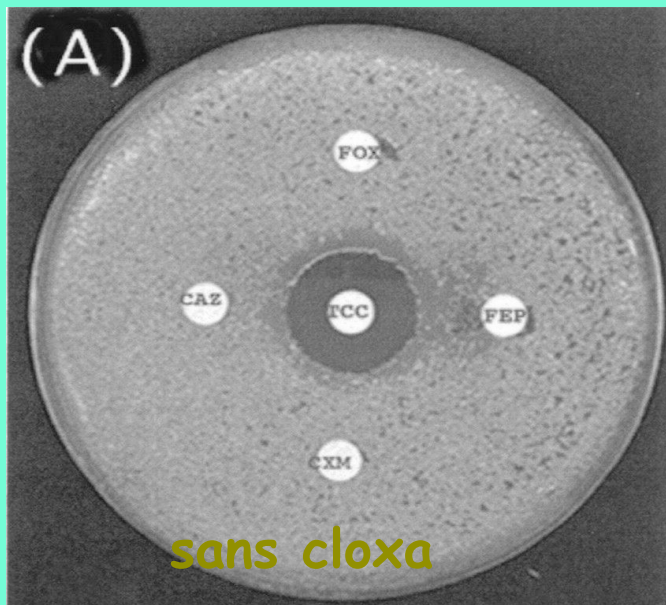
| | GES-1 | GES-2 Gly 170 Asn | GES-9 Gly 243 Ser |
|-----|-------|----------------------|----------------------|
| TIC | >512 | >512 | >512 |
| TCC | 64 | >512 | 512 |
| PIP | 512 | 128 | 16 |
| CAZ | 32 | 32 | >512 |
| ATM | 4 | 16 | 512 |
| IPM | 1 | 16 | 0.25 |

BLSE de type VEB

- *VEB-1 chez E. coli en 1996 (VEB-1/3)*
- *Haut niveau de résistance CAZ et ATM*
- *E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. stuartii, E. sakazakii, E. cloacae*
- *P. aeruginosa, A. baumannii*
- *France, Belgique, Algérie, Koweït, Thaïlande, Vietnam, Chine, Argentine*

BLSE de type VEB chez A. baumannii

Poirel et al., JCM 2003, Naas et al. EID 2006 et JAC 2006



Septembre 2003-Mai 2004

255 cas rapportés

53 hôpitaux du nord de la France

- CHU : 20%
- CHG : 45%
- H ou C privés : 15%
- SLD : 20%

Transfert de patients

- Ile de France
- Rhône-Alpes
- Languedoc

Cas secondaires

- Belgique

BLSE de type PER

- PER-1 *P. aeruginosa*, (1991) Turquie
 - *E. coli*, *S. Typhimurium*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*, *Providencia*
 - Turquie, Bulgarie, Hongrie, Pologne, Russie, Roumanie, Italie, France, Belgique, Espagne, Suisse, Kosovo, Algérie, Chine, Corée, Japon, Inde
-
- PER-2 *S. Typhimurium* (1990) Argentine
 - *V. cholerae*, *E. coli*, *EPEC*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
 - Argentine, Bolivie, Uruguay

Céphalosporinases plasmidiques

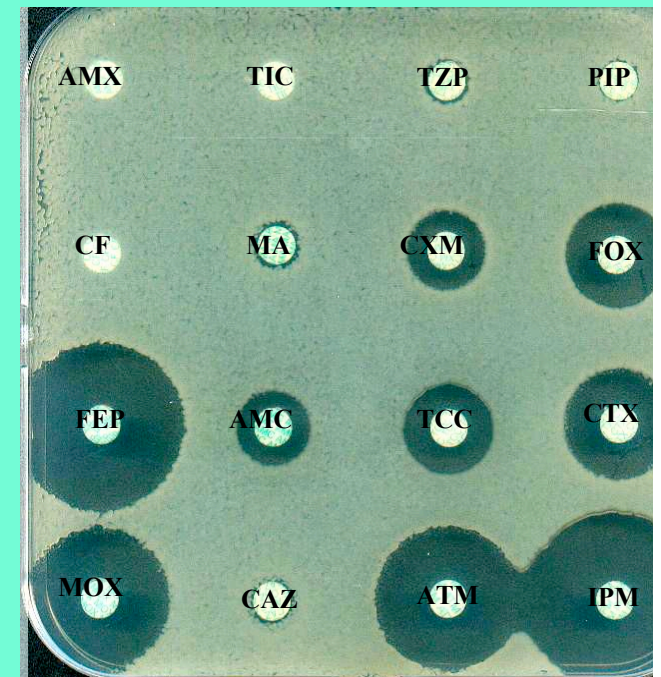
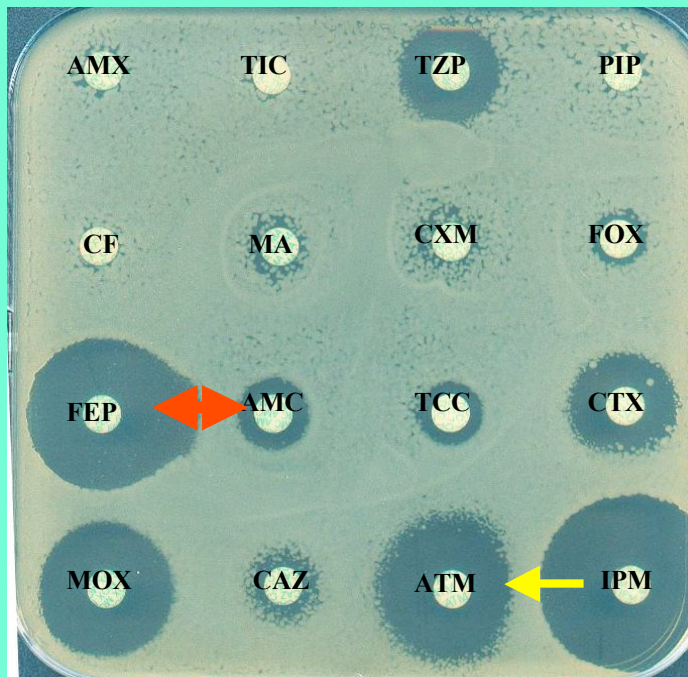
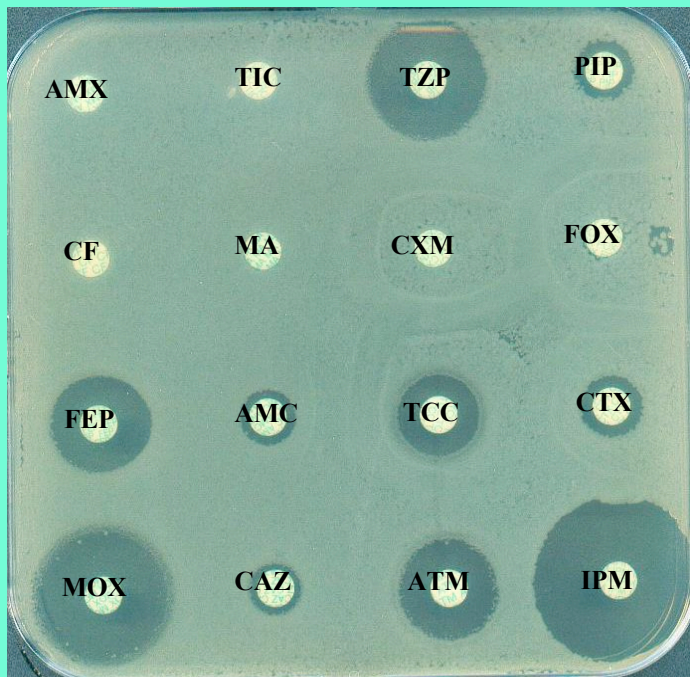
- *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella*, *P. mirabilis*
- Cas isolé, puis épidémies nosocomiales
- Cas d'importation (Tunisie, Grèce, Inde, etc...)
- Bruit de fond qui augmente
- Résistance aux carbapénèmes par imperméabilité

Céphalosporinases plasmidiques

CMY-2

DHA-1

ACC-1

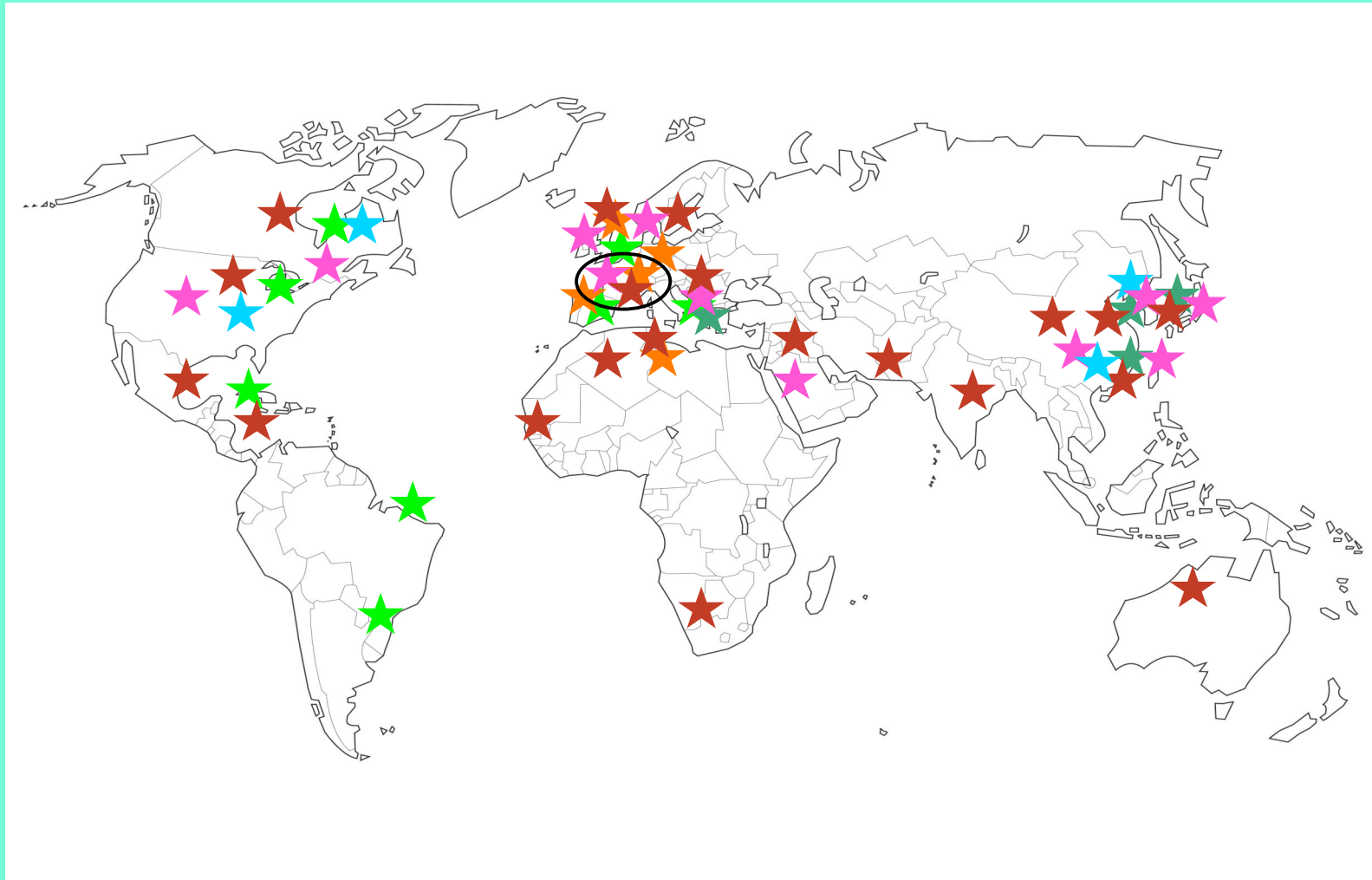


C. freundii

M. morganii

H. alvei

Répartition mondiale des céphalosporinases acquises

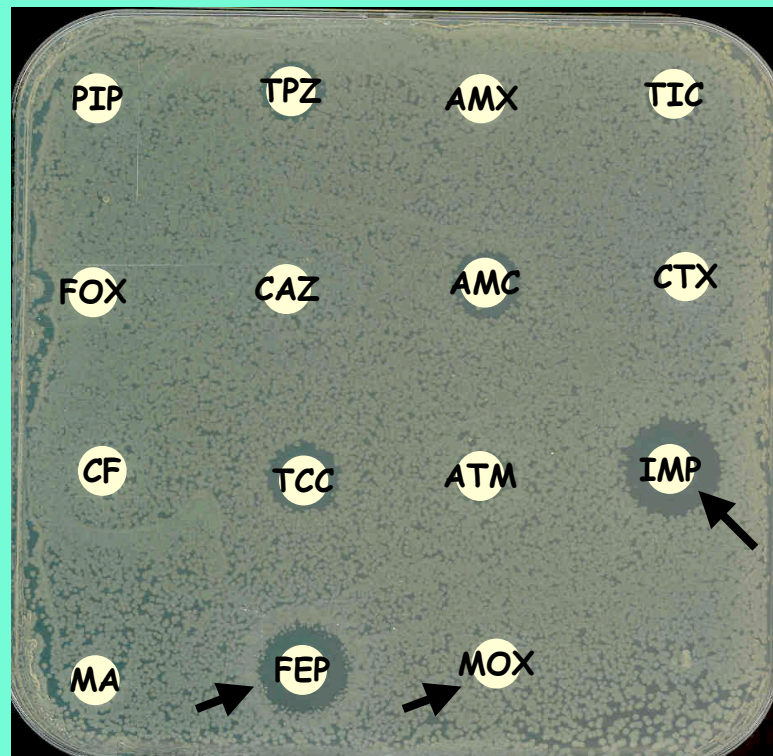


cluster *Enterobacter* : ACT-1 et MIR-1 cluster *Aeromonas* (FOX et CMY-1-like)

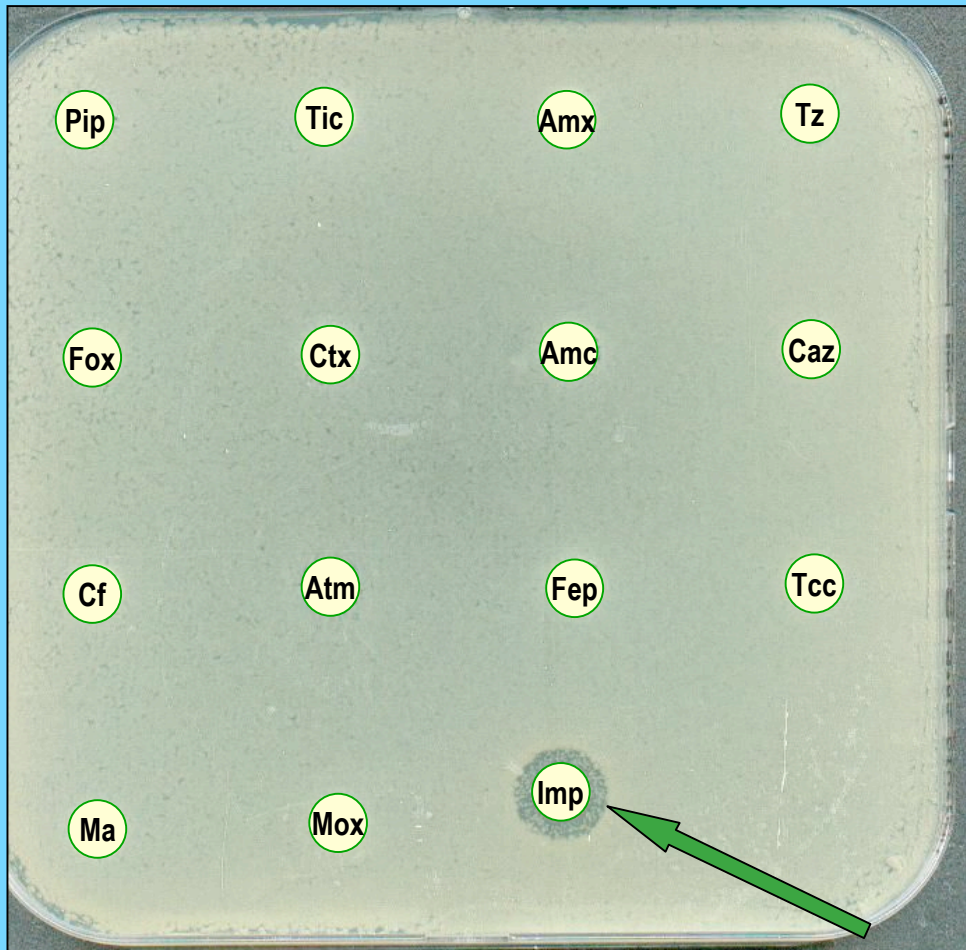
cluster *M. morgani* : DHA-1 cluster *C. freundii* : CMY-2-like cluster *H. alvei* : ACC-1

ampC plasmidiques et R Carbapénèmes

La mutation d'une porine de la membrane externe
chez une souche produisant une ESAC
peut entraîner la résistance à l'imipénème



Carbapénémases



Classe A : KPC

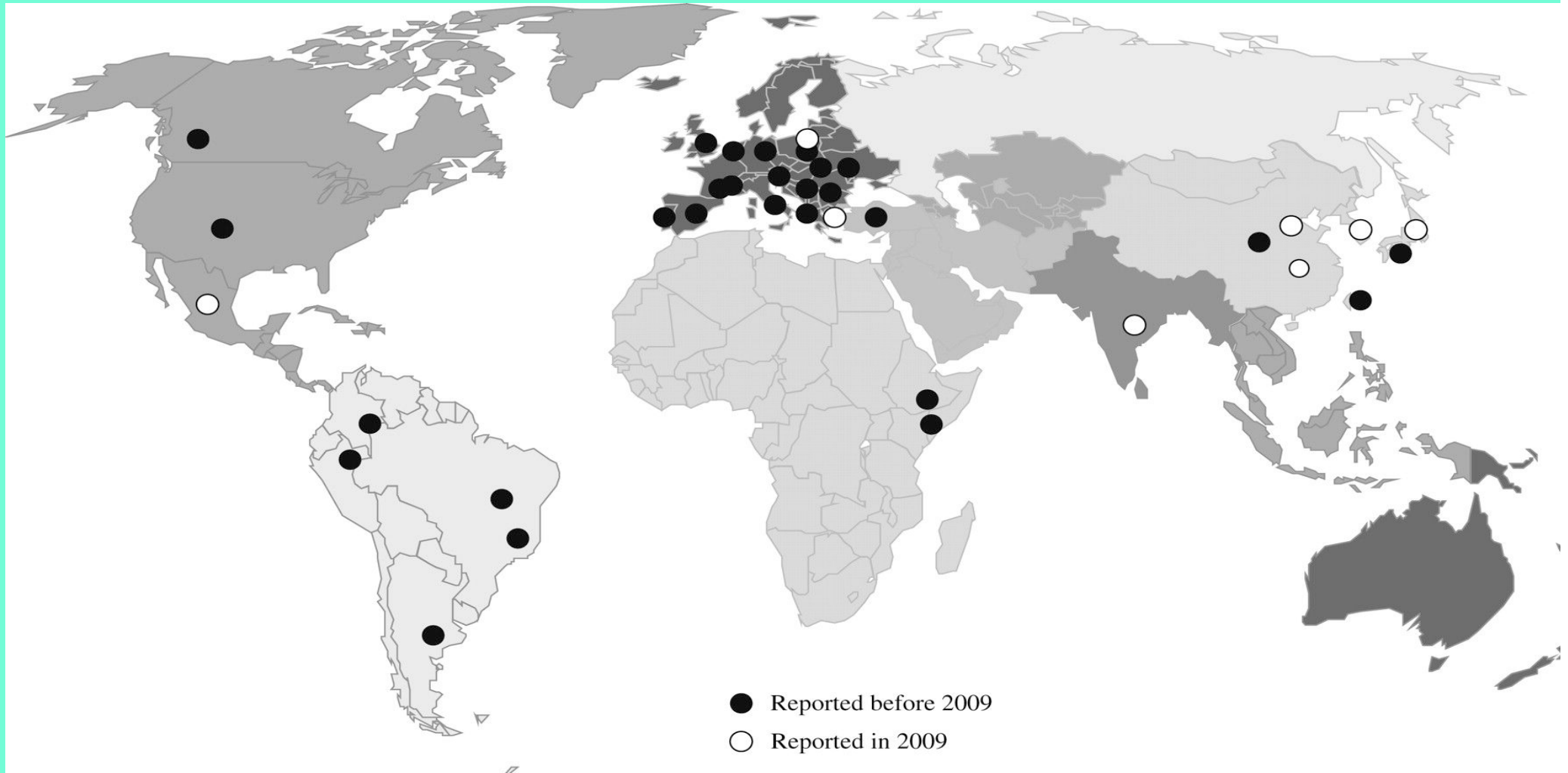
- New-York, Grece, Israel
- *K. pneumoniae* (50%), *E. cloacae*, *E. coli*
- Cas d'importation : Paris

Classe B (MBL) : VIM, (IMP), (NDM)

- Italie, Grèce, Tunisie
- *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*
- Cas d'importation : Paris

Classe D : OXA-48; OXA-23/-58/-40

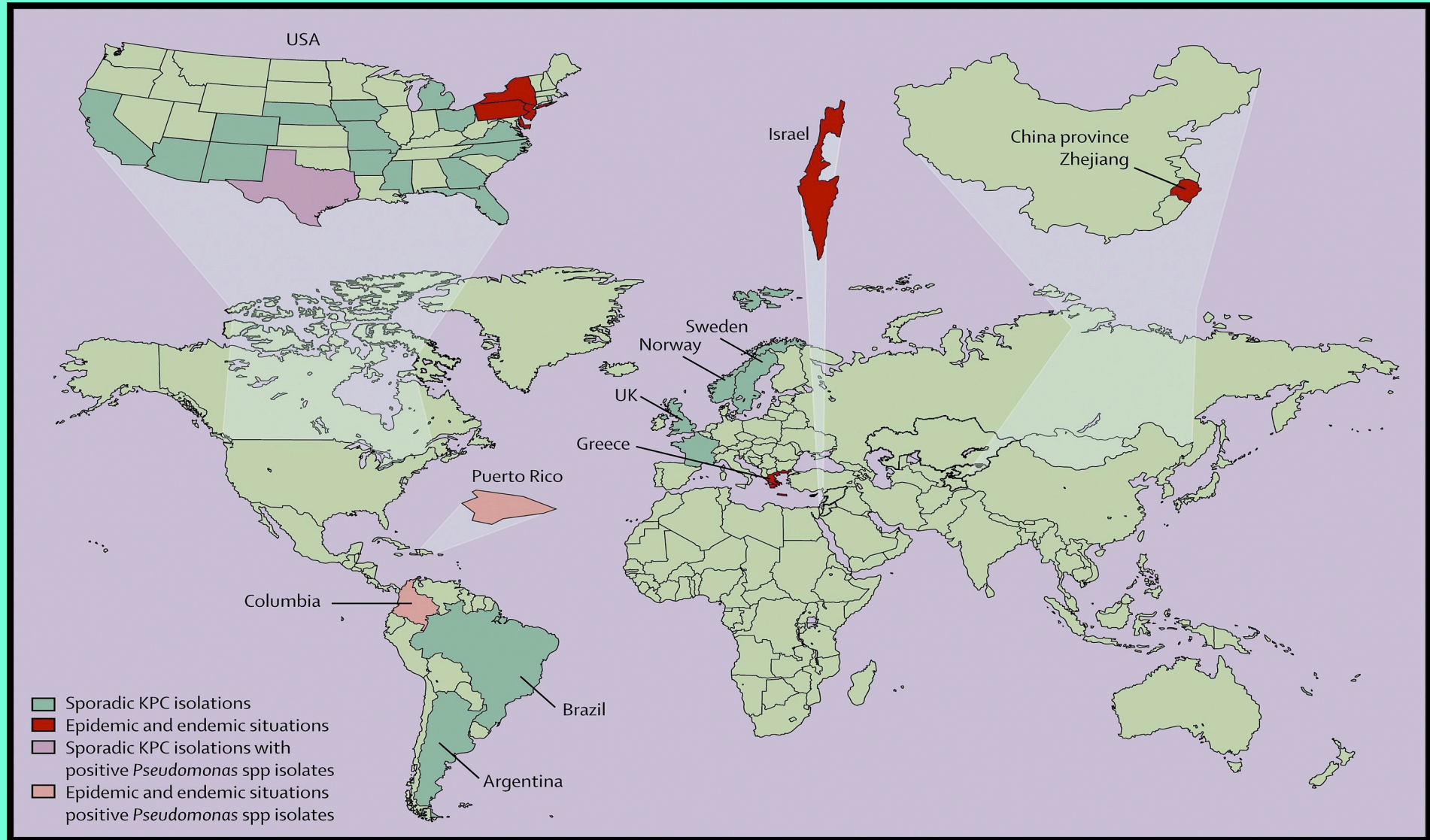
Distribution mondiale de VIM-2



Hawkey, P. M. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 64:i3-10i; doi:10.1093/jac/dkp256

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UPM

Répartition mondiale des KPC en 2009



Nordmann P. et al. Lancet Infect Dis

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UPM

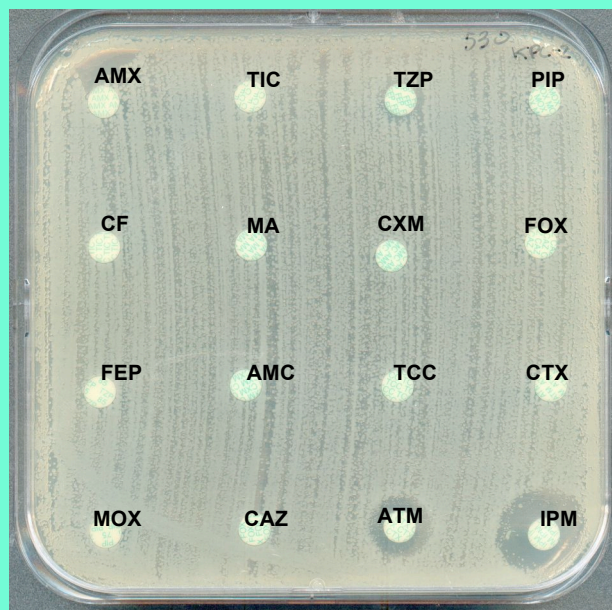
Autres Carbapénémases

- IMP :
 - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, Entérobactéries
 - China, Taiwan, Italie, Portugal, Australie, Canada
- NDM-1 : entérobactéries, Inde & Pakistan
- OXA-48:
 - *K. pneumoniae*, *E. coli*
 - Turquie, Egypte, Liban, Inde, UK, Belgique
 - Cas d'importation : Egypte
- OXA-23, -40, -58
 - *Acinetobacter baumannii* : monde entier

Association de Malfaiteurs Entérobactéries en Europe

- KPC-2, SHV-12, TEM-1
 - KPC-3, OXA-9, TEM-1
 - VIM-1, SHV-5, TEM-1
 - VIM-4, CMY-4, CTX-M-15, TEM-1
 - CMY-2/4, CTX-M-15, TEM-1
 - CMY-4, SHV-5, TEM-1
 - DHA-1, SHV-2a, TEM-1
 - OXA-48, SHV-2a, OXA-47, TEM-1
 - OXA-48, CTX-M-15/3
- } + imperméabilité

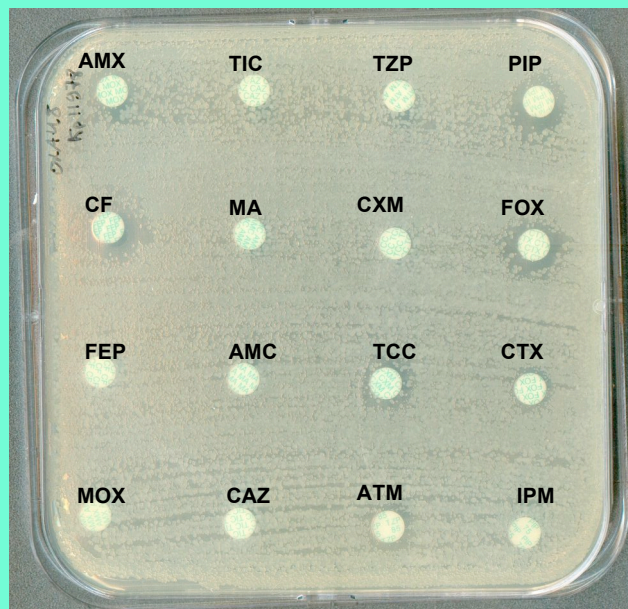
KPC-2, SHV-12, TEM-1



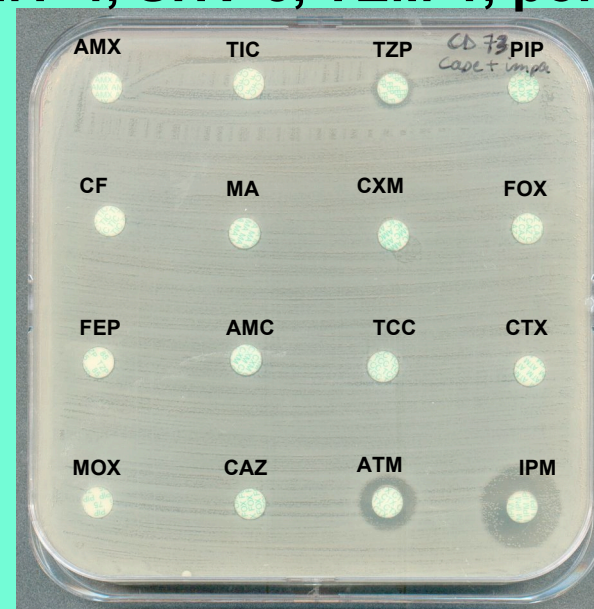
VIM-1, SHV-5, TEM-1

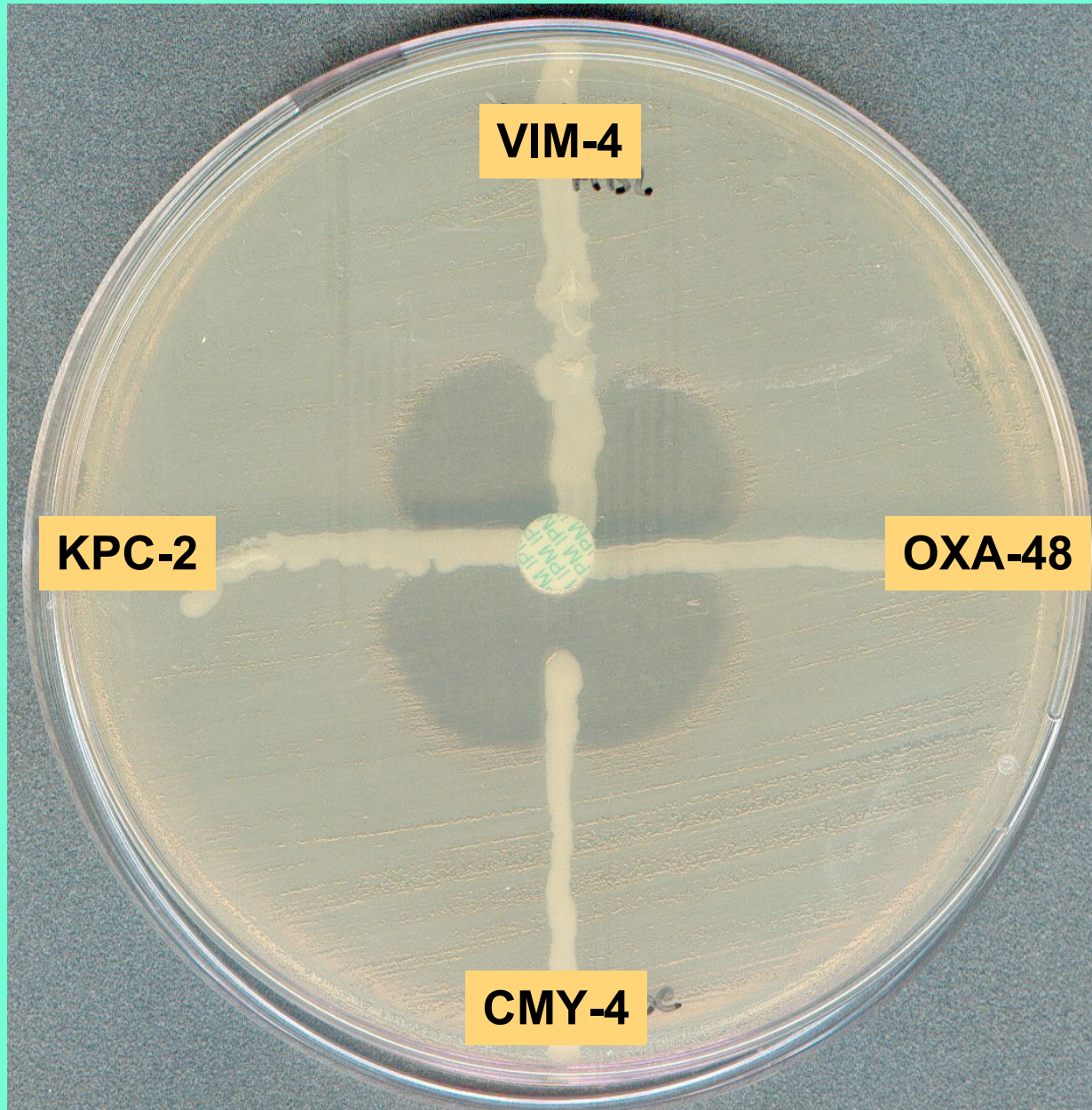


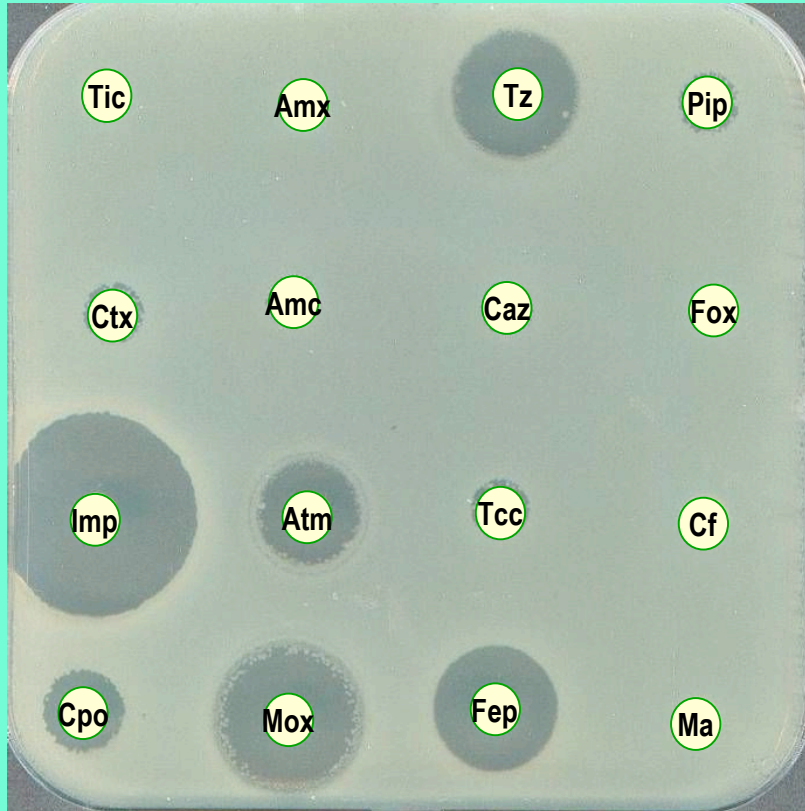
OXA-48, OXA-47, SHV-2a, TEM-1, porine



CMY-4, SHV-5, TEM-1, porine

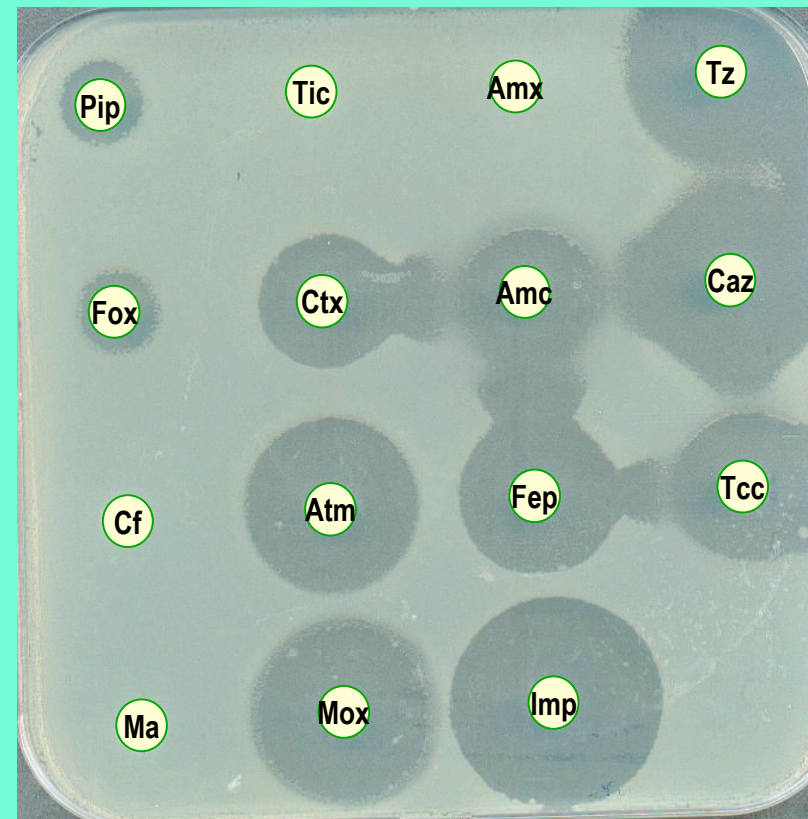






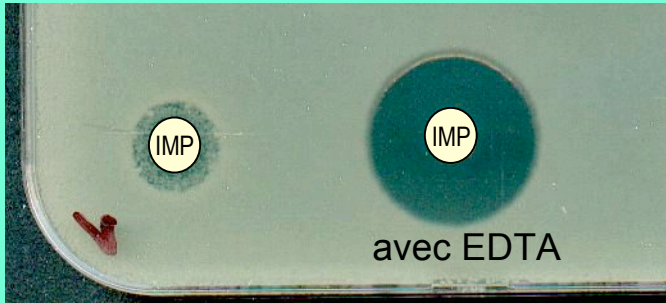
Une β -lactamase peut en cacher une autre

+ cloxacilline

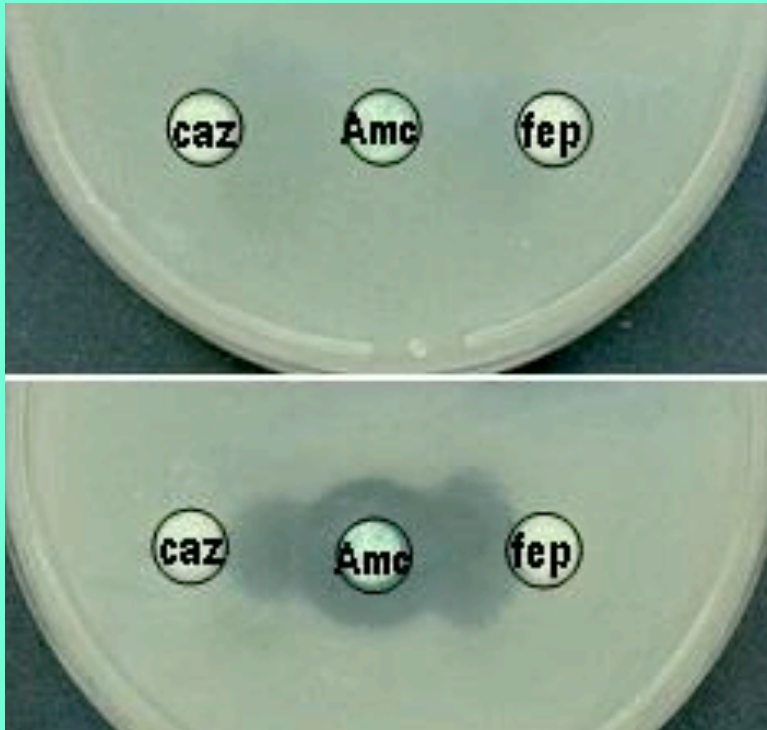
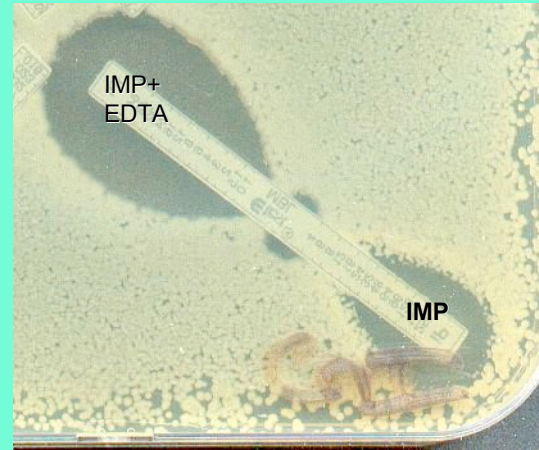


Escherichia coli

Producteur de C^{ase}
plasmidique (CMY-2)
et de BLSE



R-IMP inhibée par l'EDTA
→ métallo- β -lactamase



→ Présence d'une BLSE

Conclusion

- Re-émergence des ESBL : Pourquoi ?
- Nouvelles BLSE, *E. coli* +++
- Réservoir communautaire ou animal ?
- Autres enzymes :
 - céphalosporinases, carbapénémases (*K. pneumoniae*)
- Association de malfaiteurs
- Aspects thérapeutiques et écologiques

Has the era of untreatable infections arrived ?

David M. Livermore, JAC, 2009, 64, suppl 1, 29-36

Remerciements

Equipe de Recherche
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie,
Site Saint-Antoine

T. Naas et P. Nordmann