

Commission spécialisée Sécurité des patients :
infections nosocomiales et autres événements indésirables
liés aux soins et aux pratiques

RAPPORT

Recommandations
relatives aux mesures à mettre en œuvre
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE
et lutter contre leur dissémination

Propositions rédigées dans l'optique de définir
un programme national de prévention

SOMMAIRE

LETTRE DE MISSION	4
NATURE ET CONTEXTE DE L'AUTO SAISINE	6
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	7
GROUPE DE LECTURE.....	7
METHODE DE TRAVAIL.....	8
SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS	11
INTRODUCTION.....	13
RECOMMANDATIONS	17
SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ACTUELLE - FACTEURS DE RISQUE	21
Introduction.....	21
Evolution de l'épidémiologie des entérobactéries BLSE.....	21
Prévalence et incidence.....	21
Types d'enzymes impliquées.....	23
Diffusion de groupes clonaux et plasmides.....	24
Circonstances de survenue des infections à entérobactéries BLSE.....	25
Facteurs de risque de développer une infection à <i>E. coli</i> BLSE	26
Lieu d'acquisition des souches causant les infections à <i>E. coli</i> BLSE.....	26
Transmission croisée des souches et des gènes de résistance de <i>E.coli</i> BLSE	27
Différences entre épidémiologie de <i>E.coli</i> BLSE et de SARM.....	28
Rôle de l'environnement.....	28
Monde animal	28
Voyages	29
Présence d'entérobactéries BLSE dans l'environnement.....	29
Et au-delà des entérobactéries BLSE	29
Relation entre taux de BLSE et taux de <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux carbapénèmes	29
Conclusion.....	30
MICROBIOLOGIE.....	31
Dépistage des patients porteurs de bactérie productrice de BLSE.....	31
Détection de la production de BLSE par la bactérie.....	32
Conclusion	32
COMMENT LUTTER CONTRE LA DIFFUSION DES <i>E. coli</i> BLSE DE TYPE CTX-M ?.....	34
Mesures de prévention à mettre en place vis-à-vis d'un patient infecté/colonisé.....	34
Détection des porteurs de <i>E coli</i> BLSE	34
TRAITEMENT DES INFECTIONS - PRISE EN CHARGE DES COLONISATIONS - BON USAGE/MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES	40
Préambule	40
1 - Quelle prévention pour limiter au maximum le risque de portage digestif de <i>E. coli</i> BLSE pouvant être secondairement responsable d'infection ? Réflexion quant au bon usage des antibiotiques.....	40
2 - Quelle antibiothérapie probabiliste proposer devant une infection PRESUMEE à <i>E. coli</i> , et à partir de quel niveau de prévalence faut-il intégrer le risque BLSE ?.....	41
3 - Quelle antibiothérapie curative proposer devant une infection DOCUMENTEE à <i>E. coli</i> BLSE ? .	43
4 - Quelle stratégie de traitement face à une colonisation digestive à <i>E. coli</i> BLSE ?	46
ANNEXES.....	47
Références bibliographiques	63

LETTRE DE MISSION



Haut Conseil de la santé publique

Commission spécialisée sécurité sanitaire Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins

Réf. : 08/373/BGB/BT/SF

Paris, le 1^{er} septembre 2008

Dossier suivi par Béatrice TRAN
Tél. 01 40 56 79 53
Mél. beatrice.tran@sante.gouv.fr

Objet : Mise en place d'un groupe de travail sur la prévention de la transmission des entérobactéries BLSE.

Monsieur, cher ami,

La prise en charge des bactéries multirésistantes (BMR) est un des thèmes prioritaires du programme de travail 2008-2009 du CTINILS validé par notre comité en réunion le 27 février 2008 et par le Haut Conseil de la santé publique (commission spécialisée - CS1 « sécurité sanitaire ») le 14 mars. Parmi ces BMR, les entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ont pris une place aujourd'hui devenue préoccupante. Aussi, notre comité, lors de sa réunion plénière le 14 mai 2008, a décidé de s'intéresser aux mesures de prévention et de lutte contre la sélection et la dissémination de ces entérobactéries BLSE, en accompagnement de la réflexion menée par les pouvoirs publics en vue de définir un programme national de prévention des BMR.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectifs de :

- analyser la littérature scientifique récente relative aux infections à entérobactéries BLSE ;
- faire le point de la situation nationale et internationale au plan épidémiologique et microbiologique vis-à-vis des entérobactéries BLSE ;
- proposer des recommandations spécifiques pour lutter contre la sélection et la dissémination de ces bactéries émergentes dans notre pays.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au CTINILS/HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs.

Le rapport du groupe de travail sera présenté en réunion plénière du CTINILS en janvier 2009, avant validation par la CS « sécurité sanitaire » du Haut Conseil de la santé publique.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie de croire, Monsieur, cher ami, à l'expression de ma considération distinguée.



Dr Bruno GRANDBASTIEN
Président du Comité technique des infections
nosocomiales et des infections liées aux soins

Monsieur le Pr Christian RABAUD
CHU Nancy - Hôpitaux de Brabois
Service de maladies infectieuses et tropicales
Tour Drouet - rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE Cedex

Copie :

Monsieur le Dr Jean-Christophe LUCET
GH Bichat-Claude Bernard
UHLIN
46 rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18

Madame le Dr Marcelle MOUNIER
CHU de Limoges – Hôpital Dupuytren
Laboratoire de Bactériologie - UF Hygiène
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

NATURE ET CONTEXTE DE L'AUTO SAISINE¹

Il a été précisé que le groupe s'attacherait, tout au long de ses travaux, à rechercher *a priori* une harmonisation avec les autres réflexions en cours ou récemment abouties dans des domaines proches, voire en partie communs avec celui de la présente auto saisine :

- Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact (Société française d'hygiène hospitalière – SFHH - à la demande du CTINILS) ; document publié en avril 2009.
- Guide SFHH : « Hygiène des mains » (SFHH ; O. Keita-Perse) ; document publié en juin 2008.
- Prise en charge et prévention des infections liées à des bactéries pathogènes hautement résistantes aux antibiotiques importées en France (saisine du HCSP par la DGS, en cours)
- Surveiller et prévenir les infections associées aux soins (mise à jour - HCSP, en cours de publication)
- « Plan BMR » (Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins, en cours d'élaboration).

Par ailleurs, il a été acté, lors de la séance plénière de la Commission spécialisée Sécurité des patients du HCSP du 16 avril 2009, qu'il convenait de concentrer les travaux du groupe sur la problématique de « l'émergence de *E. coli* BLSE de type CTX-M ».

Lutter contre la sélection et la dissémination des entérobactéries BLSE

Recommandations centrées sur *E coli* BLSE CTX-M

ou

« Que faire pour tenter de retarder le remplacement progressif des *E coli* amp^R par les *E coli* BLSE CTX-M ? »

¹ Précisions apportées par Bruno Grandbastien, président du CTINILS puis de la Commission spécialisée Sécurité des patients (CSSP) du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et signataire de la lettre de mission reçue par Jean-Christophe Lucet, Marcelle Mounier et Christian Rabaud : *Saisine provenant du GroupiLIN - Sujet s'inscrivant dans la préparation d'un programme national "BMR" - Sujet entrant dans le programme de travail 2008-2009 du CTINILS validé par le HCSP.*

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

CTINILS-CSSP	Christian Rabaud : c.rabaud@chu-nancy.fr , coordination
	Jean-Christophe Lucet : jean-christophe.lucet@bch.aphp.fr
CTINILS	Marcelle Mounier : Marcelle.Mounier@chu-limoges.fr
InVS	Sylvie Maugat : s.maugat@invs.sante.fr
Afssa	Jean-Yves Madec : jy.madec@lyon.afssa.fr
Onerba	Jérôme Robert : jerome.robert@psl.aphp.fr
BMR-Raisin/AP-HP	Vincent Jarlier : vincent.jarlier@psl.aphp.fr
Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques :	
	Anne Claude Crémieux : anne-claude.cremieux@rpc.aphp.fr
SPILF	Rémy Gauzit : remy.gauzit@htd.aphp.fr
	François Caron : Francois.Caron@chu-rouen.fr
SFHH	Hervé Blanchard : herve.blanchard@cch.aphp.fr
CClin	Anne Carbonne : acarbonn@bhdc.jussieu.fr
	Xavier Bertrand : xbertrand@chu-besancon.fr
Christophe de Champs	cdechamps@chu-reims.fr
Marie-Hélène Nicolas-Chanoine	mhn.chanoine@bjn.aphp.fr
Roland Quentin (microbiologiste)	quentin@med.univ-tours.fr
Gaëtan Gavazzi (gériatre)	ggavazzi@chu-grenoble.fr
Bertrand Souweine (réanimateur)	bsouweine@chu-clermontferrand.fr
Yannick Aujard (néonatalogiste)	yannick.aujard@rdb.ap-hop-paris.fr

GROUPE DE LECTURE

Antoine Andreumont
Serge Alfandari
Elisabeth Aslangul
Bruno Coignard
Didier Gruson
Olivia Keita Perse
Edouard Bingen
Alain Lepape
Alexandra Mailles
Patrice Nordmann

METHODE DE TRAVAIL

Quatre sous-groupes ont été constitués en novembre 2008.

Chacun avait vocation à établir, à partir des données existantes, une synthèse des connaissances. Sur cette base, les sous-groupes devaient d'une part faire état de recommandations mais pouvaient aussi, d'autre part, préciser quel type de données leur semblait encore manquer pour étayer ou finaliser leurs recommandations et quelles études complémentaires leur semblaient alors souhaitables.

Sous-groupe n° 1 : **Situation épidémiologique actuelle ; facteurs de risque**

Composition du groupe

Coordination : Xavier Bertrand

Rémy Gauzit
Gaétan Gavazzi
Vincent Jarlier
Jean-Yves Madec
Sylvie Maugat
Marie-Hélène Nicolas-Chanoine

Evolution de la fréquence d'identification des entérobactéries BLSE hospitalières de type *Enterobacter* ou *Klebsiella*. Analyse des actions mises en place pour lutter contre l'émergence et la diffusion de ces entérobactéries BLSE. Résultats obtenus ?

E. coli BLSE en milieu hospitalier ? Quel type de résistance ? Quelles conséquences ? Evolution du phénomène ?

Evolution de la fréquence d'identification des *E. coli* BLSE de type CTX-M. Part hospitalière ? Part communautaire ? Unicité du phénomène ?

Part des colonisations ? Part des infections ? Pathogénicité des souches ?

Connaît-on des facteurs de risque d'être colonisé ou infecté par une entérobactérie BLSE. A l'hôpital ? Hors milieu de soins ? Cas particulier des *E. coli* BLSE de type CTX-M circulant hors du monde hospitalier ?

S'agit-il de phénomènes émergents sur le territoire national ? De pathologies d'importation diffusant secondairement sur le territoire national ?

Existe-t-il un lien entre ce qui est observé en médecine humaine et ce qui est observé dans le monde animal ?

Quel est le potentiel épidémique de ces différentes entérobactéries BLSE ? A-t-on à faire à des épidémies de souches ? A des « épidémies plasmidiques » ?

Sous-groupe n° 2 : **Microbiologie**

Composition du groupe

Coordination : Christophe De Champs

Jean-Christophe Lucet
Marcelle Mounier
Marie-Hélène Nicolas-Chanoine
Jérôme Robert
Yves Madec

Quand rechercher la présence d'une entérobactérie BLSE ? D'un *E. coli* BLSE de type CTX-M ?

Où (dans quel prélèvement) rechercher la présence d'une bactérie exprimant une BLSE ? De *E. coli* BLSE de type CTX-M ?

Comment (par quelle technique) rechercher la présence d'une bactérie exprimant une BLSE ? De *E. coli* BLSE de type CTX-M ?

Sous-groupe n° 3 : **Comment lutter contre la diffusion des *E. coli* BLSE de type CTX-M**

Composition du groupe

Coordination : Anne Carbonne

Hervé Blanchard
Gaétan Gavazzi
Vincent Jarlier
Jean-Christophe Lucet
Marcelle Mounier
Bertrand Souweine

Place des précautions destinées à éviter la transmission croisée ? A l'hôpital ? En ville ? Pour les soignants libéraux ? Pour les familles ?

Doit-on proposer une enquête autour de tout nouveau cas ? A l'hôpital ? En ville ? Selon quelles modalités ?

Sous-groupe n° 4 : **Traitement des infections / Prise en charge des colonisations / Bon usage – Mésusage des antibiotiques**

Composition du groupe

François Caron
Anne-Claude Crémieux
Christian Rabaud

Faut-il traiter les colonisations par *E. coli* BLSE de type CTX-M ? Si oui, dans quelles circonstances ? Si oui, par quels moyens ?

Comment traiter les infections dues à *E. coli* BLSE de type CTX-M ? Qui peut (ou doit) traiter de telles infections (ville ? hôpital ?) ?

Comment traiter une infection grave communautaire à point de départ urinaire ? Doit-on d'emblée prendre en compte le risque BLSE ? Place des carbapénèmes ? Place des inhibiteurs de bêta-lactamases ? Place de la furadantine ? Place de la fosfomycine ? Place des aminosides ?

Place du bon usage des antibiotiques ? Sur quelles molécules cibler les recommandations (fluoroquinolones et urines, cf. recommandations Afssaps, ... mais aussi C3G) ? Comment véhiculer le message ? Vers quelles cibles ?

Ce chapitre a fait l'objet d'un travail commun avec des experts du groupe de travail des médicaments anti-infectieux placé auprès de la Commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Afssaps.

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS

• INFORMATION – FORMATION

- 1/ Informer l'ensemble du monde médical de la diffusion épidémique de *E. coli* BLSE, qui expose, à terme, au risque d'impasse thérapeutique.
- 2 / Informer les microbiologistes de la diffusion épidémique de *E. coli* BLSE et de leurs gènes de résistance – Préciser que l'identification du mécanisme de résistance BLSE doit être suspecté et documenté lors de la mise en évidence d'une résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) et que le résultat de cette recherche doit figurer dans le compte-rendu envoyé par le laboratoire.

Apporter aux biologistes les moyens de participer, de manière fiable, aux enquêtes de surveillance.

- 3/ Faire prendre conscience à la population de l'émergence d'un péril sanitaire (nouveau péril fécal) qui découle de l'usage excessif des antibiotiques et de la diffusion épidémique de souches de *E. coli* BLSE (ou de leurs gènes de résistance) par suite d'un respect insuffisant des règles d'hygiène de base.

• SURVEILLANCE

- 4/ Assurer, au niveau national, la surveillance épidémiologique des entérobactéries BLSE – suivre le taux de résistance de type BLSE en terme d'incidence et de prévalence au sein de l'espèce *E. coli*.

• CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES – BON USAGE ET MOINDRE USAGE DES ANTIBIOTIQUES

- 5/ Evaluer la pression de sélection des schémas antibiotiques des infections courantes.

Définir, rassembler et faire connaître les situations dans lesquelles il est recommandé de ne pas prescrire une antibiothérapie (sphère respiratoire, urinaire, ...).

Dans les situations où une antibiothérapie est indiquée, préciser son spectre optimal et sa durée.

Maintenir les recommandations actuelles concernant le traitement probabiliste des infections urinaires – en rappelant que les carbapénèmes ne font pas partie du traitement probabiliste des infections urinaires.

Réviser sans délai les recommandations relatives à la prise en charge des infections intra-abdominales et réviser celles relatives aux infections néonatales.

En cas d'identification de *E. coli* BLSE, réserver l'usage des carbapénèmes à la prise en charge des infections sévères, en gardant à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une « fausse bonne solution » – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif).

Evaluer de nouveaux schémas de traitement d'infections documentées à *E. coli* BLSE : céphamycines, C3G + inhibiteur de bêta-lactamases...

- **MESURES D'HYGIENE**

6/ Appliquer les précautions complémentaires « contact » à tous les patients infectés ou colonisés.

Points critiques : hygiène des mains et gestion des excréta.

Les mesures s'appliqueront dans les établissements de santé et en EHPAD (secteur médico-social).

A domicile et dans les collectivités autres que les établissements de santé (établissements scolaires...), l'accent sera mis sur l'hygiène des mains et l'hygiène générale autour de la toilette et de l'alimentation.

7/ En établissement de santé, rechercher une colonisation digestive à entérobactéries BLSE, chez les sujets contacts d'un cas – Ne pas tenter d'éradiquer un portage digestif de *E. coli* BLSE par un protocole de décolonisation.

- **RECHERCHE**

8/ Mettre en place des études complémentaires destinées à améliorer les connaissances sur les facteurs de risque de colonisation à *E.coli* BLSE.

9/ Engager des travaux complémentaires sur les aspects vétérinaires et environnementaux.

10/ Etudier le rôle des effluents dans la diffusion de ce phénomène.

INTRODUCTION

Escherichia coli est une bactérie commensale du tube digestif ($\sim 10^8$ /g de fèces) qui est **à l'origine de la plus fréquente des infections bactériennes recensée dans la communauté, l'infection urinaire**. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais elles peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier (retentissement materno-fœtal de l'infection gravidique). *E. coli* est aussi la principale bactérie responsable d'infections digestives parfois graves : péritonites, mais aussi infections hépato-biliaires, intestinales (sigmoïdite), pancréatites... Par ailleurs, des souches de *E. coli* sont porteuses de facteurs de pathogénicité particuliers et responsables de méningites néonatales dans les suites de transmission mère-enfant pendant l'accouchement (*E. coli* K1) ou de diarrhées (*E. coli* toxigènes).

E. coli est devenue progressivement depuis le début des années 2000 l'espèce bactérienne la plus concernée par l'émergence de nouvelles **bétalactamases à spectre étendu (BLSE)**, enzymes qui inactivent la plupart des bétalactamines : les **CTX-M**. Jusqu'à ces dernières années, les BLSE classiques (dérivées de TEM et de SHV) étaient prioritairement portées par *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp.*, espèces commensales habituellement en faible concentration dans le tube digestif, et surtout responsables d'infections nosocomiales. En raison de l'abondance et du caractère ubiquitaire de *E. coli*, de la fréquence des infections nosocomiales et communautaires dans lesquelles cette espèce est impliquée, **l'émergence des BLSE chez *E. coli* élargit les enjeux de la surveillance épidémiologique et de la prise en charge de ces infections, compliquant singulièrement la maîtrise de leur diffusion**.

Les taux d'incidence des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) de manière générale, de *E. coli* et, à un moindre degré, de *K. pneumoniae* en particulier, ont beaucoup augmenté en France depuis le début des années 2000. La densité d'incidence nationale d'entérobactéries BLSE en 2008 est d'environ 0,4 cas pour 1 000 jours d'hospitalisation (JH) dans les hôpitaux et celle de *E. coli* BLSE de 0,16/1 000 JH. La proportion de souches résistantes aux C3G (= souches BLSE essentiellement) parmi les souches responsables de bactériémies, a augmenté en France de 1 à 6 % chez *E. coli* entre 2001 et 2008 et de 5 à 17 % chez *K. pneumoniae* entre 2005 et 2008. En conséquence, le nombre estimé de cas de bactériémies à *E. coli* BLSE a été d'environ 2000 et celui de bactériémies à *K. pneumoniae* BLSE d'environ 1 000 en France en 2008. Si la résistance aux C3G par BLSE remplaçait entièrement la résistance à l'ampicilline par bétalactamase « classique » (TEM-1 ou 2, SHV-1) chez *E. coli*, le nombre de bactériémies à *E. coli* BLSE atteindrait 10 à 15 000 par an en France.

La proportion de souches résistantes aux C3G parmi les souches responsables de bactériémies à *E. coli* est d'ores et déjà plus élevée dans certains pays de la zone Europe au sens large (ex. 10 % en Espagne, Grèce et au Portugal, 15 % en Italie et Israël, 42 % en Turquie), ce qui fait craindre une évolution tout aussi défavorable en France si l'on ne tente rien pour limiter le phénomène.

Les entérobactéries BLSE sont aussi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, par la présence de gènes associés sur les mêmes plasmides ou de mutations chromosomiques associées. En France en 2008, globalement, les entérobactéries BLSE étaient souvent résistantes à la tobramycine (70 %), à la gentamicine (50 %), à l'amikacine (30 %), à la ciprofloxacine (75 %) et, en ce qui concerne *E. coli*, à la

tobramycine (75 %), à la gentamicine (35 %) à l'amikacine (25 %) et à la ciprofloxacine (70 %). L'émergence de la multirésistance au sein de cette espèce nous confronte donc au risque d'**impasse thérapeutique**.

Les infections à *E. coli* BLSE échappent donc aux schémas thérapeutiques classiques des infections graves à entérobactéries, ou susceptibles de l'être, qui reposent sur les C3G, les fluoroquinolones et les aminosides.

De ce fait, le traitement des infections documentées à *E. coli* BLSE, et des infections que l'on craint être à *E. coli* BLSE, tend à intensifier l'utilisation de carbapénèmes, considérées comme traitement de dernier recours (avec peut-être les glycylicyclines). L'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes expose en retour au risque d'émergence de résistance à ces antibiotiques et en particulier d'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases, bêtalactamases qui inactivent presque toutes les bêtalactamines. Les carbapénémases s'observent pour le moment surtout dans l'espèce *K. pneumoniae* mais toutes les entérobactéries sont susceptibles de devenir productrices car les gènes qui codent sont mobiles. Ces entérobactéries ne sont en général plus alors sensibles qu'à la colistine et les infections qu'elles causent sont grevées d'une mortalité élevée. Dans certains pays proches de la France, la proportion de souches résistantes aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* est déjà très élevée (Grèce, Turquie, Israël). Des épidémies de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases sont apparues en France depuis 2004 et plus singulièrement depuis 2007 (trois épidémies pour la seule année 2007 à l'AP-HP). En Europe, la proportion de souches résistantes aux C3G chez *E. coli* et la proportion des souches résistantes aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* apparaissent corrélées.

Dans l'état actuel du développement des antibiotiques par l'industrie, il est peu probable que nous disposions prochainement de nouvelles molécules efficaces sur *E. coli* BLSE et sur les autres entérobactéries multirésistantes. Ainsi, la **lutte contre l'émergence des *E. coli* BLSE** est désormais non plus seulement un **problème** mais aussi un **devoir de santé publique**.

Cette lutte a un double but :

- 1) limiter le nombre de porteurs de *E. coli* BLSE et donc le nombre d'infections à *E. coli* BLSE. L'objectif à atteindre ne semble plus être l'éradication d'un phénomène déjà installé. En revanche, il faut tenter de maintenir les taux d'entérobactéries BLSE globalement, et y compris de *E. coli* BLSE, les plus bas possible et le plus longtemps possible pour laisser le temps d'élaborer des stratégies préventives et thérapeutiques alternatives ;
- 2) limiter l'émergence des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, qui résulterait d'un usage intensif de carbapénèmes qui ne manquerait pas de se produire si l'incidence des *E. coli* BLSE devenait élevée.

La diffusion de *E. coli* BLSE est la **conséquence de deux phénomènes** : transmission croisée (diffusion) et pression de sélection des antibiothérapies (émergence et surtout augmentation de la densité de colonisation).

- **Transmission croisée** de la bactérie elle-même, ou des gènes de BLSE que la bactérie héberge, en milieu hospitalier, dans les établissements médico-sociaux (EHPAD) et dans le milieu familial ou les collectivités. La transmission croisée se traduit soit par la diffusion clonale de souches (épidémies de souches), soit par la diffusion des gènes de résistance (épidémies de gènes), ce qui en pratique aboutit au même résultat. L'acquisition par *E. coli* d'un gène CTX-M originaire de *Kluyvera* est un

évènement extrêmement rare, alors que la dissémination interhumaine des gènes de BLSE est aisée (éléments génétiques « mobiles » : plasmides, transposons, ...). De même, les gènes BLSE d'entérobactéries autres que *E. coli* (ex. *K. pneumoniae*) peuvent être intégrés par *E. coli*. Ainsi faut-il considérer le risque de diffusion des entérobactéries BLSE et de leurs gènes comme un tout.

- **Pression de sélection par les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire.** Rappelons ici que **la résistance bactérienne est le principal effet indésirable des antibiotiques.** Après transmission interhumaine (ou transmission à l'homme depuis le monde animal ou l'environnement), les souches de *E. coli* BLSE, ou les supports génétiques de la BLSE, s'implantent dans la flore digestive des « receveurs ». La souche résistante pourra alors être « sélectionnée », se multiplier en cas d'antibiothérapie active sur les autres microorganismes composant la flore digestive. L'accroissement de l'inoculum de cette souche de *E. coli* BLSE au sein de la flore digestive va accroître le risque d'infection à *E. coli* BLSE chez la personne porteuse, mais également accroître le risque de dissémination de *E. coli* BLSE à l'entourage.

La transmission croisée de *E. coli* BLSE, ou des gènes BLSE, est favorisée par la taille du réservoir, beaucoup plus important que dans le cas des staphylocoques dorés multirésistants (SARM). L'homme héberge dans son tube digestif plus de 10^8 *E. coli* par gramme de selles, soit un total de 10^{10} à 10^{11} . Ainsi, un porteur de *E. coli* BLSE peut éliminer chaque jour dans l'environnement, via ses excréta, plus de 10^{10} *E. coli* BLSE. En cas d'infection urinaire à *E. coli* BLSE, le nombre de bactéries excrétées par jour via les urines peut atteindre 10^8 à 10^9 . La transmission interhumaine BLSE, ou de gènes BLSE, de *E. coli* est donc aisée. Avec le développement de techniques d'assainissement comme le tout-à-l'égout et le traitement des eaux usées, nos sociétés se croyaient à l'abri du "péril fécal" représenté par les bactéries pathogènes à tropisme digestif (salmonelles, shigelles,...). Les *E. coli* BLSE représentent aujourd'hui un péril fécal d'un nouveau genre.

La mise en évidence d'une colonisation ou d'une infection à *E. coli* BLSE est encore aujourd'hui le plus souvent faite à l'hôpital. Toutefois, elle est aussi parfois faite dès l'admission ou lors d'une consultation à l'hôpital, ou, point remarquable, chez des patients sans lien préalable direct ni indirect avec une structure de soins. Plus inquiétant encore, *E. coli* BLSE de type CTX-M a pu être identifié à partir de selles d'enfants bien portants, notamment dans les pays en voie de développement. Ces caractéristiques épidémiologiques sous-tendent l'idée que les souches de *E. coli* productrices de CTX-M auraient émergé en ville. Des travaux récents ont clairement montré la diffusion et le portage digestif d'une souche de *E. coli* productrice de BLSE au sein d'une famille après que cette souche ait été responsable d'une infection urinaire chez l'un de ses membres et que sa présence ait été démontrée dans le tube digestif de ce dernier.

Pour limiter la diffusion épidémique des *E. coli* et de leurs gènes de résistance, il convient de s'attaquer aux phénomènes de transmission croisée et de surconsommation des antibiotiques.

Afin de réduire la pression de sélection exercée par les antibiothérapies, il convient bien sûr de progresser dans le « **bon usage** » des antibiotiques, privilégiant l'utilisation de molécules exerçant le plus faible pouvoir sélectionnant sur les *E. coli* BLSE, mais aussi dans le « **moindre usage** ». Ceci est possible quand on sait que la consommation des antibiotiques est en France deux à trois fois plus élevée en ville, par habitant et par an, que celle observée dans d'autres pays d'Europe. Suite à la campagne « les antibiotiques c'est pas

automatique » une réduction significative des quantités d'antibiotiques prescrits a été obtenue, en pratique de ville sans que l'état de santé de la population n'ait eu à en souffrir ! Il convient désormais d'aller plus loin. Les prescriptions de C3G et de fluoroquinolones doivent tout particulièrement faire l'objet d'efforts tant en ville qu'à l'hôpital. Le champ est très large et il ne faut pas méconnaître les difficultés de mise en place de telles actions. Pour autant, il s'agit bien là d'une évolution indispensable.

Pour lutter contre la transmission croisée (diffusion des souches BLSE et des gènes de résistance) les stratégies devront associer des **mesures d'hygiène à l'hôpital** (prévention de la transmission croisée ; prévention de la dissémination des bactéries elles-mêmes et de leurs gènes de résistance par le contrôle des excréta), des mesures d'hygiène **dans la communauté** (prévention de la transmission croisée dans les collectivités : maisons de retraite, établissements scolaires...). Il faudra en particulier s'assurer du respect des mesures d'hygiène destinées à casser cette chaîne épidémiologique, et si nécessaire les intensifier, pas seulement à l'hôpital mais dans toutes les structures pouvant héberger les personnes colonisées ou infectées, de l'hôpital au domicile, en passant par les EHPAD... **Tous les intervenants, soignants médicaux ou paramédicaux, salariés ou libéraux, entourage des patients et patients eux-mêmes, seront les acteurs de ces stratégies.** Les stratégies à mettre en œuvre n'ont pas lieu de distinguer les différents types de *E. coli* BLSE (CTX-M, TEM, SHV,...) et même de distinguer les deux principales espèces d'entérobactéries BLSE « commensales » (*E. coli* et *K. pneumoniae*) en raison de l'intrication des phénomènes épidémiques (diffusion des mêmes gènes BLSE dans et entre ces deux espèces) et du fait que les BLSE de type CTX-M dominant largement les autres types de BLSE (TEM, SHV, ...). Des stratégies centrées sur une espèce ou un type de BLSE risqueraient fort d'être inefficaces et seraient de plus difficiles à expliquer et à mettre en place.

Il faudra enfin associer à ces stratégies des mesures visant spécifiquement à maîtriser la diffusion des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, conséquence indirecte de la diffusion des entérobactéries BLSE : limiter la pression de sélection par ces antibiotiques en promouvant les traitements alternatifs pour les infections à entérobactéries BLSE ou susceptibles de l'être, en particulier les infections urinaires qui sont les plus fréquentes et les moins graves, en mettant en place immédiatement les mesures de contrôle de type « émergence » (comme pour les entérocoques résistants à la vancomycine) dès l'apparition des premiers cas.

Au total, la diffusion des entérobactéries BLSE, y compris de *E. coli* BLSE, et les stratégies pour limiter cette diffusion, sont typiquement des **problématiques de développement durable**, au même titre que l'épargne des ressources en eau potable, impliquent bien sûr le monde médical mais plus largement toute la population. La diminution de la consommation des antibiotiques doit s'entendre à l'hôpital, dans la communauté, en ce qui concerne la médecine humaine mais aussi dans le monde animal. Des mesures environnementales sont aussi à envisager : contrôle des aliments, des effluents, etc.

Partant de ces constats, le groupe a souhaité formuler les recommandations suivantes.

RECOMMANDATIONS

▪ INFORMATION – FORMATION

1/ **Diffuser à l'ensemble du monde médical** (médecins, dentistes, sages-femmes et paramédicaux, salariés et libéraux) **une information quant à la diffusion épidémique de *E. coli* BLSE, qui expose, à terme, au risque d'impasse thérapeutique.** Ce message doit être utilisé comme levier pour promouvoir le bon usage et en particulier promouvoir le **moindre usage des antibiotiques.** On insistera sur le caractère particulièrement sélectionnant des céphalosporines de 3^e génération (C3G) et des fluoroquinolones et sur les alternatives thérapeutiques envisageables.

Parce que, même s'il doit être encouragé, le recours systématique à l'avis d'un référent antibiotique lors de la mise en évidence d'une entérobactérie BLSE se révèle beaucoup plus complexe en EHPAD et en ville qu'en établissement de santé, des actions de formation doivent spécifiquement être conçues pour sensibiliser les médecins coordonnateurs d'EHPAD, les médecins de ville intervenants en EHPAD, mais aussi plus largement tous les médecins de ville.

Ces formations, présentées sous forme de kits pédagogiques pouvant être déclinés sur tout le territoire, devront être élaborées en partenariat avec les sociétés savantes de gériatrie, d'hygiène et d'infectiologie, en articulation avec le groupe en charge du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

2 / **Sensibiliser tous les microbiologistes au problème de la diffusion épidémique de *E. coli* BLSE et de leurs gènes de résistance,** et aux moyens qui doivent être mis en œuvre pour identifier ce type de résistance. La production de BLSE chez une entérobactérie résistante aux C3G doit être systématiquement recherchée et le **résultat de cette recherche doit figurer dans le compte-rendu envoyé par le laboratoire.** Cette information est importante sur le plan thérapeutique (clinicien) et sur le plan épidémiologique (hygiéniste). L'évolution du phénomène doit être surveillée au plan national. Des contrôles de qualité externes doivent **permettre aux biologistes** de s'assurer qu'ils peuvent reconnaître la production de BLSE et donc **de participer, de manière fiable, aux enquêtes de surveillance.**

On veillera à mettre à disposition des microbiologistes, au fur et à mesure de leur mise au point, les techniques de détection rapide des entérobactéries BLSE, et en particulier des *E. coli* BLSE, dans les prélèvements à visée diagnostique et dans les flores commensales.

3/ **Faire prendre conscience à la population de l'émergence d'un péril sanitaire** qui découle de **l'usage excessif des antibiotiques et de la diffusion épidémique de souches de *E. coli* BLSE** et de leurs gènes de résistance **par suite d'un respect insuffisant des règles d'hygiène de base.** L'information portera principalement sur le risque de transmission croisée de ces bactéries et de leurs gènes de résistance, dont le réservoir naturel est principalement digestif et urinaire. La population sera sensibilisée à la résurgence d'un péril fécal. Cette information pourra être élaborée en partenariat avec l'Inpes. L'information devra porter sur le risque de transmission manuportée en l'intégrant à la problématique plus générale de la prévention de la transmission croisée des agents infectieux dans la communauté ; transmission aérienne (bacille tuberculeux, virus grippal, autres viroses respiratoires, ...), transmission par manuportage, contact ou échange d'objets (SARM communautaire, gastro-entérites virales, *E. coli* BLSE).

▪ SURVEILLANCE

4/ **Assurer, au niveau national, la surveillance épidémiologique des *E. coli* BLSE** et de manière plus générale, des entérobactéries BLSE :

- Les systèmes de surveillance en place (Raisin-BMR, EARSS France, Onerba) doivent être maintenus et consolidés.
- Des études spécifiques doivent être envisagées pour compléter ce dispositif : à titre d'exemple, on cherchera à préciser la fréquence du portage de *E. coli* BLSE dans différents types de population (maison de retraite, obstétrique, HAD, patients arrivant aux urgences) en veillant à stratifier ces mesures en fonction de facteurs tels que les antécédents récents d'hospitalisation ou d'antibiothérapie. De même, on évaluera l'évolution du nombre des infections et des infections graves à *E. coli* BLSE. On se donnera en particulier les moyens de préciser le caractère nosocomial ou communautaire de ces infections et d'évaluer l'évolution de la part occupée par les *E. coli* BLSE au sein des infections à *E. coli* observées dans la communauté.

▪ CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES – BON USAGE ET MOINDRE USAGE DES ANTIBIOTIQUES

5/ **D'une façon générale, et pour réduire la pression de sélection des antibiothérapies qui favorise l'émergence, la pullulation et la diffusion des entérobactéries BLSE, il convient de réduire les volumes d'antibiotiques utilisés chez l'homme en intensifiant les actions menées dans le cadre du plan antibiotique. Il faut, en particulier, introduire, à côté du concept de « bon usage », le concept de « moindre usage ». Une proposition forte pour avancer dans ce domaine est de définir, rassembler et faire connaître les situations dans lesquelles il est recommandé de ne pas prescrire une antibiothérapie (sphère respiratoire, urinaire, ...).**

Par ailleurs, il sera utile de réexaminer et, si besoin, de modifier les recommandations de traitement antibiotique de première intention des infections les plus fréquentes dans le but de réduire la pression de sélection sur les entérobactéries BLSE dans les flores commensales (en particulier la flore digestive). Il faudra **promouvoir le recours à des antibiotiques autres que les C3G et les fluoroquinolones**. Ce point devrait faire l'objet de travaux de **recherche clinique**.

Les recommandations concernant le traitement de première intention des infections urinaires ne sont aujourd'hui pas remises en question, mais seront à reconsidérer en fonction de l'évolution du taux de *E. coli* BLSE identifiés au sein des infections à *E. coli* observées dans la communauté.

Par contre, les recommandations relatives à la prise en charge des infections intra-abdominales semblent obsolètes et devront être révisées au plus vite.

Concernant les infections urinaires, il convient, autant que faire se peut, de privilégier le recours à des antibiothérapies documentées et de limiter le recours aux antibiothérapies probabilistes ; ainsi, en ce qui concerne la prise en charge de cystites compliquées, mais en l'absence de tout signe de gravité, il peut être envisagé de retarder la mise en route de l'antibiothérapie pour pouvoir disposer préalablement d'un antibiogramme.

Concernant les pyélonéphrites et les prostatites, le traitement probabiliste de référence est aujourd'hui une C3G (parentérale) ou une fluoroquinolone (*per os* ou parentérale uniquement chez l'adulte). Les recommandations prévoient l'ajout d'un aminoside pour les formes les plus sévères d'infections urinaires communautaires (sepsis grave, pyélonéphrites

sur obstacle, nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois...) ; cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas de *E. coli* BLSE, les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas.

Face à une infection documentée à *E. coli* BLSE ou fortement suspectée de l'être :

- (a) il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes ;
- (b) l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères : imipénème, méropénème ou doripénème (uniquement en cas d'infections urinaires compliquées), ertapénème (AMM dans les infections intra-abdominales) éventuellement associés à des aminosides. Il convient de garder à l'esprit que **l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution** – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif).

Enfin, l'évolution des résistances à la fosfomycine, mais aussi aux furanes, devra être particulièrement suivie, car leur utilisation expose à l'apparition de résistance ; ainsi la résistance à la fosfomycine qui reste actuellement inférieure à 2 % en France, atteint 25 % dans certaines séries espagnoles – l'évolution de cette résistance apparaissant corrélée à l'accroissement du recours à cette molécule.

▪ MESURES D'HYGIENE

6/ Sur le plan de la **lutte contre la transmission croisée de *E. coli* BLSE**, plusieurs points critiques sont identifiés qui feront l'objet de recommandations adaptées :

- Depuis une quinzaine d'années, la maîtrise de la transmission croisée en milieu de soins a surtout ciblé le SARM, bien que les entérobactéries BLSE fassent aussi partie des bactéries « cibles » des recommandations de maîtrise des BMR (1999). Il convient de remettre les entérobactéries BLSE au même niveau de préoccupation et d'intervention que le SARM.
- Le réservoir de *E. coli* BLSE étant le tube digestif, et les urines en cas d'infection, les **points critiques sont l'hygiène des mains et la gestion des excréta**s manipulés par les soignants. En tout lieu, une attention toute particulière sera donc portée à l'hygiène des mains des personnes amenées à intervenir auprès d'un patient colonisé ou infecté par *E. coli* BLSE. L'usage des produits hydro-alcooliques (PHA) sera encouragé dans le cadre de leurs indications (hors mains macroscopiquement souillées). L'hygiène des mains sera aussi enseignée aux patients colonisés qui seront incités à réaliser une désinfection des mains par friction avec un PHA aussi souvent que de besoin.
- La gestion des excréta, des déchets associés aux soins et du linge souillé, qui n'est pas un point clé de la maîtrise de la dissémination du SARM, est cruciale pour la maîtrise de la diffusion des *E. coli* BLSE. Il conviendra d'encourager les personnels qui manient les excréta, déchets, linge souillé (a) à utiliser gants et tablier à usage unique, (b) à les conditionner de manière *ad hoc* et (c) à les évacuer le plus rapidement possible après pour éviter qu'ils constituent des réservoirs de transmission croisée. Gants et tabliers sont éliminés dans le même temps. Il conviendra de veiller à la qualité de l'emballage compte tenu de l'acheminement ou des stockages ultérieurs. L'élimination des déchets ainsi générés doit se faire dans la filière adaptée au risque. En contradiction avec la réglementation, il est recommandé de ne pas considérer comme des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), les déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM) issus d'un patient auquel s'appliquent les précautions complémentaires de type contact. Ainsi, le recours à la filière DAOM est envisageable dès lors que les excréta et/ou les déchets d'activités de soins auront été correctement conditionnés.

- **Toutes ces mesures s'appliqueront dans les établissements de santé et en EHPAD (médico-social). A domicile et dans les collectivités autres que les établissements de santé (établissements scolaires...), l'accent sera mis sur l'hygiène des mains et l'hygiène générale autour de la toilette et de l'alimentation.**

- Une information particulière destinée aux professionnels de santé amenés à intervenir auprès des patients (hygiène des mains, tablier à usage unique, etc.) sera élaborée.

7/ **Le dépistage des entérobactéries BLSE en établissement de soins chez les sujets contacts d'un cas** a été recommandé par la SFHH en réanimation, en MCO et en SSR en cas de situation épidémique : dépistage systématique de tous les patients [cf. document « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact », www.sfh.net].

En dehors de ces situations, le dépistage systématique des patients contacts des patients présentant une infection à *E. coli* BLSE (ou un prélèvement à visée diagnostique positif) devrait être encouragé (contact 1^{er} niveau : éventuels voisins de chambre, patients amenés à partager les mêmes sanitaires, et patients dont les soins de nursing sont effectués par les mêmes personnels que la personne infectée). Cette même attitude devrait ensuite être appliquée au(x) patient(s) contact(s) des patients contacts de 1^{er} niveau s'ils s'avéraient eux aussi colonisés.

Des précautions complémentaires « contact » seront appliquées à tous les patients infectés ou colonisés.

Les traitements antibiotiques visant à décoloniser les patients porteurs de *E. coli* BLSE ne sont pas recommandés.

▪ RECHERCHE

8/ **Mettre en place des études complémentaires destinées à améliorer les connaissances sur les facteurs de risque de colonisation à *E. coli* BLSE**, les stratégies de prévention (indications du dépistage ? mesures à y associer ? rapport coût/efficacité de la stratégie ? implications thérapeutiques ?) et les implications thérapeutiques, en particulier dans les établissements hébergeant des personnes âgées et dans les autres collectivités à risque de transmission croisée (maternité, crèche, école).

9/ Des **travaux complémentaires doivent être engagés sur les aspects vétérinaires et environnementaux** de la problématique de *E. coli* BLSE. Il faudra tout particulièrement analyser l'impact de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire et dans les pratiques d'élevage sur l'émergence de *E. coli* BLSE dans le tube digestif des animaux, dans l'alimentation mais aussi dans l'environnement. Le rapprochement des données de surveillance disponibles chez l'homme et dans le monde animal doit être encouragé. En particulier, il sera utile de préciser le type d'enzyme responsable d'une éventuelle résistance de type BLSE chez les entérobactéries identifiées dans le tube digestif d'animaux sains, d'animaux malades et éventuellement dans les aliments résultant de la transformation des animaux d'élevage, en aval de l'abattoir.

10/ Le **rôle des effluents** provenant des agglomérations urbaines, en particulier des établissements de santé, dans la diffusion environnementale de *E. coli* BLSE devra être étudié.

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ACTUELLE - FACTEURS DE RISQUE

Introduction

Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont des enzymes bactériennes qui inactivent la plupart des bêta-lactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Elles constituent le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries. Souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques, elles restreignent considérablement les possibilités thérapeutiques. Compte tenu de l'impact clinique majeur des entérobactéries et notamment de l'espèce *Escherichia coli*, la large diffusion de ce type d'enzyme constitue une menace majeure en termes de santé publique.

Il y a une cinquantaine d'années, apparaissait chez *E. coli*, la première bêta-lactamase plasmidique, TEM-1, enzyme entraînant la résistance à l'amoxicilline désormais présente dans le monde entier chez environ 50 % des souches de *E. coli* responsables d'infections contractées tant en ville qu'à l'hôpital. Les BLSE sont apparues dans les années 1980, après l'utilisation des C3G (notamment céfotaxime, ceftazidime). Différents groupes de BLSE ont été caractérisés et la plupart d'entre eux sont présents en Europe. La première BLSE décrite en Allemagne en 1983 chez *Klebsiella pneumoniae* et *Serratia marcescens*, dérivait d'une pénicillinase de type SHV-1 et a été nommée par analogie SHV-2 (1). En 1984, une souche de *K. pneumoniae* productrice d'une BLSE dérivée d'une pénicillinase de type TEM, nommée TEM-3, par analogie, a été caractérisée en France (2). Dans les deux cas, le déterminant génétique était plasmidique et transférable par conjugaison. De nombreuses nouvelles BLSE appartenant aux groupes TEM et SHV ont été identifiées par la suite (3-5), respectivement plus de 160 et 100 variants dans chacun de ces deux groupes (<http://www.lahey.org/studies/webt.htm>). Les BLSE de type TEM et SHV sont répandues à travers le monde et de nombreuses épidémies ont été décrites. Les espèces *K. pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes* ont été les plus fréquemment impliquées dans ces épidémies, les autres (*E. coli*, *S. marcescens*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii*) l'étant beaucoup moins fréquemment (3, 6, 7).

Au cours des années 90, de nouvelles enzymes ont émergé : les CTX-M. Elles hydrolysent très efficacement notamment le céfotaxime, d'où leur nom. Ces enzymes sont codées par des gènes dérivant de gènes chromosomiques naturellement présents chez des bactéries du genre *Kluyvera* (8). Les premières enzymes de ce type ont été décrites dès 1989 (9) mais n'ont diffusé mondialement qu'à partir de 1995 (3). A ce jour, 84 variants CTX-M ont été identifiés, regroupés en 5 groupes (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et CTX-M-25) sur la base de leur séquence en acides aminés. L'espèce *E. coli* est la plus souvent impliquée, suivie de *K. pneumoniae* et ceci dans le monde entier mais les types de CTX-M dominants diffèrent selon les pays (3, 7).

Evolution de l'épidémiologie des entérobactéries BLSE

Prévalence et incidence

Les données nationales de surveillance des bactéries multirésistantes Raison (Réseau d'alerte, d'intervention et de surveillance des infections nosocomiales ; www.invs.sante.fr) montrent que, dans la cohorte stable de 302 établissements de soins ayant participé à la surveillance chaque année de 2004 à 2008, l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE isolées de prélèvements à visée diagnostique a augmenté de 0,17 à 0,31 pour 1 000 jours d'hospitalisation (JH) (cf. tableau 1 en annexe). L'évolution s'est faite dans le même sens

dans chaque inter-région (cf. tableau 2). Les densités d'incidence en 2008 étaient beaucoup plus élevées en réanimation (1,35) qu'en court séjour pris globalement (0,47) et en soins de suite et réadaptation- séjours de longue durée (SSR-SLD) (0,17).

Dans les hôpitaux de l'AP-HP, cette incidence est restée stable de 1996 à 2001, de l'ordre de 0,1 pour 1 000 JH, puis a augmenté régulièrement depuis, jusqu'à atteindre 0,52 en 2008. Les densités d'incidence stratifiées selon l'activité sont de 0,61 dans les hôpitaux de court séjour (0,65 en médecine, 0,61 en chirurgie, 1,62 en réanimation) et 0,29 dans les hôpitaux de SSR-SLD. L'incidence des entérobactéries BLSE, toutes espèces confondues, est donc désormais similaire à celle des SARM qui, elle, a nettement diminué durant ces dernières années pour atteindre à l'AP-HP 0,51 pour 1 000 JH globalement (0,51 dans les hôpitaux de court séjour, 1,05 en réanimation et 0,51 en SSR-SLD).

Une autre évolution remarquable s'est produite en France entre 2002 et 2008 en termes de répartition des espèces au sein des entérobactéries BLSE. La place de l'espèce *E.coli* a augmenté de 18 à 58 %, celle de *E. cloacae* de 6 à 10 %, alors que la place de *E. aerogenes* a diminué de 36 à 8 % et celle de *K. pneumoniae* est restée stable de 18 à 15 %.

Il résulte de cette double évolution une augmentation de l'incidence de *E. coli* BLSE de 0,02 à 0,16 pour 1 000 JH entre 2002 et 2008 au niveau national (cf. tableau 3 en annexe). Cette incidence a augmenté dans toutes les inter-régions (cf. tableau 4), mais, en 2008, l'incidence était beaucoup plus élevée à l'AP-HP (0,28) que dans les inter-régions Est (0,13) et Ouest (0,08). L'incidence des BLSE a aussi augmenté entre 2002 et 2008 pour *K. pneumoniae* (0,02 à 0,04) et *E. cloacae* (0,01 à 0,03).

La surveillance menée par les trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba (réseaux Réussir, Ile de France et Azay-résistance) qui réunissent 57 hôpitaux et contribuent au système européen de surveillance EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, [www.http://www.rivm.nl/rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/rivm.nl/earss)) montre, au sein des souches de *E. coli* isolées des bactériémies, une diminution de la proportion de souches sensibles aux C3G (cf. figure 1 en annexe) : 98 à 98,5 % en 2002, 2003 et 2004 (sur 2 495, 2 264 et 5 507 souches respectivement), 97,5 % en 2005 (5 650 souches), 97 % en 2006 (6 460 souches), 96 % en 2007 (7 645 souches) et 94 % en 2008 (7 990 souches). La résistance aux C3G constitue un marqueur indirect de la production de BLSE chez cette espèce. Sur cette base, on peut estimer qu'il y a eu, en 2008, dans ces 57 hôpitaux, ~500 bactériémies à *E. coli* BLSE (soit ~2 000 en France, par extrapolation). En stratifiant les données fournies par l'Onerba, on peut voir (cf. tableau 7) que la proportion de souches résistantes aux C3G au sein des souches de *E. coli* isolées des bactériémies, qui était globalement de 6 % en 2008, était de 3 % aux urgences et en gynécologie-obstétrique, de 6 % en médecine, 7 % en chirurgie et 10 % en réanimation. Cette proportion était de 4 % lorsque les hémocultures étaient prélevées durant les deux premiers jours du séjour à l'hôpital, de 8 % durant le reste de la 1^{ère} semaine, de 9 % durant la 2^e semaine, de 9 % durant les 3^e et 4^e semaines et de 14 % après le 1^{er} mois.

Ces données montrent que la proportion de souches résistantes augmente quand le contexte suggère une origine nosocomiale (hémocultures prélevées en réanimation ou tardivement après l'entrée à l'hôpital). Elles ne tiennent pas compte d'éventuelles hospitalisations antérieures avant l'arrivée à l'hôpital, en particulier lorsque les hémocultures ont été prélevées aux urgences ou durant les deux premiers jours du séjour à l'hôpital.

L'évolution des bactériémies à *E. coli* résistantes aux C3G, essentiellement par BLSE, est à la hausse dans presque tous les pays d'Europe, mais les proportions atteintes sont encore inférieures ou égales à 5% dans une douzaine de pays (pays scandinaves, Suisse, Hollande,

Belgique, Pologne...) alors qu'elles sont déjà supérieures à 10 % en Italie, Israël, Grèce et même supérieures à 20 % en Roumanie, Portugal, Bulgarie, Turquie (cf. figure 2 en annexe). La proportion de bactériémies à *K. pneumoniae* causées par des souches résistantes aux C3G, essentiellement par BLSE, a beaucoup augmenté en France entre 2005 et 2008, et a atteint près de 20 % (cf. figure 3).

Types d'enzymes impliquées

En Europe, jusqu'à la fin des années 1990, la plupart des BLSE des entérobactéries était de type TEM ou SHV, alors que les principales espèces d'entérobactéries productrices étaient *K. pneumoniae* et *E. aerogenes* (par exemple *K. pneumoniae* productrice de SHV-4 (5, 10)), *E. aerogenes* producteur de TEM-24 (4, 6)). Depuis quelques années, cette situation a radicalement changé. A l'heure actuelle, les souches de *E. coli* productrices de CTX-M représentent la majorité des entérobactéries BLSE et sont retrouvées dans tous les types de services hospitaliers.

Mise à part l'Amérique du Nord où les enzymes de type TEM et SHV semblent encore majoritaires, les CTX-M sont endémiques en Amérique latine, au Japon et dans certains pays d'Europe de l'Est. En Europe de l'Ouest, et notamment en France, on note une importante dissémination de ce type de BLSE (11, 12) (cf. figures 4 à 6 en annexe). En Amérique du Sud, surtout en Argentine, l'enzyme de type CTX-M-2 est la plus souvent décrite chez les entérobactéries et tout particulièrement chez *E. coli*. En Asie, les CTX-M ont émergé depuis 1995 et sont devenues prédominantes : CTX-M-9 et CTX-M-14 au Japon, CTX-M-14, CTX-M-13, CTX-M-9 et CTX-M-3 en Chine, CTX-M-14 en Corée et au Vietnam et CTX-M-15 et -3 en Inde (7, 13). Les BLSE de type CTX-M les plus fréquentes sont CTX-M-15, devant CTX-M-1 et CTX-M-3 dans plusieurs pays d'Europe (3, 14). Dans d'autres pays, des types d'enzymes différents sont plus souvent rencontrés chez *E. coli*, comme CTX-M-9 en Espagne (15). Des études espagnoles, hongroises, finlandaises, mais aussi françaises rapportent également des épidémies importantes liées à des clones hospitaliers de *K. pneumoniae* producteurs de CTX-M-15 (16 – 19).

L'épidémiologie française ne fait pas exception en matière de prédominance progressive des enzymes CTX-M. A partir des années 2000, ces enzymes ont émergé surtout dans le nord de la France. Entre 2002 et 2003, CTX-M-15, CTX-M-3, CTX-M-10 et CTX-M-14 étaient prédominantes chez *E. coli* en Ile de France (20). En 2005, CTX-M-15 était majoritaire (55 %) parmi 123 souches consécutives de *E. coli* isolées dans les hôpitaux de l'AP-HP, cette enzyme étant aussi très fréquente chez *K. pneumoniae* (43 % des souches BLSE) alors que les enzymes classiques de type SHV ou TEM restaient majoritaires chez *E. cloacae* et *E. aerogenes* (données Réseau AP-HP). La présence de CTX-M-15 chez *K. pneumoniae* a aussi été rapportée dans d'autres hôpitaux français (17, 21). L'étude menée en 2004 en Champagne-Ardenne montrait que les enzymes de type CTX-M représentaient 45 % des BLSE chez les entérobactéries ; et dans l'espèce *E. coli*, CTX-M-15 représentait 52 % des BLSE (22). En 2006, dans l'inter-région Est, *E. coli* représentait 65 % des entérobactéries BLSE isolées de prélèvement à visée diagnostique dans le cadre de l'enquête BMR-Raisin (23) ; au sein de cette espèce, 91 % des enzymes étaient des CTX-M et 51 % des CTX-M-15. CTX-M-15 représentait aussi la moitié des BLSE des souches de *E. coli* responsables de bactériémies dans un hôpital de l'AP-HP entre 2001 et 2006 (24).

Cependant, CTX-M-15 n'est pas prédominante partout (25), même si on note partout l'émergence des enzymes CTX-M comme en 2004 dans des hôpitaux du sud de la France (26). Ainsi, au CHU de Reims et en 2007, parmi 159 souches consécutives de *E. coli* BLSE, CTX-M-9 et CTX-M-27 étaient plus fréquemment identifiées (24 % chaque) que CTX-M-15

(17 %), et les enzymes classiques de type SHV ou TEM étaient minoritaires (<10 %) (60, 27).

Diffusion de groupes clonaux et plasmides

Deux études de clonalité menées sur des souches de *E. coli* provenant de très nombreux pays concluent à l'émergence d'un clone CTX-M-15 O25:H4-ST131 (12, 28) qui fait partie du groupe phylogénétique B2, groupe des souches les plus virulentes parmi les souches extra-intestinales. De nombreuses études européennes, dont françaises, démontrent la diffusion de ce clone, attestant de son épidémiogénicité, de sa virulence et de sa multirésistance (28-31). Dans l'inter-région Est, le génotypage par électrophorèse en champ pulsé de 196 souches de *E. coli* BLSE, isolées en 2006 et 2007 dans 20 hôpitaux, révèle que ce clone épidémique majeur O25:H4-ST131 représente 32 % des souches de *E. coli* productrices de CTX-M 15 (données non publiées, C. de Champs, X. Bertrand). La diffusion de CTX-M-15 est donc associée à la diffusion de clones, mais aussi à la diffusion de plasmides contenant le gène *bla*_{CTX-M-15}. Des plasmides épidémiques ont été identifiés en Europe (Espagne, France, Portugal, Royaume-Uni), en Afrique et en Amérique du Nord (Canada) (32-34).

En résumé, au niveau national, l'épidémiologie des entérobactéries BLSE a été profondément modifiée au cours des années 2000 par l'émergence puis la large dissémination de souches de *E. coli* productrices d'enzymes de type CTX-M. Ces enzymes CTX-M risquent maintenant de diffuser chez les autres espèces d'entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae*. Les souches de *E. coli* productrices de BLSE de type TEM ou SHV sont, à l'heure actuelle, largement minoritaires et semblent demeurer au faible niveau endémique qui était le leur au début des années 2000 (6). Inversement, la part relative des autres espèces (*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*) au sein des entérobactéries productrices de BLSE a diminué, même si l'incidence de *K. pneumoniae* et de *E. aerogenes* BLSE a nettement augmenté. Après leur large dissémination chez *E. coli*, les enzymes CTX-M diffusent chez les autres espèces d'entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae*.

E. coli

Quatre grands groupes phylogéniques ont été caractérisés chez *E. coli* : A, B1, D et B2, les souches des deux premiers groupes n'hébergeant aucun ou très peu de facteurs dits de virulence comparativement aux deux derniers, notamment à B2. Au plan infectieux, on distingue les souches de *E. coli* spécifiquement responsables d'infections digestives de celles responsables d'infections extra-digestives par deux grands types de processus physiopathologiques : migration vers les muqueuses urogénitales ou translocation du tube digestif via les ganglions mésentériques vers le sang. *E. coli* occasionnera chez l'hôte des infections urinaires, des bactériémies, des infections d'ascite, des abcès hépatiques..., voire des infections materno-fœtales (méningite du nouveau-né). *E. coli* réside dans le tube digestif des humains mais aussi d'innombrables animaux. De nombreux facteurs influent sur ses conditions de vie dans cette niche écologique. Parmi eux, les antibiotiques, qu'ils soient donnés par voie orale et qu'ils aient ou non une diffusion systémique, ou qu'ils soient donnés par voie parentérale, favorisent la sélection d'isolats de *E. coli* résistants dans le tube digestif. Secondairement éliminé via les fèces, ces *E. coli* réintègrent leur lieu résidentiel via l'alimentation (produits contaminés) ou par transmission croisée oro-fécale : **c'est le retour du péril fécal / c'est le nouveau péril fécal !**

***E. coli* BLSE : phénomène nosocomial ou communautaire ?**

Pour des raisons de clarté, il est justifié de distinguer deux questions : (a) celle des circonstances de survenue, dans la communauté ou en cours d'hospitalisation, des infections à entérobactéries BLSE (lieu et facteurs de risque) et (b) celle du lieu d'acquisition des

souches causant ces infections, qui soulève à son tour la question de la circulation des souches et de leur transmission dans la communauté et en milieu hospitalier.

Circonstances de survenue des infections à entérobactéries BLSE

En Europe, jusqu'à la fin des années 1990, alors que la plupart des BLSE détectées étaient de type TEM ou SHV et que les principales espèces impliquées étaient *K. pneumoniae* productrice de SHV-4 (5, 10) et *E. aerogenes* producteur de TEM-24 (4, 6), les cas d'infections à entérobactéries BLSE étaient très majoritairement associées à des épidémies nosocomiales (4), principalement dans des services de réanimation adulte (11). Les principaux facteurs de risques identifiés étaient alors l'hospitalisation en service de réanimation, le sondage urinaire, la présence de cathéters, une hospitalisation prolongée et l'utilisation antérieure d'antibiotiques tels que les céphalosporines et les aminosides (35).

Les circonstances de survenue des infections à *E. coli* producteurs de BLSE, notamment de type CTX-M, sont plus difficiles à déterminer. Le caractère nosocomial des infections à *E. coli* BLSE a été démontré ou suggéré. En France, la première épidémie d'infections nosocomiales à *E. coli* BLSE rapportée dans la littérature est survenue entre octobre 2001 et mars 2003 dans une unité de soins de longue durée (36).

Les données de surveillance des bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français permettent d'alimenter la réflexion sur le lieu de survenue des infections à entérobactéries BLSE. Deux types d'informations peuvent être utilisés pour cela : (a) le délai entre l'entrée à l'hôpital et le prélèvement dont la BMR est isolée (« délai BMR ») et (b) le service de l'hôpital où se trouve le patient au moment de ce prélèvement (« service BMR »).

Les données de EARSS France montrent que le « service BMR » est plus souvent un service où le risque d'acquisition d'une infection nosocomiale est élevé (réanimation, hématocancérologie, chirurgie = présence de patients fragiles, à risque d'infection, soumis à une forte densité de soins, à de nombreuses antibiothérapies et à des durées d'hospitalisation longues) pour les souches de *E. coli* résistantes aux C3G (42 %) mais aussi pour les souches de même origine mais sensibles aux C3G, résistantes (30 %) ou sensibles à l'ampicilline (23 %) (cf. tableau 5).

Le pourcentage de 42 % pour les souches de *E. coli* résistantes aux C3G est intermédiaire entre celui observé pour les SARM (51 %) et pour les SASM (36 %). Les mêmes données montrent que le « délai BMR » est plus long pour les souches de *E. coli* résistantes aux C3G isolées des bactériémies que pour les souches de même origine mais sensibles aux C3G, surtout si elles sont sensibles à l'ampicilline (cf. tableau 6). La proportion de « délai BMR » de deux semaines ou plus, synonyme de contexte nosocomial clair, est de 42 % pour les souches de *E. coli* résistantes aux C3G mais de 29 % pour les souches résistantes à l'ampicilline et 23 % pour celles sensibles à l'ampicilline. Le « délai BMR » a peu évolué en France entre 2001 et 2008 pour les bactériémies *E. coli* résistantes aux C3G. Ces données suggèrent que la nosocomialité est fréquente pour les infections à *E. coli* BLSE, en tout cas beaucoup plus fréquente que pour les infections à *E. coli* non BLSE, et presque aussi fréquente que pour les infections à SARM.

L'origine communautaire d'infections à *E. coli* BLSE a aussi été bien démontrée en Espagne (37-39), en Italie (40), en Grande-Bretagne (41, 42), au Canada (43) et en France (20, 44), dans de nombreuses études menées ces dernières années, sur des séries de cas classés en communautaires ou nosocomiaux (cf. tableau 8) et sur des séries de cas spécifiquement communautaires (cf. tableau 9).

Dans le premier type d'étude, la proportion de cas classés comme communautaires variait beaucoup d'une étude à l'autre, de 13 à 72 %. La difficulté d'interprétation des résultats de ces études réside dans la variété des définitions du caractère communautaire des cas qui n'est pas consensuelle. Les définitions utilisées reposaient soit sur la seule information d'un délai inférieur à 48 heures entre la survenue du cas et l'hospitalisation (41), soit sur l'absence d'antécédent d'hospitalisation durant des périodes très variables selon les auteurs : 2 semaines (42), 3 mois (43), 6 mois (44) ou 10 ans (45).

Les données présentées par M.-H. Nicolas-Chanoine (Congrès ESCMID 2009) montrent que les deux tiers des colonisations à entérobactéries BLSE observées en réanimation sont importés ; dans la moitié des cas les densités de colonisations sont trop faibles pour être dépistées à l'admission mais elles se révéleront dès la mise en route d'une quelconque antibiothérapie. Ainsi, ***E. coli* BLSE CTX-M peut être acquis en ville mais est le plus souvent d'« identification » intra-hospitalière.**

Facteurs de risque de développer une infection à E. coli BLSE

Plusieurs études ont identifié des facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE : antécédents de traitement par bêtalactamines ou fluoroquinolones, d'hospitalisation, contexte nosocomial, âge élevé, sexe féminin, existence de co-morbidités, diabète, infections urinaires récidivantes, sondage urinaire, chirurgie gynécologique (40, 50, 51-54, 55). Ainsi, une étude sur les bactériémies à *E. coli* BLSE menée dans un CHU de Paris a montré que les deux tiers des cas survenus de 2001 à 2006 étaient nosocomiaux et faisaient suite à des manœuvres invasives, souvent multiples (sonde urinaire, dispositif intravasculaire) et à une antibiothérapie, le plus souvent C3G et/ou fluoroquinolones (24). Des résultats similaires ont été obtenus pour les bactériémies à *E. coli* BLSE à Barcelone de 2001 à 2007 (55). Une étude portant sur les souches de *E. coli* BLSE isolées en 2007 de 159 patients du CHU de Reims a montré des antécédents (a) d'actes invasifs chez 4/5 des patients (dont les deux tiers de dispositif intravasculaire et la moitié d'intervention chirurgicale) et (b) d'antibiothérapie chez 4/5 d'entre eux (dont la moitié de fluoroquinolones) (56). Enfin, une étude espagnole destinée à identifier les facteurs associés à l'apparition de bactériémie communautaire à *E. coli* BLSE a mis en évidence trois facteurs de risque indépendants : soins récents, sondage urinaire et antibiothérapie préalable (57).

Lieu d'acquisition des souches causant les infections à E. coli BLSE

Jusqu'à la fin des années 1990, on décrivait des épidémies de souches qui démontraient le rôle de la transmission croisée à l'hôpital (4), notamment de *K. pneumoniae* productrice de SHV-4 (5, 10) et *E. aerogenes* producteur de TEM-24 (4, 6). Depuis, de nombreuses études ont montré la circulation de souches de *E. coli* CTX-M lors d'épidémies hospitalières, sur la base du génotypage qui a montré l'unicité des souches. Certaines de ces épidémies sont survenues dans des structures de soins de suite et de réadaptation et longue durée (36, 58). Ces épidémies pouvaient concerner de nombreux patients (112 cas à *E. coli* CTX-M-15 (58)). D'autres études mettant à profit le génotypage des souches suggèrent l'existence de circulation de souches épidémiques de *E. coli* BLSE dans différents types de services hospitaliers (21, 22, 50, 59).

Dans l'inter-région Est, le génotypage par électrophorèse en champ pulsé de 196 souches de *E. coli* BLSE, isolées en 2006 et 2007 dans vingt hôpitaux, révèle que coexistent un clone épidémique majeur, le clone international O25:H4-ST131 (32 %), des clones micro-épidémiques, rassemblant entre 2 et 9 isolats chacun (39 % au total) et des clones sporadiques (29 % au total) (données non publiées C. de Champs, X. Bertrand). En

complément, une étude portant sur les souches de *E. coli* BLSE isolées en 2007 de 159 patients du CHU de Reims a montré que la moitié des souches étaient clonales sur la base du type de BLSE et du génotypage (RAPD et pulsotype), en particulier pour les souches produisant CTX-M-27, CTX-M-9 et CTX-M-15 (27, 60).

Inversement, de nombreuses autres études démontrent la très grande diversité des souches de *E. coli* BLSE isolées d'infections ou de portage chez des patients hospitalisés, montrant la grande variété génétique des souches hospitalières (24, 61). Une étude espagnole, réalisée en situation non-épidémique, a montré que la fréquence du portage intestinal d'entérobactéries BLSE entre 1991 et 2003 avait augmenté très significativement à la fois chez les patients hospitalisés (de 0,3 à 11,8 %) et chez les patients communautaires (de 0,7 à 5,5 %) (62). Cette évolution était contemporaine d'une modification de la répartition des espèces d'entérobactéries (en 2003, la seule espèce trouvée était *E. coli*) et des enzymes (prédominance de CTX-M en 2003). La diversité des souches, démontrée par génotypage, montrait la variété génétique des souches communautaires de *E. coli* BLSE dans cette étude. Une autre étude, menée en 2004 à Hong Kong sur des infections urinaires communautaires à *E. coli* BLSE, a aussi montré l'absence de clonalité des souches.

Des études menées au Canada ont montré la diffusion communautaire clonale de souches de *E. coli* productrices de CTX-M et leur importation dans les structures hospitalières, à l'image de ce qui s'est produit pour les SARM communautaires producteurs de PVL dans les hôpitaux américains (47, 63, 64). D'autres études ont montré la clonalité de souches isolées durant la même période dans la communauté et des structures hospitalières (46). Enfin, quelques études ont démontré la transmission au sein des familles (65 - 67).

Le portage communautaires de souches d'entérobactéries BLSE est d'ailleurs attesté par le fait que certaines entérobactéries pathogènes responsables de diarrhées et typiquement communautaires, comme *Salmonella*, ont acquis des BLSE dans différents pays du monde (35).

Transmission croisée des souches et des gènes de résistance de E.coli BLSE

Il est clair que les gènes codant pour les BLSE ne sont pas générés *de novo* dans chaque souche d'entérobactéries productrices de ces enzymes. Ils proviennent de processus génétiques très rares : mutations de gènes plasmidiques codant pour les bêtalactamases classiques de type TEM ou SHV ou mobilisation à partir de bactéries saprophytes qui les hébergent de manière naturelle. En conséquence, il est évident que les gènes codant pour les BLSE, une fois générés au décours de ces événements génétiques, sont véhiculés par transmission, soit des éléments mobiles qui les portent (plasmides, transposons...), soit des souches elles-mêmes. La propagation des gènes codant pour les BLSE chez l'homme provient de la transmission interhumaine, ou d'une transmission entre l'environnement et l'homme (cf. ci-après). Les circonstances de la transmission interhumaine sont multiples (milieux de soins, famille, collectivités...). La très grande variété des fonds génétiques chez *E. coli* et la taille des réservoirs commensaux chez l'homme (10^8 *E. coli* par gramme de fèces) expliquent que le degré de clonalité entre les souches de cette espèce portant les gènes codant pour les BLSE en pratique médicale est beaucoup plus faible que celui que l'on connaissait pour les autres espèces d'entérobactéries BLSE (*Enterobacter*) et pour les SARM, ce qui ne dément pas le rôle des événements de transmission croisée pour *E. coli* BLSE mais rend difficile leur mise en évidence sur le terrain. Il faut considérer l'endémie croissante de *E. coli* BLSE plus comme une endémie de gènes de résistance, ou plutôt de supports de gènes (plasmides, transposons) en particulier au sein de certains groupes clonaux de *E. coli*,

que comme une endémie de souches, même si l'on peut mettre en évidence dans de nombreuses circonstances la propagation de souches identiques.

Différences entre épidémiologie de E.coli BLSE et de SARM

On voit donc qu'il y a de grandes différences entre l'épidémiologie des *E.coli* BLSE et des SARM. Les raisons expliquant pourquoi les mesures permettant de faire diminuer l'incidence des SARM n'ont pas eu le même impact sur l'incidence des BLSE sont les suivantes : (a) transmission de souches pour les SARM mais aussi de gènes de résistance pour BLSE, (b) taille de l'inoculum bactérien (pas plus de 10^8 SARM par sujet colonisé pour SARM ; plus de 10^{10} pour *E. coli* BLSE), (c) les sites de portage (rhinopharynx, peau et abcès pour les SARM ; fèces et urines pour *E. coli*), et les risques de dissémination à partir des porteurs (limités pour SARM en raison des sites ci-dessus ; très élevés pour *E. coli* : excrétion d'au moins 10^{10} par jour dans les fèces pour les porteurs digestifs et 10^8 par jour en cas d'infection urinaire).

Il faut ajouter aux différences majeures citées ci-dessus que, durant ces dernières années, les programmes de contrôle en France et dans la plupart des pays se sont essentiellement focalisés sur les SARM, ceux-ci ayant été désignés comme BMR prioritaires.

Rôle de l'environnement

Monde animal

De nombreuses études montrent la présence d'entérobactéries BLSE chez tous les types d'animaux (de rente, de compagnie, sauvages) ainsi que dans certains produits alimentaires d'origine animale (viandes, œufs et dérivés,...) (68-72). Les entérobactéries BLSE sont trouvées aussi bien en portage chez l'animal sain (à l'abattoir, par exemple) que chez l'animal malade. Les premières entérobactéries BLSE animales ont été décrites une dizaine d'années après leur description chez l'homme et sont aujourd'hui largement rapportées en Europe et ailleurs (Sénégal, Etats-Unis, Japon,...).

Les entérobactéries BLSE animales sont très majoritairement des groupes CTX-M, d'autres enzymes pouvant être décrites de façon sporadique (TEM-20, TEM-30, TEM-52,...). Toutes ces enzymes ont émergé à peu près simultanément à partir des années 2000 sans qu'il ne semble exister, comme chez l'homme, de changement majeur dans leur épidémiologie. Les espèces bactériennes concernées sont *Salmonella enterica* et *E. coli*, avec des prévalences variables selon les pays. La prévalence de *Salmonella* BLSE est forte en Belgique mais très faible en France. Les *E. coli* CTX-M ont un succès épidémiologique croissant dans tous les pays et dans toutes les espèces animales. Chez l'animal, les données actuelles ne permettent pas d'identifier des clones dominants au contraire de ce qui est montré chez l'homme.

Parmi les facteurs d'acquisition possibles de BLSE par les bactéries animales, il faut citer l'usage vétérinaire de C3G (ceftiofur ou cefovecine) et d'autres antibiotiques pour lesquels les gènes de résistance peuvent être physiquement liés (même plasmide) aux gènes CTX-M (co-sélection). La mise à disposition progressive de formes dites « retard » peut apparaître comme une évolution positive, réglant pour tout ou partie le problème « d'observance » - mais il faudra encadrer strictement l'usage de ces médicaments d'un emploi plus facile pour s'assurer d'une absence de dérive vers la prescription superflue.

Parfois, les mêmes enzymes CTX-M sont décrites chez l'animal et l'homme dans un pays donné. Ainsi, dans une étude anglaise récente, Warren a démontré que la viande de poulet importée du Brésil contenait des souches de *E. coli* productrices de CTX-M-2, enzyme la plus fréquente dans ce pays. *A contrario*, l'enzyme CTX-M-15 a certes été décrite chez des

souches de *E. coli* d'animaux d'élevage en France et en Angleterre, mais sa prévalence reste très faible chez l'animal en France où CTX-M-1 est majoritaire. Les souches de *E. coli* productrices de CTX-M-15 des animaux ne semblent pas clonales. En revanche, des plasmides identiques codant pour CTX-M ont été trouvés chez des souches de *E. coli* BLSE isolées de poulets, de bovins et de porcs (68 - 72). Chez l'animal, il semble que la diffusion, lorsqu'elle existe, concerne plus les supports de résistance (plasmides) que les souches elles-mêmes. Il faut remarquer que la proportion de souches résistantes aux C3G sont à ce jour très faibles chez les souches de *E. coli* isolées de bovins (~1 à 2 %), porcins (~1 %) et volailles (~1 %) (Données du réseau vétérinaire Resapath, www.onerba.org).

Rodriguez-Baño, en étudiant les patients présentant une infection urinaire à *E. coli* BLSE d'origine communautaire, a montré que 67 % de ces patients étaient porteurs de la bactérie au niveau intestinal et que 27 % des membres de la famille étaient également porteurs. Le fait de partager les repas était le seul facteur de risque de portage parmi les autres membres de la famille, suggérant une transmission croisée familiale par contact ou la contamination à partir d'une même source alimentaire contaminée, soit par les animaux d'élevage source de ces aliments ou lors de la préparation des repas (61).

A ce jour, la circulation des gènes CTX-M au sein du monde animal est donc réelle, même si on en connaît mal l'ampleur. Quant au transfert de BLSE entre animal et homme (et réciproquement), par contact (animaux de compagnie ou contacts professionnels) ou par voie alimentaire, il n'est pas exclu mais reste très peu documenté. Les gènes codant les BLSE les plus prévalents ne sont pas les mêmes chez les animaux que chez l'homme. La principale hypothèse épidémiologique est plutôt celle d'une évolution parallèle de la prévalence des *E. coli* BLSE chez l'homme et l'animal.

Voyages

Dans une étude canadienne, Laupland a démontré que les voyages à l'étranger (Inde, Moyen-Orient, Afrique) étaient un facteur de risque important de présenter une infection urinaire à *E. coli* BLSE (73).

Présence d'entérobactéries BLSE dans l'environnement

Plusieurs études ont montré la présence d'entérobactéries BLSE dans les effluents liquides d'hôpitaux (Brésil, Portugal), même en aval des stations d'épuration (74-77), les effluents de communautés urbaines (Espagne) et même dans l'eau du réseau de consommation (Népal). Ces faits suggèrent à la fois une conséquence de l'excrétion humaine de BLSE et le risque environnemental pour l'homme.

Et au-delà des entérobactéries BLSE ...

Relation entre taux de BLSE et taux de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes émerge depuis quelques années chez les entérobactéries, principalement *K. pneumoniae*, en raison de la diffusion de gènes codant pour des enzymes de type carbapéménase qui hydrolysent la quasi-totalité des bêtalactamines, y compris les C3G. Les souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes sont en fait résistantes à la quasi-totalité des antibiotiques et les infections qu'elles provoquent sont grevées d'une mortalité très élevée. Les statistiques européennes EARSS (www.rivm.nl) montrent qu'il y a une relation nette entre les taux de BLSE (% de résistance aux C3G chez *E. coli*) et les taux de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* (cf. figure 7 en annexe). Ceci est

probablement le résultat de deux phénomènes : (a) les mêmes pays contrôlent mal les épidémies de BMR, quelles qu'elles soient (BLSE, SARM...) et (b) des taux élevés de résistance aux C3G entraînent une consommation élevée de carbapénèmes qui exerce une pression de sélection sur les souches résistantes aux carbapénèmes. Ceci suggère que le fait de laisser augmenter les taux d'entérobactéries BLSE, y compris chez *E. coli*, expose au risque de voir se développer la résistance aux carbapénèmes, ultime recours thérapeutique en cas de multirésistance.

Conclusion

Les données disponibles montrent que l'épidémiologie des entérobactéries BLSE a beaucoup évolué. A côté des espèces nosocomiales épidémiques classiques (*Enterobacter*, *Klebsiella*), les *E. coli* BLSE ont émergé et représentent maintenant en France la moitié des « évènements » entérobactéries BLSE. L'épidémiologie *E. coli* BLSE est complexe : (a) l'acquisition nosocomiale est fréquente, (b) la diffusion communautaire est certaine, (c) parmi les infections nosocomiales, il est difficile de différencier les cas d'origine exogène (le patient acquiert la bactérie au cours de son hospitalisation par transmission croisée) des cas d'origine endogène (l'infection survient à partir d'une souche présente chez le patient préalablement à l'hospitalisation, suite à des facteurs de risque nosocomiaux), (d) la diffusion de plasmides entre des souches génotypiquement différentes de *E. coli* et entre espèces d'entérobactéries est probable, (e) la diffusion du clone O25:H4-ST131 rend difficile la distinction entre acquisition nosocomiale et acquisition communautaire.

Le « succès » des souches de *E. coli* BLSE dépend de la transmission interhumaine en milieu de soins et dans la communauté ainsi que de la pression de sélection par les antibiotiques. Les hôpitaux sont confrontés à une importation de souches de *E. coli* BLSE et au risque de transmission au sein de l'hôpital, ce qui augmente le portage dans la population hospitalière, puis, en conséquence, le portage dans les populations communautaires. La transmission au sein de la communauté amplifie encore le phénomène. Le contrôle des entérobactéries BLSE, et singulièrement de *E. coli* BLSE, impose de mettre en place à la fois (a) des mesures visant à réduire la diffusion des entérobactéries BLSE et de leur gènes de résistance à l'hôpital, dans la communauté et l'environnement et (b) de maîtriser la pression de sélection par les antibiotiques à l'hôpital, dans la communauté et dans le monde animal.

Ainsi, en ce qui concerne l'hôpital, trois éléments sont à promouvoir pour endiguer ou au moins ralentir l'émergence et la diffusion des *E. coli* BLSE :

- **deux sont désormais classiques :**
 - o **mettre en place des mesures de nature à prévenir la transmission croisée,**
 - o **et diminuer l'usage des antibiotiques dans ses murs et la pression de sélection induite ;**
- **et le troisième apparaît plus « nouveau » : diminuer la dissémination des entérobactéries BLSE et de leurs gènes de résistance dans l'environnement en contrôlant les effluents.**

Mais avec *E. coli* BLSE, la problématique va bien au-delà des seuls établissements de santé, et il conviendra de plus d'agir au niveau des institutions médico-sociales, de la médecine communautaire, de la communauté et sans doute aussi de la médecine vétérinaire.

MICROBIOLOGIE

L'identification d'une éventuelle BLSE chez une entérobactérie résistante aux C3G doit être systématique.

Le dépistage des entérobactéries productrices de BLSE se fait de façon courante par culture bactérienne et détection de la production de BLSE par les souches isolées. Chacune de ces étapes comporte une phase critique pour la sensibilité et la spécificité.

Dépistage des patients porteurs de bactérie productrice de BLSE

La première méthode proposée par Brun-Buisson (78) préconisait un dépistage par un prélèvement rectal à l'écouvillon. Cette méthode présente un seuil de détection de l'ordre de 10^3 , 10^4 par gramme de selles. Ceci a été confirmé par une étude de N. Lemaitre et V. Jarlier (79). Jusqu'à l'apparition des entérocoques résistants à la vancomycine, peu d'études se sont intéressées à l'efficacité réelle d'une méthode plutôt qu'une autre. L'étude de Kotton C.N. *et al.* (80), à propos d'une souche vaccinale de *Salmonella* Typhimurium, montre que comparativement à la coproculture, l'écouvillonnage rectal a une sensibilité de 64 % et une spécificité de 90 %. Par contre, pour le dépistage de *E. coli* résistant aux fluoroquinolones, Lautenbach E *et al.* (81) obtient une sensibilité de 90 % et une spécificité de 100 % pour l'écouvillonnage rectal par rapport à la culture de selles. Le même auteur montre que les prélèvements peuvent être congelés (91 % des écouvillons péri-rectaux restent positifs pour le dépistage de *E. coli* résistant aux fluoroquinolones) (82). En ce qui concerne le choix des prélèvements, depuis l'émergence de *E. coli* BLSE et compte tenu de sa fréquence élevée dans les urines, certains auteurs rajoutent un examen cytobactériologique des urines, en plus du dépistage rectal (83).

L'article de J.L.A.N. Murk *et al.* (84) est d'interprétation difficile. Il met en évidence la supériorité du bouillon de pré-enrichissement. Cependant, les facteurs confondants qui peuvent intervenir dans cette étude sont l'association d'un prélèvement de gorge au prélèvement rectal et la gélose sélective utilisée.

L'intérêt du dépistage rectal serait également fonction de la prévalence. Ainsi M. Thouverez *et al.* (85), utilisant des milieux Drigalski avec un disque de ceftazidime, montrent qu'en situation de faible prévalence de porteur de BLSE (0,45 %) le dépistage est peu coût/efficace.

La stratégie de dépistage limitée aux unités à risque est remise en question par B. Reddy *et al.* (86) qui détectent les entérocoques résistants à la vancomycine et les entérobactéries productrices de BLSE par écouvillonnage rectal chez les patients à haut risque, avec comme milieu sélectif, une gélose agar 5 % sang de mouton contenant de la vancomycine (10 µg/ml) de l'amphotéricine B (2 µg/ml) de la ceftazidime (2 µg/ml) et de la clindamycine (1 µg/ml). Près de 55 % des patients ayant des bactériémies avec des entérobactéries BLSE n'ont pas été détectés au préalable, pour certains parce qu'ils n'étaient pas dans une unité à risque, mais pour 14 % d'entre eux en étant dans des unités pratiquant un dépistage systématique. Dans cette étude, certaines entérobactéries BLSE peuvent ne pas avoir été détectées du fait de l'utilisation de céftazidime sur un milieu non spécifique de bacille Gram négatif (gélose au sang de mouton). Les sensibilités les plus élevées sont observées avec les géloses chromogènes sélectives de type chrom ID ESBL (bioMérieux) atteignant 95 % et 100 % pour *K. pneumoniae*. Cependant, la spécificité est très variable (10 % à 89 % selon les études) (87, 88).

Détection de la production de BLSE par la bactérie

Les systèmes experts des automates d'antibiogramme sont maintenant très sensibles et constituent des systèmes fiables de détection. Cependant, le biologiste doit être vigilant et ne pas hésiter à réaliser un test de confirmation pour les bactéries de sensibilité diminuée aux C3G, céfépime, ceftiofame ou aztreonam. La technique du double disque est toujours efficace même comparativement aux méthodes automatisées. Le surcoût de la méthode E-test pourrait être compensé par une meilleure sensibilité à condition de prendre en compte le coût de l'évolution clinique du patient liée à la meilleure adaptation du traitement antibiotique (Marra AR et al. (89)). Compte tenu de la prévalence des BLSE, on peut considérer que la plupart des techniques proposées sont satisfaisantes avec des niveaux de sensibilité pour les entérobactéries supérieures à 80 %. Aucune méthode n'a une bonne spécificité. Les meilleurs sont les tests « subjectifs » utilisant des disques de diffusion en gélose ou des disques combinés, associant céphalosporines et clavulanate.

Le test de confirmation du CLSI utilisant la comparaison des diamètres obtenus avec les disques de céfotaxime et de ceftazidime à 30 µg sans et avec de l'acide clavulanique à 10 µg atteint une spécificité de 100 % (87, 90-92). En cas de production de céphalosporinase de classe C, responsable d'une diminution de la sensibilité à la ceftiofame, les tests de synergie peuvent se révéler faussement négatifs. Il faut refaire ces tests sur une gélose contenant de la cloxacilline.

Le diagnostic formel est obtenu par la détection du gène par amplification génique qui apporte une certitude en cas de détection de CTX-M mais qui nécessite une identification plus précise pour les TEM et les SHV, et qui peut être négative pour un certain nombre de BLSE.

La mise en évidence d'une BLSE de type CTX-M peut se faire par simple PCR à l'aide d'amorces quasiment universelles, qui détectent notamment les CTX-M-15.

Certaines CTX-M échappent à ce dépistage en PCR simple avec un seul couple d'amorces. Cependant, leur prévalence est faible et il n'est probablement pas nécessaire de recommander pour l'instant les méthodes de type multiplex. Les souches peuvent toujours être adressées à des laboratoires plus spécialisés.

Conclusion

Pour le dépistage du portage digestif, il est recommandé d'utiliser une gélose sélective contenant une céphalosporine. Les géloses sélectives du commerce ont une très bonne sensibilité mais il est nécessaire de confirmer la présence d'une BLSE par un test de confirmation.

En situation d'épidémie reconnue, le système expert de certains automates peut suffire au diagnostic de production de BLSE, en particulier s'il s'agit d'une enzyme de type CTX-M, chez *E. coli* ou *K. pneumoniae*. Compte tenu des conséquences en termes de risque épidémique et de prise en charge du patient, il est souvent nécessaire de confirmer par une des méthodes recommandées par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

- Etest : CMI céphalosporine/CMI céphalosporine + Clavulanate ≥ 8 .
- Disque combiné : diamètres (céphalosporine 30 µg + clavulanate 10 µg) – (céphalosporine 30 µg) ≥ 5 mm.

- Test de synergie entre les disques de céfépime ou ceftiofime et l'augmentin placés à 30 mm d'écart, centre à centre.

Pour les espèces intrinsèquement très sensibles aux bêta-lactamines (*Proteus mirabilis*...), la détection peut-être facilitée par l'espacement des disques (40 ou 45 mm).

Pour les souches exprimant un haut niveau de résistance, en particulier en cas de résistance associée à la céfoxitine révélant une céphalosporinase associée, la détection est facilitée par le rapprochement de disques et surtout par la réalisation des tests sur une gélose contenant de la cloxacilline (250 mg/l).

COMMENT LUTTER CONTRE LA DIFFUSION DES *E. coli* BLSE DE TYPE CTX-M ?

Le groupe a choisi de débiter sa réflexion sur la prévention de la diffusion de ces souches en établissement de santé (ES).

Globalement, c'est encore aujourd'hui essentiellement en établissement de santé, sous la pression de sélection des antibiotiques qui y sont prescrits, qu'on observe des densités de colonisation importantes à *E. coli* BLSE et par suite, c'est aussi dans ces établissements que l'on observe préférentiellement des transmissions interhumaines, directes ou indirectes.

Un patient peut être admis colonisé à *E. coli* avec une densité de colonisation trop faible à l'admission pour être dépistée mais qui se révélera dès la mise en route d'une quelconque antibiothérapie (éradication des souches sensibles au profit d'une pullulation de la souche résistante). Sur le plan quantitatif, la pullulation de la souche résistante risque de survenir en facilitant la transmission interhumaine. Ainsi *E. coli* BLSE CTX-M peut être acquis en ville mais est le plus souvent de « révélation » intra-hospitalière. Les établissements de santé jouent un rôle d'amplificateur et le respect des précautions complémentaires « contact » autour des patients colonisés ou infectés est impératif.

Mesures de prévention à mettre en place vis-à-vis d'un patient infecté/colonisé par *E. coli* BLSE

A la question « *Faut-il faire une différence entre E. coli BLSE et les autres espèces d'entérobactéries productrices de BLSE ?* » il a été répondu « NON », car :

- a/ l'augmentation de l'incidence des *E. coli* à l'hôpital répond à une diffusion épidémique (de souche ou de support de résistance) ;
- b/ les seules précautions « standard » ne sont pas suffisantes car elles ne sont pas appliquées (ou applicables) de façon certaine (ou systématique) pour tous les patients ;
- c/ à l'inverse, il serait impensable d'appliquer les mesures recommandées pour les germes émergents de type ERG car l'objectif « 0 cas » est impossible à atteindre vu l'extension actuelle des *E. coli* BLSE.

Par ailleurs, la communication aux équipes soignantes de mesures de prévention différentes de celles recommandées pour les autres entérobactéries BLSE semble très difficile voire contre-productive...

Concernant la question de l'antibiothérapie éventuelle chez un patient infecté par *E. coli* BLSE et du bon usage des antibiotiques chez et autour d'un patient colonisé, il est demandé de faire appel de façon systématique au référent infectiologue de l'établissement pour toute indication de traitement antibiotique chez ce patient.

Détection des porteurs de *E. coli* BLSE

Il est observé que dans les établissements de santé, les services à risque de prendre en charge et/ou d'héberger des patients infectés ou colonisés par *E. coli* BLSE sont les mêmes que ceux décrits pour les autres entérobactéries BLSE.

Concernant les patients à risque :

- a/ Il semble que les patients issus d'EHPAD, maisons de retraite ou USLD soient plus particulièrement à risque : des épidémies avec des taux d'attaque (de colonisation

urinaire et/ou digestive) allant jusqu'à 40 ou 50 % ont été décrites dans ce type de structure. Pour étayer cette hypothèse, le groupe propose la mise en œuvre de plusieurs enquêtes simples :

- Une enquête de prévalence de portage de *E. coli* BLSE dans le tube digestif de résidents des établissements médico-sociaux lorsqu'ils sont transférés dans un hôpital.
- Une enquête dans les EHPAD sur le portage urinaire, sans doute plus faisable et moins onéreuse que celle du portage digestif.
- Croiser des données microbiologiques des centres hospitaliers (ECBU des sujets > 80 ans) avec les données démographiques correspondantes de ces sujets : âge et lieu de résidence (EHPAD).

Une étude de prévalence des bactériuries chez les sujets de plus de 75 ans hospitalisés, organisée par l'intergroupe SPILF/SFG est en cours et apportera aussi probablement des réponses à une partie de ces questions.

b/ Les patients ayant reçu une antibiothérapie préalablement à l'admission : cette notion est difficile à prendre en compte de façon opérationnelle.

En situation épidémique, il est précisé que la conduite à tenir sera la même que celle à adopter face aux autres entérobactéries BLSE : action contre la transmission croisée associée au bon usage des antibiotiques avec consultation du référent de l'ES sur les prescriptions dans le service concerné.

Si une stratégie de dépistage est envisagée à l'admission, elle doit tenir compte des facteurs de risque décrits dans la première partie : antécédents de traitement par bêtalactamines ou fluoroquinolones, antécédents d'hospitalisation, contexte nosocomial, âge élevé, sexe féminin, existence de co-morbidités, diabète, infections urinaires récurrentes, sondage urinaire, chirurgie gynécologique.

Une stratégie de dépistage ne peut être systématique : elle ne peut s'entendre que dans des situations précises, dans des services à haut risque hébergeant des patients eux-mêmes à haut risque de développer une infection en cas de colonisation à BMR et tout particulièrement à entérobactéries BLSE.

En dehors des établissements de santé (institutions ; +/- domicile), plusieurs études sont à promouvoir pour mieux y appréhender la problématique *E. coli* BLSE et travailler à la rédaction de recommandations sous forme de fiche technique faisant référence aux documents existants, en particulier aux « recommandations pour la prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact » (95).

Les EHPAD et USLD sont un réservoir potentiel très important de *E. coli* BLSE. Les sujets âgés à risque vivant en collectivité (USLD pour les établissements de santé et EHPAD ou foyer logement pour le secteur médico-social) sont entre 700 000 et 1 200 000 ; 30 à 50 % des résidents sont, ont été ou seront concernés par une bactériurie majoritairement due à *E. coli* : le taux de BLSE y reste à préciser. De même, le portage digestif de *E. coli* BLSE chez ces résidents reste à explorer ; il pourrait concerner 40 % d'entre eux selon certaines études (96).

La prévalence des colonisations à entérobactéries BLSE chez les patients d'EHPAD lors de leur transfert en médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) pourrait être évaluée par une étude simple par dépistage systématique à l'entrée, sans mise en place systématique de mesures de prise en charge contraignantes dans l'attente du résultat de chaque dépistage. Au vu des

résultats d'une telle étude, et si les taux de colonisation apparaissent importants (par exemple supérieurs à 10 %), il pourrait être proposé de mettre en place certaines mesures pour l'accueil de patients d'EHPAD en MCO (chambre seule, précautions complémentaires dans l'attente de disposer des résultats d'un dépistage) et de compléter l'étude pour chercher à identifier d'autres facteurs de risque [ex. : recherche d'une corrélation entre colonisation et densité de soins - en EHPAD ou ailleurs - entre colonisation et dépendance...] pouvant permettre secondairement de restreindre la taille de la population à laquelle seraient systématiquement proposés dépistage et prise en charge adaptée.

La problématique des *E. coli* BLSE en EHPAD semble donc particulièrement importante à analyser. Et il conviendra de répondre à certaines questions spécifiques en cours et hors épidémie de *E. coli* BLSE :

- place des précautions « standard » ?
- nécessité ou non de mettre en place des précautions complémentaires, si oui, quand, et lesquelles ... ?
- nécessité de suivi des résidents connus comme porteurs (97).

Ces recommandations ont été mises en forme dans des fiches techniques centrées sur la gestion des selles, des urines, des draps, des vêtements, de l'environnement souillé, ... fiches techniques destinées à compléter le document « Prévention de la transmission croisée » (cf. fiche du CClin Paris Nord « gestion des excréta dans les établissements de santé et médico-sociaux » présentée en annexe).

Le problème du retour à domicile d'un patient infecté ou colonisé par *E. coli* BLSE nécessite également une approche spécifique – pour répondre aux questions de l'entourage, de la famille, des professionnels amenés à intervenir au domicile du patient. Par exemple, quelle est la place des PHA par rapport au lavage simple des mains à l'eau et au savon doux ? Ceux-ci sont de plus en plus facilement accessibles, en pharmacie, en grande distribution. Des recommandations sur leur usage, à destination du grand public, sont sans doute à prévoir. Des fiches techniques sont aussi attendues pour répondre aux interrogations relatives à la gestion du linge, des déchets, de l'environnement, etc.

Le dernier point abordé concerne les femmes enceintes et les nouveau-nés.

Dans les maternités, il a pu être montré que les souches isolées chez la mère et enfant étaient souvent clonales tandis que les souches identifiées chez plusieurs mères étaient le plus souvent diverses. Néanmoins, des phénomènes épidémiques peuvent exister.

La population des femmes enceintes est une population jeune, ayant eu peu de contacts antérieurs avec le système de soins ; pour cette raison, connaître la prévalence d'un éventuel portage d'*E. coli* BLSE de type CTX-M dans une telle population est en soit très intéressant. Néanmoins, cette population jeune, lorsqu'elle a eu des antibiotiques, a essentiellement reçu des fluoroquinolones pour des infections urinaires ; en cela, cette population apparaît particulièrement intéressante à surveiller. Pour une population jeune sans antécédent d'hospitalisation (militaires), le taux de portage a été évalué aux alentours de 0,2 %. La recherche de *E. coli* BLSE CTX-M entre la 34^e et la 37^e semaine chez la femme enceinte a déjà été réalisée en France sur quelques centres (E. Bingen) et a montré que le taux de *E. coli* BLSE CTX-M isolés des prélèvements vaginaux est passé de 0 à 3,5 % ces dernières années. Une enquête à partir des laboratoires hospitaliers réalisée dans le Grand Ouest de la France a montré que les infections à *E. coli* BLSE de type CTX-M restent exceptionnelles chez les femmes enceintes, mais il a été observé une augmentation du nombre des colonisations entre 2007 et 2008.

Chez la femme enceinte et au regard des recommandations nationales sur la prise en charge du risque bactérien pendant la grossesse (<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Antenatalprevention.pdf>), les circonstances de découverte de *E. coli* BLSE de type CTX-M sont les suivantes :

En ville ou en consultation externe :

- dans l'urine, lors du dépistage par ECBU de la bactériurie asymptomatique, ou lors de la documentation microbiologique d'une infection urinaire basse. Lors de l'isolement d'une entérobactérie BLSE (+), le traitement devra prendre en compte les éventuelles résistances associées et l'état de grossesse.
- dans la flore vaginale (prélèvement vaginal), la découverte fortuite d'un portage de *E. coli* BLSE de type CTX-M peut survenir lors du dépistage ciblé des vaginoses bactériennes recommandé au 1^{er} trimestre, ou pour documenter une pathologie vulvovaginale (mycose, vaginose et infection à *T. vaginalis*). Dans ces circonstances et en l'absence de facteurs de risque (rupture prématurée des membranes - RPM), menace d'accouchement prématuré (MAP), il est recommandé actuellement de traiter la pathologie initiale mais de ne pas tenter de «traiter » le portage de bactérie à risque materno-fœtal ou néonatal associé, quelque soit sa nature, par une antibiothérapie par voie générale d'autant que cette attitude s'est révélée peu efficace et génératrice de résistance. La présence dans la flore vaginale de d'*E. coli* BLSE de type CTX-M dans ces circonstances doit-elle modifier cette attitude ? Compte tenu, d'une part, de la faible prévalence actuelle de ce portage et, d'autre part, de l'absence de données précises sur d'éventuelles conséquences materno-fœtales et néonatales spécifiques à ces clones bactériens, il n'y a pas d'argument dans l'immédiat pour positionner à part ce type de portage.

A la maternité, dans les heures qui suivent une hospitalisation :

- lors de la recherche d'un portage de bactéries à haut risque infectieux dans la flore vaginale lors de RPM. Le traitement antibiotique prophylactique initial systématique n'est recommandé actuellement qu'en cas de RPM avant 34 semaines et éventuellement entre 34 et 37 semaines selon le contexte obstétrical (amoxicilline ou céphalosporine si argument microbiologiques ou anamnestiques) car à partir de 37 semaines, le déclenchement du travail est recommandé. Un portage *E. coli* BLSE (+) devra faire réadapter l'antibioprophylaxie.
- dans les urines (+/- hémocultures) lors de la pyélonéphrite gravidique. Le traitement d'attaque recommandé fait appel à l'association C3G + aminosides et est réadapté à 48 heures.
- dans l'endocol (+/- hémocultures) lors des chorioamniotites, urgence obstétricale. Le traitement de la chorioamniotite est le plus souvent probabiliste (amoxicilline et/ou C3G sont recommandés selon la gravité du tableau clinique et les circonstances de survenue). Dans cette pathologie, la mise en évidence de *E. coli* BLSE (+) dans un prélèvement vaginal réalisé préalablement (par exemple pour RPM +/-MAP) permettrait d'adapter d'emblée le traitement.

En conséquence, dans la population des femmes enceintes, de nombreuses questions sont soulevées par le fait que l'on isole maintenant dans l'urine et dans la flore vaginale des souches de *E. coli* BLSE de type CTX-M de façon moins exceptionnelle :

- Quels facteurs de risque (antibiothérapie avant et pendant la grossesse, voyages, origine géographique, alimentation...)?
- Quelles conséquences potentielles d'une telle colonisation ?

- Quel est le risque maternel lors de la rupture prématurée des membranes et de l'accouchement prématuré et quel impact sur l'antibioprophylaxie prescrite dans ces circonstances ?
- Quel risque de chorioamniotite et impact sur le traitement de cette urgence obstétricale ?
- Quel risque infectieux pour le nouveau-né et difficultés de prise en charge du fait de la résistance de la bactérie en cas d'infection néonatale ?
- Quel impact sur la colonisation naturelle de la flore digestive du nouveau-né : déséquilibre de la flore et potentiellement effets néfastes et durables pour l'enfant ?

Pour aider à répondre à ces questions et devant la pauvreté des données, il y a nécessité de disposer de données complémentaires. Il pourrait être envisagé :

- que soient documentées la prévalence du portage (vaginal +/- rectal ?) de *E coli* BLSE de type CTX-M chez les femmes arrivant en maternité pour accoucher et les conséquences obstétricales et pédiatriques d'un tel portage. Le fait qu'il s'agisse d'une population « captive » devrait faciliter l'organisation de telles études ;
- que soit suivie la prévalence des *E coli* BLSE de type CTX-M mise en évidence dans les urines pendant la grossesse ;
- que soit mis en place un système de vigilance qui permette un suivi de la prévalence des *E coli* BLSE CTX-M dans la flore vaginale des femmes enceintes afin de juger régulièrement de l'évolution du phénomène. Ce système de vigilance pourrait utiliser le prélèvement vaginal recommandé pour le dépistage du streptocoque du groupe B réalisé entre la 34^e et la 37^e semaine d'aménorrhée. Les limites de cette proposition tiennent au fait que les prélèvements vaginaux ne sont pas les meilleurs examens pour rechercher un portage d'entérobactéries BLSE. Un écouvillonnage rectal associé serait plus intéressant. La comparaison des résultats des deux prélèvements permettrait en outre de juger des capacités d'adaptation des *E coli* BLSE de type CTX-M, souvent du groupe ECORB2, au milieu vaginal chez les femmes ayant un portage rectal.

En amont de telles études, il conviendra de réfléchir à l'attitude à proposer lorsqu'une femme enceinte acceptant de participer est diagnostiquée comme « porteuse », en définissant bien les modalités de surveillance ou de prise en charge de ce portage spécifique en fonction des différentes circonstances obstétricales rencontrées. En effet, il faudra éviter la prescription abusive d'antibiotiques tout en assurant la sécurité de la patiente et de son nouveau-né.

Concernant la problématique des nouveau-nés, les cas d'infections restent exceptionnels, bien que le nombre de colonisations mis en évidence soit croissant. Il semble s'agir d'un problème de transmission croisée, post-natale, au sein des maternités. Aujourd'hui, tout est fait dans ces établissements via les soins de développement pour favoriser la relation mère-enfant. Ceci peut faciliter la transmission croisée de certaines bactéries et augmenter le risque de transmission féco-orale. L'accompagnement des parents pour le respect des mesures d'hygiène est donc à développer.

Partant de l'analyse des prélèvements vaginaux, le taux de colonisation à *E coli* des femmes enceintes est de 10 à 12 % en France. Cette colonisation toucherait 50 % des nouveau-nés de mères colonisées, soit environ 5 % du nombre total de naissances (840 000 par an). Le nombre de nouveau-nés colonisés par un *E coli* BLSE reste inconnu mais, mais chez

les nouveau-nés colonisés à la naissance, le risque de développer une infection précoce ne semble pas différent de celui observé lors de colonisation par d'autres *E coli*.

Chez le nouveau-né, l'incidence des infections materno-fœtales à *E coli*, tous profils de sensibilité aux antibiotiques confondus, est de 2 à 4 pour 1 000 naissances, plus élevée chez le prématuré. En cas de suspicion d'infection à *E coli* BLSE, l'utilisation de carbapénèmes (hors AMM avant 3 mois) doit être envisagée, en particulier en fonction de l'épidémiologie locale. Une surveillance de ces infections à l'échelon régional ou national est indispensable.

TRAITEMENT DES INFECTIONS - PRISE EN CHARGE DES COLONISATIONS - BON USAGE/MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES

Préambule

Les infections humaines à *E. coli*, que la souche produise ou non une BLSE, concernent essentiellement l'appareil urinaire, avec des tableaux très divers de la banale cystite simple pouvant disparaître en l'absence de toute antibiothérapie à l'uro-sepsis engageant le pronostic vital. *E. coli* est aussi responsable d'autres tableaux cliniques, notamment d'infections intra-abdominales et d'infections néonatales.

Dans tous les cas, le réservoir de ces infections à *E. coli* est digestif, avec un risque aggravé parfaitement documenté de souche résistante, notamment par production de BLSE, en cas d'antibiothérapie préalable ayant modifié cet écosystème.

La réflexion sur antibiotiques et *E. coli* BLSE comporte donc plusieurs volets :

- Quelle prévention pour limiter au maximum le risque de portage digestif de *E. coli* BLSE pouvant être secondairement responsable d'infection ?
- Quelle antibiothérapie probabiliste proposer devant une infection PRESUMEE à *E. coli*, et à partir de quel niveau de prévalence faut-il intégrer le risque BLSE ?
- Quelle antibiothérapie curative proposer devant une infection DOCUMENTEE à *E. coli* BLSE ?
- Quelle stratégie de traitement face à une colonisation digestive à *E. coli* BLSE ?

1 - Quelle prévention pour limiter au maximum le risque de portage digestif de *E. coli* BLSE pouvant être secondairement responsable d'infection ? Réflexion quant au bon usage des antibiotiques

L'émergence et la diffusion des *E. coli* BLSE sont favorisées par les antibiothérapies. **La résistance bactérienne est le principal effet indésirable des antibiotiques au niveau individuel et au niveau collectif !** Aussi, afin de réduire la pression de sélection due à l'**antibiothérapie**, il convient de progresser dans le « bon usage » des antibiotiques, en évoluant vers un usage « raisonné » ou plus clairement vers un « **moindre usage** ». **Il convient de préciser et de faire connaître les situations justifiant d'une non-prescription d'antibiotique.** Ces situations doivent être précisées en ce qui concerne la sphère urinaire, les atteintes intra-abdominales mais il convient d'aller au-delà, en reconsidérant aussi, en particulier, toutes les atteintes du tractus respiratoire haut ou bas ((bronchites, sinusites, otites, exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive...)).

Il convient d'inviter les agences et les sociétés savantes à se saisir de cette problématique, et de préciser, lors d'une conférence de consensus ou sous forme de recommandations pour la pratique clinique, ces situations justifiant d'une non-prescription d'antibiotiques – il faudra ensuite s'assurer de la diffusion de ces recommandations et de leur appropriation par les cliniciens prescripteurs.

Chaque gramme d'antibiotique prescrit, chaque gramme d'antibiotique consommé, induit une pression de sélection sur les bactéries de la sphère digestive et concourt à l'émergence, à la concentration et à la diffusion de bactéries résistantes. Il est établi que plus on prescrit d'antibiotiques et/ou plus on prescrit longtemps un antibiotique et plus on exerce un impact délétère sur la flore, Pour autant, il est difficile, sur la base des données de la littérature,

d'établir une hiérarchie précise des molécules antibiotiques les plus à risque vis-à-vis du risque de portage intestinal de *E. coli* BLSE ; les prescriptions de C3G et de fluoroquinolones apparaissent tout particulièrement concernées, en ville comme à l'hôpital ; à l'inverse, les molécules à spectre étroit (pénicillines V et M,...) sont présumées à moindre risque de sélection par rapport à des molécules à spectre plus large (autres pénicillines,...).

Un moindre usage des antibiotiques est possible et a déjà été montré dans le cadre de la prise en charge des infections respiratoires en ville en France, suite à la campagne de l'assurance maladie « *les antibiotiques c'est pas automatique* ». Mais l'émergence et la diffusion des *E. coli* BLSE démontrent les limites du plan actuel. Il convient donc désormais d'aller plus loin, au-delà de la seule sphère respiratoire, dans toutes les situations où des antibiotiques sont aujourd'hui utilisés. La réflexion doit porter à la fois sur l'indication d'une antibiothérapie en précisant clairement les situations dans lesquelles la non-prescription est recommandée, et, lorsqu'une indication d'antibiothérapie est retenue, il convient de préciser le spectre optimum de celle-ci et sa durée.

Des dogmes pourraient tomber, telle l'antibiothérapie systématique des cystites simples donnant lieu à consultation médicale. Ainsi, une récente étude menée en Angleterre a comparé différentes stratégies de prise en charge des cystites simples : la consommation antibiotique était plus faible lorsque le traitement était guidé par une bandelette urinaire (80 % d'exposition antibiothérapie effective) ou lorsqu'il était demandé aux patientes d'essayer de s'en tenir à un traitement symptomatique (77 % d'exposition) comparativement à un traitement systématique (97 % d'exposition) ou guidé par un score clinique de sévérité des symptômes (90 % d'exposition) ; les durées des symptômes n'étaient pas différentes entre les stratégies (98) ; la stratégie de l'antibiothérapie différée à l'initiative du sujet était jugée positivement par 10 patientes parmi 13 ayant participé à un questionnaire d'évaluation spécifique (99). Depuis 1991, la recommandation française est de traiter les cystites simples sur la base d'un résultat positif de la bandelette urinaire (100) ; cependant des études récentes ont montré que cette pratique est très inconstante en routine ; une des difficultés résultant, peut-être, du non-remboursement de la bandelette. Développer l'usage de la bandelette urinaire conformément aux recommandations pourrait être un premier pas pragmatique dans la limitation de l'antibiothérapie pour symptomatologie de cystite.

Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, retenir le spectre le moins "sélectionnant" possible est conceptuellement intéressant. La réflexion est très large, englobant l'ensemble des prescriptions puisque, quel que soit l'organe ciblé, l'antibiothérapie peut modifier la flore digestive (y compris pour les schémas administrés par voie parentérale pour toutes les molécules à sécrétion digestive). Or, notamment pour des raisons de biodisponibilité, les recommandations françaises actuelles font une large place aux pénicillines A comparativement aux pénicillines V et M, y compris pour cibler des infections n'impliquant pas des infections à bactéries à Gram négatif : antibiothérapie par amoxicilline des angines à streptocoques (selon les données d'un TDR), des érysipèles, des pneumopathies présumées à pneumocoques... D'autres pays ont retenu des stratégies différentes, avec par exemple une bien plus large utilisation des pénicillines V et M et des macrolides dans des pays d'Europe du Nord connaissant une moindre prévalence globale de l'antibiorésistance. Il y a là sans doute un important champ de recherche et d'évaluation.

2 - Quelle antibiothérapie probabiliste proposer devant une infection PRESUMEE à *E. coli*, et à partir de quel niveau de prévalence faut-il intégrer le risque BLSE ?

Les dernières données françaises publiées (101) sont en faveur d'une prévalence de l'ordre désormais de 2 % de souches communautaires de *E. coli* résistantes aux C3G : parmi 1 636 souches urinaires de *E. coli* collectées de novembre 2007 à octobre 2008 par trois

laboratoires privés normands, 34 (2,1 %) étaient rendus intermédiaires ou résistances aux C3G, dont 21 (1,3 %) par production de BLSE (20 CTX-M).

Par ailleurs, les résultats EARSS 2009 relatifs aux bactériémies d'identification hospitalières laissent apparaître un taux de plus de 5 % de souches BLSE parmi les *E. coli* impliqués dans ces infections.

Les *E. coli* BLSE communautaires sont caractérisés par une multirésistance très fréquente, touchant le cotrimoxazole (70 %), les fluoroquinolones (70 %) et, dans une moindre mesure, les aminosides (amikacine : 20-30 % ; gentamicine : 40-50 %, tobramycine 50-60 %) ; par contre, ces souches restent très sensibles à la fosfomycine et aux furanes (moins de 5 % de résistance).

En ce qui concerne les infections intra-abdominales qui peuvent être dues à *E. coli* BLSE, les recommandations existant en France sont maintenant anciennes (2000-2002) et doivent impérativement être reconsidérées à cours terme. Il en est de même pour les recommandations relatives aux infections néonatales où *E. coli* représente le second germe en termes de fréquence (en dehors des infections urinaires).

Une réflexion quant à la conduite à tenir face aux infections urinaires est détaillée ci-après.

En antibiothérapie probabiliste, il faut tenir compte de la probabilité que l'infection soit bien à *E. coli*, puis qu'il s'agisse d'une souche BLSE, et enfin que l'isolat connaisse d'éventuelles résistances associées. Ainsi, la probabilité qu'une pyélonéphrite soit finalement due à une souche *E. coli* BLSE résistante aux aminosides est actuellement de 0,8 % : 0,80 (risque que l'infection soit due à *E. coli*) x 0,02 (probabilité que *E. coli* soit BLSE) x 0,50 (probabilité que *E. coli* soit de plus résistant aux aminosides).

Il faut aussi apprécier la perte de chance générée par une abstention antibiotique initiale ou un choix probabiliste inadapté.

Ainsi la présence d'un *E. coli* BLSE ne suscite pas de difficulté particulière dans la majorité des situations cliniques représentées par les colonisations urinaires et les infections urinaires non parenchymateuses :

- les colonisations urinaires (ou bactériuries asymptomatiques) relèvent de l'abstention antibiotique, sauf dans de rares situations (grossesse, chirurgie programmée...) pour lesquelles le traitement est d'emblée guidé par l'antibiogramme (cf. infra) ;
- les cystites simples ont pour traitement de 1^{ère} intention la fosfomycine-trométamol, molécule restant actuellement très active sur les *E. coli* BLSE ; combien même un échec surviendrait, celui-ci serait sans conséquence ;
- les cystites compliquées doivent faire l'objet, chaque fois que possible, d'une antibiothérapie d'emblée documentée (cf. infra).

Le retard à la mise en route d'un traitement adapté est une perte de chance pour les pyélonéphrites et les prostatites.

Les recommandations de bonnes pratiques (RBP) édictées par l'Afssaps en 2007 pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'enfant ont retenu une C3G (parentérale) en traitement probabiliste de référence des pyélonéphrites ; les RBP de 2008 relatives à la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte, ont retenu une C3G (parentérale) ou une fluoroquinolone (*per os* ou parentérale) en traitement probabiliste de référence des pyélonéphrites et prostatites, compte tenu d'une balance

bénéfice-sécurité d'emploi satisfaisante tant à l'échelon individuel que collectif ; à cette époque, le taux de BLSE parmi les souches communautaires de *E. coli* était de 1 %. Ces RBP prévoient l'ajout d'un aminoside pour les formes les plus sévères : sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, nouveau-nés et nourrissons de moins de trois mois,... ; cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas de *E. coli* BLSE, les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas, tandis que plusieurs séries de la littérature font la preuve de l'efficacité d'une monothérapie par aminoside dans le traitement des infections urinaires à bactérie sensible. Ainsi aujourd'hui, à 2 % de *E. coli* communautaires producteurs de BLSE, il semble raisonnable de s'en tenir à ces mêmes recommandations : C3G ou, chez l'adulte ou l'adolescent pubère, fluoroquinolones en traitement probabiliste des pyélonéphrites et prostatites, avec ajout d'un aminoside pour les seules formes sévères : gentamicine ou amikacine par voie intraveineuse en une perfusion quotidienne de 30 minutes, pour une durée de 3 à 5 jours.

A terme, si l'endémie des *E. coli* BLSE se majorait en France, le référentiel pyélonéphrite/prostatite pourrait évoluer essentiellement dans deux directions :

- ajout systématique d'un aminoside jusqu'à réception de l'antibiogramme ; ces antibiotiques ont l'avantage d'être disponibles en ville ; par contre, il conviendra alors de gérer leurs néphro et oto-toxicités potentielles, ce qui peut s'avérer complexe en ville (perfusion IV de trente minutes, nécessité de dosages plasmatiques en cas de traitements prolongés, ...);
- substitution de la C3G ou de la fluoroquinolone par un carbapénème ; une telle évolution vers une prescription probabiliste large de carbapénèmes exposerait cependant à un risque écologique majeur : faire émerger, y compris en ville, de nouveaux mécanismes de résistance vis-à-vis d'un des derniers « remparts » disponibles ; en outre elle peut poser des problèmes pratiques en ville relatifs à l'administration de ces antibiotiques injectables.

A quel terme, faudra-il envisager de revoir les actuelles recommandations ?

Pour toutes les recommandations thérapeutiques abordant les infections potentiellement dues à *E. coli*, il serait intéressant de dégager idéalement des facteurs de risque individuels d'acquisition de telles souches afin de retarder au maximum l'abandon des stratégies actuelles et l'évolution potentielle vers un recours large aux carbapénèmes, compte tenu des risques écologiques associés. Pour l'heure, on ne peut qu'indiquer la nécessité de suivre l'évolution des taux de résistance et la cinétique de cette évolution afin d'apprécier le moment optimal pour une telle révision.

3 - Quelle antibiothérapie curative proposer devant une infection DOCUMENTEE à *E. coli* BLSE ?

Le traitement des infections sévères à *E. coli* BLSE pose problème, du fait de la multirésistance fréquente. On observe une mortalité aggravée en cas de schéma inadéquat. En pratique, ceci concerne essentiellement les IU parenchymateuses (PNA, prostatites), les infections intra-abdominales, *a fortiori* en cas de sepsis sévère associé.

Une récente revue de la littérature disponible dans « The Lancet Infectious Diseases » (63) rappelle la pauvreté des données cliniques dans ce domaine (absence d'essai randomisé, petites séries rapportées, aux résultats parfois divergents).

La **résistance *in vitro* aux C3G** se traduit cliniquement, avec une sur-incidence d'échecs lors de traitement par céfotaxime, ceftriaxome, ou ceftazidime (102-104).

Pour l'heure, les C3G ne doivent pas être utilisées², les carbapénèmes représentent le traitement de référence, les alternatives sont peu nombreuses et mal validées.

- Concernant les **carbapénèmes**, il convient de préciser qu'elles ne sont pas interchangeables et qu'il existe des souches ertapénème-résistantes et imipénème-sensibles.

Dans la perspective d'une infection parenchymateuse à prendre en charge en ville, différents problèmes se posent :

- l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « fausse bonne solution » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif). C'est donc un traitement à n'envisager qu'avec précaution, en évaluant au cas par cas le rapport sécurité d'emploi-bénéfice attendu ;

- il s'agit uniquement de produits d'administration parentérale, à prescription hospitalière ;

- à ce jour, un seul produit peut être administré toutes les 24 heures (ertapénème), mais celui-ci ne dispose pas d'AMM en Europe pour les infections urinaires (contrairement aux Etats-Unis).

- **Eléments de réflexion sur les éventuelles molécules utilisables dans la prise en charge des infections à *E.coli* BLSE**

Aujourd'hui, il convient d'engager une réflexion sur les molécules qui pourraient être utilisées dans la prise en charge des infections à *E coli* BLSE, tout en sachant d'ores et déjà qu'aucune des propositions ne peut être idéale.

Il ne s'agit pas de recommandations ou de stratégies thérapeutiques aujourd'hui validées, mais d'axes de recherche qui pourraient constituer des pistes d'études (94).

a/ Fosfomycine-trométamol et nitrofurantoïne (molécules réservées aux infections peu sévères)

Les isolats français actuels restent le plus souvent sensibles à la fosfomycine ainsi qu'à la nitrofurantoïne. Avec ces deux molécules, les taux d'éradication attendus sont aujourd'hui aussi bons vis-à-vis des entérobactéries BLSE que des *E. coli* non producteurs de BLSE. Ainsi, parmi 28 patientes souffrant de cystites à EBLSE traitées par une dose unique de 3 g de fosfomycine-trométamol, 26 (93 %) furent guéries (106). Mais ceci n'exclut pas quelques échecs comme déjà rapporté.

Rappelons que si les furanes sont indiquées d'après les RBP aussi bien pour les cystites simples (en traitement de 2^e intention) que compliquées (en 1^{ère} intention), la fosfomycine-trométamol n'est indiquée que dans les cystites simples (en 1^{ère} intention et désormais sans restriction d'âge chez la femme de plus de 65 ans sans comorbidité).

Des schémas longs de fosfomycine-trométamol dans le traitement des cystites compliquées à entérobactéries BLSE pourraient être étudiés afin de trouver une alternative aux furanes et d'épargner les traitements des infections urinaires parenchymateuses par carbapénèmes et aminosides(93).

² Même si certains experts (105) s'interrogent sur l'opportunité de considérer sensibles des isolats exprimant une BLSE mais présentant des CMI pour les C3G relativement faibles (< = 1).

Une série de 52 cas colligés en Turquie met en évidence l'efficacité d'une administration pluri-quotidienne de fosfomycine-trométamol (3 g/j pendant 3 j) dans le traitement de cystites compliquées à entérobactéries BLSE, avec des taux d'éradication clinique et biologique respectivement de 94 % (49/52) et 79 % (41/52) (107).

Ainsi, des schémas d'administration plus longs de fosfomycine-trométamol seraient susceptibles d'apporter de meilleurs taux d'éradication, le profil de sécurité d'emploi de la molécule permettant en outre de l'envisager.

Cependant, l'augmentation de la résistance à la fosfomycine parallèle à l'accroissement de la consommation a été décrite dans certains pays (108), notamment aux Etats-Unis avec, parmi 46 isolats communautaires d'entérobactéries BLSE, 9 % de résistance à la fosfomycine (malgré un usage très limité du produit dans ce pays) et 25 % de résistance aux furanes (109) ; d'où l'importance de poursuivre très attentivement la surveillance des résistances croisées en France.

b/ Céphamycines (céfoxitine)

Un risque de résistance par "impermeabilité" a été décrit très tôt chez certaines entérobactéries BLSE, en particulier chez *K. pneumoniae* productrice de TEM ou SHV (110) mais est plus rare chez *E. coli* ; pour autant, très peu d'utilisations en clinique ont été rapportées pour les entérobactéries BLSE.

c/ Témocilline

Les études menées *in vitro* montrent plus de 90 % des entérobactéries BLSE sensibles à la témocilline (111-113).

d/ Associations céphalosporine(s) (voire monobactames ou mécillinam) + inhibiteur de bêta-lactamases

Ces associations ont un intérêt potentiel.

L'inhibiteur de bêta-lactamases le plus efficace est l'acide clavulanique, mais il n'a bénéficié d'une AMM en France qu'en association à l'amoxicilline ou à la ticarcilline.

L'inhibiteur ayant bénéficié d'une AMM en France, sans association à un antibiotique, est le sulbactam. Si cette particularité peut offrir un avantage, la faible efficacité du sulbactam présente un plus large inconvénient.

L'association ceftriaxone + sulbactam a déjà fait l'objet d'études cliniques.

Les pistes qui semblent devoir être explorées en France sont celles de l'association d'une C3G, et tout particulièrement la ceftazidime avec l'acide clavulanique (quitte à utiliser l'association amoxicilline + acide clavulanique pour disposer d'acide clavulanique). L'association céfopérazone-sulbactam (Sulperazon®) est actuellement en cours d'investigation aux Etats-Unis et en Asie - Sanford 2010). De même, les associations ceftriaxone + sulbactam et céfépime + tazobactam sont disponibles ou en cours d'investigation en Inde et il sera intéressant de connaître leur efficacité dans le traitement d'infection à *E. coli* BLSE.

L'intérêt des associations céphamycine(s) + inhibiteur de bêta-lactamases doit être évalué, les céphamycines ayant une activité intrinsèque supérieure aux C3G.

Les associations monobactames + inhibiteur de bêta-lactamases seraient à étudier car de telles associations (a) présenteraient une alternative pour les patients allergiques aux carbapénèmes ; (b) exerceraient une pression de sélection plus faible que celle observée avec les carbapénèmes.

e/ Association pipéracilline + tazobactam

L'intérêt de l'association pipéracilline + tazobactam est à préciser. Si des études ont montré que l'utilisation de cette association dans les infections urinaires non compliquées conduisait au succès thérapeutique même en présence de *E. coli* BLSE, des cas d'échecs ont secondairement été rapportés (108).

f/ Tigécycline

La tigécycline est active *in vitro* vis-à-vis de ces souches (115); si elle a obtenu l'AMM dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, les données restent limitées chez les patients les plus sévères (avec bactériémie, co-morbidité ou score pronostique sévère) ; aucune AMM n'a été octroyée dans le traitement des infections urinaires ; si l'excrétion rénale est minoritaire, quelques succès cliniques ont été rapportés dans le traitement d'uro-sepsis à BLSE (116).

g/ Colimycine

L'utilisation de la colimycine doit préférentiellement être réservée au traitement des infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (en particulier les bactéries sécrétrices de carbapénémases) et étant uniquement sensibles à la colimycine. De plus son maniement est très complexe : prescription hospitalière, interrogation sur les posologies optimales, toxicité potentielle...

4 - Quelle stratégie de traitement face à une colonisation digestive à *E. coli* BLSE ?

Aucun élément ne plaide aujourd'hui en faveur de la mise en place d'une décolonisation systématique des personnes porteuses de *E. coli* BLSE.

L'intérêt de la mise en place d'une politique de décolonisation des patients porteurs dans des services à risque et/ou en cas d'épidémie reste discuté.

La mise en place d'études de recherche clinique dans le domaine doit être encouragée.

ANNEXES

Tableau 1 : Evolution de l'incidence des EBLSE pour 1 000 JH de 2004 à 2008 – Analyse restreinte aux établissements ayant participé à la surveillance BMR-Raisin chacune des cinq années (n=274). Stratification par type de service.

Etablissement	Incidence EBLSE pour 1 000 JH					Evolution
	2004	2005	2006	2007	2008	p*
MCO (psy compris)	0,19	0,23	0,22	0,33	0,40	<10-3
Dont réanimation	0,79	0,81	0,83	1,11	1,35	<10-3
SSR-SLD	0,12	0,12	0,12	0,15	0,17	0,22
Tous	0,17	0,18	0,18	0,26	0,32	<10-3

* test de régression de Poisson.

Tableau 2 : Evolution de l'incidence des EBLSE pour 1 000 JH de 2004 à 2008 – Analyse restreinte aux établissements ayant participé à la surveillance BMR-Raisin chacune des cinq années (n=302). Stratification par inter-région.

Région	Nombre d'établissements	Incidence EBLSE pour 1 000 JH					Evolution
		2004	2005	2006	2007	2008	p*
Cclin Nord							
Hors AP-HP	66	0,19	0,21	0,20	0,29	0,33	<10-3
AP-HP	29	0,25	0,31	0,31	0,48	0,53	<10-3
Cclin Est	46	0,05	0,07	0,08	0,11	0,18	<10-3
Cclin Ouest	46	0,05	0,06	0,06	0,10	0,14	<10-3
Cclin Sud-Est	87	0,27	0,24	0,24	0,29	0,36	0,52
Cclin Sud-Ouest	28	Nd	0,18	0,23	0,25	0,27	0,33***
Total	302	0,17**	0,18	0,19	0,26	0,31	<10-3

Nd : non disponible

* Test de régression de Poisson.

** En 2004 l'incidence totale est calculée sur tous les établissements moins ceux du CCLIN Sud-Ouest, soit 274 établissements.

*** **Années 2005-2008**

Remarque : la cohorte des 274 établissements (Cclin Sud-Ouest non inclus) donne une incidence / 1 000 JH de 0,17 en 2004, 0,18 en 2005, 0,18 en 2006, 0,26 en 2007 et 0,32 en 2008 (p=0,04).

Tableau 3 : Evolution des incidences/1 000 JH des EBLSE par espèce de 2002 à 2008.

Espèce	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<i>E. coli</i>	0,02	0,04	0,04	0,06	0,07	0,11	0,16
<i>K. pneumoniae</i>	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04
<i>E. cloacae</i>	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03
<i>E. aerogenes</i>	0,04	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02

Tableau 4 : Evolution des incidences/1 000 JH de E. coli BLSE de 2002 à 2008 (Raisin). Stratification par inter-région.

Région	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
CCLIN Nord							
Hors AP-HP	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,14	0,19
AP-HP	0,11	0,12	0,14	0,18	0,16	0,24	0,28
CCLIN Est	0,01	0,02	0,02	0,03	0,05	0,08	0,13
CCLIN Ouest	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04	0,05	0,08
CCLIN Sud-Est	0,02	0,02	0,05	0,05	0,06	0,09	0,16
CCLIN Sud-Ouest	0,03	0,05	Nd	0,05	0,06	0,09	0,18
TOTAL	0,02	0,04	0,04	0,06	0,07	0,11	0,16

Nd : non disponible.

Tableau 5 : Service où se trouve le patient au moment des hémocultures d'où sont isolées les souches de *E. coli* sensibles ou résistantes aux céphalosporines de 3^e génération et de staphylocoques dorés sensibles (SASM) ou résistants à la méticilline (SARM). Données EARSS France 2005-07.

Spécialité	<i>E. coli</i> (n=19 692)			<i>S. aureus</i> (N=12 980)	
	IR CTX	R ampi	S ampi	SARM	SASM
Urgences	19	29	34	13	15
Pédiatrie	<1	2	2	<1	3
Obstétrique	<1	2	2	<1	1
Médecine	28	29	30	37	35
Chirurgie	16	12	11	18	18
Hémato cancéro	9	5	4	3	5
Réanimation	17	13	8	20	18

Tableau 6 : Délai entre le jour d'hospitalisation et le jour où sont prélevées les hémocultures d'où sont isolées les souches de *E. coli* sensibles ou résistantes aux céphalosporines de 3^e génération. Données EARSS France 2005-07.

Délai	<i>E. coli</i> (n=19 692)			<i>S. aureus</i> (n=12 980)	
	IR CTX	R ampi	S ampi	SARM	SASM
1-2 jours	47	61	66	34	44
3-7 jours	12	10	11	15	20
2-3 semaines	18	16	15	22	23
> 3 semaines	23	13	8	29	13

Tableau 7 : Pourcentage de souches résistantes (I+R) aux céphalosporines de 3^e génération parmi les souches de *E. coli* isolées des hémocultures selon le type de service et le délai entre le jour d'hospitalisation et le jour où sont prélevées les hémocultures. Données EARSS France 2002-08.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Urgences	2,1	1,3	1,2	1,4	2	2,6	3,6
Gynéco-obstétrique	0	0	0,8	0,9	0	1,4	3,5
Pédiatrie	0	0	2,1	0	0	2,7	5,8
Médecine	1,3	1,7	1,7	2,3	2,6	3,4	6,2
Chirurgie	1,6	1,3	2,1	3	3,5	4,1	7
Réanimation	2,7	3,6	2,7	3,7	7,1	7,3	9,9
0-1 jour	1,3	1,5	1,1	1,7	2,6	2,7	4
2 à 7 jours	2,2	2,1	1,2	2,8	3,1	4,4	8,2
2^e semaine	1	2,2	2,8	4,6	3,3	5,7	8,6
3^e et 4^e semaines	1,7	4,3	5	6,1	5,2	6,9	10,9
> 1 mois	4,6	2,7	3,5	5,1	8,1	5,9	14,2
TOTAL	1,7	1,8	1,7	2,4	3,1	3,9	5,9

n.b. ~2 500 souches en 2002-03, ~6 000 en 2004-06, ~8 000 en 2007-08.

Tableau 8 : Synthèse des études – part de l'origine communautaire des EBLSE (nombre cas considérés comme communautaires/total des cas), 1997-2006.

Pays Année d'étude	Contexte de l'étude	Communautaire/Nosocomial Résultats	Définition du caractère communautaire	Réf.
France 1997	- Infection urinaire à entérobactéries - Adultes - 15 LABM* privés	- 5 EBLSE/1 031 entérobactéries (0,48 %) - 2/5 cas = communautaires	- LABM privés - Pas d'hospitalisation dans les 6 mois précédents	Goldstein 2000, EJCMID
France 1999	- Infections à EBLSE - 8 LABM* privés - 5 mois	- 39 EBLSE/2 599 entérobactéries (1,5 %) - 5/39 cas (13 %) = communautaires - autres = nosocomiaux car antécédents d'hospitalisation entre 2,5 et 30 mois	- Antécédents d'hospitalisation sur 10 ans	Arpin 2005, JCM
Canada 2000-2002	- Infections à EBLSE - Epidémies communautaires - <i>E. coli</i> BLSE CTX-M-14	- 2 clones épidémiques CTX-M-14 - 62/87 cas EBLSE souches clonales (72 %) = communautaires	- EBLSE isolée dans les 48 premières heures après l'admission - Pas d'hospitalisation dans les 3 mois précédents	Pitout 2005, JCM
Espagne 2001	Etude d'infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE CTX-M-14 sur 10 mois	- 27 <i>E. coli</i> CTX-M-14 - 7/27 cas (26 %) = communautaires	Jamais admis à l'hôpital	Bou 2002, JCM
Grande-Bretagne 2003-2004	- Recueil de souches de <i>E. coli</i> CTX-M sur 15 mois - 42 centres	- 291 <i>E. coli</i> CTX-M - 70/291 cas (24 %) = communautaires (pour certains des contacts hospitaliers récents limités)	- Patients considérés comme communautaires par 12 centres référents - Pas de critères de définition du communautaire	Woodford 2004, JAC
France 2001-2006	Bactériémies <i>E. coli</i> BLSE	- 16 cas consécutifs - 1/16 cas = communautaire - 4/16 cas = liés aux soins - 11/16 cas = nosocomiaux	- délai acquisition - manœuvres invasives	Drioux 2008, EJCMID
France 2004	- Infection à <i>E. coli</i> CTX-M - Etude prospective d'un an	- 65 <i>E. coli</i> CTX-M / 112 <i>E. coli</i> BLSE (58 %) - 22/65 cas <i>E. coli</i> CTX-M (33 %) = communautaires - 3 clones CTX-M-15 : 12/25 cas = communautaires (7 sans antécédent d'hospitalisation)	- EBLSE isolée dans les 48 premières heures après l'admission - Distinction des patients fréquentant souvent les systèmes de soins de ceux n'ayant jamais été hospitalisés	Lavigne 2006, AAC
Espagne 2004-2005	- Infections à <i>E. coli</i> BLSE - Etude prospective d'un an	- Clone épidémique <i>E. coli</i> CTXM-15 - 103 souches / 151 <i>E. coli</i> BLSE - 35 % cas = communautaires - Clone commun à 3 hôpitaux, 8 EHPAD et 1 centre de soins de ville	- EBLSE isolée dans les 48 premières heures - Absence de contact avec établissement de santé dans les 2 semaines précédentes	Oteo 2006, JCM

* LABM : Laboratoire d'analyse de biologie médicale

Tableau 9 : Synthèse des études centrées sur des cas communautaires d'infections ou de portage de *E. coli* BLSE.

Pays Année d'étude	Contexte de l'étude	Cas communautaires	Réf.
Irlande 1998	Etude de la sensibilité aux ATB* de 199 bactéries urinaires de patients communautaires	1 ^{er} cas d'acquisition communautaire d'un <i>E. coli</i> BLSE chez une femme âgée Pas de récente hospitalisation de la patiente	Cormican 1998, DMID
Espagne 2001	Etude d'infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE CTX-M-14 sur 10 mois	27 <i>E. coli</i> CTX-M-14 7 cas communautaires (jamais admis à l'hôpital)	Bou 2002, JCM
Espagne 2003	Etude d'une épidémie de gastro-entérite aiguë chez plus de 100 personnes (camp d'été)	11 patients avec <i>E. coli</i> BLSE CTX-M-9 dans les selles (même clone pour 7 patients)	Prats 2005, EID
Canada 2004	Epidémiologie des infections à <i>E. coli</i> BLSE communautaires et hospitaliers sur 2 ans	157 CTX-M des groupes 1 et 9 (70 %) Infection à <u>début</u> communautaire (71 %)	Pitout 2004, CID
Espagne 2004	Etude cas/témoin sur l'épidémiologie des infections à <i>E. coli</i> BLSE	49 <i>E. coli</i> BLSE CTX-M-9 (64 % des BLSE) communautaires	Rodriguez-Bano 2004, JCM
Grande-Bretagne 2004	Etude de la flore fécale de patients communautaires et hospitaliers	8 <i>E. coli</i> BLSE sur 565 échantillons de selles de patients communautaires → CTX-M-9, CTX-M14, CTX-M-15 et SHV-12	Munday 2004, JAC
Hong Kong 2004	- Infections urinaires à <i>E. coli</i> communautaires femmes adultes - LABM (patient de ville) et hôpitaux privés (48 1ères heures après l'admission) - 7 mois	- 42 BLSE / 600 <i>E. coli</i> - 37 CTX-M-14, 3 CTX-M-15 et 2 CTX-M-3 non clonales	Ho 2007, JAC
France 2006	Epidémiologie des EBLSE communautaires : enquête trans-réseau dans les laboratoires de ville (Onerba)	6 771 entérobactéries isolées d'ECBU de patients vivants à domicile → 48 <i>E. coli</i> BLSE (0,9 %) dont 40 CTX-M : hospitalisation antérieure dans 58 % des cas	Grobost RICAI 2006

* ATB : antibiotiques

Figure 1 : Evolution 2001-2008 de la proportion de souches sensibles aux céphalosporines de 3^e génération parmi les souches de *E. coli* isolées des bactériémies, réseaux d'hôpitaux participant à EARSS (réseaux Réussir, Ile de France et Azay-résistance ; www.onerba.org/)

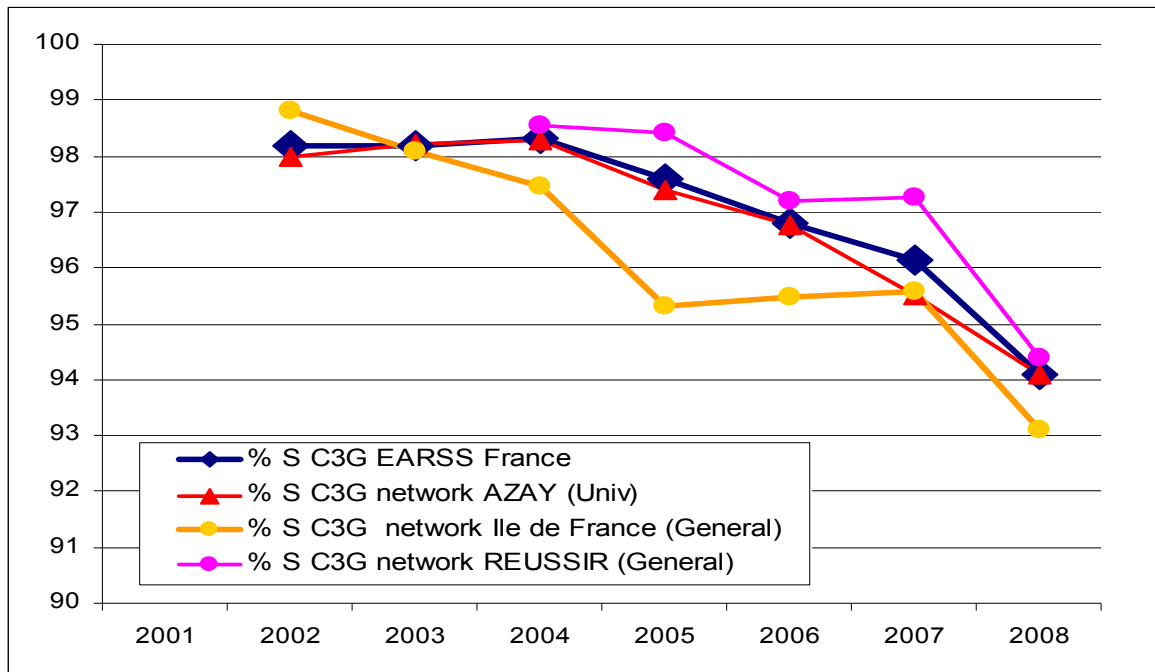


Figure 2 : Proportion (%) de *E. coli* résistant aux céphalosporines de 3^e génération dans les bactériémies en Europe en 2008 (données EARSS, www.earss.rivm.nl)

Proportion of 3rd gen. ceph. resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS

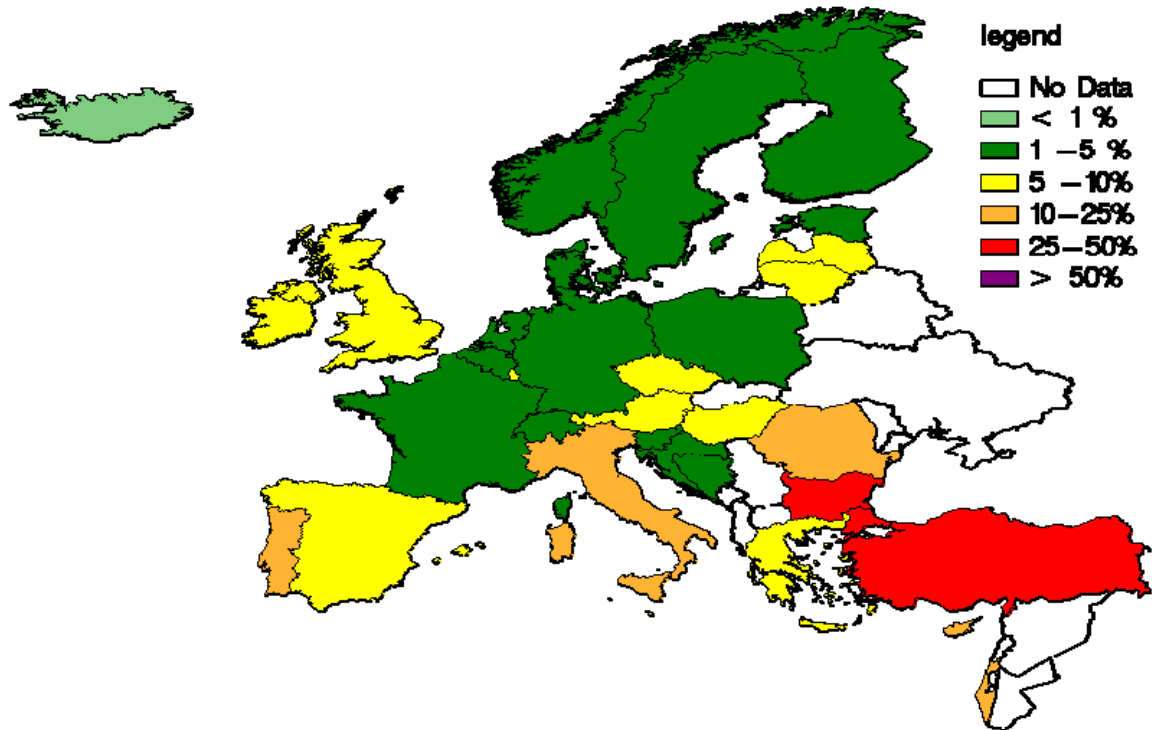


Figure 3 : Evolution 2005-2008 de la proportion de souches sensibles aux céphalosporines de 3^e génération parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées des bactériémies, réseaux d'hôpitaux participant à EARSS (réseaux Réussir, Ile de France et Azay-résistance ; www.onerba.org/)

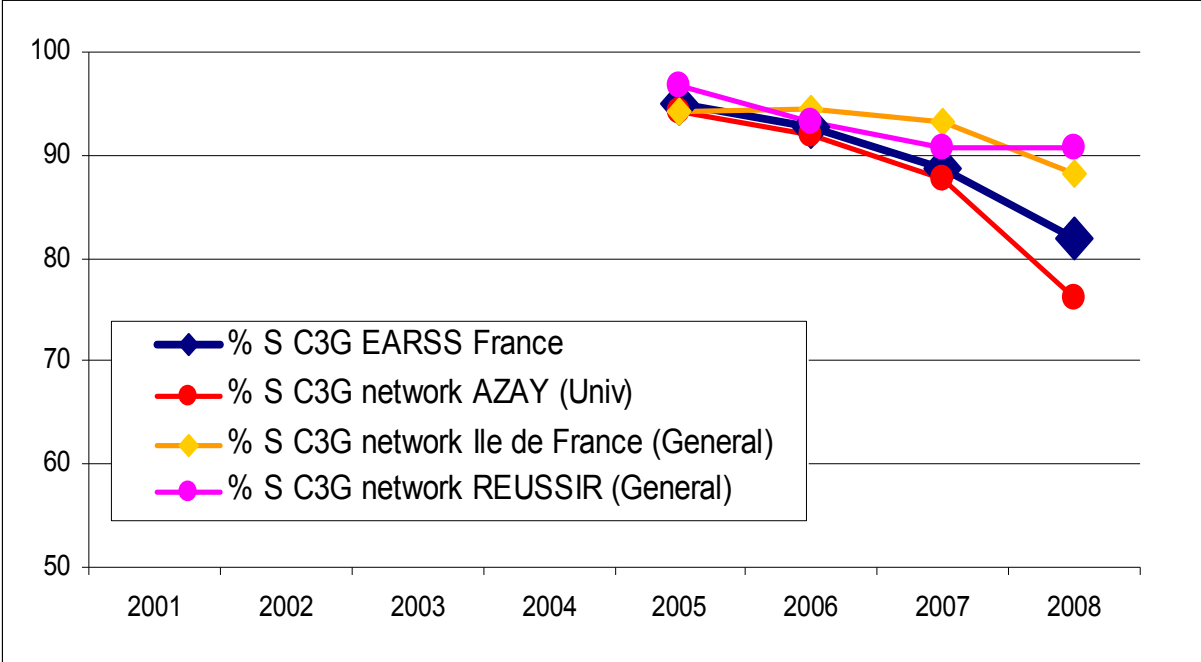


Figure 4 : Situation épidémiologique de *E. coli* BLSE dans le monde en 2001-2002.

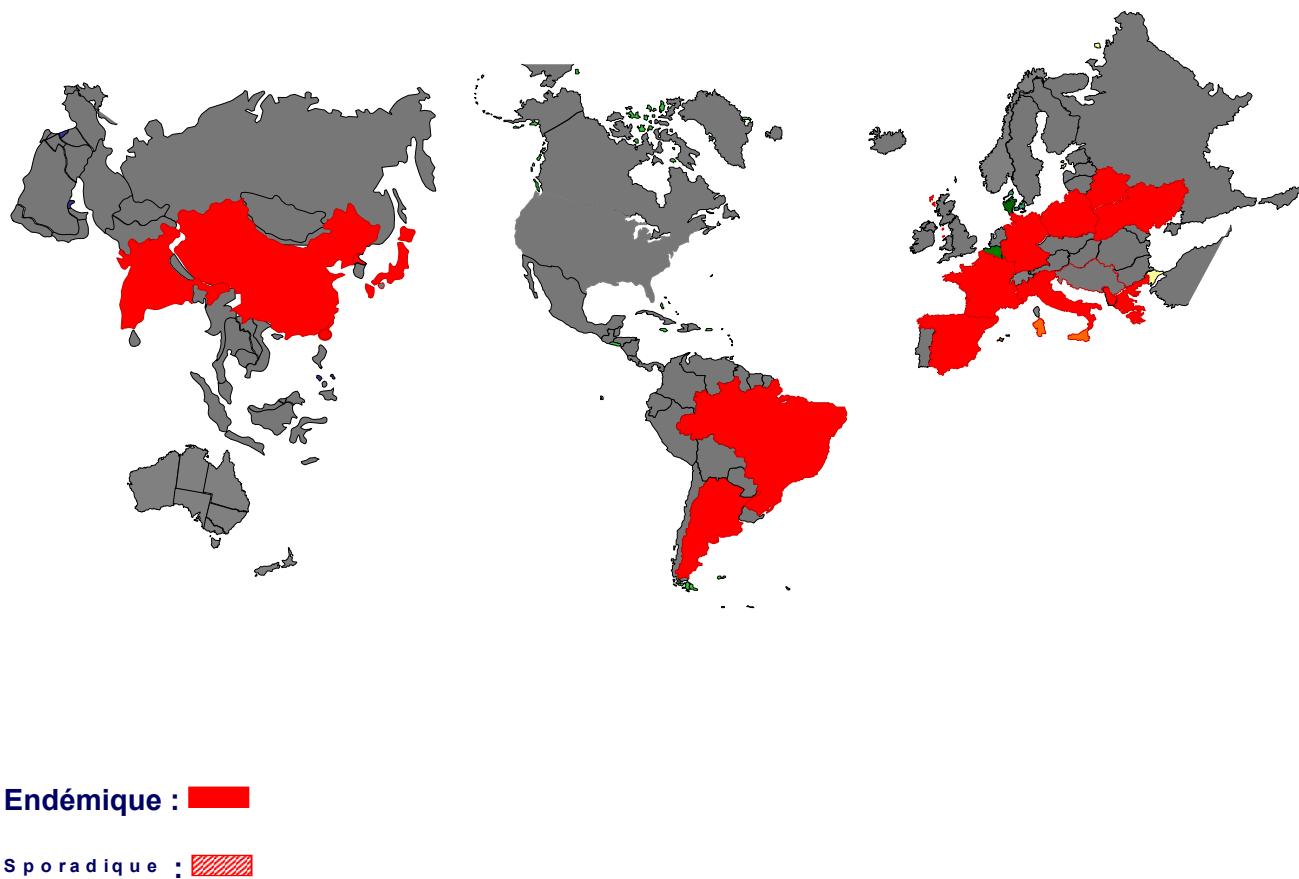
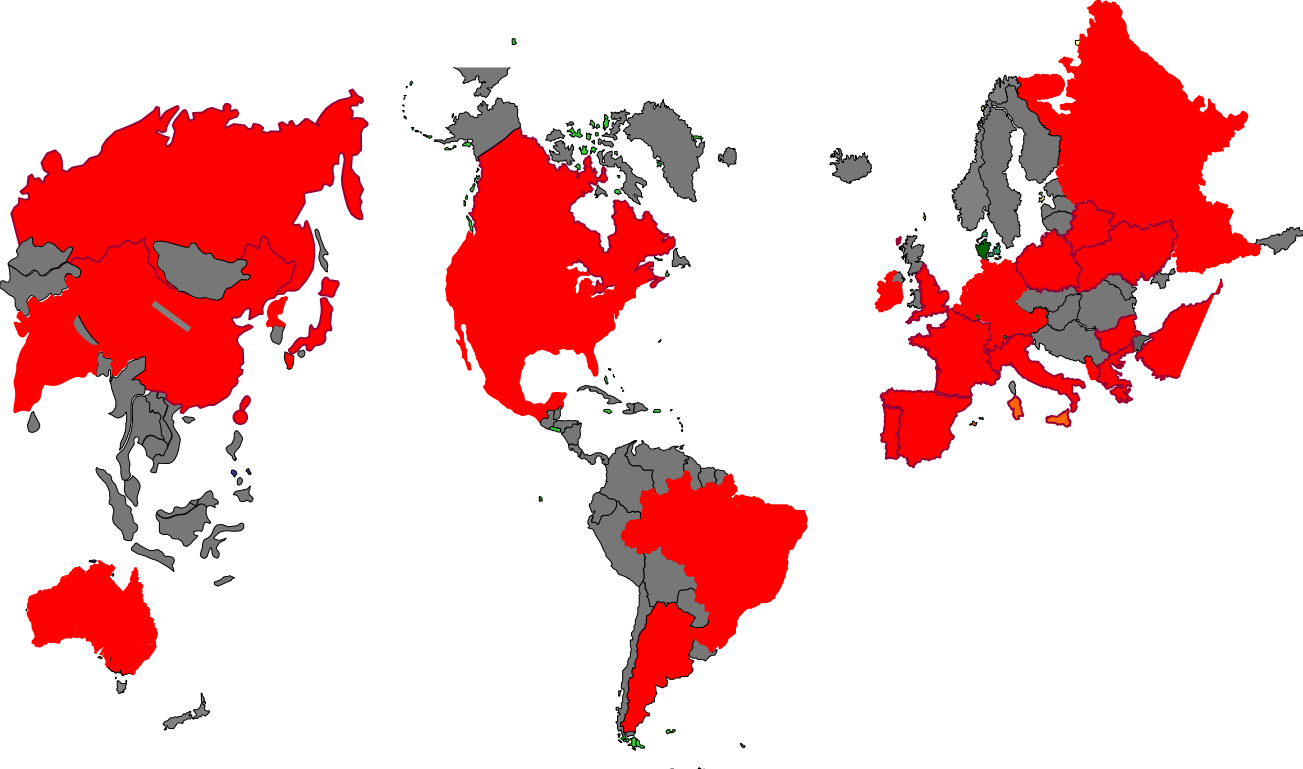


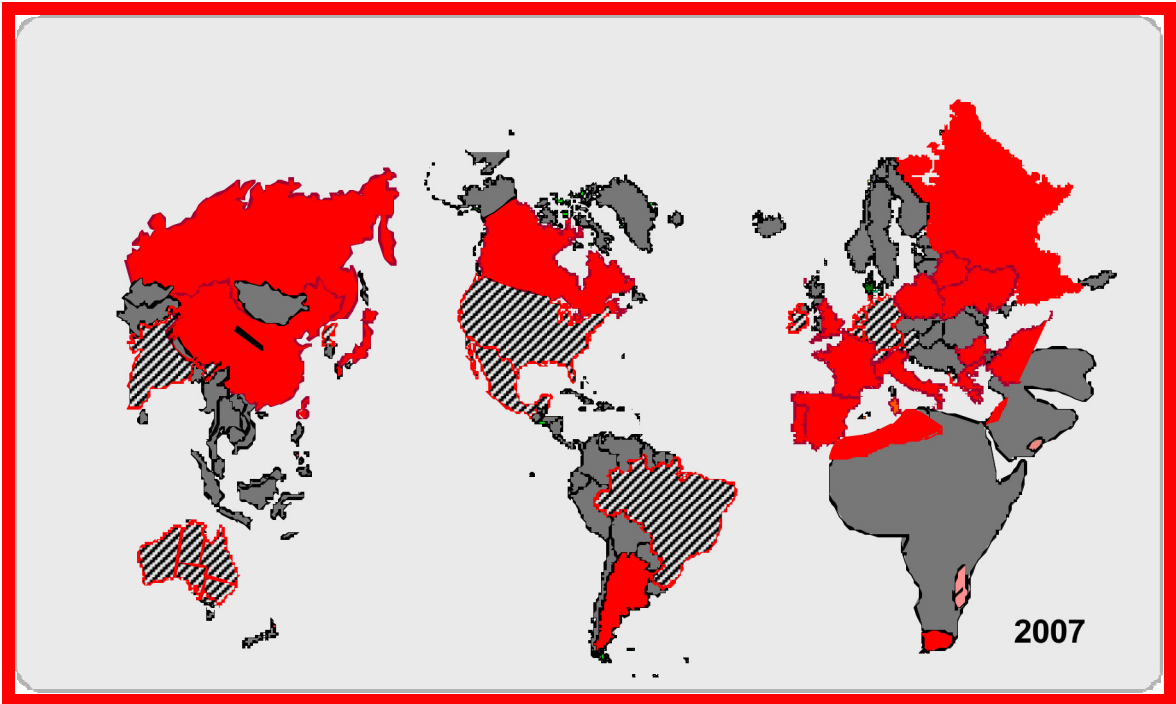
Figure 5 : Situation épidémiologique de *E. coli* BLSE dans le monde en 2005.



Endémique : 

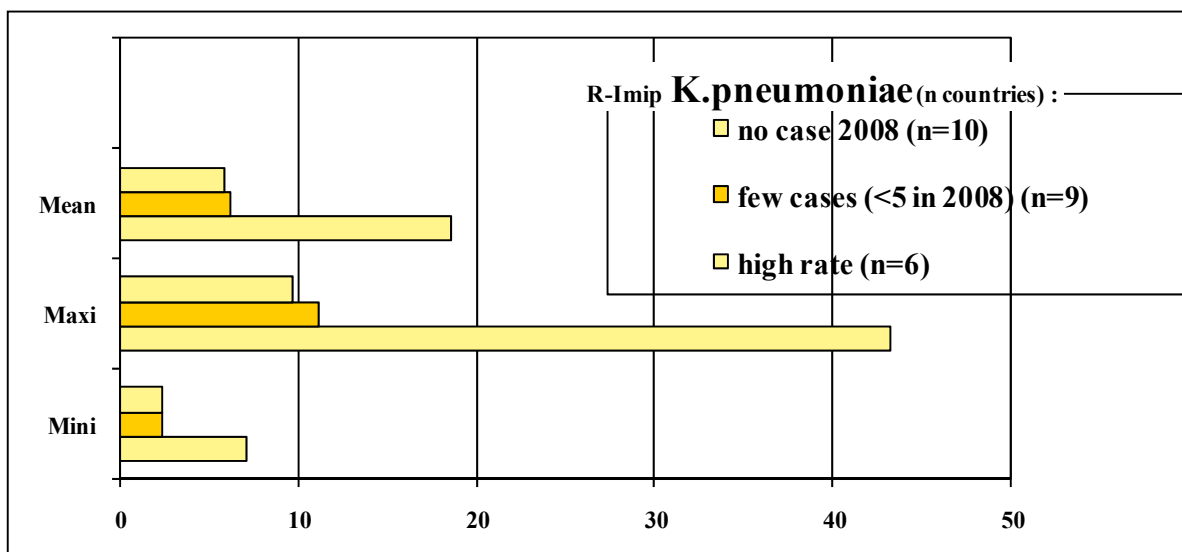
Sporadique : 

Figure 6 : Situation épidémiologique de *E. coli* BLSE dans le monde en 2007.



Endémique : ■
Sporadique : ▨

Figure 7 : Proportion (%) de résistance aux céphalosporines de 3^e génération chez *E. coli* selon le % de résistance à l'imipénème chez *K. pneumoniae*. Bactériémies, EARSS 2008.



% R céphalosporines 3^e génération chez *E. coli*

Gestion des excréta dans les établissements de santé et médico-sociaux

Les selles sont un réservoir majeur de bactéries commensales du tube digestif (exemple : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entérocoques...) Ces bactéries peuvent être porteuses de mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Les urines peuvent également contenir des micro-organismes d'origine digestive. Le respect strict de mesures d'hygiène de base est indispensable pour éviter la transmission de ces micro-organismes de patient à patient.

Elimination des excréta :

Patients continents

Elimination dans les toilettes

Patients continents—dépendants

Utilisation de bassin, urinal ou chaise percée

Elimination recommandée dans un lave-bassin situé dans un local dédié
Acheminement protégé des bassins, urinaux et chaises percées (couvercle ou sac)
Respect du protocole d'utilisation du lave-bassin



A défaut d'utilisation d'un lave-bassin :

- Il est recommandé d'attribuer bassin, chaise percée, urinal au patient ou au résident tout le temps de son séjour (un bassin = un patient)
- les bassins, urinaux, bœaux et seaux des chaises percées, sont vidés et nettoyés dans le local « vidoir » et non dans le cabinet de toilette du patient, non adapté
- il est recommandé d'utiliser des sachets protecteurs de bassins et/ou de chaises percées, avec notamment une poudre ou un tampon absorbant géifiant

L'utilisation de bassin et urinal à usage unique est possible avec un broyeur spécifique à ce type de matériel.



IMPORTANT !

Ne pas utiliser de douchettes pour nettoyer :
aérosol de matières fécales et urines dans l'environnement

Patients incontinents

Les déchets souillés par les urines ou les fèces (protections, alèses à usage unique...) sont éliminés par la filière DAOM (sac fermé)

En cas de diarrhée infectieuse (suspicion de bactéries pathogènes : *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* enteropathogènes ou de virus : adénovirus, rotavirus, norovirus ...), les déchets sont éliminés par la filière DASRI *

La colonisation des excréta par une BMR n'entraîne pas nécessairement une élimination par la filière DASRI, la filière DAOM est suffisante **

Les poches à urines (en cas de sondage) sont vidées régulièrement (ne jamais déconnecter la poche de la sonde)



Les urines doivent être éliminées au fur et à mesure. Si la conservation est nécessaire, le pot de recueil doit être fermé hermétiquement

* Ministère de l'emploi et de la solidarité : Guide technique, Elimination des Déchets d'Activités de Soins 1999 - Annexe 2

** SFHH : Consensus formalisé d'expert, Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact – recommandation 111

Prévention de la transmission croisée : respect des précautions standard**Pour le soignant**

Tablier si soins mouillants et contacts directs avec le patient (lors des changes ou de la toilette)

Port de gants à usage unique lors de tout contact avec les excréta et/ou des urines. A retirer et éliminer systématiquement dès la fin du soin contaminant.

Hygiène des mains : au retrait des gants, par friction avec produit hydro-alcoolique (rappel : lavage au savon doux liquide si mains visiblement souillées)

Pour le patient ou le résident

Mettre à disposition des produits hydro-alcooliques (PHA).

Sensibilisation à l'hygiène des mains, et/ou aide à la réalisation du geste (chez le patient ou résident dépendant) après le passage aux toilettes et avant les repas

Hygiène de l'environnement :**Entretien des surfaces et matériels**

Le personnel revêt un tablier et porte des gants pour ces tâches

Patient continent mobile : le cabinet de toilette du patient bénéficie d'un bionettoyage quotidien

Patient continent dépendant : la chaise percée doit être nettoyée et désinfectée après chaque utilisation avec un produit nettoyant désinfectant

Nettoyage quotidien de la chambre et du lit

- Privilégier le matériel à usage unique et en limiter le stockage dans les chambres
- Nettoyer désinfecter la housse de matelas lors de la réfection du lit
- Nettoyer immédiatement les salissures dues aux vomissements et aux diarrhées



Assurer le renouvellement régulier des bassins et urinaux car l'usure entrave leur bon entretien

Manipulation du linge souillé

- Manipulation du linge sale avec des gants à usage unique, tablier plastique, en évitant de le « plaquer » contre soi et de le poser sur le sol
- Evacuation rapide du linge vers le lieu d'enlèvement pour nettoyage
- Conditionnement en double emballage, non indispensable
- Si du linge est traité par la famille (EHPAD, soins de suite et de rééducation, psychiatrie...) le mettre immédiatement dans un sac plastique pour éviter toute manipulation avant un traitement en machine

Groupe de travail : Danièle Landriu, Brigitte Miguères, Anne Carbonne, Karin Lebascle
Relecture : Annie Brenet, Béatrice Croze, Patricia Husson, Dominique Lesaffre, Yann Ollivier, Denis Thillard

Ce document peut être reproduit et distribué sans permission,
sous réserve qu'il soit reproduit de façon précise et que la source soit mentionnée.

Iconographie : MeDya

Références bibliographiques

1. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983 Nov-Dec;11(6):315-7.
2. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* : identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Sep;20(3):323-34.
3. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:144-53.
4. Bosi C, Davin-Regli A, Bornet C, Mallea M, Pages JM, Bollet C. Most *Enterobacter aerogenes* strains in France belong to a prevalent clone. *J Clin Microbiol*. 1999 Jul;37(7):2165-9.
5. Bure A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A. Dissemination in five French hospitals of *Klebsiella pneumoniae* serotype K25 harbouring a new transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988 Dec;7(6):780-2.
6. Bertrand X, Hocquet D, Boisson K, Siebor E, Plesiat P, Talon D. Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in a French university-affiliated hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Aug;22(2):128-33.
7. Duval V, Barbe C, Fusellier T, Guillard T, Bajolet O, De Champs C. *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu : un nouveau pathogène hospitalier? *Hygiènes*. 2008;16:319-26.
8. Poirel L, Kampfer P, Nordmann P. Chromosome-encoded Ambler class A beta-lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Dec;46(12):4038-40.
9. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection*. 1990 Sep-Oct;18(5):294-8.
10. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32 Suppl 2:S94-103.
11. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20;13(47).
12. Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):195-200.
13. Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y. Change in the prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jan;63(1):72-9.
14. Mendonca N, Leitao J, Manageiro V, Ferreira E, Canica M. Spread of extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in community and nosocomial environments in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):1946-55.

15. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42(1):37-45.
16. Damjanova I, Toth A, Paszti J, Hajbel-Vekony G, Jakab M, Berta J, et al. Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005-the new 'MRSAs'? J Antimicrob Chemother. 2008 Nov;62(5):978-85.
17. Lytsy B, Sandegren L, Tano E, Torell E, Andersson DI, Melhus A. The first major extended-spectrum beta-lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. Apmis. 2008 Apr;116(4):302-8.
18. Valverde A, Coque TM, Garcia-San Miguel L, Baquero F, Canton R. Complex molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: a long-term perspective from a single institution in Madrid. J Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61(1):64-72.
19. Carrër A, Lassel L., Fortineau N., Mansouri M., Anguel N., Richard C., Nordmann P. Outbreak of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* in the Intensive Care Unit in a French Hospital. Microb Drug Resist. 2009 ; **45** : 47-54.
20. Arpin C, Coulange L, Dubois V, Andre C, Fischer I, Fourmaux S, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in various types of private health care centers. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep;51(9):3440-4.
21. Galas M, Decousser JW, Breton N, Godard T, Allouch PY, Pina P. Nationwide study of the prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in France. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Feb;52(2):786-9.
22. Brasme L, Nordmann P, Fidel F, Lartigue MF, Bajolet O, Poirel L, et al. Incidence of class A extended-spectrum beta-lactamases in Champagne-Ardenne (France): a 1 year prospective study. J Antimicrob Chemother. 2007 Nov;60(5):956-64.
23. Bertrand X, Mouchot L, Jebabli M, Bajolet O, Aho S, Blech MF, et al. Trends of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in eastern France: a three-year multi-centre incidence study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Nov;27(11):1113-7.
24. Drieux L, Brossier F, Duquesnoy O, Aubry A, Robert J, Sougakoff W, Lecso-bornet M, Jarlier V. Increase in hospital-acquired bloodstream infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a large French teaching hospital. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008 nov.
25. De Champs C, Chanal C, Sirot D, Baraduc R, Romaszko JP, Bonnet R, et al. Frequency and diversity of Class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France: a 2 year prospective study. J Antimicrob Chemother. 2004 Sep;54(3):634-9.
26. Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Bouziges N, Lecaillon E, Cavalie L, et al. qnrA in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from France. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Dec;50(12):4224-8.

27. Fusellier A, Barbe C, Vernet-Garnier V, Brasme L, Duval V, Madoux J, Lemarteleur L, Dupont P, De Champs C, Bajolet O. *Escherichia coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu au CHU de Reims : origine communautaire ou nosocomiale ? 27^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuses, Paris, 546/74p, 7 décembre 2007.
28. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Canica MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. J Antimicrob Chemother. 2008 Feb;61(2):273-81.
29. Clermont O, Lavollay M, Vimont S, Deschamps C, Forestier C, Branger C, et al. The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* diffusing clone belongs to a highly virulent B2 phylogenetic subgroup. J Antimicrob Chemother. 2008 May;61(5):1024-8.
30. Karisik E, Ellington MJ, Pike R, Warren RE, Livermore DM, Woodford N. Molecular characterization of plasmids encoding CTX-M-15 beta-lactamases from *Escherichia coli* strains in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother. 2006 Sep;58(3):665-8.
31. Lau SH, Kaufmann ME, Livermore DM, Woodford N, Willshaw GA, Cheasty T, et al. UK epidemic *Escherichia coli* strains A-E, with CTX-M-15 beta-lactamase, all belong to the international O25:H4-ST131 clone. J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6):1241-4.
32. Poirel L, Lartigue MF, Decusser JW, Nordmann P. ISEcp1B-mediated transposition of blaCTX-M in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jan;49(1):447-50.
33. Boyd DA, Tyler S, Christianson S, McGeer A, Muller MP, Willey BM, et al. Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Oct;48(10):3758-64.
34. Novais A, Canton R, Moreira R, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Emergence and dissemination of Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broad-host-range (CTX-M-1, -3, and -32) plasmids. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Feb;51(2):796-9.
35. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):657-86.
36. Kassis-Chikhani N, Vimont S, Asselat K, Trivalle C, Minassian B, Sengelin C, et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France. Emerg Infect Dis. 2004 Sep;10(9):1697-8.
37. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol. 2004 Mar;42(3):1089-94.
38. Mirelis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. Emerg Infect Dis. 2003 Aug;9(8):1024-5.
39. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Canton R, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. J Clin Microbiol. 2008 Aug;46(8):2796-9.
40. Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Rossolini GM, et al. Evolution of CTX-M-type beta-lactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. Int J Antimicrob Agents. 2005 Feb;25(2):157-62.

41. Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Jan;59(1):106-9.
42. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James D, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Oct;54(4):735-43.
43. Pitout JD, Hossain A, Hanson ND. Phenotypic and molecular detection of CTX-M-beta-lactamases produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12):5715-21.
44. Boyer-Mariotte S, Duboc P, Bonacorsi S, Lemeland JF, Bingen E, Piquier D. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in fatal neonatal meningitis: failure of empirical chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec;62(6):1472-4.
45. Ho PL, Poon WW, Loke SL, Leung MS, Chow KH, Wong RC, et al. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Jul;60(1):140-4.
46. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol.* 2006 Jul;44(7):2359-66.
47. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jul;56(1):52-9.
48. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Feb;19(2):112-7.
49. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP, et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing enterobacteria in the community setting. *J Clin Microbiol.* 2005 Oct;43(10):5048-54.
50. Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. *J Clin Microbiol.* 2007 Feb;45(2):620-6.
51. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: a case-case-control study. *Am J Infect Control.* 2007 Nov;35(9):606-12.
52. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):17-22.
53. Pena C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Mar;12(3):279-84.
54. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008 Sep 22;168(17):1897-902.

55. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, Mensa J. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Mar;63(3):568-74.
56. Barbe C, Fusellier A, Bureau Chalot F, Brasme L, Vernet Garnier V, de Champs C, Bajolet O. Predictive factors of acquisition of epidemic extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Pathol Biol (Paris)*, 2009 Nov 3. [Epub ahead of print].
57. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Giménez M, Oliver A, Horcajada JP, Navarro G, Coloma A, Pascual A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:40-8.)
58. Leflon-Guibout V, Jurand C, Bonacorsi S, Espinasse F, Guelfi MC, Duportail F, et al. 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.* 2004 Oct;48(10):3736-42.
59. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V. Extended-spectrum beta-lactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14 Suppl 1:111-6.
60. Fusellier A. Etude prospective des cas d'*Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu au CHU de Reims sur une période d'un an. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, UFR Médecine Reims 11 juin 2008.
61. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62(5):1142-9.
62. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4769-75.
63. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):159-66.
64. Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary health region. *J Clin Microbiol.* 2005 Jun;43(6):2844-9.
65. Johnson JR, Owens K, Gajewski A, Clabots C. *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2008 Jan 15;197(2):218-24.
66. Johnson JR, Clabots C, Kuskowski MA. Multiple-host sharing, long-term persistence, and virulence of *Escherichia coli* clones from human and animal household members. *J Clin Microbiol.* 2008 Dec;46(12):4078-82.
67. Lietzau S, Raum E, von Baum H, Marre R, Brenner H. Household contacts were key factor for children's colonization with resistant *Escherichia coli* in community setting. *J Clin Epidemiol.* 2007 Nov;60(11):1149-55.
68. Madec JY, Lazizzera C, Chatre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, et al. Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol.* 2008 Apr;46(4):1566-7.

69. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY. CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Nov;28(5):402-7.
70. Lavollay M, Mamlouk K, Frank T, Akpabie A, Burghoffer B, Ben Redjeb S, et al. Clonal dissemination of a CTX-M-15 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strain in the Paris area, Tunis, and Bangui. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul;50(7):2433-8.
71. Duan RS, Sit TH, Wong SS, Wong RC, Chow KH, Mak GC, et al. *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases in food animals in Hong Kong. *Microb Drug Resist*. 2006 Summer;12(2):145-8.
72. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Catry B, et al. Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1238-43.
73. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. 2008 Dec;57(6):441-8.
74. Bhatta D, Bangtrakulnonth A, Tishyadhigama P, Saroj S, Bandekar J, Hendriksen R, Kapadnis B. Serotyping, PCR, phage-typing and antibiitic sensitivity testing of *Salmonella* serovars isolated from urban drinking water supply systems of Nepal. *Letters in Applied Microbiology* 2007
75. Mesa R, Blanc V, Blanch A, Cortes P et al. Extended-spectrum béta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 2006.
76. Machado E, Coque T, Canton R et al. Leakage into Portuguese aquatic environments of Extended-spectrum béta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Chemother* 2009.
77. Prado T, Pereira W, Silva D et al. Detection of Extended-spectrum béta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Letters in Applied Microbiology* 2008.
78. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*. 1987;2 (8554):302-6.
79. N. Lemaitre et V. Jarlier. Dépistage des porteurs de Klebsielles productrices de β -lactamase à spectre étendu à l'entrée des unités de réanimation : problèmes techniques et rendements. In : J Grosset, M. Kitziz, N. Lambert, M. Sinégre. Prévention des infections nosocomiales en chirurgie et prévention contre les germes multirésistants, Arnette Blackwell Eds , Paris, 1995, 105-108.
80. Kotton CN, Landkowski AJ, Hohmann EL. Comparison of rectal swabs with fecal cultures for detection of *Salmonella typhimurium* in adult volunteers. *Diag. Microbiol. Infect. Dis*. 2006;56:123-126.
81. Lautenbach E, Harris AD, Perencevich EN, Nachamkin I, Tolomeo P, Metlay JP Test characteristics of perirectal and rectal swab compared to stool sample for detection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the gastrointestinal tract. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:798-800.

82. Lautenbach E, Santana E, Lee A, Tolomeo P, Black N, Babson A, Perencevich EN, Harris AD, Smith CA, Maslow J. Efficient recovery of fluoroquinolone-susceptible and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strains from frozen samples. *Infect. Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:367-9.
83. Kassis-Chikhani N, Vimont S, Asselat K, Trivalle C, Minassian B, Sengelin C, Gautier V, Mathieu D, Dussaix E, Arlet G. CTX-M beta-lactamase producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France. *Emerging Infect. Dis.* 2004;10:1697-1698.
84. Murk JLAN, Heddema ER, Hess DLJ, Bogaards JA, Vandenbroucke-Grauls CMJE and Debets-Ossenkopp YJ. Enrichment broth improved detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria in throat and rectal surveillance cultures of samples from patients in intensive care units. *J Clin Microbiol.* 2009;47 :1885-7.
85. Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of Enterobacteraceae producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units : rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. *Infect. Control and Hospital Epidemiol.* 2004;25:838-841.
86. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, Noskin GA and Zembower T. Screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *CID* 2007;45:846-52.
87. Färber J, Moder K-A, Layer F, Tammer I, König W and König B. Extended-spectrum beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium. *J. Clin. Microbiol.* 2008;48:3721-3727.
88. Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C, Bogaerts P. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007;45:501-5.
89. Marra AR, Pereira CAP, Castelo A, Do Carmo Filho JR, Cal RGR, Sader HS, Wey SB. Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae*-produced extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection. *Internal. J. Infect. Dis* 2006;10:56-60.
90. Robin F, Delmas J, Schweitzer C and Bonnet R. Evaluation of the Vitek-2 extended-spectrum beta-lactamase test against non-duplicate strains of Enterobacteriaceae producing a broad diversity of well-characterised beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008;14:148-154.
91. Thomson K.S, Cornish N.E, Hong S.G, Hemrick K, Herdt C and Moland E.S. Comparison of phoenix and Vitek 2 extended-spectrum beta-lactamase detection tests for analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. *J. Clin. Microbiol.* 2007;45:2380-2384.
92. Wiegand I, Geiss H.K, Mack D, Sturenburg E and Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology system and manual detection procedures. *J. Clin. Microbiol.* 2007;45:1167-1174.
93. Falagas ME., Kastoris AC., Karageorgopoulos DE., Rafailidis PI.. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli : a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Lancet Inf. Dis.* 2009;34: 111-120.
94. Zahar JR., Lortholary O., Martin C., Potel G., Plésiat P., Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum β -lactamases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:172-180.

95. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. *Hygiènes* 2009 ; 17 : 81-137.
96. Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, McCalmont M, Smyth B, Donaghy P, Badri M, Woodford N, Karisik E, Livermore DM. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 64, 635–641.
97. Prévention des infections en EHPAD ; sous l'égide de l'Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie (ORIG) ; *Hygiènes* 2010 ; 18 ; 5-88. <http://www.sfh.net/telechargement/SFHH-orig-ehpad.pdf>
98. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Arscott A, Turner D, Mullee M. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c199. doi: 10.1136/bmj.c199.
99. G M Leydon, S Turner, H Smith, P Little. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010;340:c279.
100. Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (1991) – Antibiothérapie des infections urinaires – Société de pathologie infectieuse de langue française – *Med Mal Infect* 1991;21:51-4.
101. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, Tardif D, Cavallo JD, Ternois I. Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. 2010;Apr 21.
102. Fantin B and Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother*. December 1990 34: 2387-2391.
103. Caron F, Ducrotte P, Lerebours E, Colin R, Humbert G, and Denis P. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob. Agents Chemother*. June 1991 35: 1085-1088.
104. Paterson DL (2006). Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 34(5 Suppl 1):S20-8.
105. Kahlmeter G. Breakpoints for intravenously used cephalosporins in Enterobacteriaceae—EUCAST and CLSI breakpoints. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 (Suppl 1):169–74.
106. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.
107. Pullukcu, H., M. Tasbakan, O. R. Sipahi, T. Yamazhan, S. Aydemir, and S. Ulusoy. 2007. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29:62-65
108. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, Pérez-Vázquez M, Alcaraz M, García-Cobos S, Campos J. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Oct;64(4):712-7. Epub 2009 Aug 11.

109. Prakash V, Lewis JS, Herrera ML, Wickes BL, and Jorgensen JH. Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* March 2009 53: 1278-1280; published ahead of print January 5, 2009, doi:10.1128/AAC.01519-08.
110. Pangon B, Bizet C, Buré A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, Gutmann L. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis.* 1989 May;159(5):1005-6.
111. Glupczynski Y, Huang TD, Berhin C et al. *In vitro* activity of temocillin against prevalent extended-spectrum Beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae* from Belgian intensive care units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 ; 26 :777-83.
112. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J *et al.* *In vitro* activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57:771-4.
113. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 63 :243-5.
114. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:181-4.
115. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *CMI* 2008;14 (Suppl. 1), 198-202.
116. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae : a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62(5):895-904.