



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



Article original

## Épidémiologie des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries dans un hôpital du sud de la France, 1999–2007

### *Epidemiology of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) Enterobacteriaceae in a General Hospital, South of France, 1999–2007*

M. Anastay<sup>a,\*</sup>, E. Lagier<sup>b</sup>, V. Blanc<sup>a</sup>, H. Chardon<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire, centre hospitalier du Paix-d'Aix, avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence cedex 1, France

<sup>b</sup> Laboratoire, centre hospitalier d'Antibes Juan-les-Pins, 107, avenue de Nice, 06606 Antibes cedex, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
 Reçu le 29 juin 2011  
 Accepté le 2 mars 2012

Mots clés :  
 Bêtalactamase à spectre étendu  
 Épidémiologie  
*Escherichia coli*  
 France  
 CTX-M

Keywords:  
 Extended spectrum beta-lactamase  
 Epidemiology  
*Escherichia coli*  
 CTX-M

#### RÉSUMÉ

**But de l'étude.** – L'épidémiologie mondiale des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) a évolué ces dernières années, avec l'émergence récente, en particulier chez *Escherichia coli*, de nouveaux types de BLSE, dits CTX-M. Ces entérobactéries productrices de CTX-M sont responsables d'infections nosocomiales et maintenant communautaires, en particulier urinaires. Le but de notre travail est d'étudier leur évolution dans le bassin de population du centre hospitalier du Pays-d'Aix (CHPA), entre 1999 et 2007.

**Patients et méthodes.** – Les entérobactéries productrices de BLSE ont été isolées les années impaires entre 1999 et 2007 à partir de prélèvements à visée diagnostique et épidémiologique reçus au laboratoire et ont été identifiées phénotypiquement et leurs BLSE génotypées. Les données moléculaires ont été confrontées aux données épidémiologiques recueillies prospectivement par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).

**Résultats.** – Deux cent soixante-deux isolats producteurs de BLSE ont été étudiés. L'espèce *Enterobacter aerogenes*, majoritaire en 1999 (48,7 % des souches) ne représente plus que 18,8 % des souches en 2007. À l'inverse, les souches de *E. coli* BLSE (10,5 % des souches en 1999) représentent 37,5 % des souches en 2007. La prévalence de BLSE dans cette dernière espèce est passée de 0,3 à 2,5 % durant cette période. Simultanément, les BLSE, majoritairement de type TEM-24 en 1999 ont été remplacées par celles de type CTX-M en 2007, parmi lesquelles, le type CTX-M-15 est prédominant (88 % des CTX-M).

**Conclusion.** – Notre étude confirme un changement radical dans l'épidémiologie des BLSE avec l'émergence des BLSE de type CTX-M, en particulier CTX-M-15, et une augmentation de la prévalence des BLSE chez *E. coli*.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

**Purpose of the study.** – The global epidemiology of extended spectrum betalactamases (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* has evolved in recent years with the emergence of a new type of ESBL: CTX-M, mainly in *Escherichia coli*. These CTX-M type producing *Enterobacteriaceae* are responsible for both nosocomial and, more recently, community infections, including urinary tract infections. The aim of our work is to study ESBL producing *Enterobacteriaceae* evolution between 1999 and 2007 in the population from the Centre Hospitalier du Pays-d'Aix (CHPA), a general hospital from South of France.

**Patients and methods.** – ESBL producing strains of *Enterobacteriaceae* isolated in odd years between 1999 and 2007 from clinical isolates of all origins have been phenotypically identified and their ESBL genotyped. Molecular and epidemiological data from our hospital health-care associated infection committee were analyzed.

**Results.** – Two hundred and sixty-two ESBL producing isolates were studied. Within ESBL producing *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter aerogenes* was predominant in 1999 (48.7% of isolates), and decreased to

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [magali.anastay@ch-antibes.fr](mailto:magali.anastay@ch-antibes.fr) (M. Anastay).

18.8% of isolates in 2007. On the other hand, *E. coli*, which represented 10.5% of ESBL isolates in 1999, grew up to 37.5% of the isolates in 2007. ESBL prevalence in *E. coli* increased during this period from 0.3 to 2.5%. Simultaneously, ESBL, predominantly TEM-24 in 1999, were replaced by CTX-M in 2007, among which CTX-M-15 is predominant (88% of CTX-M).

**Conclusion.** – Our study confirms a major change in ESBL epidemiology in CHPA, with the emergence of CTX-M type ESBL, mainly CTX-M 15, and an increase of ESBL prevalence in *E. coli*.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Décrites pour la première fois en 1983 en Allemagne, puis en France et en Tunisie en 1984, la présence de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) a été signalée ensuite dans le monde entier, principalement chez des patients hospitalisés, en corrélation avec une importante utilisation des céphalosporines de troisième génération (C3G) et avec la nature plasmidique des BLSE [1–4]. En France, les BLSE, présentes initialement chez *Klebsiella pneumoniae* [1], sont isolées actuellement chez toutes les espèces d'entérobactéries. En Europe, jusqu'à la fin des années 1990, la plupart des BLSE détectées étaient de type TEM et SHV, isolées principalement dans des infections nosocomiales en unité de soins intensifs, très rarement au niveau communautaire, et plus souvent chez *K. pneumoniae* que chez *Escherichia coli*. Elles confèrent différents niveaux de résistance aux C3G et à l'aztréonam [4]. En 1989, un nouveau type de BLSE avec un haut niveau de résistance au céfotaxime mais une faible activité vis-à-vis de la ceftazidime, a été identifié presque simultanément chez une souche de *E. coli* isolée en Allemagne à Munich (M) et chez une souche de *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* isolée en Argentine [5,6]. Ces nouveaux types enzymatiques appartenant à la classe A de Ambler ont été dénommés céfotaximase ou CTX-M.

À ce jour, par la diversité des séquences d'acides aminés, de nombreux variants de CTX-M ont été décrits (> 60), et sont classés en six groupes phylogénétiques distincts : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et dernièrement CTX-M-45 [7,8]. Les gènes *CTX-M*, naturellement à médiation chromosomique chez les espèces d'entérobactéries du genre *Kluyvera* (*K. ascorbata*, *K. cryocrescens*, *K. georgiana*), transmis aux entérobactéries par un plasmide, s'expriment alors fortement chez ces dernières. Le plasmide, facilement transmissible par conjugaison *in vitro* entre entérobactéries, est l'élément incontournable à l'émergence des BLSE de type CTX-M [9]. Cette propriété explique la dissémination facile des enzymes de type CTX-M dont l'importance augmente par rapport aux autres types de BLSE, notamment TEM et SHV [10]. Actuellement, la prévalence des BLSE varie selon les pays et les hôpitaux, mais dans tous les cas, les CTX-M sont considérées comme le type de BLSE le plus fréquent au monde [11]. D'après des données des programmes de surveillance SENTRY et SMART, 1,3 % des *E. coli*, 2,6 % des *K. oxytoca*, 5,3 % des *Proteus mirabilis* et 18,4 % des *K. pneumoniae* expriment une BLSE en 2007 en Europe [12]. Dans les hôpitaux français la prévalence d'*E. coli* producteur de BLSE dans l'espèce a augmenté de 0,2 % en 1998 à 1,99 % en 2005, ce qui correspond à un nombre important de souches du fait que *E. coli* est l'espèce d'entérobactérie la plus isolée en pathologie humaine [13]. Cette augmentation est due à l'émergence de CTX-M du groupe 1, en particulier, de l'enzyme CTX-M-15 [13,14]. Les BLSE, initialement présentes en milieu hospitalier, sont de plus en plus souvent retrouvées chez *E. coli* dans des infections communautaires (essentiellement des infections urinaires) avec une fréquence croissante des types CTX-M [12,15,16]. Ainsi, dans l'étude de Arpin et al., réalisée dans différentes régions de l'ouest de la France, la prévalence moyenne des BLSE chez les entérobactéries d'origine communautaire a augmenté de 0,3 % en 1997 à plus de 1 % en 2006 (0 à 3,7 % selon les régions) [16]. De ce fait, l'augmentation des entérobactéries productrices de BLSE et

l'émergence de nouvelles enzymes sont devenues des problèmes de santé publique qui méritent d'être étudiés localement. La surveillance des bactéries multirésistantes (BMR), notamment les entérobactéries productrices de BLSE d'ailleurs est une forte recommandation du Haut conseil de la santé publique (HCSP) ([http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100202\\_enterobactBLSE.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf)).

Le but de notre travail était d'étudier l'épidémiologie des BLSE au centre hospitalier du Pays-d'Aix (CHPA), afin de vérifier l'émergence de nouvelles BLSE récemment décrites en France, notamment CTX-M-15.

## 2. Patients et méthodes

Entre 1999 et 2007, le laboratoire du CHPA a mis en place un suivi prospectif des entérobactéries productrices de BLSE consistant à identifier toutes les espèces sécrétrices et à typer leur BLSE, les années impaires (sauf en 2007 où seul le premier semestre a été étudié). Cette étude biologique s'inscrit dans le cadre du suivi épidémiologique prospectif des principales espèces d'entérobactéries sécrétrices de BLSE (*E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) réalisé par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), dont nous avons utilisé les données annuelles. Tous les prélèvements biologiques à visée diagnostique ou épidémiologique (milieux sélectifs à la ceftazidime 4 mg/L) ont été inclus. Les entérobactéries ont été identifiées à l'aide de galeries API 32E<sup>®</sup> (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). Conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de microbiologie, la détection des BLSE a été effectuée en routine à partir de l'antibiogramme par diffusion en gélose, puis confirmée par une image de synergie en « bouchon de champagne » entre les céphalosporines à spectre étendu (ceftazidime, cefotaxime et céfépime), l'aztréonam et les disques d'antibiotiques contenant un inhibiteur de bêta-lactamases (acide clavulanique). Toutes les souches productrices de BLSE ont été conservées à –80 °C avant d'être étudiées simultanément de façon rétrospective en 2007. Le dédoublement et la sélection des souches productrices de BLSE ont été réalisés par un logiciel de laboratoire, S.I.R.<sup>®</sup> (i2a, Pérols, France), afin de ne retenir qu'une souche par patient et par site anatomique, conformément aux recommandations ONERBA (<http://www.onerba.org/>).

Deux types principaux de BLSE ont été recherchés, CTX-M et TEM, selon une stratégie décrite sur la Fig. 1. Une amplification du gène codant pour la BLSE de type CTX-M a été réalisée par plusieurs types de PCR : PCR en temps réel avec les amorces CTXM A6/A8B [7] et PCR classique avec gel avec les amorces CTXM A1/A2 [17]. Ces PCR ont permis de différencier les groupes de CTX-M. Une autre PCR classique avec les amorces CTX-M 1F/1R a permis d'identifier CTX-M-15 parmi les CTX-M du groupe 1 [18]. Le gène codant pour la BLSE de type TEM a été recherché avec une PCR allèle spécifique utilisant les amorces K104 et TemB [19]. Une autre PCR classique avec gel avec les amorces A2BLSE/Tem2 a permis d'identifier les différentes BLSE de type TEM [20] (Tableau 1). L'électrophorèse de séquençage est réalisée sur un séquenceur capillaire ABI PRISM 310<sup>®</sup> (Applied Biosystems, Carlsbad, États-Unis). Les séquences ont été effectuées en capillaires courts remplis d'un polymère (POP6<sup>®</sup>) remplaçant les gels classiques d'électrophorèse, selon une technique mise au point au laboratoire. Le logiciel Sequencing Analysis<sup>®</sup> recueille les informations et les transforme en électrophorégramme, lui-même transformé en une séquence texte correspondant à la séquence en ADN du gène amplifié. Cette séquence est analysée par l'intermédiaire du logiciel « Sequence Navigator<sup>®</sup> », et comparée aux séquences connues : banques de données NCBI blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) et Lahey Clinic (<http://www.lahey.org/studies/>) aboutissant à l'identification des gènes amplifiés.

## 3. Résultats

Le suivi épidémiologique réalisé dans le cadre du CLIN a permis de recenser les entérobactéries productrices de BLSE parmi les principales espèces étudiées provenant de l'ensemble des échantillons adressés au laboratoire à visée diagnostique ou épidémiologique, et de déterminer la prévalence des souches productrices

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136048>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136048>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)