

BLSE

Bêtalactamases à spectre étendu

D.U.A.C.A.I 2010 – 2011

Module IV

« Infections nosocomiales – infections sur terrain particulier »

Dr Christian CATTOEN – CH Valenciennes

Différents aspects envisagés

- Aspects fondamentaux :
 - Place des BLSE au sein des bêtalactamases
- Aspects historiques :
 - Les « anciennes » et les « nouvelles BLSE »
- Aspects épidémiologiques :
 - Epidémiologie mondiale, européenne, française
 - Données du Nord – Pas de Calais
- Aspects préventifs
 - Prévention de la dissémination
- Aspects thérapeutiques
 - Comment traiter les BLSE ?
- Aspects prospectifs : avenir ?

I Historique des BLSE

Historique des entérobactéries productrices de BLSE

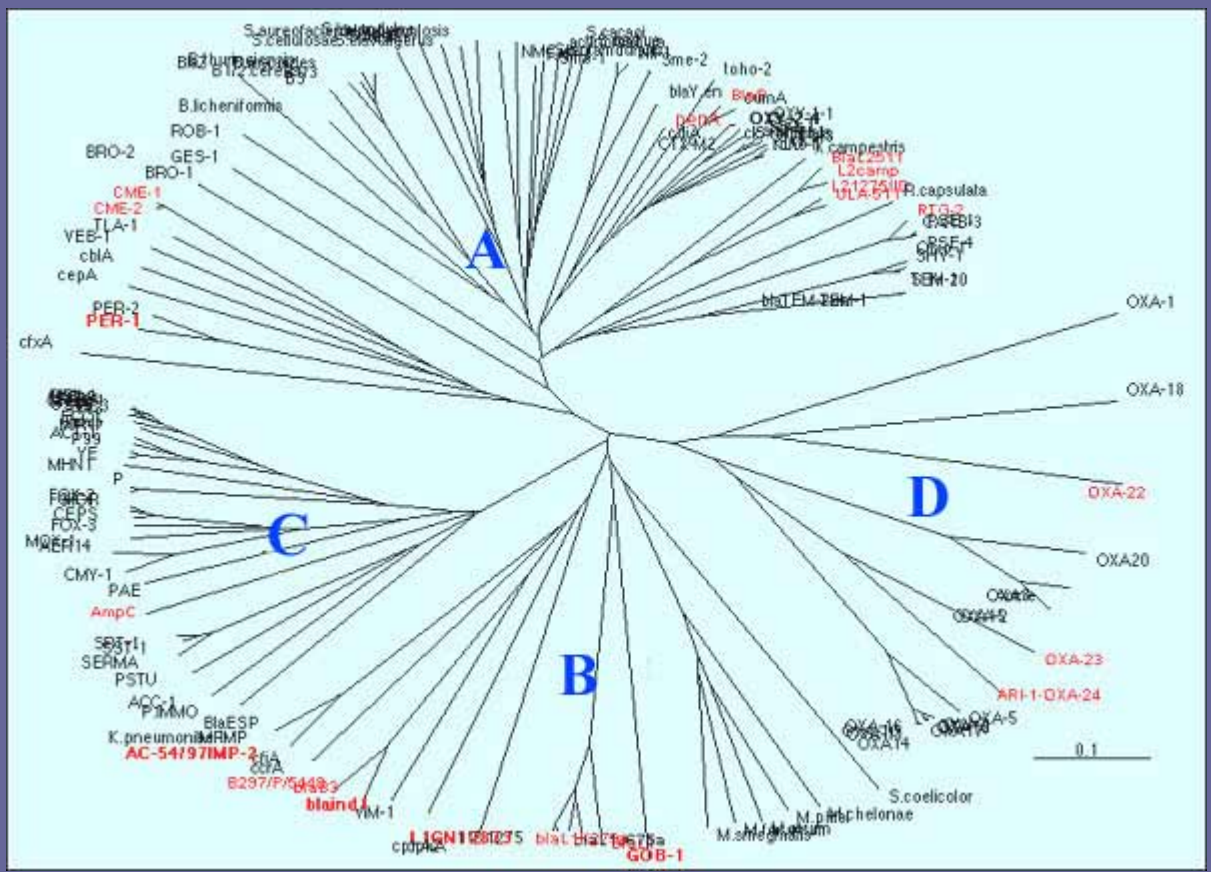
- Les « BLSE hospitalières »
 - 1985 : premières épidémies décrites
 - Dans un premier temps : *K.pneumoniae*
 - Diffusion aux autres espèces (*E.aerogenes* ++)
 - Régression du phénomène grâce aux programmes de lutte
- Les « BLSE communautaires »
 - 1990 : Description des premières CTX-M
 - 1995-98 : Extension au Japon, Amérique du sud, Europe de l'est
 - Fin des années 90 : pandémie humaine et animale
 - Essentiellement *E.coli*

II Aspects fondamentaux

Aspects fondamentaux : Les bêta-lactamases

Classification : Ambler

- Sérines transférases :
 - Classe A: (TEM, SHV, MEN, PSE, PER, VEB,CTX...)
 - Pénicillinases, BLSE
 - Plasmidiques ou chromosomiques
 - Classe C: (CMY, DHA, FOX, MOX..)
 - Céphalosporinases
 - Chromosomiques ou plasmidiques
 - Classe D: (OXA, PSE)
 - Oxacillinases
 - Plasmidiques
- Métallo-enzymes : Classe B
 - Carbapénémases (IMP, VIM)



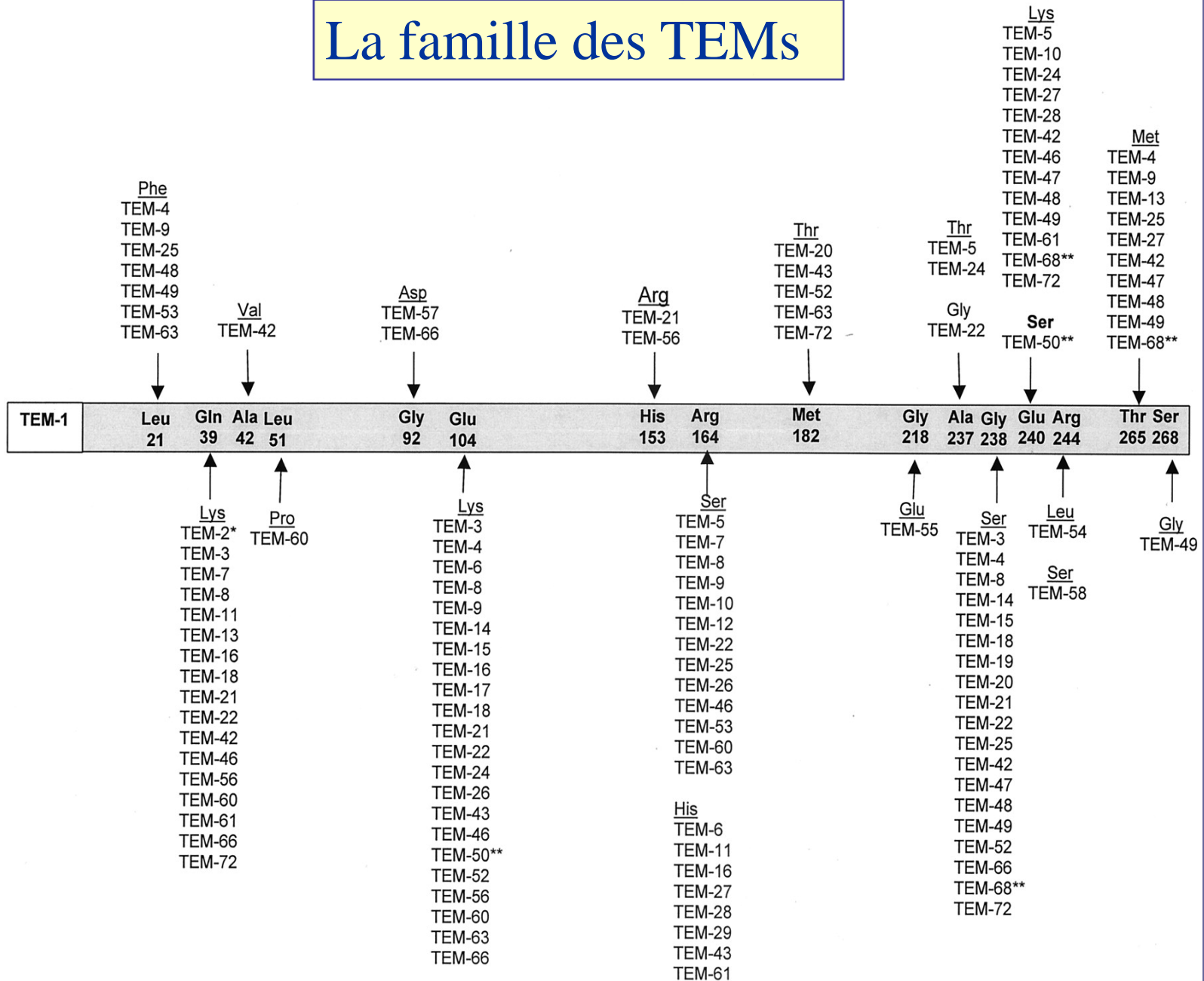
Aspects fondamentaux : Les BLSE

- Bêta-lactamases de classe A (Ambler)
- Résistance à l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes
- Le plus souvent d'origine plasmidique
- Différents types (plus de 200 BLSE décrites):
 - TEM
 - SHV
 - CTX-M : origine bêta-lactamase chromosomique de *Kluyvera ascorbata*

Aspects fondamentaux : Les anciennes BLSE

- Les BLSE sont des pénicillinase « mutées » dérivant de pénicillinases « natives » de type TEM ou SHV
- Mutations ponctuelles entraînant une substitution d'un ou plusieurs acides aminés au niveau du site actif de l'enzyme
- Elargissement de la « poche » catalytique de l'enzyme qui peut accueillir de grosses molécules
- Du fait de cette mutation : Elargissement de la compétence de l'enzyme vers les céphalosporines de 3^o génération (augmentation de l'affinité par diminution du K_m de l'enzyme)

La famille des TEMs

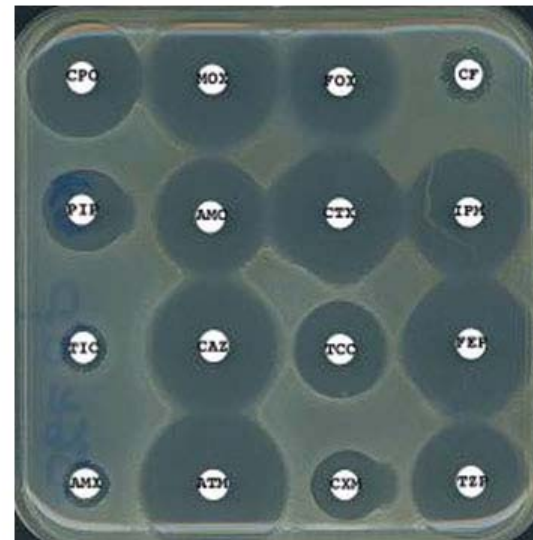


Les CTX-Ms

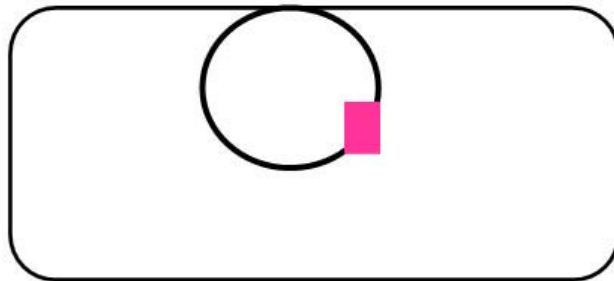
- **Au moins 5 groupes phylogénétiques différents**

- CTX-M-1 CTX-M-3,-10,-12,-15,-22,-23,-28,-32, FEC-1
- CTX-M-2 CTX-M-4,-4L,-5,-6,-7,-20, Toho-1
- CTX-M-8
- CTX-M-9 CTX-M-13,-14,-16,-17,-19,-21,-24,-27, Toho-2
- CTX-M-25, CTX-M-26

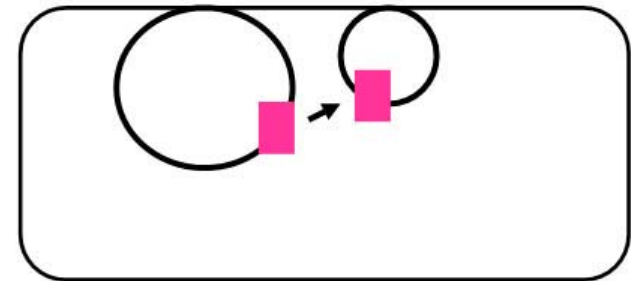
- **Réservoir naturel** : *Kluyvera* spp.



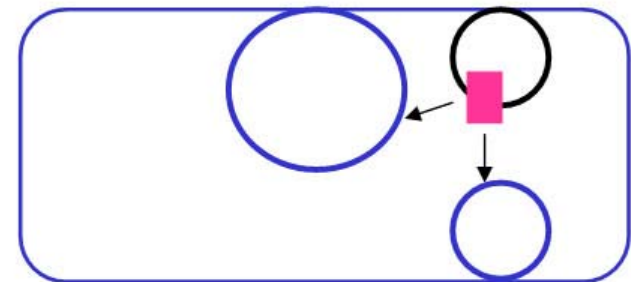
Hypothèse de l'origine des enzymes de type CTX-M acquises



Kluyvera spp.
(CTX-M chromosomique)



Kluyvera spp.
(CTX-M chromosomique + plasmidique)



E. coli, etc.
(CTX-M plasmidique)

Kluyvera spp.

= entérobactéries de l'environnement,

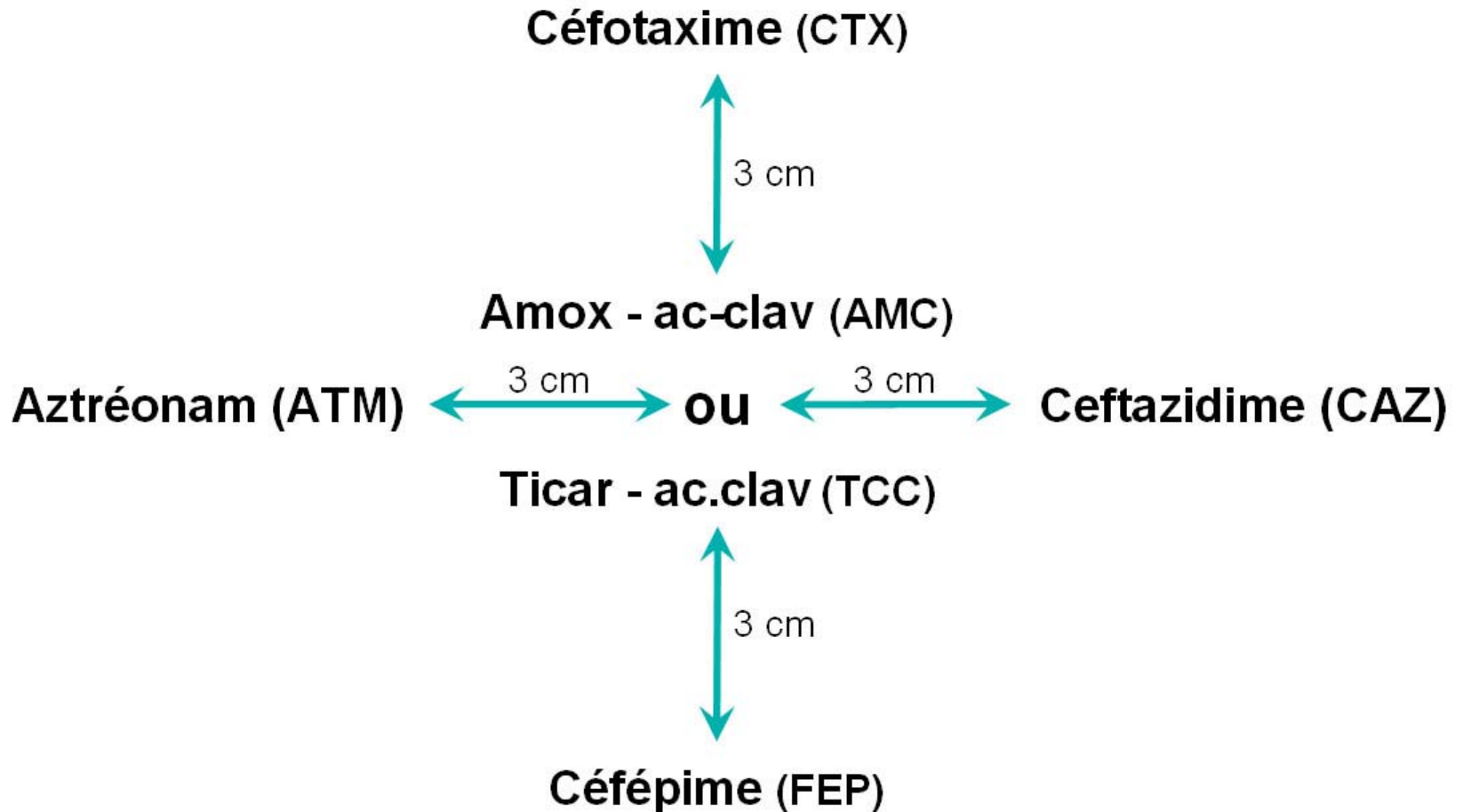
= progéniteurs des CTX-M⁽¹⁻⁴⁾

Gènes CTX-M acquis : associés à des séquences d'insertion ou à des intégrons particuliers^(5,6)

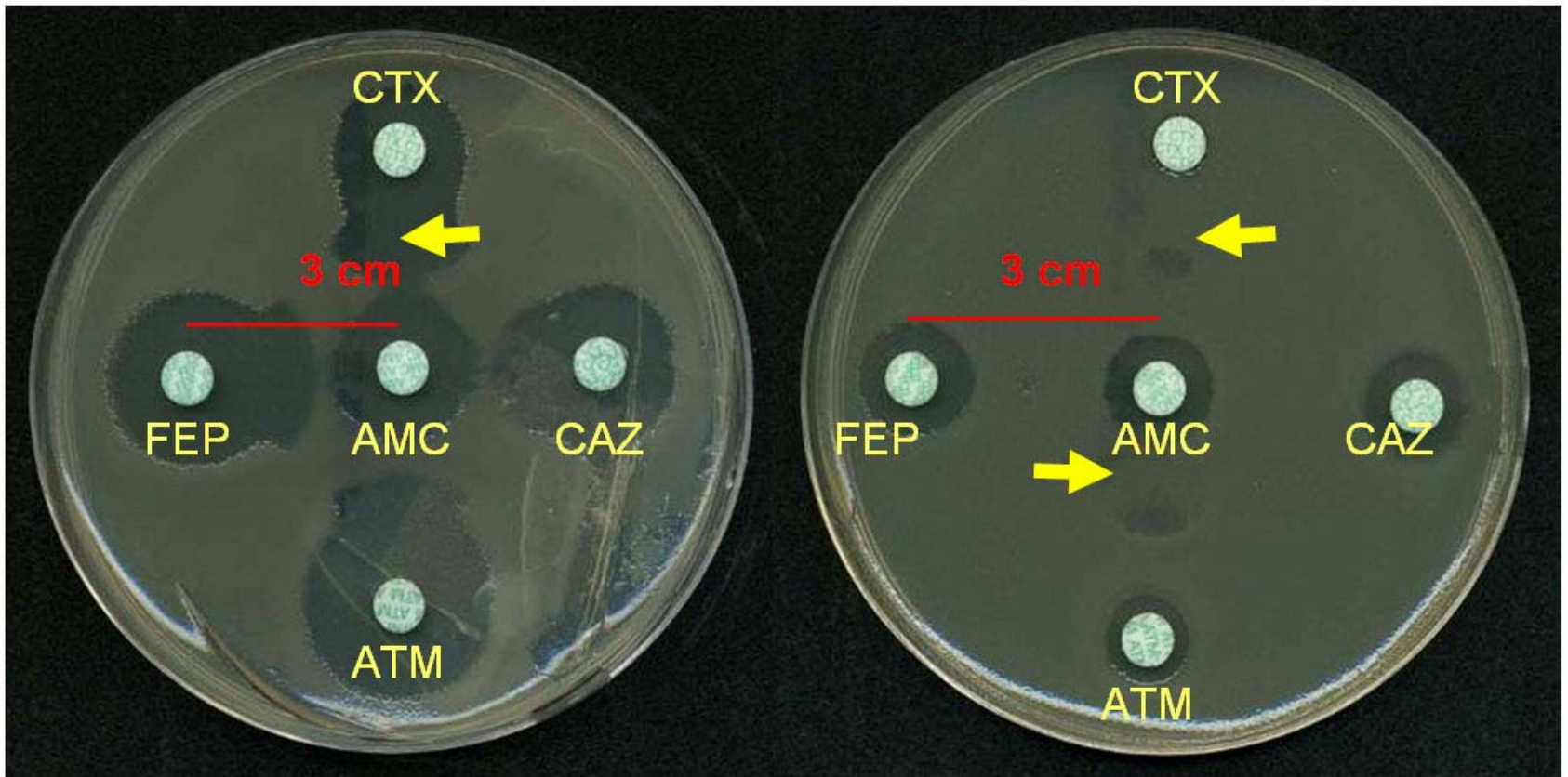
mobilité +++

Caractérisation au laboratoire

Disposition des disques



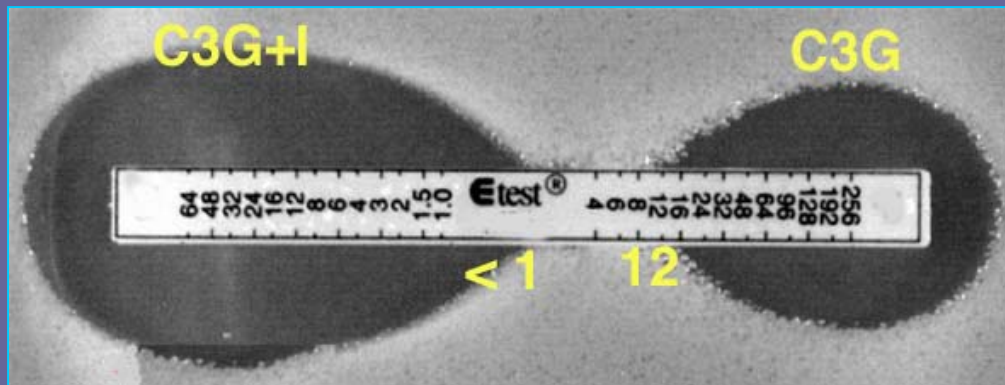
Disques



***E. coli* BLSE**

E.test : principe

- Lecture différentielle de la CMI d'une C3g avec et sans inhibiteur de bêta-lactamase
- Significatif si $>$ ou $=$ 3 log
- Exemple :



E.coli CTX-M sensible aux aminosides



E.coli BLSE : production de très haut niveau



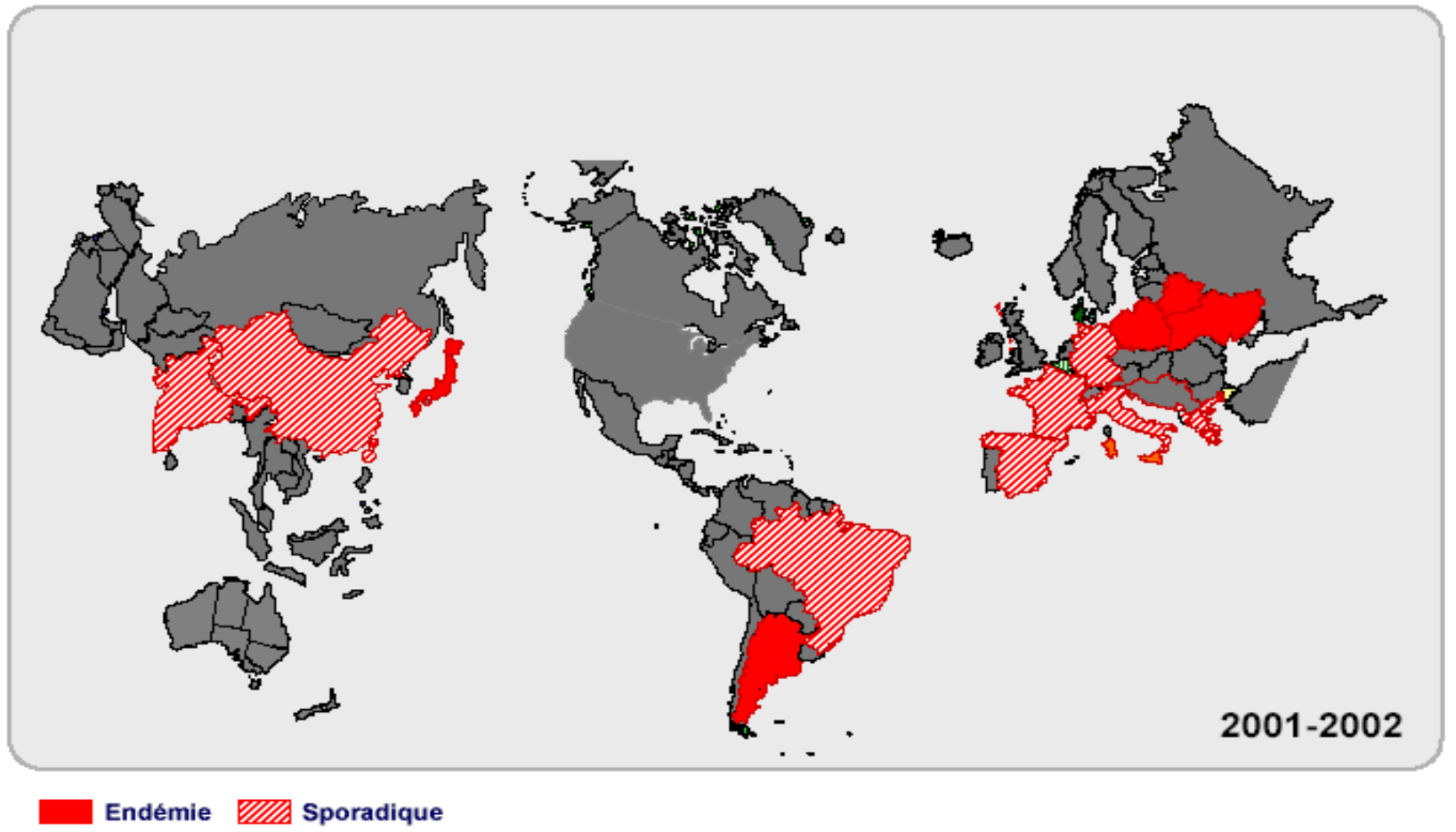
III Epidémiologie

III-1 Epidémiologie

Données internationales

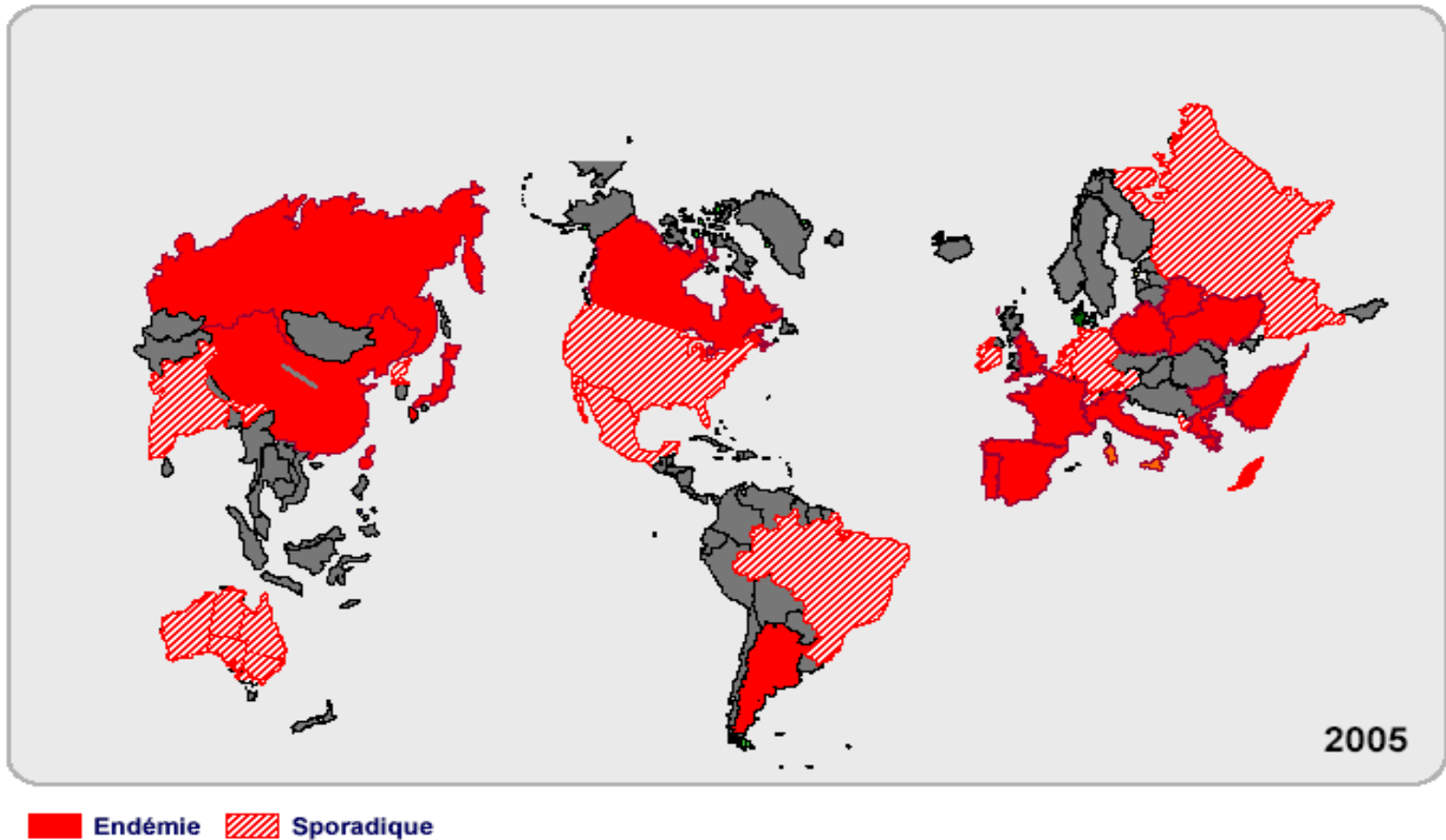
Epidémiologie mondiale

Mondialisation : dissémination CTX-Ms



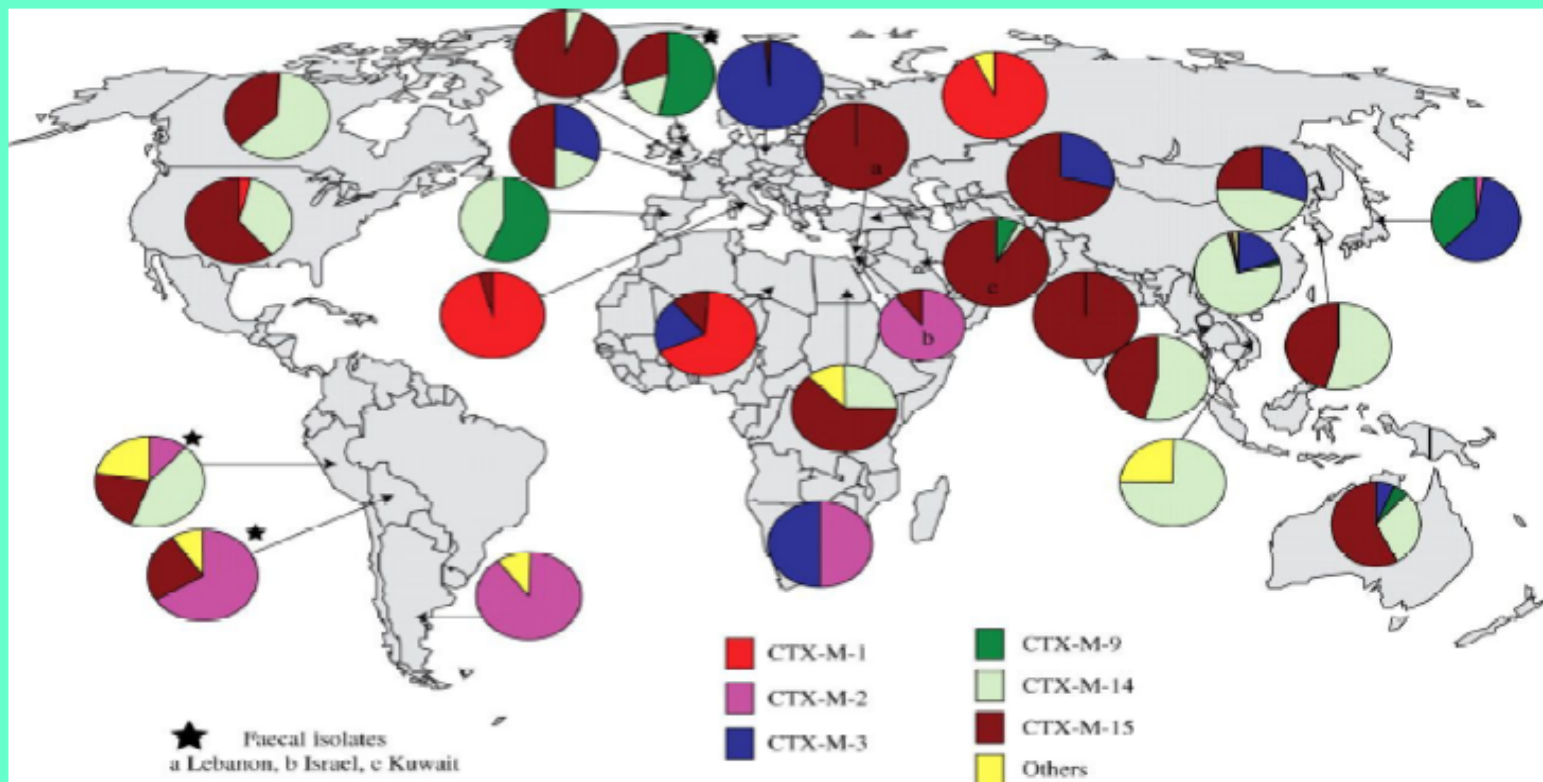
Epidémiologie mondiale

Mondialisation : dissémination CTX-Ms



Epidémiologie mondiale

Distribution mondiale des CTX-M



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

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UPM

Epidémiologie mondiale

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UPM

BLSE dans le monde

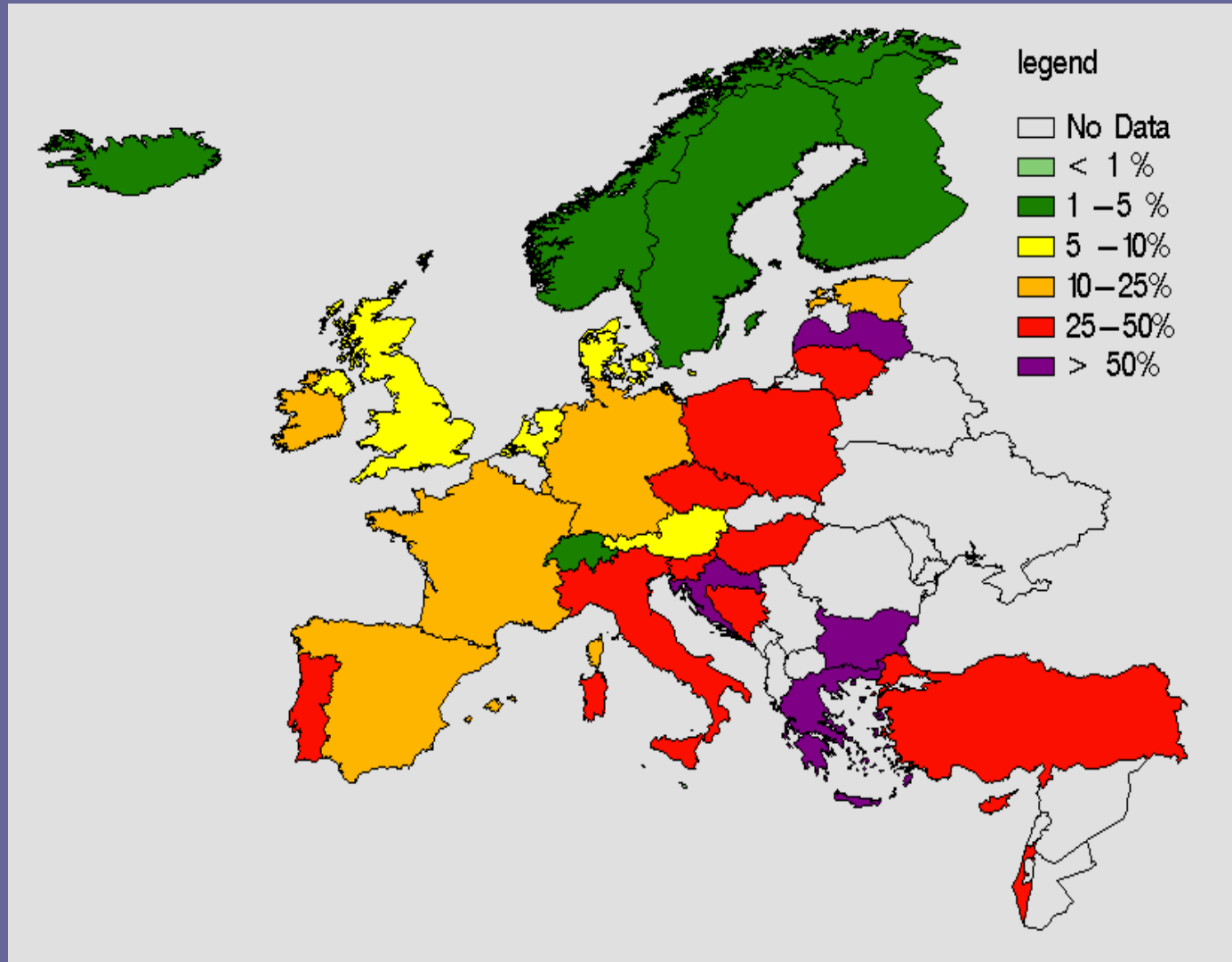
Vietnam	2000-2001	Hôpital	E. coli, KP	30%
Cambodge	2004-2005	Communautaire	E. coli	35%
Pakistan	2002	Hôpital	E. coli	52%
		Communautaire	KP	30%
India	2006	Communautaire	E. coli,	25%
		Hôpital	divers	>60%
Japon	2003	?	?	14%
Chine	1998-2002	?	divers	20 à 60%
Corée	2000	Hôpital	E. coli,	10%
			KP	30%
Taiwan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

III-2 Epidémiologie

Données européennes

EARSS 2008 : *Klebsiella pneumoniae*

Résistance aux C3G



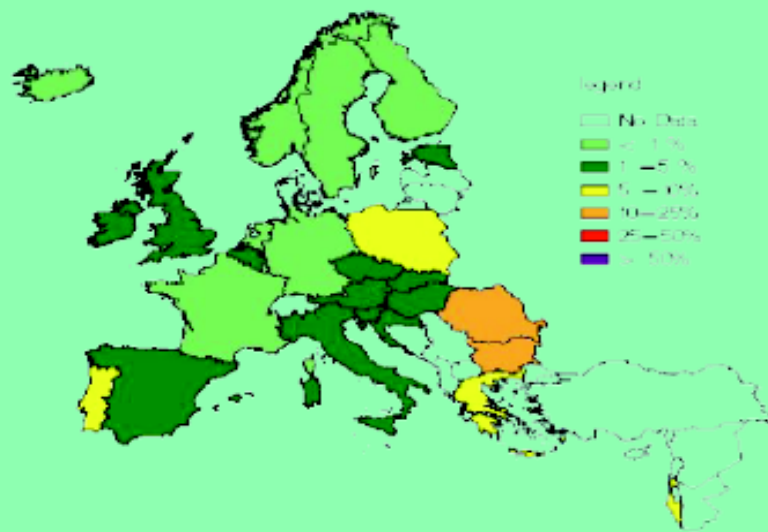
Epidémiologie en Europe

R C3G chez E. coli

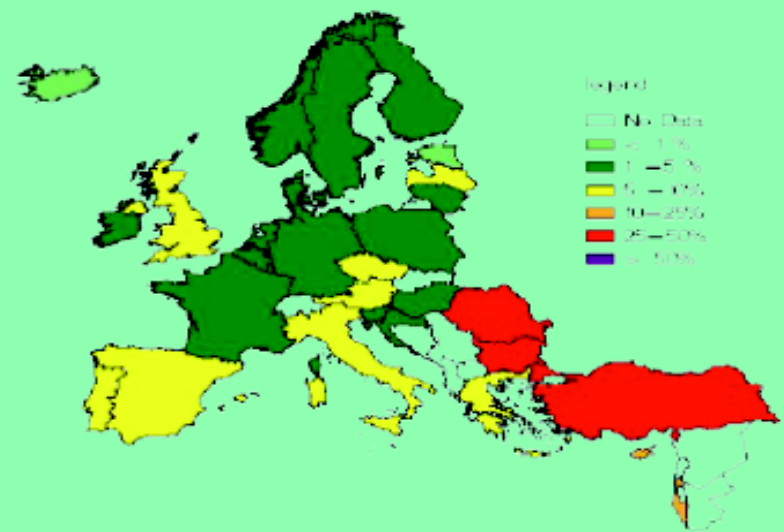
Prevalence of resistance to extended-spectrum cephalosporins among *E. coli* isolates from bacteraemias

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

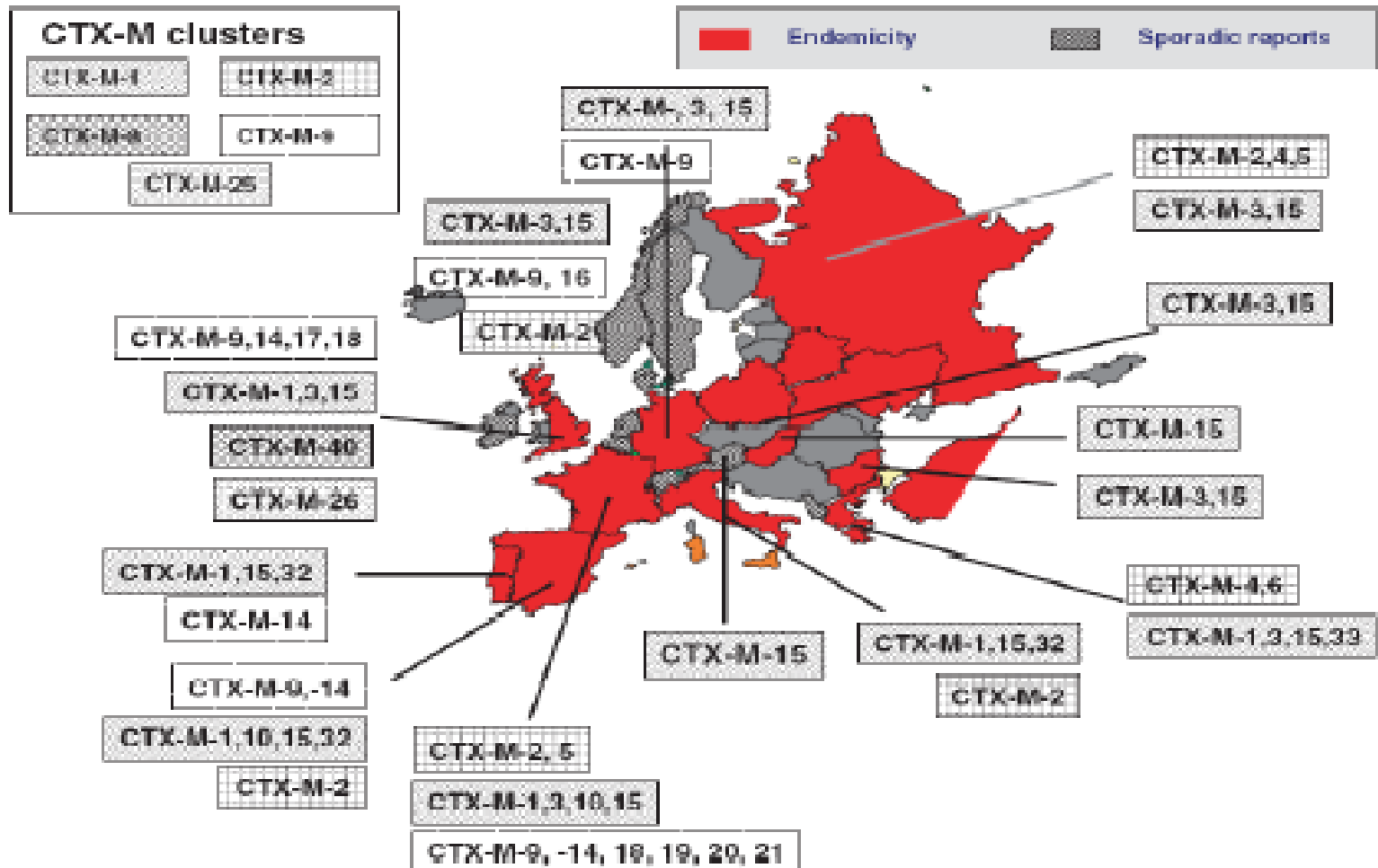
2002



2007



Epidémiologie en Europe

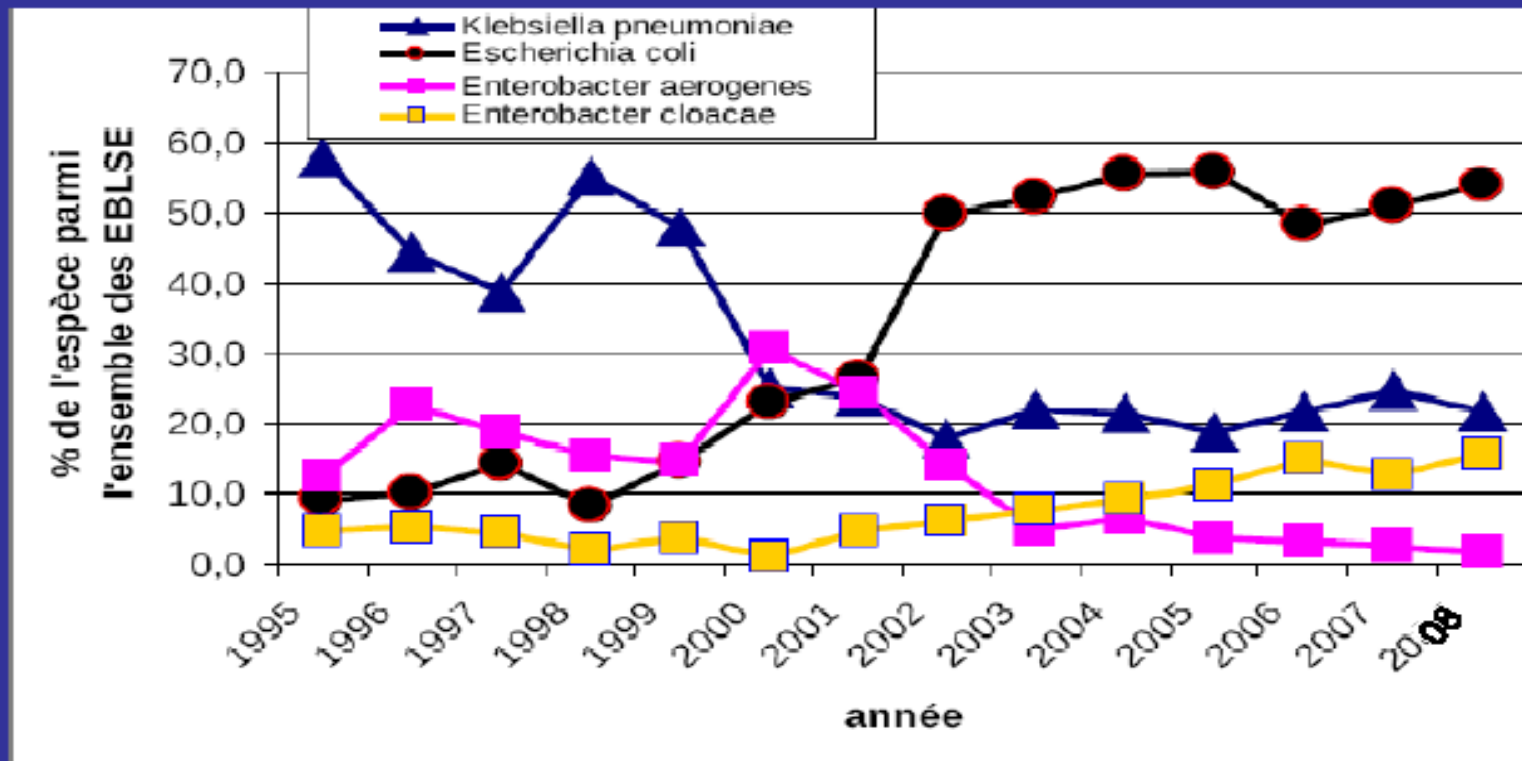


III-3 épidémiologie

Données françaises

Epidémiologie française

Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE, AP-HP



Epidémiologie française

Présentation réseau EMR - OCLIN Paris Nord - 23/03/2009



Evolution de l'incidence des EBLSE

	Incidence pour 1000 jours d'hospitalisation						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Tous Services	0,18	0,18	0,18	0,23	0,19	0,28	0,33
CS	0,21	0,19	0,20	0,28	0,24	0,34	0,38
Dont SI-résa	0,86	0,38	0,47	0,84	0,86	1,03	1,19
SSR-SLD	0,13	0,14	0,16	0,15	0,10	0,18	0,20

CS : court séjour

Epidémiologie française

Présentation réseaux BMR - CCLIN Paris Nord – 23/03/2009



Répartition selon l'espèce des souches d'entérobactéries productrices de BLSE

Espèces	Nombre	%
<i>Escherichia coli</i>	707	59,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	155	12,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	127	10,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	122	10,2
<i>Proteus mirabilis</i>	31	2,6
<i>Citrobacter freundii</i>	14	1,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14	1,2
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	6	0,5
<i>Serratia spp.</i>	3	0,3
<i>Providencia spp.</i>	6	0,5
Autres	13	1,1
Total	1198	100,0

Epidémiologie française

Présentation réseaux EMR - CCLIN Paris Nord – 23/03/2009



Evolution du nombre total d'entérobactéries productrices de BLSE et de leur répartition selon l'espèce (%)

Espèce	2002 (n=332)*	2003 (n=328)*	2004 (n=342)*	2005 (n=401)*	2006 (n=347)*	2007 (n=513)*	2008 (n=584)*
<i>Enterobacter aerogenes</i>	52,7	37,1	40,9	33,2	26,8	16,4	11,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,5	8,6	15,2	11,0	11,8	12,3	14,0
<i>Escherichia coli</i>	12,4	27,6	24,0	31,4	43,2	47,0	55,3
<i>Proteus mirabilis</i>	4,8	5,5	6,4	5,0	2,3	2,0	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,1	7,7	3,8	7,0	11,0	16,0	11,0
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	1,8	2,2	2,3	3,7	0,9	1,4	0,9
<i>Citrobacter freundii</i>	2,7	3,1	1,8	4,5	1,4	2,5	1,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2,7	2,5	2,3	0,8	0,6	1,2	1,4
<i>Providencia spp.</i>	0,6	0,9	0,9	1,3	0,6	0,2	0,7
Autre	4,8	7,7	3,1	6,0	3,6	1,2	0,7

* nombre d'EBLSE inclus chaque année

Les données épidémiologiques

- **Enquête ONERBA :**
- En ville : Enquête 2005, 25 labos français, infections urinaires, 6771 souches d'entérobactéries:
 - 1.1 % des souches BLSE +
 - 42 *E.coli* / 72 souches
 - 71 patients dont
 - 27 sans aucun antécédent d'hospitalisation
 - 10 sans antécédent d'hospitalisation ni soins à domicile ni prise d'antibiotiques

III-4 Epidémiologie

Données Nord – Pas de Calais

Enquête régionale

- Projet Nord – Pas de Calais impliquant
 - Microbiologistes
 - Hygiénistes
 - A terme : ARMEDA
- Comité de pilotage
- Travail proposé à l'ensemble des établissements de soins de la région :
 - CHRU, CH
 - PSPH
 - Cliniques
 - Centres de soins de longue durée

Enquête régionale

- Objectifs :
 - Mesurer l'incidence des *E.coli* BLSE dans la région
 - Globalement
 - Stratification :
 - MCO
 - SSR - SLD
 - Pédiatrie
 - Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs d'*E.coli* BLSE

Enquête régionale

- Méthodologie :
 - Etude épidémiologique rétrospective (microbiologistes):
 - Recueil des données par semestre entre 2005 et 2007 (6 semestres)
 - Nombre de souches d'*E.coli* isolées (diagnostic)
 - Nombre souches d'*E.coli* BLSE
 - Activité de l'établissement (journées d'hospitalisation)
 - Déclinaison par secteur d'activité
 - Construction d'indicateurs
 - » Incidence *E.coli* BLSE
 - » Incidence patient
 - Caractéristiques des patients porteurs (hygiénistes) :
 - 15 dossiers par établissements
 - Grille de recueil (PH en hygiène)

Année	2005		2006		2007	
Semestre	S1	S2	S1	S2	S1	S2
NUMERATEUR : données microbiologiques Nombre de souches						
Global <i>E coli</i>						
<i>E Coli</i> β LSE						
Option 1 : <i>E coli</i> β LSE en MCO						
Option 1 : <i>E coli</i> β LSE en SSR/SLD						
Option 2 : <i>E coli</i> β LSE en pédiatrie						
DENOMINATEUR : données d'activité Nbre de JH (hors hopital de jour et psy.)						
Globalement						
Option 1 : en MCO						
Option 1 : en SSR/SLD						
Option 2 : en pédiatrie						

Etude 2 : Fiche de description des patients *E coli* BLSE

Identification de l'établissement (nom, adresse) :

Numéro de la fiche (de 1 à 15) :

--	--

Nom : (3 premières lettres)

--	--	--

Prénom : (3 premières lettres)

--	--	--

Sexe : (1=homme, 2 = femme)

--

Age : (en années)

--	--	--

Service d'hospitalisation au moment du prélèvement :

--

(1 = Médecine, 2 = chirurgie, 3 = réanimation- soins intensif, 4 = gynéco-obstétrique,
5 = pédiatrie 6 = SSRSLD, 7 = urgences)

Date d'entrée dans l'établissement :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Prélèvement

Date de prélèvement :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Site de prélèvement :

--

(1 = urinaire 2 = respiratoire 3 = cutanée 4 = hémoculture,
5 = autres prélèvements cliniques, 6 = prélèvement de dépistage)

Antécédents du patient

Hospitalisation dans les 6 mois : (1 = oui 2 = non 3 = ne sait pas)

--

si oui, type d'établissement : (1= MCO, 2 = SSR/SLD)

--

Hébergement : maison de retraite, EHPAD, foyer de vie, ... (1= oui 2 = non)

--

Antibiothérapie préalable dans les 6 mois : (1 = oui 2 = non 3 = ne sait pas)

--

Questions optionnelles :

Profession paramédical ou médical :: (1 = oui 2 = non 3 = ne sait pas)

--

Le patient bénéficie-t-il de soins à domicile : (1 = oui 2 = non 3 = ne sait pas)

--

Fournir l'antibiogramme anonymisé avec la fiche

Recrutement

- Participation :

Etablissements	Enquête microbiologique	Enquête patient
CHRU	1	1
CH ET PSPH	21	22
CLINIQUES	11	12
REEDUCATION ET AUTRES	2	2
TOTAL	35	37

Résultats :

1- Données microbiologiques
(données extraites pour les CH
et CHRU)

Evolution du taux au sein de l'espèce

	2005-1	2005-2	2006-1	2006-2	2007-1
Nb souche BLSE	118	201	212	230	263
Taux	1.04%	1.66%	1.62%	1.75%	2.10%
	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2
Nb souche BLSE	357	374	422	521	581
Taux	2.64%	2.74%	2.98%	3.65%	4.05%

Evolution de l'incidence

	2005-1	2005-2	2006-1	2006-2	2007-1
Ic globale	0.07	0.13	0.12	0.14	0.15
Ic MCO	0.09	0.15	0.14	0.18	0.19
Ic SSR LD	0.03	0.07	0.06	0.06	0.08
Ic Ped	0.01	0.08	0.09	0.09	0.08
	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2
Ic globale	0.21	0.21	0.24	0.29	0.33
Ic MCO	0.27	0.25	0.33	0.38	0.44
Ic SSR LD	0.08	0.10	0.07	0.10	0.11
Ic Ped	0.07	0.26	0.22	0.30	0.41

Variabilité inter-établissements

Distribution des établissements selon le taux de BLSE au sein de l'espèce *E.coli*

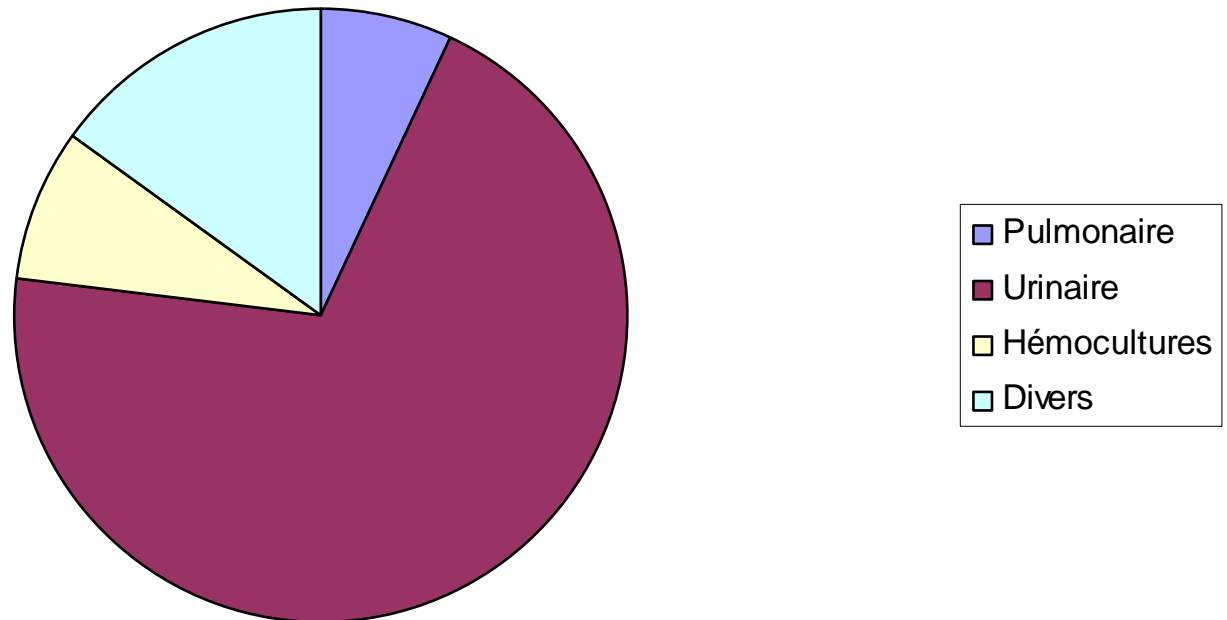
Taux	Nombre d'établissements
Taux < 2%	2
2 à 4%	7
4 à 6%	6
> 6%	2

Comparaison aux données des autres observatoires : ONERBA -2007-

- Réseau N – PdC 2007 :
 - Taux BLSE chez *E.coli* = 2.37%
 - Ic pour 1000 jours = 0.18
- ONERBA :
 - Reussir (36000 souches) : Taux de R C3G = 3%
 - COLBVH (Hémoc) : Taux de R C3G = 3%
 - Azay (Hémoc) : Taux de R C3G = 4.6%
 - Ile de France (Hemoc) Taux de BLSE = 2.8%
 - C.CLIN Paris-Nord : Ic *E.coli* BLSE = 0.09/1000

Répartition par site

Répartition par site



Répartition par site

	Période			
	1 ^{ier} sem 2008	2 ^{ème} sem 2008	1 ^{ier} sem 2009	2 ^{ème} sem 2009
Pulmonaire	6%	6%	9%	7%
Urinaire	69%	72%	66%	70%
Hémocultures	7%	6%	7%	8%
Autres	18%	16%	18%	15%
Nb bactériémies	27	29	36	47

Résultats :

2- Données de l'enquête
patients : 306 fiches reçues

Descriptif des patients pour lesquels une souche *E.coli* a été isolée

Descriptif 306 patients	Nombre	%
Documentation BLSE < 48 h	141	46.1%
Hospitalisation dans les 6 mois	192	62.7%
EHPAD	54	17.6%
Ni hospitalisation, ni EHPAD	73	23.8%
Antibiotiques dans les 6 mois	171	55.8%

Analyse des données patients : « Profil potentiellement communautaire » ou non lié aux soins

Descriptif 306 patients	Nombre	%
Documentation BLSE < 48 h	141	46.1
Ni hospitalisation dans les 6 mois, ni EHPAD, ni soins à domicile ni profession domaine médical	73	23.8%
Ni hospitalisation dans les 6 mois, ni EHPAD, ni soins à domicile ni profession domaine médical, ni prise d'antibiotique dans les 6 mois	54	17.6%
Documentation BLSE < 48 h et ni hospitalisation dans les 6 mois, ni EHPAD, ni soins à domicile ni profession domaine médical, ni ATB dans les 6 mois	32	10.5%

Sites documentés

Site urinaire	71.5%
Site broncho-pulmonaire	5.5%
Hémocultures	4.2%
Divers (Prélts superficiels ++)	18.8%

Sensibilité aux antibiotiques

Molécule	S	I	R
Céfoxitine	72.5%	18.9%	8.6%
Ertapénème	100%		
Gentamicine	72.6%	2.6%	24.8%
Amikacine	84.5%	8.5%	7%
Ciprofloxacine	39.8%	2.3%	57.9%

III-5

Facteurs de risques
d'acquisition d'une BLSE

Facteurs de risque d'acquisition : A l'hôpital

Facteurs de risque d'acquisition des EBLSE

- Réanimation, 4 mois, dépistage d'admission et 1/sem.

- Facteurs de risque (admission + acquisition)

	OR	IC95%	P
– Durée de ventilation	4.6	1.1-19.3	
– Durée de sonde urinaire	3.5	1.2-10.3	
– Sévérité à l'admission			0.004
– Cathéter artériel			0.002
– Traitement antibiotique			0.04
– Béta-lactamines à LS			NS

- Conclusions :

- Procédures invasives qui facilitent la transmission croisée

Pena C et al, J Hosp Infect 1997

Facteurs de risque d'acquisition : A l'hôpital

Facteurs de risque de colonisation ou infection à EBLSE

- « Risk factors » + « ESBL »
- 11 études depuis 2000 :
 - Facteurs de risque :
 - » Age élevé, dépendance : 3
 - » Comorbidités : 2
 - » Réanimation : 2
 - » Durée d'hosp. : 2
 - » Procédures : 6
 - » Antibiotiques : 9

(FQ, C3G, AG, Bactrim®, ABLIS 3 fois, cefta)

Facteurs de risque d'acquisition : En communautaire

- Age > 65 ans ; sexe M
- Health Care - Institution
- Hospitalisation dans les 2-3 mois
- Gravement malades – Comorbidités – Matériels invasifs
- Infections urinaires récurrentes – *Klebsiella sp*
- Exposition récente aux antibiotiques
 - β -lactamines , Céphalosporines ++
 - Quinolones
- *Rodriguez-Bano J Clin microbiol 2004 ; Tumbarello et al AAC 2007 ; Schwaber et al AAC 2006 ; Tumbarello et al AAC 2006 ; Moore et al J Hosp Inf 2008 ; Colodner et al Eur J Clin Microbiol 2004 ; **Ben-Ami et al CID 2009***

Facteurs de risque d'acquisition : En communautaire

Caractéristiques des infections à BLSE

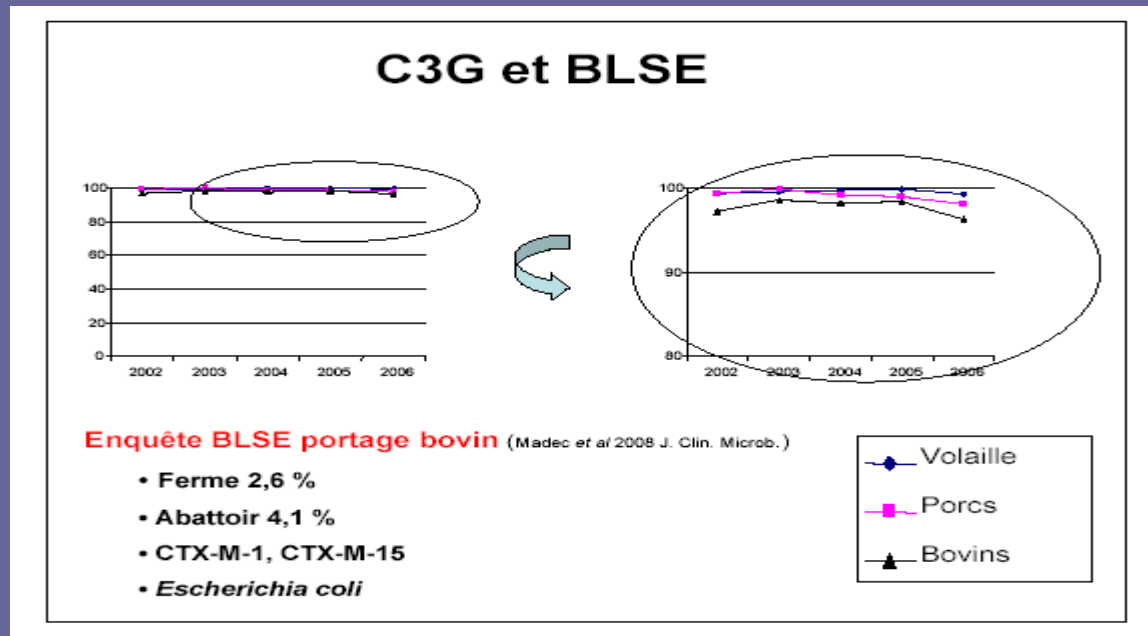
	Communautaire	Hôpital
Organisme	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp</i> (et autres)
Type de BLSE	CTX-M	SHV et TEM
Infection	+++ infections urinaires, Mais aussi bactériémies et gastroentérites	Infections respiratoires , intra-abdominales.....
Résistance antibiotiques	Multirésistance	Multiresistance
Epidémiologie moléculaire	Généralement pas de relation clonale entre les isolats bien que des épidémies aient été décrites	La plupart du temps clonale
Facteurs de risques	Infections urinaires à répétition, Pathologies sous-jacentes, antibiothérapie préalable Céphalosporines et fluoroquinolones), hospitalisation préalable, diabète ...	Durée d'hospitalisation, sévérité de la maladie, durée de séjour en réanimation (intubation cathétérisation, ventilation mécanique..), Antibiothérapie préalable

III-6 Epidémiologie

Données vétérinaires

Transmission, acquisition

- Rôle de la chaîne alimentaire
- Médecine vétérinaire et élevages également fortement concernés : RESAPATH :



- Rôle de la transmission interhumaine ?

IV Aspects préventifs

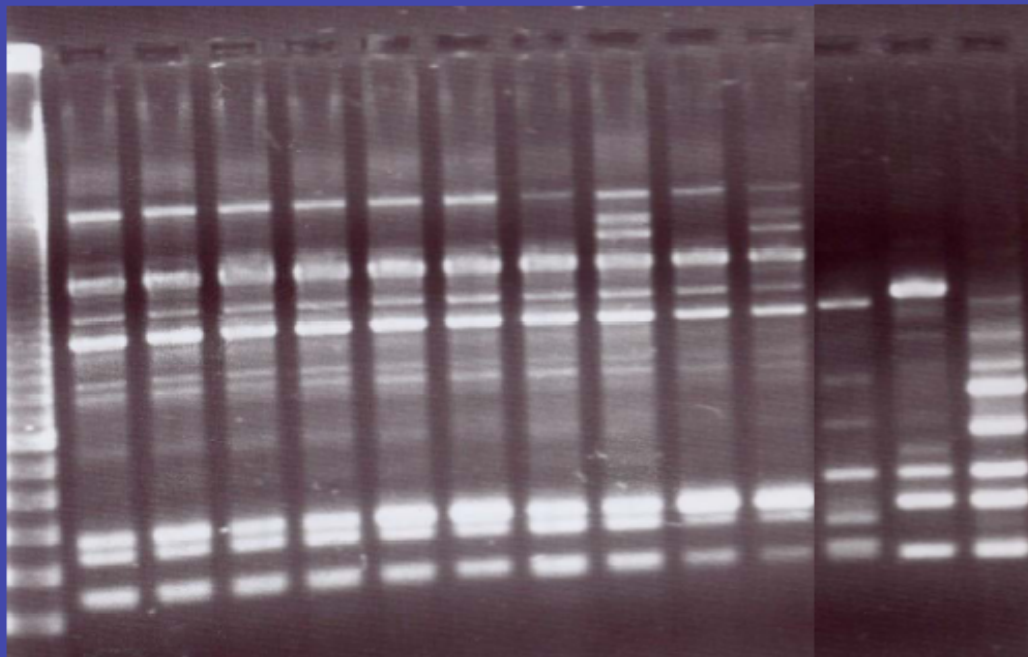
Faut-il isoler ?

- Pour :
 - Il existe quelques clones majoritaires
 - Epidémies prouvées
- Contre :
 - Nombre de cas identifiés faible au regard des cas porteurs
 - Serait moins épidémiques que les autres espèces
 - Concentrer les efforts sur les souches de *K.pneumoniae* ayant acquis un plasmide codant pour une CTX-M qui sont nettement plus épidémiogènes

167 isolats d'*E. coli*, 80 profils RAPD, le profil 16 (avec variants)
étant partagé par 64 isolats dispersés dans 19 hôpitaux

9 hôpitaux

ACH3	CFX	BCH	BCT	PBR	JRF	RTH	PSL	TNN	ACH2	NR1	NR2	NR3
16D	16D	16L	16B	16M	16J	16C	16E	16I	16D			



V Aspects thérapeutiques

Comment traiter les CTX-M ? (1)

- Ce qui ne marche plus :
 - Pénicillines
 - Céphalosporines 3^{ième} génération
 - Céfépime
 - Attention souvent CMI > aux C3g
 - Fluoroquinolones :
 - 60% résistance à la ciprofloxacine
 - Parmi souches cipro S : nombreuses souches oflo R
 - Bactrim

Comment traiter les CTX-M ? (2)

- Ce qui marche in vitro :
 - Inhibiteurs de bêtalactamases :
 - Augmentin S ou I
 - Piperacilline + tazobactam : S
 - Sulbactam non commercialisé
 - Céphamycines :
 - 70% sensibilité
 - Mais : acquisition de R par imperméabilité
 - Carbapénèmes :
 - Place de l'ertapénème ? (possède une bonne activité)
 - Aminosides :
 - Quand association nécessaire
 - Furanes
 - Infections basses
 - Fosfomycine

V.Vernet-Garnier et al : in vitro time kill studies of carbapenems against EBSLprodducing E.coli isolates

P C1-134 – ICAAC/IDSA 2008

Bactericidal activity af each penem at 10X CMI

Strain/Drugs	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
CTX6M-9	2H	2H	1H	2H
CTX-M-14	2H	2H	2H	2H
CTX-M-15	2H	2H	2H	4H
CTX-M-61	1H	2H	1H	2H
SHV-12	2H	2H	2H	2H
CTX-M-2	1H	4H	4H	4H

Comparaison de l'activité de trois carbapénèmes sur des souches d'entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
C.Cattoen et al 26^{ième} RICAI 2006

Activité des carbapénèmes sur *E.coli* producteur de BLSE (étude CHV)

CMI (mg/l)	Ertapénème	Imipénème	Méropénème
CMI moyenne	0.06	0.30	0.04
CMI 50	0.023	0.25	0.023
CMI 90	0.125	0.38	0.047

Comparaison de l'activité de trois carbapénèmes sur des souches d'entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
C.Cattoen et al 26^{ième} RICAI 2006

Activité des carbapénèmes sur *E.aerogenes* producteur de BLSE (étude CHV)

CMI (mg/l)	Ertapénème	Imipénème	Méropénème
Résistance	20%*	4%*	0%
CMI 50	0.75	0.38	0.06
CMI 90	12	6	1.5

* : souches produisant une BLSE et une CASE de très haut niveau

Comparaison de l'activité de trois carbapénèmes sur des souches d'entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
C.Cattoen et al 26^{ième} RICAI 2006

Activité des carbapénèmes sur *K.pneumoniae* producteur de BLSE (étude CHV)

CMI (mg/l)	Ertapénème	Imipénème	Méropénème
CMI 50	0.064	0.25	0.047
CMI 90	0.25	0.38	0.064

En pratique

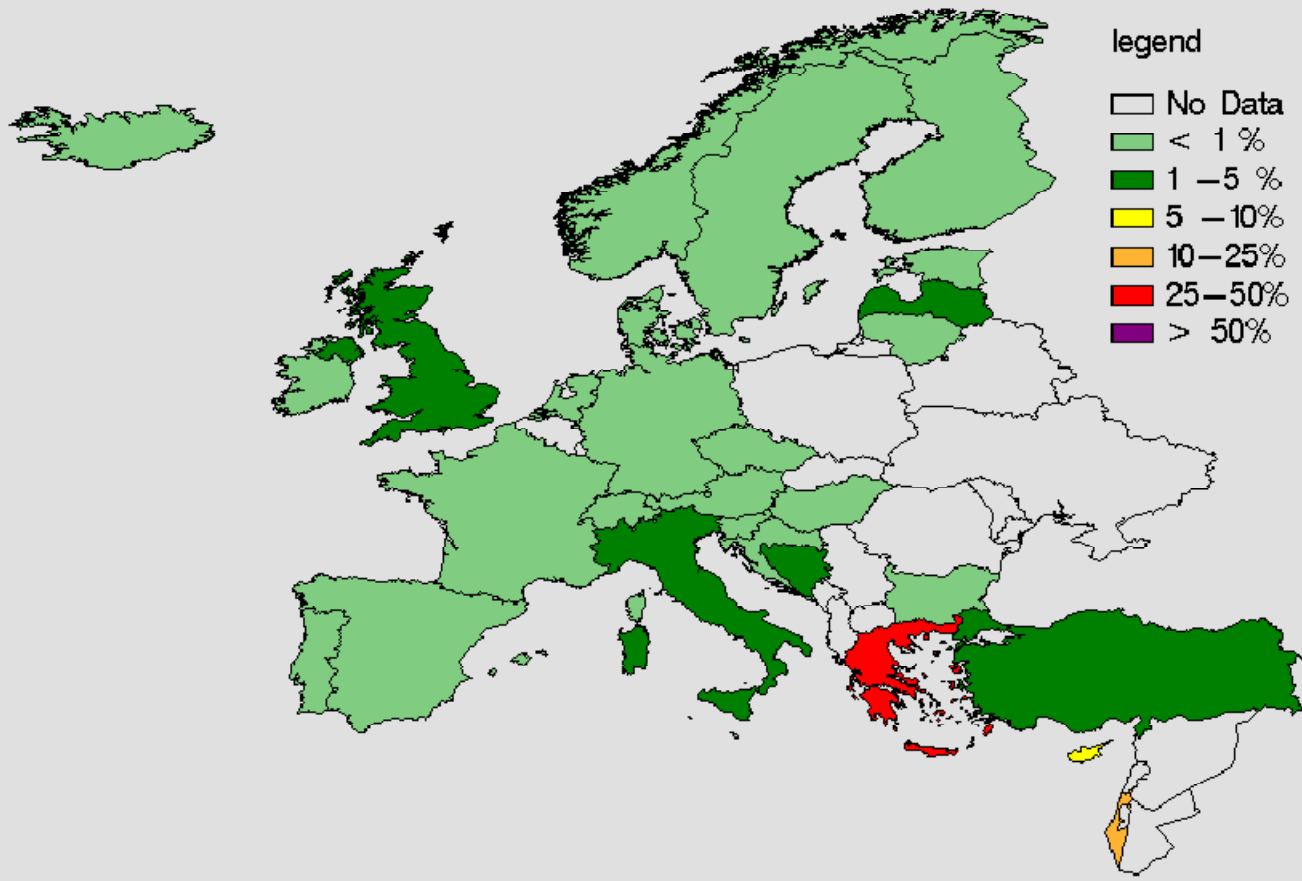
- Epargner les carbapénèmes :
 - Actuellement efficaces mais quid dans un contexte de sur-utilisation ?
 - Apparition de résistance en milieu hospitalier (impermeabilité)
 - Risque de sélection de carbapénémase ?
 - Ertapénème : Pk/Pd moins performant que les autres carbapénèmes
 - Ne les utiliser que dans des contextes sévères
- Alternatives :
 - *E.coli* CTX-M et inf urinaire basse : fosfomycine, furanes
 - Place des CIIG + aminosides à rediscuter

VI Aspects prospectifs

Un avenir hautement à risque ?

- Sur-utilisation et banalisation de l'usage des antibiotiques
- Problèmes majeurs dans certains pays : Asie du sud-est, Turquie, Grèce ...
- Voyages, migrations des populations
- Nombreux problèmes identifiés
 - Carbapénémases
 - NDM
 - BMR communautaires
- Absence de développement par l'industrie pharmaceutique en particulier pour les BGN
- Cf recommandations « maîtrise des BMR importées en France ... »

Proportion of Carbapenems resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS



Conclusion

- Problématique majeure de santé publique
- Différencier la problématique :
 - Des anciennes BLSE (strictement hospitalières)
 - Des « nouvelles » (communauté)
- Est-il déjà trop tard ?
- Quelles actions (en dehors de « l'incantatoire »)
- Attention à l'utilisation des atb, prudence pour les carbapénèmes
- Les bactéries n'ont pas fini d'évoluer !