Mondialisation de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Roland Leclercq

► La dissémination mondiale de la résistance bactérienne aux antibiotiques n'est pas un fait nouveau. Cependant, elle atteint maintenant plusieurs bactéries responsables d'infections communautaires et des antibiotiques importants pour le traitement de ces infections. L'émergence récente de la résistance à la méticilline chez les souches communautaires de *Staphylococcus aureus* est couplée à une plus grande virulence des souches qui produisent une toxine associée aux infections cutanées et à des pneumonies. Un autre exemple récent est la brutale émergence des *Escherichia coli* communautaires résistants aux céphalosporines de troisième génération par production de β -lactamase CTX-M et qui peuvent atteindre des sujets sans facteur de risque particulier. Les échanges internationaux et les circulations de population expliquent, mais seulement en partie, la dissémination à grande échelle de ces résistances. Le contrôle de la dissémination des souches résistantes en communauté est un défi qu'il importe de relever sous peine de perdre le bénéfice de nos antibiotiques les plus actifs. ◀

Service de Microbiologie, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033, Caen Cedex, France.

leclercq-r@chu-caen.fr

l'intermédiaire d'un vecteur. La circulation des biens, des marchandises et des personnes, qui est en pleine expansion, la surpopulation ainsi que l'absence d'étanchéité de nombreux écosystèmes (animaux/homme/environnement) sont autant de facteurs favorisant la transmission des micro-organismes.

Il est évident que la dissémination de la résistance aux antibiotiques est d'abord directement liée à la transmissibilité des micro-organismes. Elle reflète la diffusion des micro-organismes qui expriment les caractères de résistance. Ce qui rend particulier le processus de la résistance aux antibiotiques et permet l'amplification de sa diffusion est l'existence de supports mobiles véhiculant ces gènes de résistance, tels que les plasmides et les éléments transposables. Ces éléments génétiques vont permettre un transfert horizontal (de bactérie à bactérie) de l'information génétique. Les plasmides peuvent être transférés par un mécanisme de conjugaison entre bactéries, même appartenant à des espèces différentes. Les transposons sont dans la majorité des cas non autotransférables (à part les transposons conjuguatifs qu'hébergent certaines bactéries à Gram positif), mais sont des éléments d'ADN qui peuvent se déplacer d'un endroit à un autre sur un même brin d'ADN ou sur un autre brin soit par un système de « couper-coller » soit par un système de « copier-coller » [1]. Au total, ce sont donc trois niveaux de circulation des résistances qui peuvent ainsi être distingués et qui vont s'associer pour donner une grande fluidité et flexibilité à la dissémination des résistances, à la diffusion

Introduction

La dissémination des résistances aux antibiotiques : une illustration de la transmissibilité des micro-organismes

La dissémination mondiale (« mondialisation ») des maladies infectieuses à partir d'un foyer initial qui n'est pas toujours identifié est un phénomène connu et mis en évidence depuis longtemps. La plupart des maladies infectieuses majeures, y compris celles dues à des micro-organismes strictement ou essentiellement humains comme le Sida et la tuberculose, ont une diffusion mondiale. Cette caractéristique des maladies infectieuses est inhérente au caractère transmissible des micro-organismes en cause, qui peuvent contaminer des populations entières à partir d'une source environnementale commune, ou se propager d'hôte en hôte, animal ou humain, directement ou indirectement par

de souches bactériennes résistantes (d'hôte à hôte), de plasmides (de bactérie à bactérie) et de transposons (d'ADN à ADN).

La notion de succès chez les clones bactériens

Cette capacité de mobilisation des gènes de résistance vers des bactéries diverses qui leur servent de véhicules et transmettent « horizontalement » les résistances est très importante dans le phénomène de diffusion des résistances, mais n'est pas suffisante pour l'expliquer totalement. Certains clones bactériens apparaissent plus capables de succès épidémiques que d'autres ; en d'autres termes leur valeur sélective (*fitness*) est meilleure. Ce phénomène très général n'est pas spécifique à la résistance aux antibiotiques. Les génomes bactériens évoluent continuellement en s'adaptant à leur environnement. L'évolution se fait par le biais de mutations qui sont retenues par la sélection naturelle, à type de réarrangements génomiques ou de mutations géniques [2]. La nature précise des changements qui conduisent à une meilleure valeur sélective d'un clone qui va en conséquence supplanter ses concurrents n'est pas clairement élucidée.

La possibilité qu'ont les gènes de résistance d'être portés par des éléments génétiques mobiles constitue de ce point de vue un avantage pour les bactéries. En effet, les résistances peuvent aisément être transférées d'une bactérie appartenant à un clone de valeur sélective basse à une autre appartenant à un clone de valeur sélective élevée. L'adaptation de la bactérie à son environnement peut ainsi se faire rapidement.

Ces capacités ont été illustrées récemment par l'émergence en Europe des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) en milieu hospitalier. Le portage fécal sain d'ERV était connu en Europe dans la communauté depuis une quinzaine d'années. Il avait été relié à l'utilisation d'un glycopeptide, l'avoparcine (maintenant proscrit), comme additif alimentaire chez les animaux de boucherie (http://admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_398R2821.html).

Les entérocoques auraient été ainsi sélectionnés chez les animaux et transmis à l'homme via la chaîne alimentaire. Cependant, ce portage communautaire n'a pas été à l'origine d'épidémies à l'hôpital. Ce n'est que récemment que les ERV sont responsables d'épidémies hospitalières en Europe. Les travaux de Willems *et al.* ont permis de mieux comprendre ce changement d'épidémiologie [3].

En utilisant une technique de typage par séquençage, le *Multilocus Sequence Typing* (MLST), consistant à comparer les séquences d'une portion de 7 gènes conservés, il est apparu qu'un groupe de clones de *Enterococcus faecium* isolés en milieu hospitalier pouvait être identifié et distingué des clones isolés chez les animaux et les humains porteurs sains en communauté [4]. Ce groupe de clones appelé « complexe clonal 17 » (CC17) est caractérisé par des marqueurs comme la résistance de haut niveau à l'ampicilline, la présence (non constante) de gènes de virulence *esp* et *hly* et la résistance aux fluoroquinolones [3]. Les souches CC17 se sont adaptées à l'hôpital depuis de nombreuses années et n'étaient pas initialement résistantes à la vancomycine. Le modèle qui est proposé est l'acquisition récente de plasmides de résistance à la vancomycine par certaines souches de *E. faecium* CC17, suivie de leur dissémination dans un environnement hospitalier auquel elles étaient déjà adaptées. L'acquisition de ces plasmides serait due

à leur transfert horizontal à partir des souches communautaires d'entérocoques résistants à la vancomycine introduites à l'hôpital lors de l'admission de patients porteurs d'ERV. Les souches isolées aux États-Unis appartiennent aussi au complexe clonal CC17. On a donc affaire ici à la dissémination mondiale d'un superclone adapté à un environnement hospitalier.

Un facteur indispensable :

la pression de sélection par les antibiotiques

La pression de sélection par les antibiotiques est un déterminant essentiel de la dissémination des résistances. Cette pression constitue la force motrice qui détermine l'émergence. La diffusion des souches dépend ensuite de plusieurs facteurs dont la pression antibiotique et les conditions d'hygiène.

La pression exercée par un antibiotique donné permet en règle la sélection de la résistance correspondante. Cependant, cette pression peut co-sélectionner une autre résistance conférée par un gène co-résident sur le même support génétique.

La pression de sélection par un, ou un nombre limité, d'antibiotiques peut donc conduire à la multirésistance aux antibiotiques.

La mondialisation de la résistance aux antibiotiques n'est pas un fait nouveau

L'émergence dans le monde entier de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline G au début des années 1950, peu de temps après l'introduction en thérapeutique de cet antibiotique, reste l'exemple le plus spectaculaire de la capacité d'une résistance à diffuser mondialement. L'apparition de souches résistantes productrices de pénicillinase a été d'abord observée par Mary Barber à la fin des années 1940 chez des patients hospitalisés au Royaume-Uni [5]. La prévalence de la résistance en milieu hospitalier s'est ensuite fortement accrue dans le monde entier en même temps que l'utilisation de la pénicilline augmentait. Ce n'est que plus tard qu'il est apparu que les souches communautaires étaient aussi devenues résistantes. Une étude danoise publiée en 1969 a montré que parmi 2 000 *S. aureus* isolés d'hémocultures, 85-90 % de ceux d'origine hospitalière et 65-70 % de ceux d'origine communautaire étaient producteurs de pénicillinase [6].

La production de pénicillinase est due au gène *blaZ* porté par un plasmide auto-transférable détecté dans les différents clones de *S. aureus* identifiés dans le monde. La diffusion très rapide et très large de cet élément est surprenante. Elle pourrait être due à la situation de quasi-monothérapie de l'époque où, à

part les sulfamides, le seul antibiotique utilisé était la pénicilline G, conduisant à créer des conditions extrêmes de pression de sélection. Cet exemple du succès d'un gène de résistance porté par un plasmide de diffusion mondiale a été suivi de plusieurs autres observations. On peut mentionner la résistance à l'ampicilline par production de pénicillinase TEM chez *Escherichia coli*, qui a débuté en milieu hospitalier et est rapidement devenue banale chez cette espèce quelle que soit l'origine des souches (hôpital/communauté/animal/homme/environnement) et la résistance du pneumocoque aux pénicillines¹. Récemment, l'apparition sur plusieurs continents des *S. aureus* communautaires résistants à la méticilline (SARM) et des *E. coli* producteurs de β -lactamases à spectre étendu de type CTX-M qui sont présentés dans les paragraphes suivants nous rappelle que l'Histoire se répète souvent.

S. aureus résistants à la méticilline hospitaliers et communautaires

La méticilline et les antibiotiques apparentés (oxacilline, nafcilline) sont des dérivés de la pénicilline G résistants à la pénicillinase du staphylocoque et qui ont été développés du fait de leur activité vis-à-vis des staphylocoques producteurs de cette enzyme. La résistance à la méticilline est cependant apparue peu après son introduction en thérapeutique. Le mécanisme en est l'acquisition d'un gène *mecA* codant pour une protéine de liaison aux pénicillines de faible affinité pour les β -lactamines, la PLP2a. Les souches porteuses du gène *mecA* sont résistantes à toutes les β -lactamines. Le gène *mecA* est localisé dans le chromosome dans un environnement génétique appelé cassette *SSCmec* dont la taille peut atteindre 60 kilobases.

Historiquement, les infections à SARM, souvent résistants à plusieurs antibiotiques, sont acquises dans des établissements de soins. Dans les services de réanimation, la prévalence des SARM est généralement élevée. Sur la base des techniques de typage MLST dont il a été question plus haut, la diffusion hospitalière mondiale des SARM a été attribuée à un nombre limité de clones [7].

Dès les années 1980, des souches de SARM non multirésistantes sont apparues dans les communautés aborigènes d'Australie. Récemment l'incidence de ces SARM communautaires a augmenté de façon très significative dans divers pays de divers continents [8, 9].

À la différence des SARM hospitaliers, ces SARM atteignent des populations sans facteurs de risque particuliers mais bien caractérisées, essentiellement les enfants, les prisonniers et les équipes sportives (sports de contact). Ces SARM communautaires diffèrent des SARM hospitaliers par plusieurs caractères (*Tableau I*). En plus de l'absence de facteurs de risque, d'une moindre multirésistance aux antibiotiques (qui diffère selon les pays), les SARM communautaires produisent une toxine de Panton-Valentine à qui l'on attribue des propriétés de nécrose tissulaire et de destruction leucocytaire, et sont associés surtout à des infections cutanées et des pneumonies nécrosantes [10]. La technique de MLST a montré qu'un nombre restreint de clones étaient impliqués. Vandenesch *et al.* ont montré en 2003 que chaque clone, caractérisé par son type de séquence (ST), était spécifique d'un continent [11]. Le clone européen prédominant, ST80, a été détecté en France, Suisse, Pays-Bas, Angleterre, Belgique, Allemagne et Europe du Nord. Aux États-Unis, le clone prévalant est ST8 (appelé USA300) ; d'autres clones existent aussi dans ce pays comme ST1 (USA400), ST59 (USA1000) et ST30 (USA1100). En Asie et Océanie, ST30 est le clone majeur. Ces différents clones ont disséminé dans leurs continents respectifs. Plus récemment, des transferts transcontinentaux de ces clones ont été rapportés [12]. Ces passages surviennent dans des pays carrefours d'échanges internationaux. Ainsi à Singapour, des clones ST80, ST30 et ST59 ont été rapportés [13]. De même, au Danemark, alors que ST80 est le clone prédominant depuis 1995, 44 isollements d'USA300 ont été relevés entre 2000 et 2005, dont 28 en 2005 avec une importation des souches en cause dans 26% des cas [14]. Le *Tableau II* montre l'extension progressive des différents clones dans les pays et à travers les continents.

S'il y a une diffusion mondiale des SARM communautaires, leur prévalence varie considérablement selon les continents. Aux États-Unis leur incidence est considérable. Les SARM communautaires sont isolés d'environ

¹ European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual report 2004 : disponible sur http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports

Caractéristique	SARM communautaires	SARM hospitaliers
Sensibilité à la clindamycine	Fréquente	Rare
Sensibilité aux aminosides	Fréquente (sauf résistance à la kanamycine)	Résistance à la kanamycine et à la tobramycine
Sensibilité aux fluoroquinolones	Fréquente	Rare
Sensibilité à l'acide fusidique	Rare	Fréquente
Type <i>SSCmec</i>	Type IV	Type IV, type II
Production de toxine de Panton-Valentine	Fréquente	Rare

Tableau I. Comparaison des principales caractéristiques des SARM communautaires et des SARM hospitaliers isolés en France.

50 % des patients avec des infections cutanées nécessitant un drainage et se présentant aux urgences de 11 villes des États-Unis [15]. En Europe, leur incidence est faible, inférieure à 3% des SARM sauf pour de rares exceptions comme la Grèce [16-18]. Dans les pays où l'incidence des SARM communautaires est élevée, ces bactéries ont été responsables d'épidémies hospitalières, étendant ainsi leur champ [18]. Cette émergence brutale à l'échelle mondiale des SARM communautaires est surprenante et ses raisons en sont encore obscures. Il est possible que le succès de ces souches n'ait été possible qu'à partir du moment où elles ont pu combiner des propriétés de résistance à des antibiotiques majeurs, les β -lactamines, et des propriétés de transmissibilité élevée du fait du tropisme cutané lié à la toxine PVL. Autrement dit, c'est la conjonction de la résistance aux antibiotiques et de facteurs de virulence qui ferait le succès des SARM communautaires.

***E. coli* producteurs de β -lactamases à spectre étendu**

Les céphalosporines de troisième génération ont constitué une avancée majeure pour le traitement des infections à bacilles à Gram-négatif du fait de leur stabilité aux β -lactamases que pouvaient produire ces bactéries. Un des mécanismes qu'ont développé les entérobactéries pour résister à ces antibiotiques est la production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE). Ces BLSE tirent leur nom du fait qu'il s'agit

de mutants de pénicillinases classiques de type TEM ou SHV qui voient ainsi leur spectre s'élargir à de très nombreuses β -lactamines dont les céphalosporines de 3^e génération.

La menace principale s'est manifestée en milieu hospitalier sous la forme d'épidémies à *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. et *E. coli* producteurs de BLSE de type TEM et SHV [19].

Ce tableau s'est modifié radicalement depuis peu et une nouvelle classe de BLSE, appelée CTX-M, comportant plusieurs types, tend à remplacer les BLSE historiques. *E. coli* est l'hôte majeur de ces nouvelles BLSE.

La Figure 1 présente l'augmentation du pourcentage de *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3^e génération en Europe entre 2001 et 2006. Ces données fournies par l'European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) sont accessibles sur Internet (<http://www.rivm.nl/earss/database/>). Elles ne distinguent pas les BLSE des autres mécanismes de résistance mais des études ponctuelles montrent que les BLSE de la classe CTX-M participent largement à cette augmentation de la fréquence de la résistance. Aux États-Unis, les enzymes de la classe CTX-M sont récemment devenues prédominantes [20].

Type de séquence (ST)	Localisation géographique	
	Détecté avant 2003	Détecté après 2003
ST8	États-Unis	Pays-Bas, France, Espagne, Suisse, Polynésie, Norvège, Grèce
ST59	États-Unis	Pays-Bas, France, Singapour, Taiwan
ST22		Pays-Bas, Allemagne
ST766		Singapour
ST377		Pays-Bas, France, Grèce, Suisse, Australie
ST5		France, Suisse, Algérie
ST80	France, Suisse	Algérie, Singapour, Roumanie, Allemagne, Belgique, Grèce, Slovaquie, Pays-Bas, Danemark, Suède, Norvège, Royaume-Uni, Finlande, Lybie, Croatie
ST30	Nouvelle Zélande, Samoa	Pays-Bas, Australie, Japon, Suisse, Singapour, Chine, Polynésie, Suède, Brésil, Uruguay, Royaume-Uni, Hong-Kong
ST37		Pays-Bas
ST93	Australie	
ST1	États-Unis	France, Singapour, Suisse, Canada

Tableau II. Distribution géographique des clones de SARM communautaires (modifié d'après [9]).

Beaucoup d'infections dont sont isolées les souches de *E. coli* productrices de CTX-M sont des infections urinaires communautaires mais chez des patients ayant fait un séjour hospitalier. Cependant, un nombre non négligeable de cas sont authentiquement communautaires et sans facteurs de risque, ce qui montre que les cas ne sont pas confinés à l'hôpital et rendent ce type de résistance menaçante pour les infections communautaires. Il faut souligner qu'un phénomène analogue se produit pour la résistance aux quinolones qui atteint de façon croissante les *E. coli* communautaires. Les deux classes d'antibiotiques essentielles pour le traitement des infections communautaires à *E. coli* sont donc en péril.

Livermore *et al.* se sont interrogés sur la circulation de ces nouvelles BLSE [21]. Il semble que les gènes *bla*_{CTX-M-3} ont commencé à se répandre en Pologne un peu avant que le type *bla*_{CTX-M-15}, ne devienne prévalent en Europe de l'Ouest. Les souches hébergeant *bla*_{CTX-M-15} semblent avoir émergé indépendamment dans divers pays européens et au Canada. Probablement, les clones de *E. coli* possédant l'enzyme CTX-M-15, ont été importés de pays avec lesquels l'Europe a des échanges, peut-être l'Inde où CTX-M-15 a été initialement décrit [22] ou l'Afrique du Nord [23]. L'Espagne se singularise en Europe en ayant de façon prédominante des enzymes CTX-M-9. Ce type est prédominant en Asie de l'Est mais pas en Amérique du Sud, pays d'échanges avec l'Espagne. C'est le type CTX-M-2 qui y est prédominant. CTX-M-2 est aussi décrit en Israël qui n'a pas de relation particulière avec l'Amérique du Sud.

Les animaux de boucherie peuvent héberger des *E. coli* possédant des enzymes CTX-M mais il n'y a pas de lien prouvé entre le portage animal et les infections humaines. Il faut noter qu'au Royaume-Uni les enzymes détectées chez les animaux et les produits de boucherie sont de

type 2 et 9 alors que les souches cliniques possèdent CTX-M-15.

Au total, l'émergence et la dissémination mondiale des souches CTX-M sont mal expliquées. Si les échanges entre pays ou continents fournissent une partie de l'explication, ils sont loin d'être seuls en cause. Le rôle des réservoirs animaux reste à établir.

Conclusion

Si, comme cela est mentionné plus haut, la mondialisation des résistances aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau, elle atteint maintenant différentes bactéries communautaires. Son couplage avec la virulence chez *S. aureus* est inquiétant. Le fait qu'elle atteigne maintenant les antibiotiques majeurs pour le traitement des infections urinaires communautaires à *E. coli* (soit des millions d'infections) est aussi une raison d'inquiétude.

Un des enjeux actuels est le contrôle de la dissémination des souches en communauté. Une démarche spécifique de contrôle doit être développée, fondée notamment sur de meilleures mesures de base d'hygiène et une meilleure maîtrise de la consommation des antibiotiques. En leur temps, plusieurs maladies infectieuses sévissant en communauté ont pu être contrôlées. On peut espérer qu'il en soit de même pour ces nouvelles maladies infectieuses à bactéries multi-résistantes. ♦

Figure 1. Fréquence de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération chez les souches de *E. coli* isolées en Europe (données EARSS, <http://www.rivm.nl/earss/database/>).

SUMMARY

Global dissemination

of bacterial resistance to antimicrobials

Spread of bacterial resistance to antimicrobials is related to the transmissibility of resistant bacteria, but also to the spread of plasmids from bacteria to bacteria and of transposons from DNA to DNA. Global spread of antimicrobial resistance is not new. It has first been observed in the 1940s with the resistance of *Staphylococcus aureus* to penicillins by production of penicillinase due to plasmids that disseminated in strains from all continents. Resistance to ampicillin in *E. coli* and more recently to penicillins in pneumococci are additional examples. Success of resistant clones depends on several factors, including fitness of the bacterial clone and antibiotic selective pressure. Recently, community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* have emerged worldwide. The isolates combine antibiotic resistance and increased virulence due to the secretion of a Panton-Valentine toxin. They are highly prevalent in certain countries such as the USA and are a major cause of cutaneous infections in children. Although, initially, each continent had a specific staphylococcal clone, a greater diversity of clonal types has recently been shown within each continent, related in part to exchange of isolates via international travels. The emergence in the community of *E. coli* producing CTX-M type extended spectrum beta-lactamase is another cause of concern. Patients without any risk factors may present urinary infections due to this type of microorganism. Again, various types of CTX-M enzymes are described that are more or less predominant according to the country. International exchanges may also, in part, explain the global spread of resistant isolates, although other non identified factors seem to be involved. Control of the spread of antibiotic-resistant microorganisms is an important challenge and is required to preserve our armamentarium of antibiotics. ♦

RÉFÉRENCES

1. Kaplan JC, Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine*, 3^e ed. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 2007.
2. Giraud A, Radman M, Matic I, Taddei F. The rise and fall of mutator bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001 ; 4 : 582-5.
3. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis* 2007 ; 20 : 384-90.
4. Willems RJ, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 821-8.
5. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948 ; 1 : 641-4.
6. Jessen O, Rosendal K, Bulow P, et al. Changing staphylococci and staphylococcal infections: a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med* 1969 ; 281 : 627-35.
7. Robinson DA, Enright MC. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 2-7.
8. Borg MA, de Kraker M, Scicluna E, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 1310-5.
9. Rice LB. Antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 2006 ; 34 (suppl 1) : S11-9.
10. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1128-32.
11. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 978-84.
12. Tristan A, Bes M, Meunier H, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 594-600.
13. Hsu LY, Tristan A, Koh TH, et al. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 341-2.
14. Larsen AR, Stegger M, Goering RV, et al. Emergence and dissemination of the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Denmark (2000-2005). *Euro Surveill* 2007 ; 12 online <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n02/1202-222.asp>
15. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 666-74.
16. Naas T, Fortineau N, Spicq C, et al. Three-year survey of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2005 ; 61 : 321-9.
17. Del Giudice P, Blanc V, Durupt F, et al. Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol* 2006 ; 154 : 118-24.
18. Chini V, Petinaki E, Faka A, et al. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 29-34.
19. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 59 : 165-74.
20. Lewis JS 2nd, Herrera M, Wickes B, et al. First report of the emergence of CTX-M type ESBLs as the predominant ESBL isolated in a US healthcare system. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 4015-21.
21. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 59 : 165-74.
22. Poirel L, Gniadkowski M, Nordmann P. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β -lactamase CTX-M-3. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 50 : 1031-4.
23. Naas T, Lezzar A, Bentchouala C, et al. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Senftenberg isolates producing CTX-M β -lactamases from Constantine, Algeria. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 439-40.

TIRÉS À PART

R. Leclercq