

EMERGENCE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES « COMMUNAUTAIRES »

Adnane HAMMAMI

Laboratoire de Microbiologie
CHU H. Bourguiba de Sfax

BMR D'ORIGINE COMMUNAUTAIRE

QUELLE DEFINITION ?



SOCIÉTÉ TUNISIENNE
DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Définition de la multi-résistance

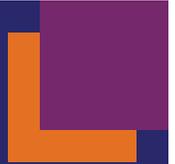
Accumulation de résistances naturelles et acquises

- Caractéristiques d'une espèce bactérienne
 - Phénotype normal « sauvage »
- Définissent le spectre d'activité des antibiotiques

- Comportement « anormal » de certaines souches d'une espèce bactérienne
 - Phénotype résistant

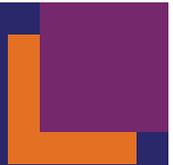
Bactéries résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques

Possibilités thérapeutiques réduites voire anéanties



Définition de la multi-résistance

Bactéries multirésistantes aux antibiotiques lorsque
« du fait de l'accumulation des résistances
naturelles et acquises, elles ne sont plus
sensibles qu'à un nombre restreint
d'antibiotiques habituellement actifs en
thérapeutique ».



Définition de la multi-résistance

La **multirésistance** concerne des espèces bactériennes avec un rôle important

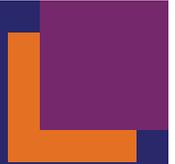
en infectiologie communautaire

en infectiologie nosocomiale

Exemple :
Streptococcus pneumoniae
Mycobacterium tuberculosis

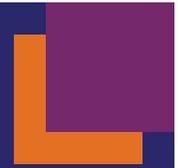


Exemples :
Staphylococcus aureus
Entérobactéries



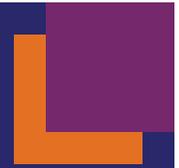
Définition de la multi-résistance

Etre porteur d'une BMR ne signifie pas forcément être atteint d'une infection nosocomiale et inversement les infections nosocomiales ne sont pas toutes des infections à BMR



Les différentes BMR

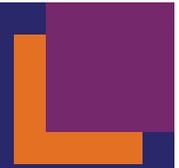
- ***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)** : épidémies, diffusion clonale + SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA)
- **Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE)** : épidémies, tendance à la diffusion clonale
- **Enterobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase (BCASE)** : leur potentiel de diffusion clonale serait plus limité que celui des BLSE (émergence favorisée par les traitements antibiotiques)
- ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)** : souches résistantes aux β -lactamines (ceftazidime et/ou imipénème), petites épidémies
- ***Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)**, résistant à la Ticarcilline : rôle croissant dans les IN, à l'origine de bouffées épidémiques
- **Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)**, le plus souvent de l'espèce faecium : encore rarement isolés en France (aux EU, + de 15% des souches d'entérocoques isolés en unités de soins intensifs), pression de sélection / glycopeptides, diffusion clonale



BMR D'ORIGINE COMMUNAUTAIRE

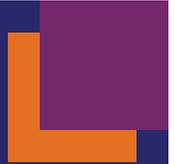
QUELLE REALITE ?





Deux bactéries, à potentiel pathogène élevé, peuvent plus facilement disséminer à la communauté du fait de leur portage prolongé :

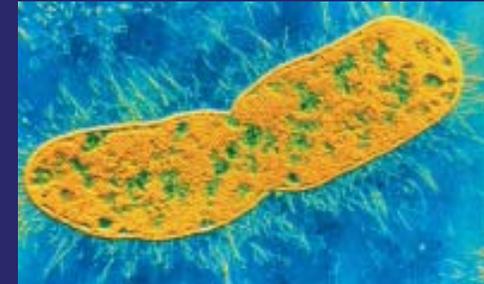
BMR	Sites de portage	Transmission croisée	Contamination de l'environnement	Risque de diffusion en ville à partir de l'hôpital
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	++ nez, peau	+++	+	++
Entérobactéries productrices de Bétalactamase à spectre étendu (EBLSE)	++ tube digestif	+++	+	+



Entérobactéries BLSE communautaires

- 1ères BLSE décrite en 1983
 - Enzymes dérivées de TEM/SHV
 - Epidémies nosocomiales => Transmission croisée (K. pneumoniae +++)

- Problème émergent dans la communauté ? (Pitout et al, JAC 2005)
 - Portage après contamination nosocomiale
 - Transmission, en ville, de souches hospitalières
 - Souches «spécifiquement» communautaires (CTX-M et E. coli +++)



Entérobactéries BLSE communautaires

	Community onset	Hospital onset
Organism	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp (and others)
Type of ESBL	CTX-M (especially CTX-M15)	SHV (especially SHV2, SHV5) and TEM (especially TEM26, TEM51)
Infection	Most often UTIs, but also bacteraemia and gastroenteritis	Respiratory tract, intra-abdominal, and bloodstream infections
Susceptibilities	Resistance to all the penicillins and cephalosporins. High-level resistance to other classes of antibiotics, especially fluoroquinolones and co-trimoxazole	Resistance to all the penicillins and cephalosporins. High-level resistance to other classes of antibiotics, especially fluoroquinolones and co-trimoxazole
Molecular epidemiology	Most isolates often not clonally related, although clusters have been described in Canada, the UK, Italy, and Spain	Most often clonally related
Risk factors	Repeat UTIs and underlying renal pathology; previous antibiotics including cephalosporins and fluoroquinolones; previous hospitalisation; nursing-home residents; older men and women; diabetes mellitus; underlying liver pathology	Longer length of hospital stay; severity of illness (more severe, the higher the risk); longer time in the intensive-care unit; intubations and mechanical ventilation; urinary or arterial catheterisation; previous exposure to antibiotics (especially cephalosporins)

UTI=urinary-tract infection.

Table 2: Characteristics of infections caused by ESBL-producing bacteria

Extended-spectrum β -lactamase-producing
Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern

Johnston D D, Pebody R, Klevorin BL, et al

Emergence de CTX-M

1989

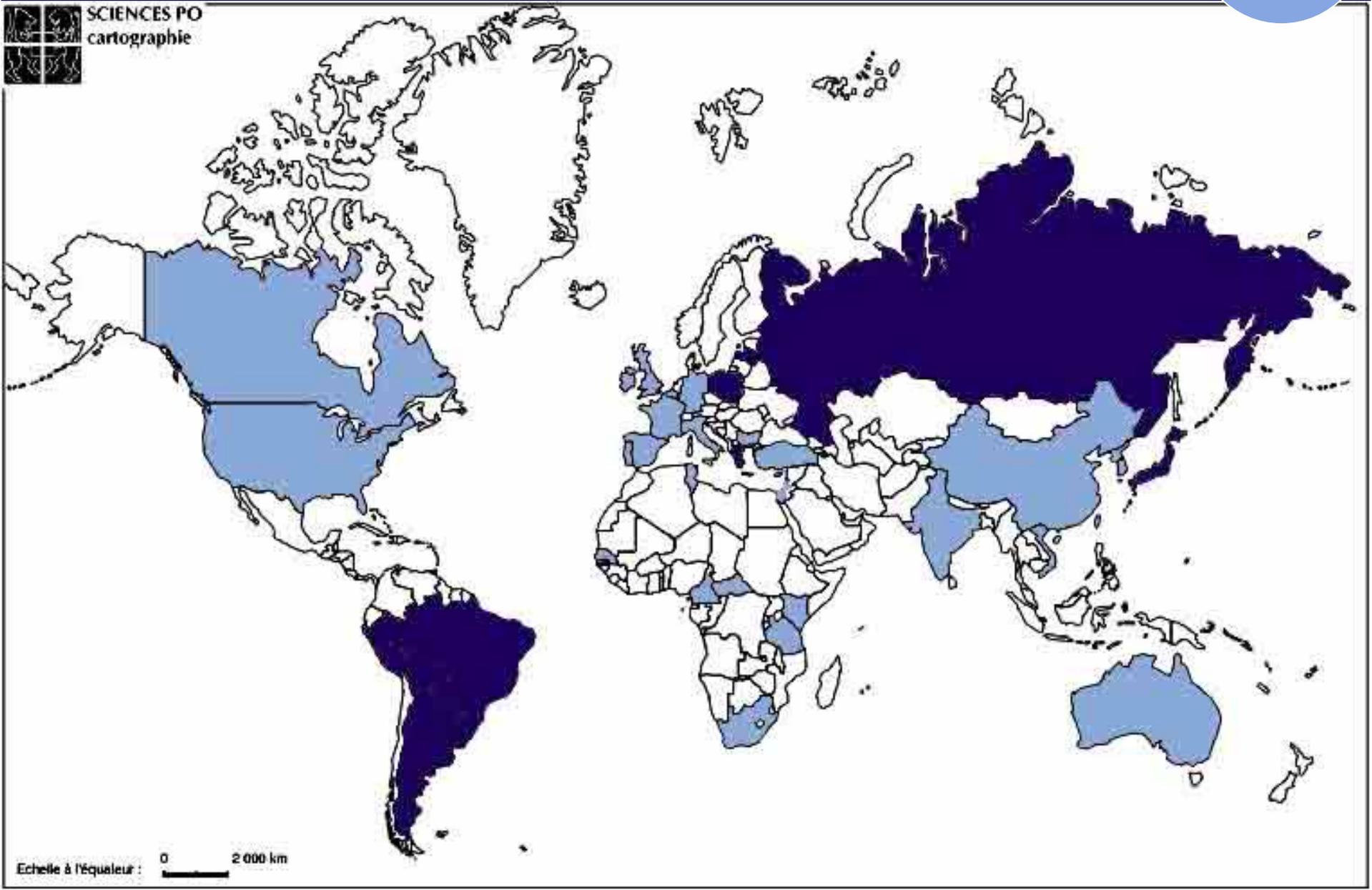
1995

2003

2008



SCIENCES PO
cartographie



Echelle à l'équateur : 0 2 000 km

Emergence de CTX-M-15

2001

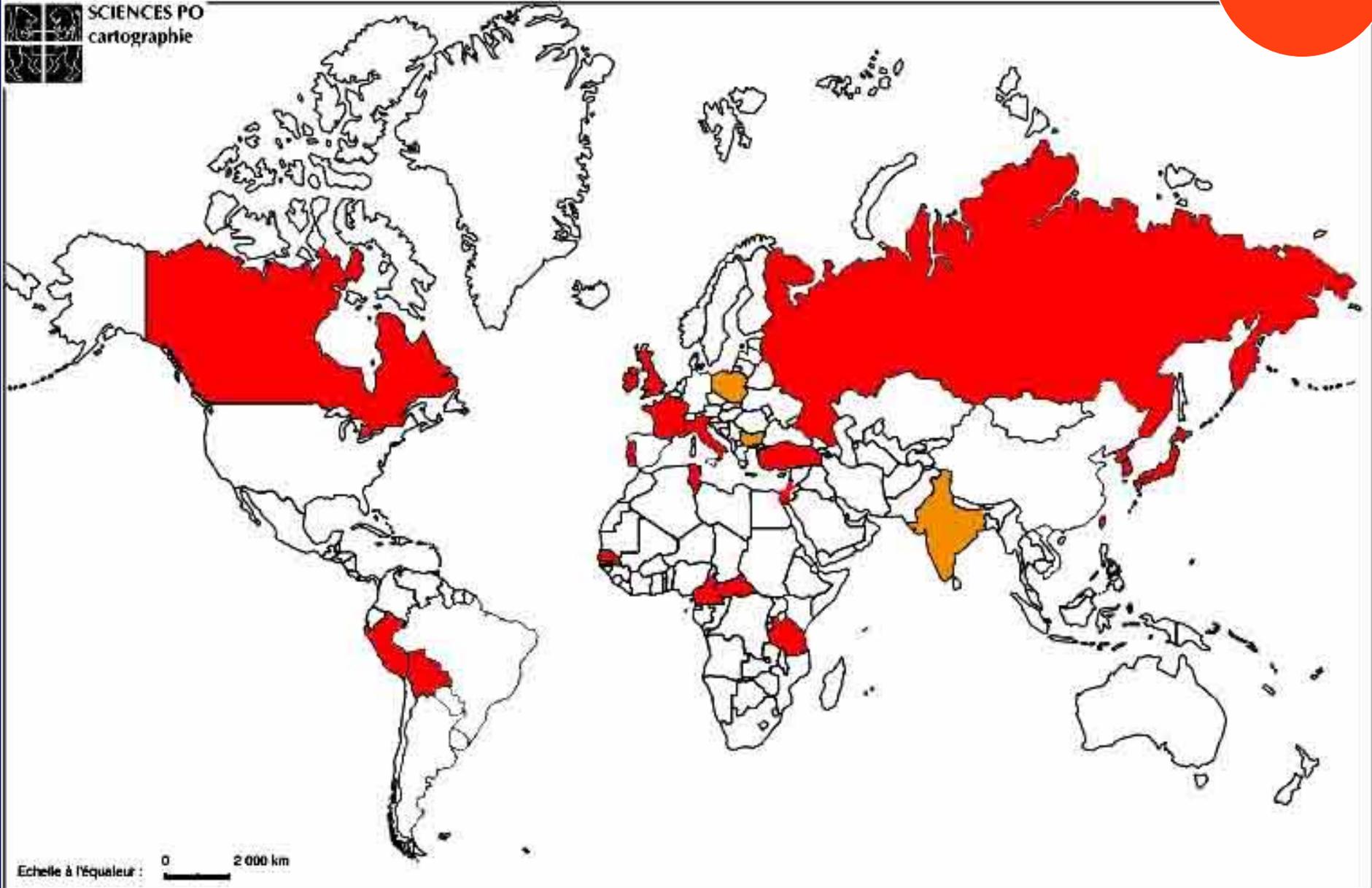
2003

2005

2008



SCIENCES PO
cartographie






The continuing challenge of ESBLs
 Federico Perez¹, Andrea Endimiani^{2,3}, Kristine M Hujer³
 and Robert A Bonomo^{3,4}

The emerging threat of CTX-M beta-lactamases in the community

A recent development after the year 2000 is the identification of infections caused by bacteria harboring ESBLs in community dwellers. These are typically urinary tract infections (UTIs) caused by *E. coli* expressing CTX-M. These *E. coli* are also resistant to quinolones, aminoglycosides, and sulfonamides. In the Calgary Health Region of Canada, Pitout *et al.* described the clonal spread of two closely related strains harboring CTX-M-14, isolated most often from urine samples [18^{**},19]. Nationwide surveillance carried out in the United Kingdom saw the rise of several types of ESBLs in the community, among which clonally spread *E. coli* carrying CTX-M-15 predominated, though CTX-M 9 was also represented [20].

Similarly, CTX-M-15 producing isolates appear with increased frequency among clonally related *E. coli* strains across Italy, Portugal, and France [21–24]. In Spain, the

as well, but the epidemiology appears more complex [25]. *et al.* [26] described 49 patients in the community-acquired ESBL-producing of which carried CTX-M-9. All the ally unrelated. A larger national study prevalence of CTX-M-9 and CTX-M- ce of clonal dissemination [27]. Further gested the spread of closely related g CTX-M-14 among clonally unrelated m the community [28].

, the occurrence of CTX-M ESBLs in s been reported as well. In Hong Kong, munity isolates of urinary *E. coli* were 29]. A low prevalence (1.8%) and great nes and bacterial species were found y isolates in Brazil, in contrast with uvian isolates among which *E. coli* 4-15 and CTX-M-9 are predominant

ation of infections caused by bacteria in hospitals would suggest that CTX-Ms arose in the nosocomial setting and spread to the community. In fact, hospitals are the arena where the selective pressure of broad-spectrum antimicrobials and suboptimal infection control practices best conspire to foster the emergence and transmission of multidrug-resistant organisms. Nursing homes, in turn, may serve as reservoirs from which colonized and infected patients transfer to the community or back to the hospitals [8,32]. Before the emergence of CTX-M, this was the model that explained the transmission dynamics [33]. Even after the

identified as risk factors for infection with these organisms [8,34,35]. Furthermore, the above-mentioned reports from Spain, Portugal, and the United Kingdom demonstrate the clonal dissemination of *E. coli* producing CTX-M-15 in the community, with the concurrent spread of these clones into hospitals and long-term care facilities [23,25,36].

Is it possible that there may be dissemination of ESBL harboring organisms from the community into hospitals? A recent report from Israel described high rates of patients with bacteremia and colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae on admission to the hospital [37]. Clinicians are already facing the tremendous challenges posed by this situation, in terms of the detection and isolation of patients to prevent further nosocomial expansion, and of the choice of empiric antibiotic therapy [38–40]. An additional potential reservoir of resistant bacteria and genetic determinants of resistance which intersects with the community is the food supply, as illustrated by the finding of diverse ESBL-producing bacteria, including CTX-M-15, in poultry and other farm animals [41–43]. Finally, the origin of CTX-M enzymes probably lies in beta-lactamases found in environmental species, like *Kluyvera* spp. [12], further supporting the notion of a community reservoir for these enzymes. The existence of resistant microorganisms predating the clinical use of antibiotics has given rise to the concept of the 'antibiotic resistome' [44,45^{*}].

Structural properties of ESBLs

Important insights have emerged from the study of the atomic structures of class A ESBL enzymes. Overall, one appreciates that the first common theme to emerge is that

Entérobactéries BLSE communautaires :

VIRULENCE

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **61**, 273–281
doi:10.1093/jac/dkm464
Advance Access publication 11 December 2007

JAC

Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15

Journal of Antimicrobial Chemotherapy
doi:10.1093/jac/dkn084

JAC

The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* diffusing clone belongs to a highly virulent B2 phylogenetic subgroup

Entérobactéries BLSE communautaires

Essentiellement INFECTIONS URINAIRES
mais aussi

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2008) 27:85–88
DOI 10.1007/s10096-007-0401-6

CONCISE ARTICLE

Clinical features and outcome of community-onset
bloodstream infections caused by extended-spectrum
 β -lactamase-producing *Escherichia coli*

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2008, p. 804–805
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01269-07
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

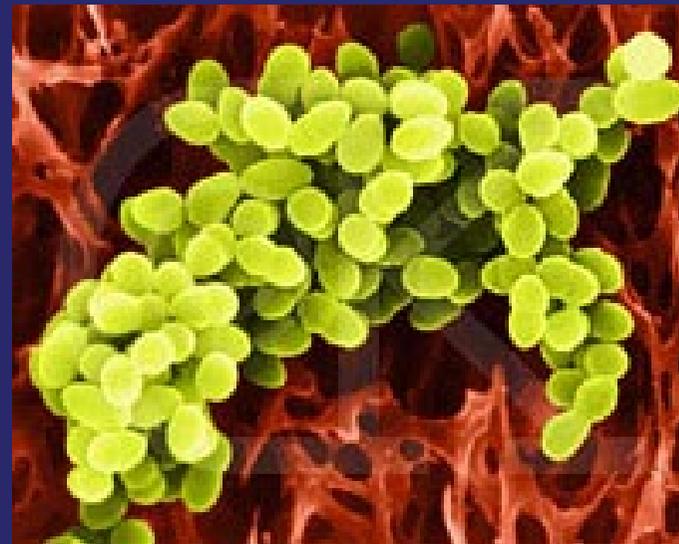
Vol. 52, No. 2

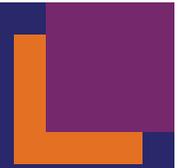
Community-Acquired **Liver Abscess** Caused by Serotype K1 *Klebsiella pneumoniae*
with CTX-M-15-Type Extended-Spectrum β -Lactamase

SARM communautaires

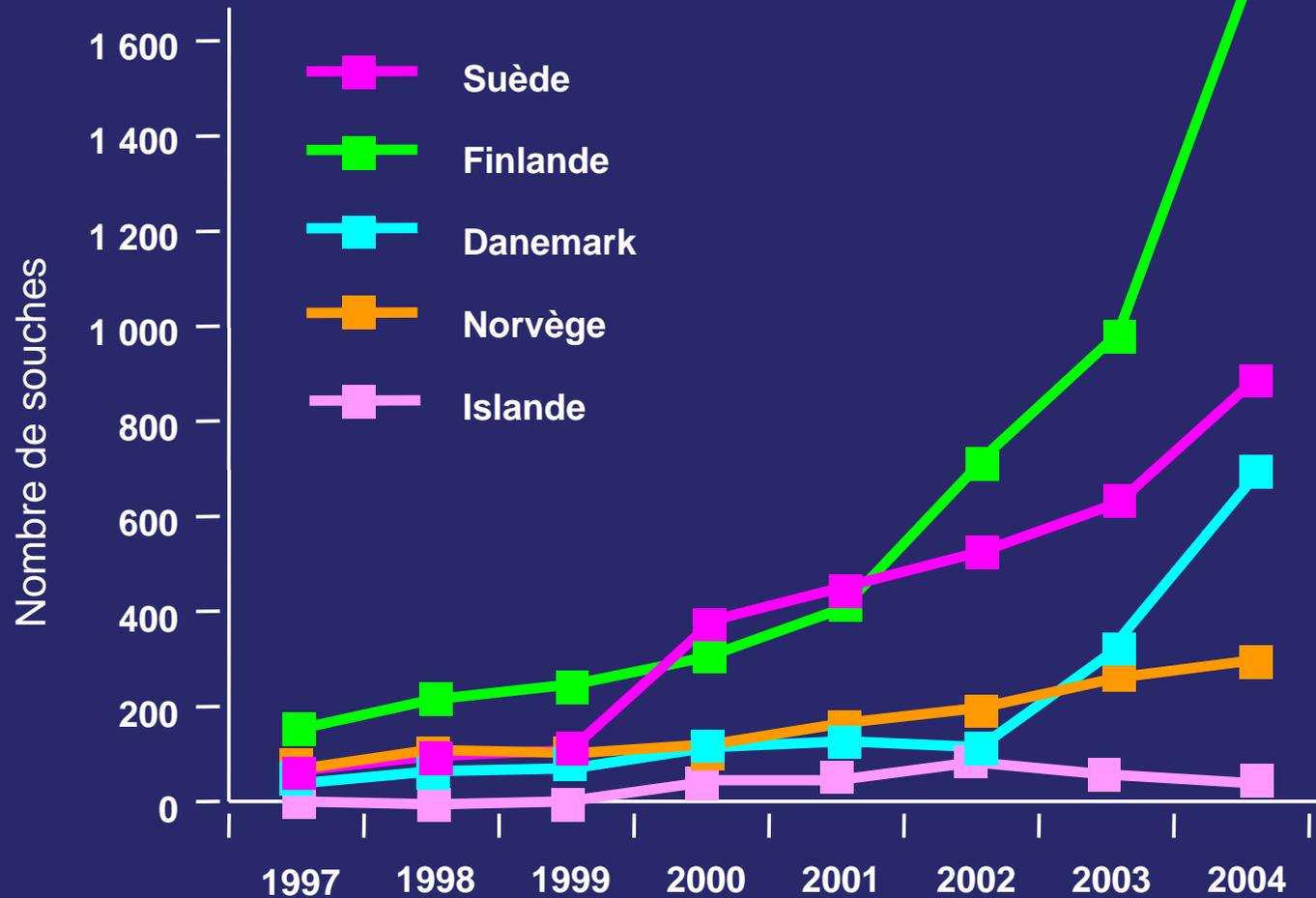
à la fin du 20ème siècle

Apparition en ville et dissémination de
S. aureus résistant à la méticilline C-SARM

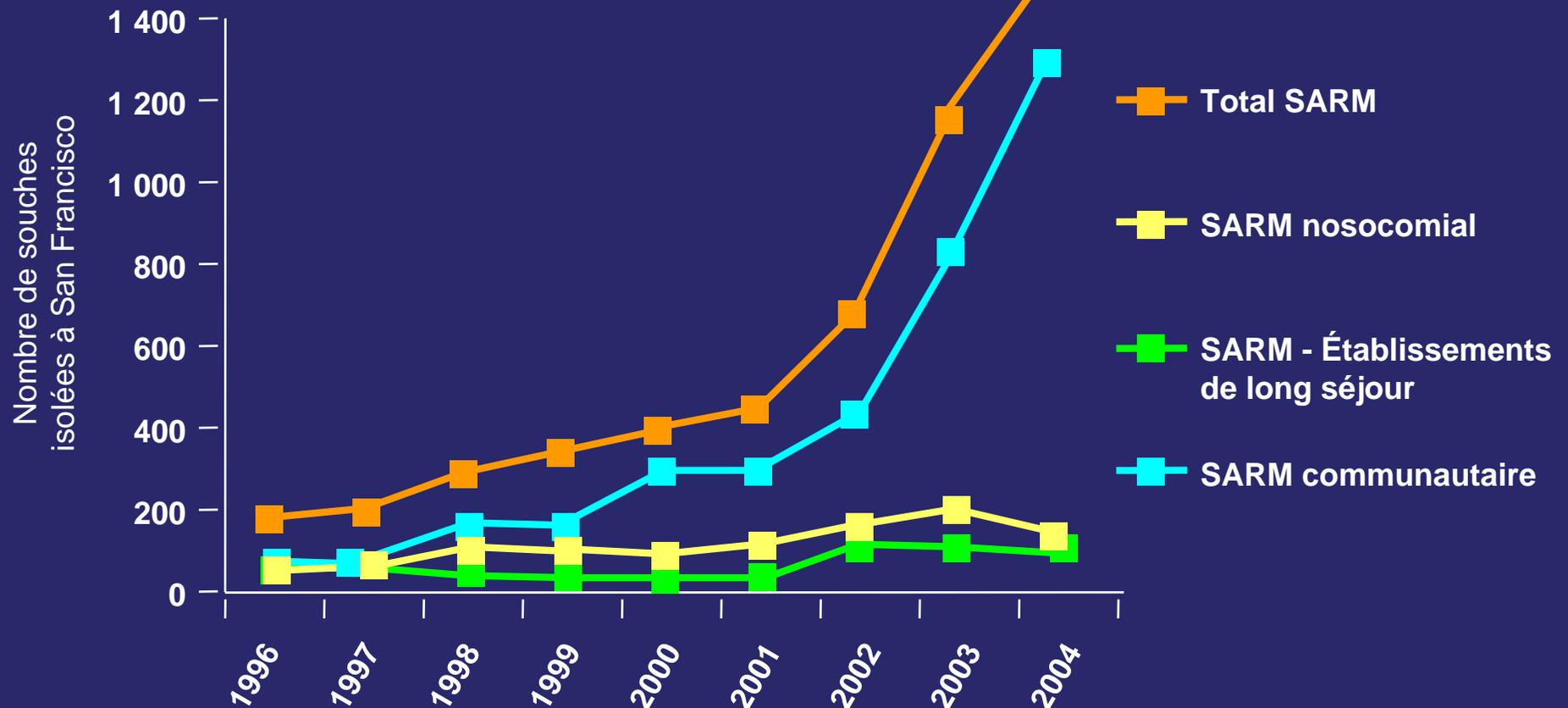




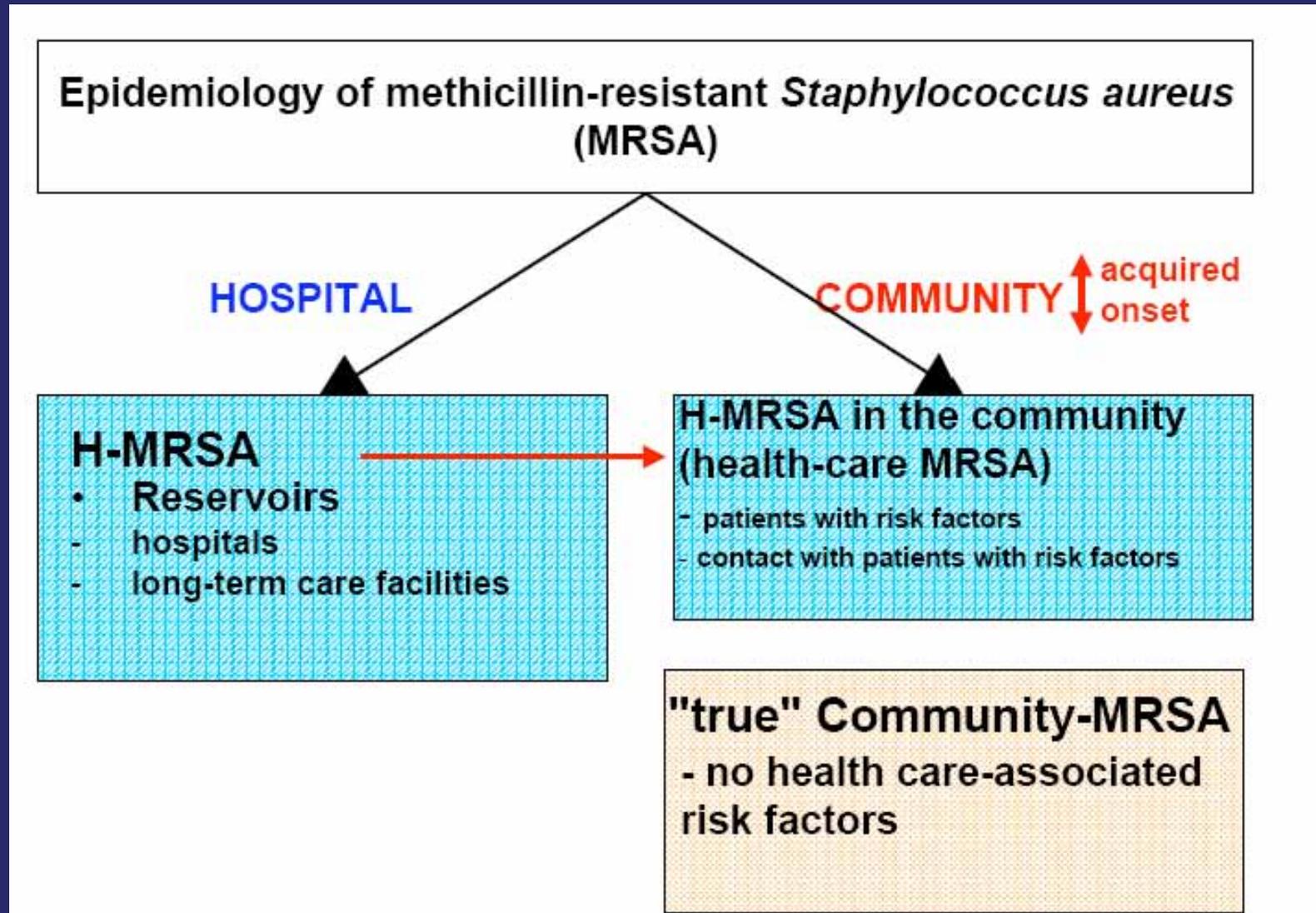
L'émergence de SARM en Europe du Nord



L'émergence de *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méticilline (SARM) aux États-Unis



SARM communautaires



SARM communautaires



Facteurs de risque d'infection à SARM en ville

Jusqu'à la fin des années 1990 : (« évadés de l'hôpital »)

- Antibiothérapie précédente (1 à 12 mois)
- Hospitalisation antérieure (délai de 1 à 24 mois)
- Admission en maison de retraite (< 12 mois)
- Dialyse
- Présence de matériel invasif (cathéter, ...)
- Contact avec personne infecté ou colonisé à SARM
- Pathologie chronique
- Toxicomanie IV

Depuis: (« natifs de la communauté »)

- Pas de facteurs de risque classiques
- **Plus sensibles que les SARM hospitaliers** (souvent seulement résistants aux bêta-lactamines, voire kanamycine et tobramycine, érythromycine et acide fusidique en Europe)

Nouveaux staphylocoques de ville

- Infections graves dans la communauté
- Infections suppuratives peau et tissus mous (sujets jeunes) nécrotiques et collectées (Miller et coll., NEJM, 2005)

SARM communautaires
responsables d'infections
cutanées primitives

Enfants, adolescents
sans facteur de risque
particulier

Leucocidine de
Panton
Valentine



Exfoliatine (rare)



Nouveaux staphylocoques de ville

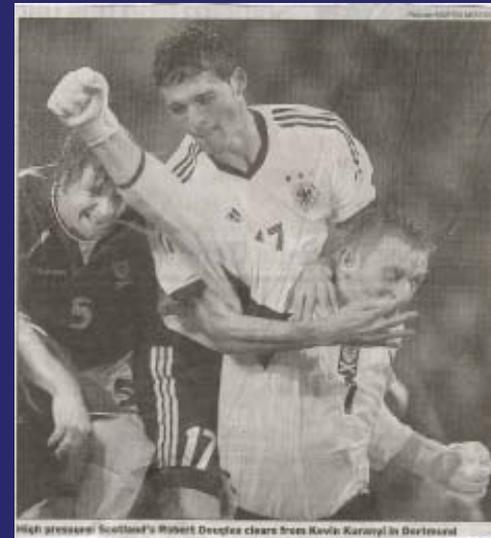
- Aspect clinique initial inhabituel (piqûre d'araignée)
- Quelques complications : fasciites nécrosantes ou systémiques (bactériémie, ostéomyélite, endocardite)- Pneumonies nécrosantes (80% mortalité)



Nouveaux staphylocoques de ville

- **Facteurs de risque:**

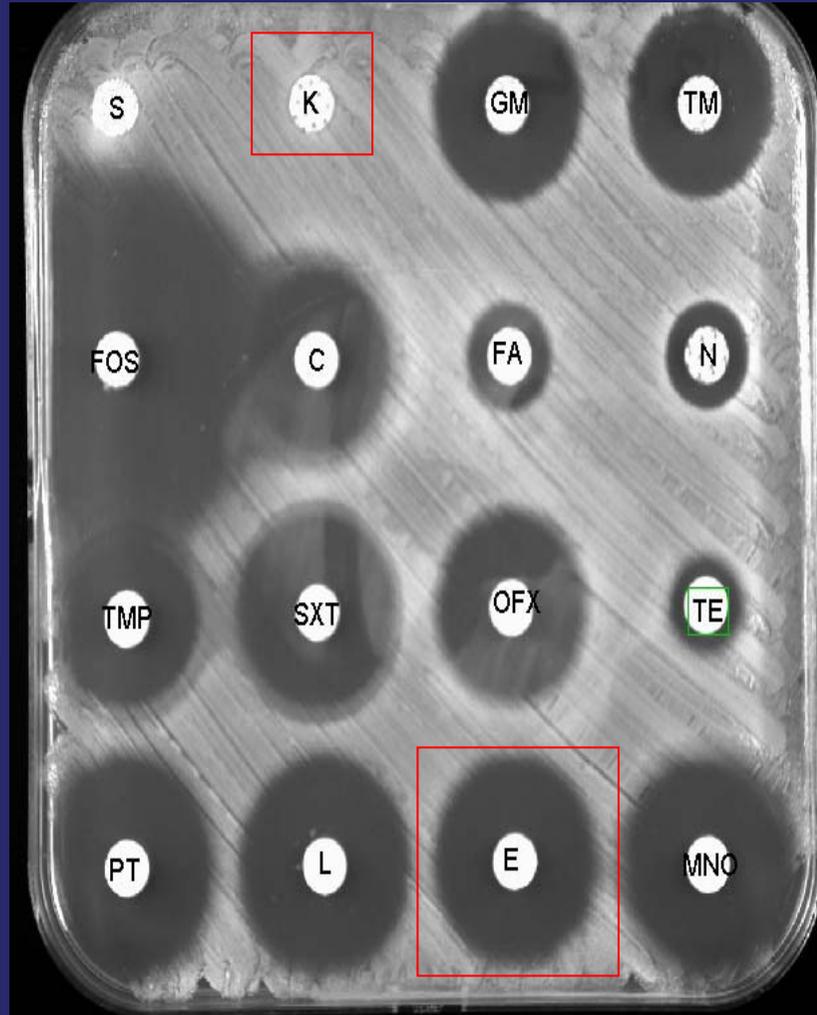
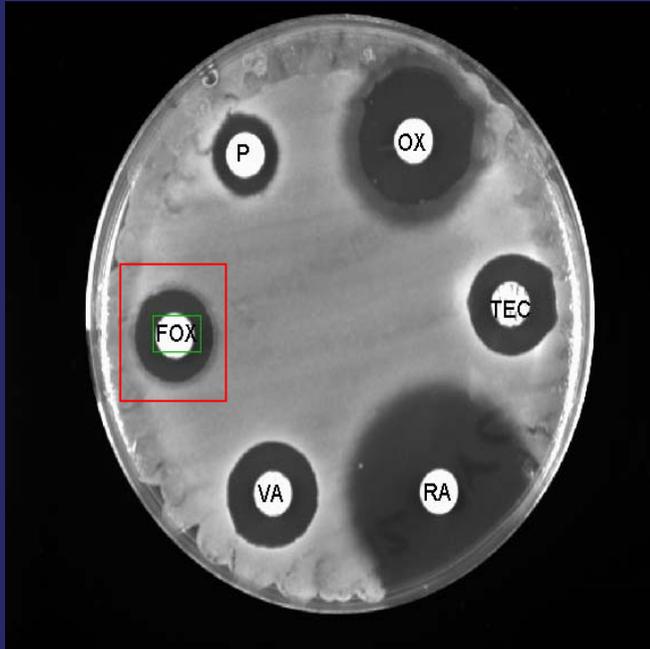
manque d'hygiène, promiscuité : prisonniers, équipes de sport, militaires
communauté fermée et conditions sociales défavorables



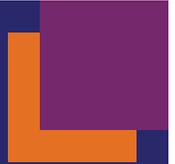
Transmission of C-MRSA after skin-to-skin contact during a match

- **Transmission directe au contact des lésions ou indirecte par du matériel (linge, savons, rasoirs, maillots, casques, appareil de musculation, ...)**

Nouveaux staphylocoques de ville



Heterogeneous resistance to methicillin (but FOX diameter <23 mm)
Susceptible to fluoroquinolones, tobramycin, gentamicin
Resistant to kanamycin, fusidic acid (+/- to tetracyclines)

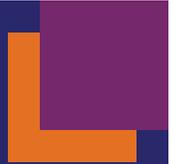


SARM communautaires

La grande majorité des souches sont Panton-Valentine-positive, *mecA*+, SCCmec IV et *agr3* : particularité des CA-SARM

Le phénomène est apparu d'emblé à une échelle mondiale avec des clones spécifiques de continent :

- ST80 en Europe,
- ST8 et ST1 aux USA,
- ST30 en Océanie.



SARM communautaires

Quelles tendances en 2008 ?

- Diffusion mondiale des clones initiaux
- Apparition de nouveaux clones
- Des épidémies un peu partout
- Apparition de nouvelles résistances
- Forte prévalence dans certains pays
- Prévalence hospitalière en augmentation dans les pays à forte prévalence de CAMRSA

CA-SARM

LES CA-SARM
NOUS
ENVAHISSENT

Roumanie,
Slovénie, P
lande,

Belgique, Grè
ark, No
let

ST524

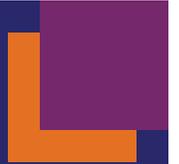
Singapour

ST30
agr3

ST93
agr3

PACIFIQUE

OCEANIE

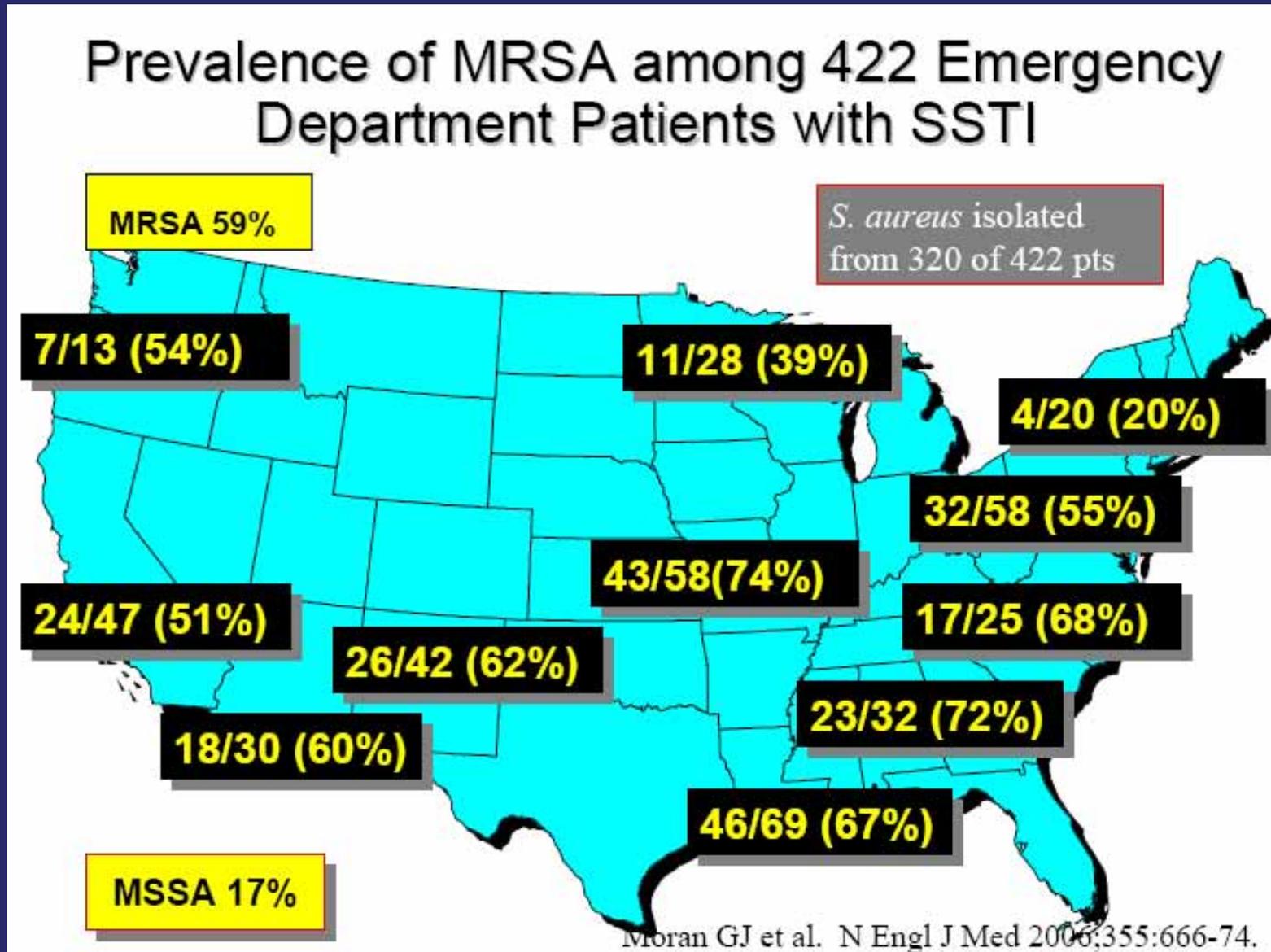


SARM communautaires

Prévalence très variable selon les pays

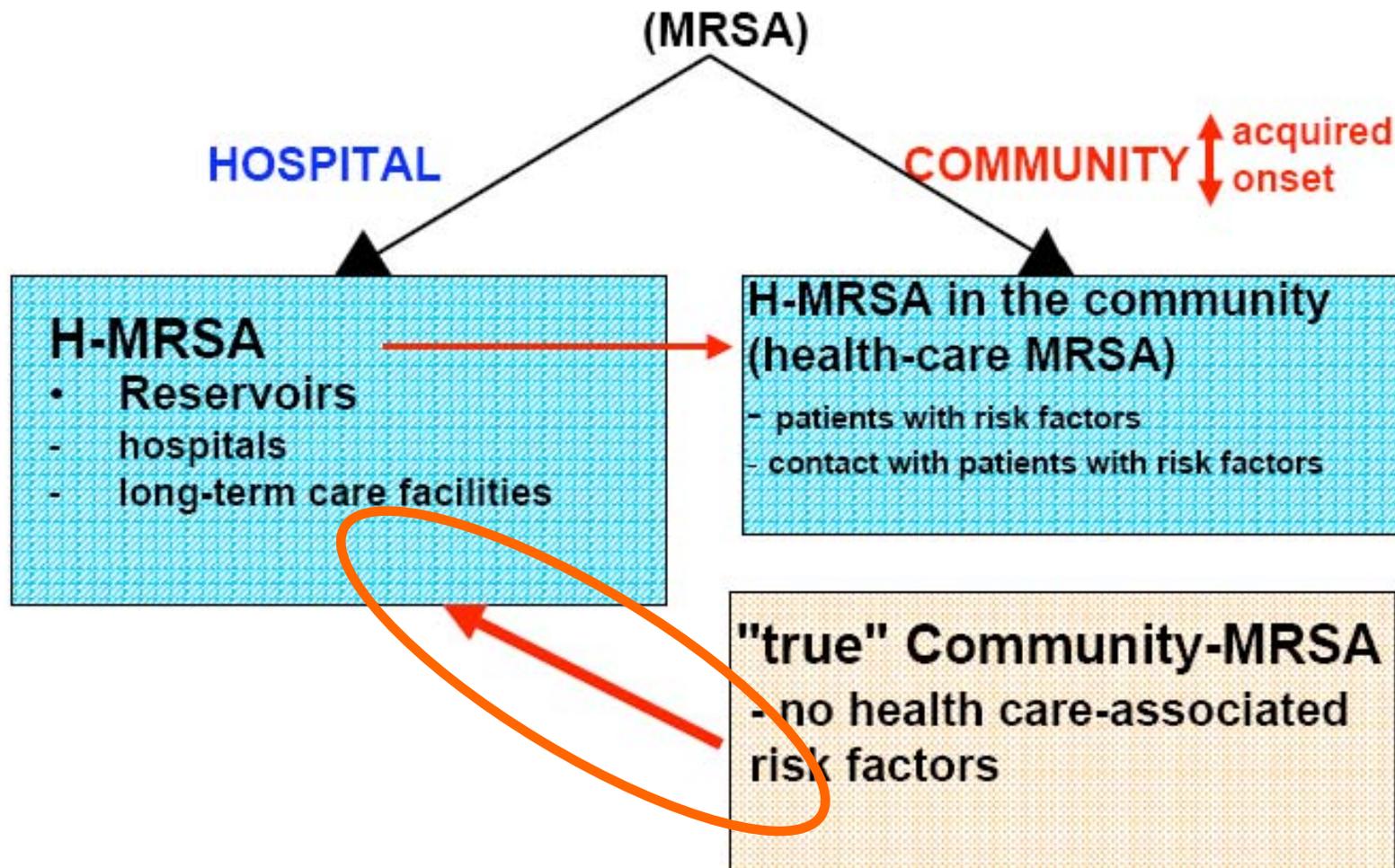
- **Pays à haute prévalence:**
 - USA (jusqu'à 50%)
 - Algérie
 - Grèce
- **Prévalence globalement faible en Europe (<5%)**
- **Prévalence en Tunisie ???**

SARM communautaires



SARM communautaires

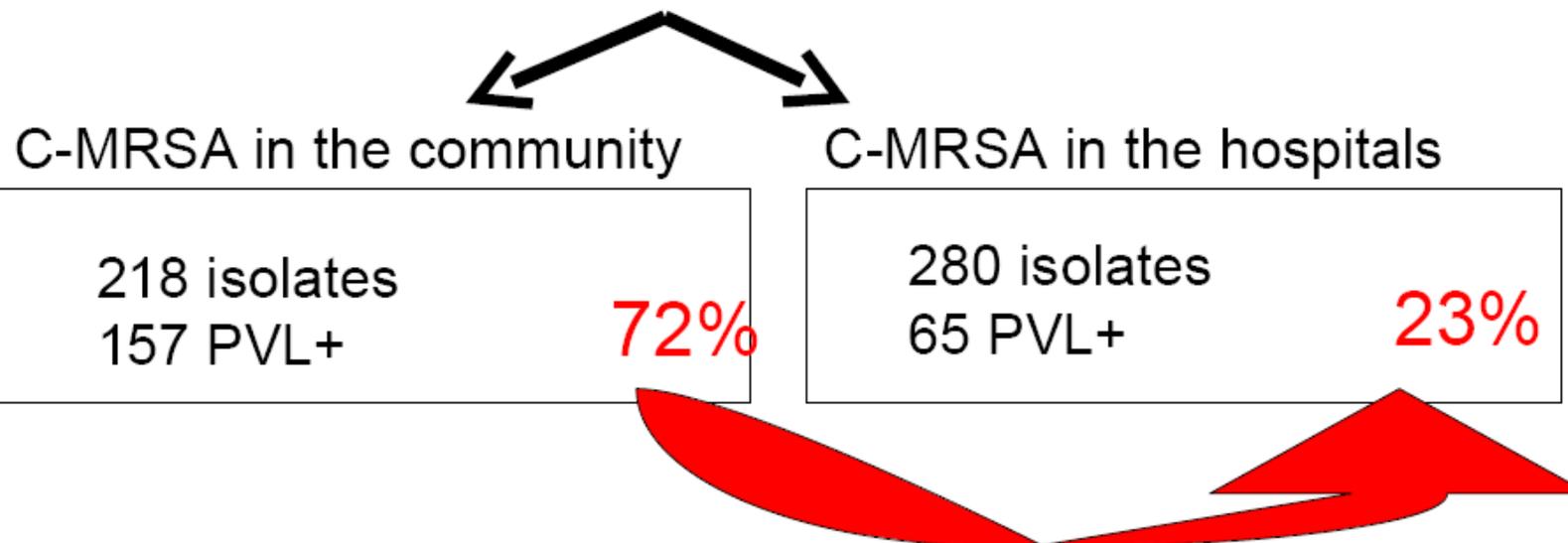
Les CA-MRSA entrent à l'hôpital !



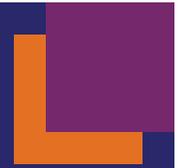
Les CA-SA peuvent envahir les hôpitaux

Grèce 2001-2003

- Collection of 1058 *S. aureus* isolates
- 498 were MRSA (47%)
- 222/498 MRSA were PVL + (45%)



from Chini V et al Eur J Clin Microbiol Infect 2006



SARM communautaires

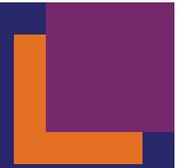
Critères	SARM évadé de l'hôpital	SARM natifs de la communauté
Cliniques	Diversité des infections	Infections cutanées, pneumonie
Microbiologiques	Gène de l'entérotoxine A (Sea) Clone majoritaire : agr1 séquence type 8	Gène de la PVL Clone majoritaire : agr 3 Séquence type 80
Epidémiologiques	+++	+/- (rares)
Sensibilité aux ATB	multirésistance	Plus sensible

BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR)

QUELLE SOLUTION ?



SOCIÉTÉ TUNISIENNE
DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE



Les lieux où se font les sélections et la circulation des bactéries résistantes



Hôpital

SAMR
BLSE
et les autres...

Ville

Pneumocoques
Haemophilus
E. coli



Industrie agro-alimentaire

Enterocoques
E. coli



LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE
 Professeur Adnane HAMMAMI

 BACTERIOLOGIE
 Prof. A. HAMMAMI
 Pr. Ag. F. MAHJOUBI - RHIMI
 Dr. A. ZNAZEN
 Dr. S. MEZGHANI-MAALEJ
 VIROLOGIE
 Pr. Ag. H. KARRAY - HAKIM
 Dr. L. FEKI-BERRAJAH

Fiche de renseignement
 "Bactéries Multi Résistantes"(BMR) Communautaires

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)
- Entérobactéries résistantes aux C3G
- *Acinetobacter* résistant à la ceftazidime et/ou imipénème
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et/ou imipénème

Patient
 Nom:.....Prénom:.....Age:.....
 Profession:.....Origine géographique:.....
 Hôpital/clinique:.....Médecin traitant:.....
 Hospitalisé depuis: < 48 h Consultant non hospitalisé
 Motif d'hospitalisation/consultation:.....

Facteurs de risque

- Pathologie chronique et/ou système immunitaire affaibli : Oui , Non
 Si oui préciser laquelle:.....
- Antibiothérapie récente (<12 mois) : Oui , Non
 Si oui préciser laquelle :.....
- Hospitalisation récente (<24 mois) : Oui , Non
 Si oui préciser le lieu:.....
- Infections urinaires récidivantes : Oui , Non
- Intervention chirurgicale (<12 mois) : Oui , Non
 Si oui, préciser le type :.....
- Présence de cathéter ou autre matériel invasif/sonde urinaire: Oui , Non
- Soins médicaux ou infirmiers en ville: Oui , Non

Prélèvement

- Nature du prélèvement:.....Date:.....N° souche:.....
- Microorganisme (BMR isolée):
 SARM , Entérobactéries résistantes aux C3G
Acinetobacter multirésistant , *P.aeruginosa* multirésistant

Date:..... Nom et prénom du biologiste:.....
 Signature:

NB: Joindre obligatoirement la souche et l'antibiogramme

Centre hospitalo-universitaire Habib Bourguiba de Sfax Route El Ain Km 0,5, 3029 SFAX - TUNISIE
 Tel : 216 74 241 511 (Bactériologie : Poste 1442-1439) – (Virologie : Poste 1440-1721) – 216 74 456 450 Dr
 Fax : 216 74 243 427/ E-mail adnane.hammani@rns.tn

Le bon usage des antibiotiques

Pour éviter de faire apparaître
ou de sélectionner des BMR

