

Mondialisation des résistances



Roland Leclercq, microbiologie, CHU de Caen

Les maladies transmissibles sont transmissibles

- La dissémination mondiale de la résistance aux antibiotiques n'est qu'un cas particulier de la transmissibilité des maladies infectieuses.
- Mais plus complexe, car plusieurs « véhicules » peuvent disséminer les résistances:
 - les bactéries,
 - les éléments mobiles transférables qui portent les gènes de R
 - plasmides (échanges entre espèces bactériennes différentes)
 - transposons (changement de support génétique: plasmide → chromosome → plasmide)
- Ces facteurs se cumulent pour aboutir à une plus grande transmissibilité des résistances aux antibiotiques

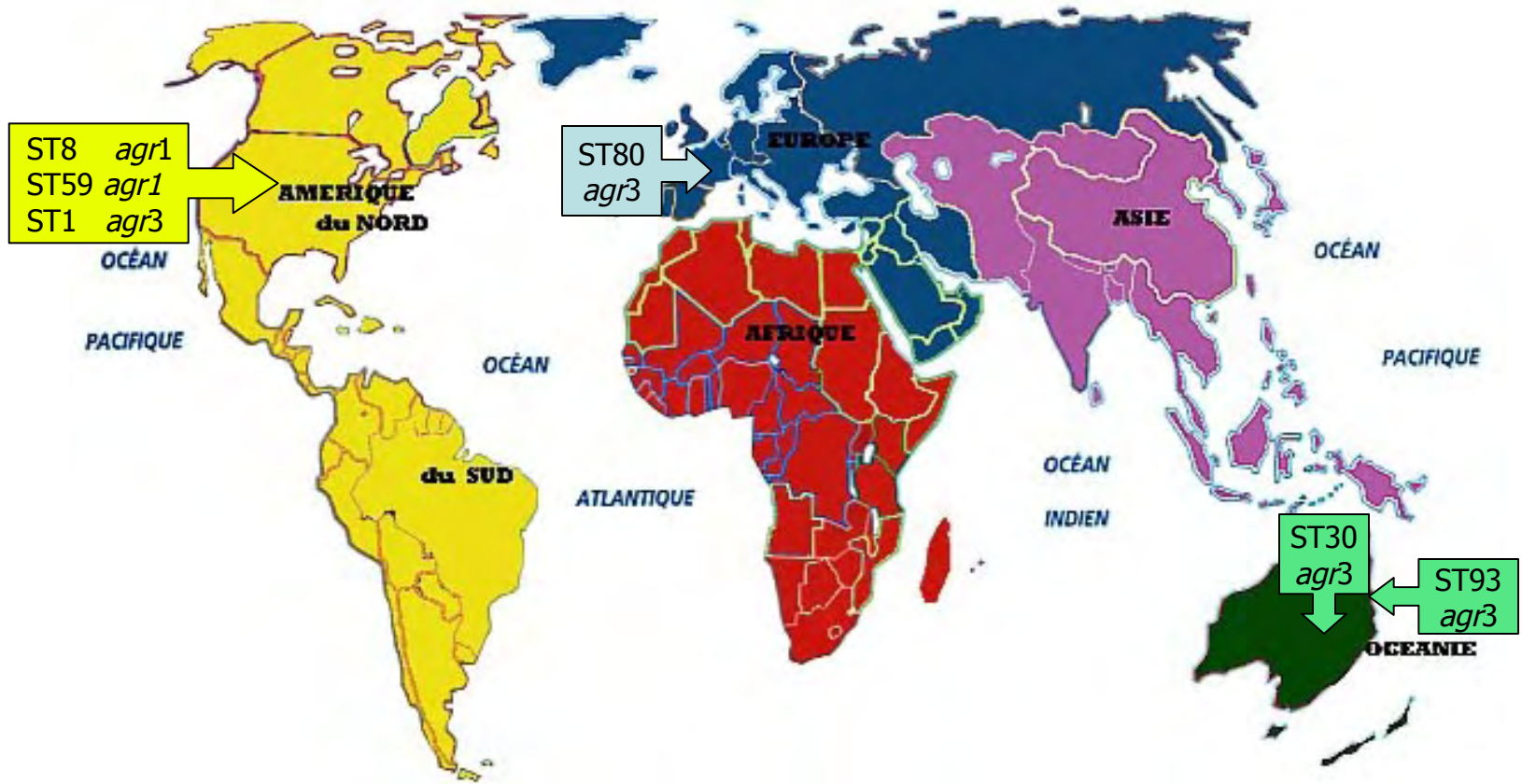
La mondialisation de la résistance aux antibiotiques n'est pas nouvelle

- Emergence des *Staphylococcus aureus* résistants à la pénicilline G au début des années 50,
 - D'abord au Royaume-Uni (Mary Barber) puis partout pour atteindre 60-90% des souches.
 - Mécanisme unique: production de pénicillinase par le gène *blaZ* porté par un plasmide « mondial » auto-transférable de 37 kilobases détecté dans les différents clones de *S. aureus*.
- Succès lié à la triple combinaison :
 - transmission de plasmides + transmission des souches + situation de quasi monothérapie

Emergence des SARM communautaires

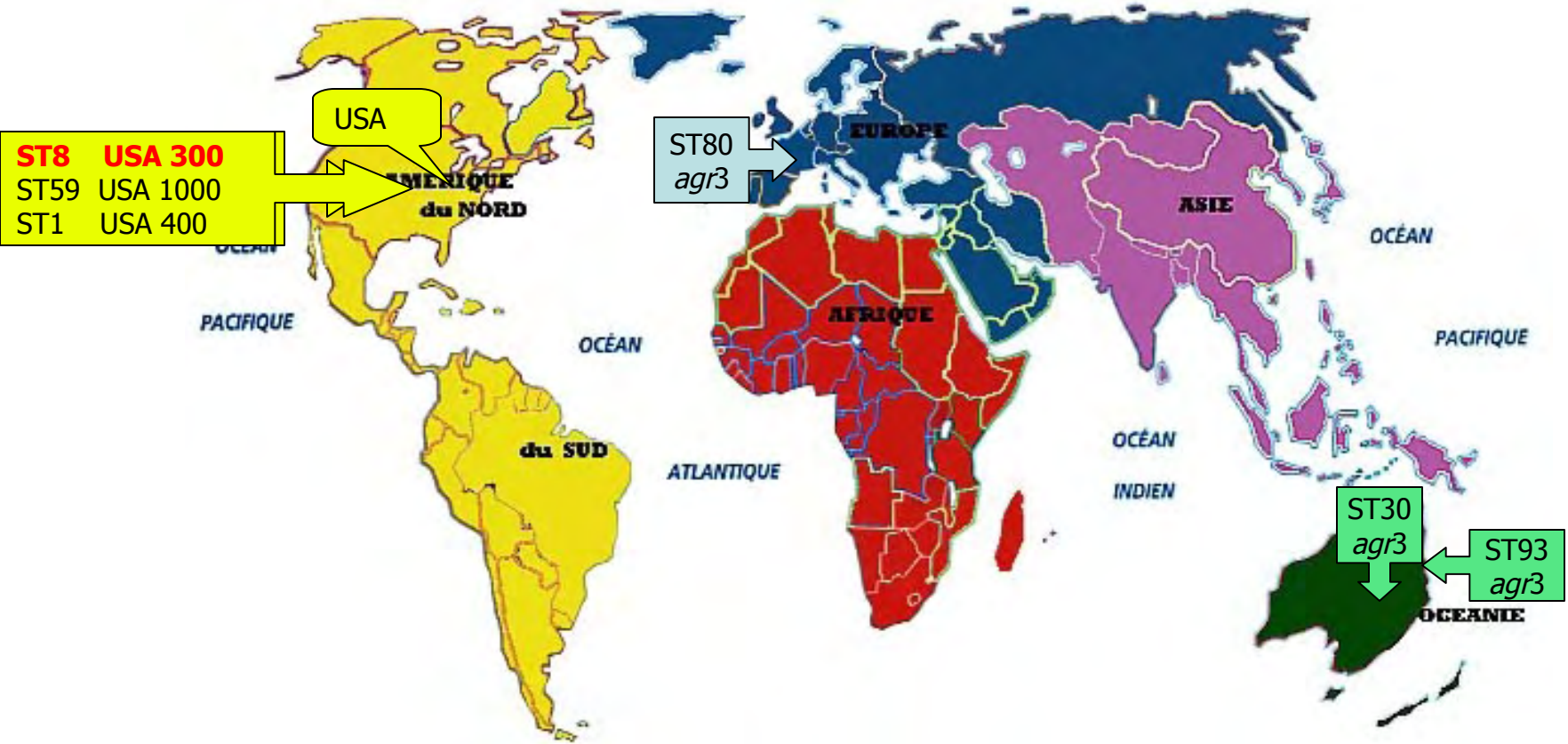
- A côté des SARM hospitaliers ont émergé des SARM communautaires
 - qui appartiennent à des clones différents
 - ont un profil de résistance particulier (moins multirésistants)
 - la production d'une toxine de Panton-Valentine (PVL) est un marqueur de ces SARM et serait associée à des infections cutanées plus sévères et récidivantes (+ pneumonies de l'enfant)

Phase 1: émergence



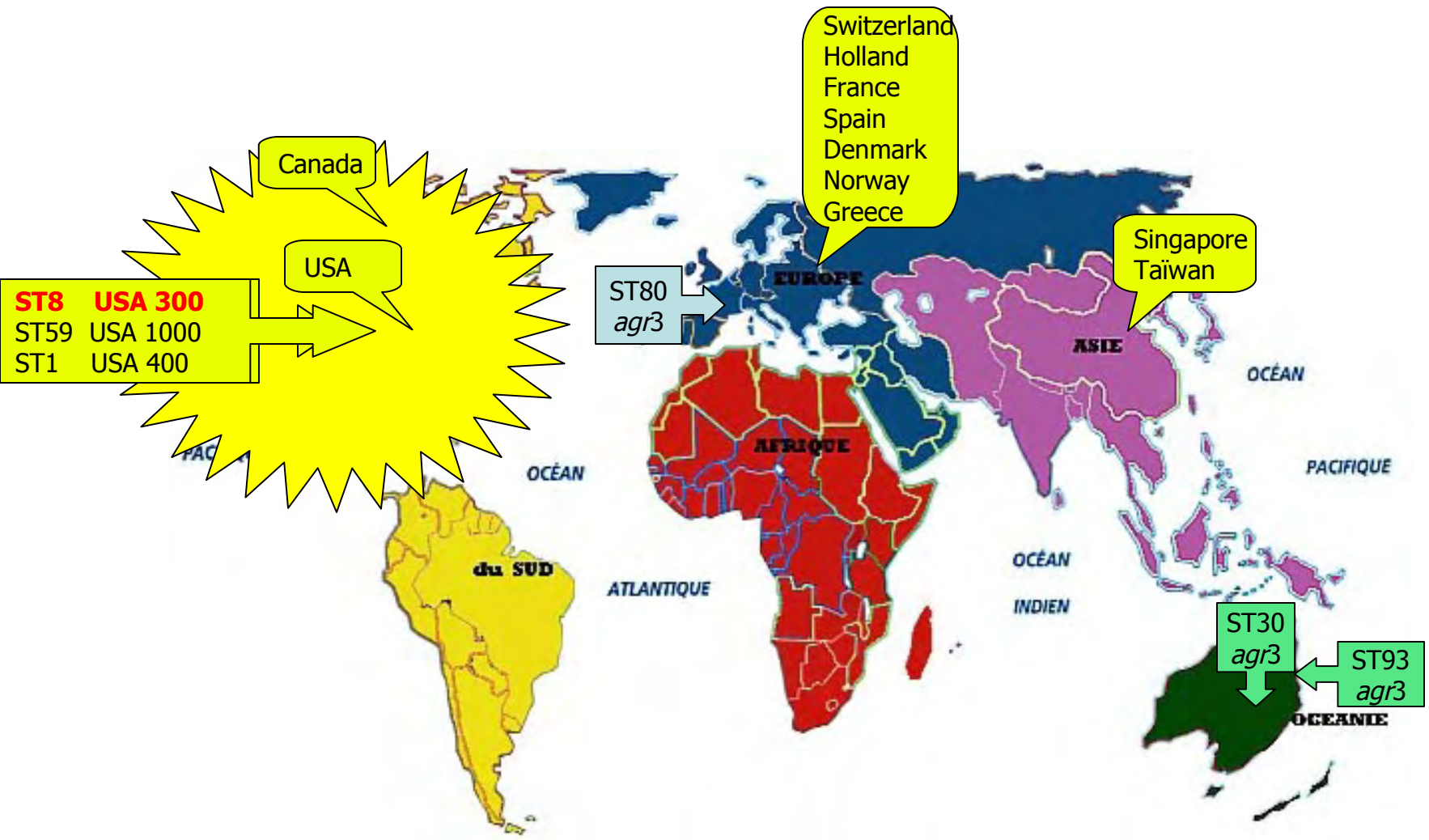
Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion



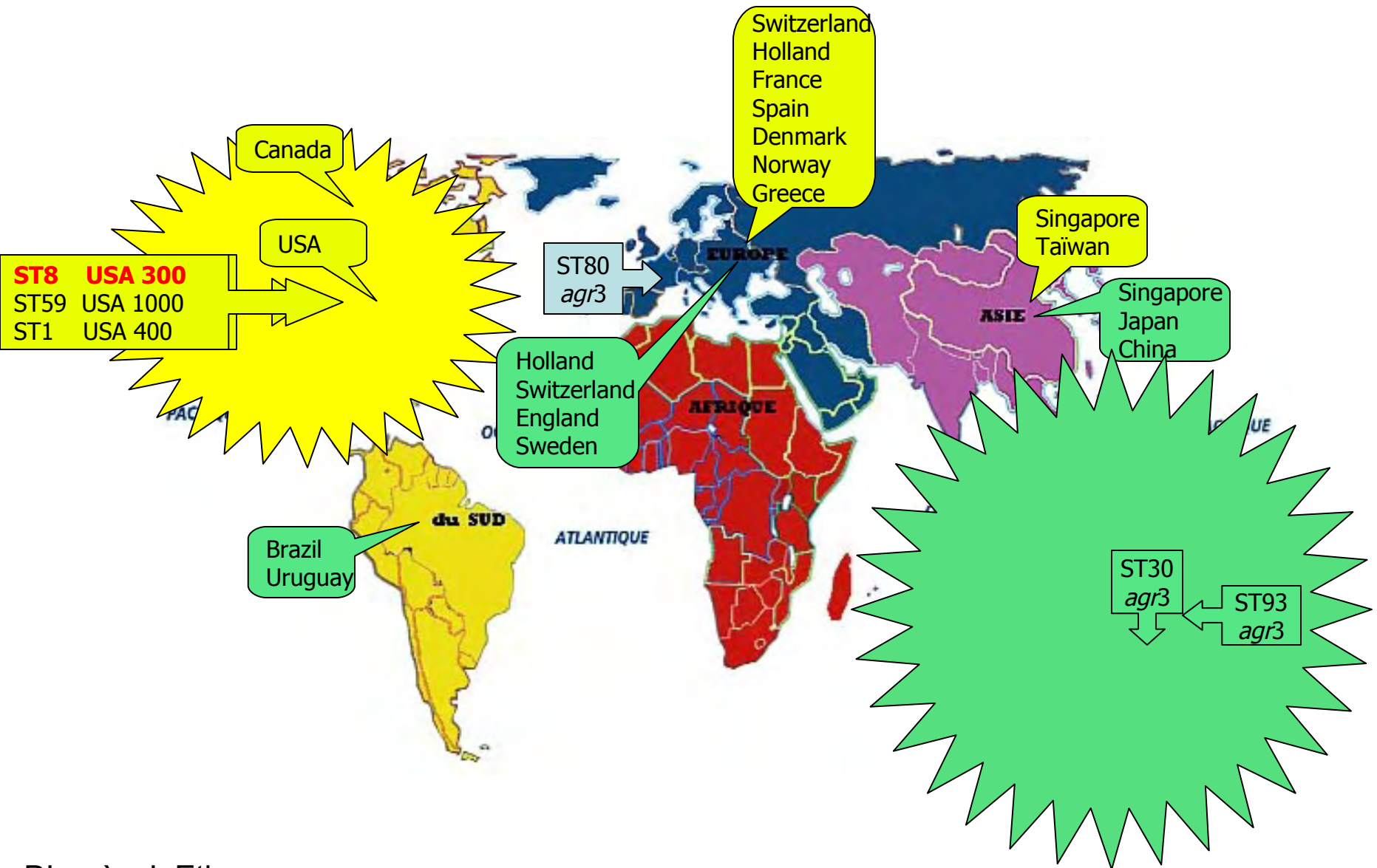
Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion



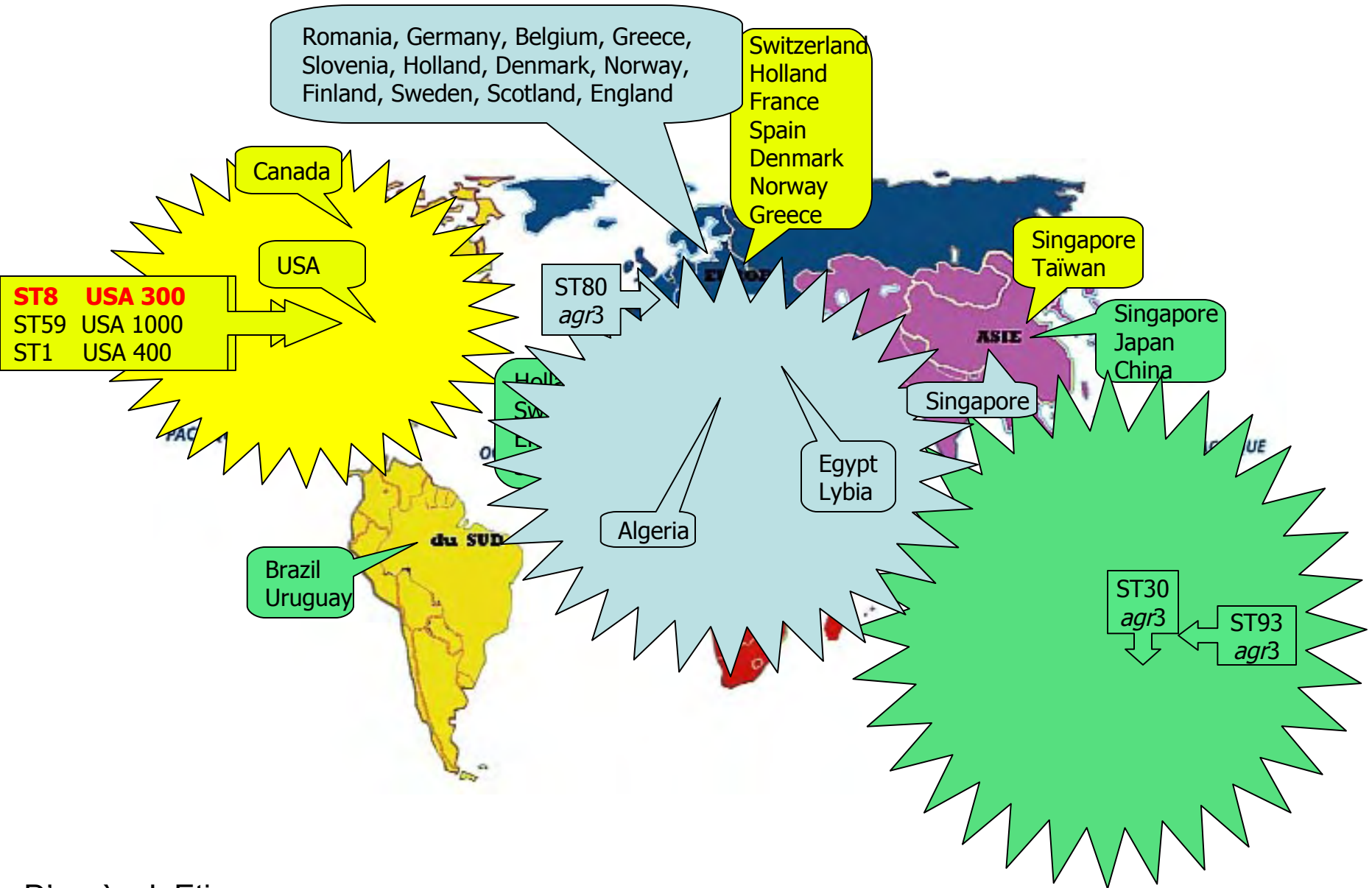
Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion



Phase 1: émergence

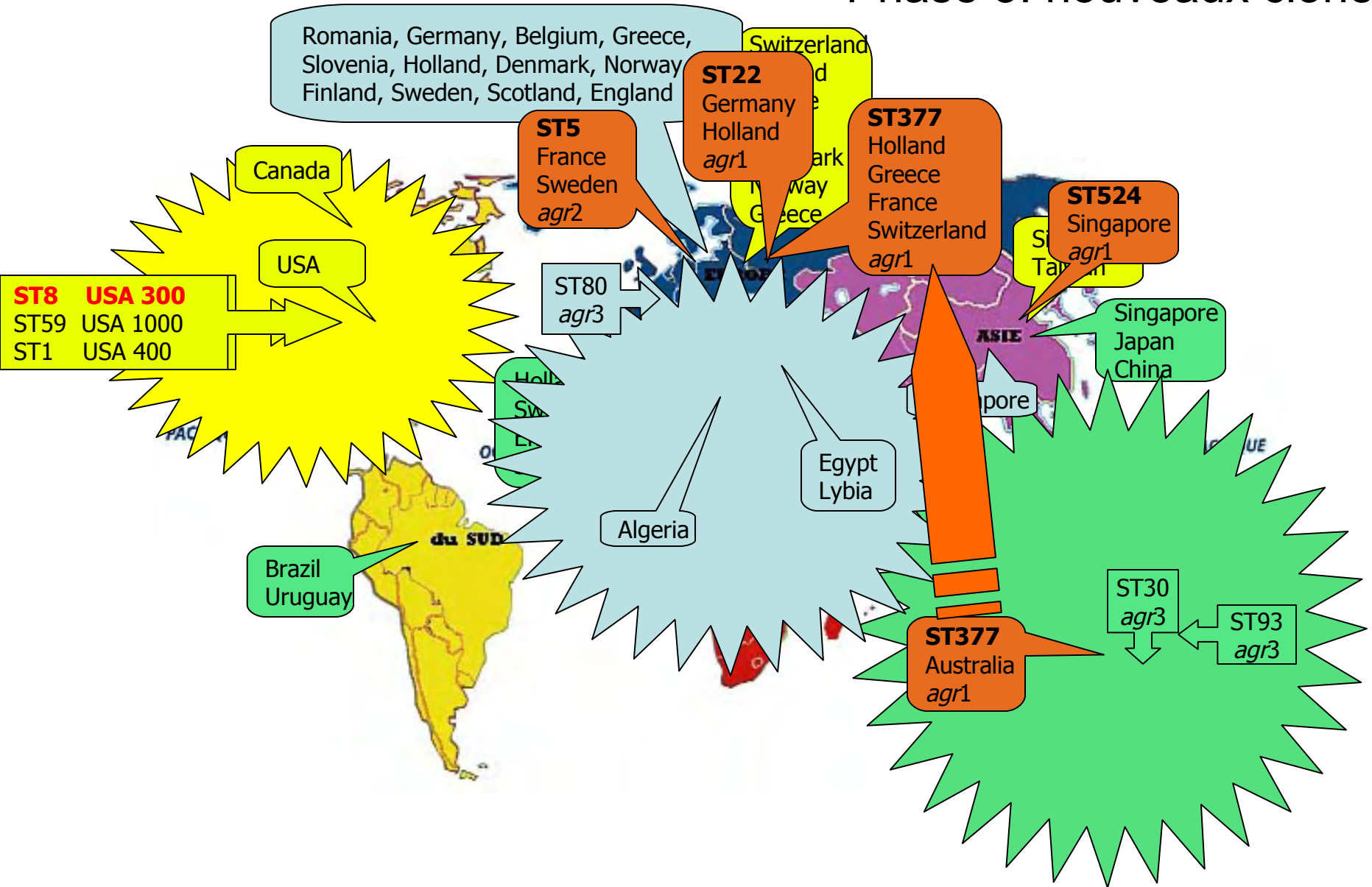
Phase 2: diffusion



Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion

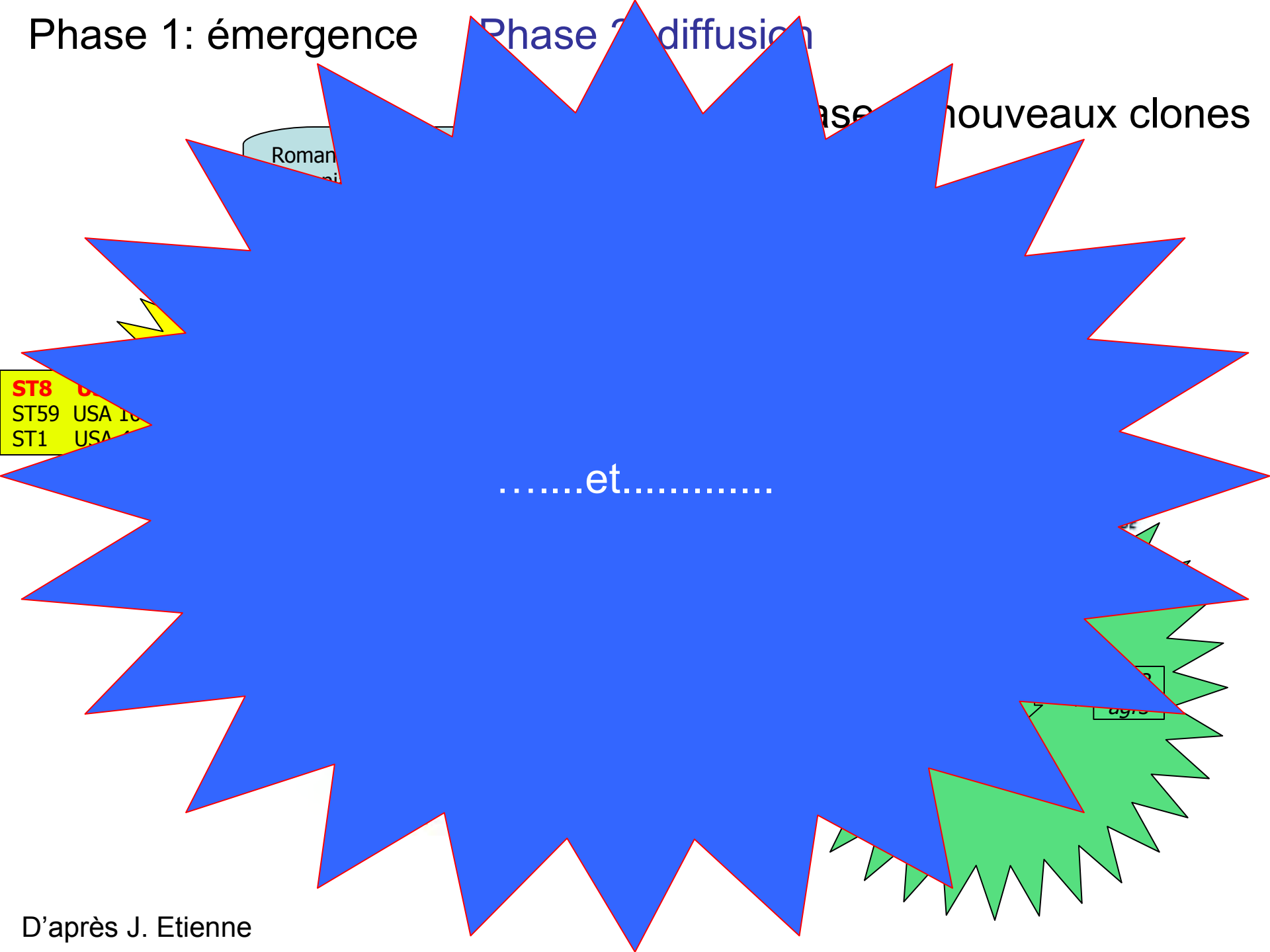
Phase 3: nouveaux clones



Phase 1: émergence

Phase 2: diffusion

Phase 3: nouveaux clones



D'après J. Etienne

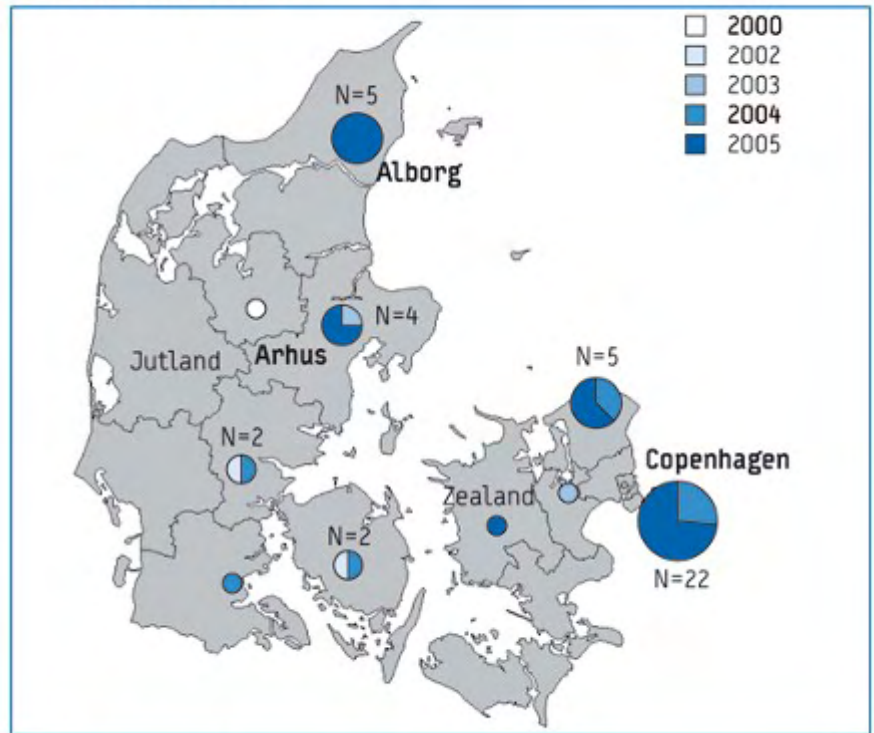
Les voies de la diffusion

- Diffusion locale liée au tropisme de la bactérie (peau, suppurations): épidémies en communauté (clubs sportifs, garderies d'enfants, prisons, communautés religieuses)
- Diffusion mondiale via les échanges internationaux: pays carrefours d'échanges internationaux:
 - Singapour
 - Fort taux d'importation au Danemark

Clone USA300 au Danemark

- ST80 est le clone prédominant depuis 1995
- 44 isolements d'USA300 entre 2000 et 2005
 - 2003: 2 souches
 - 2004: 11 souches
 - 2005: 28 souches
- L'importation est en cause dans 26% des cas

Annual distribution of USA300 MRSA cases for each county in Denmark, 2000-2005*

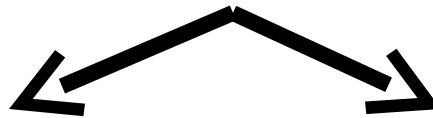


* Where no numbers are written, a dot represents a single case

Eurosurveillance 2007;12:1-5.

Pas de barrière pour le SARM communautaire: Grèce 2001-2003

- Parmi 1058 *S. aureus* isolés en milieu hospitalier, 498 sont des SARM (47%)
- 222/498 SARM sont PVL + (45%)



SARM communautaires

218 isolats
157 PVL+

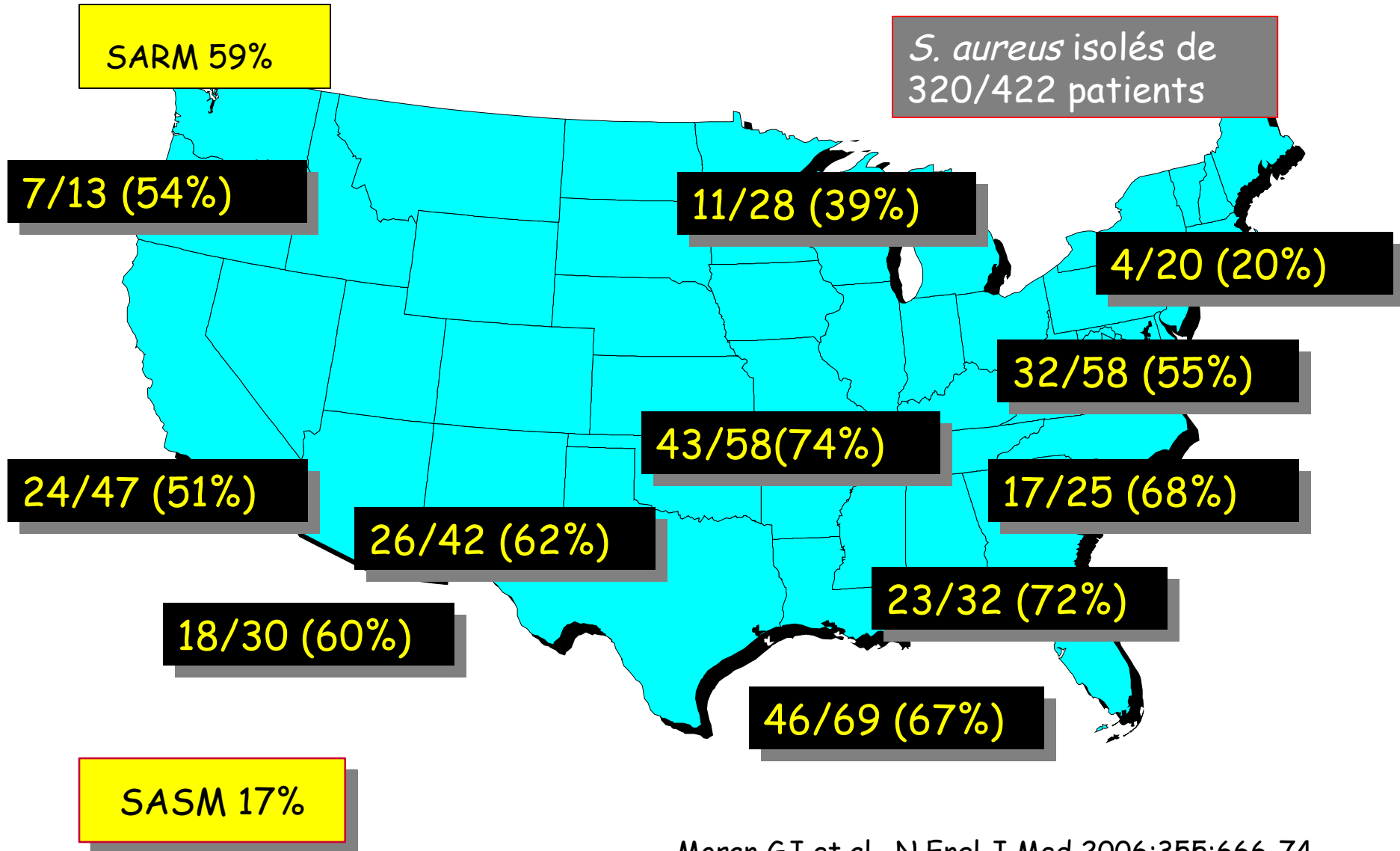
72%

SARM hospitaliers

280 isolats
65 PVL+

23%

Diffusion mondiale mais prévalences différentes (haute USA, basse Europe sauf Grèce)



Diffusion de souches multirésistantes: clone européen ST80

	N (%)	Pays (N)
P, OX, K	25 (7,0)	Algérie (9), France (13), Grèce (1), Suisse (2)
P, OX, K, E	12 (3,4)	Algérie (5), France (6), Suisse (1)
P, OX, K, FU	19 (5,3)	Algérie (4), France (13), Suisse (2)
P, OX, K, TE	6 (1,7)	Algérie (1), France (5)
P, OX, K, E, FU	8 (2,2)	Algérie (1), France (5), Suisse (2)
P, OX, K, E, L	1 (0,3)	France (1)
P, OX, K, E, Rif	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, OFL, FU	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, TE, FU	205 (57,4)	Algérie (27), Belgique (1), France (147), Allemagne (1), Grèce (3), Pays-Bas (2), Slovénie (3), Suisse (20), Singapour (1)
P, OX, K, T, G	1 (0,3)	France (1)
P, OX, K, E, L, FU	1 (0,3)	France (1)
P, OX, K, E, TE, OFL	1 (0,3)	France (1)
P, OX, K, E, TE, FU	59 (16,5)	Algérie (5), France (48), Roumanie (1), Suisse (5)
P, OX, K, E, L, TE, FU	2 (0,6)	France (2)
P, OX, K, T, E, L, TE	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, T, G, OFL, FU	2 (0,6)	Algérie (2)
P, OX, K, T, G, TE, FU	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, E, L, TE, OFL, FU	2 (0,6)	Algérie (2)
P, OX, K, T, G, E, OFL, FU	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, T, E, L, OFL, FU	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, T, G, E, TE, FU	1 (0,3)	France (1)
P, OX, K, T, G, OFL, FU, Rif	2 (0,6)	Algérie (2)
P, OX, K, T, G, TE, FU, Rif	1 (0,3)	Algérie (1)
P, OX, K, T, E, L, PRI, OFL, FU	2 (0,6)	Algérie (2)
P, OX, K, T, G, E, L, PRI, OFL, FU	1 (0,3)	Algérie (1)

Ramdani-Bougoussa N, et al
Antimicrob Agents Chemother.
2006;50:1083-5.

Tristan A et. EID, Avril 2007

Pourquoi cette émergence des SARM communautaires?

- Echech de la diffusion en communautaire des SARM hospitalier (moins virulence?)
- Succès assuré quand le gène *mecA* a été transféré à des souches communautaires PVL+ :
 - Présent sur un élément génétique de petite taille (cassette) dont ignore l'origine (staphylocoques à coagulase-négative)
 - Couple infernal: Virulence + résistance = succès

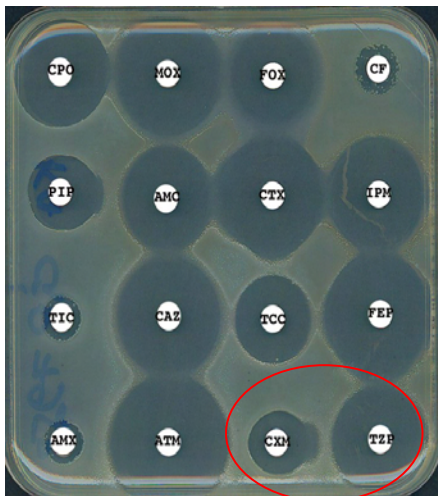
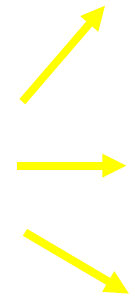
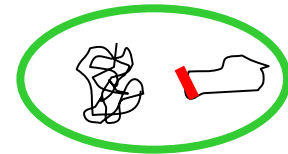
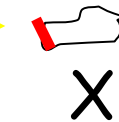
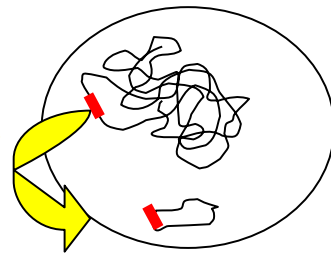
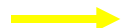
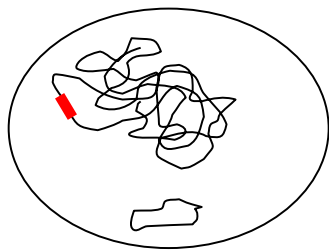
ESBL de type CTX-M: de l'origine à la diffusion

Gène chromosomique de *Kluyvera* spp.
R naturelle CTX-M-1, CTX-M-8.

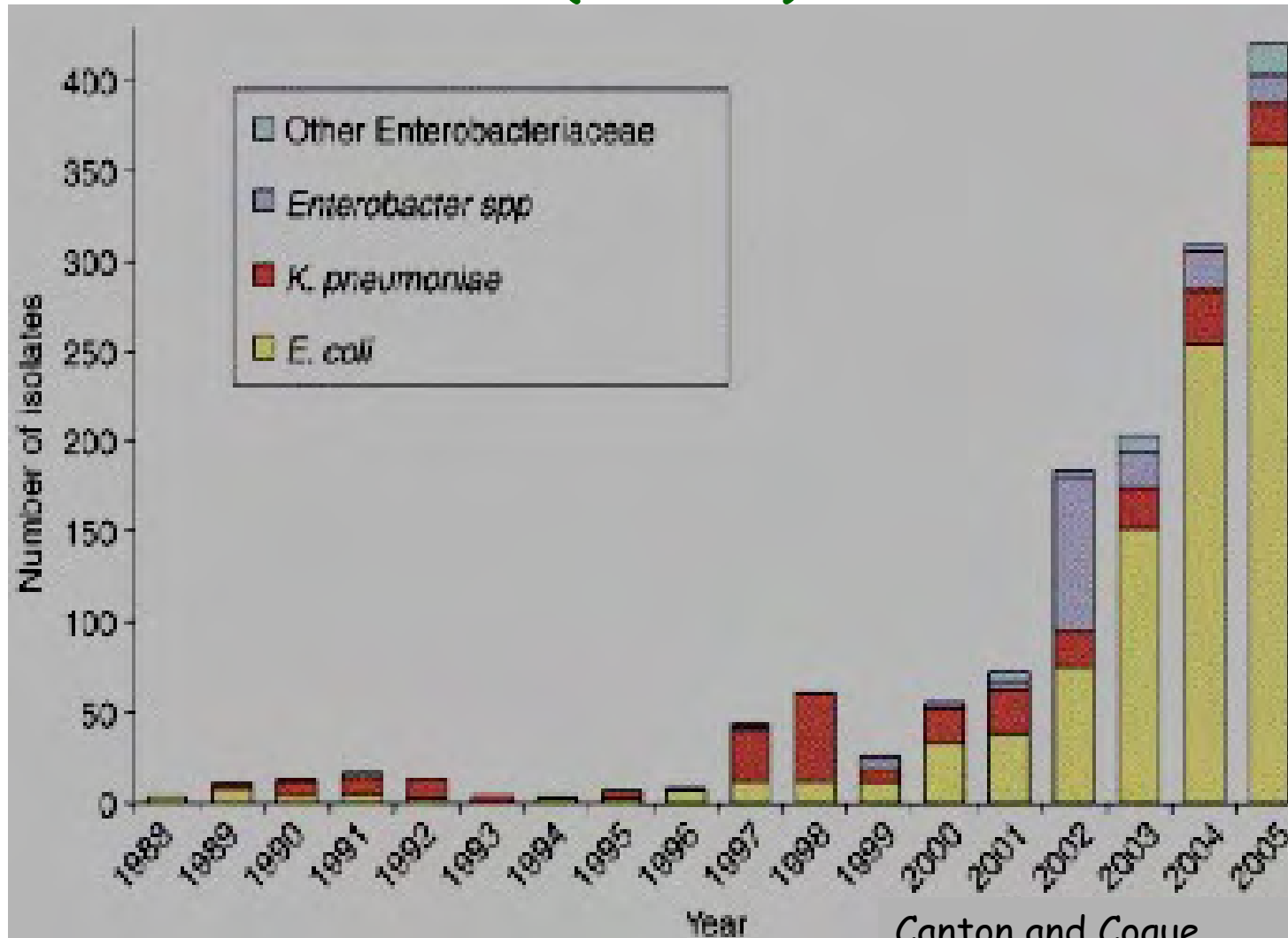
Mobilisation sur un plasmide

Transfert plasmidique à des espèces adaptées à l'homme (*E. coli*)

Diffusion



Augmentation de la fréquence d'isolement des *E. coli* producteurs de BLSE (CTX-M) à Madrid



Canton and Coque
Current Opinion in
Microbiology, 2006

Présence des bactéries productrices de CTX-M1 dans l'environnement

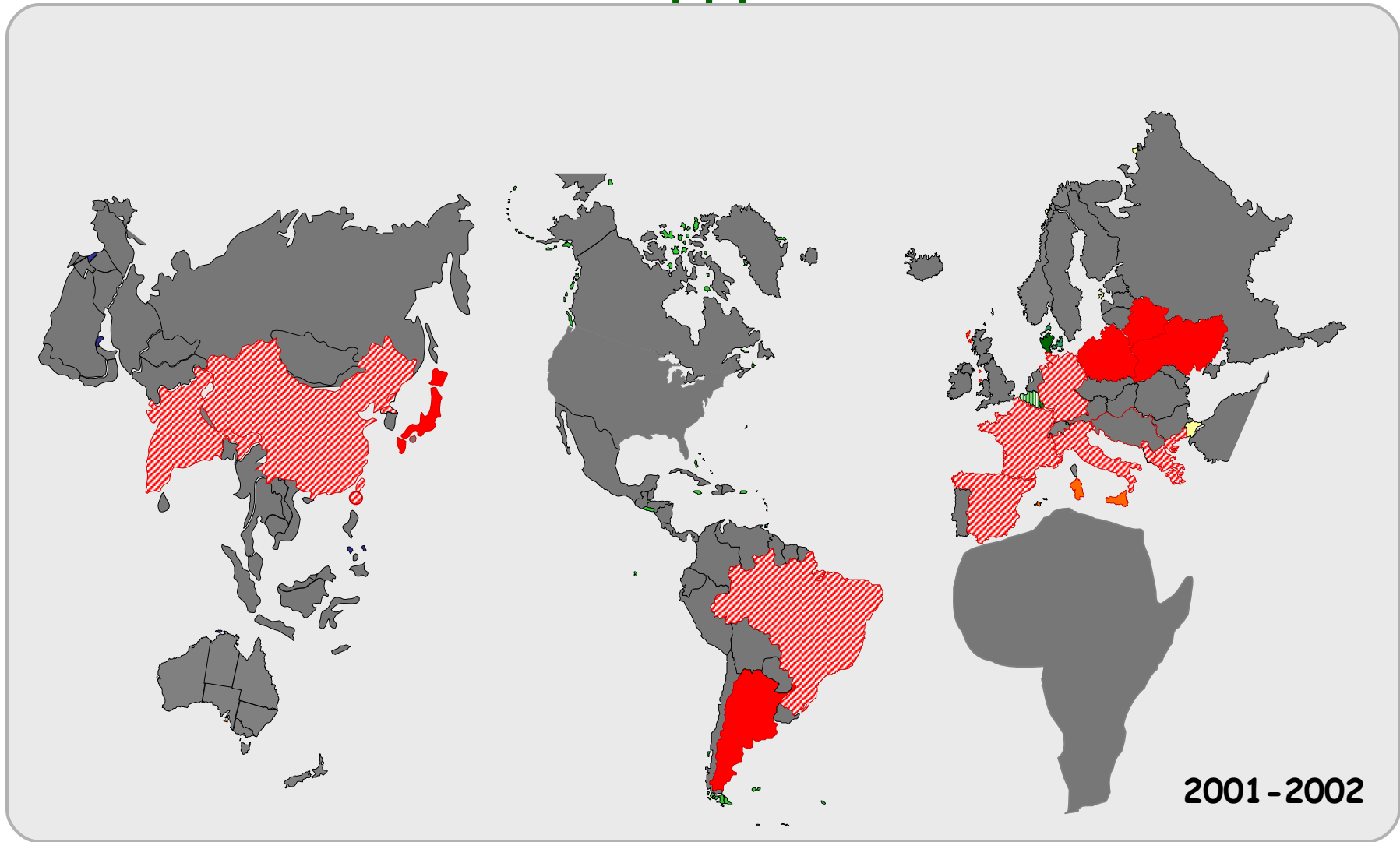
... isolées chez les animaux,
de l'eau et divers
environnements

Costa et al. J Antimicrob Chemother 2004
Carattoli et al. Antimicrob Agents Chemother 2005
Brinas et al. Antimicrob Agents Chemother 2005
Shiraki et al. Emerg Infect Dis. 2004
Matsumoto et al. Antimicrob Agents Chemother 1988



D'après A. Carattoli et P. Nordmann

Dissémination mondiale des CTX-Ms (1)



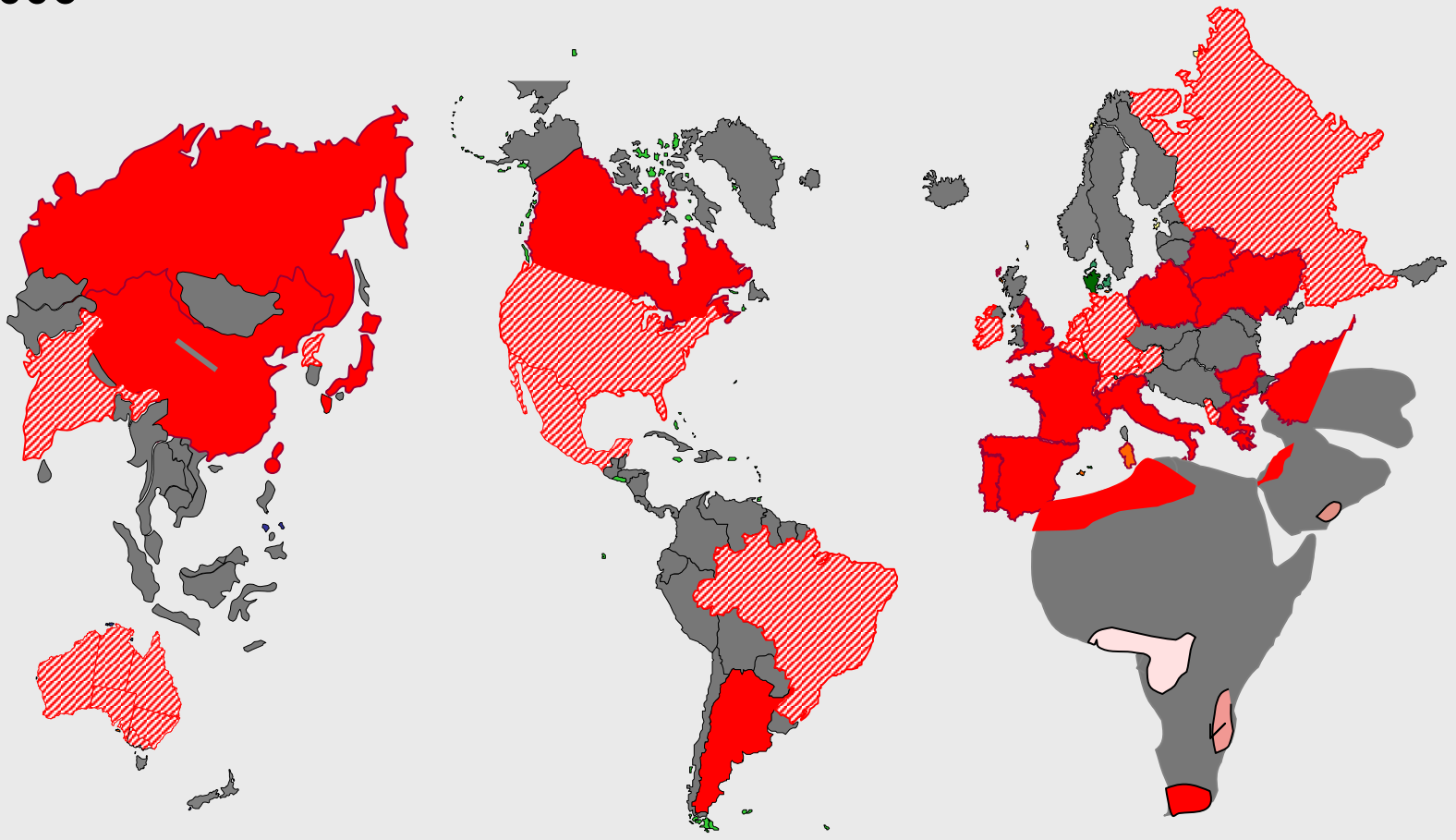
2001 - 2002

Endemic Outbreak

D'après P. Nordmann

Dissémination mondiale des CTX-Ms (2)

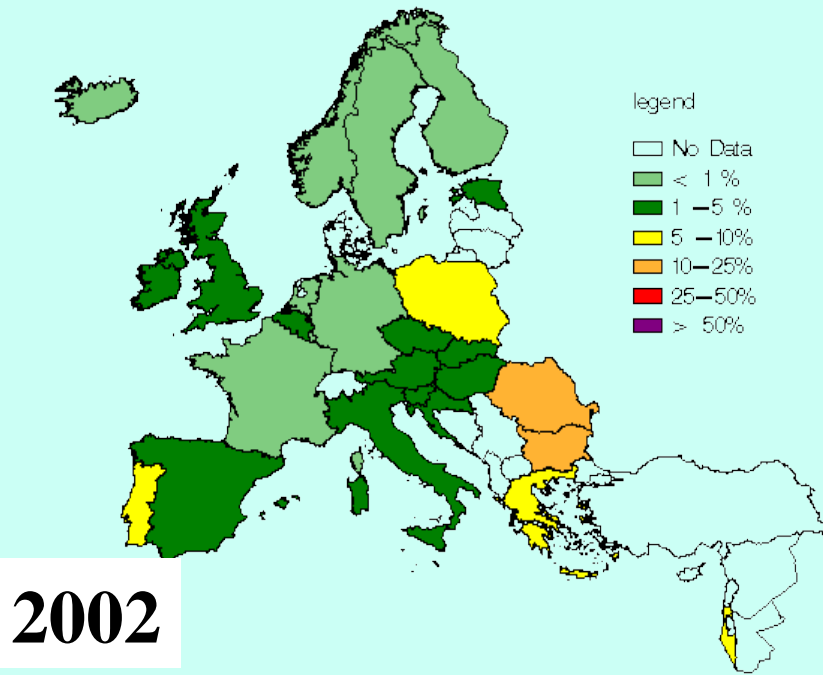
2006



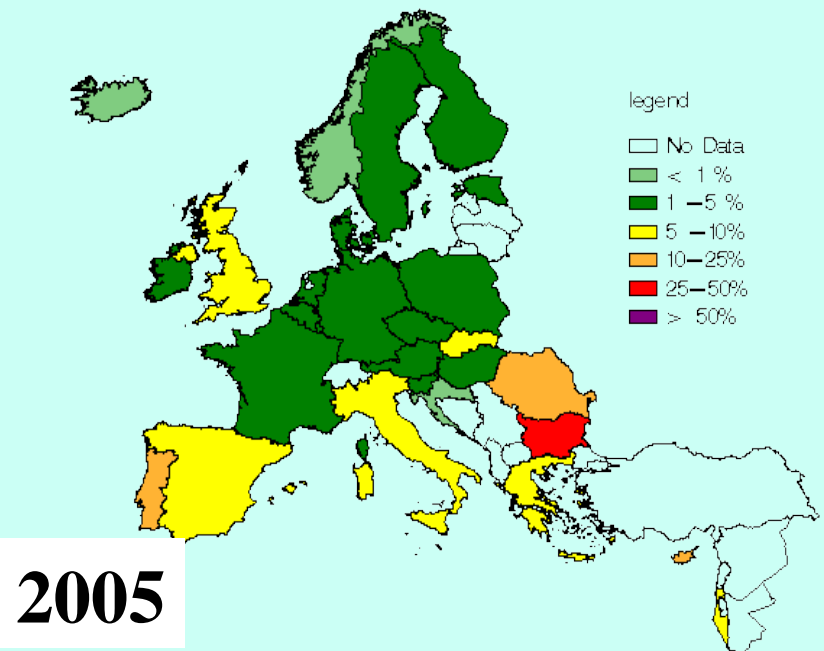
 Endémies  Epidémies

Consequence des CTX-Ms en Europe

Proportion of 3rd gen. ceph. resistant E. coli isolates in participating countries in 2002
(c) EARSS



Proportion of 3rd gen. ceph. resistant E. coli isolates in participating countries in 2005
(c) EARSS



Quel est le prochain ? Carbapenemases KPC?



Villegas & Quinn AAC 2006; Navon-Venezia & Carmeli AAC 2006

Mais nous n'avions pas prévu

- La diffusion des SARM communautaires vers 1990
- L'émergence des ERV vers 1985
- L'émergence des ESBL vers 1985
- La diffusion des SARM résistants à la vancomycine (VanA) ne se produit pas aussi rapidement que prévu (8 souches au monde)

Cependant, la surveillance des émergences de résistances nouvelles devrait permettre d'anticiper leur diffusion → défi de la diffusion en communauté