



Montpellier

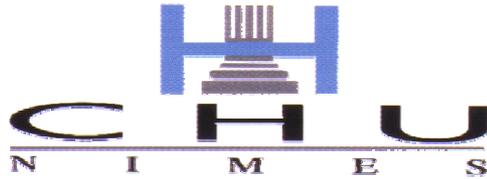
JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Déclaration de conflits d'intérêts : Albert Sotto

- Absence de conflits d'intérêt



Bactéries multirésistantes : la multirésistance exclut-elle la virulence ?

Quel impact pour l'infectiologue ?

Albert Sotto

Service des maladies infectieuses et tropicales

- Savoir prendre en charge des patients infectés ou colonisés par des bactéries multirésistantes
- Savoir s'il faut traiter les patients présentant une bactérie - multirésistante et comment faut-il les traiter si c'est nécessaire ?

Les BMR en 2010

- Les éléments concourant à leur émergence
 - Transmission croisée
 - SARM
 - ERV
 - EBLSE
 - La pression de sélection des antibiotiques
 - PAMR
 - EBHcase

Les BMR en 2010

- Nosocomiales et/ou communautaires ?
 - SARM
 - EBLSE

Les BMR en 2010

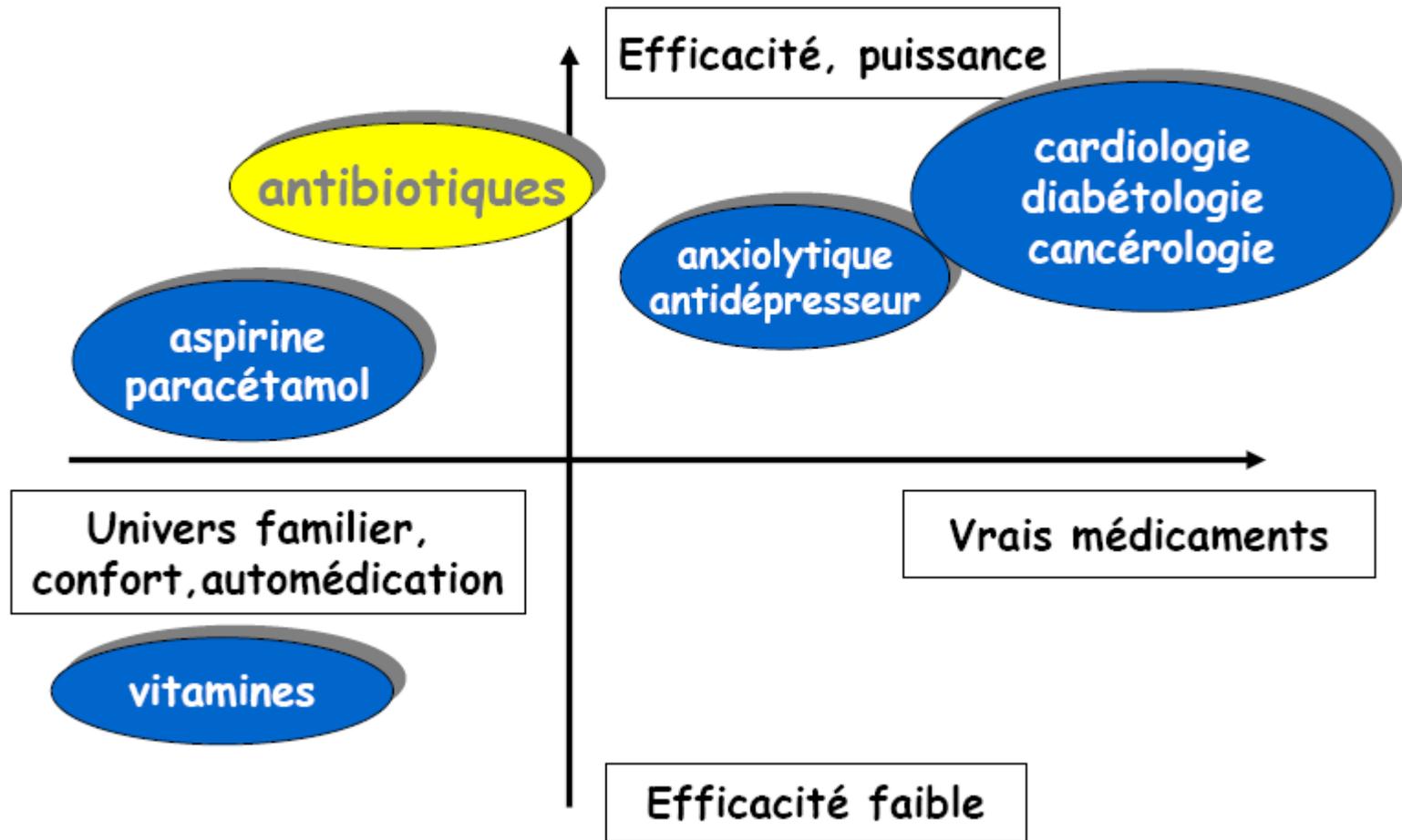
- Les conséquences
 - Pour le malade
 - Fréquence des AB à large spectre, par voie IV
 - Durée de séjour augmentée (pas systématique)
 - Précautions complémentaires
 - Gravité ?
 - Pour l'établissement et la collectivité
 - Surcoût monétaire

Les BMR en 2010

Enfin, n'est-ce pas un problème de comportement ?

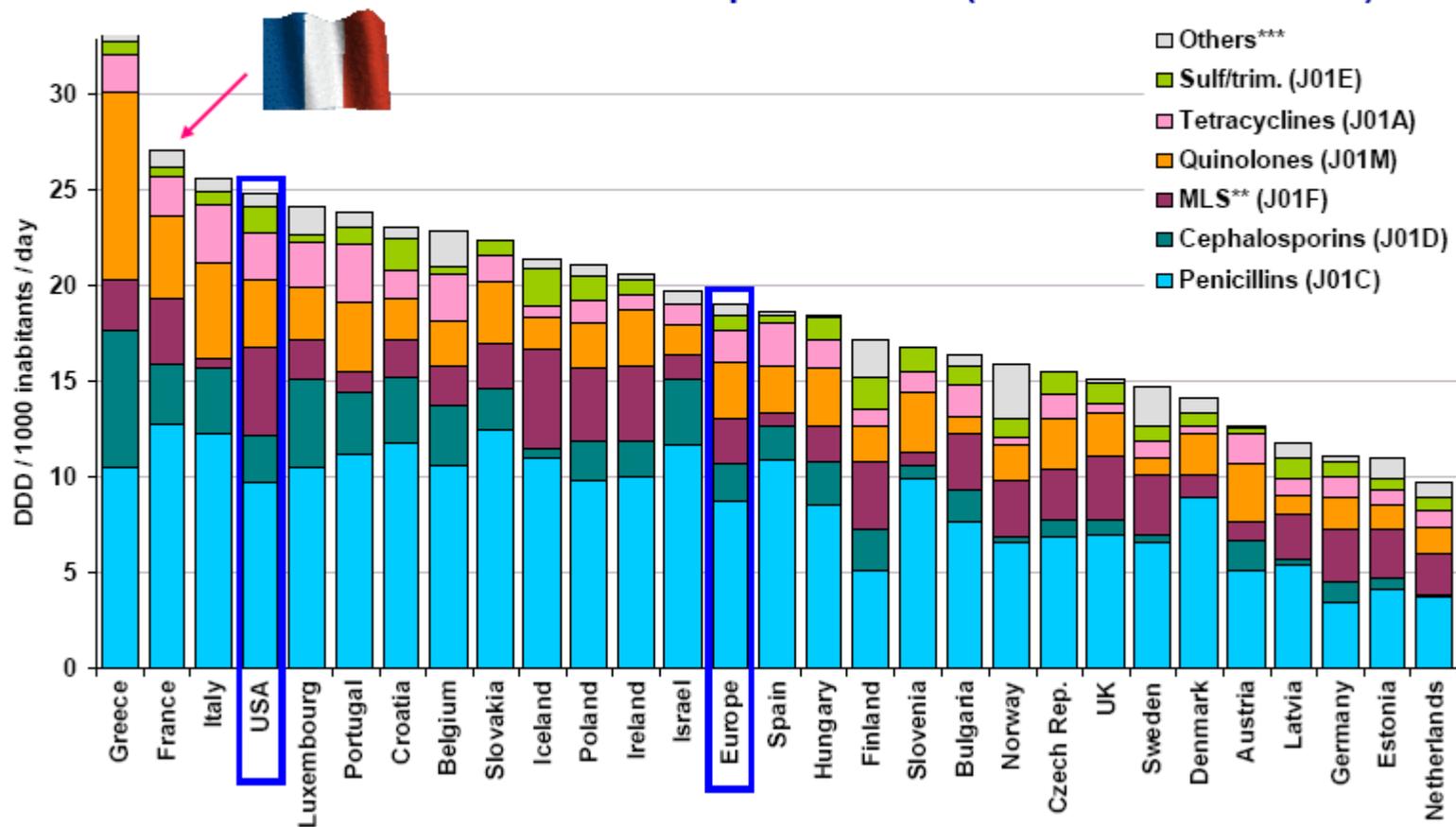
Comportement vis-à-vis des antibiotiques

Image des antibiotiques



- France : 2ème rang des pays consommateurs d'antibiotiques

Consommation d'antibiotiques en ville (Source ESAC – 2004)



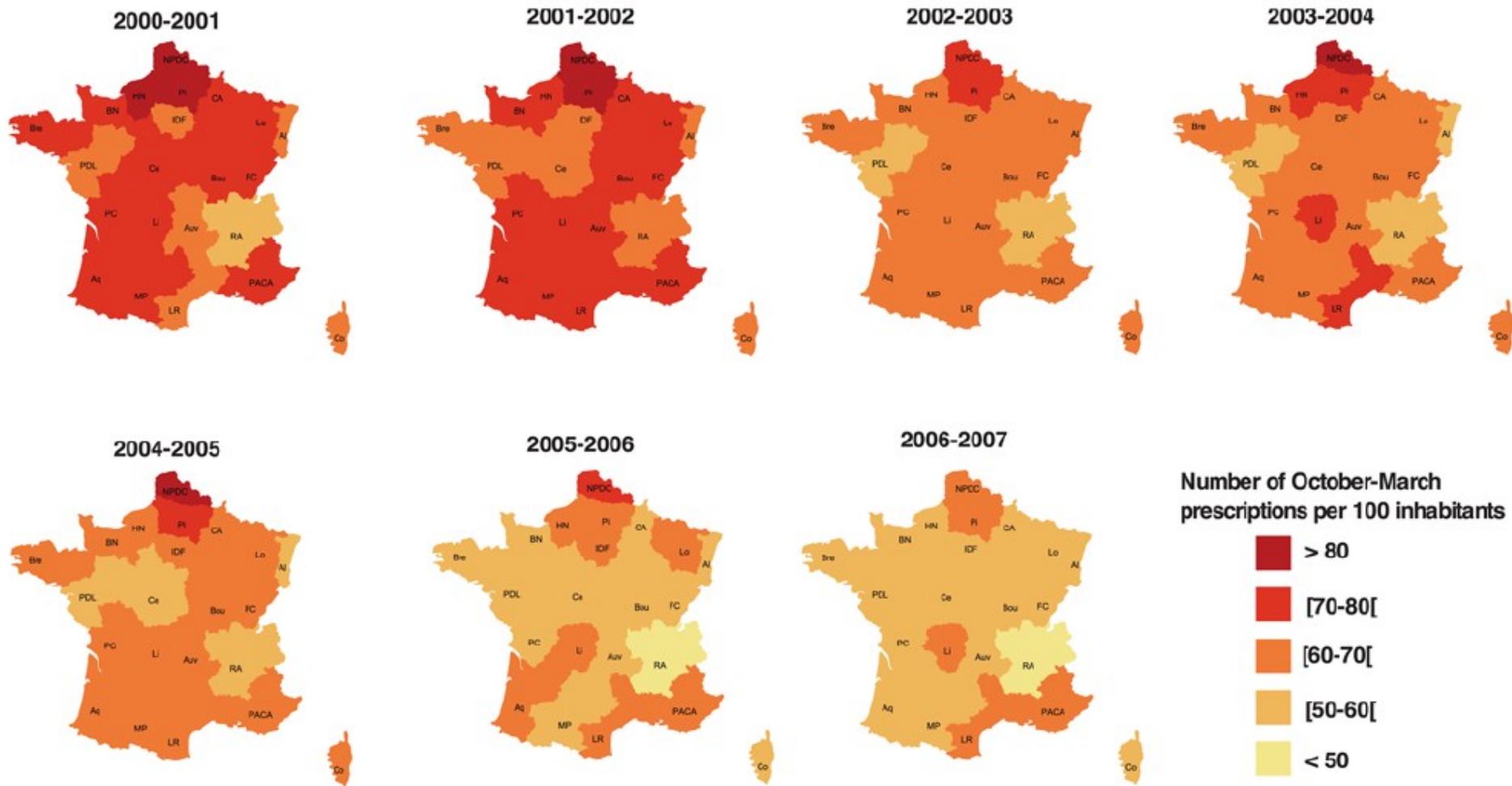


Figure 2. Winter antibiotic prescriptions in France by region, from October 2000 to March 2007. The number of October–March prescriptions is divided by the number of regional inhabitants for the respective year in each of 22 France’s regions: Al (Alsace), Aq (Aquitaine), Auv (Auvergne), BN (Basse Normandie), Bou (Bourgogne), Br (Bretagne), CA (Champagne-Ardenne), Ce (Centre), Co (Corse), HN (Haute Normandie), Li (Limousin), Lo (Lorraine), LR (Languedoc-Roussillon), IDF (Ile de France), FC (Franche-Conté), MP (Midi-Pyrénées), NPDC (Nord-Pas de Calais), PACA (Provence-Alpes-Cote d’Azur), PDL (Pays de Loire), PC (Poitou-Charente), Pi (Picardie), RA (Rhones Alpes).

Respecter les référentiels...

- Conférences de consensus
- Avis d'experts



The screenshot displays the website interface for INECTIOLOGIE.com. The top navigation bar includes links for 'contact', 'newsletter', and 'rechercher'. The main menu features categories such as 'Accueil', 'Présentation', 'Documents', 'Congrès', 'Formation', 'Prévention', 'Recherche', 'CMIT', 'SPILF', and 'Référents'. A secondary menu below it lists 'Alertes', 'Officiels', 'Consensus et recommandations', 'Diaporamas', 'GTI', 'SPILF', 'Best of', and 'Journées thématiques'. The 'Consensus et recommandations' section is highlighted, showing a search bar and a list of documents. The main content area is titled 'CONSensus ET RECOMMANDATIONS' and contains the following text:

CONSensus ET RECOMMANDATIONS

↓ Cette page liste les conférences de consensus, conférences d'experts et recommandations officielles sur l'utilisation des anti-infectieux issues de sociétés savantes et d'agences de l'état.

- Seule la version la plus à jour des documents est présentées.
- Les versions antérieures des documents coordonnés par la SPILF doivent être considérées comme obsolètes et ne sont maintenues, qu'à titre d'archivage scientifique, en bas de page.

Accès direct:

.....ou se référer à la littérature
si absence de référentiels

- Antibiothérapie des ABMR

- Associations synergiques bactéricides

- β -lactamine (ceftazidime, imipénème) + aminoside (amikacine, tobramycine)

- Intérêt thérapeutique

- ampicilline–sulbactam et rifampicine
 - imipénème–rifampicine

- Intérêt thérapeutique ?

- colimycine (polymyxine)
 - efficacité *in vivo* ?

Livermore DM. The threat from the pink corner. *Ann Med* 2003;35:226–34.

Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2003;8:144–53.

Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;7:78–83.

**NE PAS TRAITER LES
COLONISATIONS...**

Exemple de la Colonisation urinaire consensus 2002

- ▣ La colonisation n'est pas l'indication d'un traitement systématique par ATB (A I)

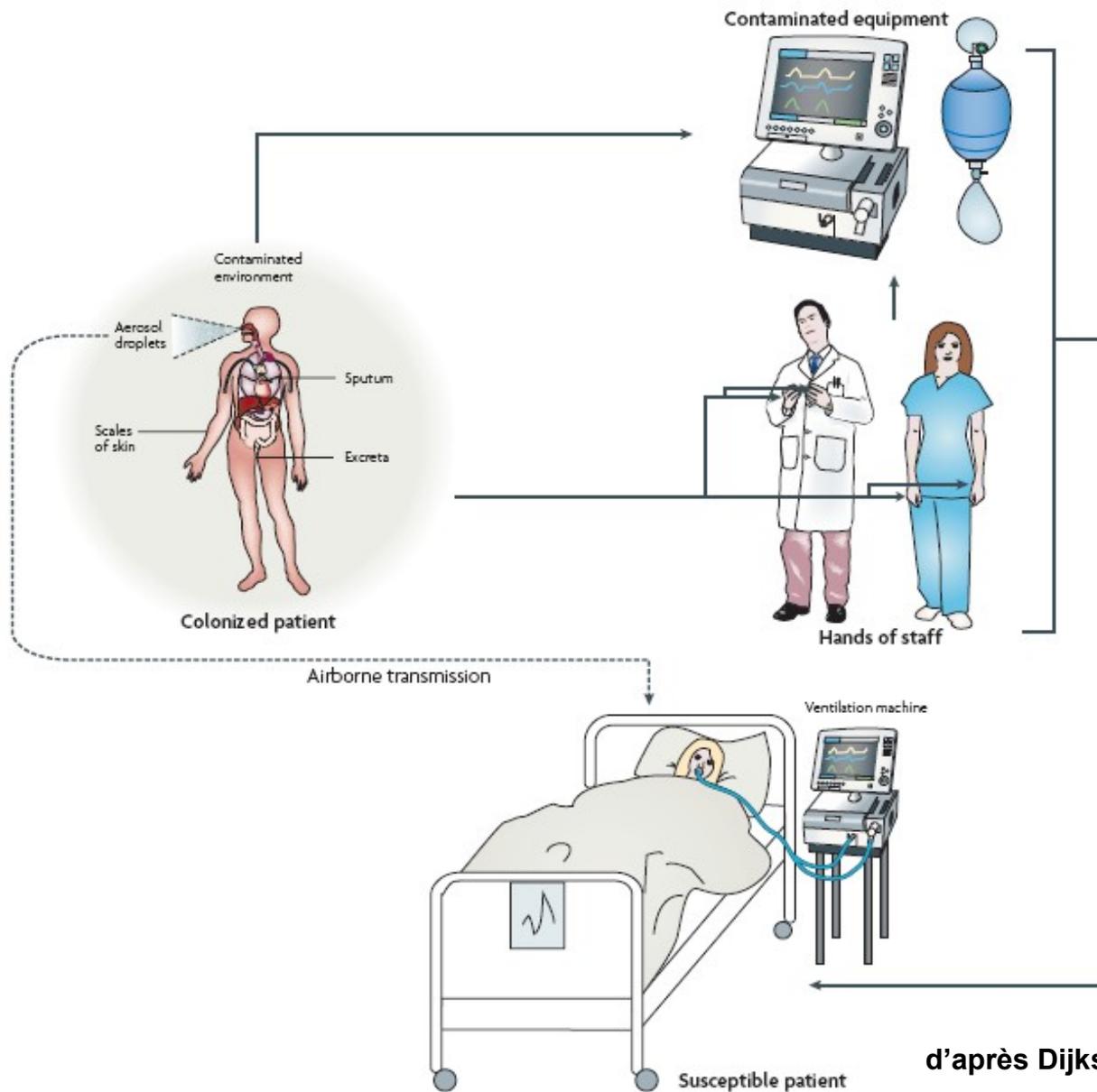
- ▣ Le traitement de la colonisation peut être justifié :
 - Situation à risque : neutropénique, immunodéprimés .. (A)
 - Situation pré-op : chir. et explorations urologiques avec mise en place de prothèses (BII)
 - Patients porteurs de prothèse articulaire, vasculaire ou cardiaque (CIII)
 - Si bactérie à potentiel invasif (*Serratia m.* ou *Klebsiella pn.*) : traitement discuté (CIII)
 - Épidémie à BMR dans une unité hospitalière (CIII)

**... MAIS PRATIQUER LE BON
USAGE DES PRÉLÈVEMENTS
MICROBIOLOGIQUES**

Evolution of the different microbiological parameters measured between 2003 and 2007 on diabetic foot infections.

Characteristics	2003	2004	2005	2006	2007	Total	p
<i>Number of patients</i>	n=92	n=83	n=79	n=74	n=77	n=405	2003 vs 2007
Total number of samples	323	262	212	186	163	1146	<0.001
Number of samples per patient	3.5	3.2	2.7	2.5	2.1	2.8	<0.001
Total number of bacteria	1317	745	448	294	313	3117	<0.001
Number of bacteria per sample	4.1	2.8	2.1	1.6	1.9	2.7	<0.001
Prevalence of MDRO ^a	35.2	31.3	24.6	23.8	16.3	29.8	<0.001
Prevalence of MRSA among <i>S. aureus</i>	52.2	38.9	30.3	21.8	18.9	38.2	<0.001
Number of commensal bacteria	208	62	58	20	18	366	<0.001
Prevalence of commensal bacteria	24.4	12.1	17.2	8.9	6.9	16.7	<0.001
Number of low-virulence bacteria	342	124	96	59	43	664	<0.001
Prevalence of low-virulence bacteria among all bacteria	40.1	24.3	28.4	26.2	16.4	30.3	<0.001

Comportement vis-à-vis des procédures d'hygiène



d'après Dijkshoorn, Nature Review 2007

RECOMMANDAN

Recommandations nationales

Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact

Consensus formalisé d'experts

Avril 2009



Et la virulence dans tout ça...!!!???

Très virulent, le nouveau staphylocoque doré est né

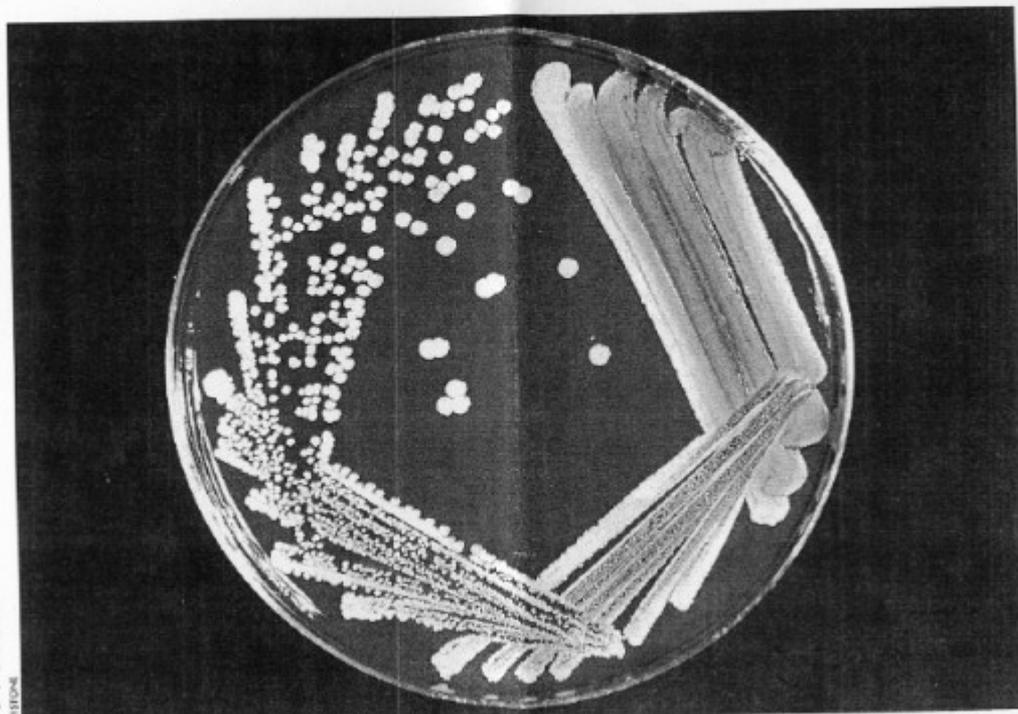
C'est une mutation extraordinaire d'une bactérie déjà très problématique, connue depuis plusieurs années aux Etats-Unis, qui a atteint l'Europe en 1999. Présente hors des hôpitaux, cette nouvelle souche bactérienne provoque l'inquiétude du corps médical

Philippe Barraud

C'est une authentique sale bête, dont l'émergence témoigne de l'extraordinaire capacité d'adaptation des bactéries, ce que le professeur Jérôme Etienne appelle «l'intelligence bactérienne». A la Faculté de médecine Laennec, à Lyon, ce scientifique suisse et ses collègues du Centre national des infections à staphylocoques, ont analysé les gènes de ce que le chercheur n'hésite pas à appeler un «super bug», un staphylocoque doré différent de celui qui pose tant de problèmes dans les hôpitaux, en cela qu'il est à la fois plus virulent, résistant aux antibiotiques, et qu'il vit en dehors du milieu hospitalier.

«Sur 20 000 prisonniers, vous en avez 1000 d'infectés: on n'a jamais vu ça»

Jusqu'ici, les staphylocoques étaient des agents infectieux assez banals: germes ubiquitaires, ils sont présents sur l'ensemble de la planète. En fait, 20% à 50% de la population en porte, sur la peau et dans le nez. Il s'agit donc d'un micro-organisme avec lequel nous vivons tous les jours. Jusqu'ici, la problématique principale de ces germes était d'être



Le *Staphylococcus aureus*. «Ce qui est vraiment nouveau, explique le professeur Etienne de la Faculté de médecine Laennec, à Lyon, c'est que cette souche bactérienne est présente hors des hôpitaux»

QUESTIONS A

Patrick Francioli, Division de médecine préventive hospitalière au CHUV.

«La prise en charge des malades sera plus difficile»

Le Temps: Que change l'apparition de ces nouveaux germes pour les soignants?

Patrick Francioli: La prise en charge de patients qui ont des infections à staphylocoques résistants est plus difficile car il y a davantage de risques que les traitements soient inefficaces. Ces gens finissent par faire des complications qui les amènent à l'hôpital. L'autre problème, c'est qu'en plus de gènes dits de résistance, certains se sont dotés de gènes de virulence: ils sont plus invasifs et provoquent des infections plus graves.

– Hospitaliser ces patients comporte-t-il des risques pour les hôpitaux?

– C'est une source de souci, en effet. Si ces patients nous arrivent, ces souches communautaires dangereuses pourraient s'ajouter ou se substituer aux staphylocoques déjà bien assez nombreux à l'hôpital.

– Existe-t-il une résistance ab-

Box 1

Community-associated Clones of MRSA

Five CA-MRSA strains account for the vast majority of CA-MRSA disease worldwide.

- The first widely recognized CA-MRSA strain is commonly known as the Midwest Clone, coined after the region in the United States where it emerged [1,2]. This clonal lineage, however, was prevalent in communities in Western Australia earlier [4]. According to multi-locus sequence typing (MLST) analysis, the Midwest Clone belongs to the sequence type ST1 clonal lineage (Figure 1) [5].
- The second CA-MRSA strain—ST30 clonal lineage—is known as the Southwest Pacific/Oceania Clone, as it was implicated in localized community outbreaks in Australia, Greece, Mexico and United States [7-11].
- The third CA-MRSA strain—ST80 clonal lineage—is known as the European Clone for causing endemic disease in many European communities [8,14].
- The fourth CA-MRSA strain—ST59 clonal lineage—is known as the Pacific Clone as it is endemic in the United States, Taiwan, and Vietnam [11-13].
- The fifth CA-MRSA strain—ST8 clonal lineage—is better known as USA300, after the name of its unique pulsed-field gel electrophoresis profile [28]. Not seen before the year 2000, USA300 is now pandemic in communities across 38 U.S. states, Canada, and 9 European countries [11]. The pandemic clone USA300 has been implicated in unusually severe human diseases, including endocarditis, pneumonia, sepsis, and necrotizing fasciitis [16,17,29]. Remarkably, the introduction of USA300 into a new geographic area has often been associated with the displacement of locally endemic CA-MRSA strains belonging to ST1, ST30, ST59 and ST80 clonal lineages [22,23,32,33]. In many locales, USA300 alone accounts for more than 50% of all disease caused by the entire *S. aureus* species [18], which points to the unique capacity of this clone to spread easily and sustainably among humans.

Box 1

Community-associated Clones of MRSA

Five CA-MRSA strains account for the vast majority of CA-MRSA disease worldwide.

- The first widely recognized CA-MRSA strain is commonly known as the Midwest Clone, coined after the region in the United States where it emerged [1,2]. This clonal lineage, however, was prevalent in communities in Western Australia earlier [4]. According to multi-locus sequence typing (MLST) analysis, the Midwest Clone belongs to the sequence type ST1 clonal lineage (Figure 1) [5].
- The second CA-MRSA strain—ST30 clonal lineage—is known as the Southwest Pacific/Oceania Clone, as it was implicated in localized community outbreaks in Australia, Greece, Mexico and United States [7-11].
- The third CA-MRSA strain—ST80 clonal lineage—is known as the European Clone for causing endemic disease in many European communities [8,14].
- The fourth CA-MRSA strain—ST59 clonal lineage—is known as the Pacific Clone as it is endemic in the United States, Taiwan, and Vietnam [11-13].
- The fifth CA-MRSA strain—ST8 clonal lineage—is better known as USA300, after the name of its unique pulsed-field gel electrophoresis profile [28]. Not seen before the year 2000, USA300 is now pandemic in communities across 38 U.S. states, Canada, and 9 European countries [11]. The pandemic clone USA300 has been implicated in unusually severe human diseases, including endocarditis, pneumonia, sepsis, and necrotizing fasciitis [16,17,29]. Remarkably, the introduction of USA300 into a new geographic area has often been associated with the displacement of locally endemic CA-MRSA strains belonging to ST1, ST30, ST59 and ST80 clonal lineages [22,23,32,33]. In many locales, USA300 alone accounts for more than 50% of all disease caused by the entire *S. aureus* species [18], which points to the unique capacity of this clone to spread easily and sustainably among humans.

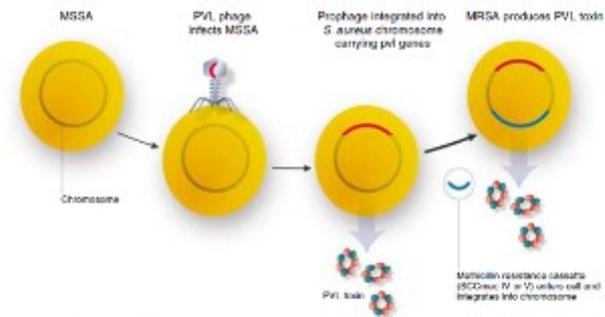


Figure 1 Model for emergence of PVL producing CA-MRSA: a methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) strain is infected and lysogenized by a phage (phiSLT) that harbors the *lukS-PV* and *lukF-PV* genes (*pvl*) encoding the PVL. Subsequently, a methicillin resistance cassette (SCCmec IV, V or V7) carrying the *mecA* gene is horizontally transferred into the *pvl*-positive MSSA strain and integrates into the genome in a location that is distinct from that of the phiSLT integration site.

Box 1

Community-associated Clones of MRSA

Five CA-MRSA strains account for the vast majority of CA-MRSA disease worldwide.

- The first widely recognized CA-MRSA strain is commonly known as the Midwest Clone, coined after the region in the United States where it emerged [1,2]. This clonal lineage, however, was prevalent in communities in Western Australia earlier [4]. According to multi-locus sequence typing (MLST) analysis, the Midwest Clone belongs to the sequence type ST1 clonal lineage (Figure 1) [5].
- The second CA-MRSA strain—ST30 clonal lineage—is known as the Southwest Pacific/Oceania Clone, as it was implicated in localized community outbreaks in Australia, Greece, Mexico and United States [7-11].
- The third CA-MRSA strain—ST80 clonal lineage—is known as the European Clone for causing endemic disease in many European communities [8,14].
- The fourth CA-MRSA strain—ST59 clonal lineage—is known as the Pacific Clone as it is endemic in the United States, Taiwan, and Vietnam [11-13].
- The fifth CA-MRSA strain—ST8 clonal lineage—is better known as USA300, after the name of its unique pulsed-field gel electrophoresis profile [28]. Not seen before the year 2000, USA300 is now pandemic in communities across 38 U.S. states, Canada, and 9 European countries [11]. The pandemic clone USA300 has been implicated in unusually severe human diseases, including endocarditis, pneumonia, sepsis, and necrotizing fasciitis [16,17,29]. Remarkably, the introduction of USA300 into a new geographic area has often been associated with the displacement of locally endemic CA-MRSA strains belonging to ST1, ST30, ST59 and ST80 clonal lineages [22,23,32,33]. In many locales, USA300 alone accounts for more than 50% of all disease caused by the entire *S. aureus* species [18], which points to the unique capacity of this clone to spread easily and sustainably among humans.

Is PVL the major virulence determinant of CA-MRSA?

Journal of Hospital Infection (1990) **15**, 117–125

Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence

G. L. French¹, A. F. B. Cheng¹, J. M. L. Ling¹, P. Mo¹ and S. Donnan²

RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE ET LA PRÉVENTION DES INFECTIONS CUTANÉES LIÉES AUX SOUCHES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RÉSISTANTS À LA METICILLINE COMMUNAUTAIRES (SARM CO)

Attitude pratique en fonction de la situation épidémiologique

	Dépistage du (des) cas	Décontamination du (des) cas	Dépistage du foyer	Décontamination du foyer	Dépistage de la collectivité	Décontamination de la collectivité
Cas isolé d'infection, 1er épisode	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Cas isolé d'infection : épisode suivant	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Cas isolé d'infection : échec de décontamination, rechute ou récurrence	Oui, élargi à d'autres sites que le nez	Oui	Parfois	Oui	Non	Non
Cas groupés en foyer	Non	Oui	Non	Oui	NA	NA
Cas groupés en collectivité	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Uniquement les porteurs

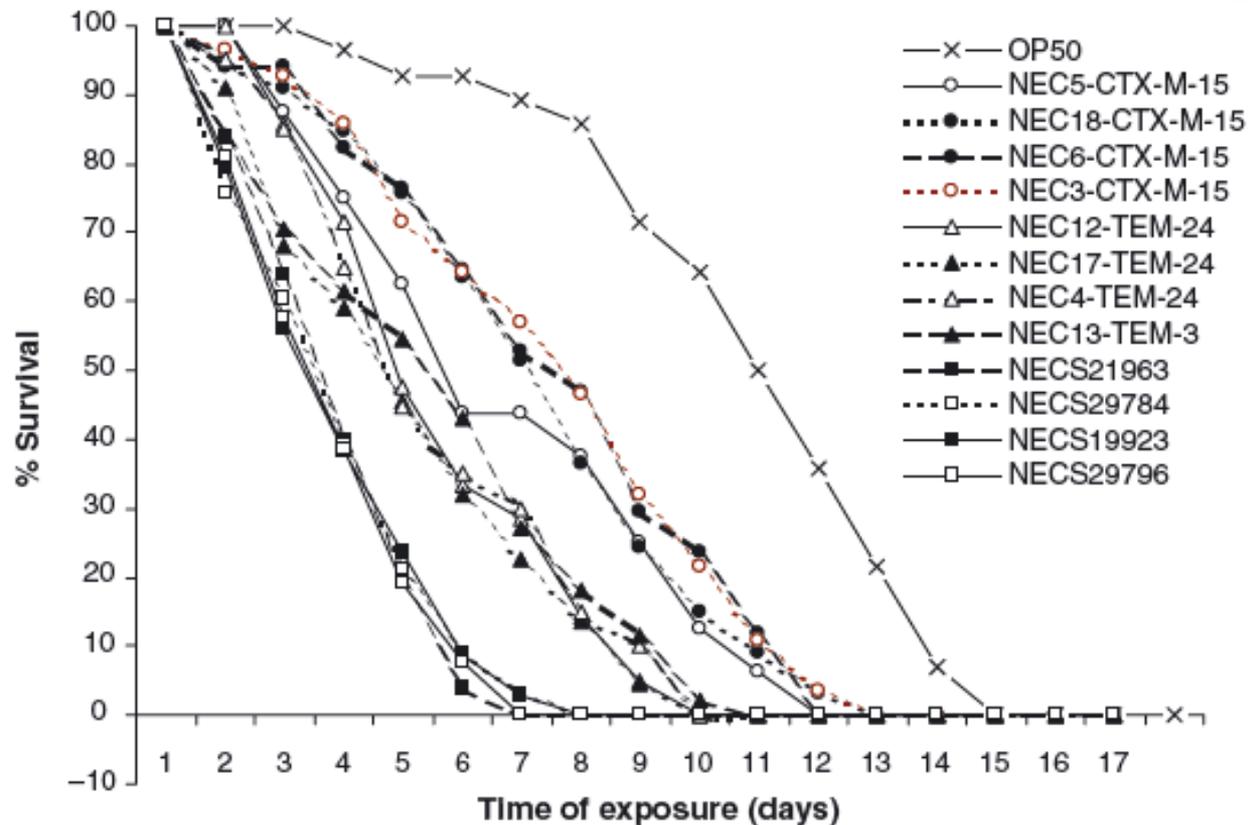


Fig. 1. Kinetics of killing of *Caenorhabditis elegans* infected by CTX-M-producing *Escherichia coli* (circles), TEM-producing *E. coli* (triangles), and susceptible *E. coli* (squares). For each group of isolates (CTX-M, TEM and susceptible), four isolates representative of the results are shown. The line with crosses shows the survival curve for *C. elegans* fed with the non-pathogenic *E. coli* OP50 strain. In all cases, *C. elegans* was grown on NGM agar plates [31] at 25°C, with 20–30 N2 hermaphrodites used in each test. The curves are representative of at least three independent trials for each group of isolates.

Virulence genotype and nematode-killing properties of extra-intestinal *Escherichia coli* producing CTX-M β -lactamases

J.-P. Lavigne^{1,2}, A.-B. Blanc-Potard³, G. Bourg³, J. Moreau⁴, C. Chanalet^{5†}, N. Bouziges^{1,2}, D. O'Callaghan³ and A. Sotto¹

Clin Microbiol Infect 2006; 12: 1199–1206

Enfin, dans la majorité des cas les BMR ne semblent pas plus virulentes que les bactéries non résistantes

L'avenir

- ▣ Les (de) nouveaux antibiotiques ?
- ▣ Action sur la virulence ?
- ▣ La vaccination ?

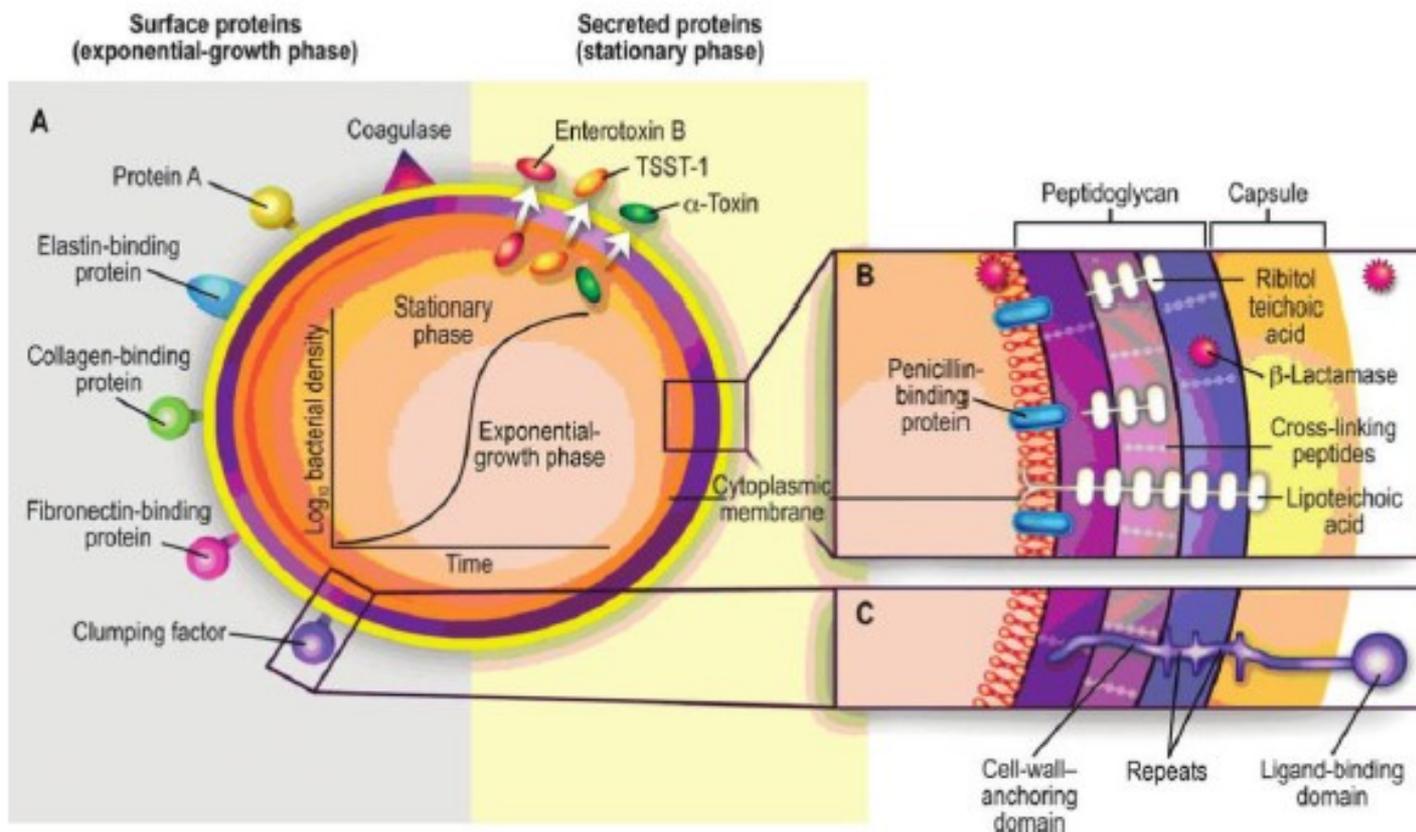


Figure 1.

Pathogenic factors of *Staphylococcus aureus*, with structural and secreted products both playing roles as virulence factors. *A*, Surface and secreted proteins. *B* and *C*, Cross-sections of the cell envelope. TSST-1, toxic shock syndrome toxin 1. Reprinted from [32], with permission from the Massachusetts Medical Society. Copyright 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Linézolide et virulence

- ▣ Inhibition de l'expression des facteurs de virulence des cocci à Gram +
 - Diminution de l'expression de la coagulase et des α et δ -hémolysines de *S. aureus*
 - Inhibition de la streptolysine O et la de DNase de *S. pyogenes*
 - Augmentation la sensibilité à la phagocytose à des concentrations subinhibitrices

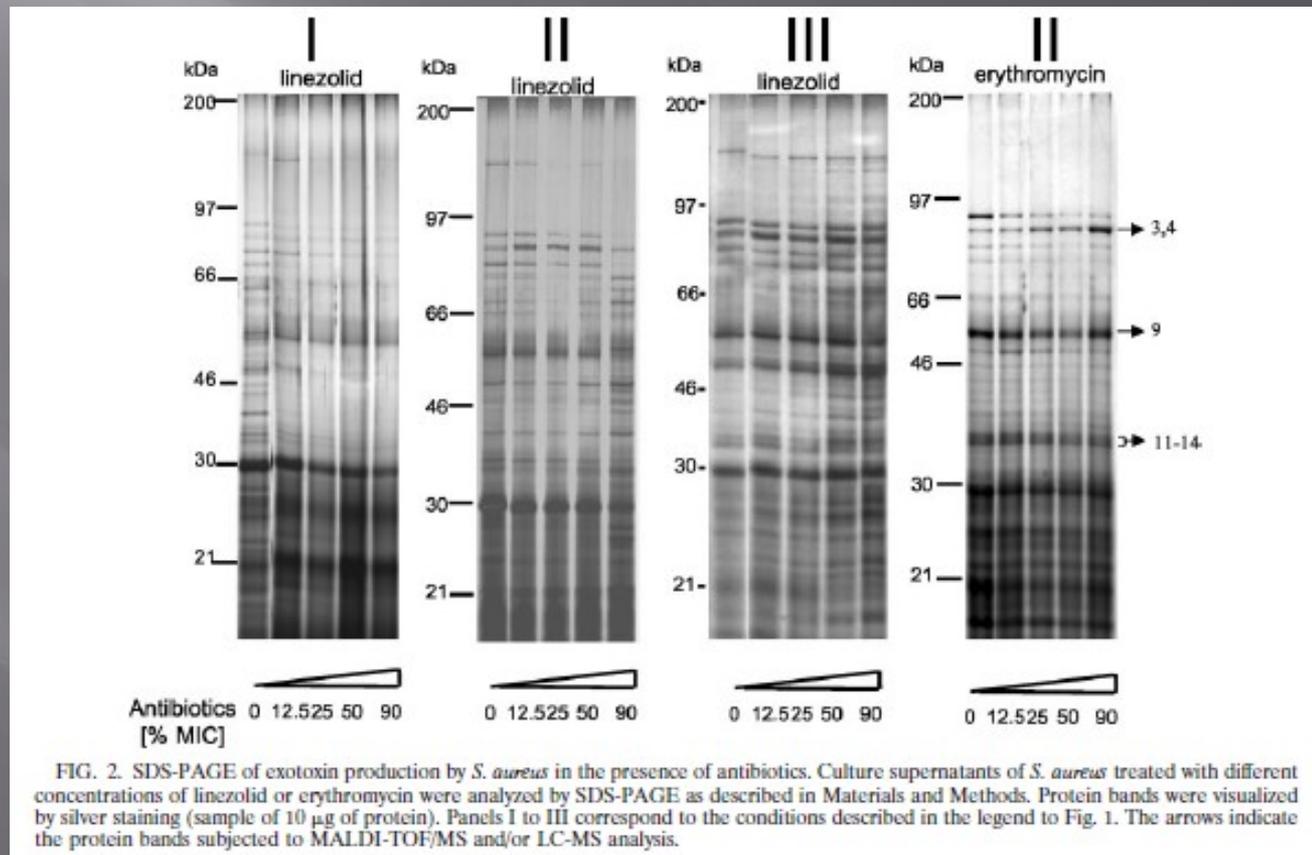
Gemmell et al, JAC 2002

Table 1. Effect of linezolid at subinhibitory concentrations on virulence factor expression by *S. aureus*

Toxin/enzyme	Mean (S.D.) yield (as titre) in presence or absence of linezolid			
	no drug	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
α -Haemolysin ^a	512 (0)*	<2 (0)	2 (0)	2 (0)
δ -Haemolysin ^a	64 (0)*	4 (0)	8 (0)	16 (13.9)
Coagulase ^b	64 (0)*	4 (0)	8 (0)	16 (13.9)

Linézolide et virulence

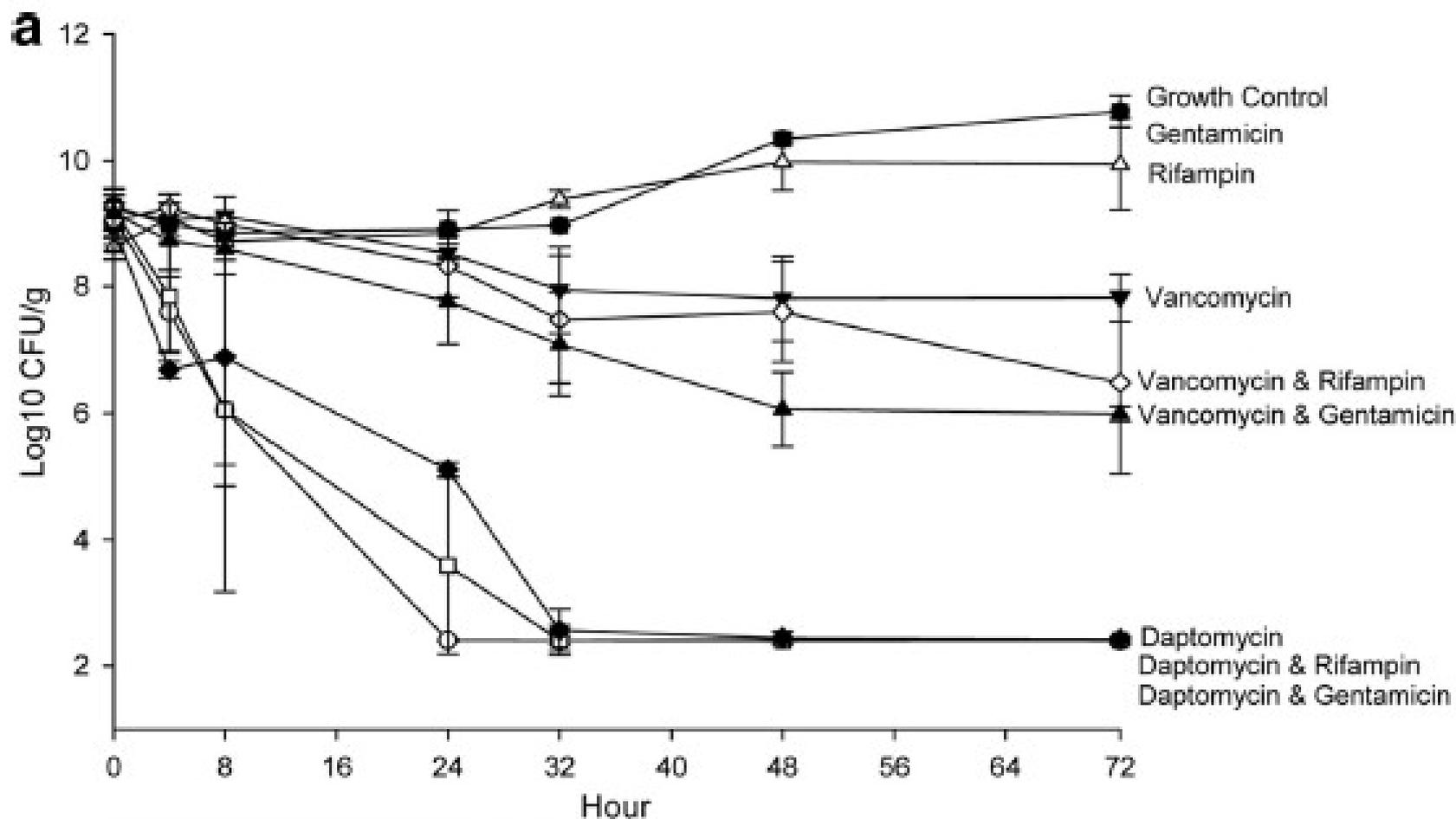
- Influence de concentrations subinhibitrices de linézolide sur la sécrétion des exotoxines de *S. aureus*



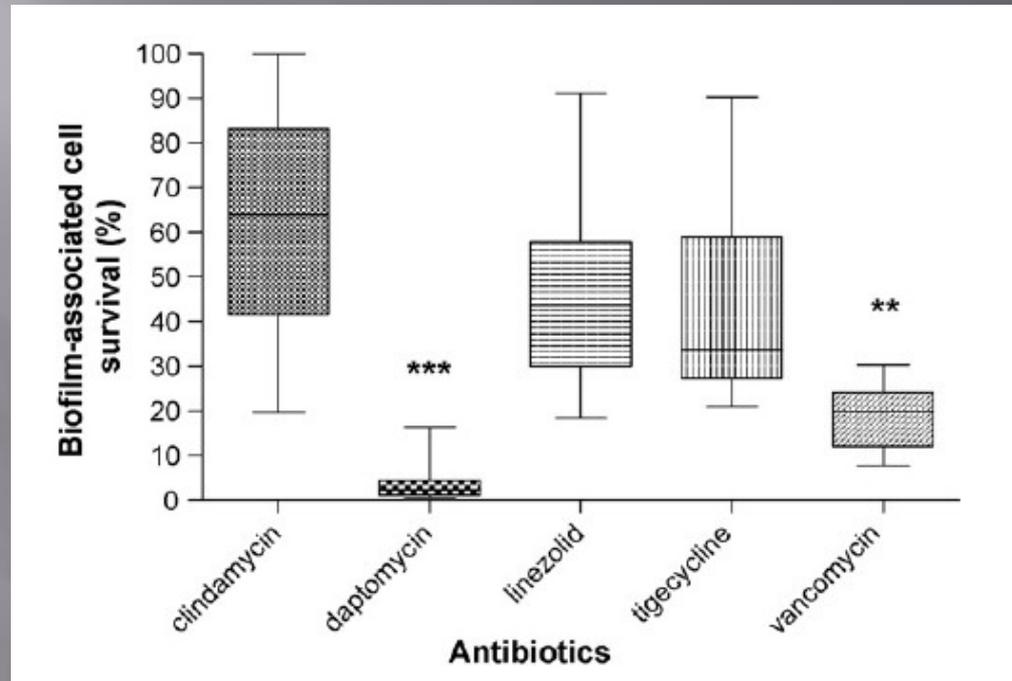
Activities of Daptomycin and Vancomycin Alone and in Combination with Rifampin and Gentamicin against Biofilm-Forming Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in an Experimental Model of Endocarditis[∇]

Kerry L. LaPlante^{1,2,3*} and Suzanne Woodmansee²

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2009, p. 3880-3886



Activité dans le biofilm



Biofilm-associated cell survival of 12 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates treated with clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin at 64g/mL.

Each box plot represents the spread of cell survival across the different clinical isolates and the error bars represent the standard deviation between samples.

*** $P < 0.0001$; ** $P < 0.005$.

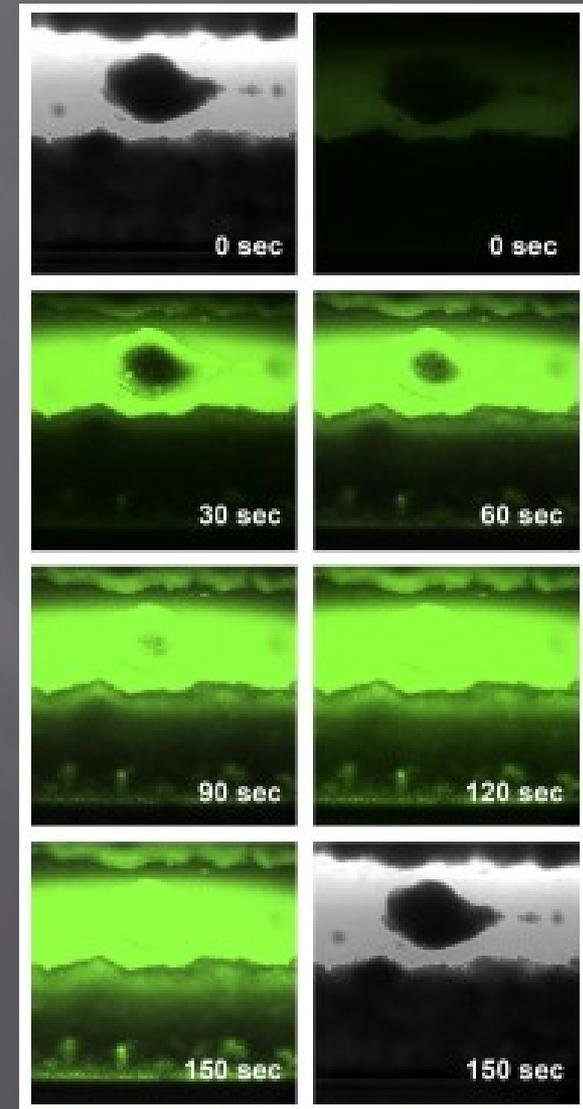
Daptomycin Rapidly Penetrates a *Staphylococcus epidermidis* Biofilm^{▽†}

Philip S. Stewart,^{1*} William M. Davison,¹ and Judith N. Steenbergen²

Center for Biofilm Engineering and Department of Chemical and Biological Engineering, Montana State University, Bozeman, Montana,¹ and Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts²

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3505–3507

Culture de *S. epidermidis* dans des capillaires en verre à 37°C avec flux continu pendant 20H ; coeff diffusion daptomycine dans biofilm = 28% vs diffusion dans l'eau pure



Cranberries for preventing urinary tract infections

Ruth G Jepson, Jonathan C Craig

Editorial group: Cochrane Renal Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2009.

Review content assessed as up-to-date: 9 September 2007

Authors' conclusions

There is some evidence that cranberry juice may decrease the number of symptomatic UTIs over a 12 month period, particularly for women with recurrent UTIs. It's effectiveness for other groups is less certain. The large number of dropouts/withdrawals indicates that cranberry juice may not be acceptable over long periods of time. It is not clear what is the optimum dosage or method of administration (e.g. juice, tablets or capsules). Further properly designed studies with relevant outcomes are needed



CONCLUSION

- ❑ Lutter contre la résistance bactérienne est une démarche multidisciplinaire
 - ❑ Cliniciens
 - ❑ Microbiologistes
 - ❑ Paramédicaux
 - ❑ EOHH / EOI
 - ❑ Usagers

- ❑ Elle concerne aussi bien le milieu hospitalier qu'extra-hospitalier

CONCLUSION

- ❑ Les moyens mis en œuvre doivent être multiples
 - ❑ Utiliser les référentiels
 - ❑ Pour l'hygiène
 - ❑ Pour les antibiotiques
 - ❑ Bon usage des prélèvements
 - ❑ Bon usage antibiotiques
 - ❑ Traitement des malades
 - ❑ Pas de traitement des colonisés sauf dans certains cas
 - ❑ Vaccination
 - ❑ Surveillance de l'épidémiologie et des taux de résistance
 - ❑ Ne pas oublier le signalement !!!
 - ❑ Évaluation de l'usage des antibiotiques



Avez-vous des questions ?