



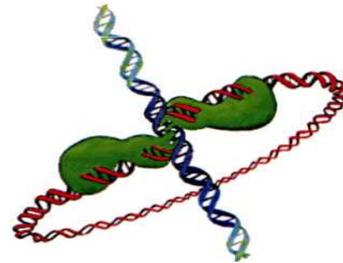
Les modes de transmission des résistances bactériennes



Colloque L'antibiorésistance chez l'homme et l'animal

12 novembre 2014

Ministère des Affaires sociales et de la santé



FACULTÉ DE MÉDECINE

T. Naas,
Hôpital de Bicêtre, APHP
INSERM 914: Résistance émergente aux antibiotiques
CNR Résistance aux antibiotiques
Faculté de Médecine Paris-Sud



La route vers la toto-résistance (60 ans de course poursuite)

Première résistance: 1940



Entérobactéries BLSE

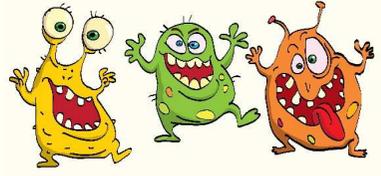
Bactéries productrices de carbapénèmase

Bactéries hyperproductrices d'une céphalosporinase (Enterobacter, Serratia, Pseudomonas)

Entérobactéries pénicillinases

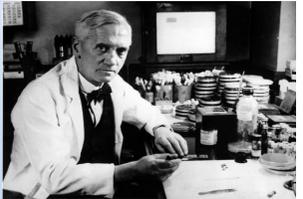
Entérobactéries TRI

Bactéries productrices d'un céphalosporinase (Enterobacter, Serratia, Pseudomonas)



S. aureus pénicillinase 1946

1929 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010



Pénicilline G

Cephalosporine C



Ampicillin

C2G Céfoxitine

C1G Céphalotine

CG3 Cefoxatime

Inhibiteurs Clavulanate,

Carbapénèmes

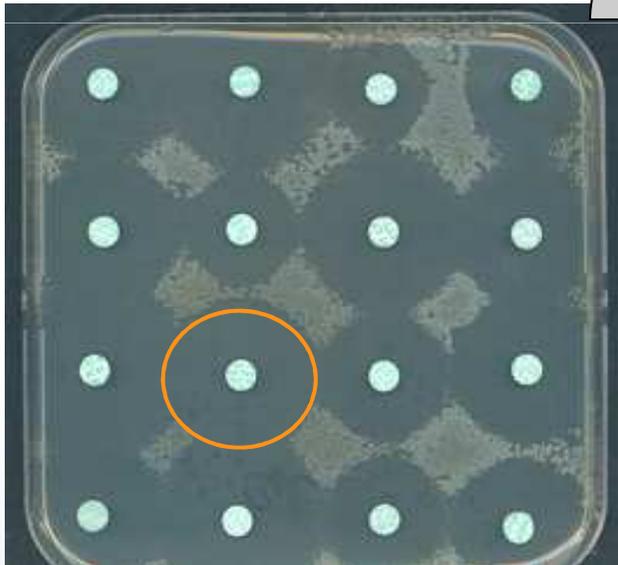
C4G Céfépime

C5G Ceftaroline

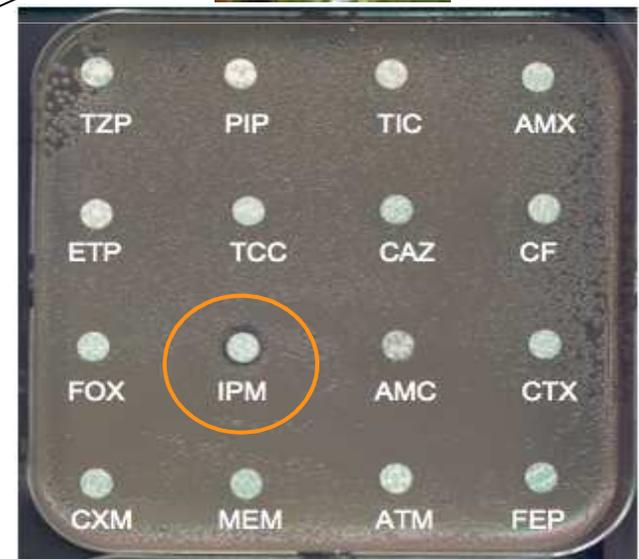
Nouveaux inhibiteurs Avibactam

Résistances émergentes aux antibiotiques: β -lactamines

E. coli
de notre enfance



E. coli
des temps modernes



60 ans

Comment?

Ou?

Carbapenemases

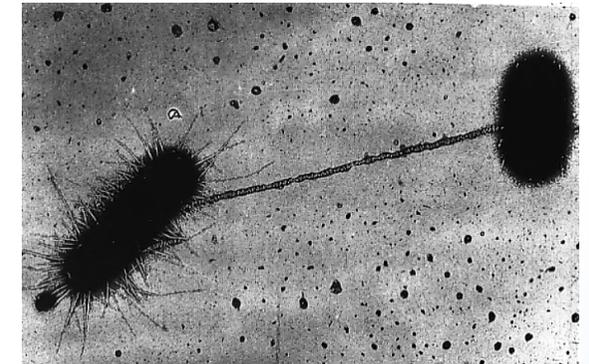
Metallo-enzymes (bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{NDM})
Oxacillinases (bla_{OXA-48})
Class A (bla_{NMCA} , bla_{GES} , and bla_{KPC})

Comment ?

« Evolution » bactérienne aux antibiotiques

Antibiotiques

Mort



Survie

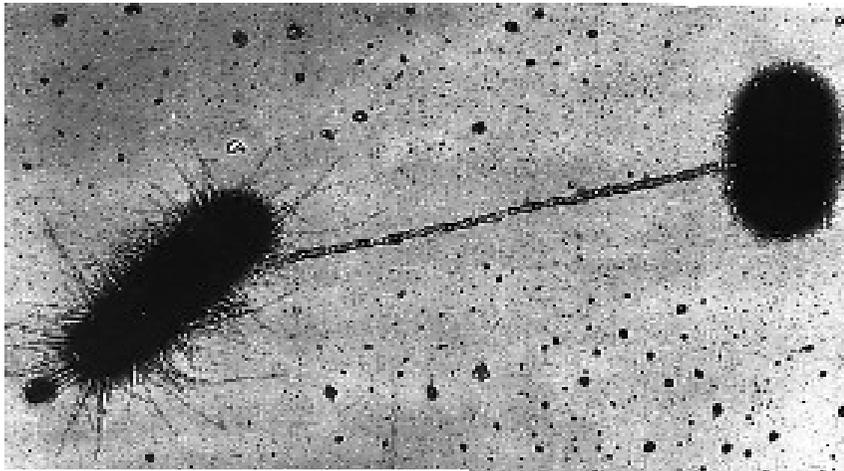
- Hyperproduction
- Hyper. efflux
- Imperméabilité
- Cible

Mutation

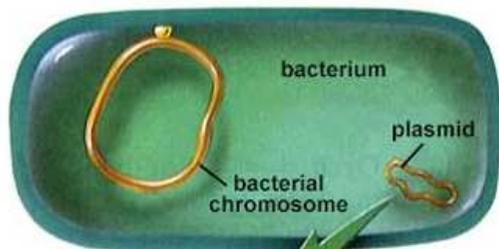
Acquisition de gène
échange de matériel
génétique

Principal véhicule du transfert horizontal: La conjugaison

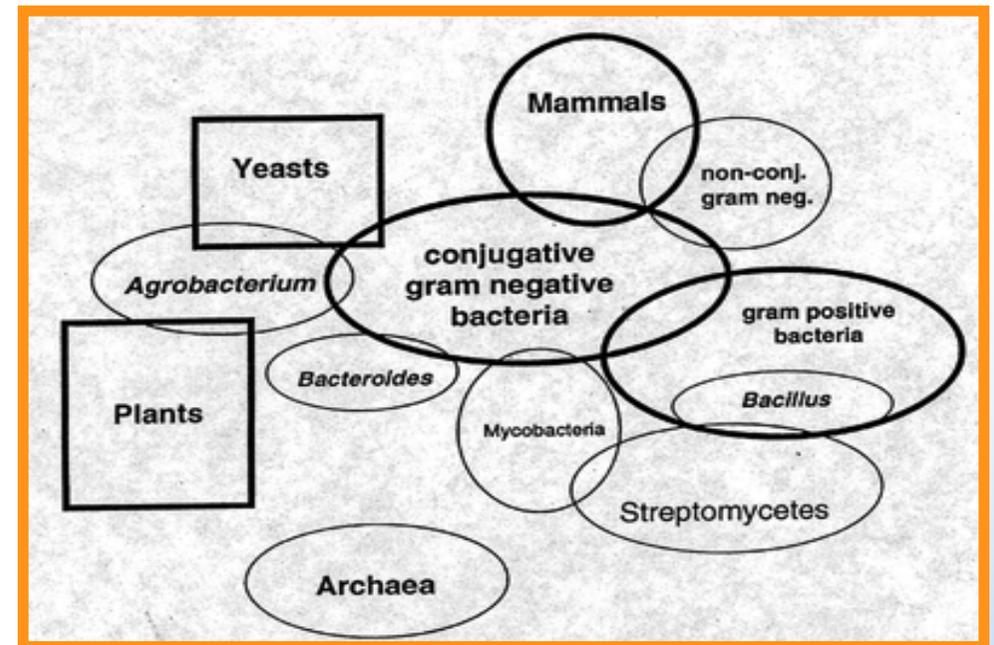
Pont cytoplasmique



Définition : Processus spécialisé qui implique un transfert unidirectionnel d'ADN d'une cellule donatrice à une cellule réceptrice, par un mécanisme requérant un contact spécifique

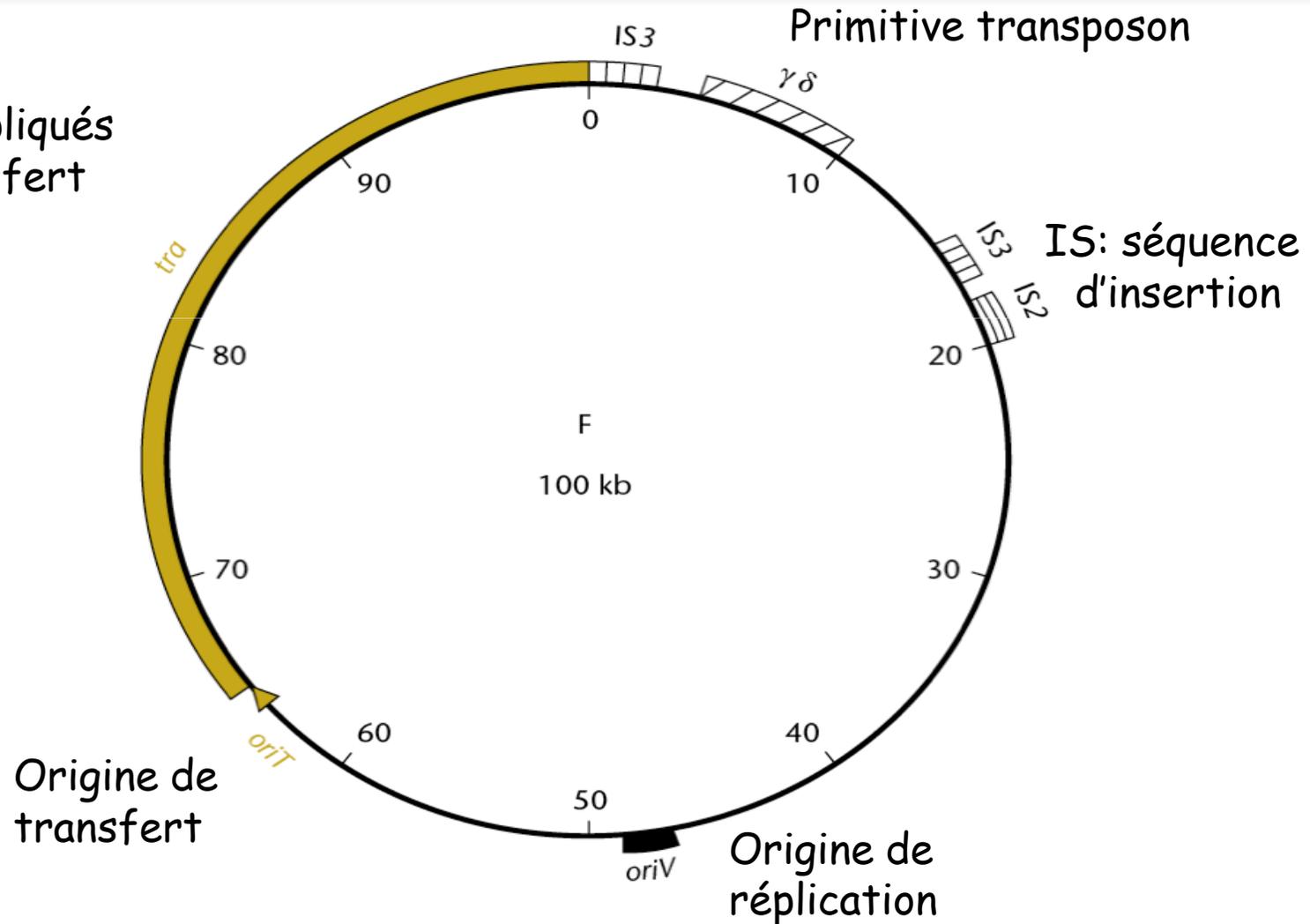


ADN Extra chromosomique se répliquant de manière autonome



Organisation génétique du plasmide F

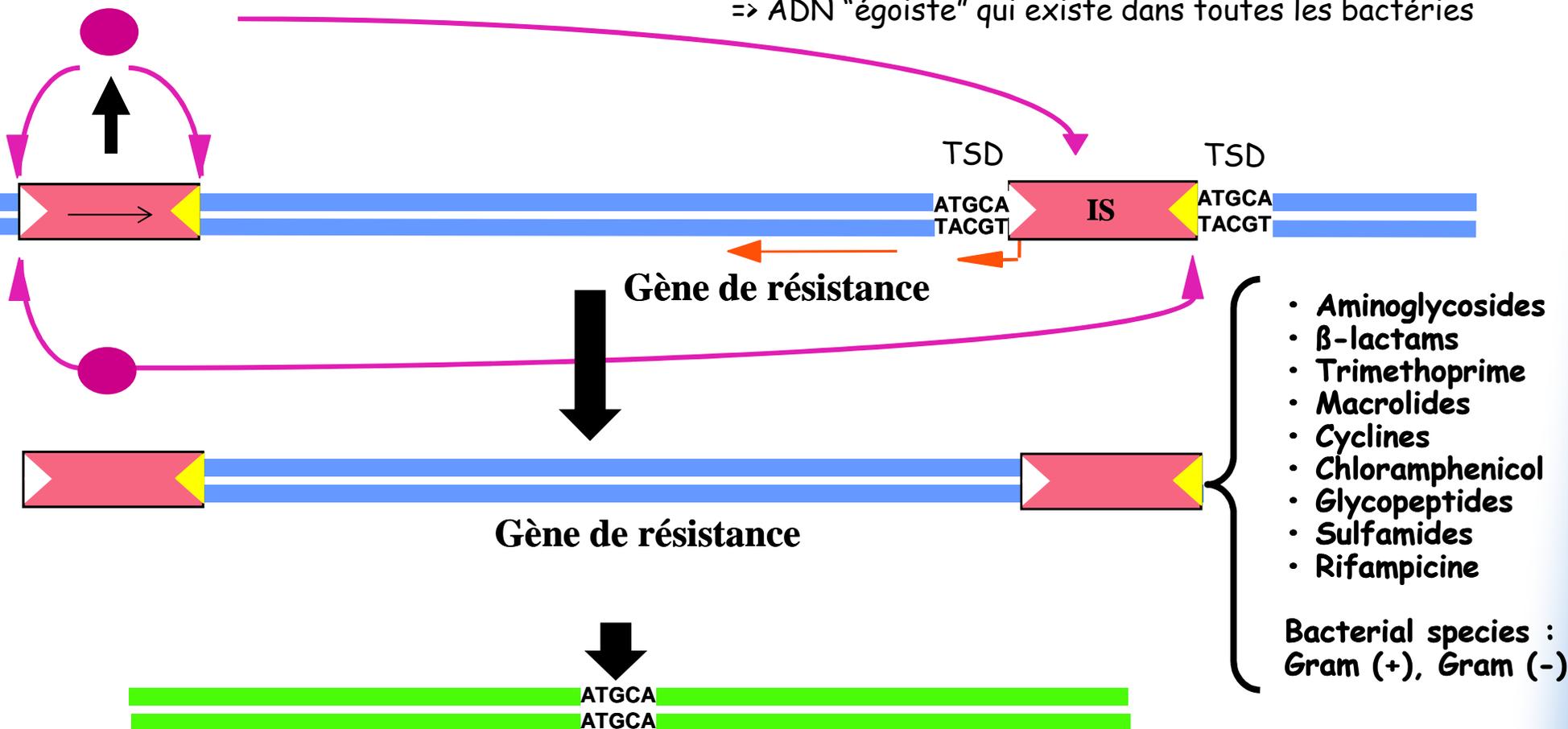
30 gènes impliqués dans le transfert



Séquences d'insertion (IS) et Mobilisation de gènes de résistance: transposons composites

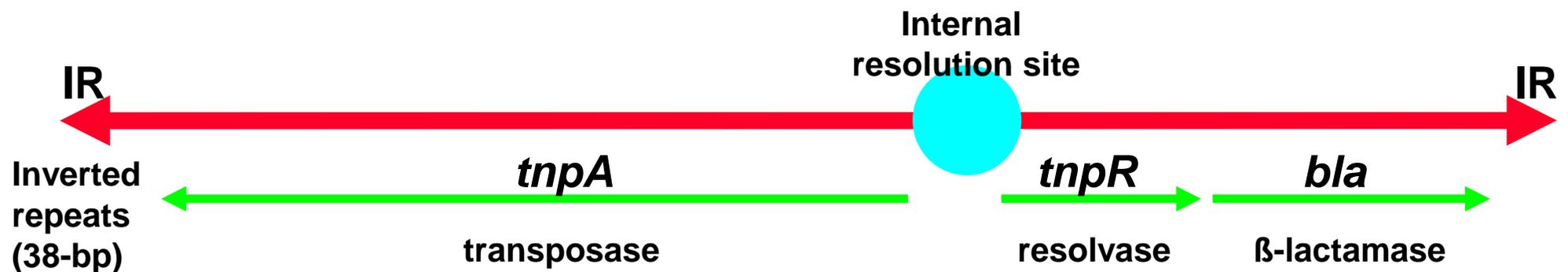
Transposase

- . IS: éléments transposables simples (760 - 5000 bp)
- . Séquences inversées et répétées (IR) (9 - 41 bp)
- => ADN "égoïste" qui existe dans toutes les bactéries



Mobilisation de gènes de résistance: transposons non-composites

Transposons (non-composite): Délimité 2 IR (e.g. Tn3, phage Mu)

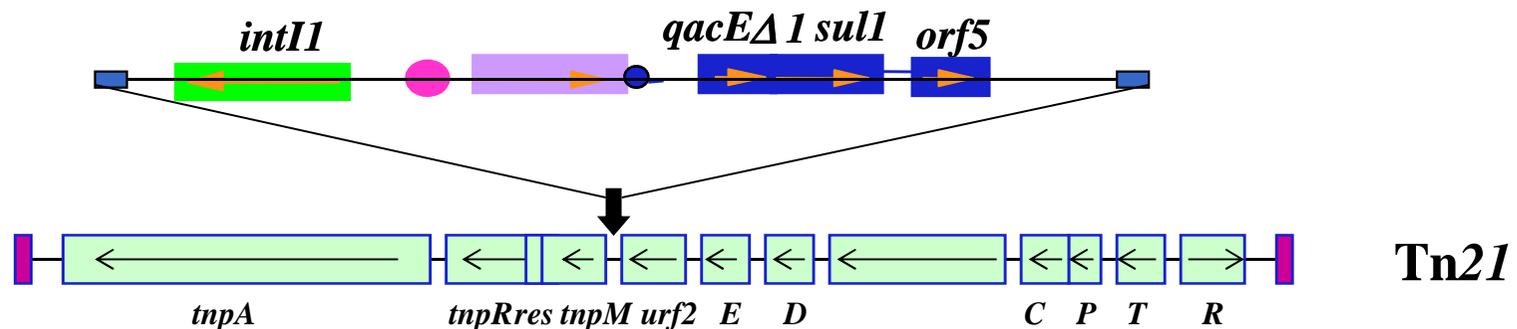


Gram négative

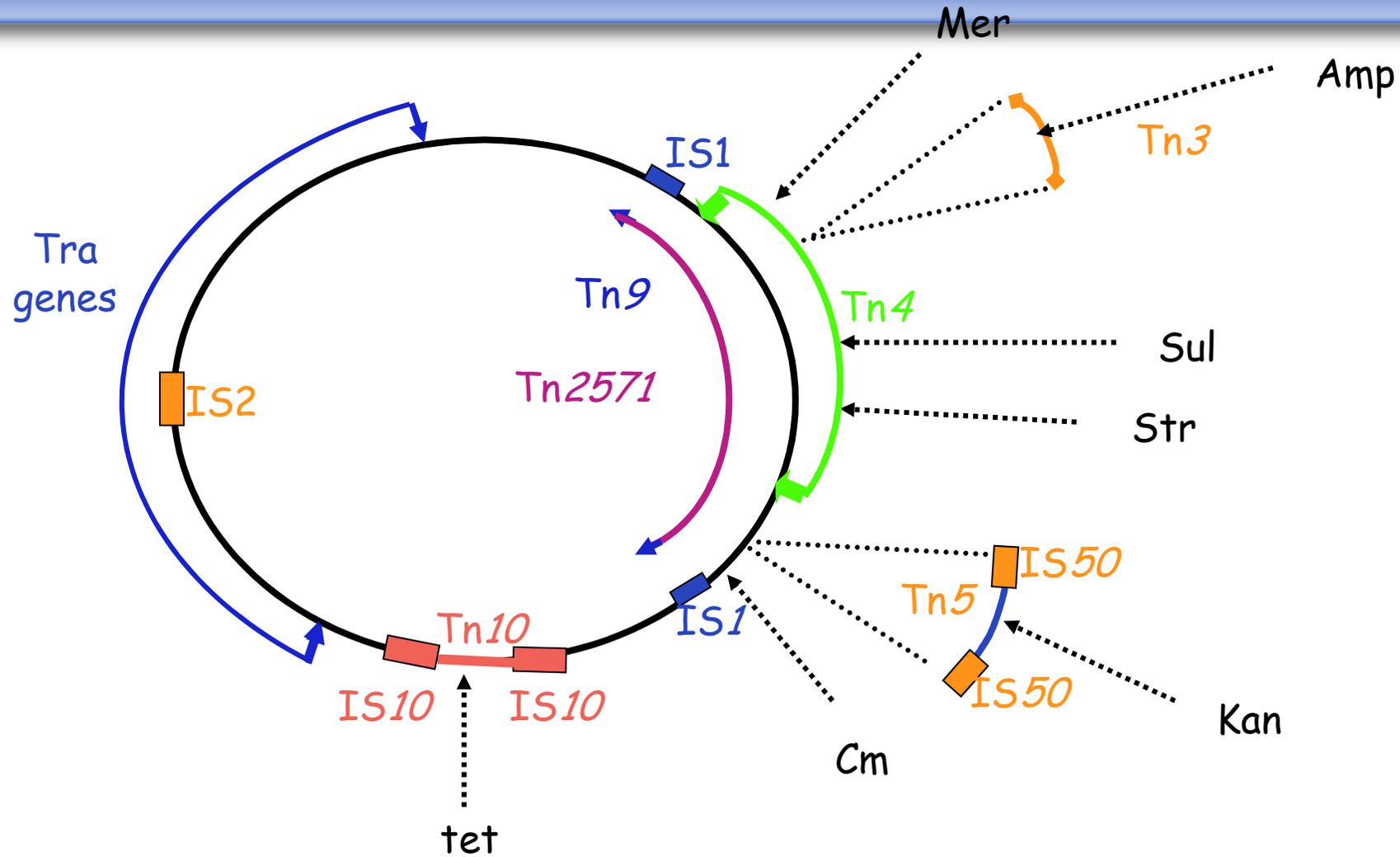
- . Tn3 (4.9 kb, Ap)
- . Tn4 (20 kb, Ap, Sm, Su)
- . Tn1721 (10 kb, Tc)

Gram positive

- . Tn551 (5.3 kb, Em)
- . Tn917 (5.2 kb, Em)



R1 plasmid (100-kbp): an example of resistance accumulation mediated by transposable elements



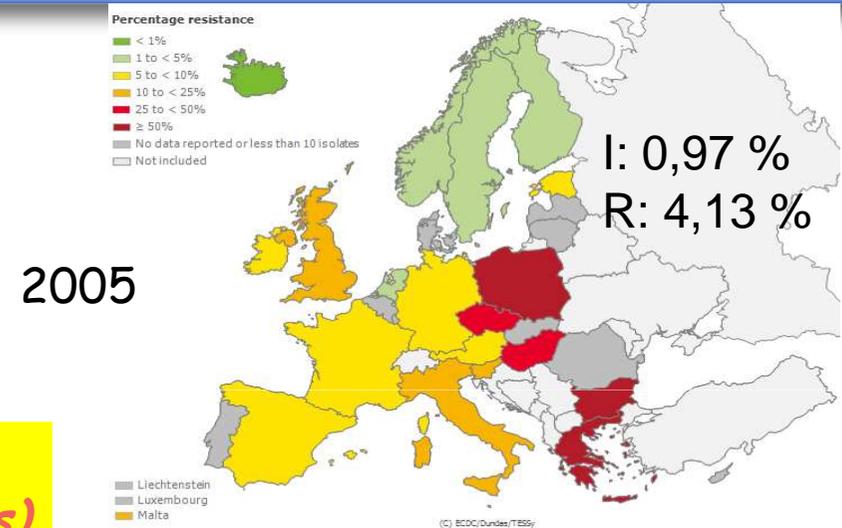
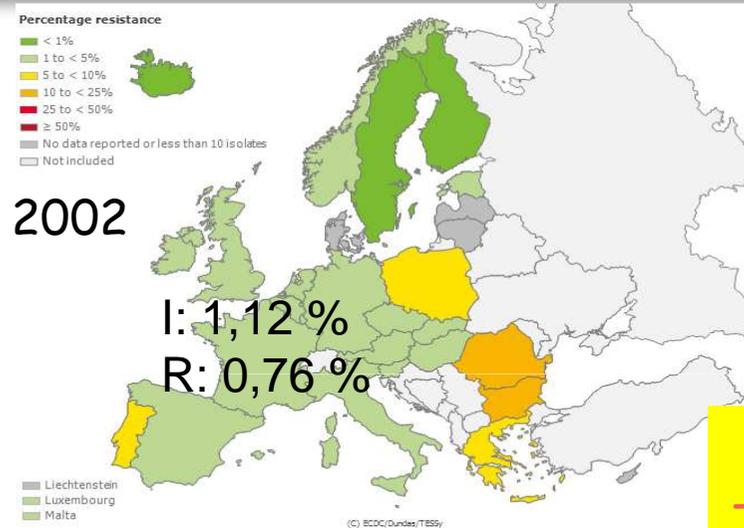
Exemples de « success stories ».



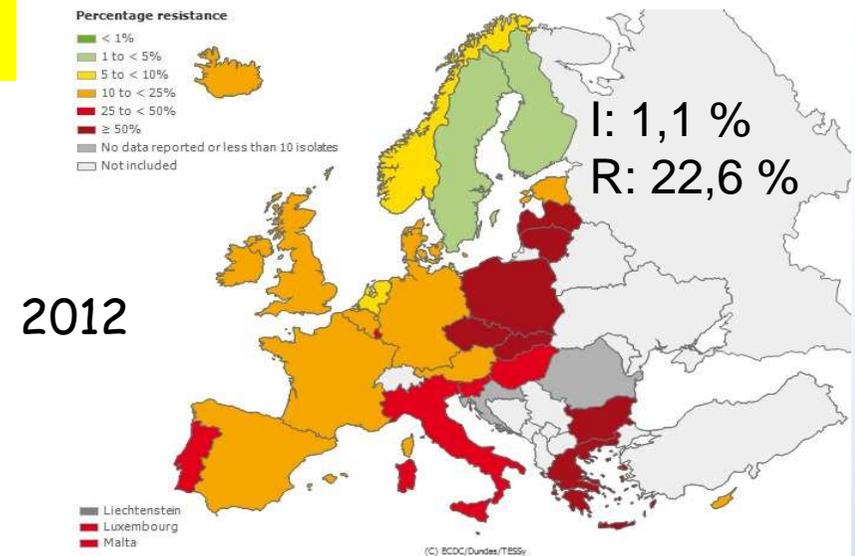
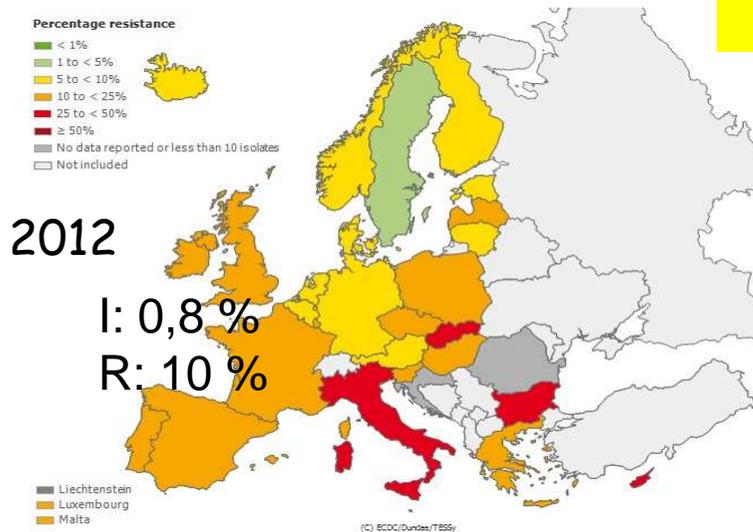
Résistance aux céphalosporines de 3ème génération en Europe: Bactériémies et Entérobacteries

E. coli

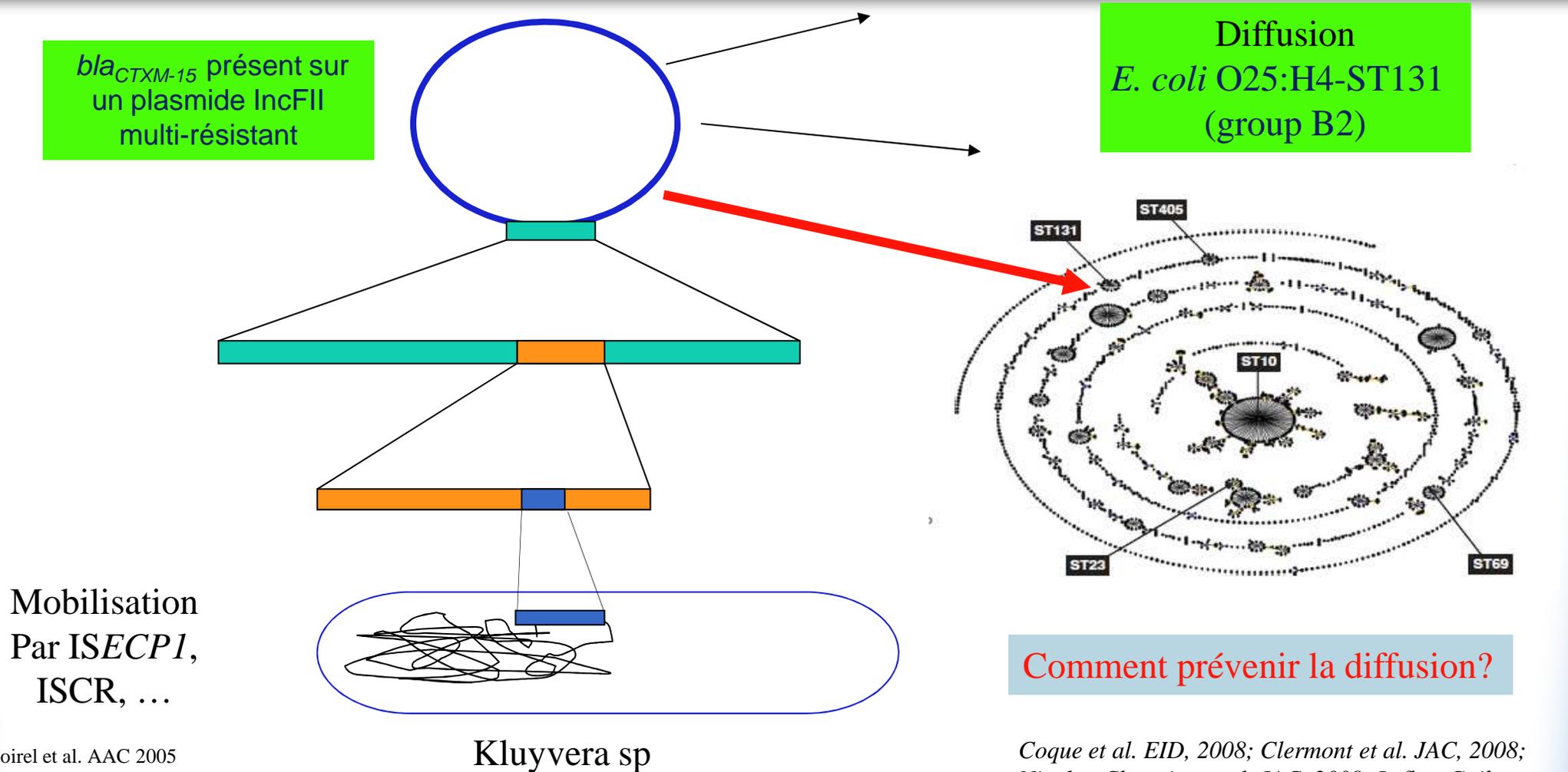
K. pneumoniae



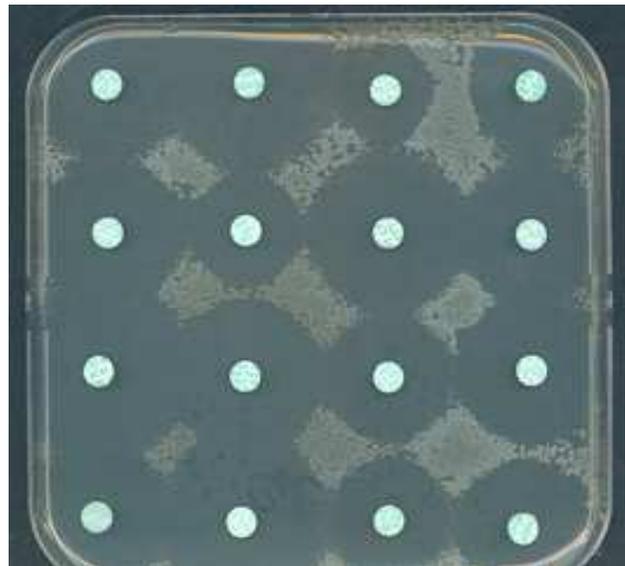
Explications
- BLSE (CTX-Ms)
- *E. coli* ST131



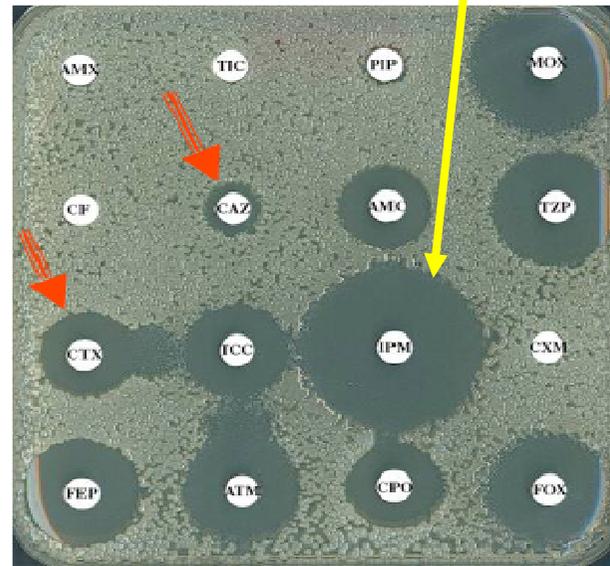
CTX-M: Le secret de cette 'success story' « association de malfaiteurs »



E. coli
de notre enfance

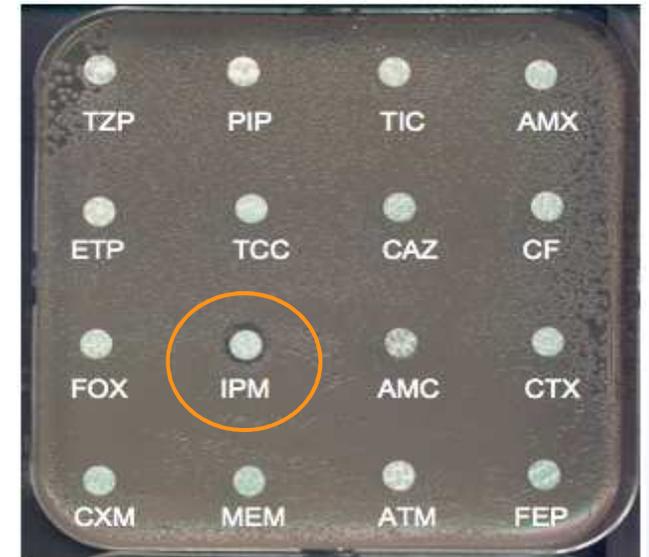


E. coli
des temps modernes



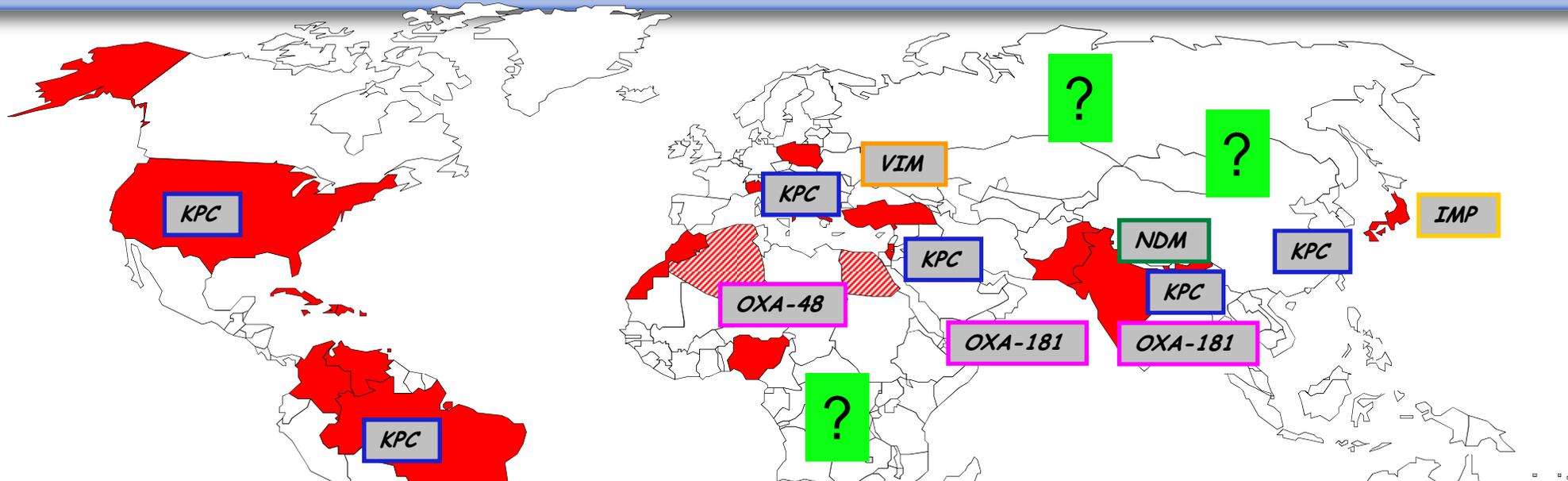
BLSE

E. coli
de demain

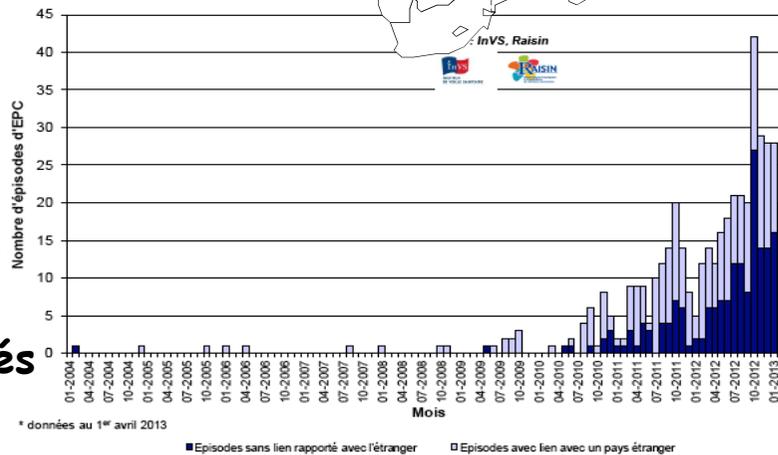


Carbapénèmases

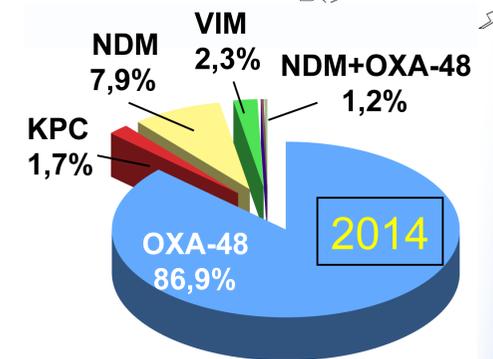
Entérobactéries productrices de carbapénèmases: Réservoirs



Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS depuis janvier 2004



CNR
RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES
01/12 – 07/14
5335 (1501+)



Secrets de la diffusion de KPC ?

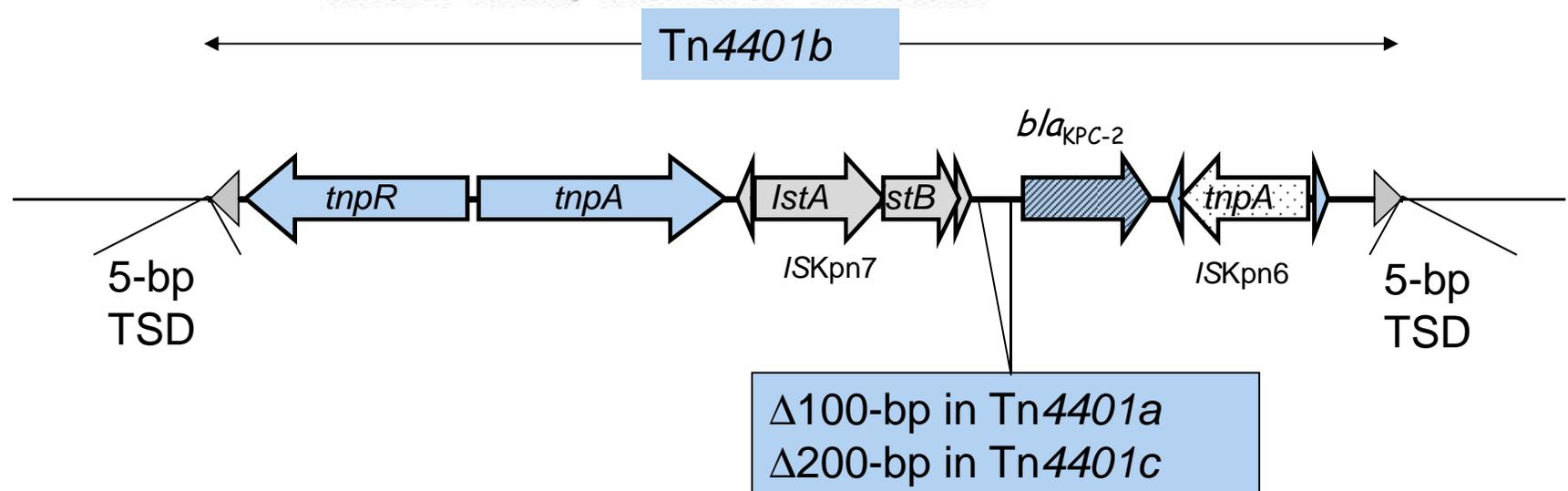
Tn4401

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2008, p. 1257–1263
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01451-07
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 52, No. 4

Genetic Structures at the Origin of Acquisition of the β -Lactamase bla_{KPC} Gene[∇]

Thierry Naas,^{1†*} Gaëlle Cuzon,^{1†} Maria-Virginia Villegas,² Marie-Frédérique Lartigue,¹
John P. Quinn,³ and Patrice Nordmann¹



Tn4401 transposes at high frequency (10^{-5}) without target specificity (Cuzon, Naas, et al. AAC 2011)



Secrets de la diffusion de KPC ? Tn4401 mais pas uniquement

Insertion Sequences
Role in expression
(Naas AAC 2012)

Tn4401 is plasmid borne
different sized plasmids
different origin of replications
Self-transferable
(Cuzon EID 2010, Bonnin AAC 2013; Naas JAC 2013)

Tn4401
Active transposon at high frequency
No target site specificity
(Naas AAC 2008; Cuzon AAC 2011)

Present mainly in *K. pneumoniae* ST258, a very epidemiologically efficient strain
Enterobacteriaceae, P. aeruginosa
(Cuzon EID 2010)

KPC
 β -lactamase with specific Hydrolytic properties
(Naas AAC 2005)

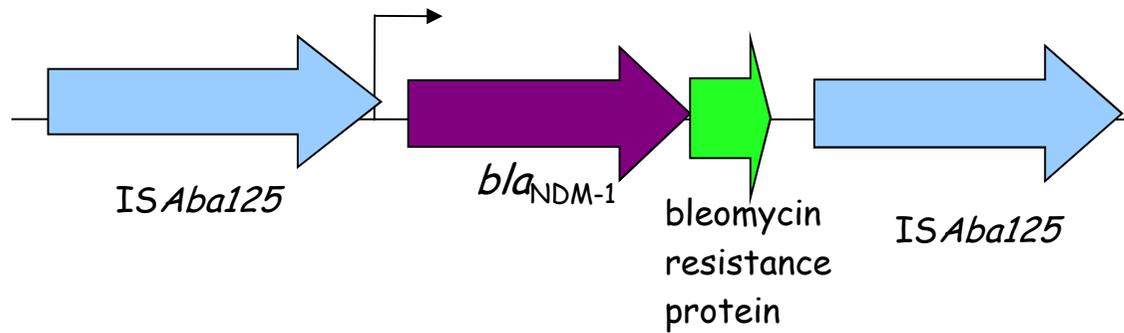


Hydrolyse de toutes les β -lactamines

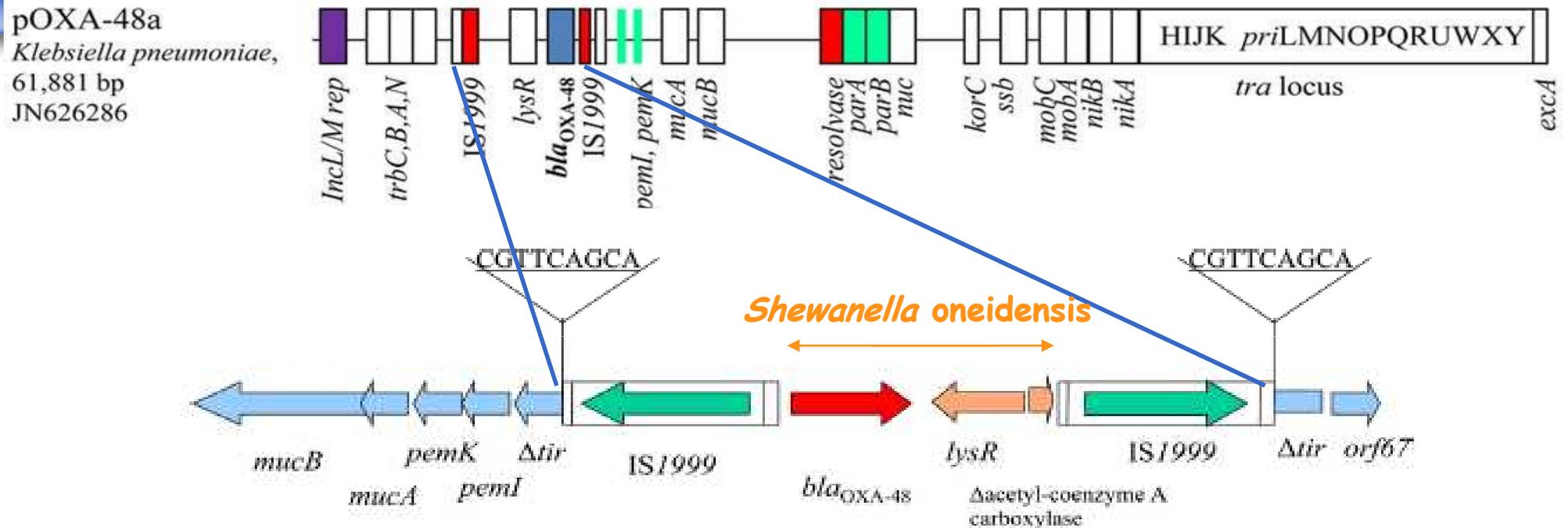
Diffusion explosive

difficulté de détection

Diffusion de NDM-1 liée à Tn125, un transposon composite



Diffusion de OXA-48 liée à un plasmide de type Inc L/M et Tn1999



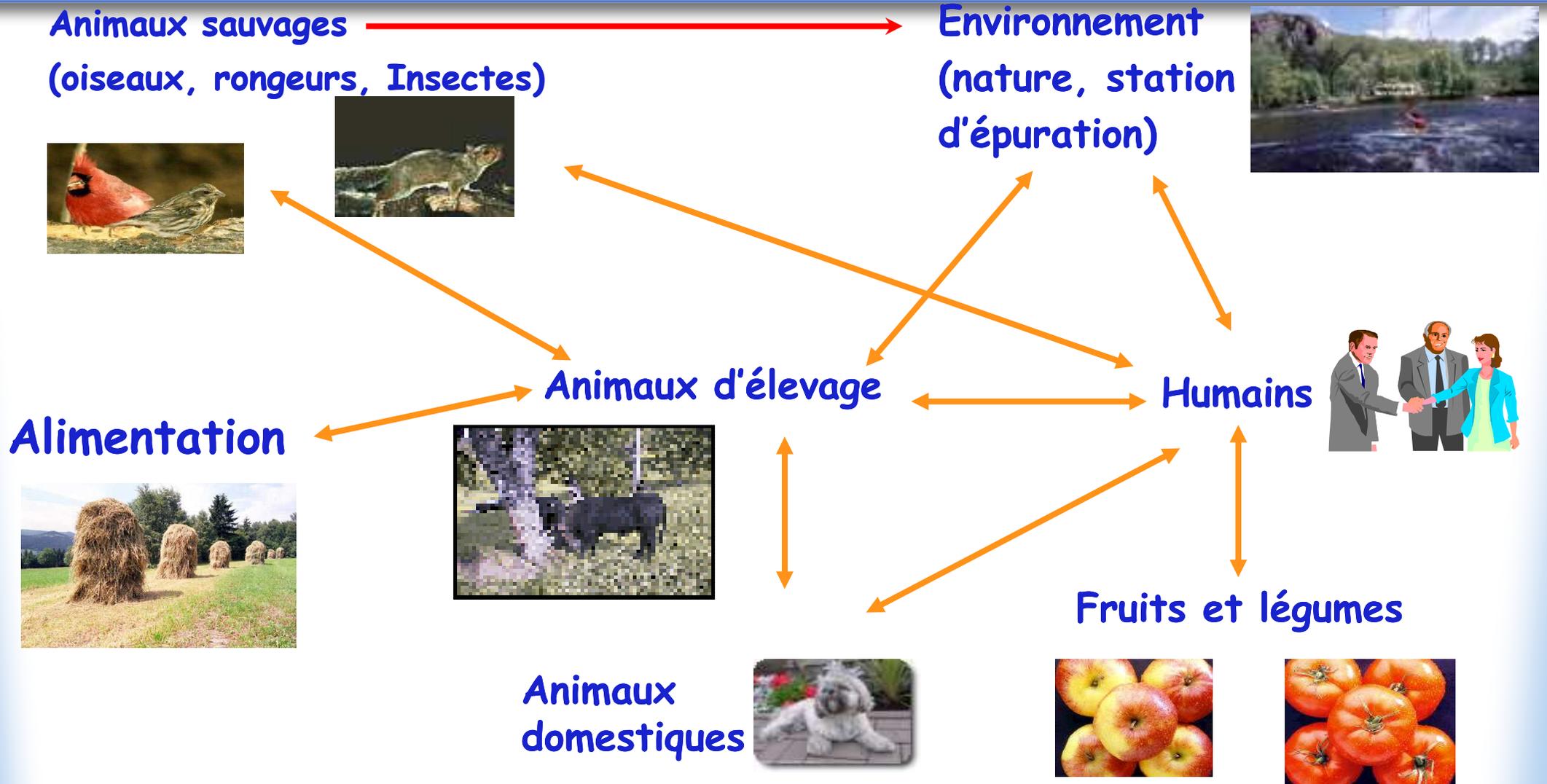
Aubert, Naas et al. J Bac, 2006

- Faible fréquence de transposition **MAIS**
- Haute fréquence de conjugaisons rates (3.3×10^{-3})
- => diffusion de plasmides dans de nombreux pays et espèces:
"plasmide épidémique"

Carrer et al- AAC 2010
Poirel et al- AAC 2011
Potron et al. AAC, 2014

Ou ?

Pool de gènes de résistance aux antibiotiques



Nouvelle épidémiologie des BLSEs

Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC β -lactamase-producing bacteria among Danish army recruits

A. M. Hammerum¹, C. H. Lester¹, L. Jakobsen¹, L. J. Porsbo²

Article first published online: 3 DEC 2010

DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03340.x

© 2010 The Authors. Clinical Microbiology and Infection © 2010 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

4% portage

Issue



Clinical Microbiology and Infection

Volume 17, Issue 4, pages 566–568, April 2011

10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1-3*}, Coraline Gruson³, Suzanne Bialek-Davenet¹⁻³, Xavier Bertrand⁴, Frédérique Thomas-Jean⁵, Frédéric Bert¹, Mati Moyat¹, Elodie Meiller¹, Estelle Marcon¹, Nicolas Danchin⁵, Latifa Noussair¹, Richard Moreau³ and Véronique Leflon-Guibout¹

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 562–568

Portage : 0.6% in 2006 to 6% in 2011

Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers[∇]

Thomas Tängdén,^{1*} Otto Cars,¹ Åsa Melhus,^{2†} and Elisabeth Löwdin^{1†}

Sections of Infectious Diseases¹ and Clinical Bacteriology,² Department of

Received 15 February 2010/Returned for modification

TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return^a

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

^a The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ($P < 0.001$). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

THE FAR SIDE

By GARY LARSON

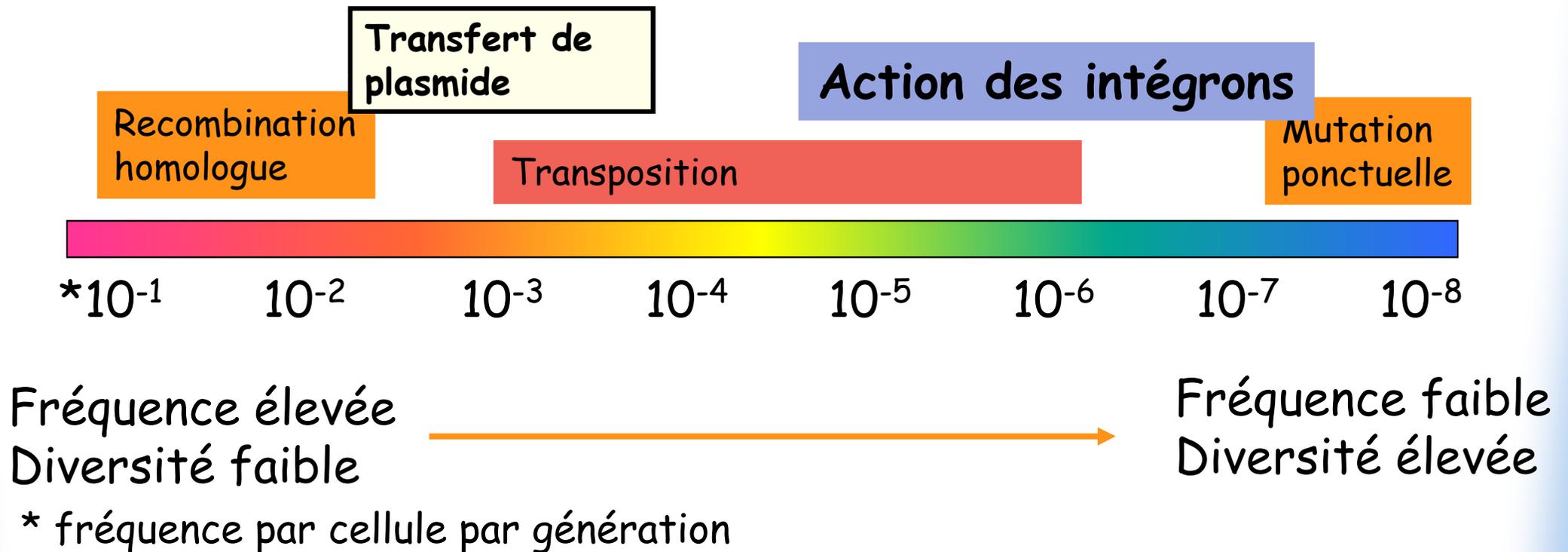


25% sont revenus avec un souvenir

Etre une bactérie, et tu verras le monde

Conclusion:
La trousse à outil des bactéries: Evolution efficace

Le role relatif des différents outils génétiques dont dispose la bactérie



CONCLUSIONS

- Bactéries utilisent de nombreux outils génétiques pour évoluer dans un environnement hostile.

Pour tout nouveau gène de résistance => **nouvel élément mobile associé**

- Difficile de prévenir ces événements génétiques
 - car on se sait pas où ils se produisent
 - ils sont inhérent au mode de vie de la bactérie,

Mais possibilité de prévenir la diffusion (identification rapide, hygiène, antibiotiques, ...)

==> Concentration des mécanismes de résistance => « Superbugs » hyper-épidémique et difficile à éradiquer.

Différentes stratégies de diffusion, mais même résultat

- Éléments mobile, plasmides et souches épidémiques

Quels avensirs pour les
carbapénèmases?

KPCs, OXA-48s, NDMs

THE NEXT CLASS OF
DRUG-RESISTANT BACTERIA. AS
HUMANS CONTINUE TO ABUSE AND
OVERUSE ANTIBIOTICS, YOUR RANKS
WILL SWELL. SO, GO OUT THERE
AND MUTATE! AND REMEMBER:
THAT WHICH DOES NOT KILL US
MAKES US STRONGER!!

(Nietzche)

STRAIN OF 2012



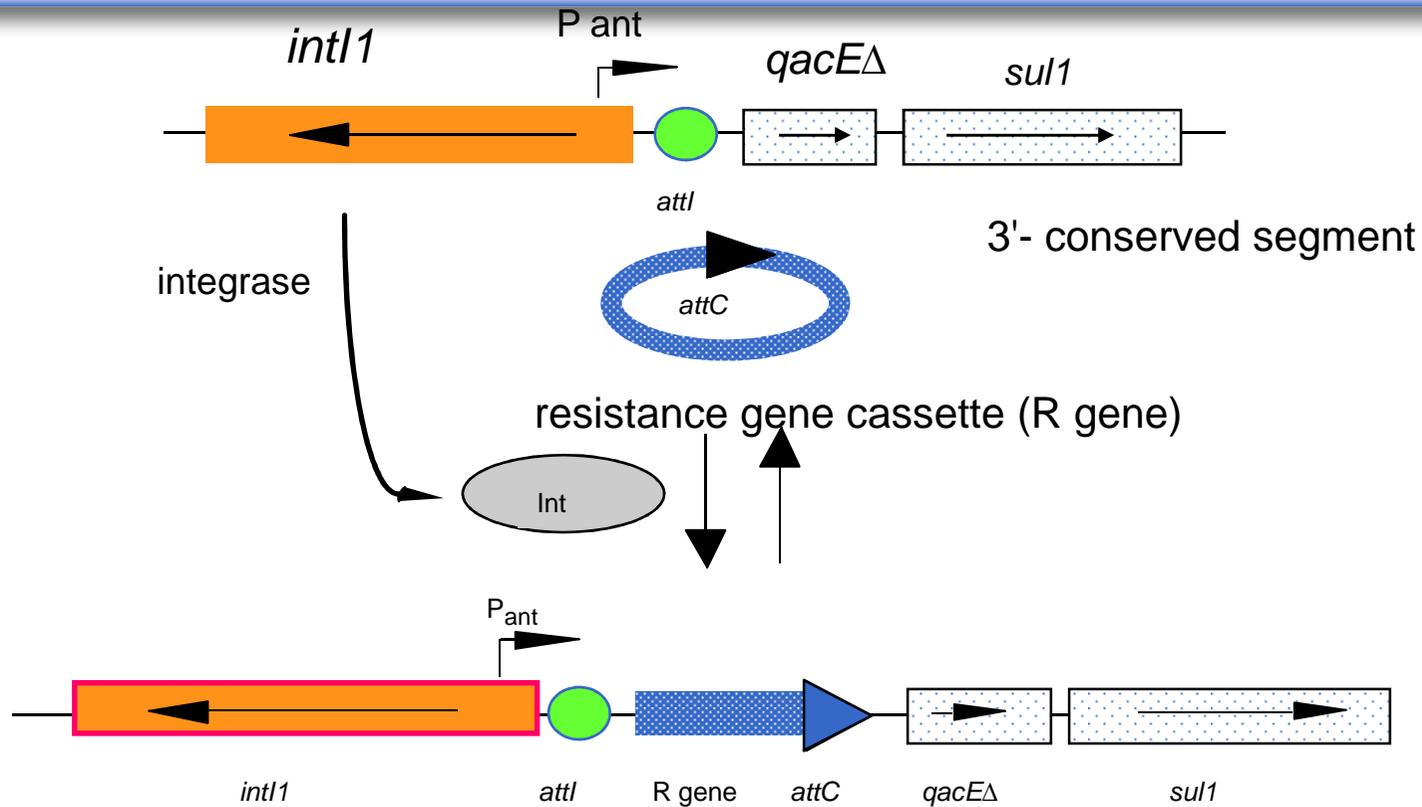
La trousse à outil des bactéries

Class of pieces	Genes and sequences		Function
Operative	Resistance genes	<i>mecA</i>	PBP2a (methicillin resistance in <i>S aureus</i>)
	Regulatory genes	<i>mecR</i>	<i>mecA</i> regulation expression
Translocative	Integrases	<i>int</i>	<i>attC</i> recognition in class 1 integrons
	Resolvases	TnpR	<i>res</i> sequence recognition in Tn 3-like transposons
	Invertases	<i>inv</i>	Specific recombination sequence
	Transposases	ORF513	CTX-M and AmpC capture (?)
Dispersive	Conjugation genes	<i>oriT</i>	Plasmid conjugation
	Incompatibility genes	<i>inc</i>	Plasmid interference
	Integration sequences	<i>res</i>	Recombination in Tn3-like transposons
	Insertion sequences (IS)	IS10	Recombination and integration (<i>tet</i> genes)



F. Baquero. Nature Rev Microbiol 2004; 2:510-17

Les systèmes de capture de gènes: les intégrons



- Consequences : co-resistance ; co-expression ; co-selection

