

# ***Escherichia coli*** producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu

Octobre 2007

C. DE CHAMPS  
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène  
CHU de REIMS

1

## **INTRODUCTION**

- BLSE 1983
- Épidémie *E. coli* BLSE : apparition tardive
- Questions
  - Ampleur du phénomène
  - Mécanismes en cause
  - Pourquoi *E. coli* plus qu'une autre espèce ?
  - Communautaire, nosocomial, infection liée aux soins ?

2

## *Escherichia coli*

- microflore intestinale (colon)
- facteurs spécifiques de pathogénicité
  - colonisation nouveaux sites
  - effets pathogènes
- infections
  - intestinales
  - extra-intestinales.

3

## Évolution de la distribution des espèces productrices de BLSE en France avant 2000

	Clermont-Ferrand <sup>1</sup> 1988-1989 n (%)	France <sup>2</sup> 1991 n (%)	France <sup>3</sup> 1998 n (%)
<i>E. coli</i>	8 (3.0)	2 (2.4)	4 (5.1)
<i>K. pneumoniae</i>	181 (67.8)	65 (79.3)	13 (16.5)
<i>E. aerogenes</i>	61 (22.8)	2 (2.4)	46 (58.2)
Autres	17 (6.4)	13 (15.9)	16 (20.2)
Enzyme dominante	TEM-3 43,4 %		TEM-24 50.1 %

<sup>1</sup> De Champs C. et al JAC 1991;27:441-57

<sup>2</sup> Goldstein F.W et al JAC 1993;32:595-603

<sup>3</sup> De Champs C. et al AAC 2000;44:3177-3179

4

## Évolution de la distribution des espèces productrices de BLSE en France après 2000

	Auvergne <sup>1</sup>	Champagne-Ardenne <sup>2</sup>	Inter région Est <sup>3</sup>	
	2001-2002 n = 297 (%)	2004 n = 137 (%)	2004 n=74(%)	2006 n=226(%)
<i>E. coli</i>	39 (13.1)	69 (50.4)	30 (40.6)	82 (61.6)
<i>K. pneumoniae</i>	14 (4.7)	7 (5.1)	4 (5.4)	9 (6.8)
<i>E. aerogenes</i>	105 (35.4)	50 (36.5)	22 (29.7)	17 (12.8)
Autres	139 (46.8)	11 (8.0)	18 (24.3)	25 (18.8)
Enzyme dominante	TEM-24 (50.6)	TEM-24 (38.7) CTX-M-15 (26.8)		

<sup>1</sup> De Champs C. et al JAC 2004;54:634-9

<sup>2</sup> Brasme L. et al JAC Epub septembre 2007

<sup>3</sup> Résultats 2006 du Réseau de Surveillance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Inter-région Est CClin Est BMR

## Évolution de la fréquence (%) des BLSE dans chaque espèce

	France		Auvergne	Champagne-Ardenne
	1990 <sup>1</sup>	1998 <sup>2</sup>	2001 <sup>3</sup>	2004 <sup>4</sup>
<i>E. coli</i>	0.03	0.2	0.2	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	9.6	9.4	0.9	0.6
<i>E. aerogenes</i>	0.6	53.5	16.5	14.7
<i>E. cloacae</i>	-	6.7	0.1	1.0
Autres	0.4	2.3	1.5	0.2
Entérobactéries	1.5	3.2	0.8	0.6

<sup>1</sup> Sirot D. et al AAC 1992;36:1677-81

<sup>2</sup> De Champs C. et al AAC 2000;44:3177-3179

<sup>3</sup> De Champs C. et al JAC 2004;54:634-9;

<sup>4</sup> Brasme L. et al JAC Epub Sept 2007

## Incidence des patients colonisés/infectés par une BLSE dans l'inter-région Est (pour 1000 jours d'hospitalisation)



Réseau de surveillance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques de l'Inter-région Est. Groupe BMR du CCLIN Est

7

## Évolution de la distribution des BLSE chez *E. coli*

	France 1998		CA 2004		ALR 2004		Inter région Est - 2006	
	n	%	n=69	%	n=112	%	n=86	%
<b>TEM</b>	4	(100.0)	9	(13.0)	39	(34.8)	10	(11.6)
TEM-24	3	(75.0)	1	(1.4)	26	(23.2)	5	(5.8)
SHV	0	(0.0)	2	(2.9)	8	(7.1)	3	(3.5)
<b>CTX-M</b>	0	(0.0)	57	(82.6)	65	(58.0)	73	(84.9)
<b>CTX-M-15</b>	0	(0.0)	36	(52.2)	37	(33.0)	43	(50.0)
CTX-M-14	0	(0.0)	5	(7.2)	13	(11.6)	9	(10.5)
CTX-M-1	0	(0.0)	9	(13.0)	13	(11.6)	7	(8.2)
CTX-M-61	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	10	(11.6)

CA : Champagne Ardenne ; ALR : Auvergne Languedoc Roussillon

8

## Emergence des enzymes de type CTX-M

- 1986 : Japon FEC-1 *E. coli*<sup>1</sup>
- 1989 : Allemagne CTX-M-1 *E. coli*<sup>2</sup>  
Amérique du Sud *Salmonella*<sup>3</sup>  
France MEN *E. coli*<sup>4</sup>
- 1996-1997 : Pologne autres espèces<sup>5</sup>  
*E. coli* (n=3) *K. pneumoniae* (n=8)  
*K. oxytoca* (n=1) *C. freundii* (n=4)  
*S. marcescens* (n=8) *E. cloacae* (n=2)  
*M. morgani* (n=1)

<sup>1</sup> AAC 1988;32:1243-6 – <sup>2</sup> Infection 1990;18:294-8 – <sup>3</sup> Infection 1992;20:158-63 – <sup>4</sup> Biochim Biophys Acta 1992;1122:15-22 – <sup>5</sup> JAC 1999;44:489-99.

9

## Mécanismes en cause

- Support génétique
- résistances associées
- virulence

10

## Plasmides porteurs du gène *bla* TEM-24

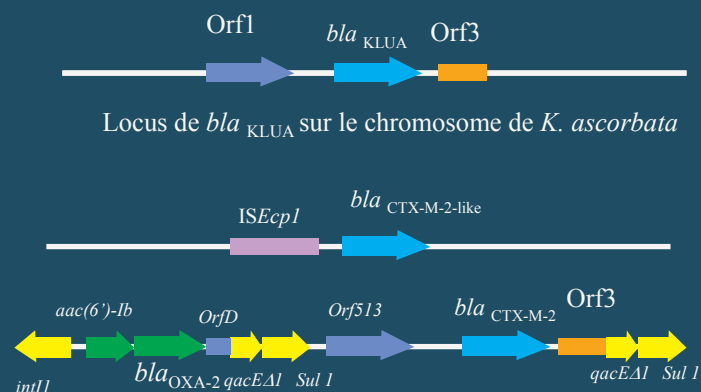
Taille	Résistances associées						Espèces	n
	A	G	Su	Tp	Cm	Tc		
85 kb <sup>1</sup>	+	-	+	-	+	+	Ea	39
							Kp	4
							Ec	2
							Autres	3
180 kb <sup>2</sup>	+	-	+	V	V	(-)	Ea	

Ea: *E. aerogenes* ; Kp: *K. pneumoniae* ; Ec: *E. coli*

<sup>1</sup> De Champs C. JAC 1991;27:441-57 <sup>2</sup> Dumarché P. AAC 2002; 46: 1128-31

11

## Support génétique des gènes *bla*<sub>CTX-M</sub>



Integron complexe de classe I, InS21 et InS35

12

## Niveau de Résistances acquis (CMI mg/l) par les BLSE de type TEM

	<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>
	TEM-12 <sup>1</sup>	TEM-24 <sup>1-2</sup>	TEM-24 <sup>2</sup>
Amox + cla	16	64	
Ticarcilline	>4096	>1024	>1024
<b>Ticarcilline + CLA</b>	-	<b>16-32</b>	<b>64 - 256</b>
Piperacilline	128	64 - 128	64 - 128
<b>Piperacilline + TZP</b>	2	2 - 4	<b>8 - 32</b>
Cefotaxime	0,5	4 - 8	4 - 16
<b>Ceftazidime</b>	<b>32</b>	<b>256 - 512</b>	<b>256 - 512</b>
Cefepime		0.5 - 2	0.5 - 1

<sup>1</sup> Chanal C. AAC 1989;33:1915-20

<sup>2</sup> Canton R. JCM 2002;40:1237-43

## Niveau de résistance acquis (CMI mg/l) par les BLSE de type CTX-M

	CTX-M-3	CTX-M-15	CTX-M-14	CTX-M-27	CTX-M-9
Amox + cla	128	32	8	4	8
Ticarcilline	>512	>512	>512	>512	>512
Ticarcilline + CLA	64	32	16	8	16
Piperacilline	512	>512	256	256	256
Piperacilline + TZP	2	4	2	2	2
Cefotaxime	512	512	16	16	16
<b>Ceftazidime</b>	<b>32</b>	<b>256</b>	1	8	1
<b>Cefepime</b>	<b>128</b>	<b>64</b>	0.5	1	

Bonnet R. AAC 2004;48:1-14

## Résistances associées en fonction de la BLSE (%)<sup>1</sup>

Enzyme	Nb isolats	Gen	Tob	Amik	Nal	Nor(Pef)	Cip	Sxt
TEM-24	1	0	100	100	100	100	0	100
TEM-52	5	0	0	0	0	0	0	40
CTX-M-1	9	0	0	0	33	33	11	89
CTX-M-14	5	0	0	0	80	60	40	80
CTX-M-15	36	36	61	25	100	100	100	17
CTX-M-61	2	0	0	0	0	0	0	100

<sup>1</sup> Étude Champagne-Ardenne 2004 JAC

15

## Plasmides observés dans *E. coli* producteur de CTX-M-15 épidémiques

Année	Plasmide	Ville	Résistances associées	Taille (kb)	Ref.
1999	pC15-1av	Vancouver	Cip Gen Tob Sxt	92	1
2000	pC15-1a	Toronto	Cip Gen Tob Sxt	92	1
2000	pC15-2a	Vancouver	Cip Sxt	92	1
2000	pC15-2b	Toronto	Cip Gen Tob	92	1
2000	MDR id	Paris	Cip toujours	95	2
	à pC15-1a	Tunis	AG, Tet Sxt variable	à	2
2004		Bangui		130	2
2001 à 2002		Paris	Cip AG, Tet variable	120	3

Résistance quinolones non transférable

<sup>1</sup> Boyd D.A et al AAC 2004;48:3758-64; <sup>2</sup> Lavollay M et al AAC 2006;50:2433-8

<sup>3</sup> Leflon-Guibout V et al AAC 2004;48:3736-42

16

## Études phylogénétiques

Groupe	Souches extra	
	intestinales	virulentes
A		
B1		
B2	+	
D	+	

17

## Facteurs de virulence en fonction des groupes phylogénétiques %

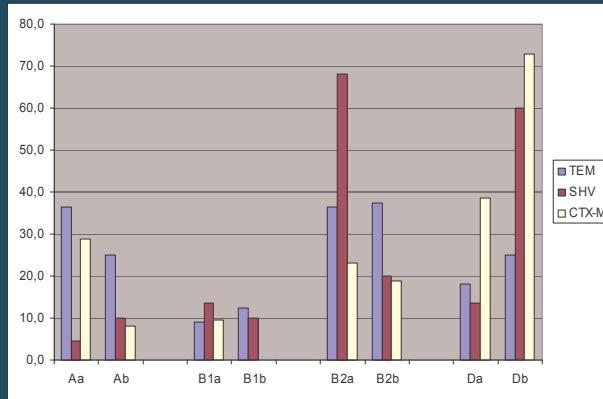
	commensales		pathogènes				
	A n=7	B1 n=8	A n=13	B1 n=15	D n=2	B2 n=25	B2 n=12
<i>hly</i>	0	0	0	7	0	8	100
<i>sfa/foc</i>	0	0	0	0	0	53	58
<i>pap</i>	0	0	0	33	100	60	83
<i>aer</i>	29	13	15	20	50	44	42
<i>afa</i>	0	0	15	0	50	0	0
Hémolytique	0	0	0	0	0	0	100

Picard et al. Inf Immun 1999;67:546-53

Souches : 1985

18

## Distribution des groupes phylogénétiques en fonction du type de bêta-lactamase



a: Branger C. *et al.* Emerg Infect Dis 2005; 11:54-60

b: Pitout J. *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 4667-70

19

## Facteurs de virulence présents chez *E. coli*, responsables d'épidémie

Clone	n	CTX-M	Groupe	<i>hlyA</i>	<i>papG</i>	<i>fuyA</i>	<i>fimH</i>	<i>iha</i>
Leflon	114	15	B2	-	-	+	nd	nd
Mamlouk								
E1	10	15	A	-	-	-	-	-
E3	3	15	D	-	-	+	+	+
E5	1	15	A	-	-	+	-	-
E6	16	15	B2	-	-	+	+	+
E7	1	15	A	-	-	-	+	-
E2	3	16	B2	+	III	+	+	-
E4	1	16	D	-	-	+	+	-

Négatifs pour *papC*, *papG*, *sfa/foc*, *inoN*, *afa*.

Leflon et al AAC 224;48:3736-42 – Mamlouk et al JCM 2006;44:4049-56.

20

## Communautaires ?

- Arguments :
  - Cas sporadiques
    - Patients
    - Souches (non reliées)
    - enzymes
- Proportion
  - Évaluation difficile

21

## Proportion des souches d' *E. coli* CTX-M d'origine communautaire

Année	Pays	Déf.	Proportion (%)	Réf
2004-2006	Portugal	CDC	66/119 (55,5)	1
2004	Champagne-Ardenne	CDC	43/62 (69,3)	
2004-2005	Espagne	Id + abs Hosp > 15 jours	55/145 (37,9)	2
2000-2002	Canada	Id + abs Hosp > 3 mois	111/155 (71,6)	3
2004	Auvergne Languedoc	Id + abs Hosp > 1 an	17/65 (26,1)	4

1 - Mendonça N. et al. AAC 2007;51:1946-55 ;

2 - Oteo J et al. JCM 2006 44:2359-66

3 - Pitout JDD et al. CID 2004;38:1736-41 ;

4 - Lavigne JP et al. JCM 2007;45:620-6

22

## CONCLUSION

- Rôle des CTX-M
- Rôle des résistances associées : relatif
- Rôle des facteurs de virulence : probable
- Clones endémo-épidémiques
- Menace : fréquence *E. coli* dans les infections urinaires

23

## Remerciements

- Etude Champagne-Ardenne 2004 : Biologistes de l'association des Microbiologistes de Champagne-Ardenne.
- Etude *E. coli* Inter région Est 2006 :
  - ✓ Ensemble des biologistes ayant participé.
  - ✓ Ensemble des correspondants du Cclin-Est pour l'étude BMR.
  - ✓ Le groupe BMR du Cclin-Est :
    - C. Neuwirth, E. Siebor, L. Aho - CHU de Dijon
    - D. Talon, X. Bertrand - CHU de Besançon
    - C. Eloy - CH de Troyes
    - M.F. Blech, H. Tronel - CHU de Nancy
    - C. Hernandez - CHU de Strasbourg
    - O. Bajolet - CHU de Reims
  - ✓ Membres du laboratoire de Bactériologie de Reims :
    - L. Brasme, V. Duval, J. Madoux, V. Vernet-Garnier

24