



BMR émergentes expérience dijonnaise

Catherine Neuwirth
Laboratoire de Bactériologie

Bactérie émergente: pour qui ???

- ✓ grande variabilité d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre et selon les régions
- ✓ avoir les moyens de la détection (priorité ?)
- ✓ connaissance fines et actualisées des mécanismes de résistance
- ✓ existence de réseaux EFFICACES pour relayer les informations

Achromobacter xylosoxidans

- ✓ BGN non fermentant, aérobic strict
- ✓ ancien *Alcaligenes*
- ✓ habitat: eaux, hôpital
- ✓ résistant aux ammoniums quaternaires
pousse sur cétrimide: confusion avec
P. aeruginosa possible
- ✓ pathogène nosocomial (infections pulmonaires,
pseudobactériémies)

Achromobacter xylosoxidans et CF

- ✓ 2,9% des patients en France
- ✓ 1,9% et 2,7% en 1996 et 1997 aux USA
- ✓ appréciation difficile, souvent associé à *P. aeruginosa*
- ✓ confusion avec *P. aeruginosa* (cétrimide+,
croissance plus lente, ox+ rapide)

à Dijon

- ✓ actuellement 114 patients suivis dont 35 adultes et 21 de moins de 3 ans
- ✓ de 1995 à 2007:
 - 415 isolats de AXX
 - 33 patients (30%)
 - 17 patients de 1 à 3 isolats
 - 9 patients de 4 à 10
 - 7 patients au-delà (49 sur 10 ans)
- ✓ Besançon: 2 patients !
- ✓ Nantes: 18-20%

- ✓ Sader, Int J of Antimicrob Agents(2005): 95-109
SENTRY: programme de surveillance internationale
(1997-2003), 3509 souches testées
236 *Achromobacter xylosoxidans*
- ✓ Saiman, Journal of Clin Microbiology (2001): 3942-45
106 souches de patients CF

	Sader	Saiman	CRCM Dijon
TCC	87%	40%	90%
PIP	89%	50%	93%
TZP	91%	55%	98%
CAZ	84%	45%	30%
IMP	90%	59%	90%
CIP	25%	9%	10%
SXT	82%	0%	
TET/MIN	24%	51%	

Achromobacter xylosoxidans et ATB

- ✓ Sensibilité TCC, PIP, IMP, CAZ, SXT
- ✓ résistance aux aminosides
- ✓ peu d'activité de la CIP
- ✓ aucune donnée sur la résistance acquise aux beta-lactamines chez les souches de patients CF

Achromobacter xylosoxidans: danger

- ✓ étude de souches résistantes CAZ et TIC avec synergie +++TCC-TIC
- ✓ tests Oxoid: détection d'une beta-lactamase à spectre élargi
- ✓ pI: 7.4
- ✓ PCR VEB-1 positive
- ✓ présence d'un intégron de classe1

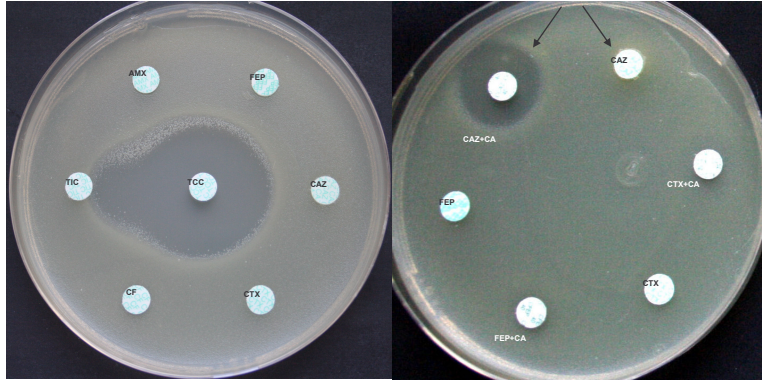
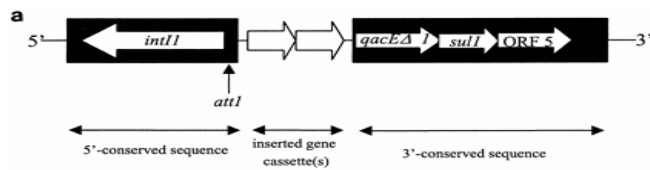


Schéma d'un intégron



- système de capture et d'expression de gènes de résistance sous forme de cassettes (éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par recombinaison spécifique)
- gènes: résistance aminosides (*ant*, *aac*,...), BLSE, chloramphenicol, *sxt*,...
- entérobactéries, *P. aeruginosa*, BGN non fermentants

- ✓ 3 cassettes: *dhfr*, *bla*_{VEB-1} et *aadB* +/-*bla*_{OXA}



- ✓ structure différente f(enfant, temps)
- ✓ VEB-1: épidémie d '*Acinetobacter baumannii*
- ✓ support génétique plasmidique
- ✓ transfert très facile à *E. coli*
- ✓ passage à *P. aeruginosa* *in vivo* ???

- ✓ difficulté de détection dans les souches
- ✓ méthode de routine ???
- ✓ mode de contamination ?? (pas d 'hospitalisation antérieure)
- ✓ vigilance +++ des bactériologistes: identification, antibiogramme

Conduite proposée

- ✓ consultations en dehors des autres patients
- ✓ isolement strict en cas d 'hospitalisation
- ✓ les non détectés....

Céphalosporinases plasmidiques

- ✓ *Klebsiella pneumoniae* +++
- ✓ résistance aux C3G sans production de BLSE
- ✓ résistance fréquente aux céphamycines (FOX)
- ✓ phénotype proche des hyperproducteurs de céphalosporinase
- ✓ support plasmidique
- ✓ origine: *bla* céphalosporinase chromosomique (*ampC*)
- ✓ grande diversité entre les différents représentants

Expression(s) phénotypique(s) (CMI, mg/l)

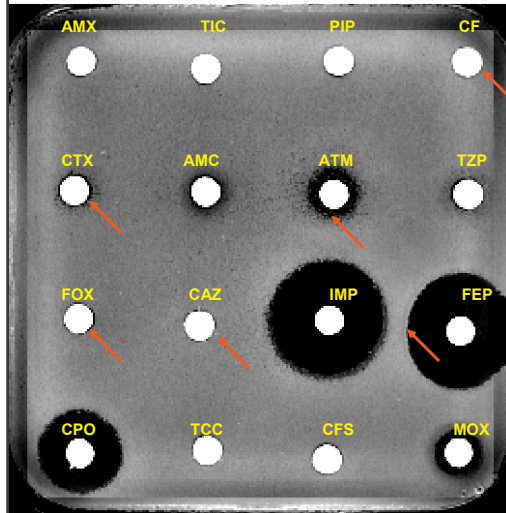
Bla	Hôte	FOX	CTX	CAZ	FEP	ATM	IMP
MIR-1	<i>K. pneumoniae</i>	>256	64	128	1	128	1
ACT-1	<i>K. pneumoniae</i>	>128	32	128	4	32	8
CMY-2	<i>K. pneumoniae</i>	512	32	128	0,5	64	0,5
	<i>Salmonella</i>	64 4	32	<0,12	2	0,5	
CMY-4	<i>P. mirabilis</i>	16	32	8	<0,12	4	1
DHA-1	<i>Salmonella</i>	512	≥64	≥64	2	4	1
DHA-2	<i>K. pneumoniae</i>	128	32	256	0,12	32	0,25
ACC-1	<i>K. pneumoniae</i> **	8	8	32	0,25	2	0,1
FOX-3	<i>K. oxytoca</i> **	64	1	16	0,12		0,12
FOX-4	<i>E. coli</i> **	512	32	128	1	16	0,12
FOX-5	<i>K. pneumoniae</i> **	512	16	64	0,5	8	0,25
CMY-1	<i>K. pneumoniae</i>	512	128	4	0,5	32	0,25
CMY-9	<i>E. coli</i>	>128	>128	128	4	64	32
MOX-1	<i>K. pneumoniae</i>	>512	512	64		32	0,5
MOX-2	<i>K. pneumoniae</i> ***	1024	8	256	4		0,12

** +TEM-1 *** +TEM-1 + SHV-5

FOX, céfoxitine; CTX, céfotaxime; CAZ, ceftazidime; FEP, céfépime; ATM, aztréonam, IMP, imipénème

d'après Alain Philippon

Notre expérience dijonnaise

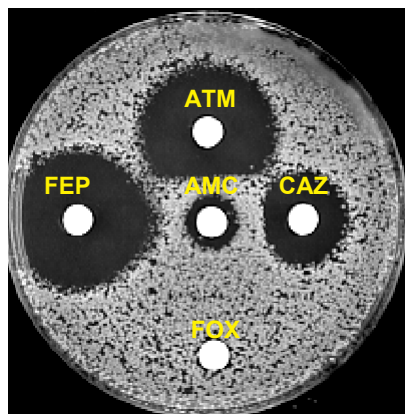


R à CF, FOX, CAZ, CTX
-absence de synergie
AMC-C3G
-antagonisme IMP-ATM et
IMP-FEP

Suspicion ampC inducible

↓
DHA-1 typique, inducible
structure génétique compliquée:
20kb séquencés à ce jour
dhfr, arr2, oxa-10, aadA1,
sul, orf 513, Tnp(s)

Klebsiella pneumoniae



- ✓ 2 patients (réa chir-chir visc) dans prélèvements à visée diagnostique
- ✓ dépistage: 4 patients positifs
- ✓ puis 2 patients dans prélèvements à visée diagnostique
- ✓ niveau de résistance variable aux C3G et aminosides
- ✓ souche clonale
- ✓ pas de nouveaux cas
- ✓ émergence localisée ou large mais non détectée ? (*E. aerogenes* TEM-24 en 1995 ???)

Staphylococcus aureus Leucocidine Panton et Valentine +

- LPV: 2 à 3 % des souches de S.A.
- LPV est leucotoxique et dermonécrotique
 - inhibition des fonctions phagocytaires
 - extension des lésions

Protéine extracellulaire à deux composantes:

protéine de classe S
(LukS : 312 AA, 320 kDa)

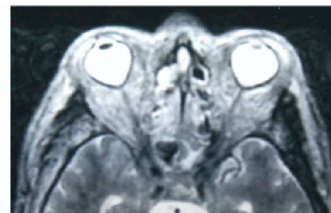
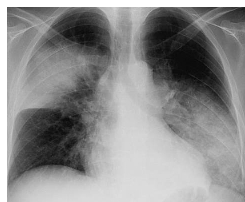
protéine de classe F
(LukF : 325 AA, 340 kDa)

synergie

Faible activité biologique si action séparée



- ✓ tous les S.A. de lésions dermonécrotiques sévères expriment LPV
- ✓ facteur de virulence important dans les infections nécrosantes cutanées
- ✓ 86% des furoncles et anthrax LPV +
- ✓ lésions inflammatoires et très douloureuses par induction de la granulation des PN
- ✓ pneumopathie primitive (impliqué dans la grippe espagnole 1918-19) (*Morgan, BMJ 2006*) ou à point de départ cutané
- ✓ peut franchir la peau saine.



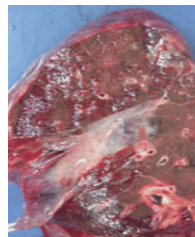
AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

LPV et résistance à la méthicilline

- ✓ multirésistance des MRSA "nosocomiaux"
- ✓ apparition de MRSA communautaires (CA-MRSA)
 - o non multirésistants
 - o environnement génétique de *mecA* particulier
 - o production de leucocidine PV
 - o résistance à l'acide fusidique fréquente

Cas 1

- ✓ femme 52 ans sans ATCD ni tare
- ✓ syndrome grippal léger depuis 24 h
- ✓ malaise général, détresse respiratoire (CH Chalons/Saône)
- ✓ transfert sur le CHU de Dijon
- ✓ hémoptysie de sang noirâtre et leucopénie : décès en 24 h



Staphylococcus aureus dans les hémocultures

- ✓ OXA R
- ✓ Kana R, Tobra S (R) et Genta S
- ✓ Tetra R
- ✓ FQ S (R)
- ✓ Ac fusidique I (S)
- ✓ Macrolides S
(HA-MRSA)
- Production de LPV (CNR et Biocentric)

Cas 2

- ✓ homme de 62 ans, hépatocarcinome, CIP
- ✓ chirurgie viscérale
- ✓ 3 paires d'hémocultures positives à SARM-LPV +
- ✓ pas de signes cliniques, même antibiogramme que cas 1
- ✓ alerte du service de maladies infectieuses et du SEHH par le laboratoire: CAT ???

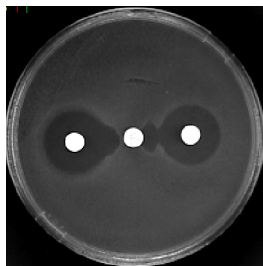
Danger potentiel dans un service de chirurgie
(colonisation de plaies opératoires)

Carbapénémases acquises

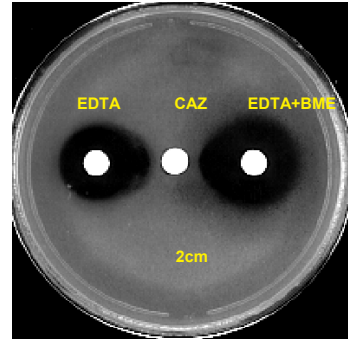
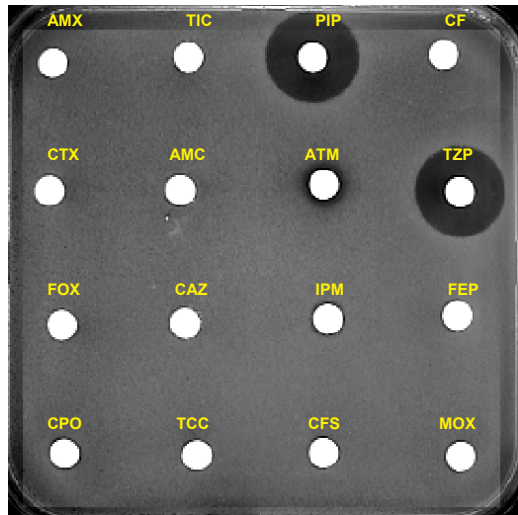
- ✓ VIM, IMP surtout
- ✓ Asie +++
- ✓ « Metallo beta-lactamases: the quiet before the storm ? »(CMR 2005)
- ✓ environnement génétique propice à la dissémination: plasmides, intégrons
- ✓ entérobactéries, *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Pseudomonas sp*
- ✓ détection difficile parfois

Aeromonas caviae

souche CAZ R , IMP S (27 mm) , PIP et TZP S
pas de BLSE
recherche positive de MBL
CMI IMP: 8mg/l
Plasmide de 35kb, intégron (*aacA4*, *bla_{IMP-19}*)
1^{ère} souche en France, seconde en Europe (Portugal)



Pseudomonas putida



- plasmide de 35 kb
- IMP-19
- aac6'-bla_{IMP-19}-aac6'
- résistance élevée à l'imipénème

Conclusions

- ✓ BMR émergentes: notion très relative
- ✓ vigilance +++
- ✓ connaissance parfaite de l'écologie bactérienne de son établissement
- ✓ vers qui se tourner pour la caractérisation ?
- ✓ schéma d'alerte des autres centres ?
- ✓ des efforts fournir