



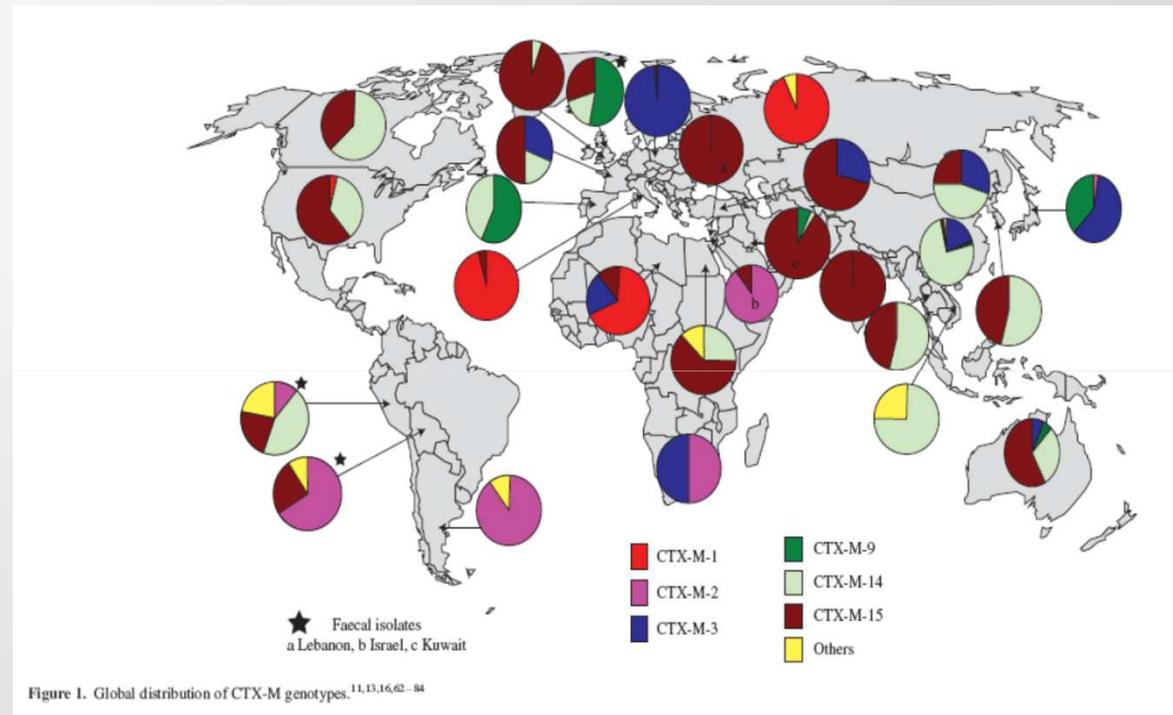
Les entérobactéries BLSE en 2012

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine



Dame *Escherichia coli* BLSE

Parcourt le monde



Facteur de risque: voyage à l'étranger
Portage prolongé: 24% à 3-8 mois, 10% à 3 ans

Peirano et al. J Travel Med 2011, Tham et al Scand J Infect Dis 2012

Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M-Producing *Escherichia coli*: A Case-Control-Control Study

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1,2,3*}, Vincent Jarlier^{4,5}, Jérôme Robert^{4,5}, Guillaume Arlet⁵, Laurence Drieux^{5,7}, Véronique Leflon-Guibout¹, Cédric Laouénan^{8,9}, Béatrice Larroque¹⁰, Valérie Caro¹¹, France Mentré^{8,9}, and the study Group Coli β

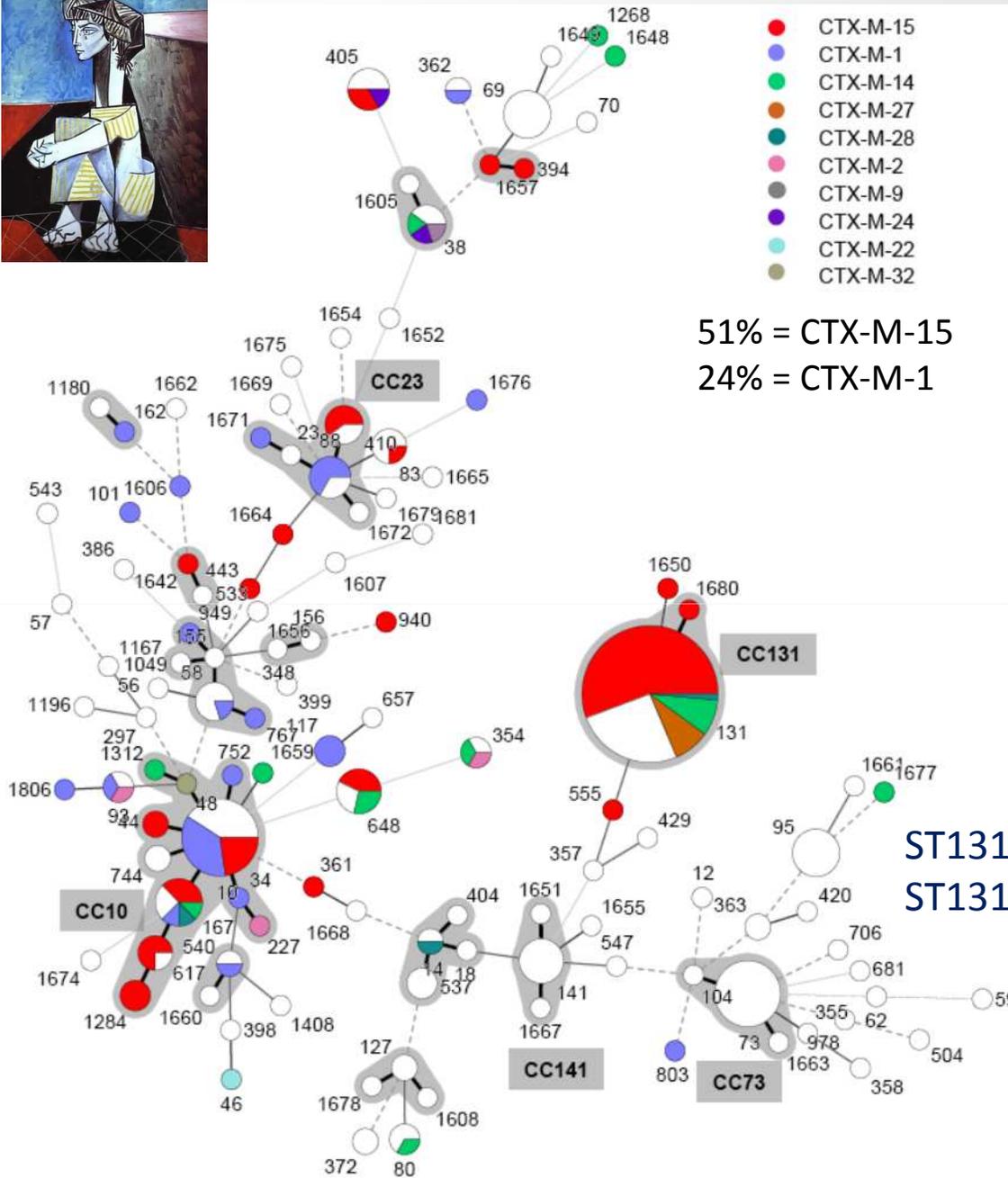
10 hôpitaux de l'AP-HP



Table 4. Multivariate analysis of factors associated with a CTX-M-producing *E. coli* clinical isolate.

Independent variable	Odds ratio (95% CI)	P value
Comparison with controls C1		
<i>Demographic data</i>		
Country of birth outside of Europe	2.4 (1.3–4.5)	0.004
<i>Medical history</i>		
Recurrent urinary tract or chronic skin infections	2.9 (1.3–6.9)	0.01
Hospitalised in the preceding 6 months	2.0 (1.1–3.6)	0.01
<i>Current hospitalisation</i>		
Having been or being in ICU during the current hospitalisation.	2.3 (1.1–5.0)	0.03
Antibiotic receipt between admission and inclusion.	2.0 (1.0–3.8)	0.04
Comparison with controls C2		
<i>Demographic data</i>		
Country of birth outside of Europe	3.1 (1.4–6.9)	0.005
Female gender	2.5 (1.2–5.2)	0.02
<i>Lifestyle</i>		
Functionally dependent before hospitalisation.	7.0 (2.1–23.5)	0.002
<i>Medical history</i>		
Recurrent urinary tract or chronic skin infections	8.7 (1.9–39.7)	0.005
Urine drainage in the preceding 6 months	4.4 (1.6–11.5)	0.003
<i>Current hospitalisation</i>		
At least one invasive device between admission and inclusion.	4.2 (1.6–10.8)	0.003
Antibiotic receipt between admission and inclusion.	3.3 (1.5–7.2)	0.003

ICU: intensive care unit.



51% = CTX-M-15
24% = CTX-M-1

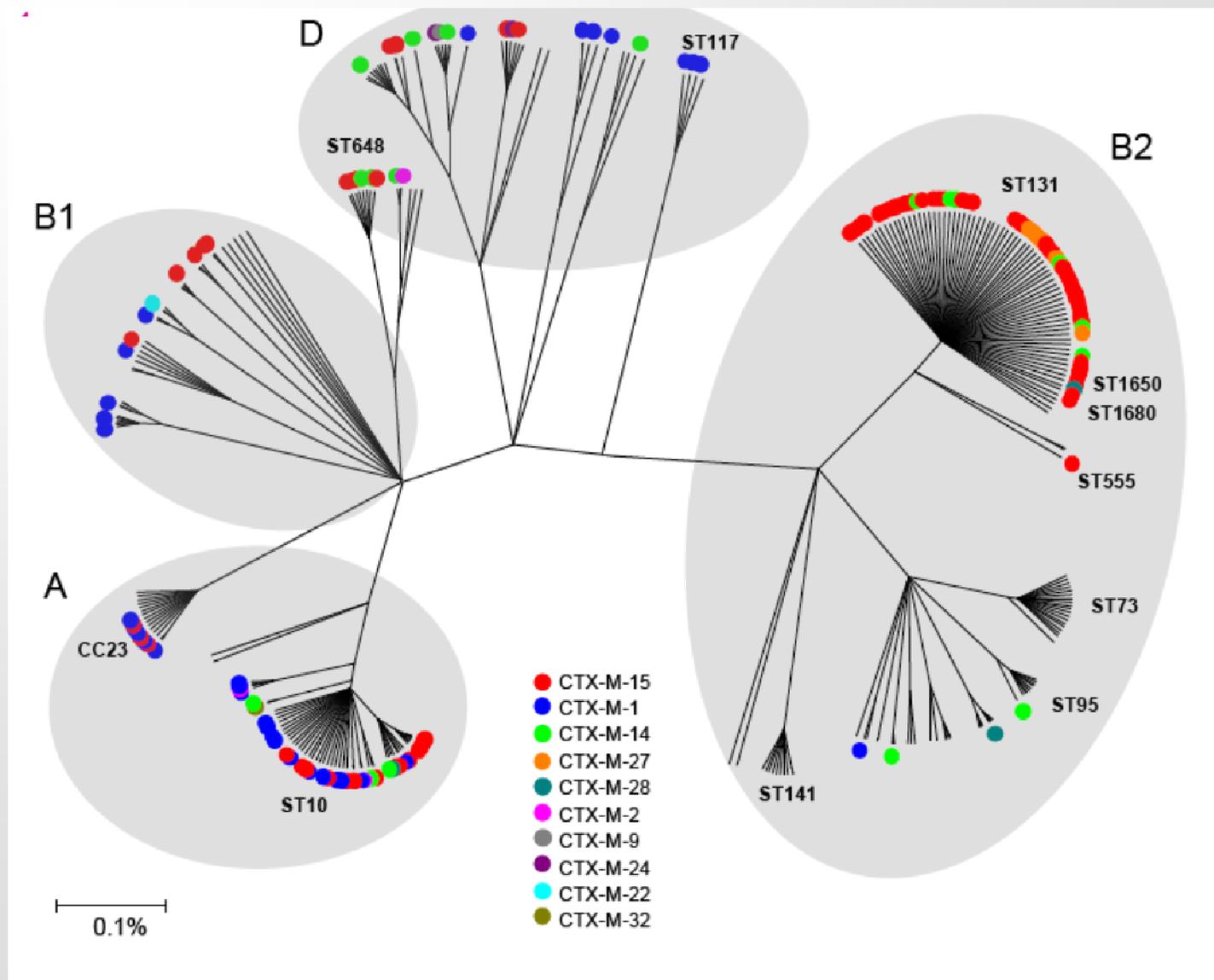
ST131= 36% of the CTX-M-producing *E. coli*
ST131= 10% of non-ESBL-producing *E. coli*

Case-double control study

Sequence type determination of 152 CTX-M-producing (case) and 152 non-ESBL-producing *E. coli* clinical isolates (control 1)

62% isolates from UTI

Case-double control study



Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* ST131 and non-ST131 according to their ESBL status (Case-double control study)



Antibiotic	Percentage of <i>E. coli</i> isolates I/R					
	CTX-M producers		P	Non-ESBL producers		P
	ST131 (n=55)	Non-ST131 (n=97)		ST131 (n=15)	Non-ST131 (n=137)	
Amoxicillin or Ampicillin	100	100	1	80	47	0.03
Amoxicillin + clavulanic ac.	93	89	0.6	33	22	0.3
Piperacillin	100	100	1	81	48	0.009
Piperacillin + tazobactam	67	44	0.015	10	10	1
Cefoxitin	9	16	0.3	0	3	-
Cefotaxime or Ceftriaxone	100	100	1	0	2	1
Imipenem	0	0	-	0	0	-
Gentamicin	31	38	0.6	20	4	0.03
Amikacin	34	15	0.01	0	1	-
Cotrimoxazole	43	77	<.0001	29	34	1
Nalidixic acid	96	68	<.0001	73	24	<.0001
Ciprofloxacin	94	57	<.0001	67	13	<.0001
Fosfomycin	0	0	NS	14	1	0.1

n= number, clavulanic ac. = clavulanic acid

E. coli resistant to fluoroquinolones and ST131

- “European emergence of ciprofloxacin-resistant *E. coli* clonal group ST131 causing community-acquired uncomplicated cystitis” (*Cagnacci et al. JCM 2009*)
- “*E. coli* ST131, the most prevalent clonal group, accounted for 23.1% of urinary tract isolates overall and for 44% of the fluoroquinolones resistant isolates in Canada in 2002-2004” (*Johnson et al. AAC 2009*)
- “The most prevalent fluoroquinolone-resistant strains of *E. coli* isolated in Hokkaido Prefecture, Japan, are ST131” (*Yokota et al. chemotherapy 2012*)
- “*E. coli* sequence type ST131 as an emerging fluoroquinolone-resistant uropathogen among renal transplant recipients” (*Johnson et al. AAC 2010*)



Sujets sains de la région parisienne

0,6% en 2006 - 6% en 2011
avec portage fécal d'*E. coli* BLSE

Table 1. Characteristics of the participants in comparison with the non-participant visitors during the study period and according to their faecal ESBL-producing *E. coli* status

Characteristics	Visitors		P value	Included subjects		P value
	non-participants (n=3889)	participants (n=349)		ESBL Ec (n=21)	no ESBL Ec (n=324)	
Age, mean \pm SD (years)	45.9 \pm 14	55.4 \pm 12	<0.0001	59.04 \pm 13.66	55.94 \pm 11.86	0.2
Female/male (%)	42.2/57.8	39.5/60.5	0.28	42.9/57.1	39.5/61.1	0.74
Deprivation score, mean \pm SD	36.5 \pm 26.5	24.2 \pm 20.5	<0.0001	27.3 \pm 25.5	24.0 \pm 20.1	0.39
Birth in metropolitan France (%)	55.8	67.8	<0.0001	57	68.5	0.3
In the previous 6 months						
travel abroad [n (%)]	—	—		9 (43)	118 (36)	0.5
hospitalization [n (%)]	—	—		3 (14)	23 (7)	0.2
Antibiotic(s) in the previous month [n (%)]	—	—		3 (14)	40 (12)	0.7
Occupation in healthcare setting [n (%)]	—	—		1 (5)	8 (2.5)	0.4

ESBL Ec, ESBL-producing *E. coli*; no ESBL Ec, no ESBL-producing *E. coli*; —, data not provided because not collected from non-participants or not available for all participants.

Sujets sains de la région parisienne (2011)

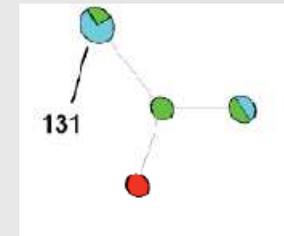
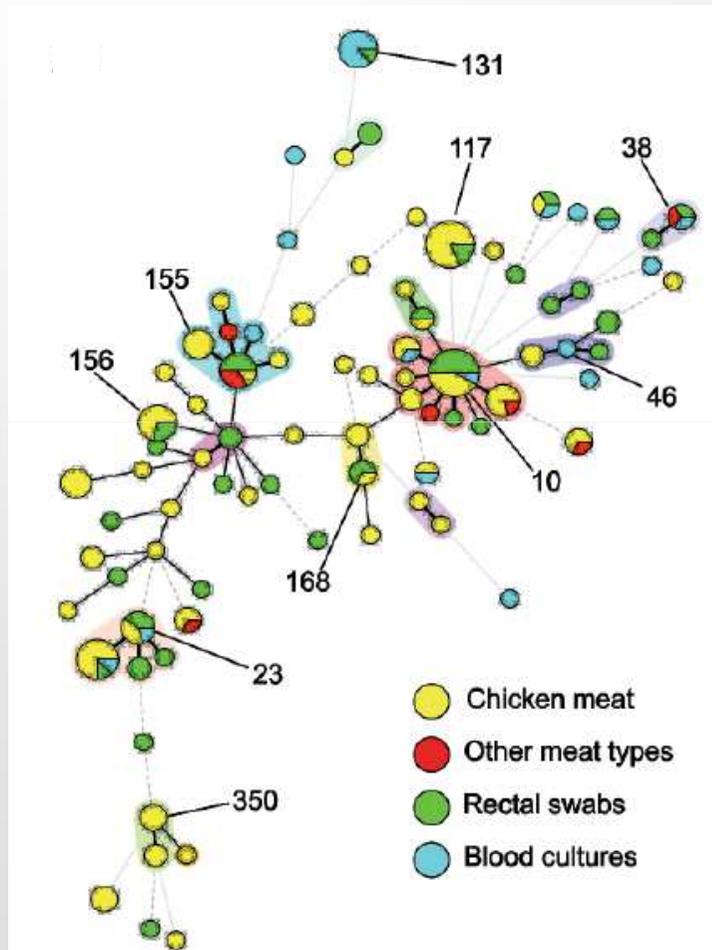


Table 3. Phylogenetic groups, STs of faecal dominant and faecal ESBL-producing *E. coli* isolates, and ESBL type

Subject	Dominant <i>E. coli</i>		ESBL-producing <i>E. coli</i>		
	phylogenetic group	ST (CC)*	phylogenetic group	ST (CC)	ESBL type
1	A	156	A	156	CTX-M-15
2	A	10 (CC ST10)	A	744 (CC ST10)	CTX-M-1
3	A	10 (CC ST10)	A	10 (CC ST10)	SHV-12
4	A	167 (CC ST10)	D	1117	CTX-M-1
5	A	744 (CC ST10)	B2	372	CTX-M-1
6	A	34 (CC ST10)	A	1296	CTX-M-14
7 ^a	A	88	A	88	SHV-12
8	A	210	B2	131	CTX-M-15
9	A	216	A	2436	CTX-M-14
10	A	1125	D	1158	CTX-M-1
11	A	2512 (CC399)	D	117	SHV-12
12	B1	155	B1	155	CTX-M-1
13	B2	95	A	10 (CC ST10)	CTX-M-2
14	B2	131	A	23	CTX-M-15
15	B2	131	B2	131	CTX-M-15
16	B2	141	D	354	CTX-M-15
17	B2	141	D	362	CTX-M-1
18	D	69	D	69	CTX-M-14
19	D	120	A	361	CTX-M-15
20	D	2511 (CC349)	A	361	CTX-M-15
21	D	2439 (CC69)	D	405	CTX-M-1 + M-14

^aSubject in whom the ESBL-producing isolate was the dominant faecal *E. coli* isolate.

Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands



E. coli producteurs de CTX-M-15

E. coli producteurs de BLSE
CTX-M-1 >> TEM-52 > CTX-M-15

Increased **raw poultry meat** colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of **Spain**.

Egea et al Int.J. Food Microbiol 2012

- 93,3 % positifs à BLSE, 60% = *E. coli* des groupes A et B1;
- pas de *E. coli* du groupe B2



Occurrence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in **soils, cattle**, and farm environment in France (**Burgundy Region**).

Hartmann et al Front Microbiol 2012

- de 3,3 à 24,2% des prélèvements de « soils » avec de l'ADN de BLSE CTX-M-1 et -9
- 5% de bovins avec BLSE (CTX-M-1>>>> TEM-71) dans leurs selles

Characterization of extended-spectrum β -lactamase genes found among *Escherichia coli* isolates from **duck** and environmental samples obtained on a duck farm. (**Chine**)

Ma et al Appl. Environ. Microbiol 2012

- 50% des canards porteurs de *E. coli* résistant au ceftiofur et 88% producteurs de CTX-M
- pas de CTX-M-15

***E. coli* producteurs de CTX-M**



Polyclonalité des *E. coli* quels qu'ils soient : isolats cliniques, fécaux, BLSE non BLSE

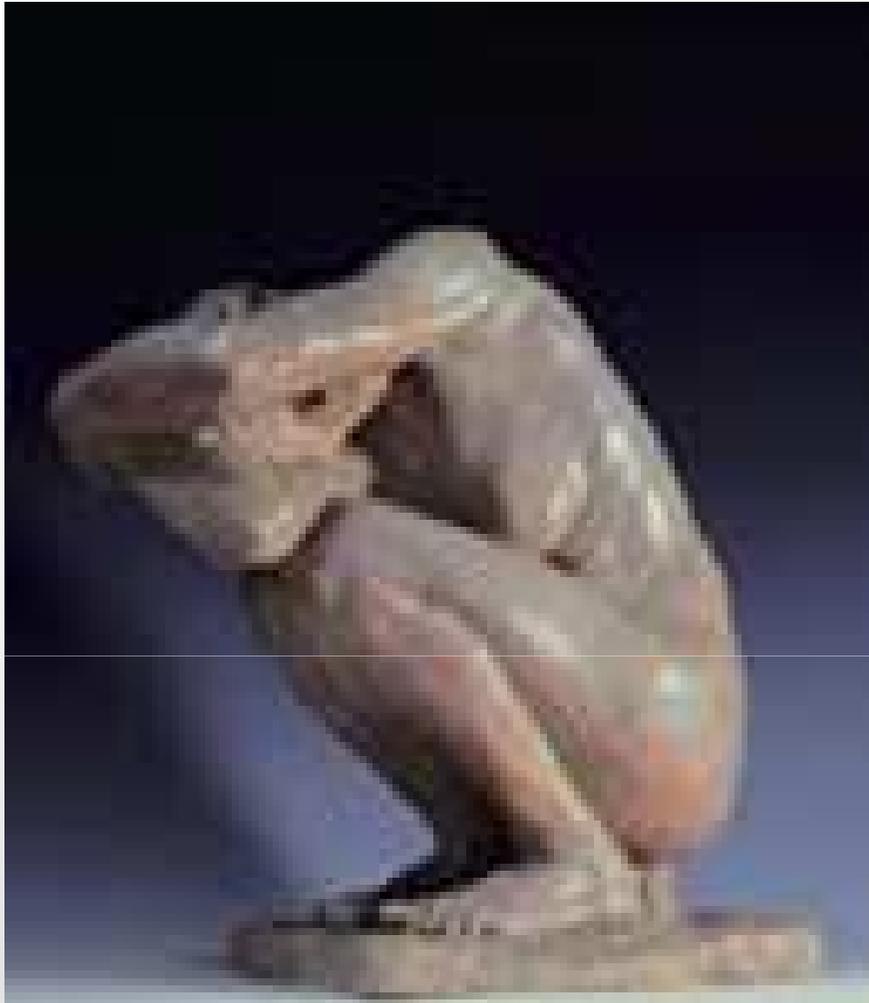
Des clones notamment ST131 adaptés à l'homme

Contamination digestive humaine par *E. coli* producteurs de CTX-M *via* nourriture, eaux etc et transmission interhumaine

Transfert et installation des plasmides codant CTX-M dans les clones humains (population digestive dominante) tels que ST131 déjà résistant aux fluoroquinolones

Pression de sélection par les traitements antibiotiques « humains »

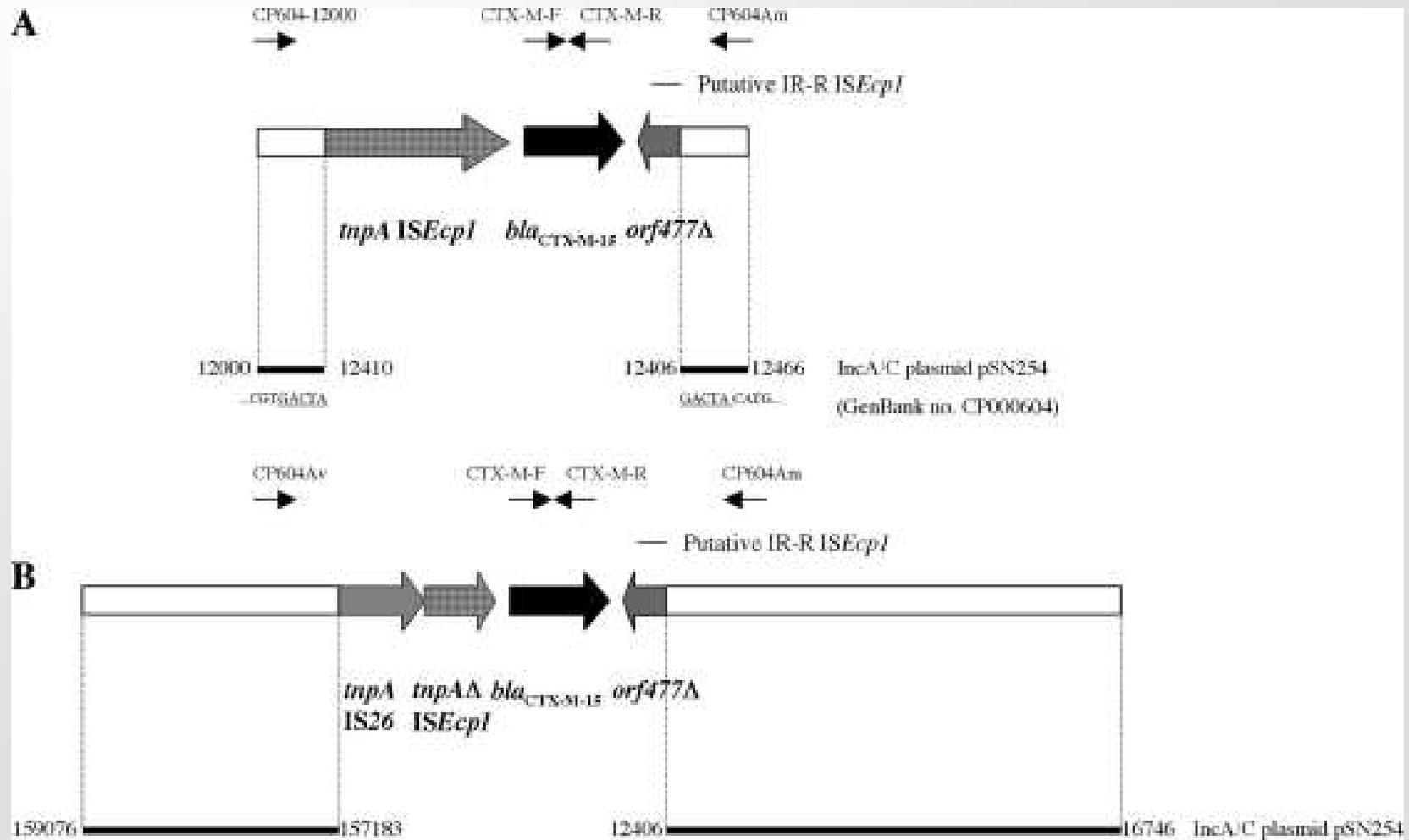
Succès clinique de ST131 dont ceux producteurs de CTX-M-15

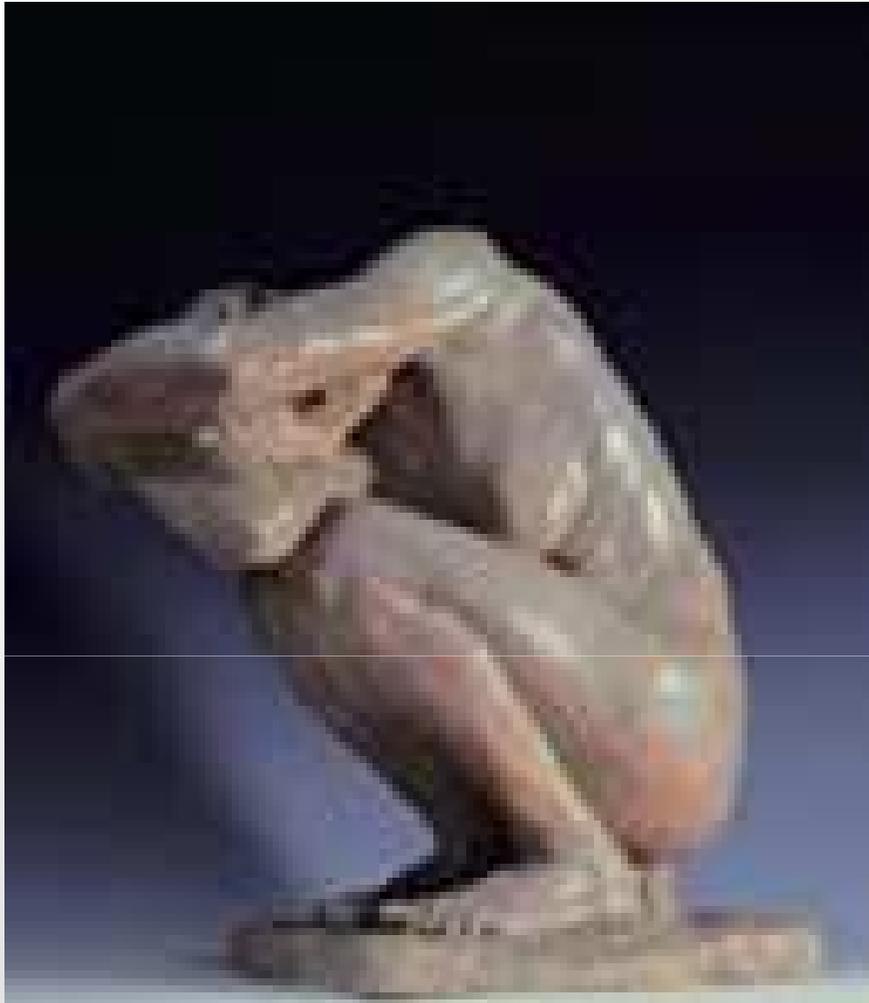


Dame *Salmonella enterica* BLSE

Se distingue

S. Concord: CTX-M-15 intégrée dans le chromosome



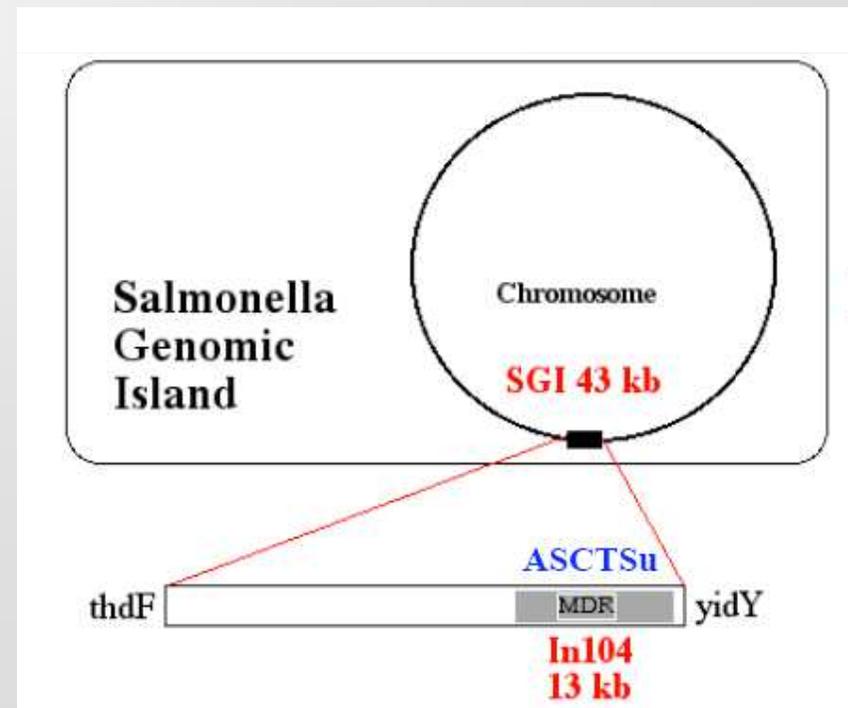


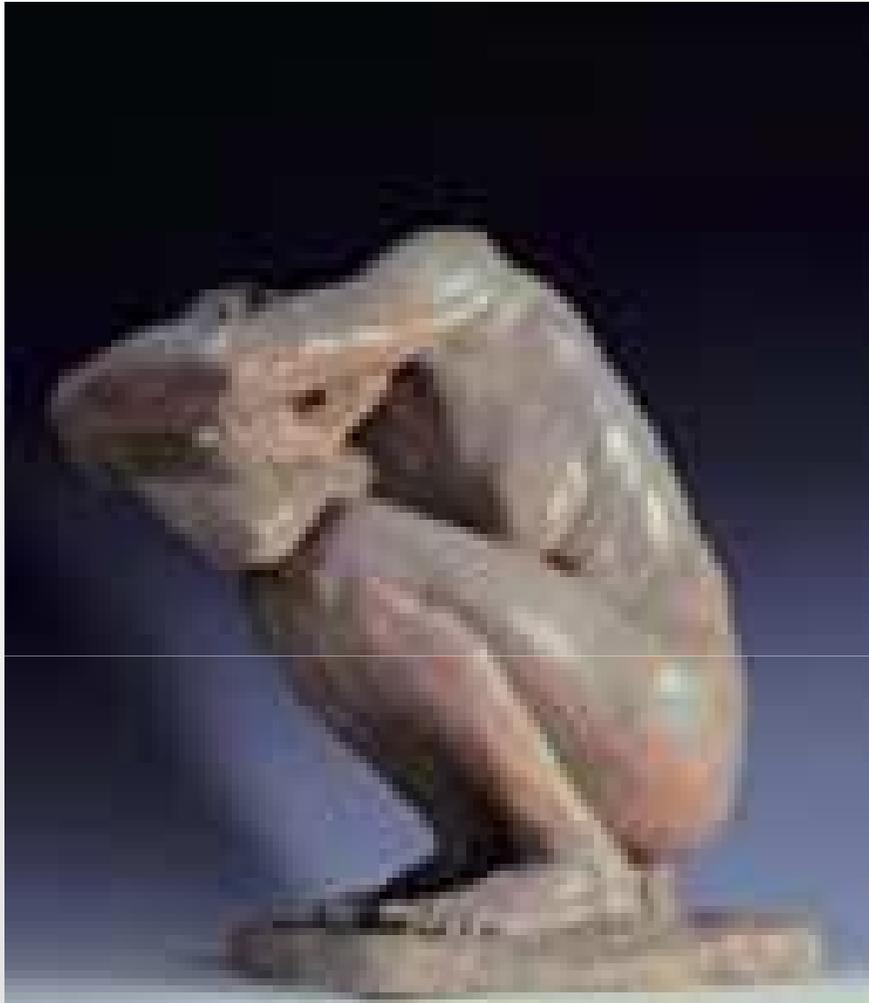
Dame *Salmonella enterica* BLSE

Des antécédents

Multirésistance aux antibiotiques
blottie dans îlot génomique (chromosome):
SGI1 avec en son sein 1 intégron

S. Typhimurium DT104





Dame *Salmonella enterica* BLSE

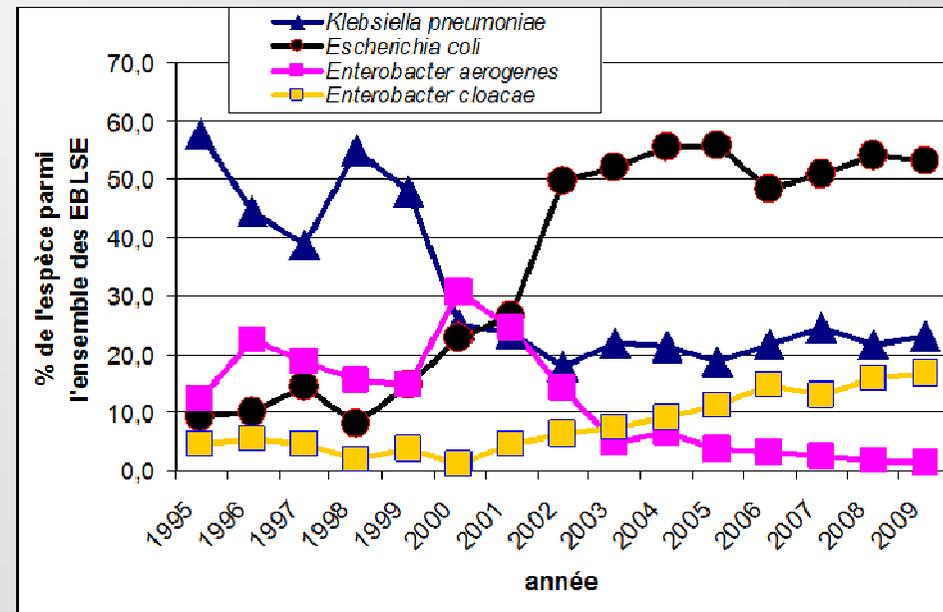
Un avenir ????

Insertion de CTX-M-15 dans SGI ?



Dame *Klebsiella pneumoniae* BLSE

La doyenne des BLSE



104 laboratoires
Enquête ONERBA trans-réseaux
novembre 2011-février 2012



Espèce	N Total	% BLSE	% (I+R) carba
<i>E. coli</i>	43 577	5,4	0,1
<i>K. pneumoniae</i>	5 217	15,4	0,8



Dame *Klebsiella pneumoniae* BLSE

Une coquetterie sa non sensibilité à la céfoxitine

Hôpital Beaujon mai - septembre 2010

- 135 souches de *K. pneumoniae* non BLSE
8 céfoxitine I (6%)
- 23 souches productrices de BLSE (14,6%)
9 céfoxitine I (39%)

Céfoxitine I = augmentation de l'efflux:
- la première marche franchie pour aller
vers la résistance à l'ertapénème chez les
souches productrices de BLSE (CTX-M-15):
CMI 0,125 vs 0,03 mg/L
- Modèle *C. elegans* :
augmentation de la virulence



Dame *Klebsiella pneumoniae* BLSE

Est généreuse

« The prevalence of the OqxAB multidrug efflux pump amongst olaquinox-resistant *Escherichia coli* in pigs ».

Hansen et al MR 2005

En situation plasmidique chez *E. coli*,
en situation chromosmique chez *K. pneumoniae*

Isolats cliniques de *K. pneumoniae*: mutations variées dans le régulateur *oxqR* à l'origine de la moindre sensibilité à la céfoxitine

Bialek et al: données personnelles



Dame *Enterobacter* BLSE

Est décontractée car
a plus d'un tour à nous offrir

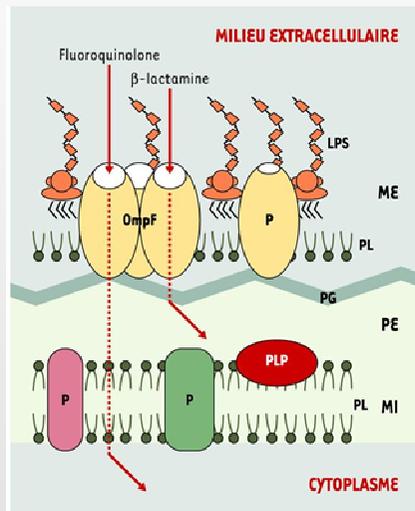
104 laboratoires
Enquête ONERBA trans-réseaux
novembre 2011- février 2012

Espèce	N Total	% BLSE	% (I+R) carba
<i>E. coli</i>	43 577	5,4	0,1
<i>K. pneumoniae</i>	5 217	15,4	0,8
<i>E. cloacae</i>	4 805	16,4	9,6

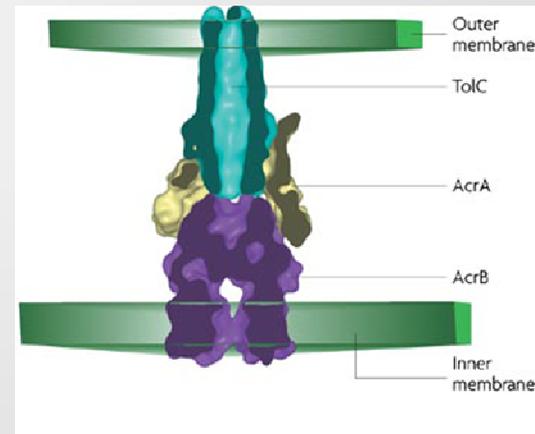
Production de BLSE et hyperproduction d'AmpC + modulation de la perméabilité membranaire en présence d'imipénème



INFLUX



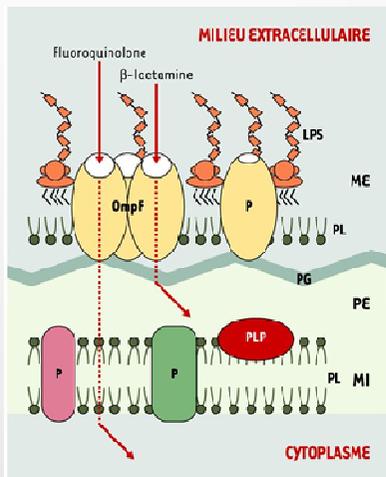
EFFLUX



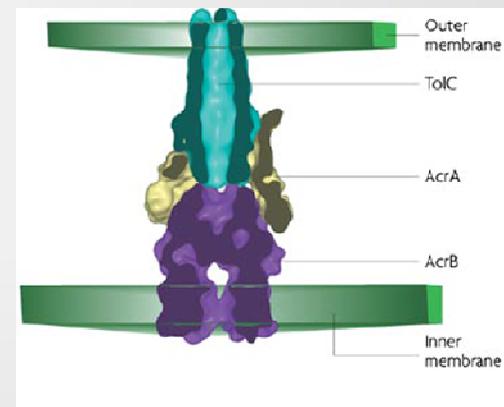
- | | | | |
|----------------|-------|---|-------------------|
| Porines | Omp35 | } | ATB |
| | Omp36 | | |
| | OmpA | } | Prot. structurale |
| | OmpX | | |

Pompe AcrAB-TolC

INFLUX



EFFLUX

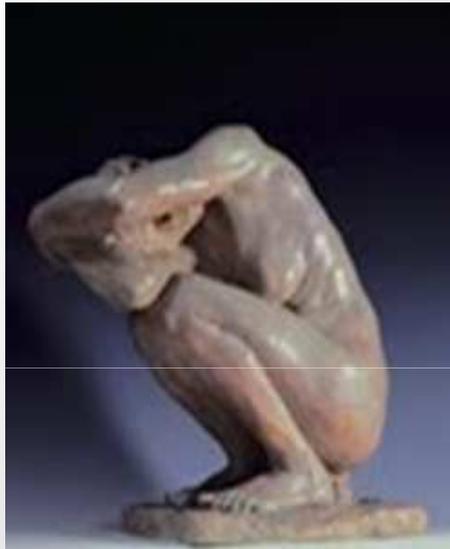


IMI  Porines Omp35: ↓ en 1^{er} puis Ø
Omp36: ↓ en 2^e puis Ø
OmpA: pas de modification.

IMI  Pompe AcrAB-TolC: +++++

Phénomène réversible+++





Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M-Producing *Escherichia coli*: A Case-Control-Control Study

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1,2,3*}, Vincent Jarlier^{4,5}, Jérôme Robert^{4,5}, Guillaume Arlet⁶, Laurence Drieux^{5,7}, Véronique Leflon-Guibout¹, Cédric Laouénan^{8,9}, Béatrice Larroque¹⁰, Valérie Caro¹¹, France Mentré^{8,9}, and the study Group Coli β



Novembre 2007-Juin 2008

10 hôpitaux de l'AP-HP : 7554 lits, court (n=5) et long (n=2) séjours et hôpitaux pédiatriques (n=3)

Patient éligible : prélèvement clinique positif à *E. coli* BLSE

Pré-inclusion

Pré-Cas : patient éligible qui est toujours hospitalisé, qui peut répondre à un questionnaire et qui a 2 contrôles

Contrôle 1 : patient hospitalisé dans le même hôpital que le cas et qui est, dans le registre du laboratoire, le 1^{er} patient à avoir le jour ou dans les 3 jours suivant la détection du cas un prélèvement clinique à *E. coli* non BLSE

Contrôle 2 : patient hospitalisé dans le même hôpital que le cas et qui est, dans le registre du laboratoire, le 1^{er} patient à avoir un ou des prélèvement(s) demeuré(s) négatif(s) depuis son admission et jusqu'à 3 jours après la détection du cas

Inclusion

Pré-cas inclus ainsi que ces 2 contrôles si la BLSE du cas = CTX-M