



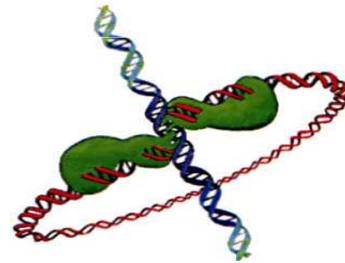
# Les modes de transmission des résistances bactériennes



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

12 novembre 2014

Ministère des Affaires sociales et de la santé



**T. Naas,  
Hôpital de Bicêtre, APHP**

**INSERM 914: Résistance émergente aux antibiotiques  
CNR Résistance aux antibiotiques  
Faculté de Médecine Paris-Sud**



**FACULTÉ DE MÉDECINE**



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

Première résistance: 1940



Entérobactéries BLSE

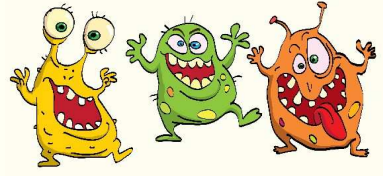
Bactéries productrices de carbapénèmase

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

Entérobactéries pénicillinases

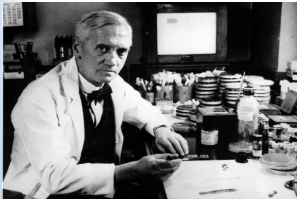
Bactéries productrices d'un céphalosporinase (Enterobacter, Serratia, Pseudomonas)

Entérobactéries TRI



*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

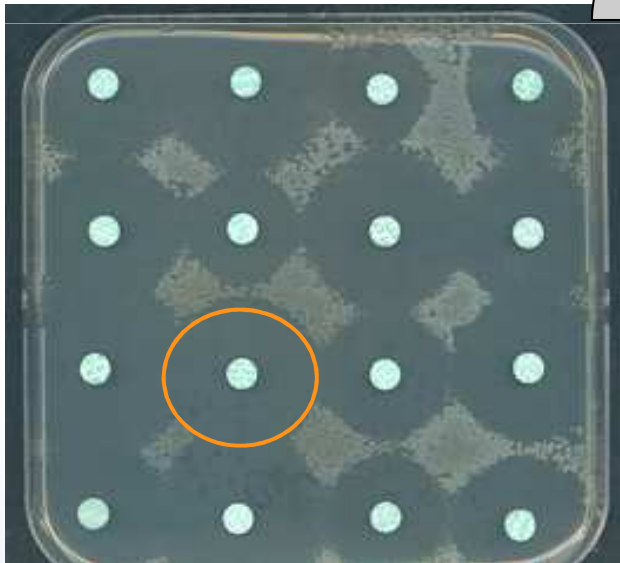
C4G Céfépime

C5G Ceftaroline

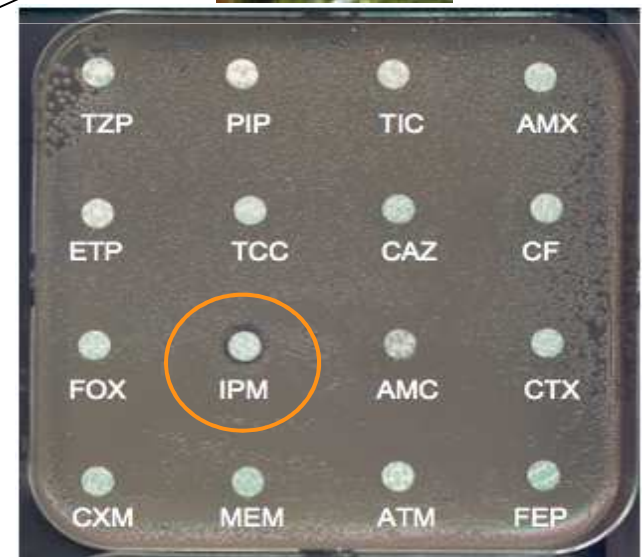
Nouveaux inhibiteurs Avibactam

# Résistances émergentes aux antibiotiques: $\beta$ -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 ( $bla_{OXA-48}$ )

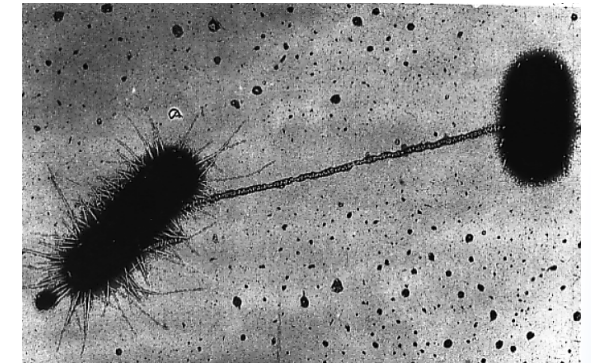
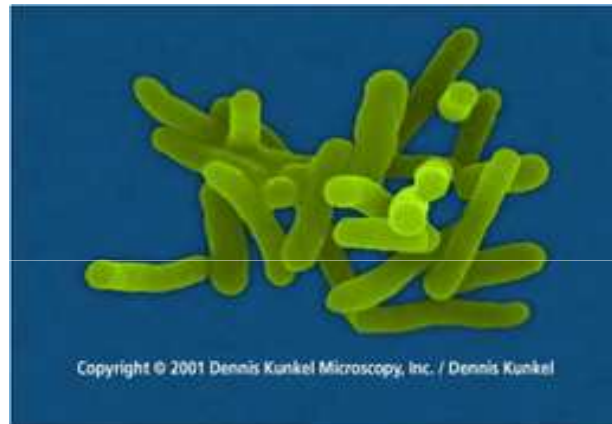
Class A ( $bla_{NMCA}$ ,  $bla_{GES}$ , and  $bla_{KPC}$ )

# Comment ?

## « Evolution » bactérienne aux antibiotiques

Antibiotiques

Mort



Survie

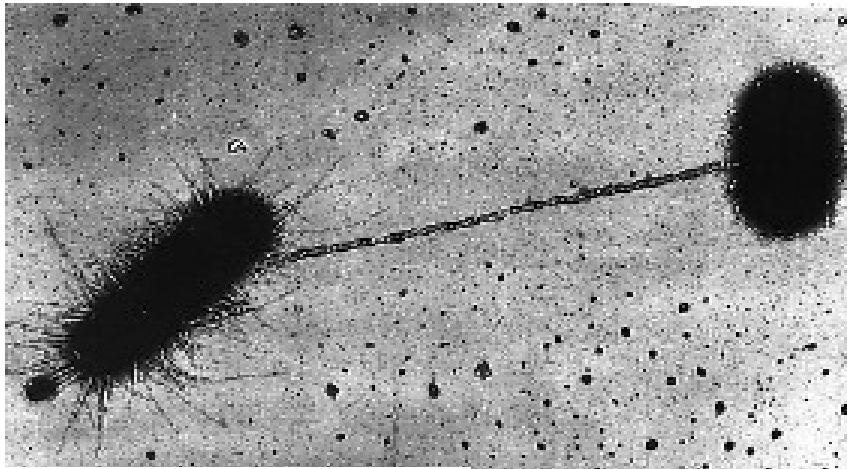
- Hyperproduction
- Hyper. efflux
- Imperméabilité
- Cible

Mutation

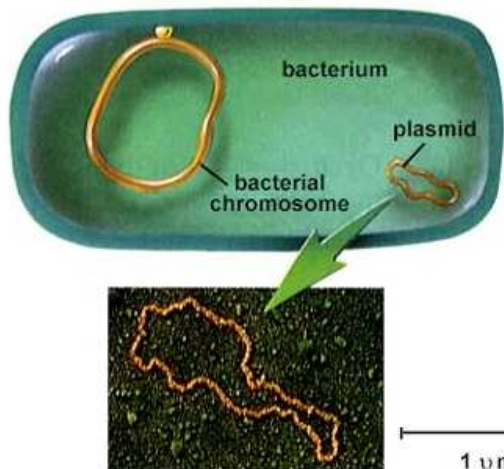
Acquisition de gène  
échange de matériel  
génétique

# Principal véhicule du transfert horizontal: La conjugaison

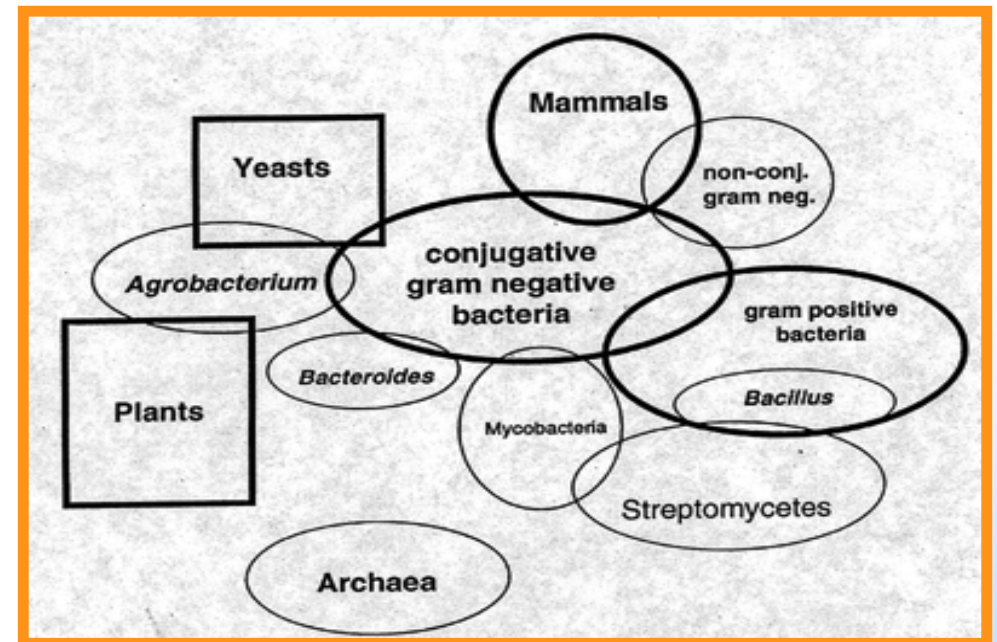
## Pont cytoplasmique



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

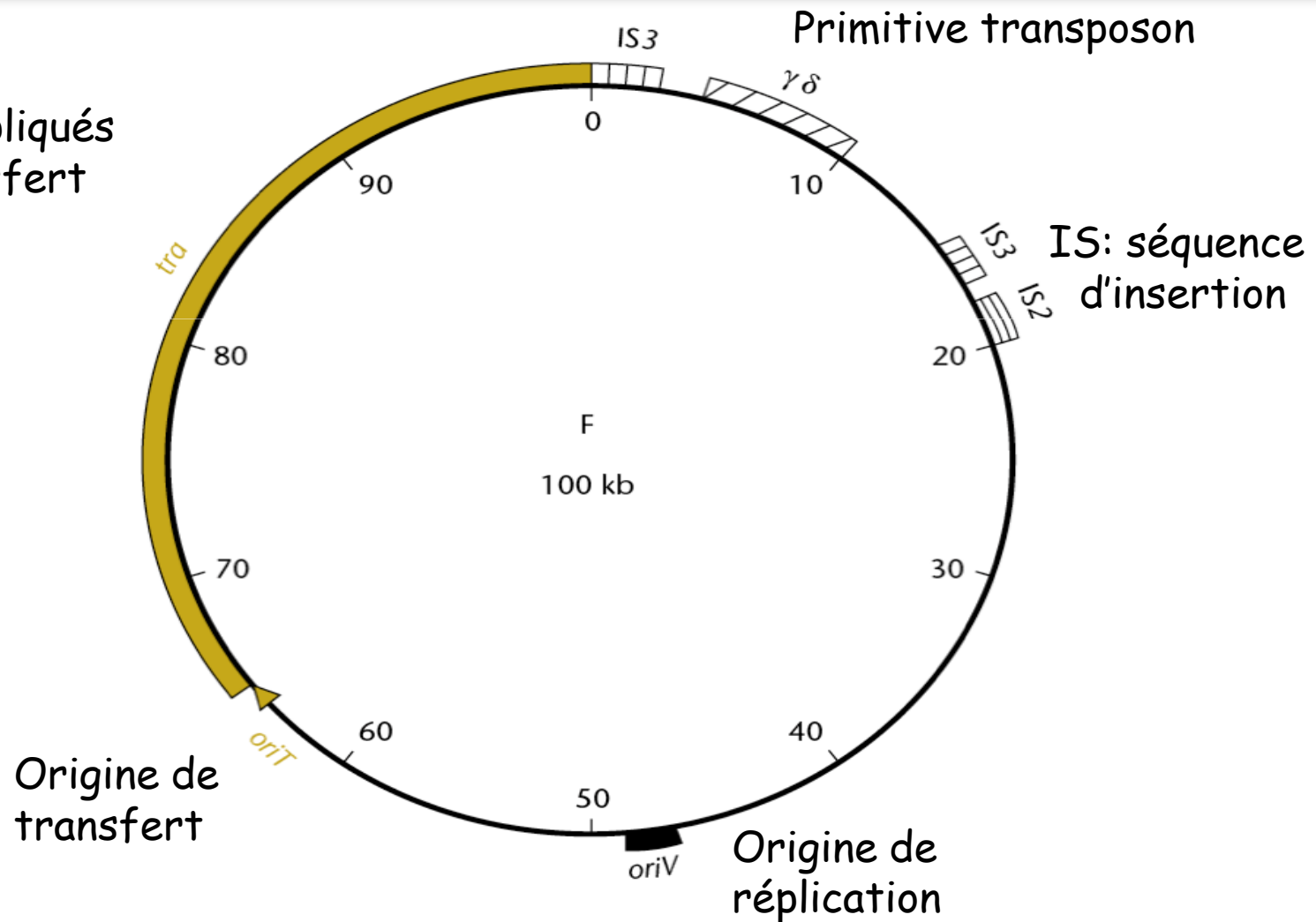


ADN Extra chromosomique se répliquant de manière autonome



# Organisation génétique du plasmide F

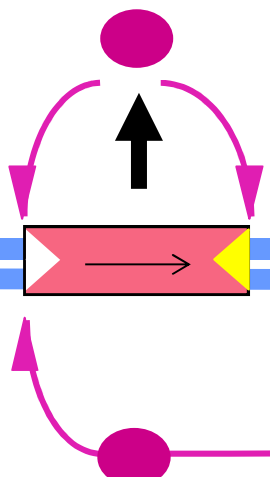
30 gènes impliqués dans le transfert



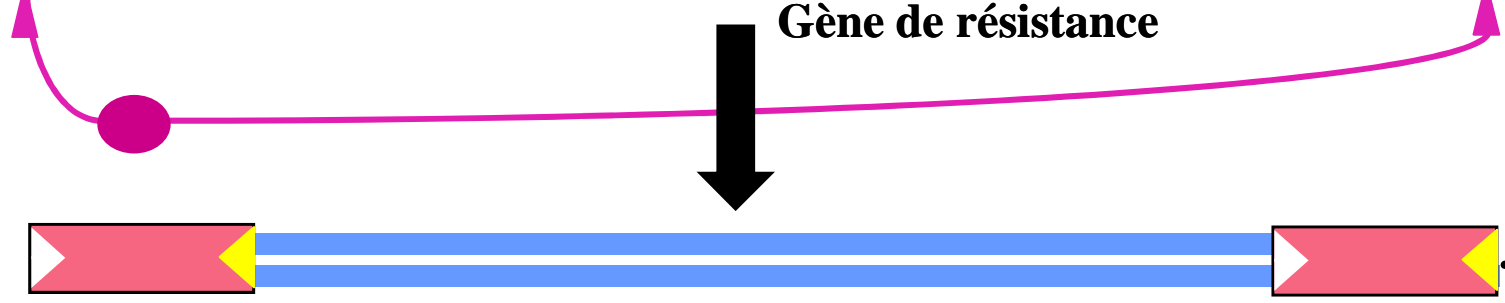
# Séquences d'insertion (IS) et Mobilisation de gènes de résistance: transposons composites

**Transposase**

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



**Gène de résistance**



**Gène de résistance**

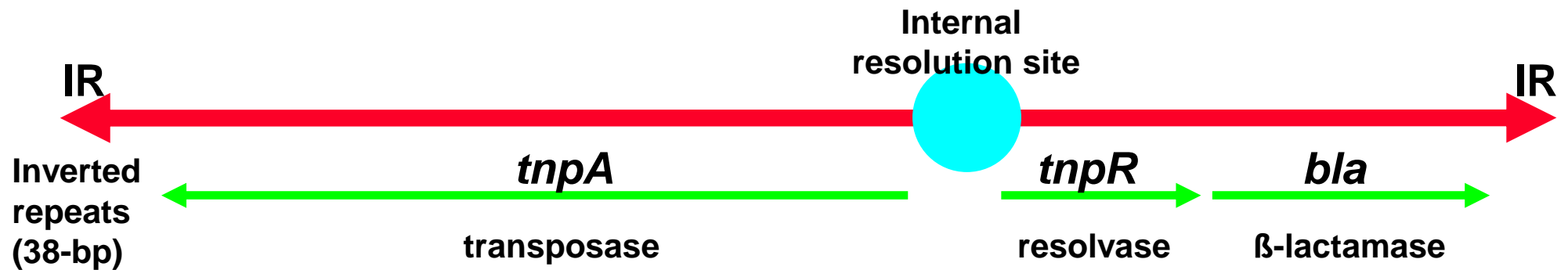


- Aminoglycosides
- $\beta$ -lactams
- Trimethoprim
- Macrolides
- Cyclines
- Chloramphenicol
- Glycopeptides
- Sulfamides
- Rifampicine

**Bacterial species :**  
Gram (+), Gram (-)

# Mobilisation de gènes de résistance: transposons non-composites

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

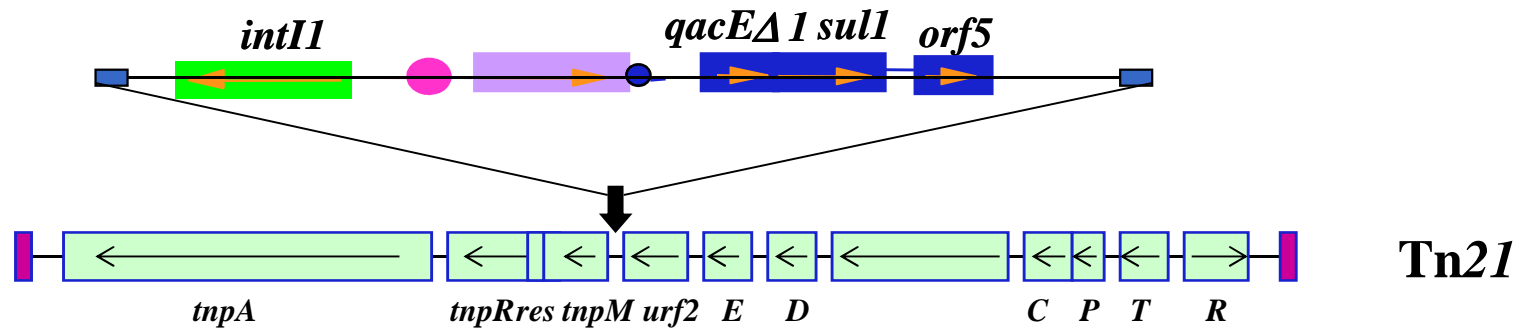


Gram négative

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

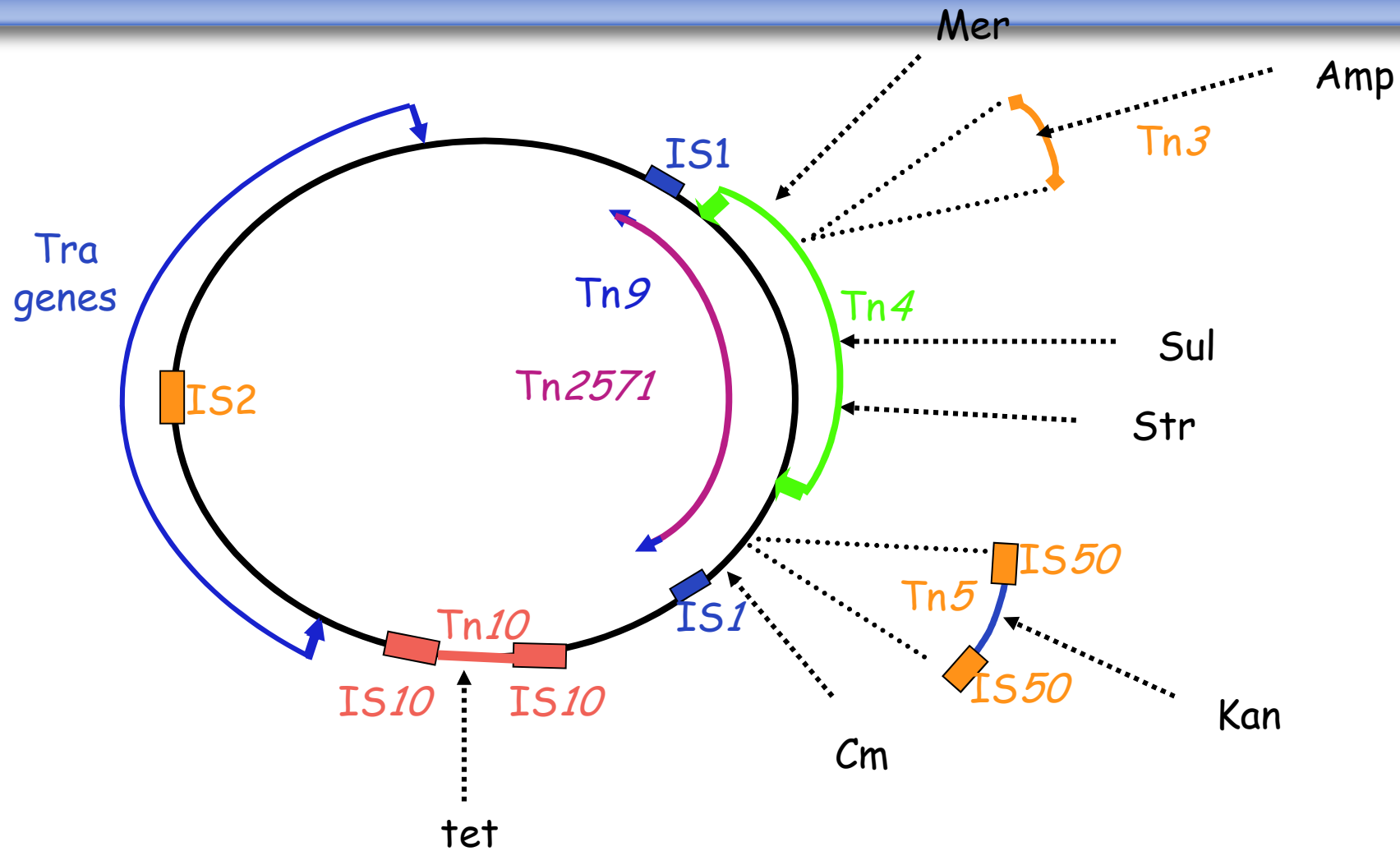
Gram positive

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





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



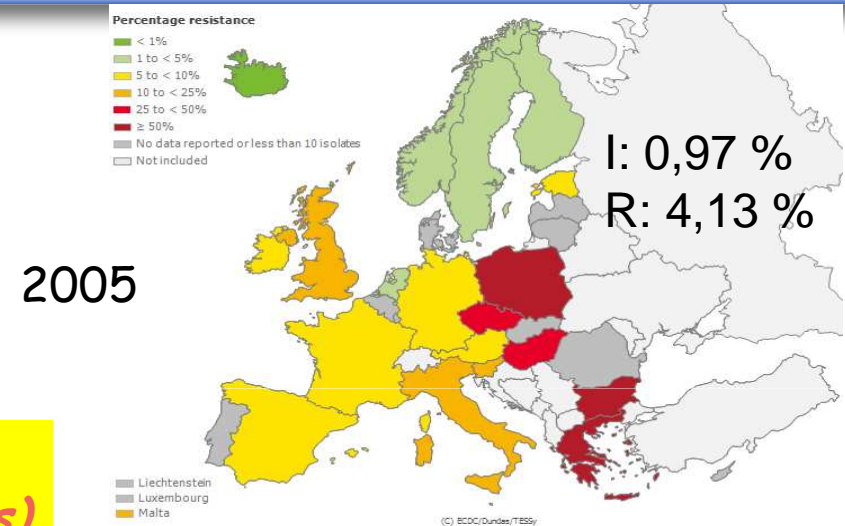
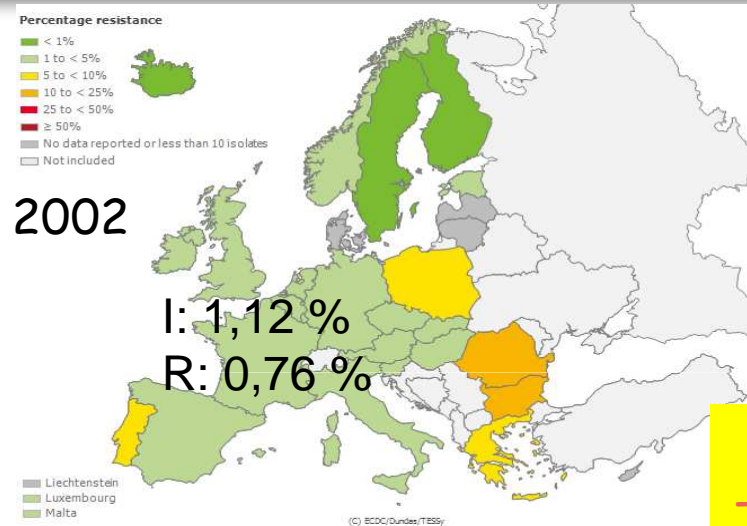
## Exemples de « success stories ».



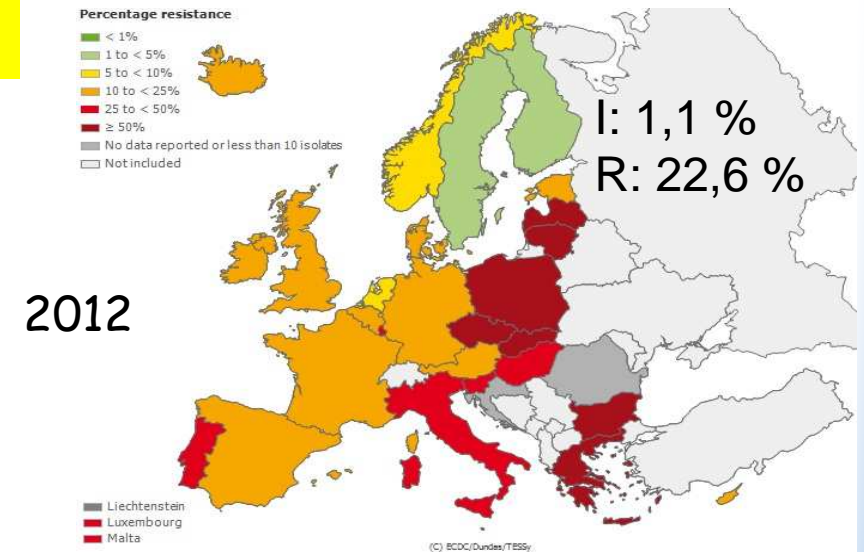
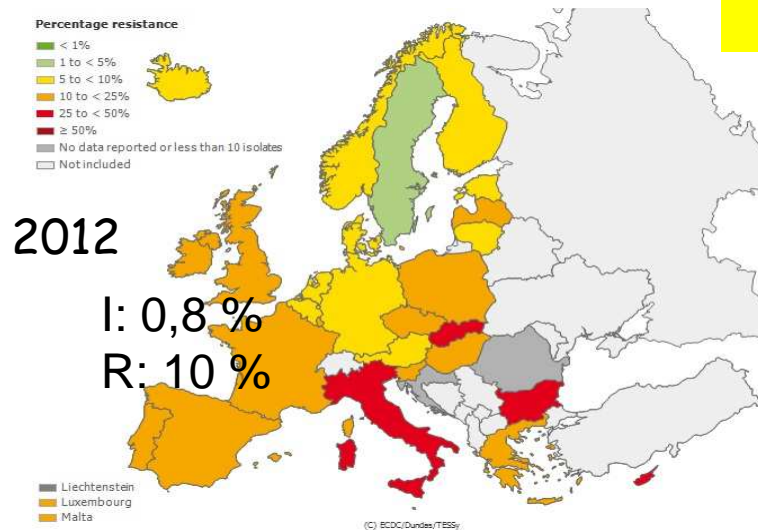
# Résistance aux céphalosporines de 3ème génération en Europe: Bactériémies et Entérobacteries

*E. coli*

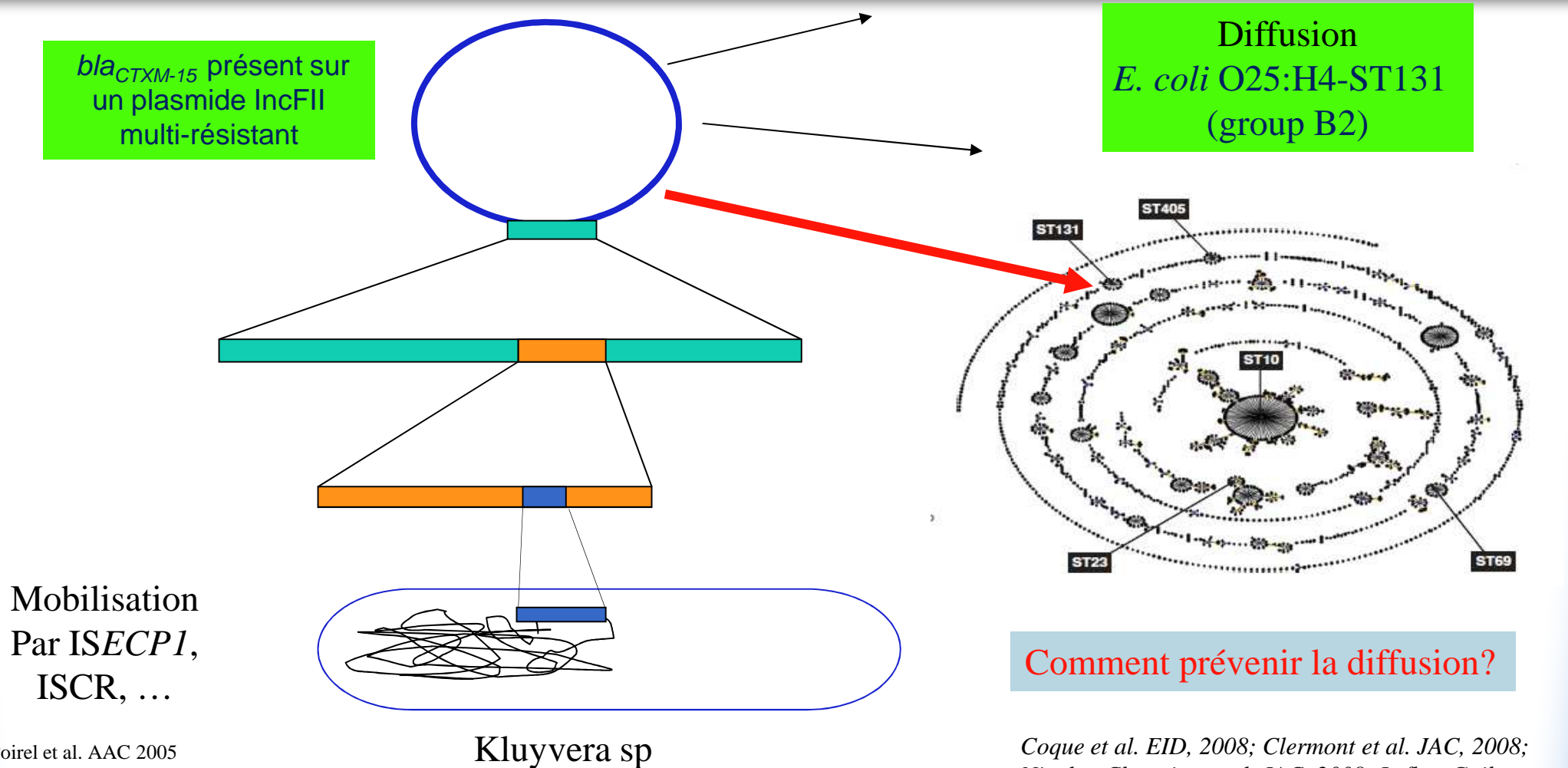
*K. pneumoniae*



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



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



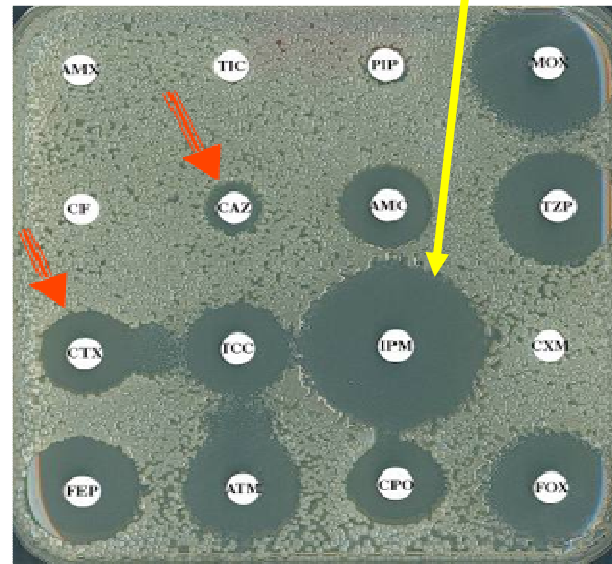
*E. coli*  
de notre enfance



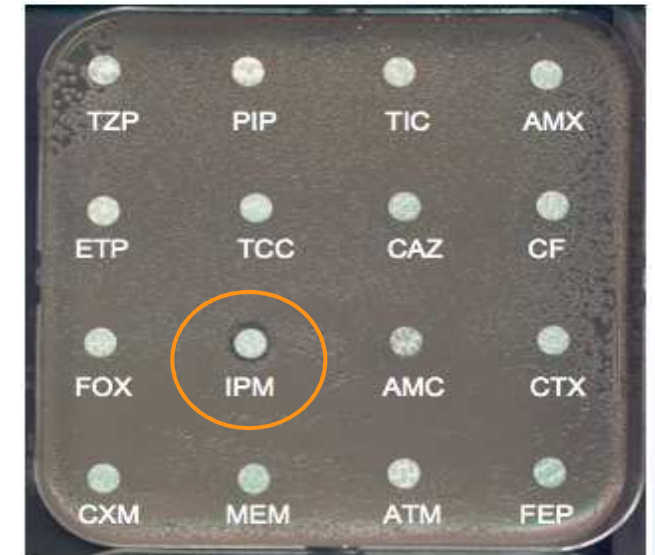
*E. coli*  
des temps modernes



*E. coli*  
de demain

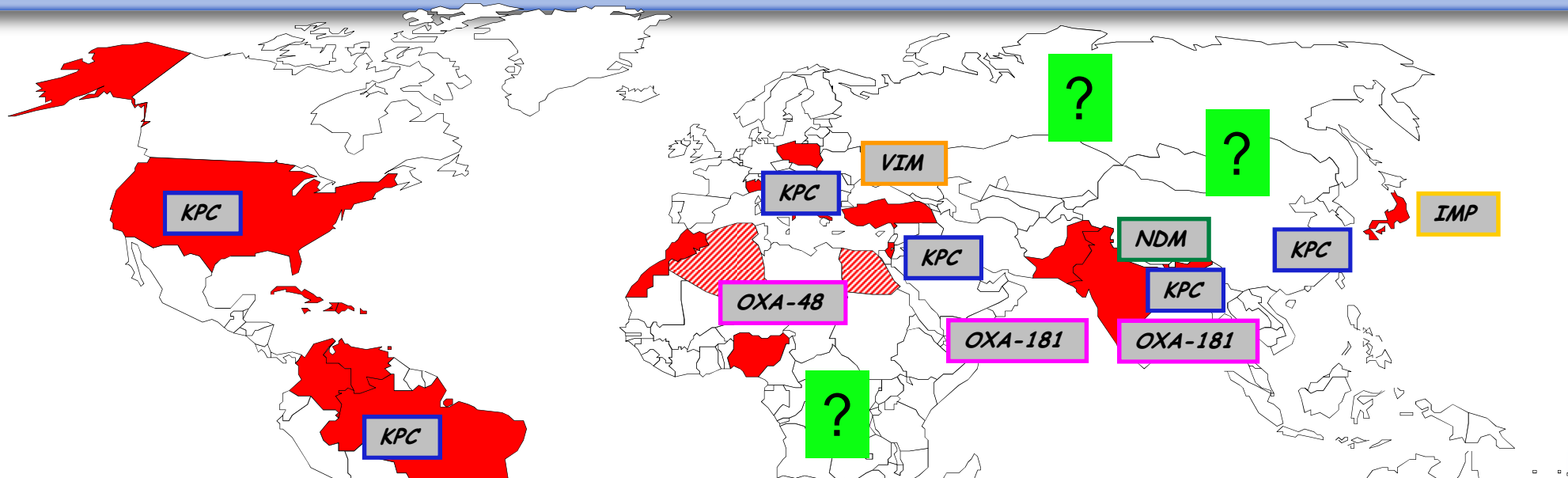


BLSE

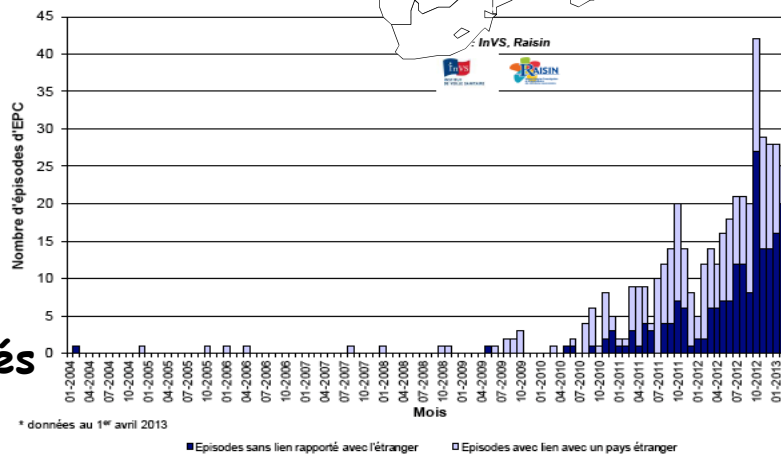


Carbapénèmases

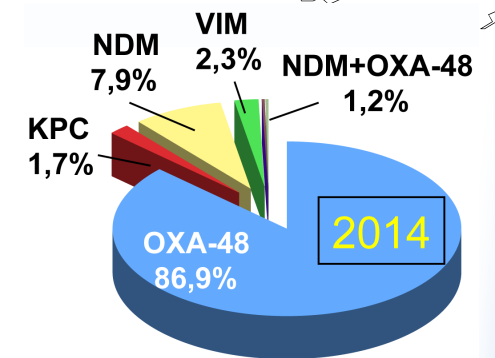
# Entérobactéries productrices de carbapénèmases: Réservoirs



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 ?

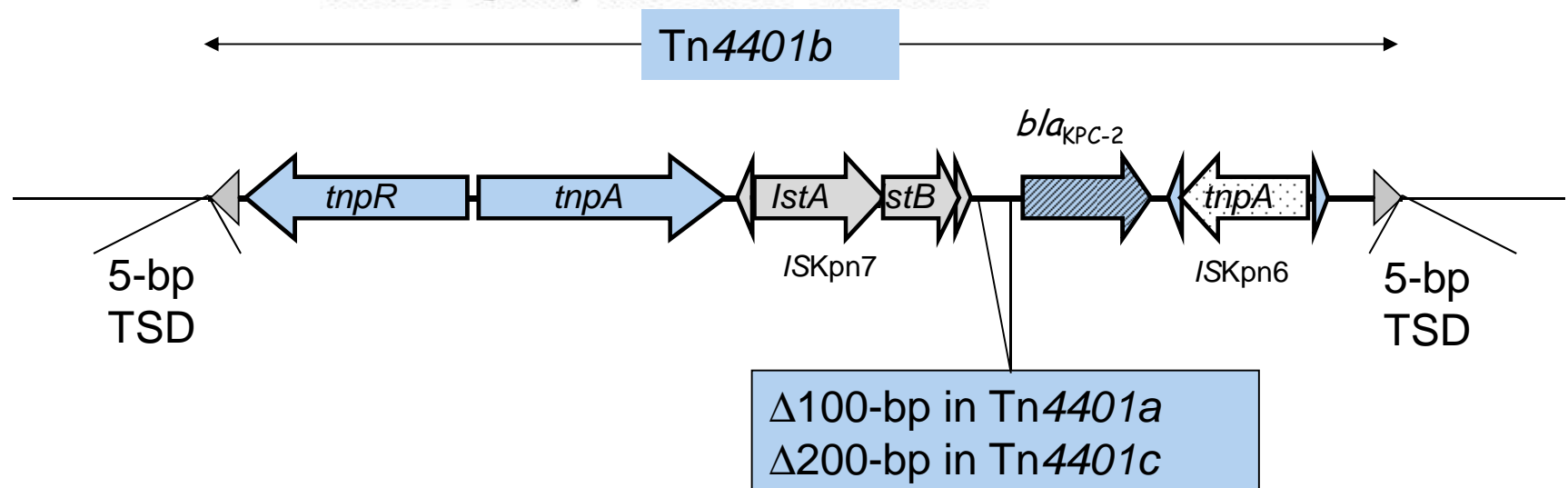
## Tn4401

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 $\beta$ -Lactamase $bla_{KPC}$ Gene<sup>∇</sup>

Thierry Naas,<sup>1†\*</sup> Gaëlle Cuzon,<sup>1†</sup> Maria-Virginia Villegas,<sup>2</sup> Marie-Frédérique Lartigue,<sup>1</sup>  
John P. Quinn,<sup>3</sup> and Patrice Nordmann<sup>1</sup>



**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

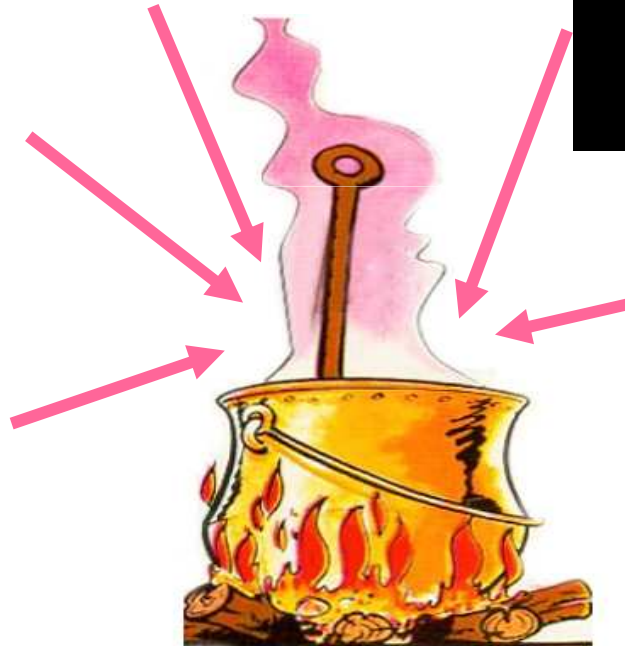
**Insertion Sequences**  
**Role in expression**  
(Naas AAC 2012)

**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**  
 **$\beta$ -lactamase with specific Hydrolytic properties**  
(Naas AAC 2005)



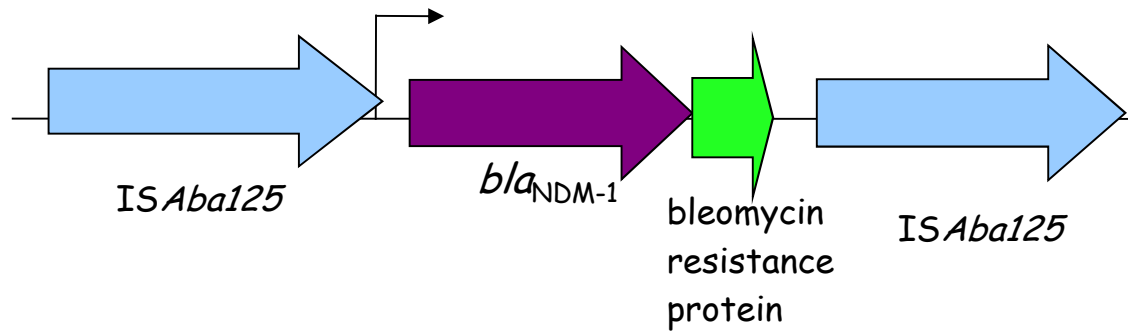
Hydrolyse de toutes les  $\beta$ -lactamines

Diffusion explosive

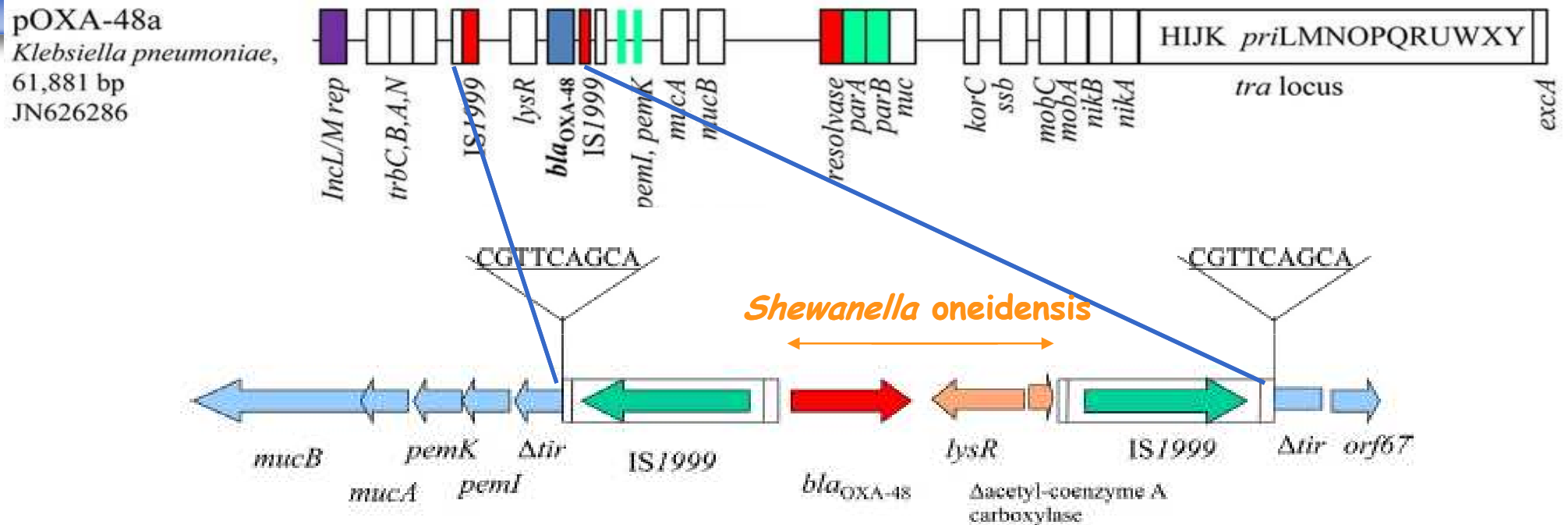
difficulté de détection



# 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



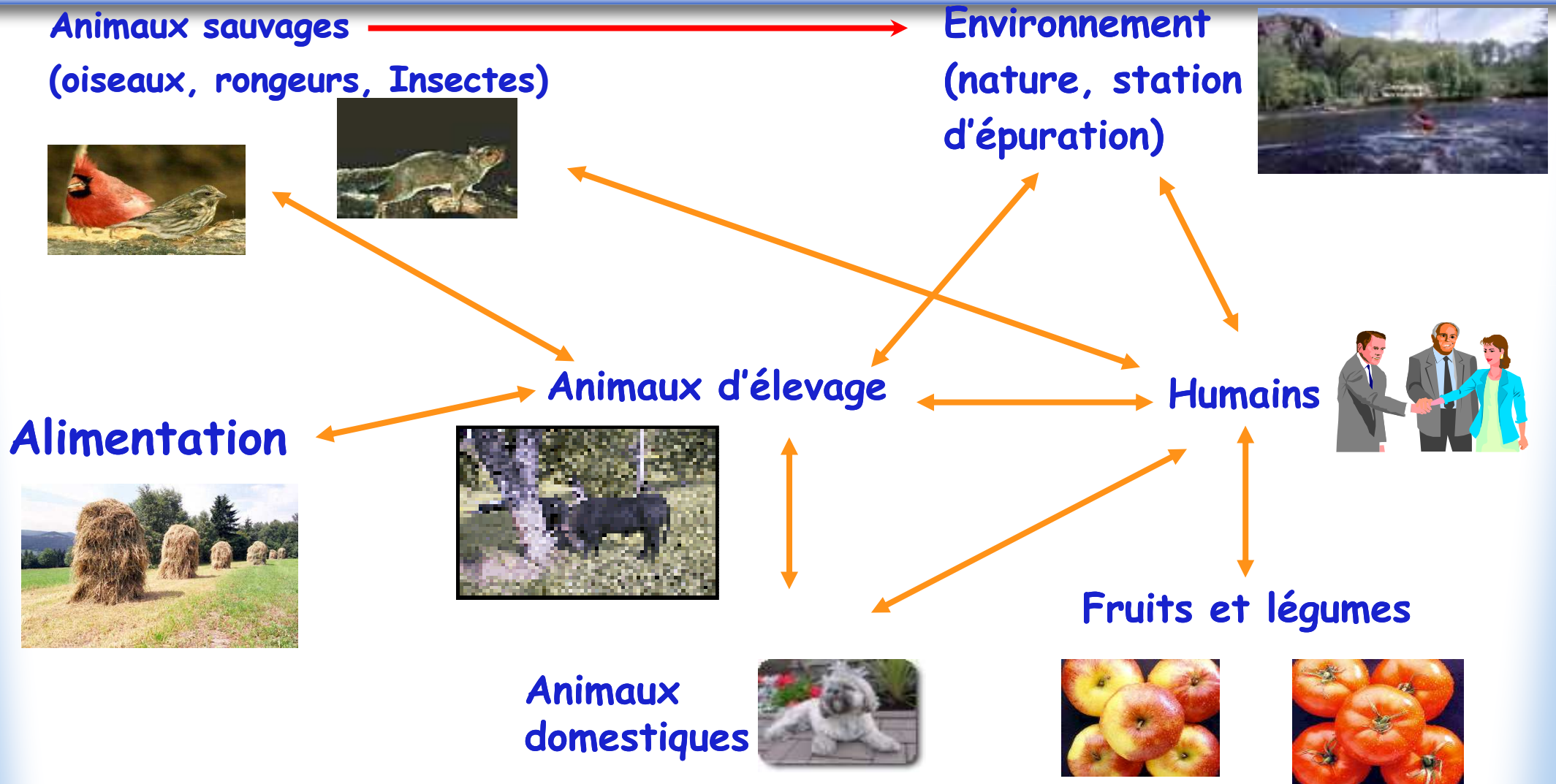
Aubert, Naas et al. J Bac, 2006

- Faible fréquence de transposition **MAIS**
- Haute fréquence de conjugaisons rates ( $3.3 \times 10^{-3}$ )
- => 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 $\beta$ -lactamase-producing and AmpC $\beta$ -lactamase-producing bacteria among Danish army recruits

A. M. Hammerum<sup>1</sup>, C. H. Lester<sup>1</sup>, L. Jakobsen<sup>1</sup>, L. J. Porsbo<sup>2</sup>

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 $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine<sup>1-3\*</sup>, Coraline Gruson<sup>3</sup>, Suzanne Bialek-Davenet<sup>1-3</sup>, Xavier Bertrand<sup>4</sup>, Frédérique Thomas-Jean<sup>5</sup>, Frédéric Bert<sup>1</sup>, Mati Moyat<sup>1</sup>, Elodie Meiller<sup>1</sup>, Estelle Marcon<sup>1</sup>, Nicolas Danchin<sup>5</sup>, Latifa Noussair<sup>1</sup>, Richard Moreau<sup>3</sup> and Véronique Leflon-Guibout<sup>1</sup>

*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 $\beta$ -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers<sup>∇</sup>

Thomas Tängdén,<sup>1\*</sup> Otto Cars,<sup>1</sup> Åsa Melhus,<sup>2†</sup> and Elisabeth Löwdin<sup>1†</sup>

Sections of Infectious Diseases<sup>1</sup> and Clinical Bacteriology,<sup>2</sup> Department of

Received 15 February 2010/Returned for modification

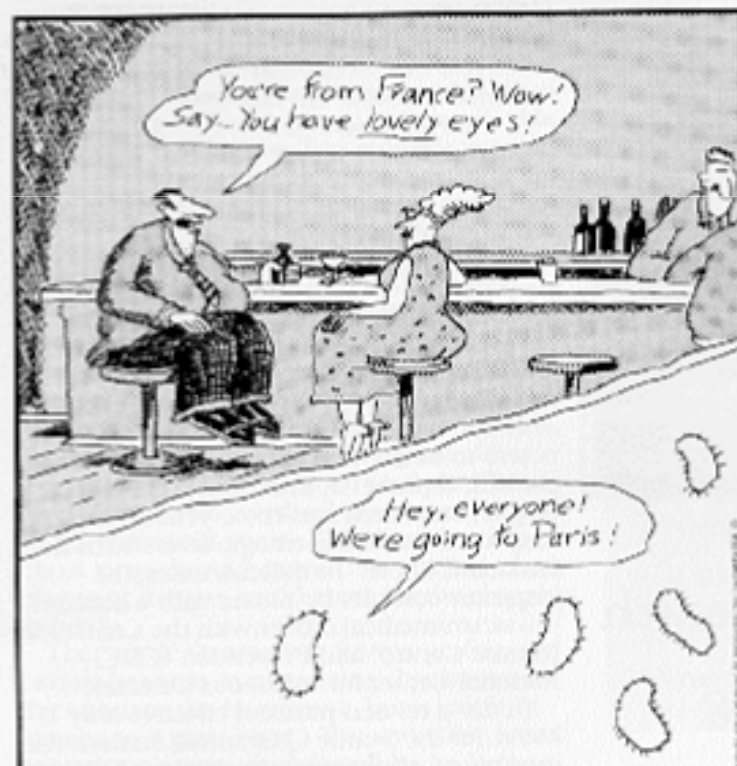
TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return<sup>a</sup>

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)

<sup>a</sup> 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

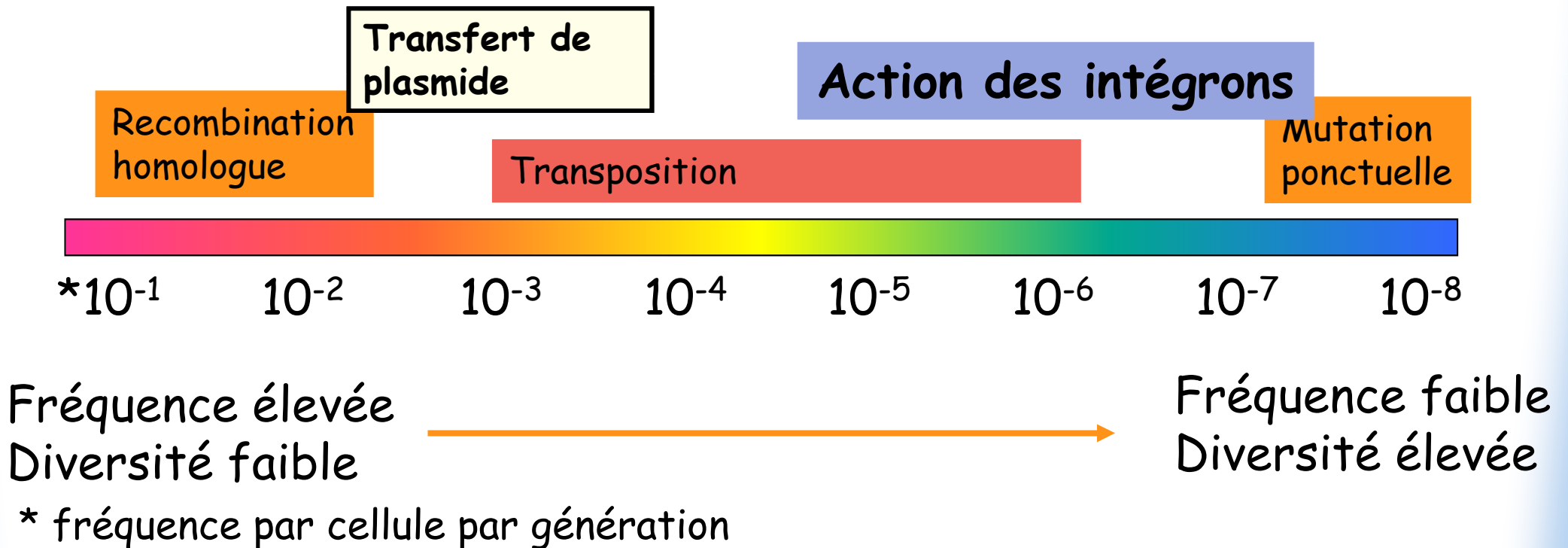


25% sont revenus avec un souvenir

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

# STRAIN OF 2012

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)





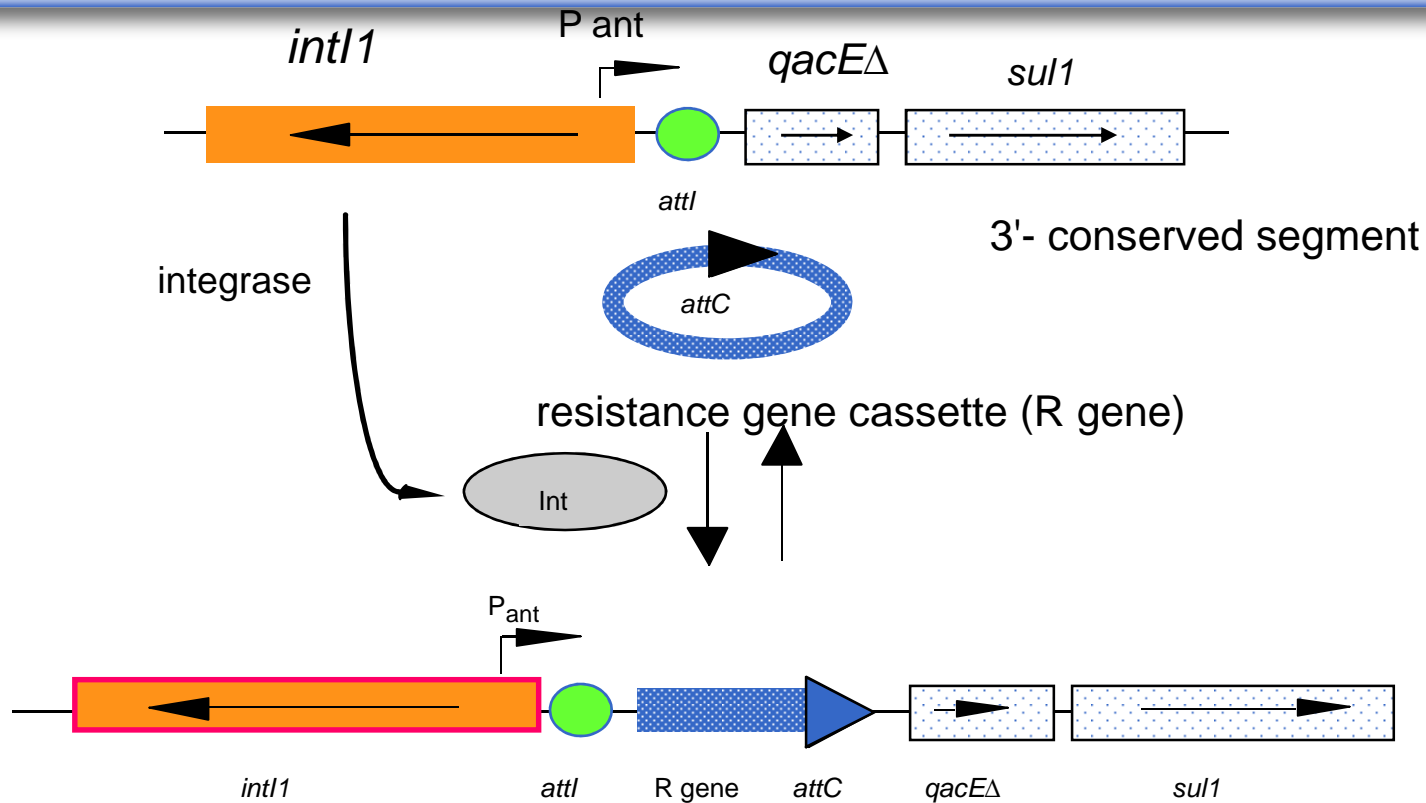
# La trousse à outil des bactéries

Class of pieces	Genes and sequences		Function
<b>Operative</b>	Resistance genes	<i>mecA</i>	PBP2a (methicillin resistance in <i>S aureus</i> )
	Regulatory genes	<i>mecR</i>	<i>mecA</i> regulation expression
<b>Translocative</b>	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 (?)
<b>Dispersive</b>	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

