

Risque émergent *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2

Karine Faure

Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances,
CHRU Lille
Laboratoire Régional de Recherche en Pathologie Infectieuse,
EA 2689, Faculté de Médecine de Lille

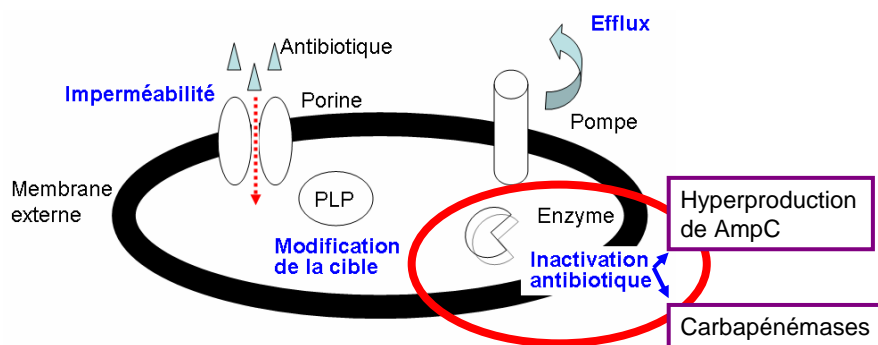
VIM-2 introduction

Béta-lactamase

Inactive les béta-lactamines par hydrolyse du cycle β -lactame
(structure de base retrouvée dans tous les groupes de β -lactamines)

Carbapénémase

Hydrolyse les carbapénèmes



VIM-2 classification

- Plusieurs classes de carbapénémases (classification de Ambler, 1980)
 - Classes A, C, D: type sérine dans le site actif
 - **Classe B: métallo-enzyme**: site catalytique = nécessité de cations divalent (Zn^{2+}) comme cofacteur
- Plusieurs groupes de carbapénémases (classification de Bush-Jacoby-Mederios)
 - **Groupe 3: métallo-enzymes**
 - Sous-groupes en fonction de l'hydrolyse de l'imipénème et des autres β -lactamines mais toutes inhibées par EDTA: 3a – 3b – 3c
- Classification au niveau moléculaire
 - **VIM en classe B1**

VIM-2 génétique

- Métallo- β -lactamases (MBL)
 - Chromosomiques
 - **Gènes transférables**
- VIM: **cassette** dans les **intégrons** de classe 1 (\pm classe 3)
- Cassette = petite portion d'ADN circulaire comprenant 1 seul gène et 1 site de recombinaison
- **Particularité des bla_{VIM} en Europe**: site de recombinaison tronqué \Rightarrow favorise la fusion \Rightarrow gène $aacA4$ = résistance aminoglycosides (amikacine)
- Mobilité des cassettes: d'un intégron à un autre
 - Nécessité d'autres éléments génétiques (plasmides, transposons) pour passer d'un organisme à un autre**

VIM-2 biochimie

- MBL: caractéristiques communes (site actif, architecture)
- VIM en général
 - Multi-résistance aux β -lactamines dont imipénème sauf aztréonam
 - EDTA: synergie avec les β -lactamines par chélation des ions Zn^{2+} nécessaire à l'activité enzymatique des MBL
- **Habilité à hydrolyser les β -lactamines très variable**
 - Liaison aux β -lactamines: VIM-2 > VIM-1
 - Hydrolyse des β -lactamines: VIM-1 > VIM-2
 - Sauf imipénème VIM-1 = VIM-2

VIM-2 historique

- VIM-1: Vérone, Italie 1997, *P. aeruginosa* \Leftrightarrow Veronese IMipenemase
- VIM-2: Marseille, 1996, *P. aeruginosa*, hémoculture d'un patient neutropénique
 bla_{VIM-2} = seul gène de résistance dans l'intégron
- 2 autres souches de *P. aeruginosa* avec le gène bla_{VIM-2} isolées à Paris: intégrons différents et cassette de résistance aux aminoglycosides

- Etude épidémiologique rétrospective à Marseille 1995 – 1999
 - 10 autres souches isolées de patients hospitalisés dans des unités différentes
 - Identité génétique mais intégron de taille et structure variable
- Souches *P. aeruginosa* VIM-2 positives en Europe, Asie, Amérique souvent impliquées dans des infections sévères (bactériémies, pneumonies)
 - VIM-2 = MBL dominante en Europe
- Autres BGN: Propagation de *P. aeruginosa* aux entérobactéries probables en milieu de soins
- Autres variants VIM

VIM-type MBL	Host	Origin	Integron present
VIM-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Italy	+
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Italy	+
	<i>Pseudomonas putida</i>	Italy	+
	<i>Escherichia coli</i>	Greece	+
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	France	+
VIM-2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Greece	+
		Italy	+
		Japan	+
		Korea	+
		Portugal	+
		Spain	?
		Croatia	+
		Poland	+
		Chile	+
		Venezuela	+
		Argentina	?
		USA	+
		Korea	+
		Korea	+
		Korea	+
		Korea	?
		Japan	+
		Chile	+
		Taiwan	?
	Korea	+	
	Japan	+	
	Taiwan	?	
VIM-3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Taiwan	?
VIM-4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Greece	+
		Sweden	?
		Poland	+
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Italy	?
VIM-5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Italy	?
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Turkey	+
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Turkey	+
VIM-6	<i>Pseudomonas putida</i>	Singapore	?
VIM-7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USA	+
VIM-8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Columbia	?
VIM-9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	United Kingdom	?
VIM-10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	United Kingdom	?
VIM-11a	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Argentina	?
VIM-11b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Italy	?

Walsh,
Clin Microbiol Rev,
2005

- bla_{VIM-2}
 - Probablement le 1^{er} gène bla_{VIM}
 - Cas index probable au Portugal en 1995
 - Apparition dans 18 pays sur 5 continents
 - bla_{VIM} associé aux intégrons inclus dans des transposons puis plasmides ⇒ élément génétique hautement mobile
 - Programme de surveillance +++

Rapport EARSS 2005

Resistance pattern	Average (%)
Single resistance (to indicated drug classes)	
Piperacillin +/- tazobactam	1.0
Ceftazidime	1.6
Carbapenems	4.0
Fluoroquinolones	3.9
Aminoglycosides	1.7
Resistance to two classes of antimicrobial drugs	
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime	0.8
Piperacillin +/- tazobactam + carbapenems	0.3
Piperacillin +/- tazobactam + fluoroquinolones	0.2
Piperacillin +/- tazobactam + aminoglycosides	0.6
Ceftazidime + carbapenems	0.1
Ceftazidime + fluoroquinolones	0.3
Ceftazidime + aminoglycosides	0.1
Carbapenems + fluoroquinolones	0.9
Carbapenems + aminoglycosides	0.5
Fluoroquinolones + aminoglycosides	2.1

Resistance to three classes of antimicrobial drugs	
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + carbapenems	1.4
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + fluoroquinolones	0.6
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + aminoglycosides	0.2
Piperacillin +/- tazobactam + fluoroquinolones + aminoglycosides	1.5
Piperacillin +/- tazobactam + carbapenems + fluoroquinolones	0.1
Piperacillin +/- tazobactam + carbapenems + aminoglycosides	0.3
Ceftazidime + carbapenems + fluoroquinolones	0.0
Ceftazidime + carbapenems + aminoglycosides	0.0
Ceftazidime + fluoroquinolones + aminoglycosides	0.5
Carbapenems + fluoroquinolones + aminoglycosides	1.2
Resistance to four or more classes of antimicrobial drugs	
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + carbapenems + fluoroquinolones	0.8
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + carbapenems + aminoglycosides	0.7
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + fluoroquinolones + aminoglycosides	1.3
Piperacillin +/- tazobactam + carbapenems + fluoroquinolones + aminoglycosides	2.1
ceftazidime + carbapenems + fluoroquinolones + aminoglycosides	1.0
Piperacillin +/- tazobactam + ceftazidime + carbapenems + fluoroquinolones + aminoglycosides	7.4

Problèmes thérapeutiques

- Association à des infections sévères

β -lactamines = classe d'antibiotiques essentielle

- MBL = hydrolyse carbapénèmes
- Pas ou peu d'études cliniques autorisant consensus sur le traitement de ces souches multi-résistantes

Espoir sur les inhibiteurs ?

- Inhibiteur de bêta-lactamases:
 - Devient le substrat de l'enzyme
 - Faiblement actif sur les MBL
 - Variations dans le site actif
 - Liaison faible
 - Site actif similaire à certaines enzymes humaines

Dissémination de *P. aeruginosa* VIM-2 en Belgique

- 8 hôpitaux région de Bruxelles
- 127 souches carbapénème R
- 86 souches MBL type VIM-2 (sauf 2 cas sporadique)
- 72/86 patients colonisés/infectés admis en USI
- Association de résistance fréquente sauf pour pipé/tazo et genta
- 100% des souches colistine S

Conclusion

- MBL identifiées pour des microorganismes avec un niveau de résistance déjà élevé
- Autres gènes de résistance associés
- Gènes transférables et diffusion déjà observée
- Pas d'inhibiteurs de MBL
- Association à des infections sévères

Walsh TR, Clin Microbiol Rev 2005
Fritsche TR, CID 2005 (SENTRY)
Deplano A, Eurosurveillance