

# La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes

Marie-Hélène NICOLAS-CHANOINE & Jérôme ROBERT  
(Beaujon, APHP, Clichy & Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris)

Session ONERBA

*La résistance aux carbapénèmes  
chez les bacilles à Gram négatif*



# Conflits d'intérêt

**Aucun conflit à déclarer pour les 2 auteurs / au sujet traité**

# Contexte

## ➤ Les bactéries multirésistantes émergentes

➤ Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)

➤ Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERV)

⇒ **risque de dissémination dans la communauté**

➤ *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*  
producteurs de carbapénémase

⇒ peu de risque de dissémination dans la communauté

⇒ risque d'épidémies hospitalières (*A. baumannii*)

⇒ **EMERGENTES = pas encore bien installées**

➤ => **Il faut que cette situation ne s'aggrave pas**

# Contexte

## ➤ Les bactéries multirésistantes émergentes

### ➤ **Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)**

➤ Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERV)

⇒ risque de dissémination dans la communauté

➤ *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*  
producteurs de carbapénémase

⇒ peu de risque de dissémination dans la communauté

⇒ risque d'épidémies hospitalières (*A. baumannii*)

⇒ **EMERGENTES = pas encore bien installées**

➤ => Il faut que cette situation ne s'aggrave pas

# Les principales carbapénémases

Classification	Enzyme	Espèces courantes
Classe A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Entérobactéries <i>(rare P. aeruginosa)</i>
Classe B (métillo beta- lactamase)	IMP, VIM, GIM, SPM, NDM	<i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries <i>Acinetobacter</i>
Classe D	OXA	<i>Acinetobacter</i> Entérobactéries

KPC = *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase, VIM = Verona IMipenase  
 GES = Guyana Extended Spectrum beta lactamase

# Espèces d'entérobactéries impliquées dans les 152 épisodes "EPC" signalés en France

	Nombre d'épisodes	
	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	59
<i>Escherichia coli</i>	37	22
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	12
<i>Citrobacter freundii</i>	4	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	<1
<i>Providencia stuartii</i>	1	<1
<i>Klebsiella oxycata</i>	1	<1
<b>Total</b>	<b>170*</b>	<b>100</b>

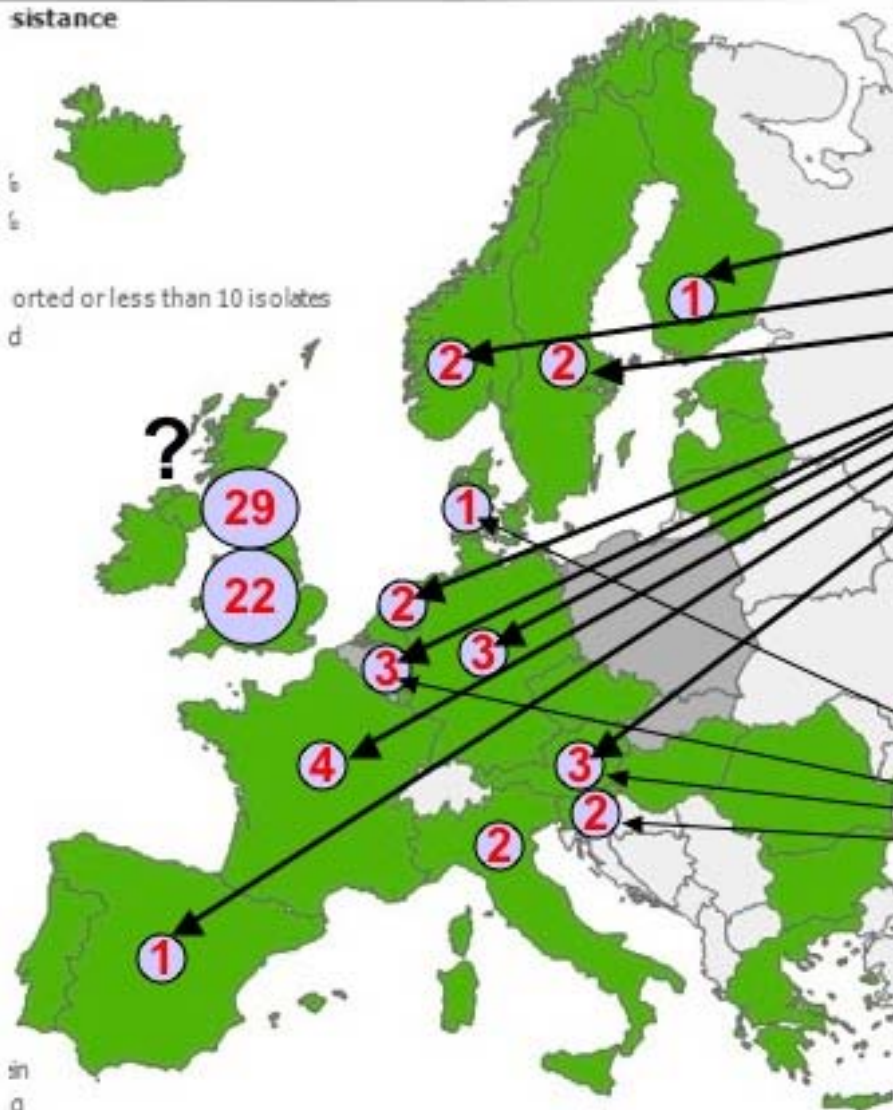
\* 2 ou 3 entérobactéries avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 14 épisodes

# Mécanismes de résistance identifiés dans les 152 épisodes "EPC" signalés en France

Mécanisme de résistance	Nombre d'épisodes		Classe
	N	%	
OXA-48	88	57	D
KPC	33	21	A
NDM-1 et NDM (sans précision)	18	12	B
VIM	13	8	B
IMP	1	<1	
IMI	1	<1	
OXA-181	1	<1	
<b>Total</b>	<b>155*</b>	<b>100</b>	

\* 2 mécanismes de résistance associés dans 3 épisodes

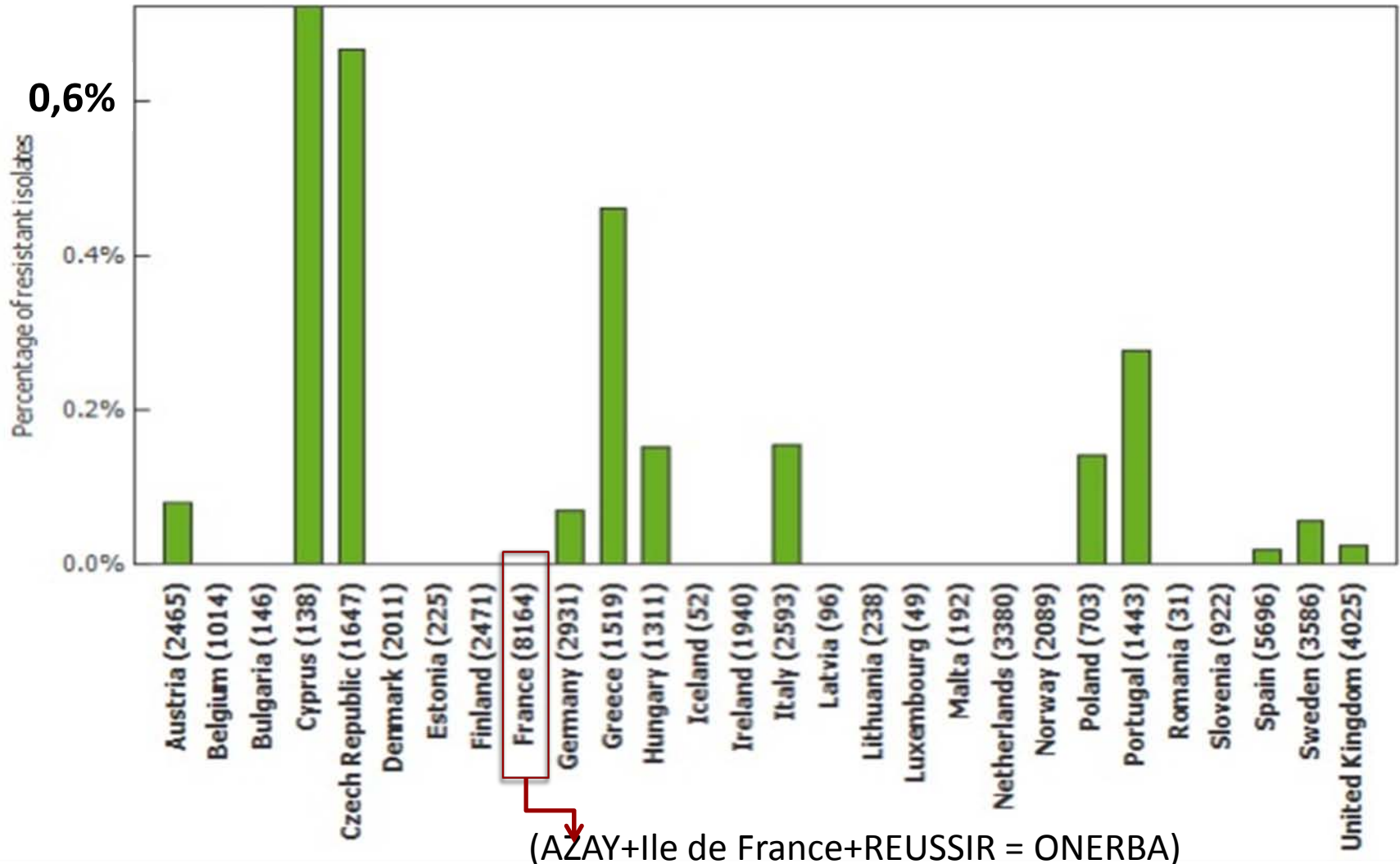
# Entérobactéries productrices de NDM (New Delhi metallo-B-lactamase)



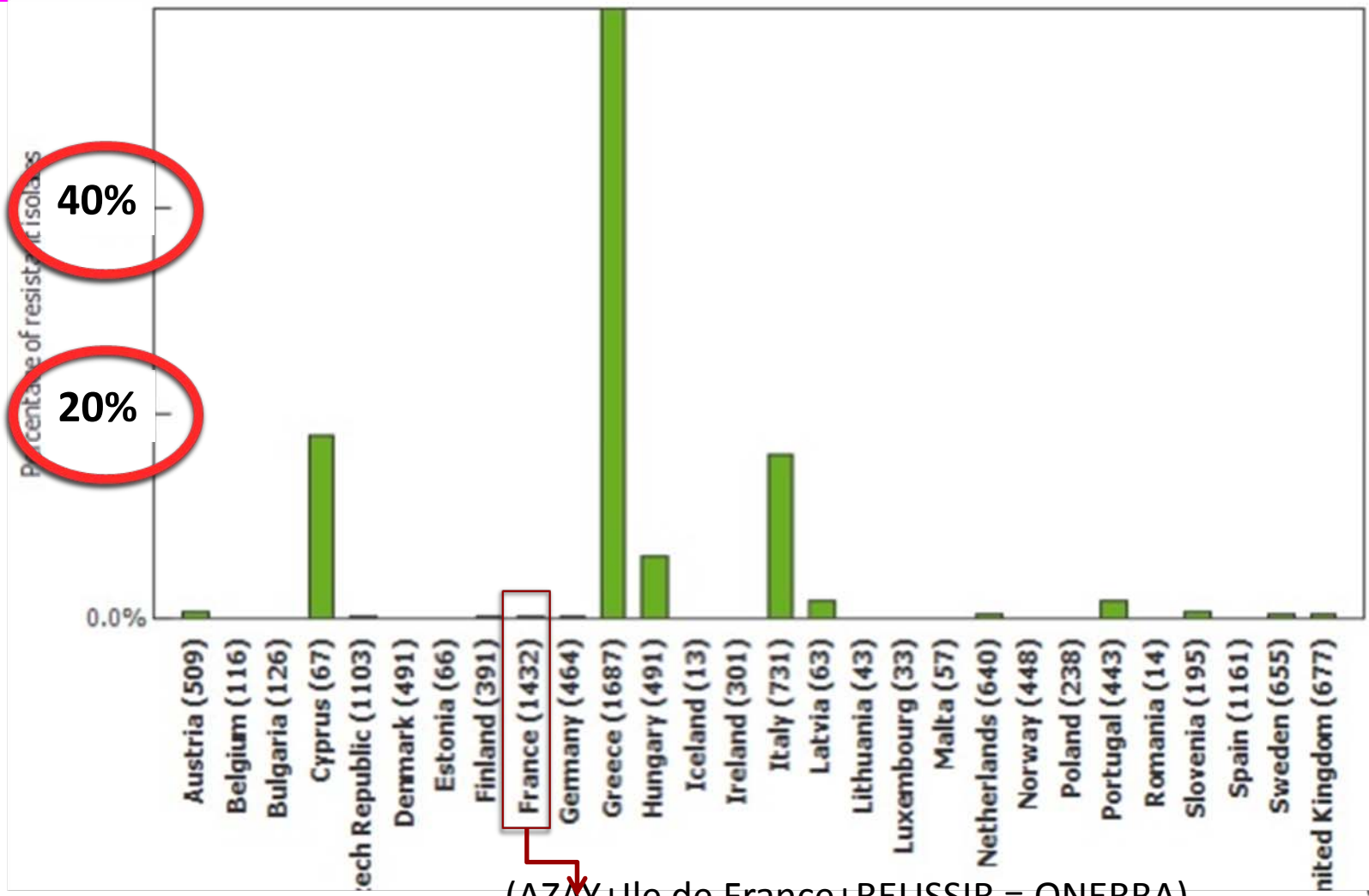
⊗  
Nombre de cas  
(fin 07/2010)



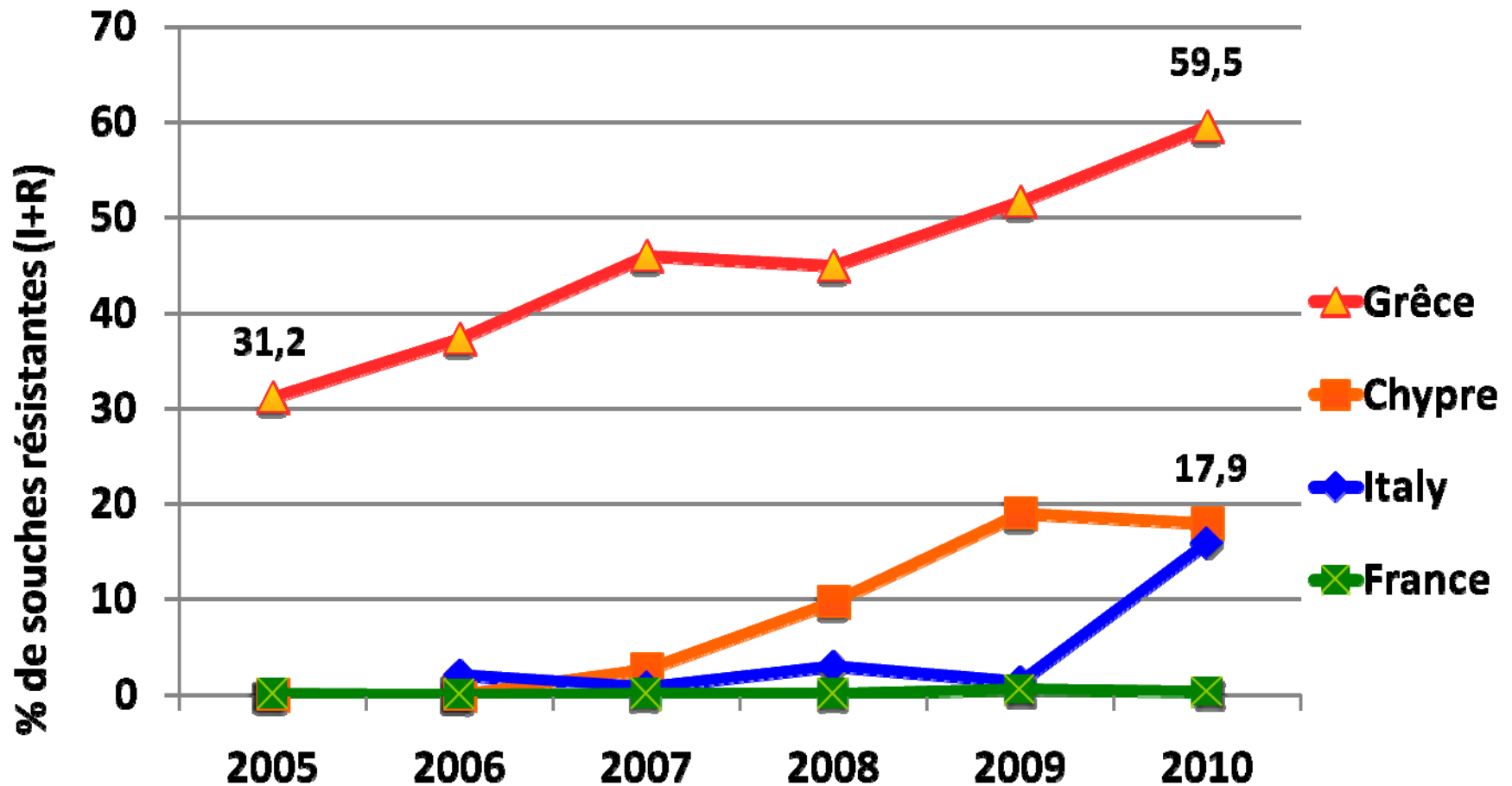
# Résistance de *E. coli* aux carbapénèmes en Europe en 2010 – EARS-net



# Résistance de *K. pneumoniae* aux carbapénèmes en Europe en 2010 – EARS-net



# Evolution de la résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* EARS-net



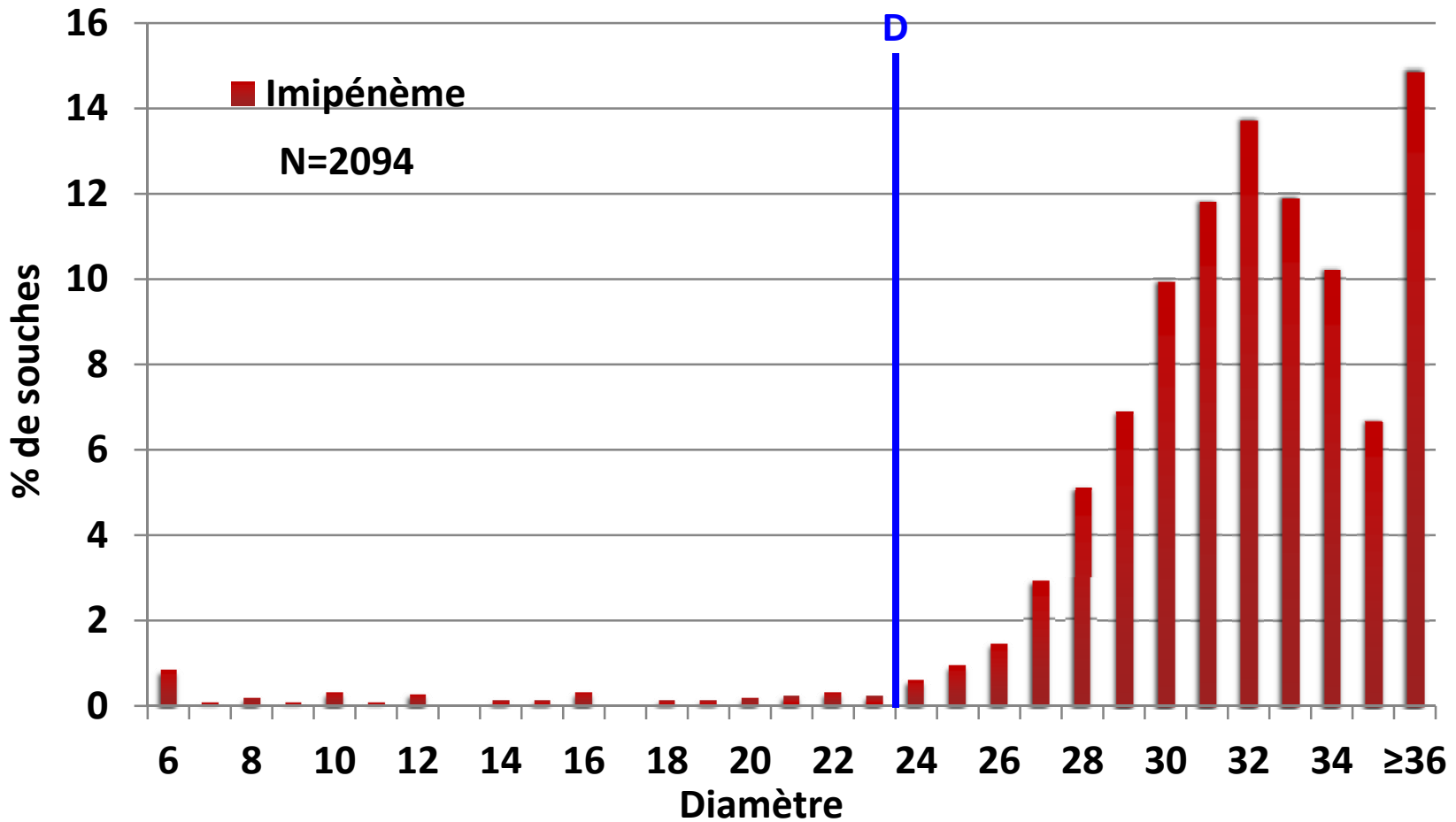
# Résistance à l'imipénème chez les Eb

## Données des réseaux de l'ONERBA

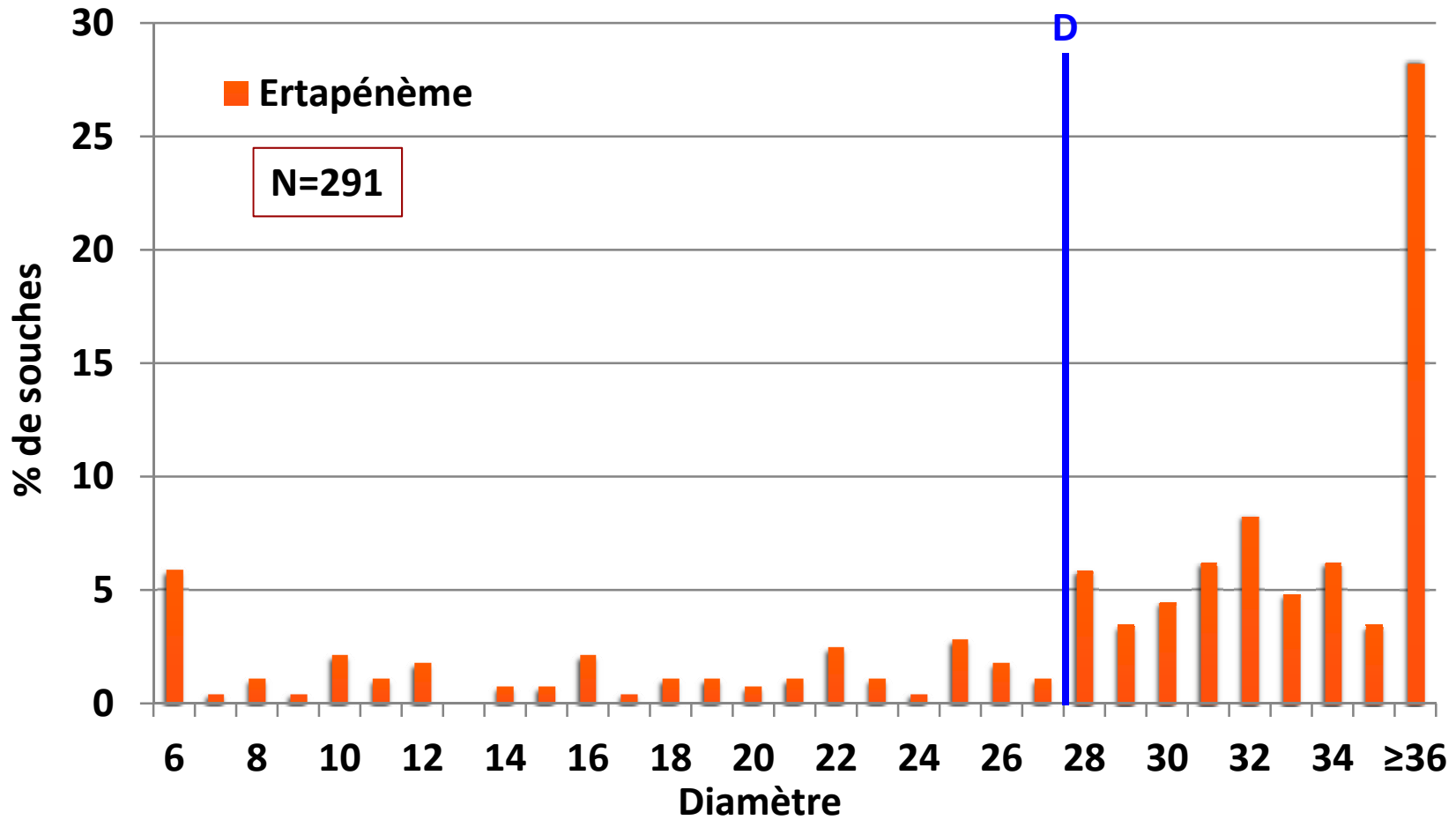
Espèce	N souches	% I	% R
<i>E. coli</i>	25992	<0,1	<0,1
<i>K. pneumoniae</i>	3067	<0,1	0
<i>K. oxytoca</i>	1185	0	0
<i>E. cloacae</i>	2271	0,3	0,2
<i>E. aerogenes</i>	871	0,2	0,2
<i>C. freundii</i>	526	0,4	0,2
<i>M. morgani</i>	882	9,0	0,1
<i>P. mirabilis</i>	1828	0,7	0,4
<i>P. vulgaris</i>	320	10,2	3,0
<i>S. marcescens</i>	577	0,2	0,2

Réseau REUSSIR – 2010 - Tous prélèvements

# Diamètre d'inhibition de l'imipénème *K. pneumoniae*

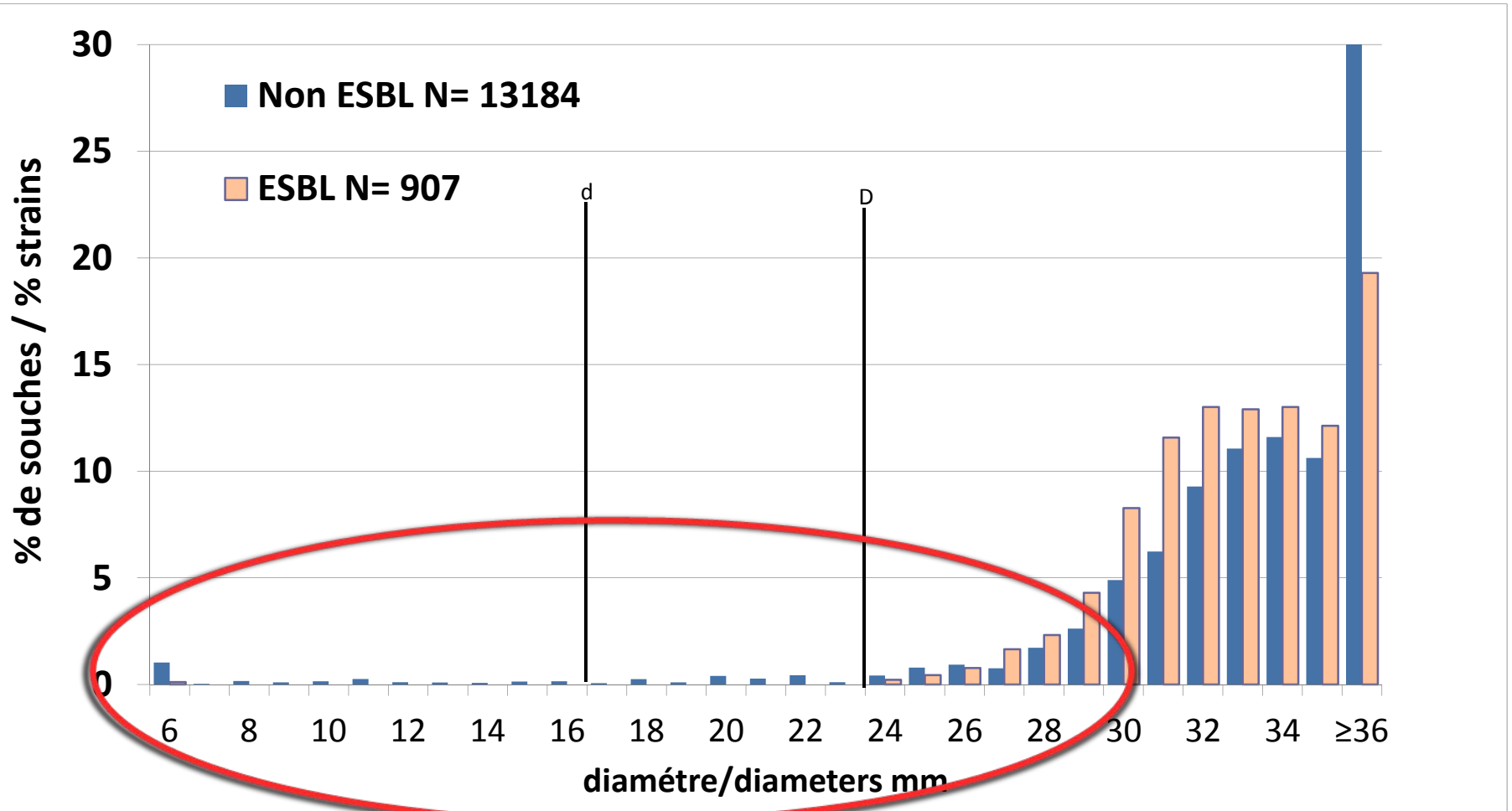


# Diamètre d'inhibition de l'ertapénème *K. pneumoniae*



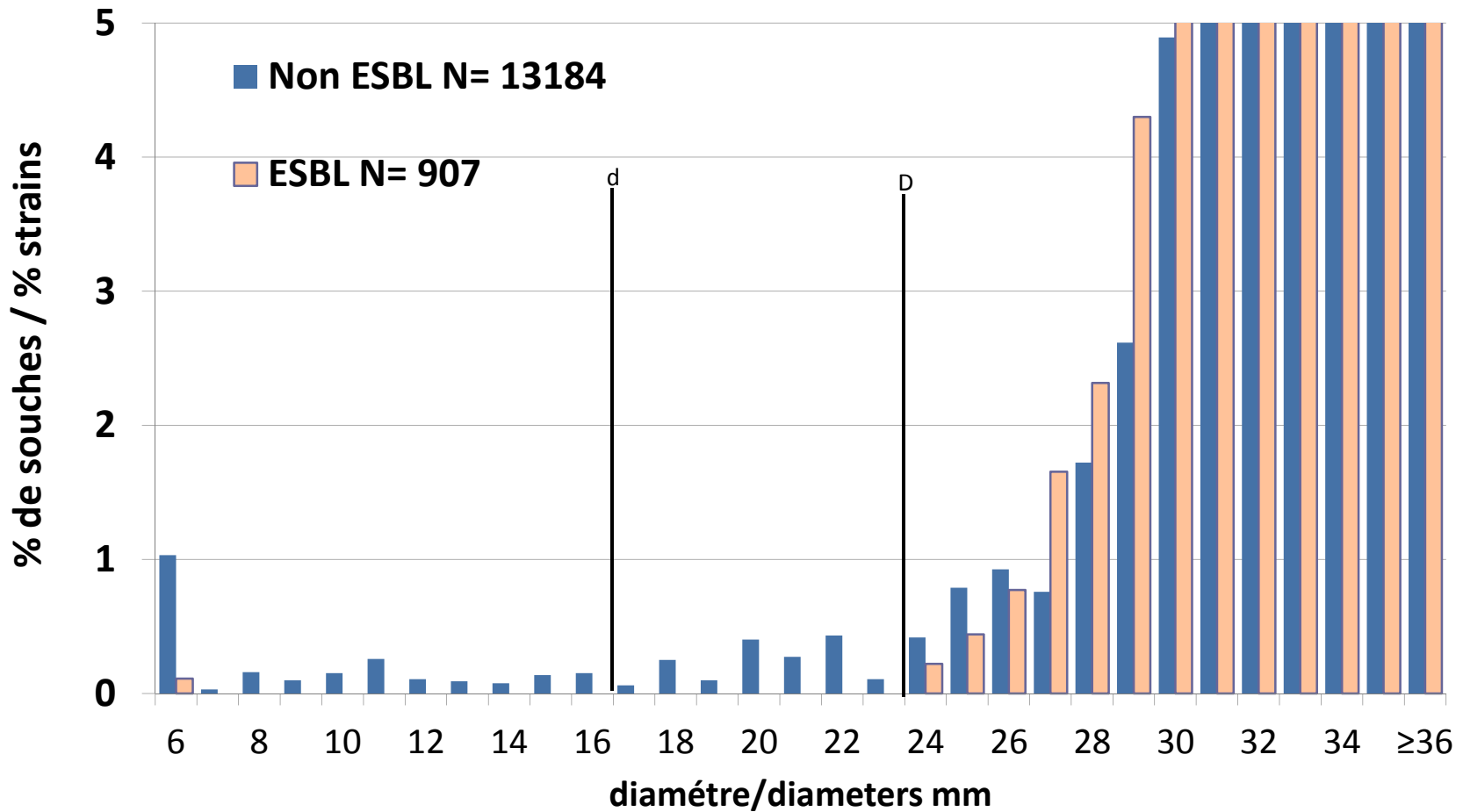
**Réseau REUSSIR**

# Diamètre d'inhibition de l'imipénème *E. coli* BLSE / *E. coli* non BLSE



Réseau REUSSIR

# Diamètre d'inhibition de l'imipénème *E. coli* BLSE / *E. coli* non BLSE





# MAIS ...

## Le problème de la Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

### ➤ Carbapénémase

### ➤ Association de 2 mécanismes de résistance **SANS** production de carbapénémase

➤ Production d'AmpC ou de BLSE

➤ Diminution d'imperméabilité (altération des porines ou efflux)

➤ *Enterobacter* +++, *K. pneumoniae*  
(AAC 1991:1174      Lancet 1997:783)

# Enquête trans-réseaux 2011- 2012



**Travail commun des réseaux fédérés au sein de  
l'ONERBA**

# Enquête trans-réseaux 2011-2012

## Objectifs

- **Quantifier** le nombre et la proportion de souches d'entérobactéries non sensibles à un carbapénème
- **Caractériser les mécanismes** conduisant à la résistance à au moins un carbapénème
  - carbapénémases (classe A, B ou D)
  - Autres (association de divers mécanismes)
- Déterminer la **sensibilité et la spécificité des tests phénotypiques commercialisés** sensés détecter une carbapénémase

# Enquête trans-réseaux 2011-2012

## Méthode

- Recueil prospectif
- Laboratoires volontaires, contactés par les réseaux de l'ONERBA
- Toutes les souches d'entérobactéries « non-S » à 1 carbapénème
  - **Ertapénème (ERT)**: CMI > 0,5 mg/l
  - **Imipénème (IMI)**: dia < 24 mm ou CMI > 2 mg/l
  - **Méropénème (MERO)**: dia < 22mm ou CMI > 2 mg/l
  - **Doripénème (DORI)**: dia < 24 mm ou CMI > 1 mg/l
- Sauf pour *Proteus*, *Morganella* : pas de prise en compte de IMI
- 6 mois (Nov-11 à Avril-12)  
sauf pour *E. cloacae* (4 mois)

# Enquête trans-réseaux 2011-2012

## Participants

### ➤ Réseaux fédérés au sein de l'ONERBA

➤ Hygiénistes du Centre

➤ C-CLIN Paris-Nord

➤ AP-HP

➤ Col BVH

➤ Microbiologistes d'Ile de France

➤ MedQual

➤ Epiville

➤ Nord-Pas de calais

➤ C-CLIN Sud-Ouest

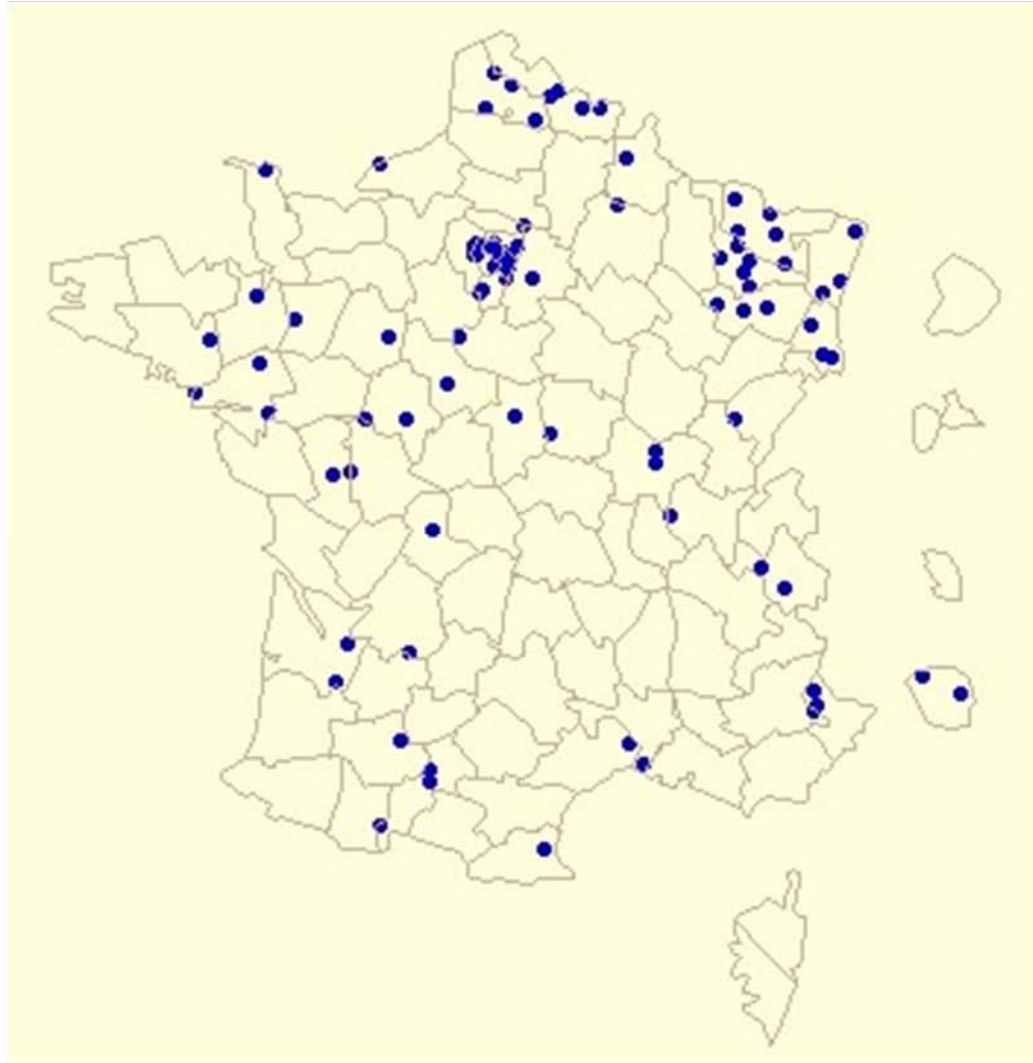
➤ Hôpitaux des Armées

➤ Azay-Résistance

### ➤ Quelques laboratoires non-membres d'un réseau

# Enquête trans-réseaux 2011-2012

## Distribution géographique des participants



**107 laboratoires volontaires**

**Données reçues pour 91**

21 LABM

5 Hôpitaux privés

3 Hôpitaux d'Instruction des Armées

41 Centres Hospitaliers / CHR

21 CHU

# Bilan des souches isolées dans les laboratoires en 4 mois d'enquête

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
<i>P. mirabilis</i>	4 224	0.8	0.2
<i>C. freundii</i>	759	5.8	1.5

(estimation car certaines données sont à confirmer)

# Entérobactéries (I+R) aux carbapénèmes

## Résistances associées

Espèce (n)	% I+R à			
	Cefépime	Gentamicine	Amikacine	F-Quin
<b><i>E. coli</i> (34)</b>	57	41	15	84
<b><i>K. pneumoniae</i> (77)</b>	79	52	43	89
<b><i>E. cloacae</i> (336)</b>	53	44	19	65
<b><i>E. aerogenes</i> (44)</b>	63	12	36	66
<b><i>C. freundii</i> (17)</b>	57	77	29	84

(sur 538 fiches reçues – données déclarées par chaque laboratoire)  
 (toutes les souches n'ont pas été testées pour tous les antibiotiques)



# Quid de la recherche de carbapénémases parmi les 665 souches collectées I ou R à au moins un carbapénème?

**Paramètre**

**Nombre d'isolats (%)**

	Nov 2011-Fev 2012 :	Mars-Avril 2012
Total isolats/ Nbre de centres	596 /63	69 /24
Recherche de Carbapénémase		
Inconnue	2 (0, 3)	-
Aucune	248 (42)	13 (19)
Phénotypique	232 (39)	31 (45)
Génotypique	114 (20)	25 (36)

# Recherche génotypique « en routine » de carbapénémases parmi les 665 souches I ou R à au moins un carbapénème en fonction de l'espèce

Espèce	Nbre d'isolats (%) en fonction de la période (1 : nov- fev; 2: mars-avril)			
		Recherche BM carbase	Carbase +	Type carbase
<i>E. cloacae</i>	375: 375 + 0	2 (0,5)	1 (50) 1/375 (0,25)	1 OXA-48
<i>K. pneumoniae</i>	118 : 80 + 38	49 (41) : 35 (43) + 14 (37)	21 (60) + 2 (14) 22/118 (19)	8 KPC, 2 NDM-1 11 OXA-48, 2 OXA-48
<i>E. aerogenes</i>	58 : 56 + 2	7 (12) : 6 (10) + 1 (50)	0	
<i>E. coli</i>	50 : 34 + 16	15 (30) : 10 (29) + 5 (31)	4 (40) 4/50 (8)	4 OXA-48
<i>C. freundii</i>	27 : 22 + 5	5 ( 18) : 2 (9) + 3 (60)	1 (33) 1/27 (3)	1 KPC
Autres	37 : 33 + 4	9 (24) : 7 (21) + 2 (50)	2 (28) + 1 (50)	2 OXA-48 1 NDM-1

32 carbapénémases : 4,8 % des Entérobactéries collectées avec 20 OXA-48 (63%), 9 KPC (28%) et 3 NDM-1 (9%)

# Génotype et phénotype pour 500 souches

Démarrage de l'analyse bactériologique mi- avril

1<sup>ère</sup> vague sur souches reçues courant mars

Tirage au sort des *E. cloacae*: 101 de la première période

Autres espèces: 185

6 souches témoins x 2

Analyse phénotypique: 298

Analyse génotypique (contenu en  $\beta$ -lactamases)

# Analyse phénotypique

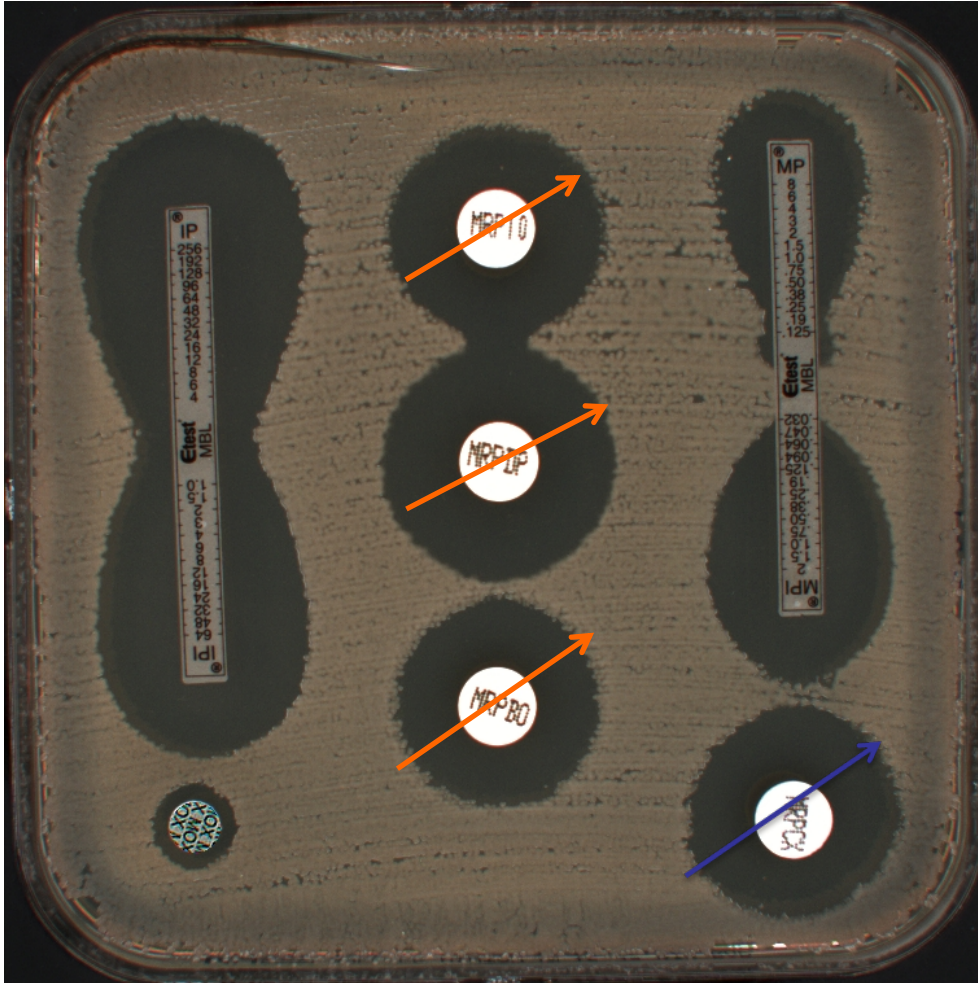
## Inhibiteur des AmpC = cloxacilline



*K. pneumoniae* contrôle, sans et avec cloxacilline : 16 données X 2



# Analyse phénotypique Inhibiteurs de carbapénémases



Métallo-enzyme (NDM1, VIM)  
- EDTA  
- ac dipicolinique

Classe A (KPC)  
- ac. boronique

9 données

Total données (41 + 1/souche x 500) = 21 000

# Résistance aux et CMI des carbapénèmes

- Comparaison des mécanismes et des phénotypes
- Détermination d'un algorithme phénotypique
- ET CMI DES CARBAPENEMES sur les souches de notre quotidien

# Remerciements

➤ **A tous les biologistes participants**

➤ Des réseaux de l'ONERBA

➤ Et d'ailleurs