

Cours Approfondi de Chimiothérapie Infectieuse et Vaccinologie

Épidémiologie de la résistance des bacilles à Gram- et nouveaux mécanismes de résistance

Pr. Laurent DORTET

CNR de la Résistance aux antibiotiques : Enterobacterales productrices de carbapénèmases



PLAN

- 1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)**
- 2. Epidémiologie des ERC en France**
- 3. Stratégie thérapeutique**
 - 3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases**
 - 3.2. Traitement des souches productrices de KPC**
 - 3.3. Traitement des souches productrices de MBL**
 - 3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48**
 - 3.5. Traitement des ERC non-EPC**

PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

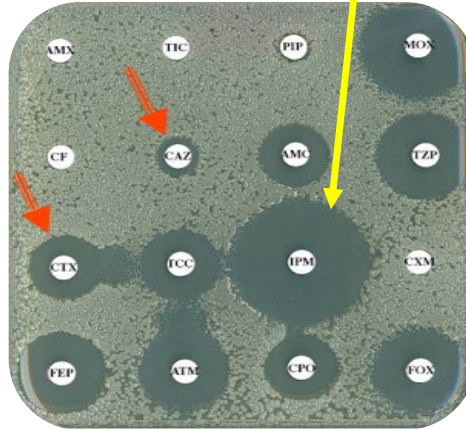
Multi-resistance and therapeutic dead-ends

E. coli our best friend, and our worst ennemi

E. coli
Of our youth

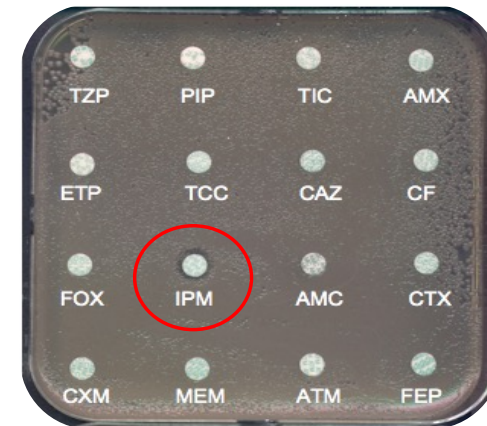


E. coli
of modern times



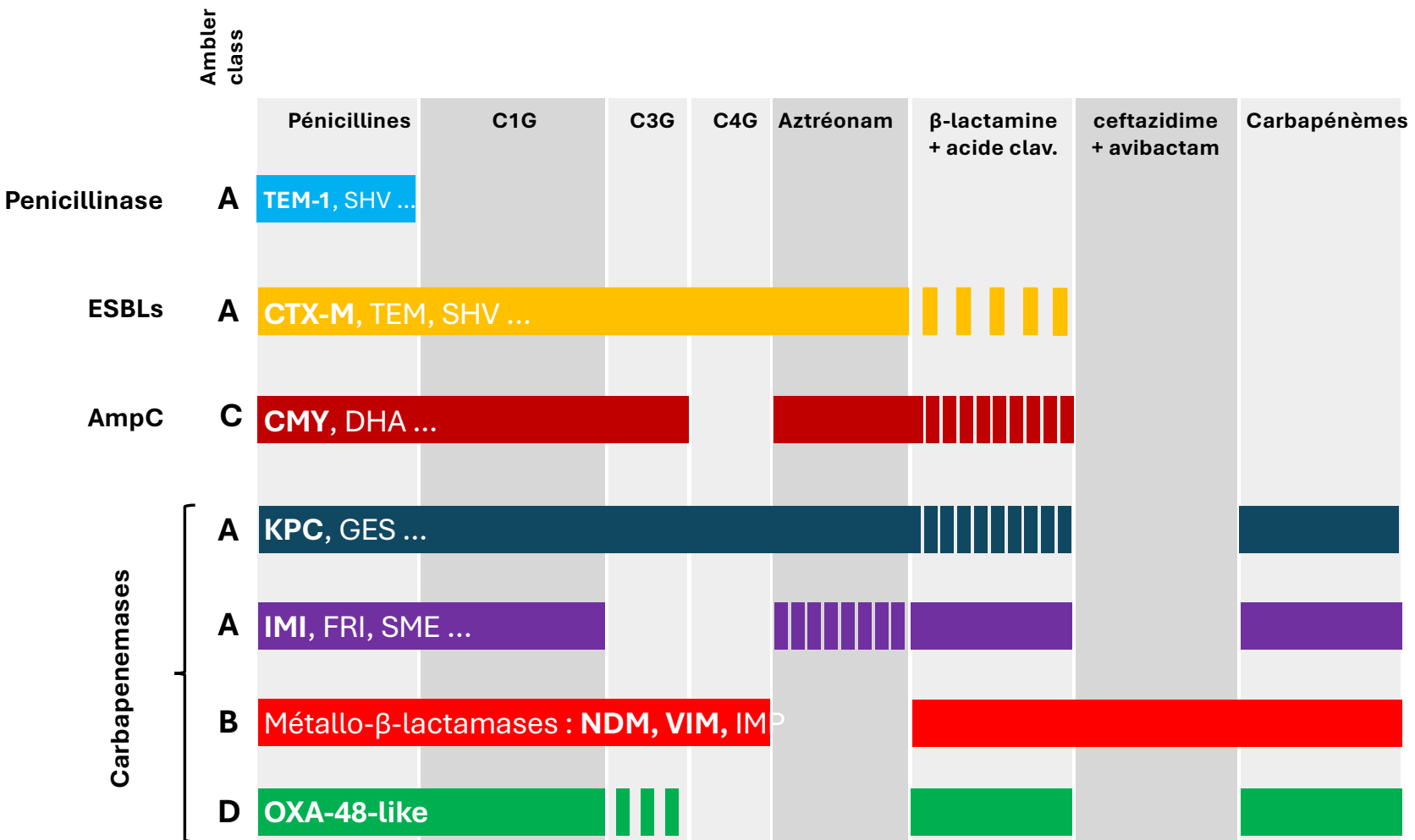
ESBLs

E. coli
of tomorrow



Carbapenemases

β-lactamases in Enterobacterales



Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

1 PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC EPC)

Hydrolyse enzymatique significative des carbapénèmes
(généralement KPC > MBL > OXA-48-like)

2 SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

Hyperproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une BLSE

Très faible hydrolyse des carbapénèmes

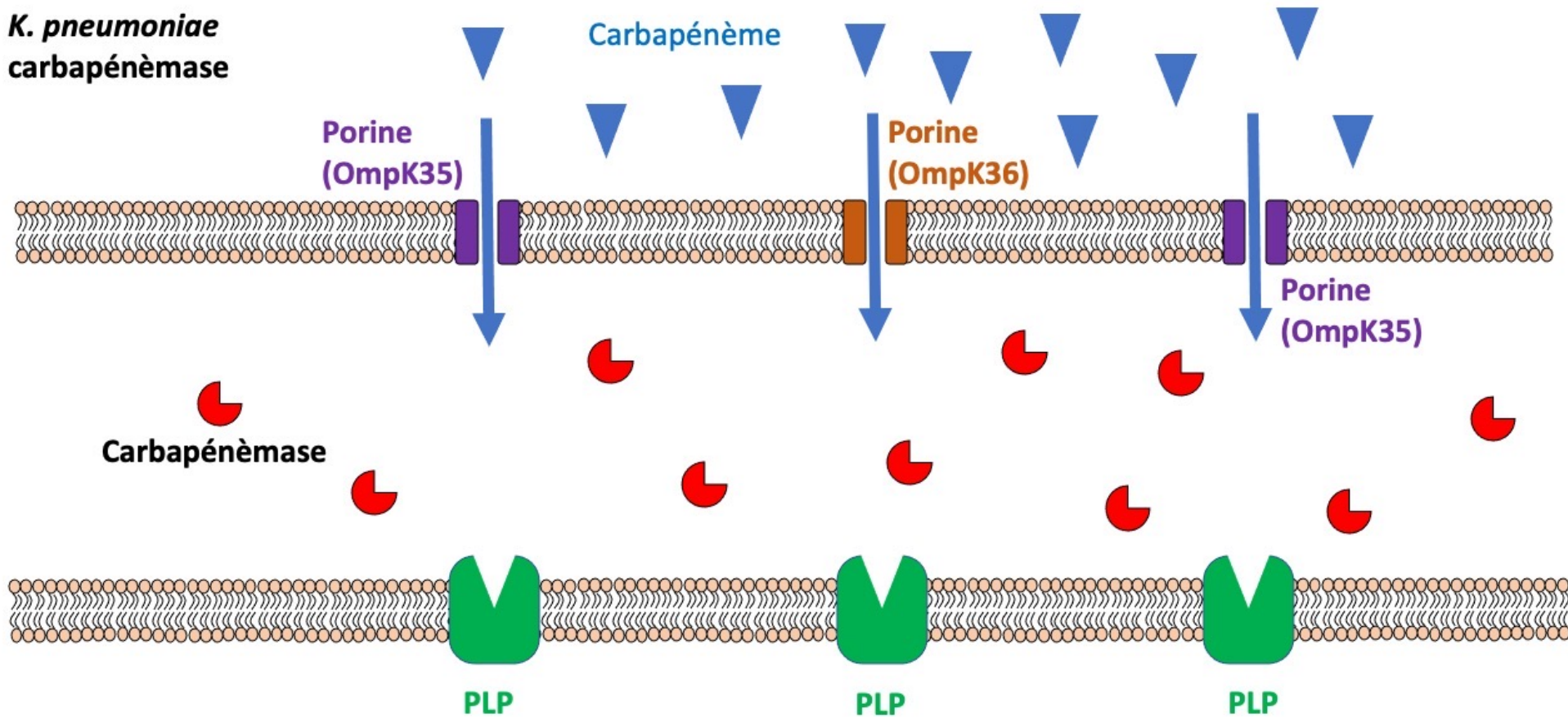
+

Diminution de la perméabilité membranaire

Déficit qualitatif ou quantitatif des porines +/- efflux

1 PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC EPC)

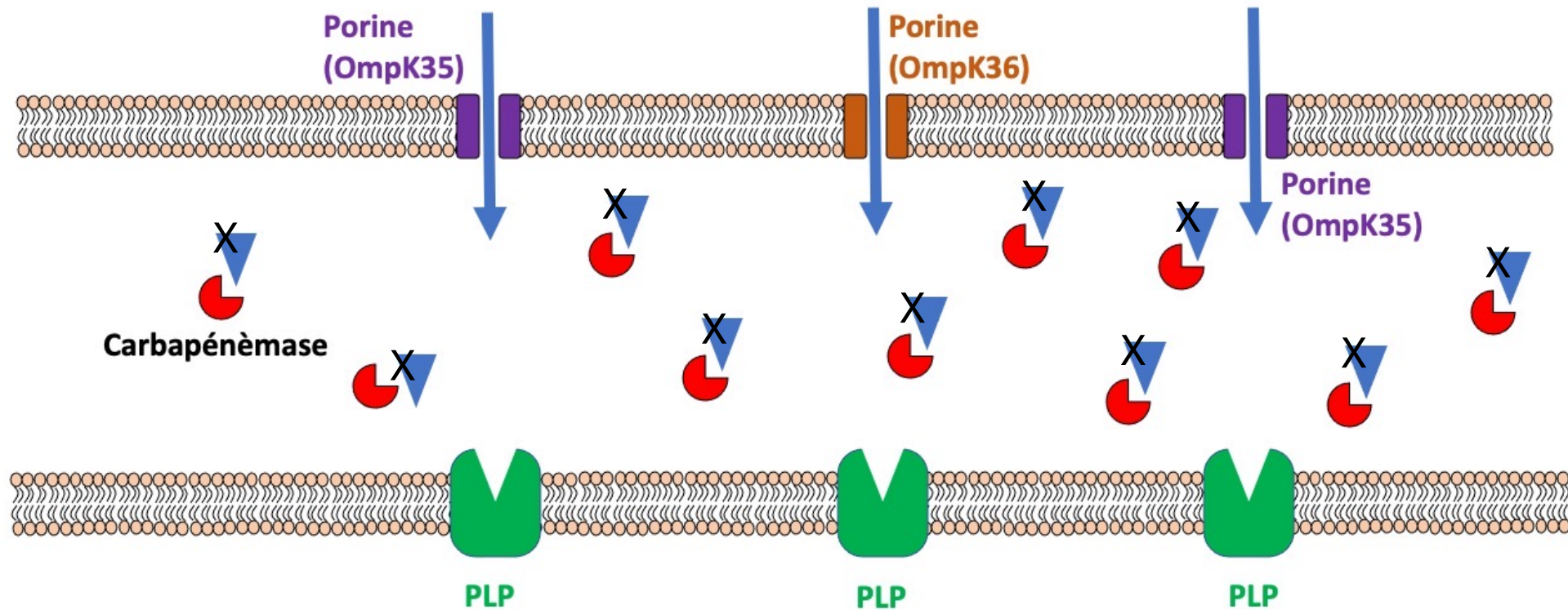
K. pneumoniae
carbapénèmase



1 PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC EPC)

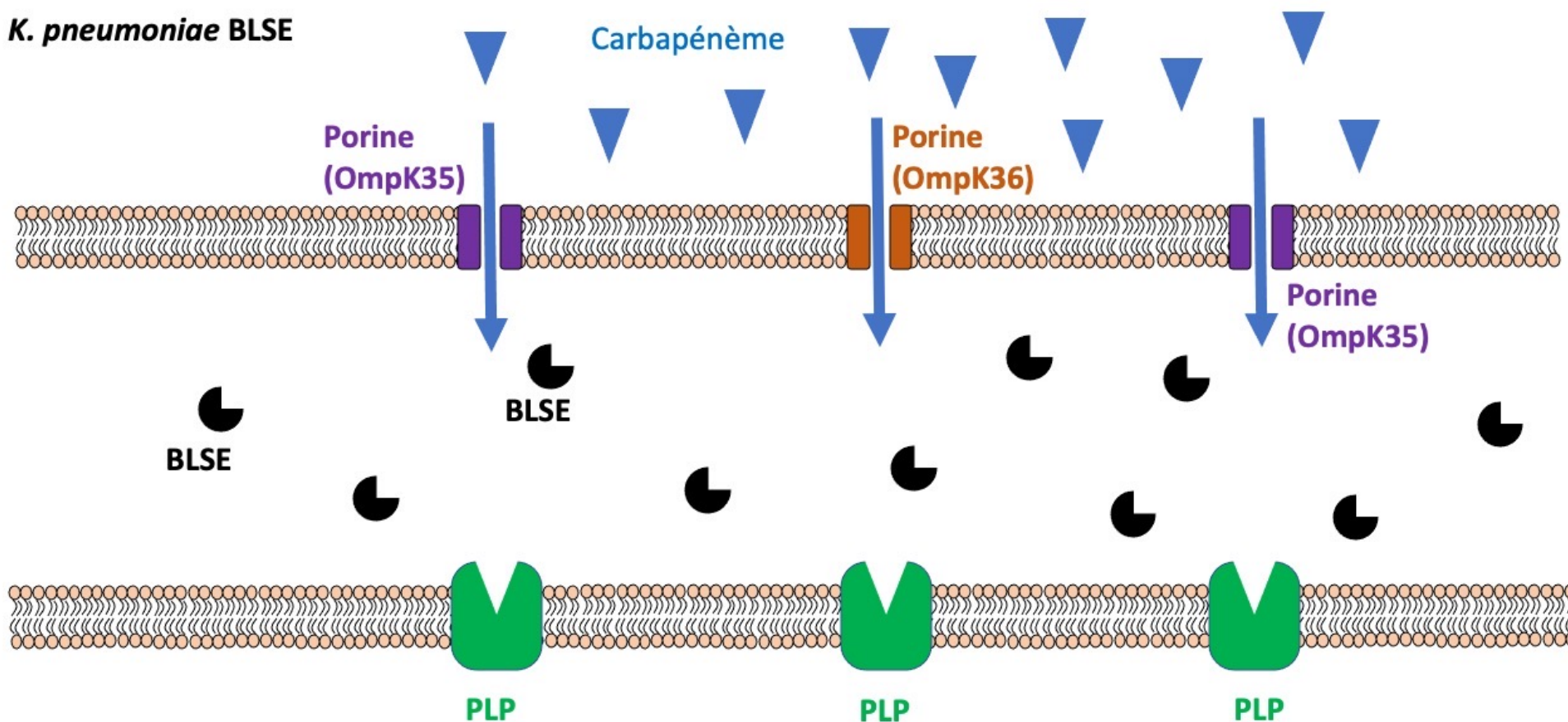
K. pneumoniae
carbapénèmase

Carbapénème



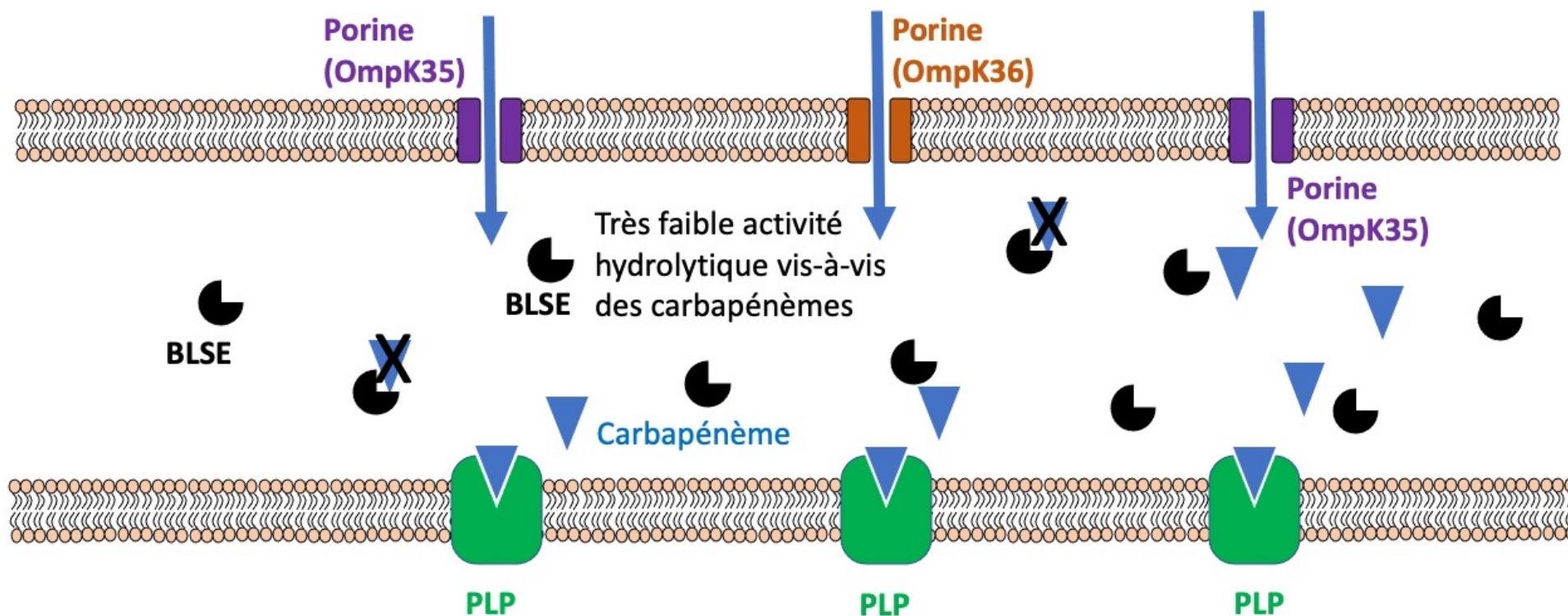
2 SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

K. pneumoniae BLSE



2 SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

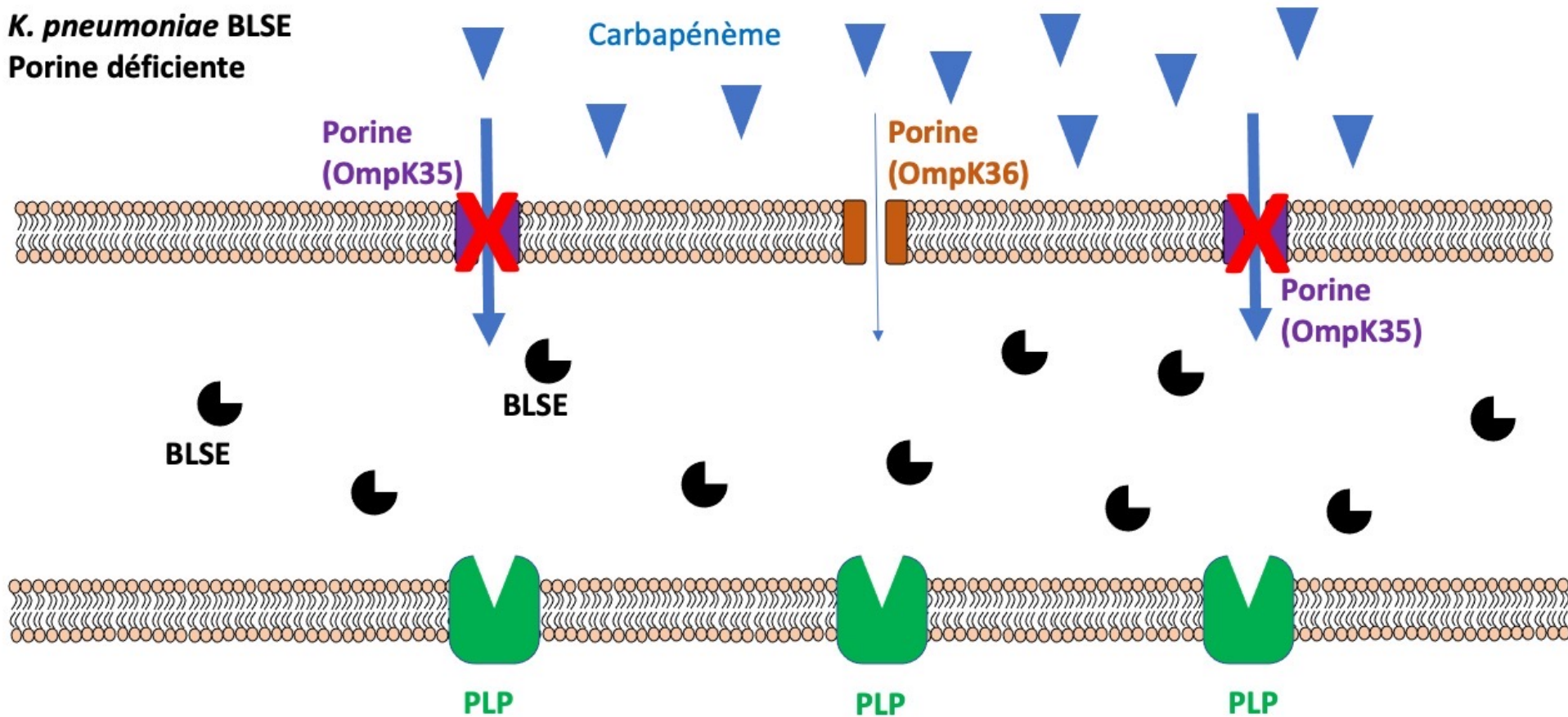
K. pneumoniae BLSE



2

SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

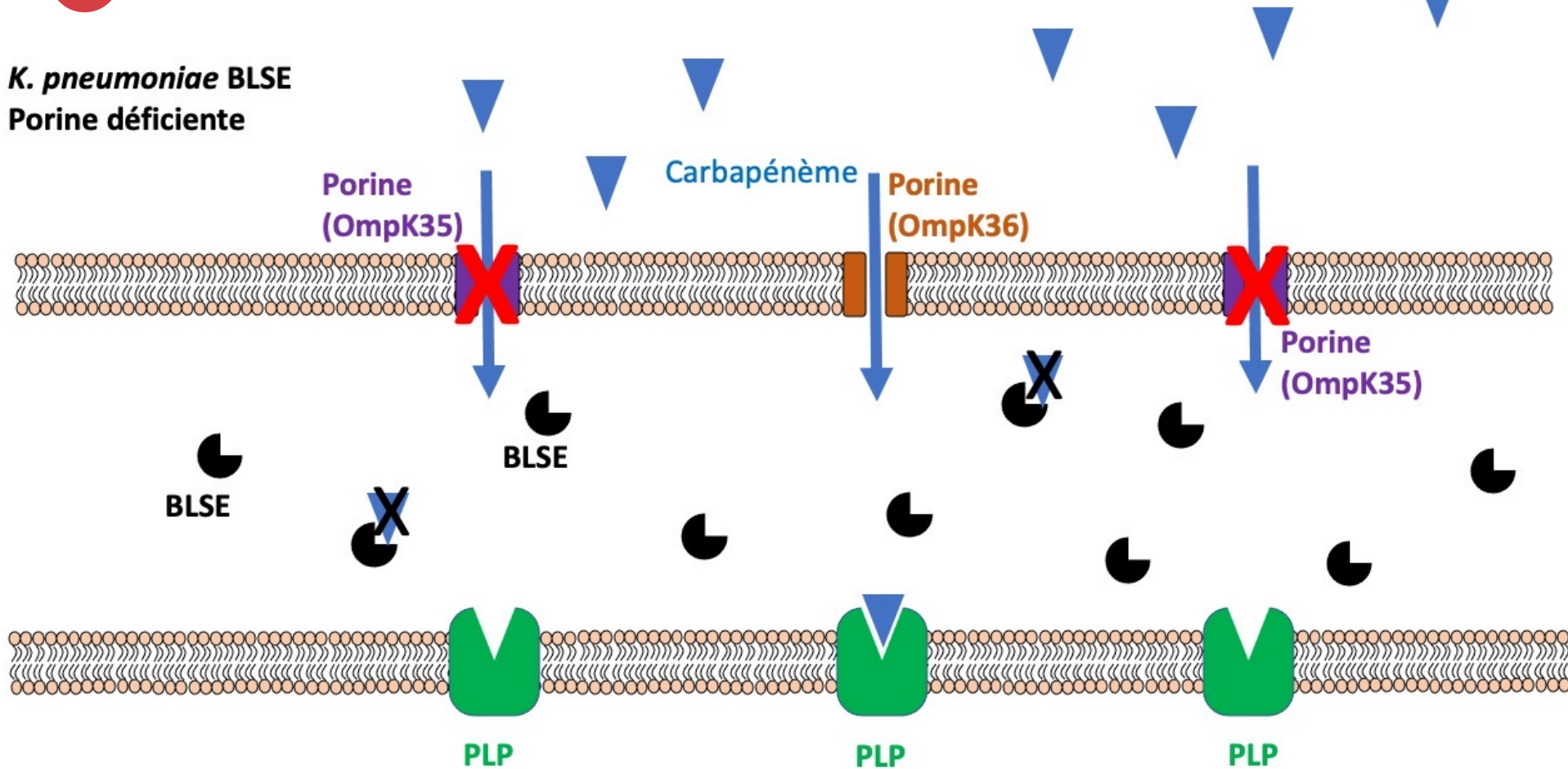
K. pneumoniae BLSE
Porine déficiente



2

SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

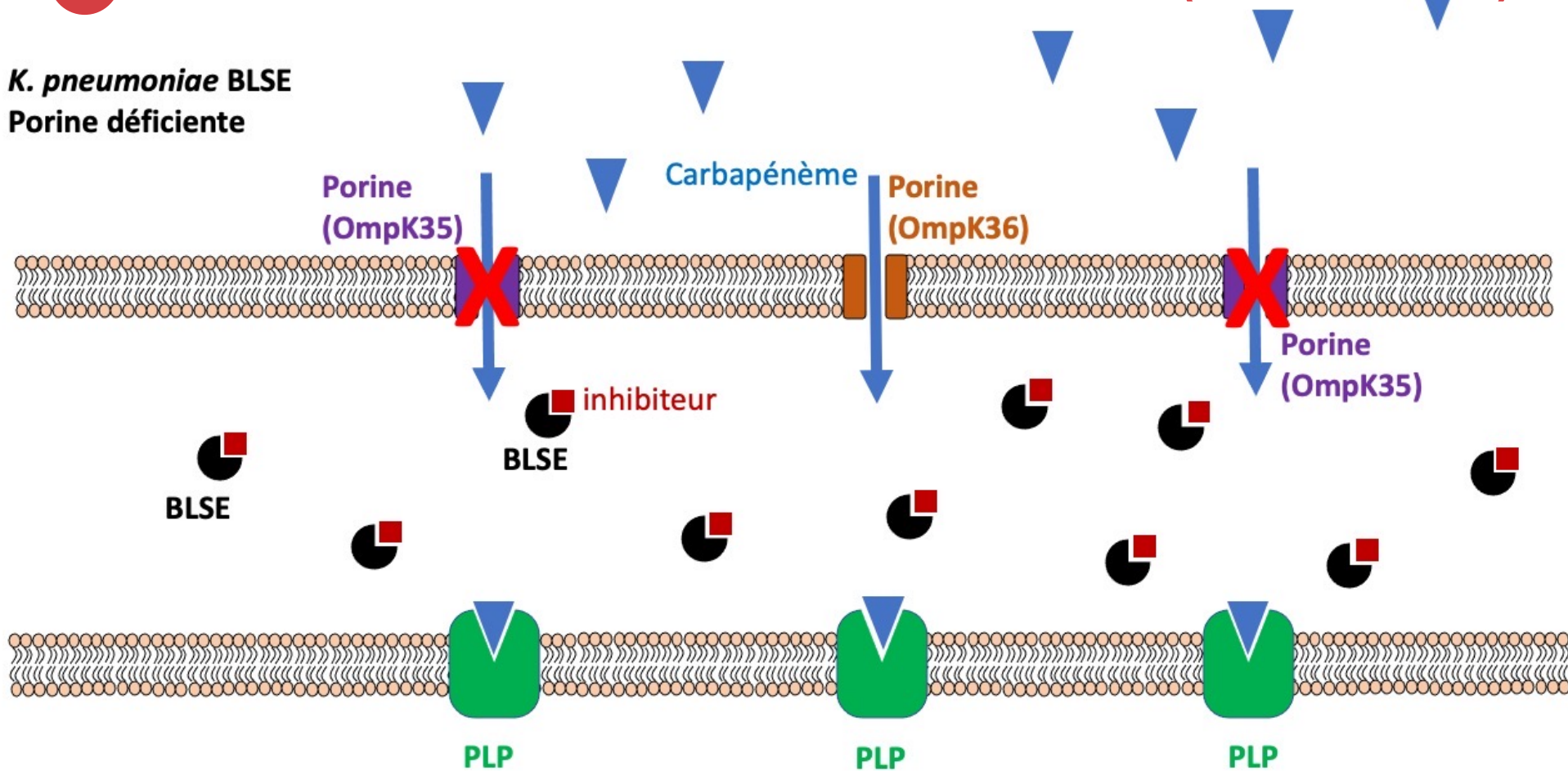
K. pneumoniae BLSE
Porine déficiente



2

SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

K. pneumoniae BLSE
Porine déficiente



PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

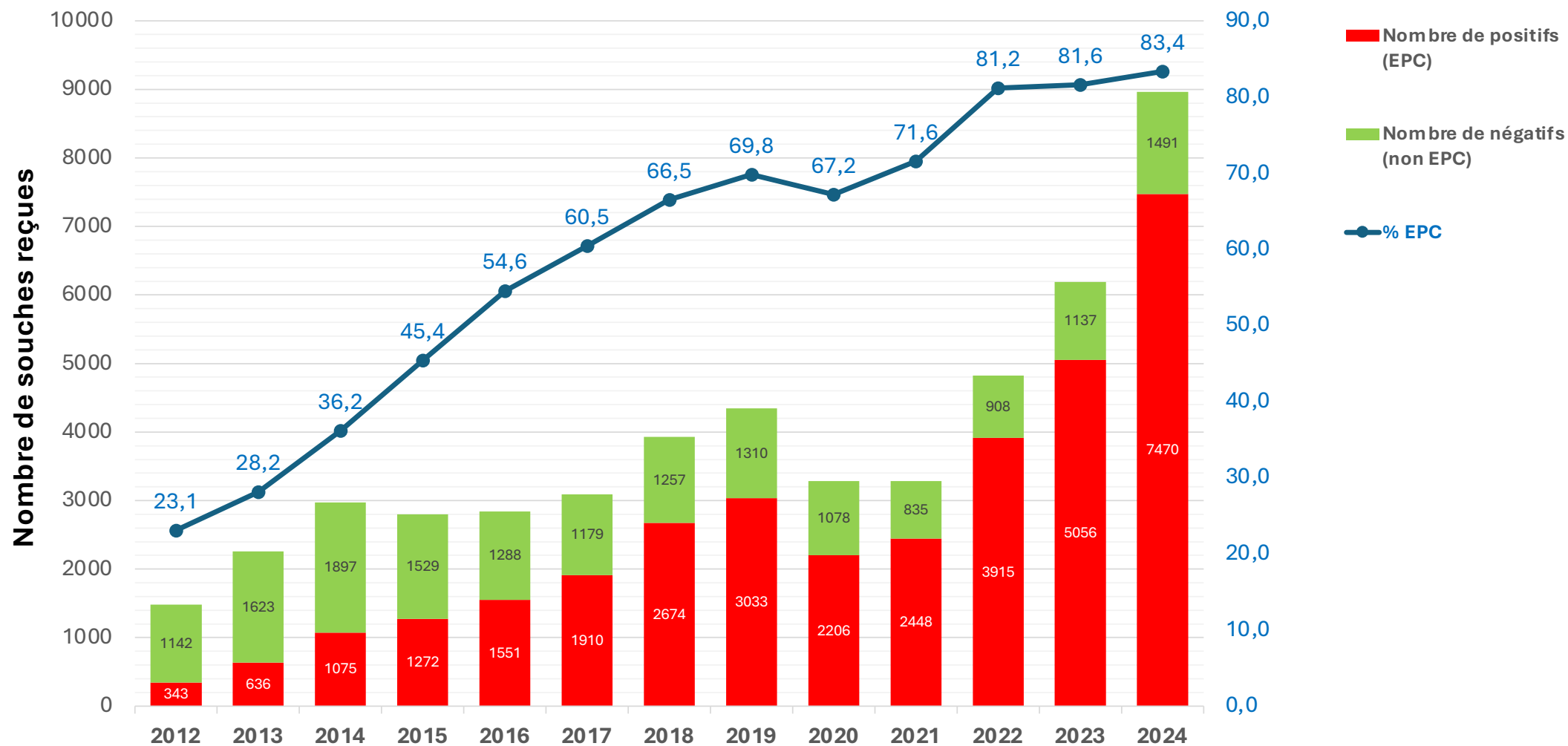
3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

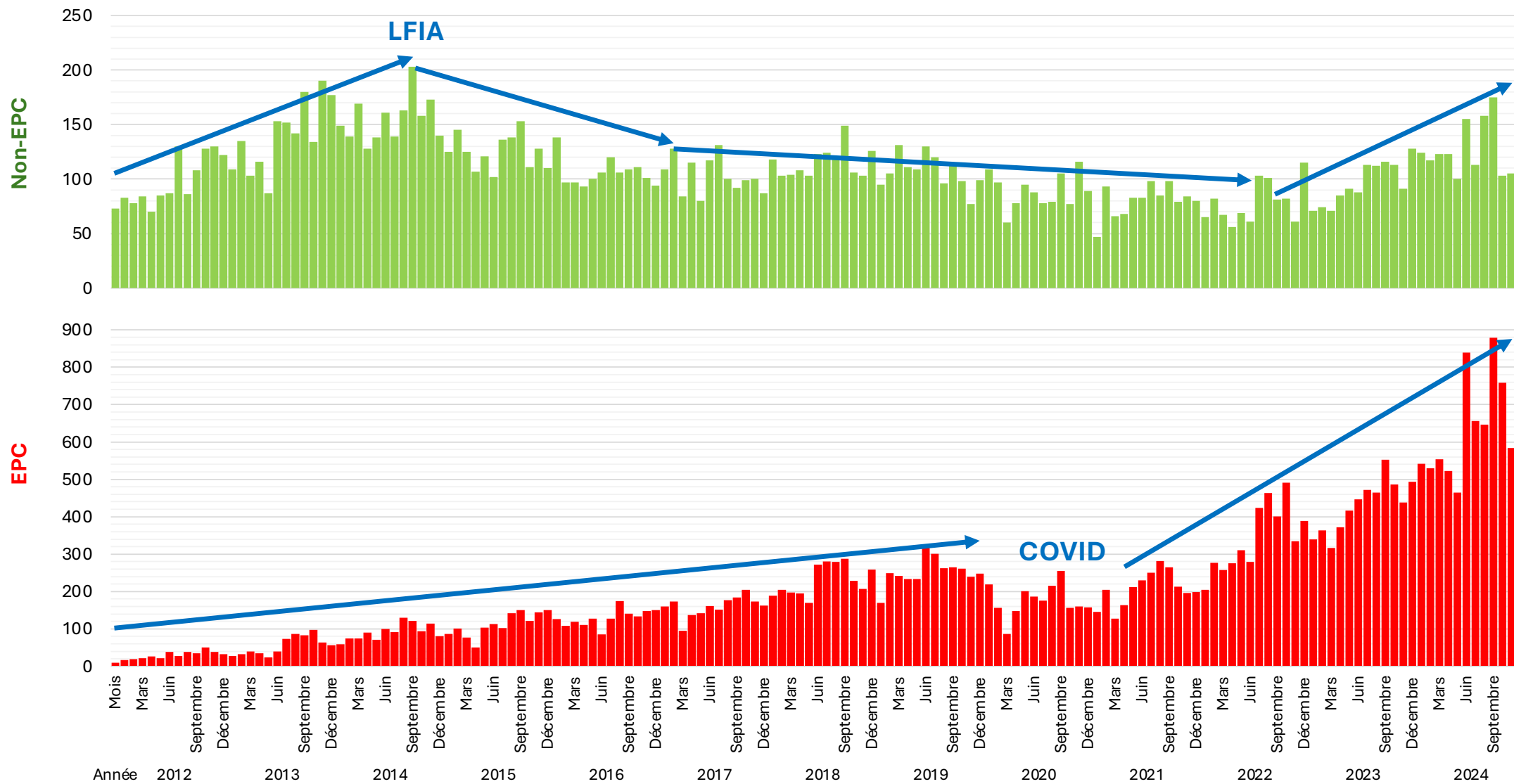
3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

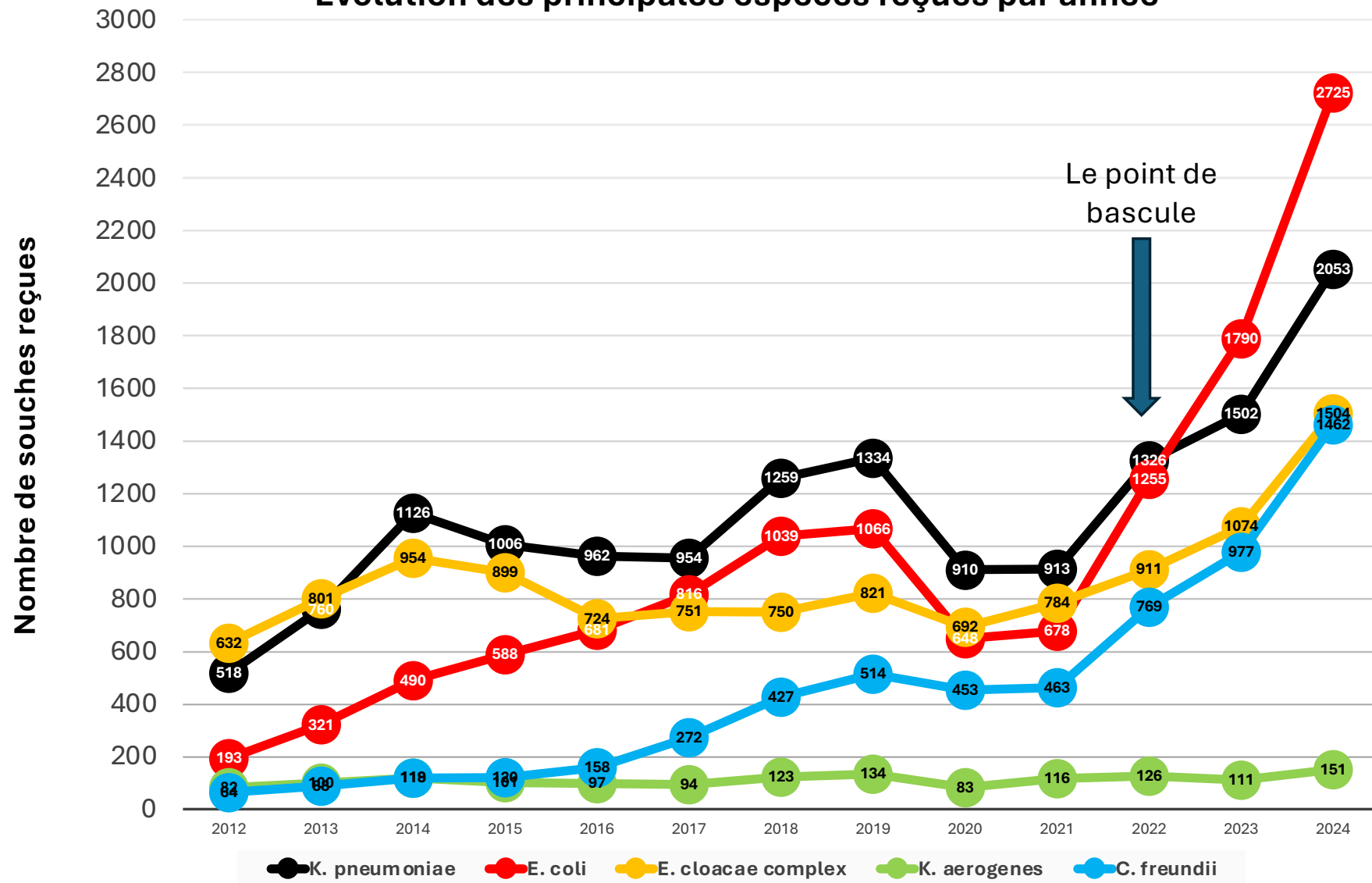
Répartition des souches reçues au CNR entre 2012 et 2024



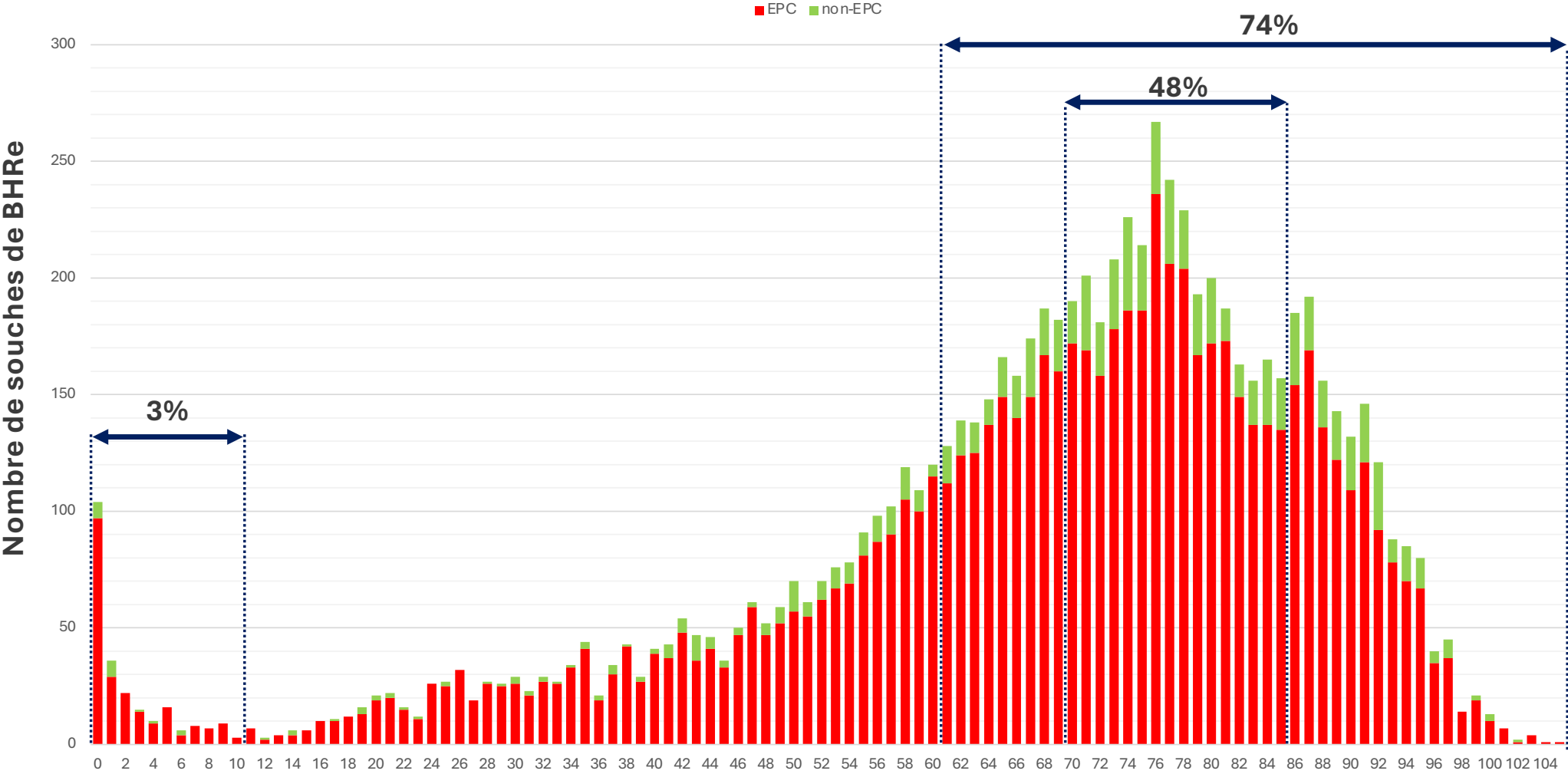
Evolution du nombre de souches reçues au CNR par mois de 2012 à 2024



Evolution des principales espèces reçues par année

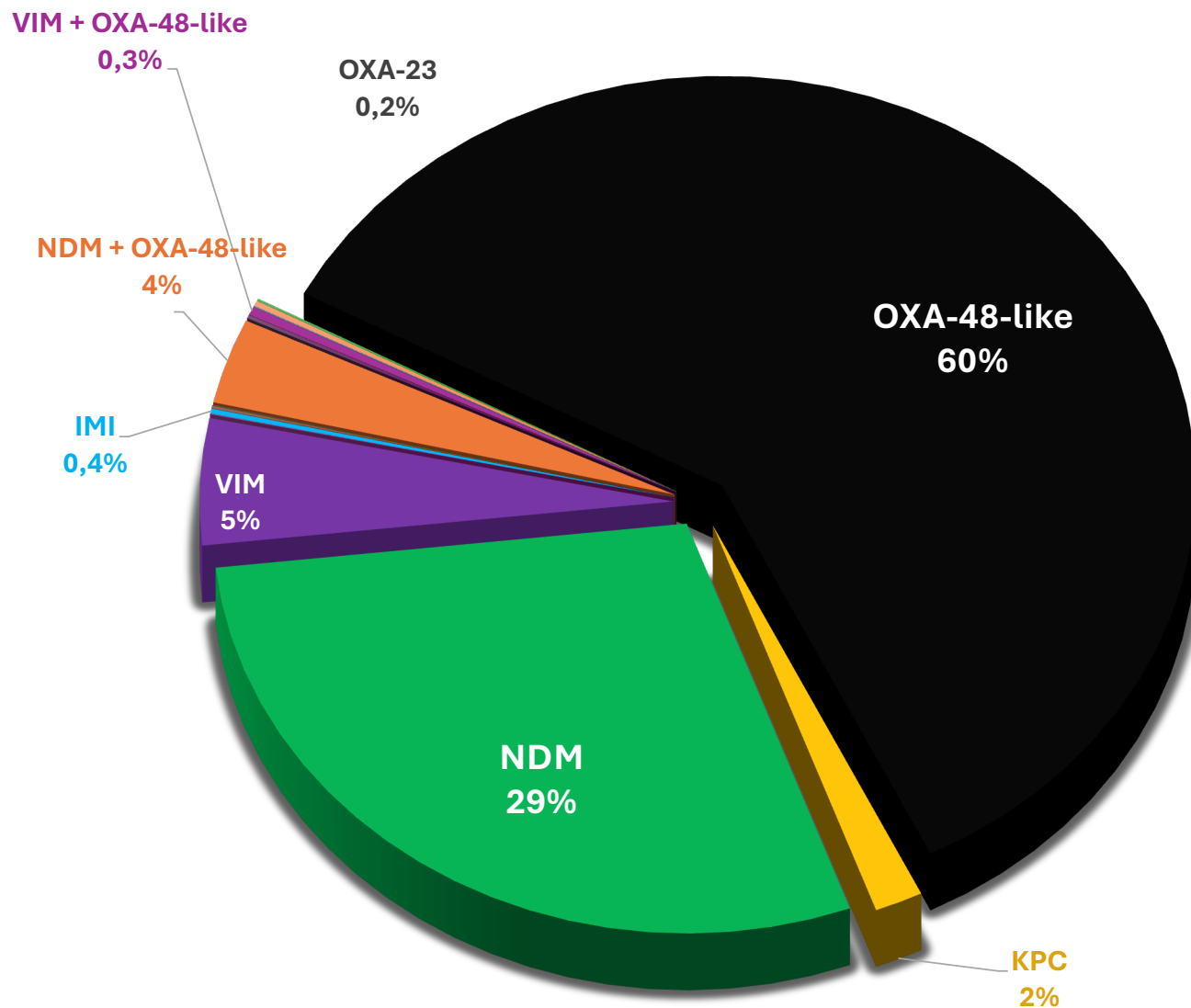


Répartition des souches en fonction de l'âge des patients en France en 2024

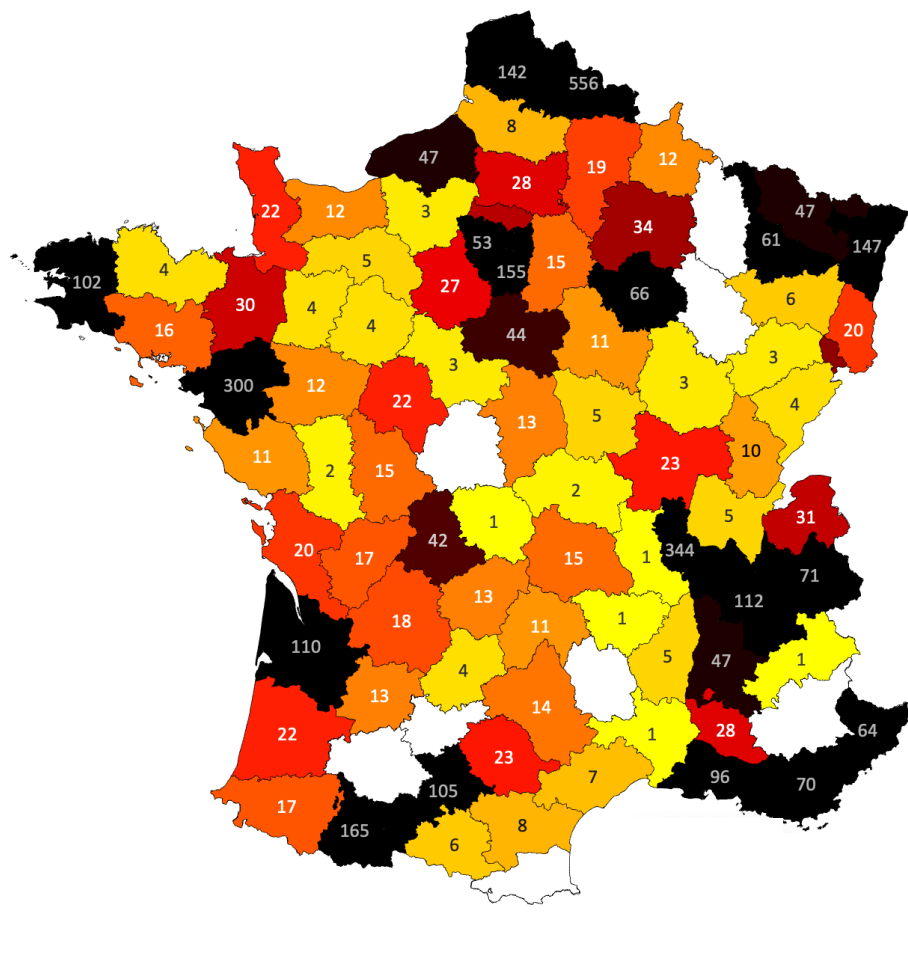


Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	4440	60,0
KPC	122	1,6
NDM	2138	28,9
VIM	369	5,0
IMP	2	0,0
IMI	14	0,2
FRI	1	0,0
KPC + NDM	6	0,1
KPC + OXA-48-like	3	0,0
NDM + OXA-48-like	249	3,4
NDM + VIM	10	0,1
VIM + OXA-48-like	25	0,3
NDM + VIM + OXA-48-like	2	0,0
OXA-23	16	0,2
OXA-48-like + OXA-198	6	0,1

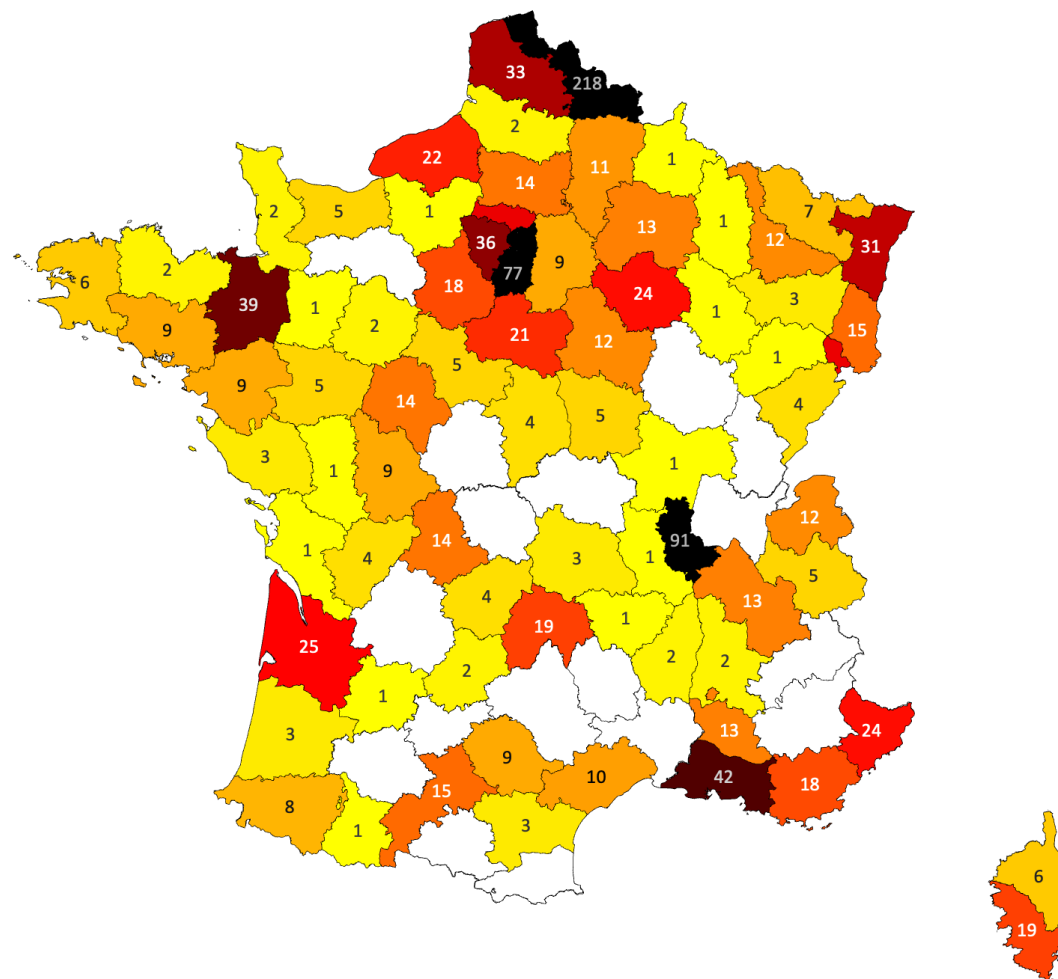
37,8 % de MBLs



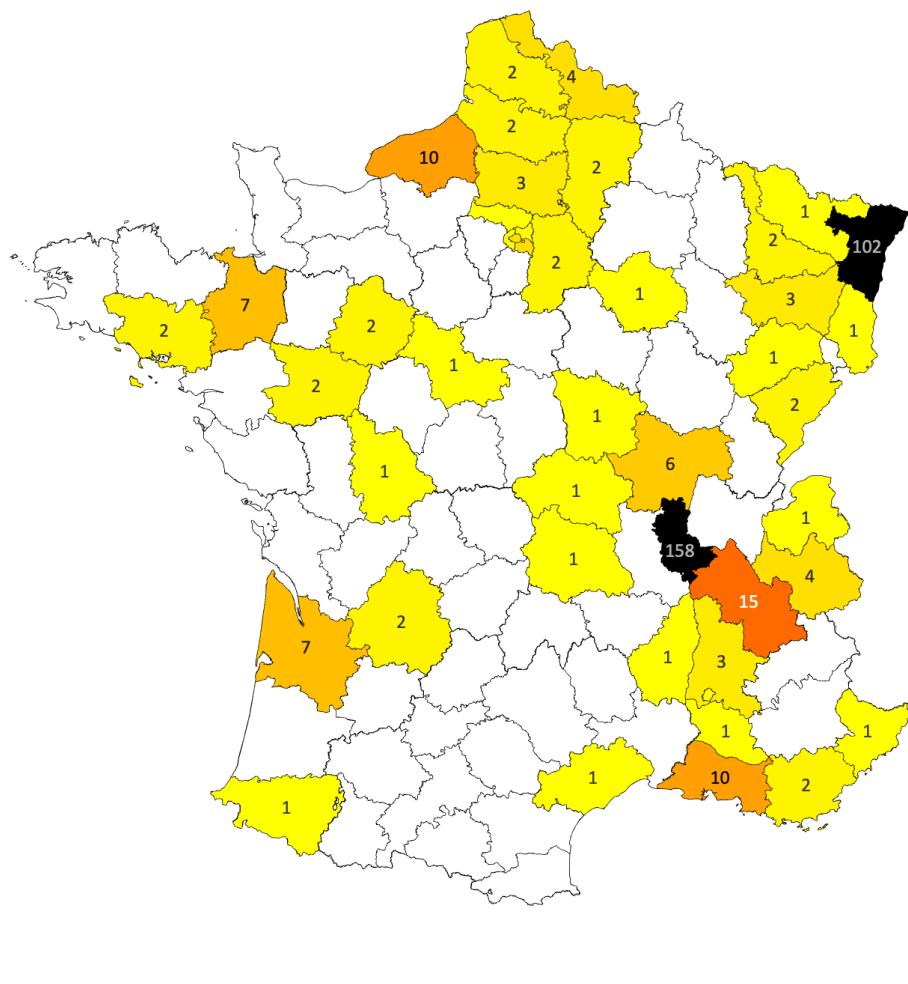
OXA-48-like



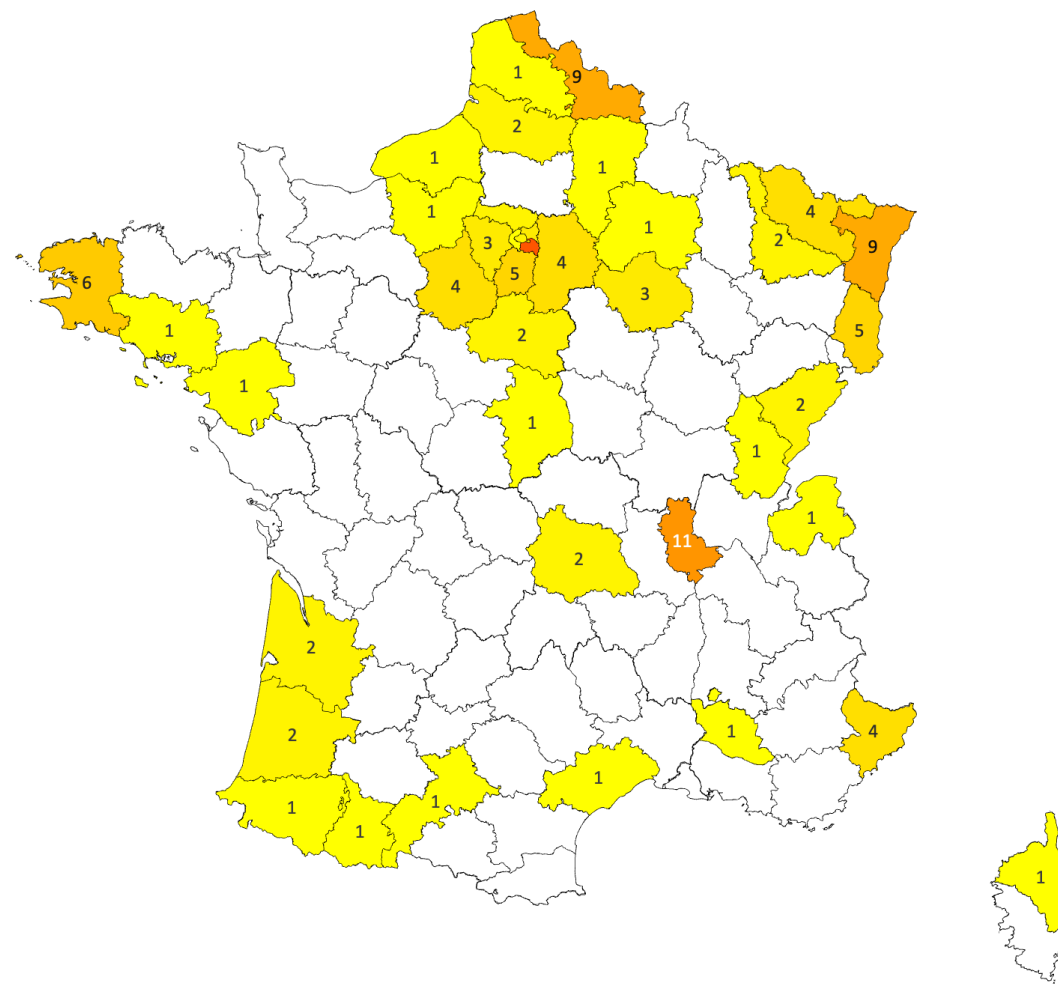
NDM

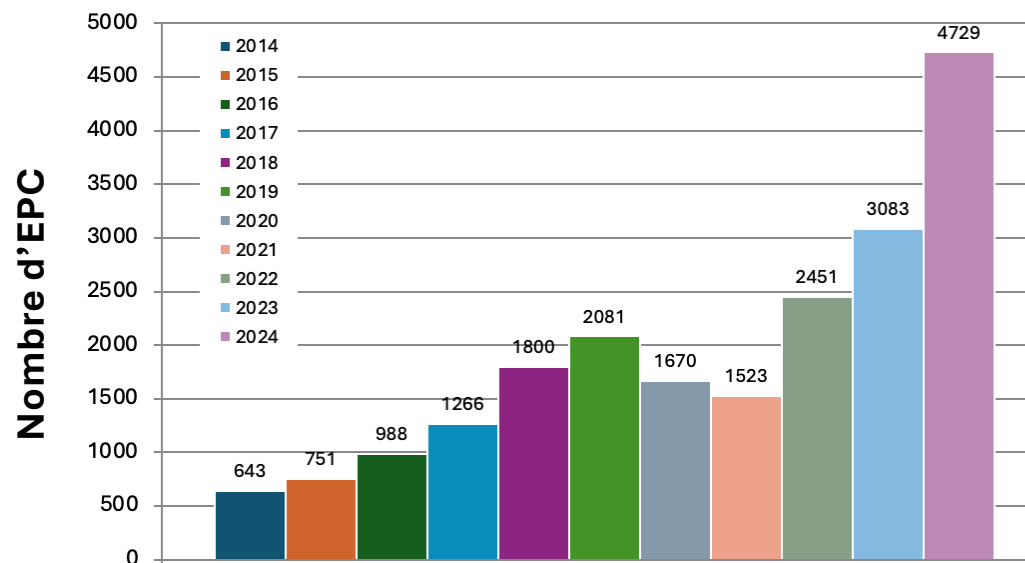


VIM

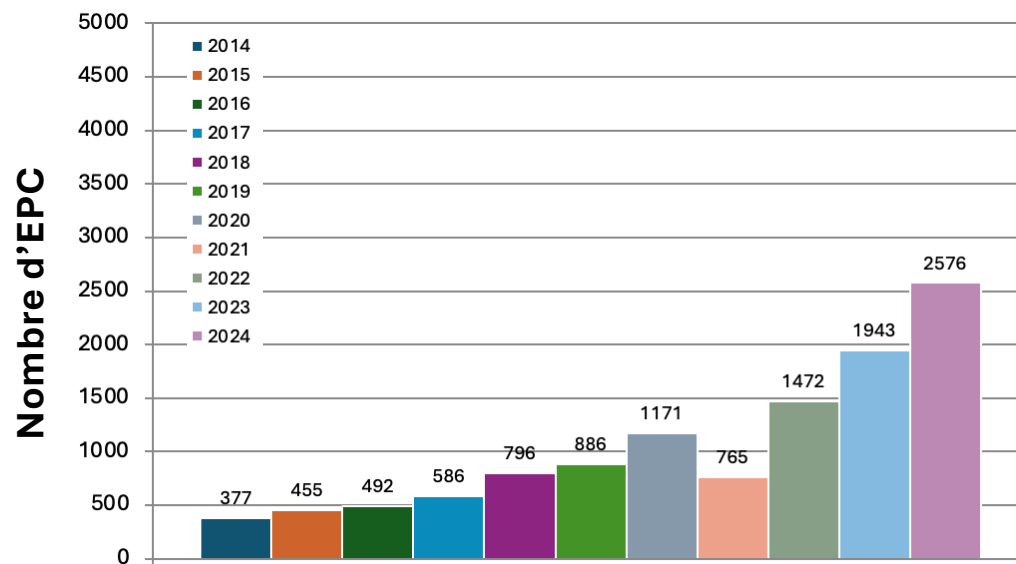


KPC



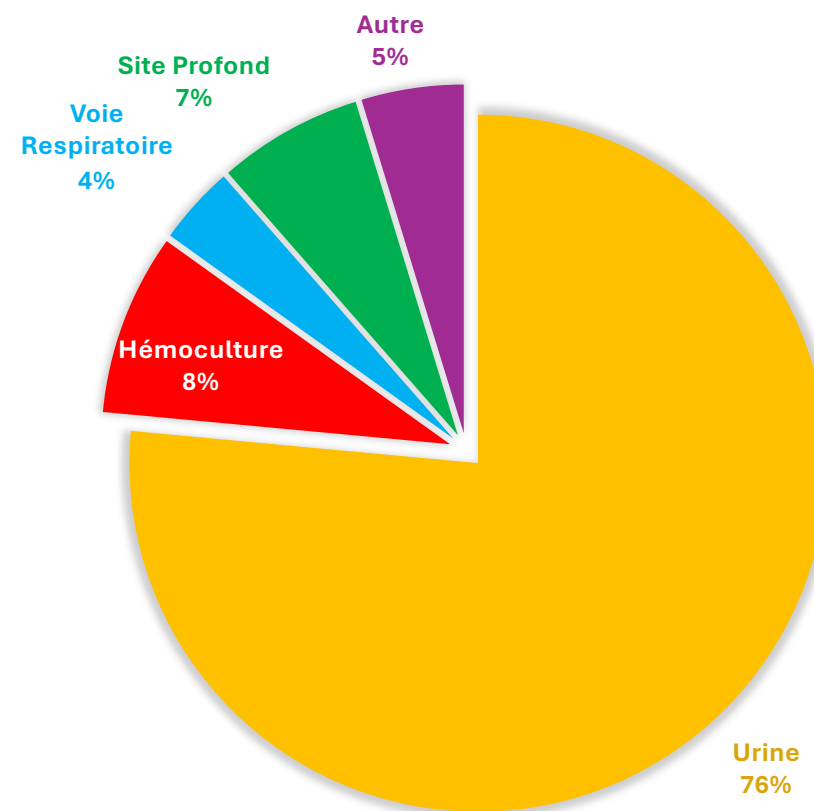


Dépistage rectal



Infections

Types d'infections causées par les EPC en France en 2024



PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

**Entérobactéries résistantes aux
carbapénèmes : Quelles molécules tester et
comme interpréter les résultats ?**

**Entérobactéries résistantes aux
carbapénèmes : Quelles molécules tester et
comme interpréter les résultats ?**

Réponse : Tout dépend du mécanisme de résistance

Recommandations concernent les traitements d'infections microbiologiquement documentées causées par des bacilles à Gram négatif multi-résistants



Tamma et al. Clinical Infectious Diseases **2021**;72(7):e169–83



Paul M et al. Clinical Microbiology and Infection **2022**; 28:521e547

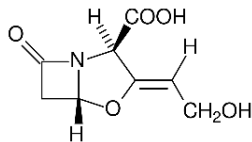


Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le **11.10.2023** (<https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>)

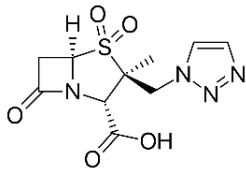
Les inhibiteurs de β -lactamases

β -lactam derivatives

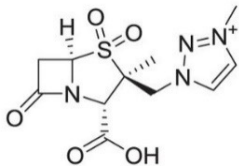
Clavulanic acid



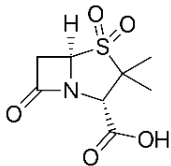
Tazobactam



Enmetazobactam

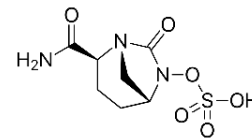


Sulbactam

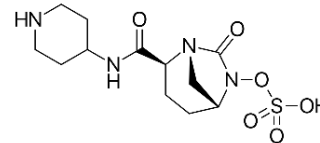


Diazabicyclooctane (DBO)

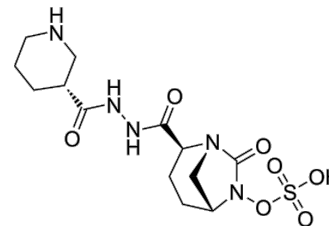
Avibactam



Relebactam

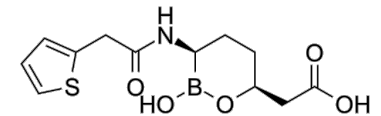


Zidebactam

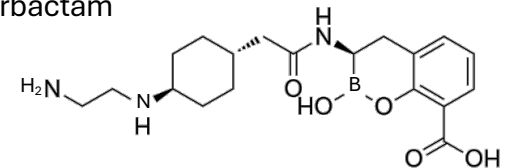


Boronic acid derivatives

Vaborbactam



Taniborbactam



Spectres d'inhibition des inhibiteurs de β -lactamases

Inhibitor	ESBL	AmpC	KPC	MBL	OXA-48-like	Intrinsic ATB activity
Clavulanic acid	++	-	+	-	-	-
Sulbactam	++	-	+	-	-	PBP2
Tazobactam	++	-	+	-	-	-
Enmetazobactam	+++	-/+	++	-	-	-
Avibactam	+++	++	+++	-	+/-	-
Relebactam	+++	++	+++	-	-	-
Vaborbactam	+++	++	+++	-	-	-
Zidebactam	+++	++	+++	-	?	PBP2
Taniborbactam	+++	++	+++	++ (except IMP)	?	?

Table adapted from Barbier et al. Annals of Intensive Care (2023) 13:65

PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

KPC-3 producing *K. pneumoniae*



Recommendations SPILF

International Journal of Antimicrobial Agents 64 (2024) 107186



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli: A practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases



Marianna Meschiari^a, Antoine Asquier-Khati^b, Giusy Tiseo^c, David Luque-Paz^d, Rita Murri^e, David Bouteille^b, Marco Falcone^c, Cristina Mussini^a, Pierre Tattevin^{d,*}, on behalf of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT), and the French Society of Infectious Diseases (SPILF)

Recommendations SPILF

Pathogens	ESCMID recommendations	Comments and practical approach
Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales	Severe infections: Carbapenems as first choice	For AMS purposes, consider early de-escalation to ceftolozane-tazobactam (if active <i>in vitro</i>) plus metronidazole as soon as clinical stability is achieved
	Non-severe infections: Piperacillin-tazobactam or amoxicillin-clavulanate or Quinolones	High prevalence of resistance to piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate or quinolones among ESBL-producing <i>E. coli</i> isolates from IAIs in Europe
Carbapenem-resistant Enterobacterales	Severe infections: Meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam as first choice Cefiderocol if MBL or resistant to meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam (conditional) No evidence for or against imipenem-relebactam or fosfomycin monotherapy	First-line antibiotic regimens should be based on carbapenemase type, local epidemiology (prevalence of ceftazidime-avibactam resistance) and concomitant isolates: KPC: Imipenem-relebactam (also active against enterococci) or meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam plus metronidazole as first choice MBL: Ceftazidime-avibactam plus aztreonam plus metronidazole as first choice Cefiderocol combination regimens (plus tigecycline or plus fosfomycin and metronidazole as alternative regimen) OXA-48: Ceftazidime/avibactam plus metronidazole or cefiderocol-containing regimens (plus tigecycline or plus fosfomycin and metronidazole)

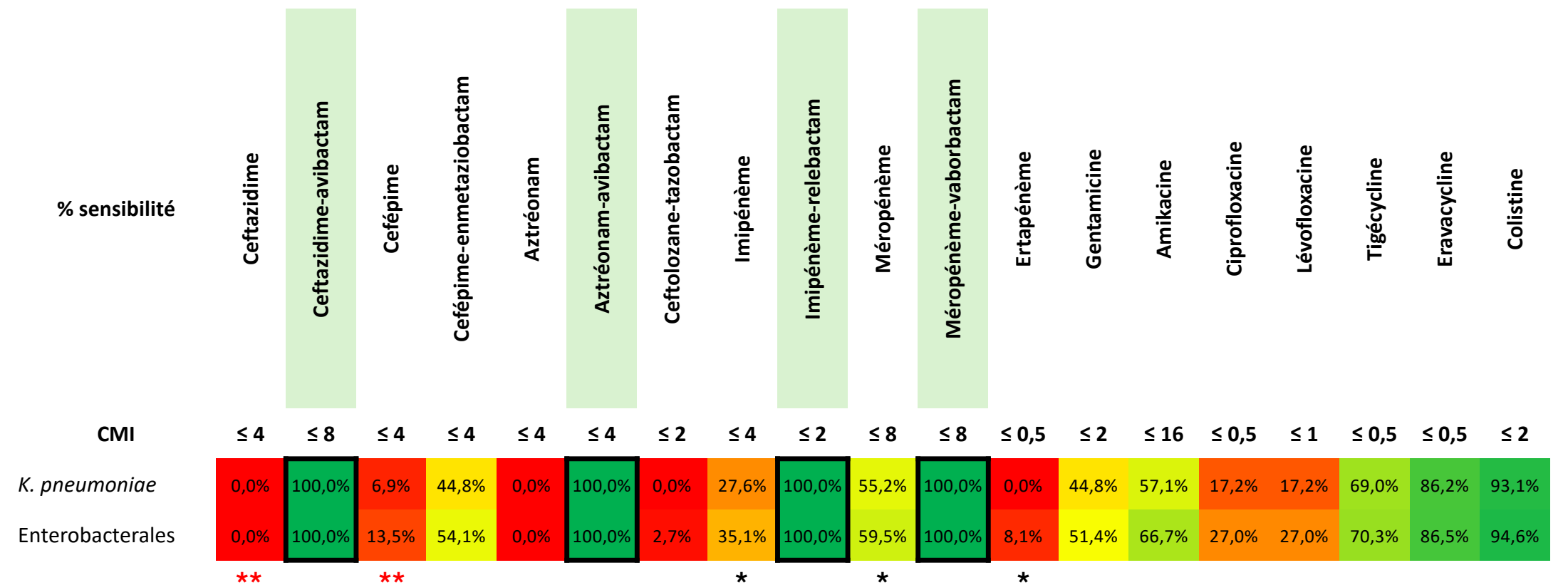
ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; AMS, antimicrobial stewardship; IAI, intra-abdominal infection; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBL, metallo-beta-lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Spectres d'inhibition des inhibiteurs de β -lactamases

Inhibitor	ESBL	AmpC	KPC	MBL	OXA-48-like	Intrinsic ATB activity
Clavulanic acid	++	-	+	-	-	-
Sulbactam	++	-	+	-	-	PBP2
Tazobactam	++	-	+	-	-	-
Enmetazobactam	+++	-/+	++	-	-	-
Avibactam	+++	++	+++	-	+/-	-
Relebactam	+++	++	+++	-	-	-
Vaborbactam	+++	++	+++	-	-	-
Zidebactam	+++	++	+++	-	?	PBP2
Taniborbactam	+++	++	+++	++ (except IMP)	?	?

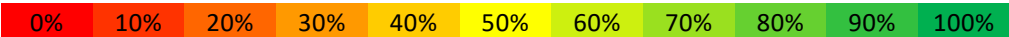
Table adapted from Barbier et al. Annals of Intensive Care (2023) 13:65

% de sensibilité des souches productrices d'une carbapénémase KPC en 2024



* A interpréter au moins SFP et en association

** A interpréter R



PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

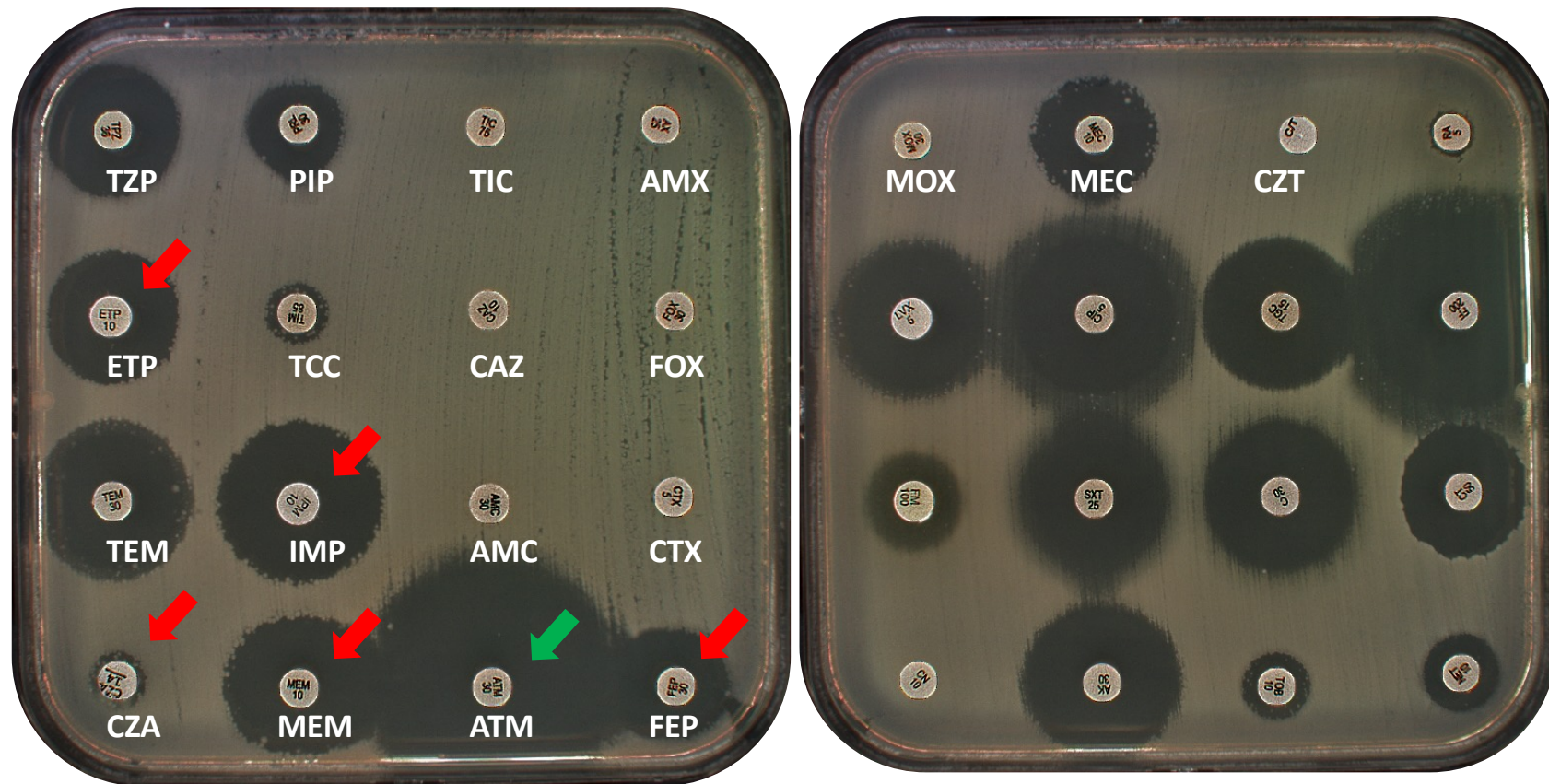
3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

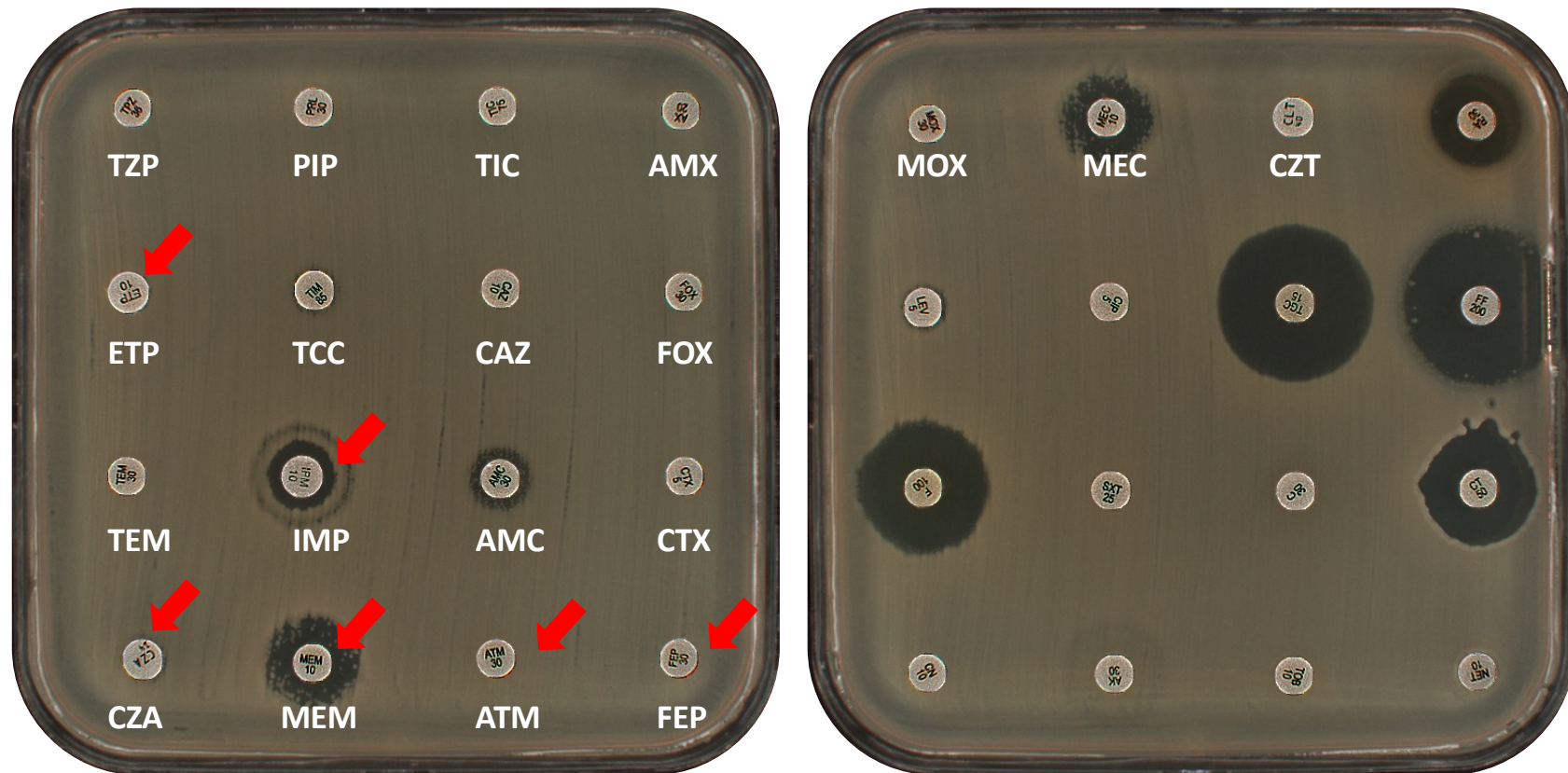
3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

NDM-1-producing *E. coli*



NDM-1 + CTX-M-15-producing *E. coli*



Spectres d'inhibition des inhibiteurs de β -lactamases

Inhibitor	ESBL	AmpC	KPC	MBL	OXA-48-like	Intrinsic ATB activity
Clavulanic acid	++	-	+	-	-	-
Sulbactam	++	-	+	-	-	PBP2
Tazobactam	++	-	+	-	-	-
Enmetazobactam	+++	-/+	++	-	-	-
Avibactam	+++	++	+++	-	+/-	-
Relebactam	+++	++	+++	-	-	-
Vaborbactam	+++	++	+++	-	-	-
Zidebactam	+++	++	+++	-	?	PBP2
Taniborbactam	+++	++	+++	++ (except IMP)	?	?

Table adapted from Barbier et al. Annals of Intensive Care (2023) 13:65

Recommendations SPILF

International Journal of Antimicrobial Agents 64 (2024) 107186



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli: A practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases



Marianna Meschiari^a, Antoine Asquier-Khati^b, Giusy Tiseo^c, David Luque-Paz^d, Rita Murri^e, David Bouteille^b, Marco Falcone^c, Cristina Mussini^a, Pierre Tattevin^{d,*}, on behalf of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT), and the French Society of Infectious Diseases (SPILF)

Recommendations SPILF

Pathogens	ESCMID recommendations	Comments and practical approach
Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales	Severe infections: Carbapenems as first choice	For AMS purposes, consider early de-escalation to ceftolozane-tazobactam (if active <i>in vitro</i>) plus metronidazole as soon as clinical stability is achieved
	Non-severe infections: Piperacillin-tazobactam or amoxicillin-clavulanate or Quinolones	High prevalence of resistance to piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate or quinolones among ESBL-producing <i>E. coli</i> isolates from IAIs in Europe
Carbapenem-resistant Enterobacterales	Severe infections: Meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam as first choice Cefiderocol if MBL or resistant to meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam (conditional) No evidence for or against imipenem-relebactam or fosfomycin monotherapy	First-line antibiotic regimens should be based on carbapenemase type, local epidemiology (prevalence of ceftazidime-avibactam resistance) and concomitant isolates: KPC: Imipenem-relebactam (also active against enterococci) or meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam plus metronidazole as first choice MBL: Ceftazidime-avibactam plus aztreonam plus metronidazole as first choice Cefiderocol combination regimens (plus tigecycline or plus fosfomycin and metronidazole as alternative regimen) OXA-48: Ceftazidime/avibactam plus metronidazole or cefiderocol-containing regimens (plus tigecycline or plus fosfomycin and metronidazole)

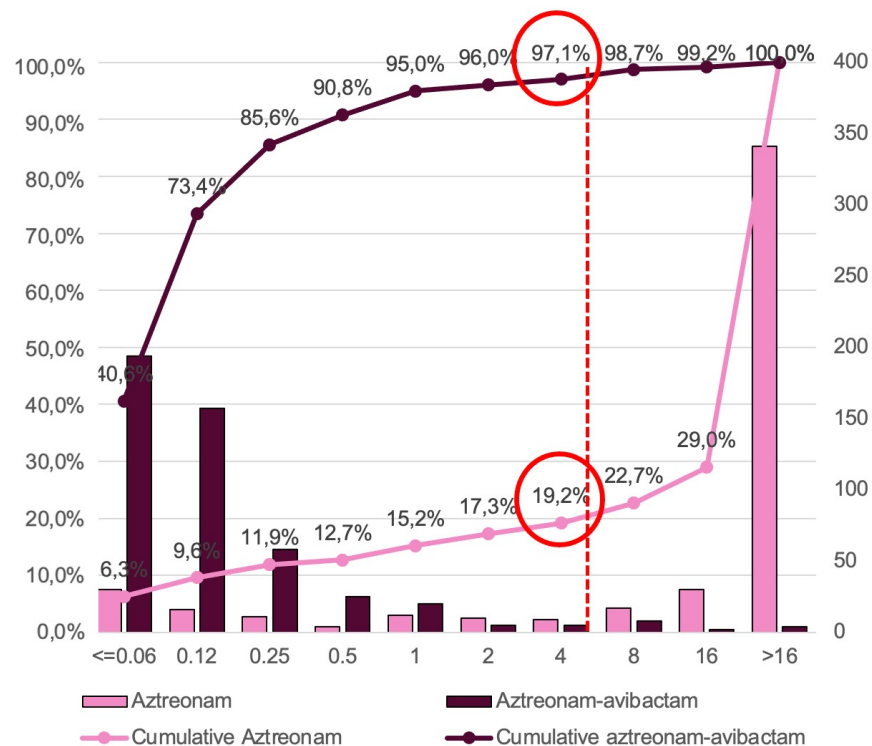
ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; AMS, antimicrobial stewardship; IAI, intra-abdominal infection; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBL, metallo-beta-lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

MBLs: Aztreonam vs Aztreonam-avibactam

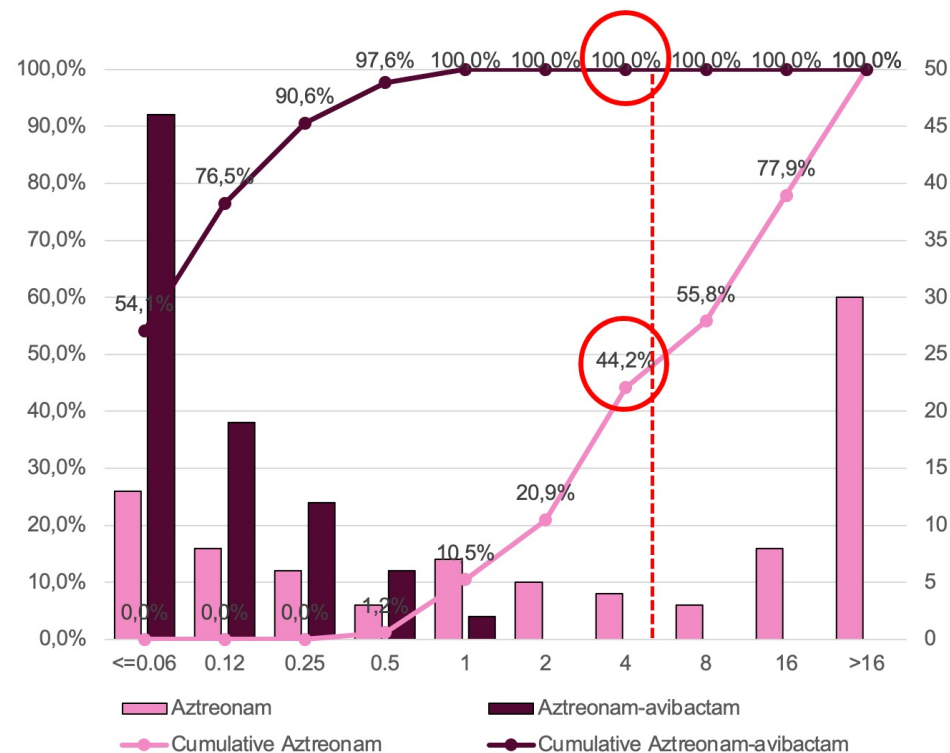


2024
Infections
France

NDM
(n=480)



VIM
(n=30)

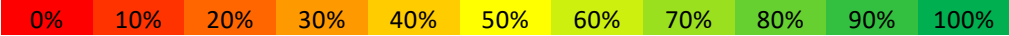


% de sensibilité des souches productrices d'une carbapénèmase NDM en 2024

% sensibilité																				
	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Cefépime	Cefépime-enmetazibactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ertapénème	Gentamicine	Amikacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Tigécycline	Eravacycline	Colistine	Céfiderocol
CMI	≤ 4	≤ 8	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 2	≤ 4	≤ 2	≤ 8	≤ 8	≤ 0,5	≤ 2	≤ 16	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2	≤ 2
<i>E. coli</i>	0,0%	1,8%	0,9%	0,9%	18,1%	89,6%	0,0%	37,9%	15,5%	50,0%	50,9%	0,0%	52,6%	88,7%	15,5%	21,6%	96,6%	98,3%	99,1%	44,7%
<i>K. pneumoniae</i>	0,5%	0,0%	0,5%	1,1%	9,2%	99,5%	0,0%	31,9%	18,4%	37,3%	38,4%	0,0%	42,7%	63,0%	9,2%	17,3%	77,8%	90,8%	87,0%	87,7%
<i>E. cloacae</i> complex	1,0%	0,0%	0,0%	2,9%	21,9%	99,0%	0,0%	32,4%	17,1%	49,5%	50,5%	0,0%	47,6%	85,4%	13,3%	47,6%	82,9%	95,2%	92,4%	67,3%
<i>C. freundii</i>	0,0%	2,2%	0,0%	4,4%	31,1%	100,0%	0,0%	55,6%	31,1%	64,4%	64,4%	0,0%	13,3%	75,6%	15,6%	35,6%	64,4%	75,6%	100,0%	75,0%
Enterobacterales	0,4%	0,6%	1,3%	2,7%	19,2%	97,1%	0,0%	35,4%	18,1%	46,9%	47,7%	1,3%	42,7%	75,0%	13,5%	28,8%	79,6%	90,0%	89,6%	70,8%
	**	**	**	**				*	*	*	*	*								

* A interpréter au moins SFP et en association

** A interpréter R



% de sensibilité des souches productrices d'une carbapénèmase VIM en 2024

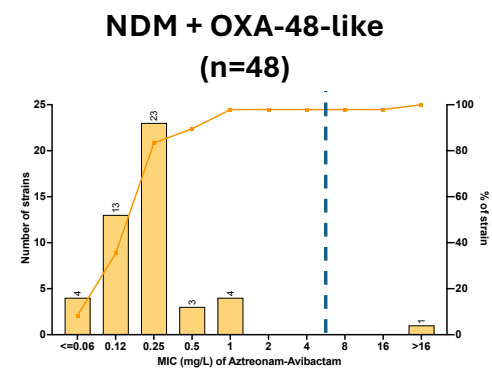
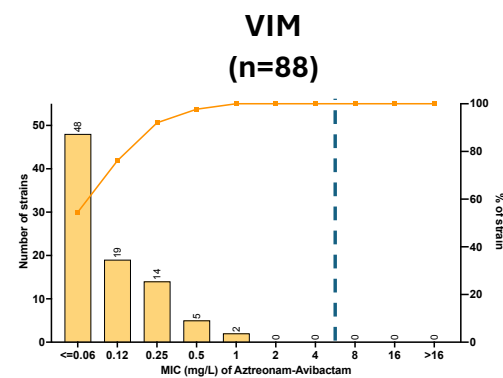
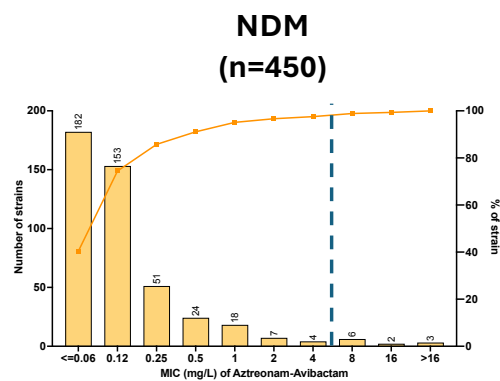
% sensibilité																				
	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Cefépime	Cefépime-enmetazibactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ertapénème	Gentamicine	Amikacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Tigécycline	Eravacycline	Colistine	Céfiderocol
CMI	≤ 4	≤ 8	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 2	≤ 4	≤ 2	≤ 8	≤ 8	≤ 0,5	≤ 2	≤ 16	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2	≤ 2
<i>E. coli</i>	0,0%	60,0%	60,0%	80,0%	80,0%	100,0%	0,0%	100,0%	60,0%	100,0%	100,0%	60,0%	80,0%	100,0%	80,0%	80,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
<i>K. pneumoniae</i>	0,0%	0,0%	33,3%	33,3%	44,4%	100,0%	0,0%	77,8%	66,7%	100,0%	100,0%	44,4%	77,8%	100,0%	44,4%	55,6%	66,7%	77,8%	100,0%	88,9%
<i>E. cloacae</i> complex	1,8%	0,0%	33,9%	39,3%	55,4%	100,0%	0,0%	71,4%	33,9%	92,9%	94,6%	25,0%	51,8%	100,0%	50,0%	71,4%	85,7%	98,2%	92,9%	80,0%
<i>C. freundii</i>	0,0%	0,0%	25,0%	50,0%	37,5%	100,0%	0,0%	75,0%	62,5%	100,0%	100,0%	37,5%	25,0%	100,0%	25,0%	37,5%	62,5%	75,0%	87,5%	85,7%
Enterobacterales	1,2%	5,8%	35,6%	44,2%	52,9%	100,0%	0,0%	73,3%	43,0%	95,3%	96,5%	32,6%	52,3%	98,8%	48,8%	66,3%	81,4%	93,0%	93,0%	84,7%
	**	**	**	**				*	*	*	*	*								

* A interpréter au moins SFP et en association

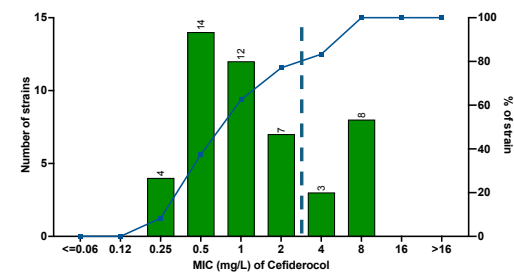
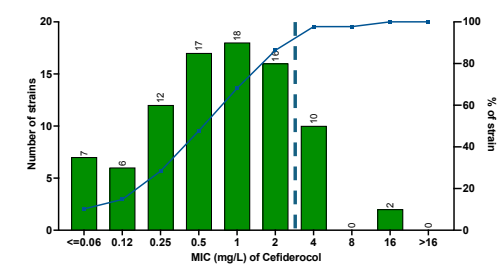
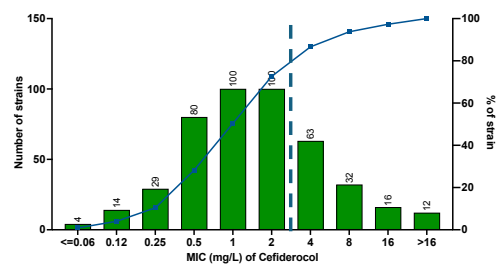
** A interpréter R



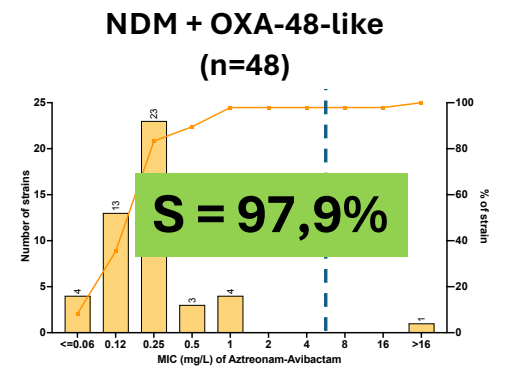
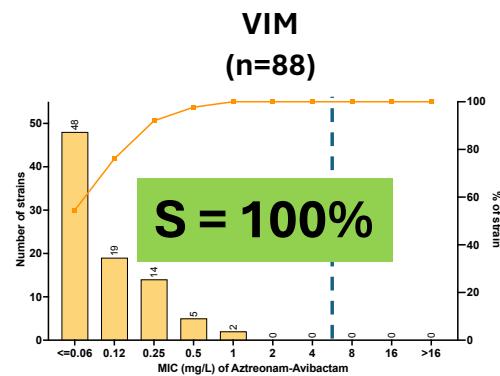
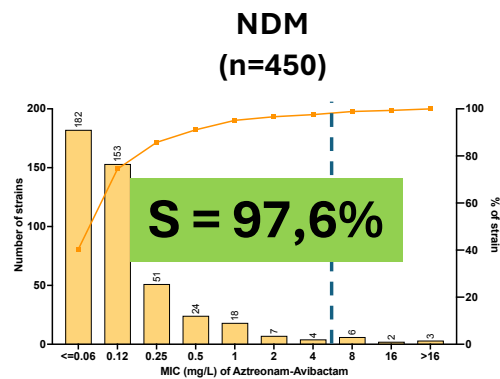
Aztreonam-avibactam



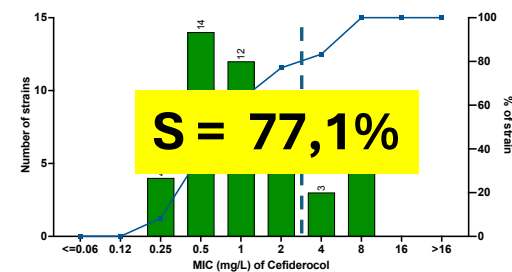
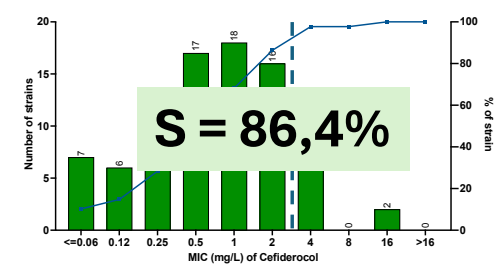
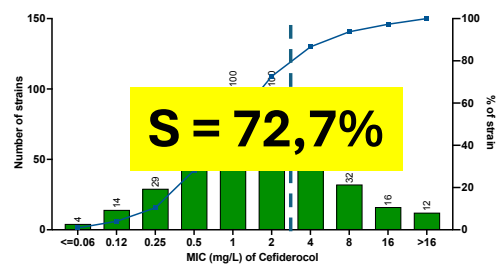
Céfiderocol



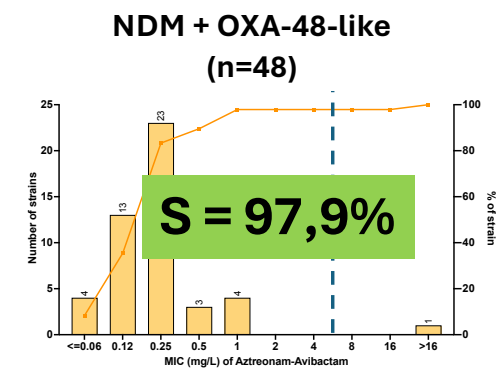
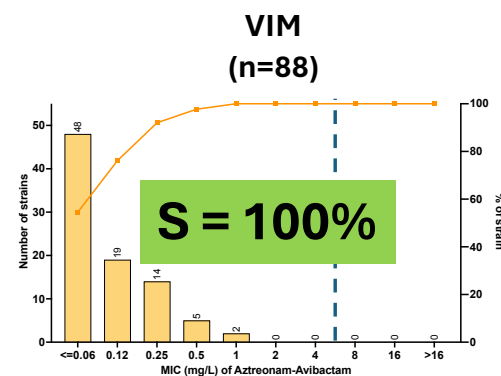
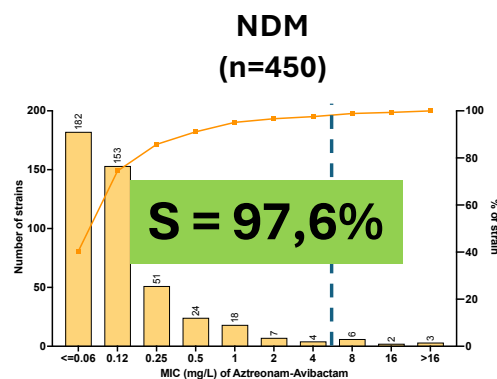
Aztreonam-avibactam



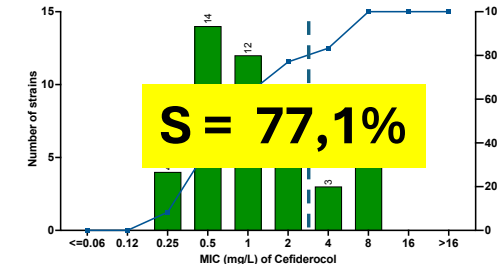
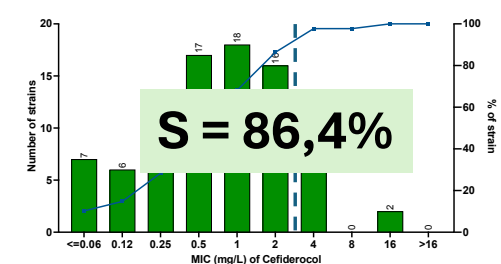
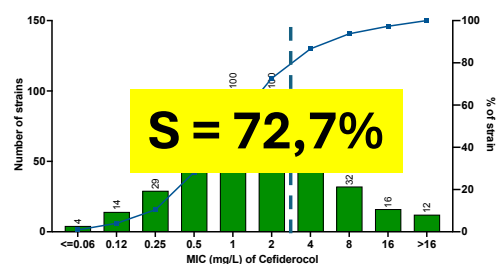
Céfidérol



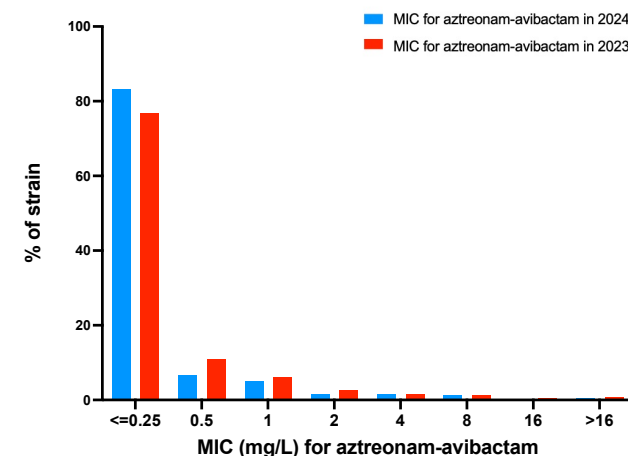
Aztreonam-avibactam



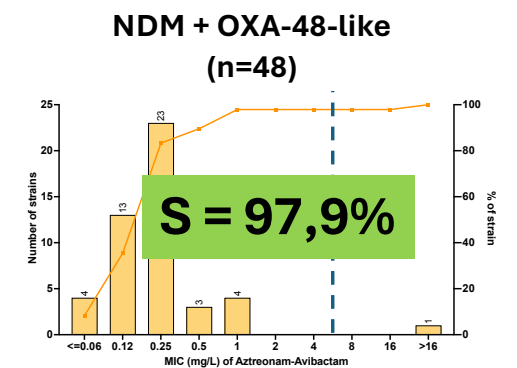
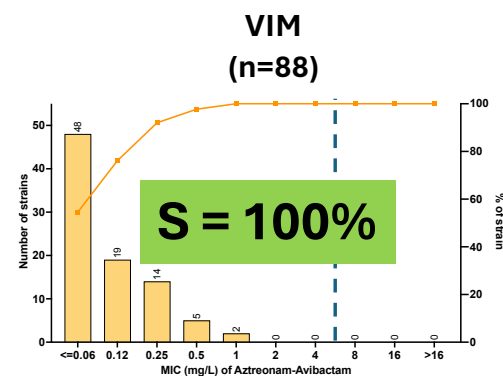
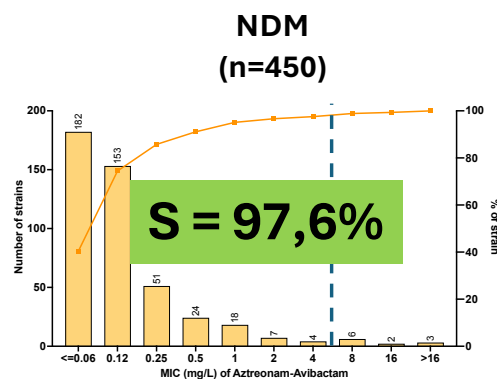
Céfiderocol



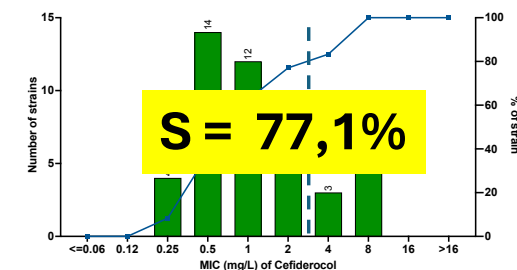
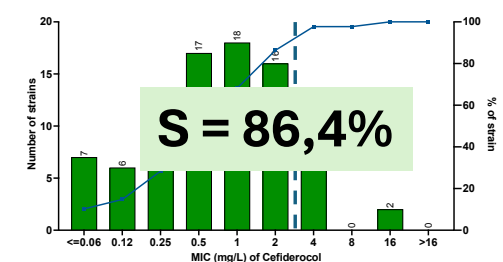
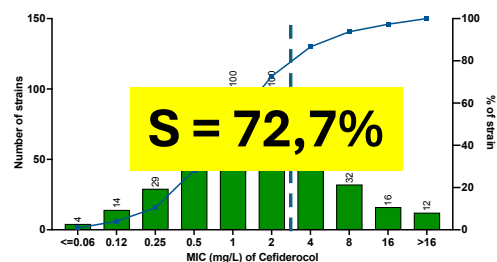
Pas d'évolution significative de la résistance à l'aztréonam –avibactam entre 2023 et 2024



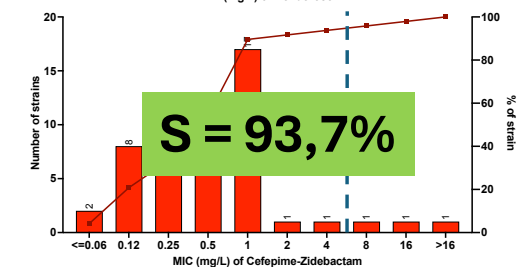
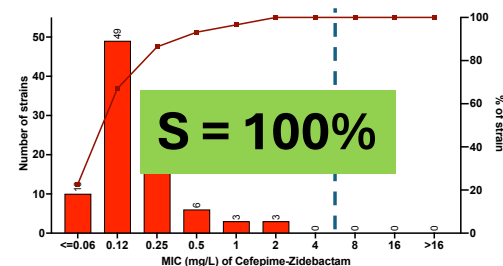
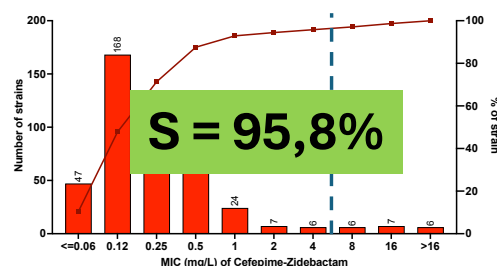
Aztreonam-avibactam



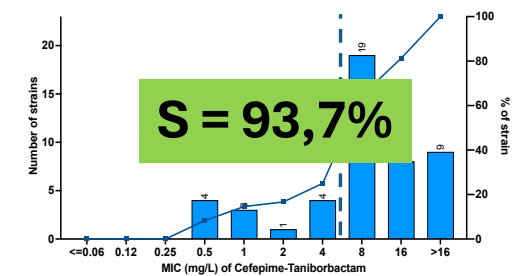
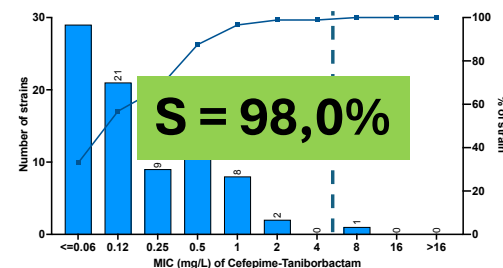
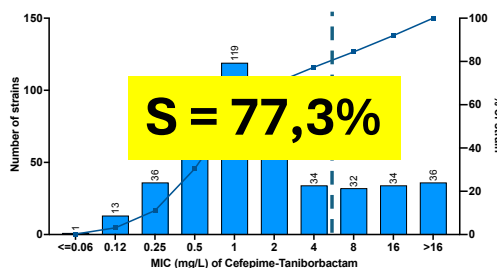
Céfiderocol



Céfépime-zidébactam



Céfépime-taniborbactam



Epidemiology, Treatment and Outcomes of Bloodstream Infections Due to MBL-Producing Enterobacterales in France: A Retrospective Study

- **Retrospective study** including patients with **MBL-producing GNB bacteremia** whose isolates were sent to the French National Reference Center for antibiotic resistance
- January 1st, 2023, and February 28th, 2025
- **158 cases of MBL producing Enterobacterales related BSI** : 119 NDM, 19 VIM, 18 NDM + OXA-48-like
- Patients with polymicrobial infections were excluded from the analysis
- All patients were followed during their entire hospitalization period

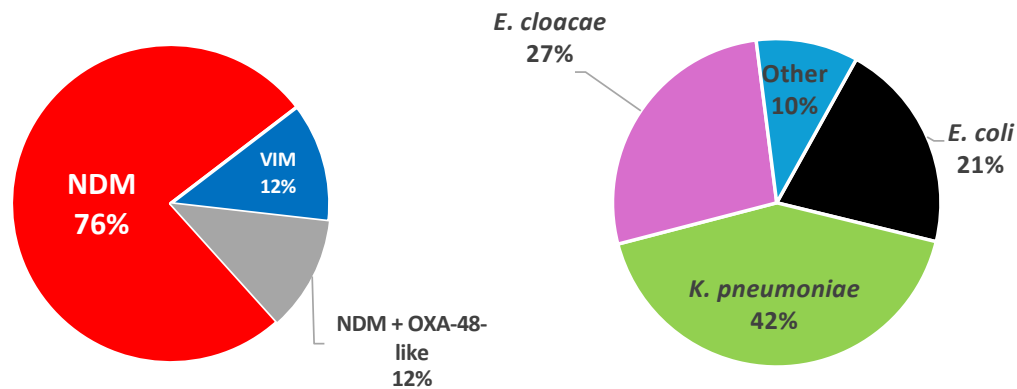
Caractéristiques des patients

Variable	Total N = 158 (%)
Age, median (IQR), y	72.2 (60.9-79.8)
Male sex	105 (66.5)
Creatinine clearance (IQR) ml/min	58 (35.7-86.7)
Ward of hospitalization at BSI onset	
Medical	91 (57.6)
Surgical	19 (32.8)
Intensive care unit	47 (29.7)
Acquisition	
Community-acquired	45 (28.5)
Hospital-acquired	113 (71.5)
Comorbidity	
Diabetes mellitus	54 (34.2)
Cardiovascular disease	48 (30.4)
Chronic obstructive disease	18 (11.4)
Chronic liver disease	8 (5.1)
Immunosuppression	73 (46.2)
Solid cancer	40 (25.3)
Hematological malignancy	8 (5.1)
Solid organ transplantation	2 (1.3)

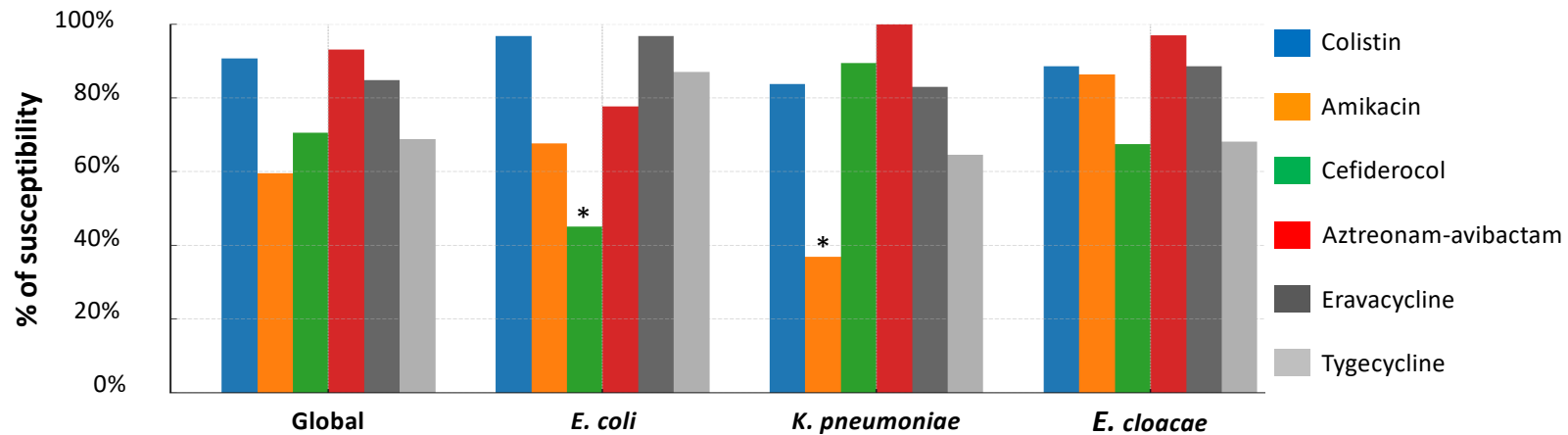
Caractéristiques des patients

Variable	Total N = 158 (%)
Risk factor	
Previous hospitalization last 3 months	127 (80.4)
Previous antibiotic therapy last 3 months	131 (82.9)
Travel in endemic area last 1 year	45 (28.5)
Source of infection	
Urinary tract	55 (34.8)
Respiratory tract	14 (8.9)
Intra-abdominal	31 (19.6)
Central venous catheter-related	37 (23.4)
Primary BSI	15 (9.5)
Others ¹	6 (3.8)
Appropriate empirical antibiotic therapy	34 (21.5)
Source control	61 (38.6)
In-hospital mortality	42 (26.6)

Caractéristiques microbiologiques

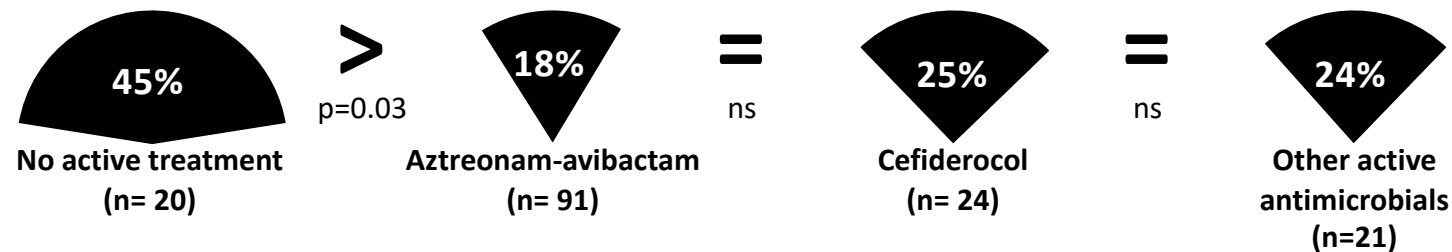


	NDM-1	NDM-14	NDM-4	NDM-5	NDM-7
<i>E. coli</i>	5			26	
<i>K. pneumoniae</i>	26	10	1	23	4
<i>E. cloacae</i>	16			2	8
Other	9			1	1



Mortalité et facteurs de risques

30-days mortality / definitive treatment



Independent predictors of mortality

ICU admission

aOR 2.96
95% CI [1.12–7.88]

delay in active therapy

aOR per day 1.19
95% CI [1.02–1.40]

lack of source control

aOR 4.0
95% CI [1.14–14.3]

PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

3.2. Traitement des souches productrices de KPC

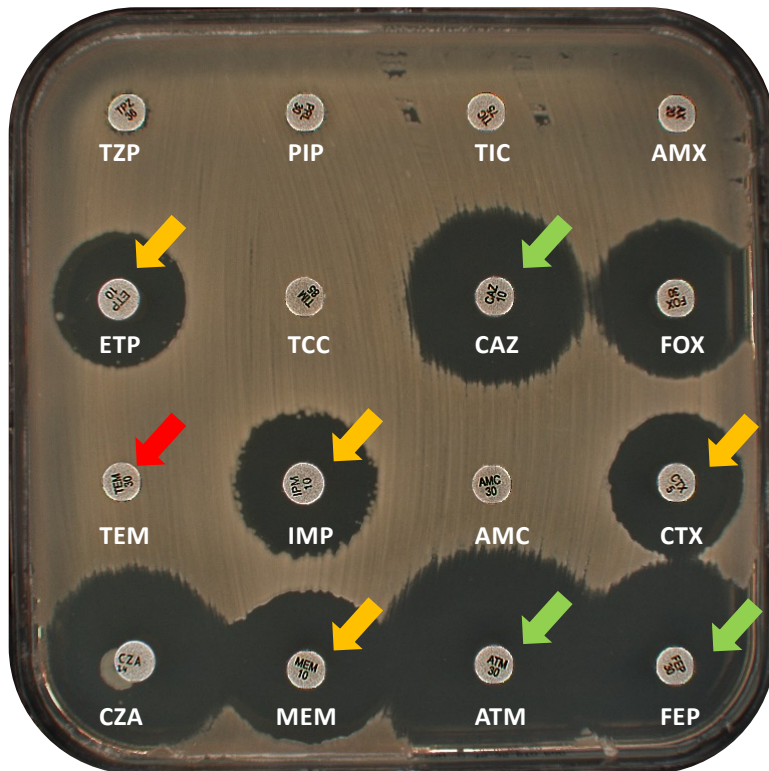
3.3. Traitement des souches productrices de MBL

3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

OXA-48 producing *E. coli*

seul

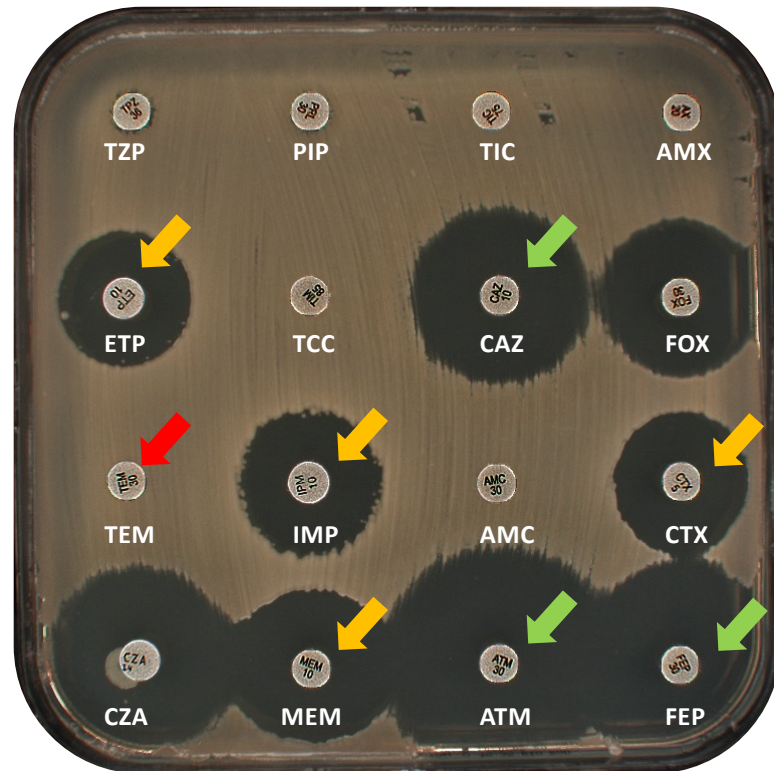


! Toutes les C3G / C4G ne se valent pas

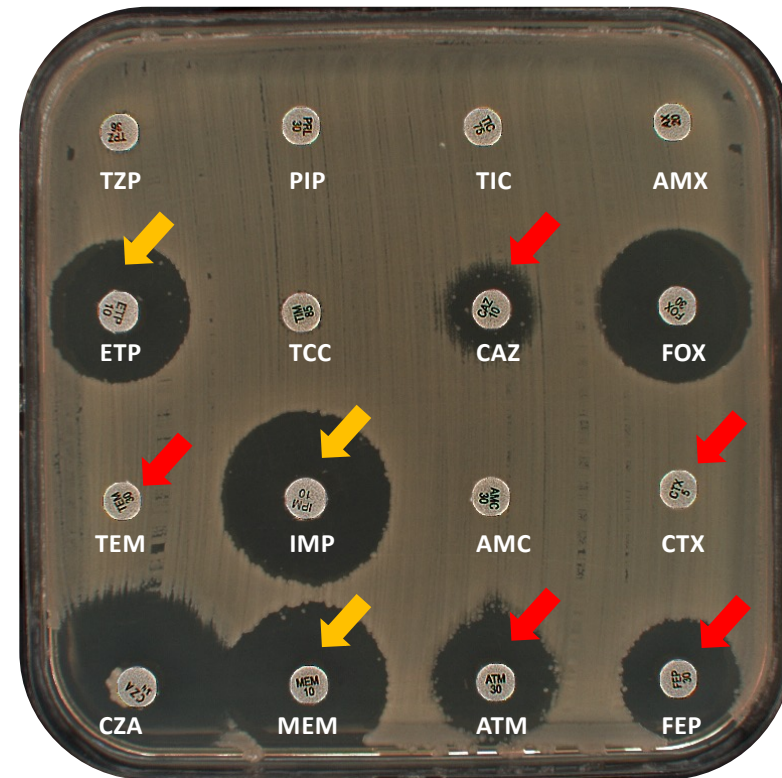
- ☐ Hydrolyse significative : **Céfotaxime (CTX)**
Interprétation R Ceftriaxone
Ceftolozane
- ☐ Absence d'hydrolyse : **Ceftazidime (CAZ)**
Interprétation S Cefépime (FEP)
Aztréonam (ATM)

OXA-48 producing *E. coli*

seul



+ BLSE



Les carbapénèmes « apparaissent » sensibles dans 90% des cas



Interprétation microbiologique +++ pour les carbapénèmes

- ☐ Ne jamais rendre sensible aux carbapénèmes à posologie standard pour une souche productrice de carbapénémase
- ☐ Préférer les **alternatives thérapeutiques** disponibles en fonction du mécanisme de résistance
- ☐ Si l'utilisation d'un **carbapénème** est souhaitée:
« **Forte posologie** » + autre antibiotique actif

Pour les cliniciens:

Ne pas traiter une souche productrice de carbapénémase par un carbapénème. Préférer une alternative !!!

Spectres d'inhibition des inhibiteurs de β -lactamases

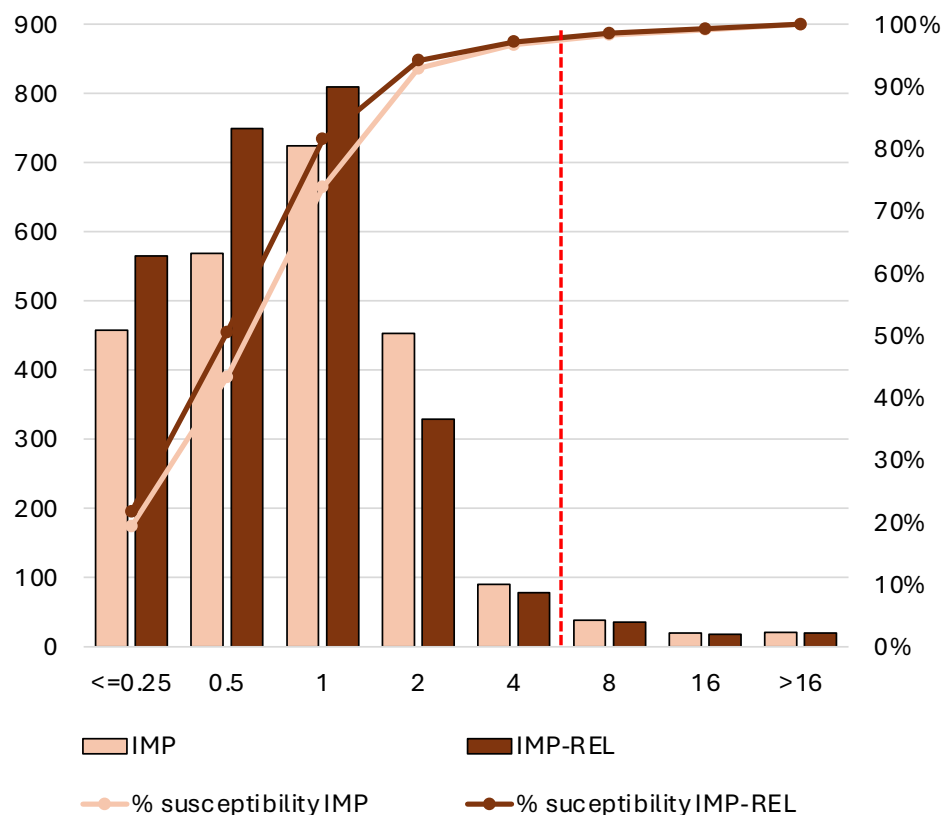
Inhibitor	ESBL	AmpC	KPC	MBL	OXA-48-like	Intrinsic ATB activity
Clavulanic acid	++	-	+	-	-	-
Sulbactam	++	-	+	-	-	PBP2
Tazobactam	++	-	+	-	-	-
Enmetazobactam	+++	-/+	++	-	-	-
Avibactam	+++	++	+++	-	+/-	-
Relebactam	+++	++	+++	-	-	-
Vaborbactam	+++	++	+++	-	-	-
Zidebactam	+++	++	+++	-	?	PBP2
Taniborbactam	+++	++	+++	++ (except IMP)	?	?

Table adapted from Barbier et al. Annals of Intensive Care (2023) 13:65

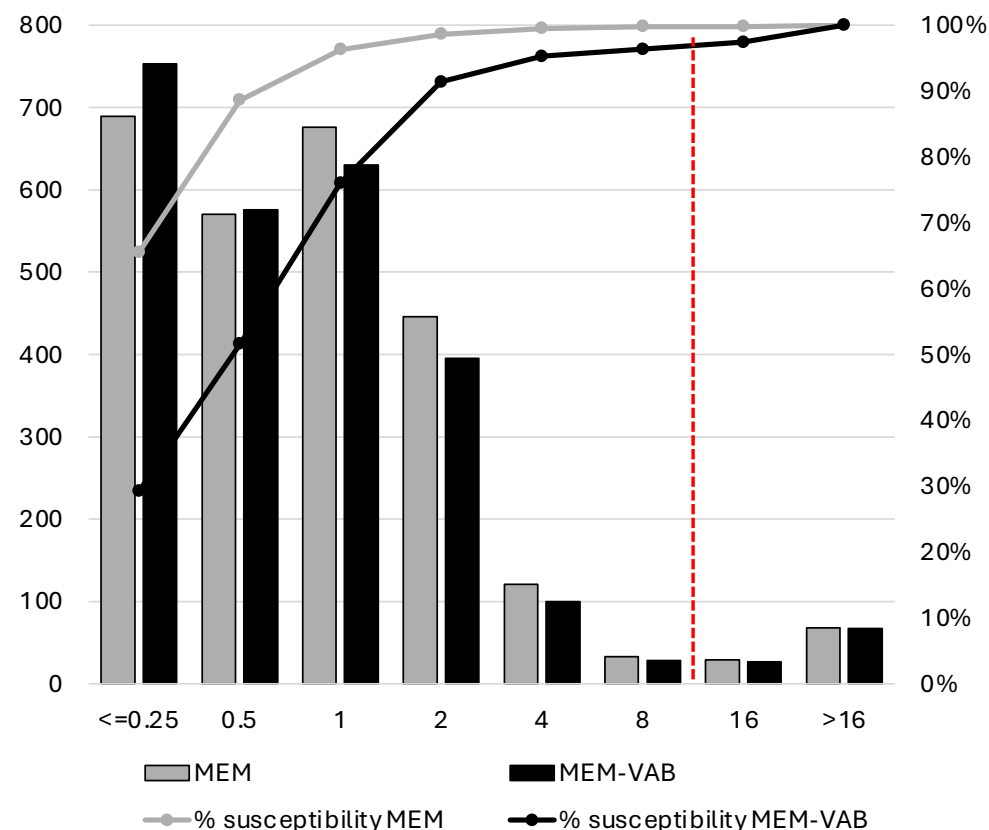
Les carbapénèmes apparaissent souvent « sensibles »

Aucun apport des inhibiteurs associés aux carbapénèmes sur OXA-48

Imipénème vs Imipénème-relebactam

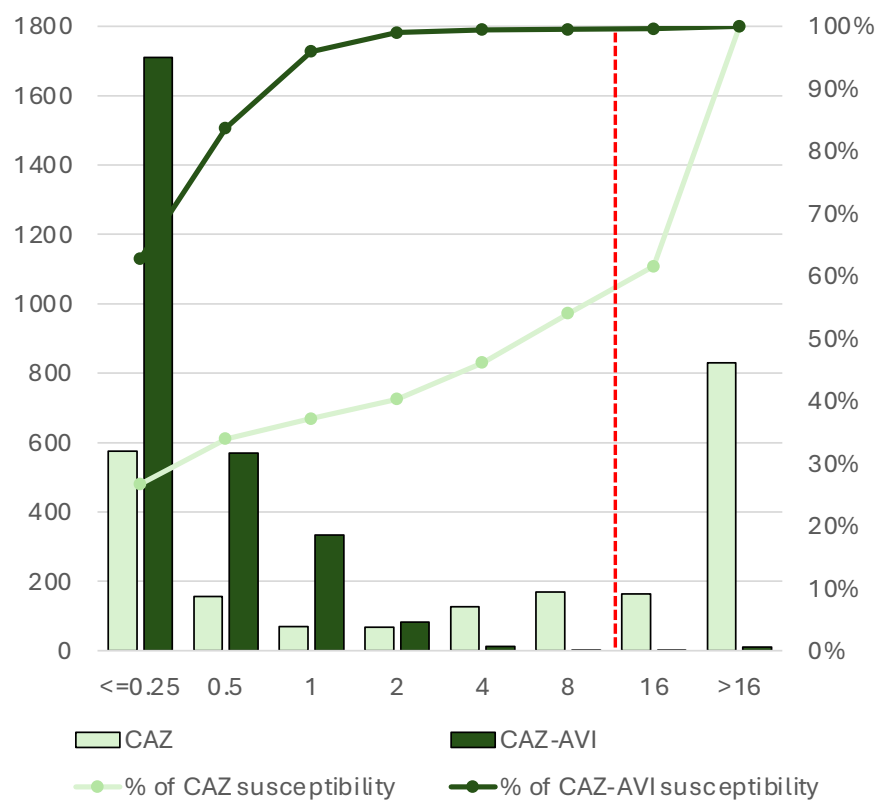


Méropénème vs Méropénème-vaborbactam

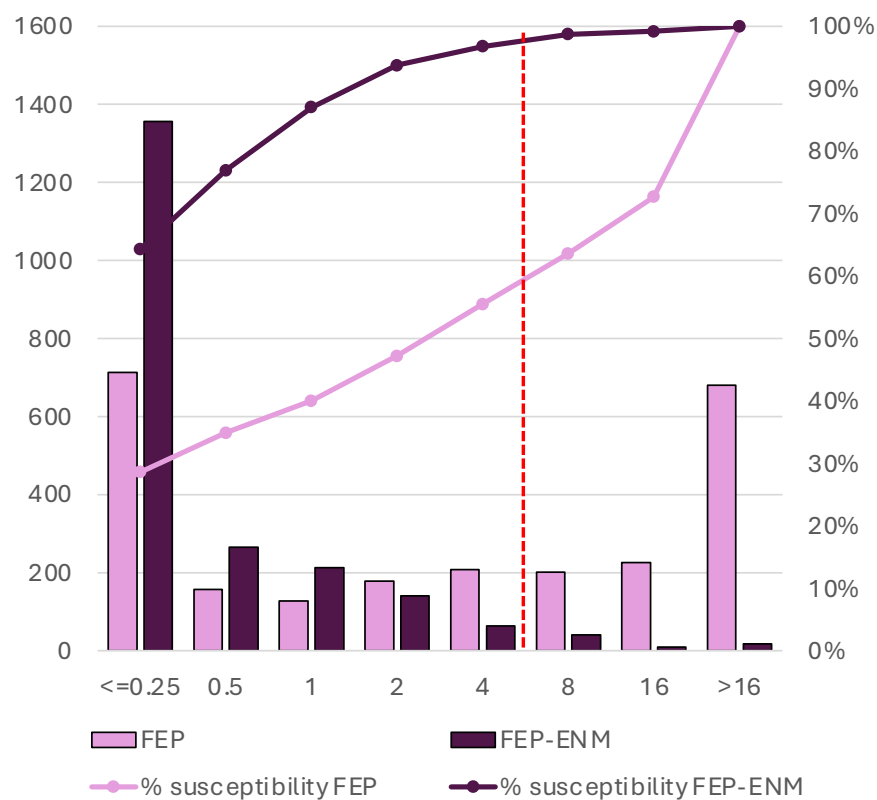


Intérêts +++ des inhibiteurs de BLSE et AmpC associés à une molécule non hydrolysée par OXA-48 (ceftazidime ou céfépime)

Ceftazidime vs Ceftazidime-avibactam



Cefepime vs Cefepime-enmetazobactam

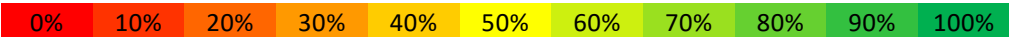


% de sensibilité des souches productrices d'une carbapénèmase OXA-48-like en 2024

% sensibilité																			
	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Cefépime	Cefépime-enmetazibactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ertapénème	Gentamicine	Amikacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Tigécycline	Eravacycline	Colistine
CMI	≤ 4	≤ 8	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 2	≤ 4	≤ 2	≤ 8	≤ 8	≤ 0,5	≤ 2	≤ 16	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2
<i>E. coli</i>	78,4%	99,3%	82,2%	99,1%	68,6%	99,6%	76,8%	99,6%	99,5%	99,5%	99,5%	36,7%	93,3%	99,5%	78,4%	81,6%	96,3%	99,6%	99,5%
<i>K. pneumoniae</i>	52,5%	98,6%	52,8%	94,4%	49,8%	99,6%	50,4%	93,7%	87,3%	87,7%	87,7%	7,4%	65,8%	90,1%	46,5%	57,0%	81,0%	91,2%	94,0%
<i>E. cloacae</i> complex	34,6%	98,8%	43,2%	95,1%	35,8%	100,0%	34,6%	96,3%	93,8%	97,5%	97,5%	1,2%	49,4%	93,6%	25,9%	48,8%	66,7%	82,7%	96,3%
<i>C. freundii</i>	24,1%	99,2%	49,3%	91,7%	23,9%	100,0%	20,1%	99,3%	97,0%	99,3%	99,3%	2,2%	20,9%	94,0%	15,0%	20,3%	46,3%	61,9%	97,8%
Enterobacterales	61,8%	99,1%	67,6%	96,6%	55,9%	99,7%	59,6%	97,3%	94,8%	96,2%	96,2%	21,1%	73,9%	95,9%	58,7%	65,5%	82,6%	90,5%	96,1%
							**	*	*	*	*	*							

* A interpréter au moins SFP et en association

** A interpréter R

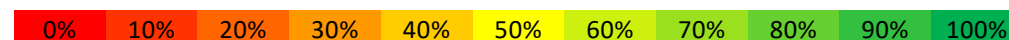


Pourquoi ne pas utiliser un carbapénème si les CMI sont basses ?

	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Cefépime	Cefépime-enmetazibactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ertapénème	Gentamicine	Amikacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Tigécycline	Eravacycline	Colistine
% sensibilité																			
CMI	≤ 4	≤ 8	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 2	≤ 4	≤ 2	≤ 8	≤ 8	≤ 0,5	≤ 2	≤ 16	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 2
<i>E. coli</i>	78,4%	99,3%	82,2%	99,1%	68,6%	99,6%	76,8%	99,6%	99,5%	99,5%	99,5%	36,7%	93,3%	99,5%	78,4%	81,6%	96,3%	99,6%	99,5%
<i>K. pneumoniae</i>	52,5%	98,6%	52,8%	94,4%	49,8%	99,6%	50,4%	93,7%	87,3%	87,7%	87,7%	7,4%	65,8%	90,1%	46,5%	57,0%	81,0%	91,2%	94,0%
<i>E. cloacae</i> complex	34,6%	98,8%	43,2%	95,1%	35,8%	100,0%	34,6%	96,3%	93,8%	97,5%	97,5%	1,2%	49,4%	93,6%	25,9%	48,8%	66,7%	82,7%	96,3%
<i>C. freundii</i>	24,1%	99,2%	49,3%	91,7%	23,9%	100,0%	20,1%	99,3%	97,0%	99,3%	99,3%	2,2%	20,9%	94,0%	15,0%	20,3%	46,3%	61,9%	97,8%
Enterobacterales	61,8%	99,1%	67,6%	96,6%	55,9%	99,7%	59,6%	97,3%	94,8%	96,2%	96,2%	21,1%	73,9%	95,9%	58,7%	65,5%	82,6%	90,5%	96,1%
							**	*	*	*	*	*							

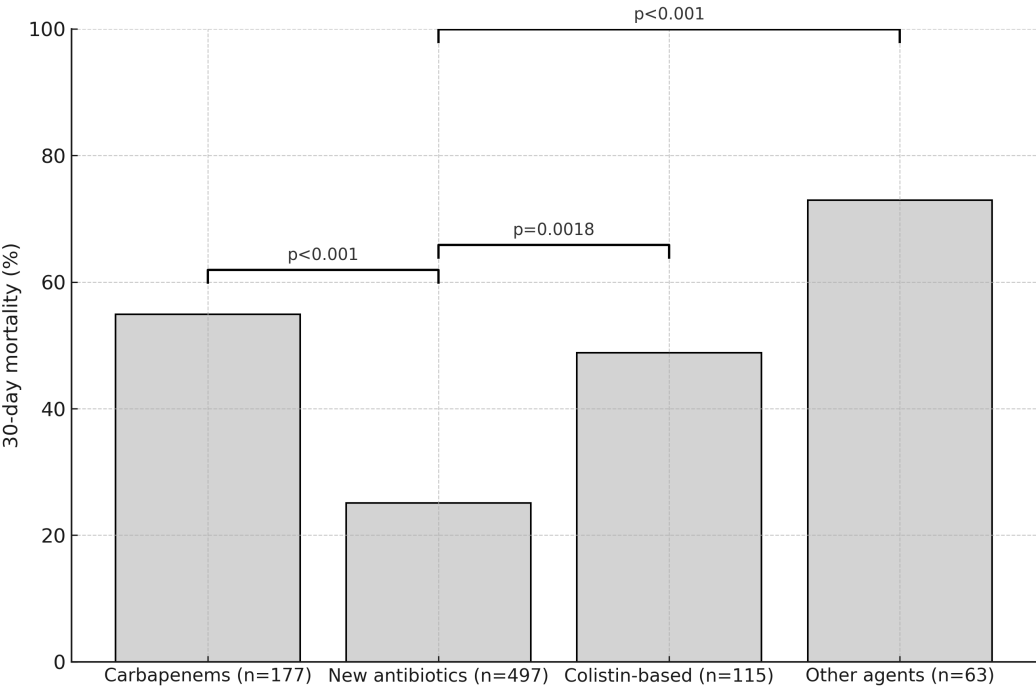
* A interpréter au moins SFP et en association

** A interpréter R



Revue de la littérature (12 études : 817 patients)

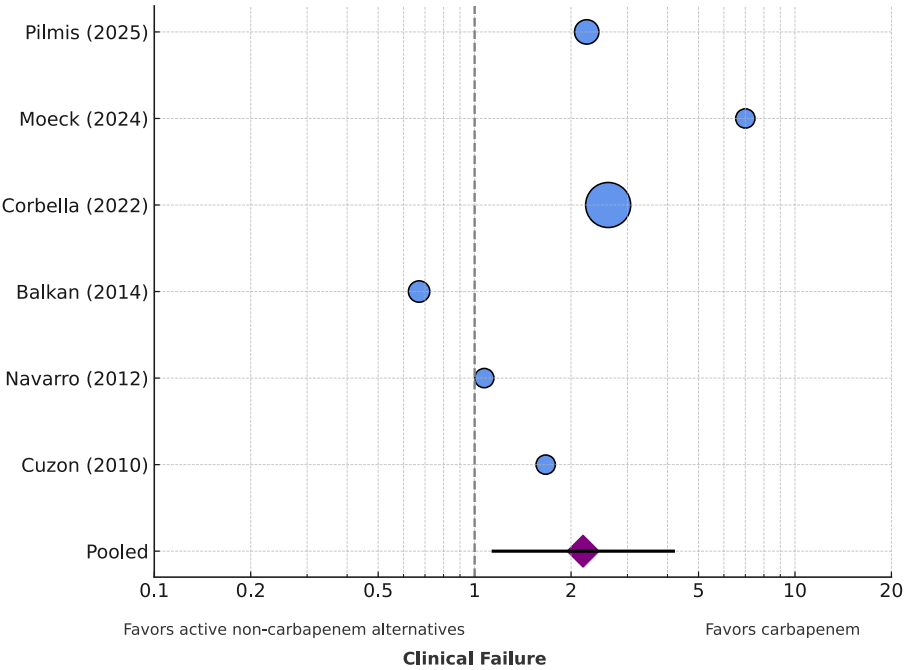
Comparative 30-day mortality according to treatment class in OXA-48–producing Enterobacterales infections



New antibiotics included new molecules active on OXA-PE like ceftazidime-avibactam (n=483), cefepime-taniborbactam (n=4) and cefiderocol (n=10).

Méta-analyse (6 études : 63 patients)

Total number of subjects	Carbapenem Group		Non-Carbapenem Group	
	n	Failure Rate (%)	n	Failure Rate (%)
43	7	57.1	36	36.1
6	2	50.0	3	0.0
137	44	70.4	73	50.6
36	5	40.0	31	51.6
30	4	75.0	26	69.0
7	1	100.0	6	60.0



PLAN

1. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries (ERC)

2. Epidémiologie des ERC en France

3. Stratégie thérapeutique

3.1. Introduction sur les inhibiteurs de β -lactamases

3.2. Traitement des souches productrices de KPC

3.3. Traitement des souches productrices de MBL

3.4. Traitement des souches productrices d'OXA-48

3.5. Traitement des ERC non-EPC

Spectres d'inhibition des inhibiteurs de β -lactamases

Inhibitor	ESBL	AmpC	KPC	MBL	OXA-48-like	Intrinsic ATB activity
Clavulanic acid	++	-	+	-	-	-
Sulbactam	++	-	+	-	-	PBP2
Tazobactam	++	-	+	-	-	-
Enmetazobactam	+++	-/+	++	-	-	-
Avibactam	+++	++	+++	-	+/-	-
Relebactam	+++	++	+++	-	-	-
Vaborbactam	+++	++	+++	-	-	-
Zidebactam	+++	++	+++	-	?	PBP2
Taniborbactam	+++	++	+++	++ (except IMP)	?	?

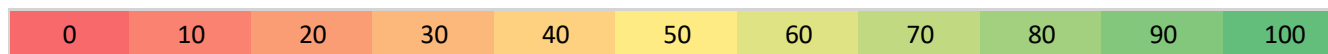
Table adapted from Barbier et al. Annals of Intensive Care (2023) 13:65

β-lactams/β-lactamase inhibitors susceptibility on CRE non-CPE

All CRE non-CPE (n=121)	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	
Cefepime	0,8	5,0	6,6	13,2	24,8	35,5	50,4	100,0	+42%
Cefepime-enmetazobactam	9,9	21,5	41,3	53,7	66,9	78,5	87,6	100,0	
Ceftazidime	0,0	0,0	0,8	2,5	5,0	5,8	11,6	100,0	+91%
Ceftazidime-avibactam	10,7	22,3	52,9	76,9	92,6	96,7	100,0	100,0	
Imipenem	24,0	41,3	69,4	76,9	87,6	93,4	96,7	100,0	+17%
Imipenem-relebactam	54,9	77,9	89,3	93,4	96,7	100,0	100,0	100,0	
Meropenem	28,3	37,5	49,2	66,7	80,8	92,5	95,8	100,0	+3%
Meropenem-relebactam	47,1	57,9	70,2	86,0	90,9	95,9	99,2	100,0	
Ertapenem	2,5	5,8	22,3	33,9	40,5	57,0	71,9	100,0	

Therapeutic Challenges in treating ESBL- and/or AmpC-Producing Non-Carbapenemase-Producing Enterobacterales: An In Vitro Evaluation of Novel β -lactam Combinations

	Number of strains	Ceftazidime-avibactam S	Aztreonam-avibactam S	Cefiderocol S	Meropenem-vaborbactam S	Imipenem-relebactam S	Cefepime-enmetazobactam S	Cefepime-zidebactam S	Cefepime-taniborbactam S
Ceftazidime-avibactam R	13		61,50%	76,90%	76,90%	76,90%	30,80%	92,30%	61,50%
Aztreonam-avibactam R	11	54,50%		27,30%	81,80%	90,90%	45,50%	90,90%	54,50%
Cefiderocol R	20	85%	60%		90%	90%	50%	95%	70%
Meropenem-vaborbactam R	13	76,90%	84,60%	84,60%		7,70%	30,80%	92,30%	61,50%
Imipenem-relebactam R	17	82,40%	88,20%	88,20%	29,40%		41,20%	88,20%	58,80%
Cefepime-enmetazobactam R	47	72,30%	78,70%	70,20%	72,30%	68,10%		78,70%	51,10%
Cefepime-zidebactam R	4	75%	50%	75%	75%	50%	0%		0%
Cefepime-taniborbactam R	27	85,20%	81,50%	77,80%	77,80%	74,10%	18,50%	85,20%	



CONCLUSIONS

Faut-il avoir peur des carbapénèmases ?

- ☐ Forte augmentation de la prévalence des EPC en France
- ☐ **Les infections ne sont plus rarissimes**
- ☐ **OXA-48** et **NDM** sont les carbapénèmases le plus fréquentes
- ☐ Augmentation +++ de **NDM** avec **peu d'alternatives thérapeutique**

Comment les traiter?

Place des alternatives selon les mécanismes de résistance chez les ERC

	Ceftazidime ou Céfépime	Aztréonam	Carbapénème	Ceftazidime / avibactam	Cefepime / enmetazobactam	Imipénème / relebactam	Méropénème / vaborbactam	Céfidérocol	Aztréonam / avibactam
KPC				1 ^{ère} intention		1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	
NDM		1 ^{ère} intention						3 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention
NDM + BLSE								2 ^{ème} intention	1 ^{ère} intention
VIM		1 ^{ère} intention						2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention
VIM + BLSE								1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention
OXA-48 seul	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention		2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention			3 ^{ème} intention	
OXA-48 + BLSE				1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention			2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
Non EPC			1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention

Cf. CASFM annexe 5 (p.150) - COMAI AP-HP (2025)