



Résistances bactériennes : où en sommes-nous ?

Quelles résistances à l'hôpital ?

Laurent DORTET

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : DORTET Laurent

Titre : Quelles résistances à l'hôpital ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Surveillance des résistances bactériennes en établissements de santé en 2019



- **991 établissements** participants collaborant avec 660 laboratoires de microbiologie et biologie médicale couvrant **49% des JH** en 2019
- **Antibiogrammes de 528 953 souches** bactériennes recueillis

Répartition des espèces bactériennes analysées en 2019

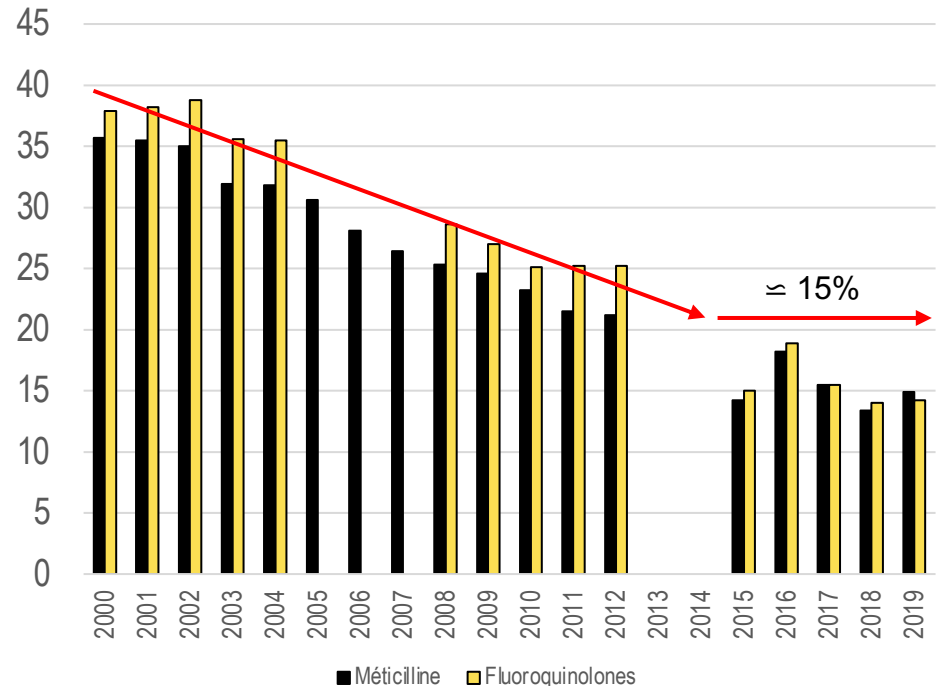
Espèce bactérienne	Nb souches	Répartition (%)
Total entérobactéries	364 260	68,9%
<i>Escherichia coli</i>	221 135	41,8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43 837	8,3%
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	23 169	4,4%
Autres entérobactéries	76 119	14,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41 748	7,9%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 329	0,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	68 220	12,9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	44 683	8,4%
<i>Enterococcus faecium</i>	8 713	1,6%
Total	528 953	100%

Résistances chez *Staphylococcus aureus*

Diminution continue entre 2000 et 2015, puis **stabilité vers 15%** de la résistance à la **méticilline et aux fluoroquinolones**

Tous prélèvements confondus		
Antibiotique	Nb total de souches	% (R+I)
Méticilline	66 248	14,9
Kanamycine	43 550	6,2
Gentamicine	62 441	2,1
Tobramycine	54 973	5,6
Fluoroquinolones	65 419	14,2
Tétracycline	44 252	4,5
Erythromycine	61 057	29,0
Pristinamycine	49 486	2,2
Cotrimoxazole	57 037	2,4
Rifampicine	56 445	1,9
Fosfomycine	51 122	1,7
Acide fusidique	55 896	5,6

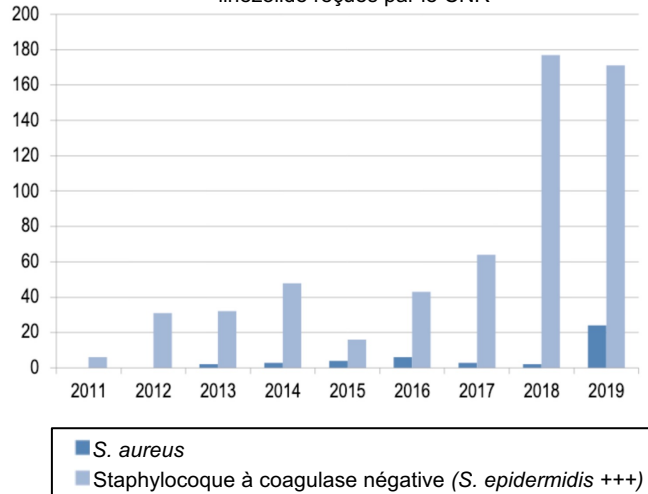
Evolution du % de résistance



Résistance émergente aux oxazolidinones chez *Staphylococcus* spp.



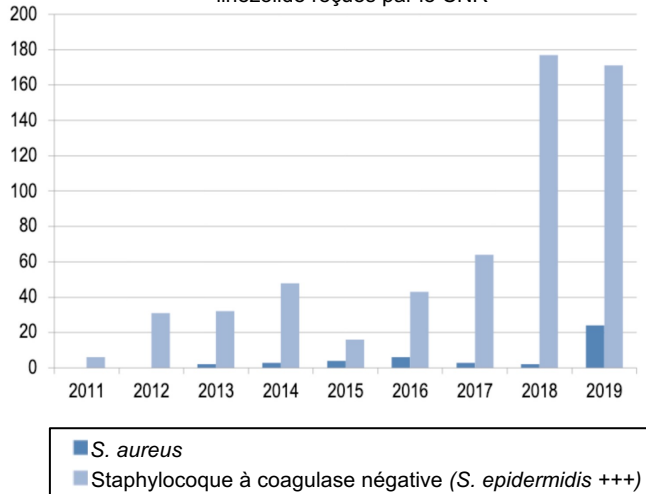
Nombre de souches de Staphylocoques résistants au linézolide reçues par le CNR



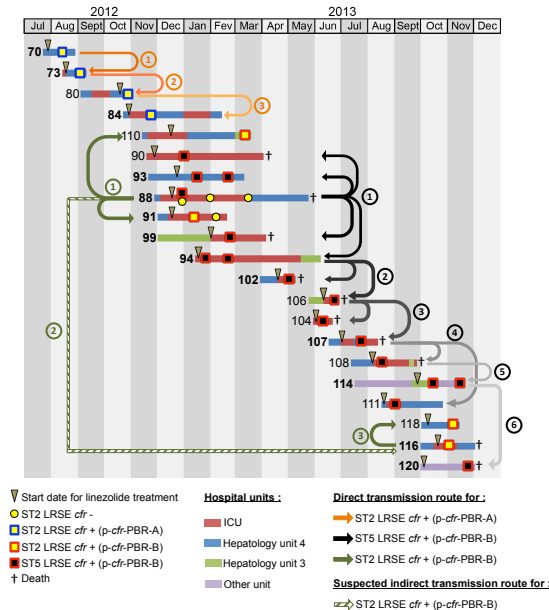
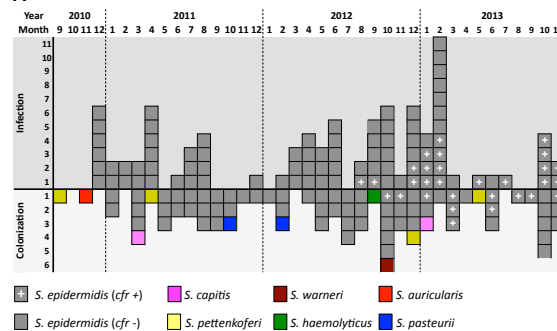
Résistance émergente aux oxazolidinones chez *Staphylococcus* spp.



Nombre de souches de Staphylocoques résistants au linézolide reçues par le CNR



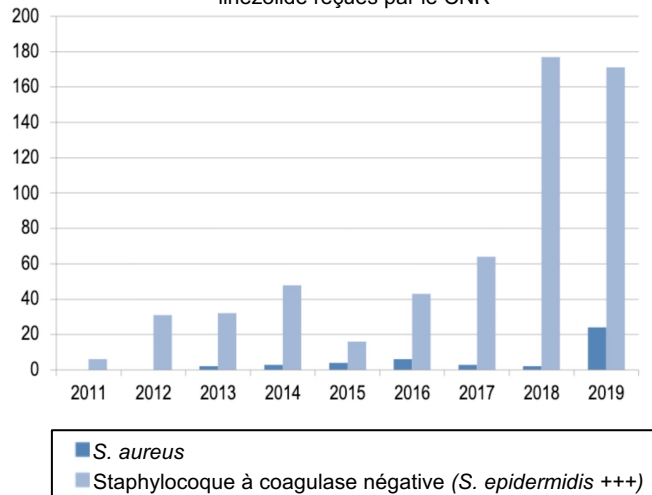
***S. epidermidis* LNZ^R du ST2, ST5 et ST23 déjà résistants à la rifampicine et de sensibilité diminuée à la vancomycine responsables d'épidémies hospitalières**



Résistance émergente aux oxazolidinones chez *Staphylococcus* spp.



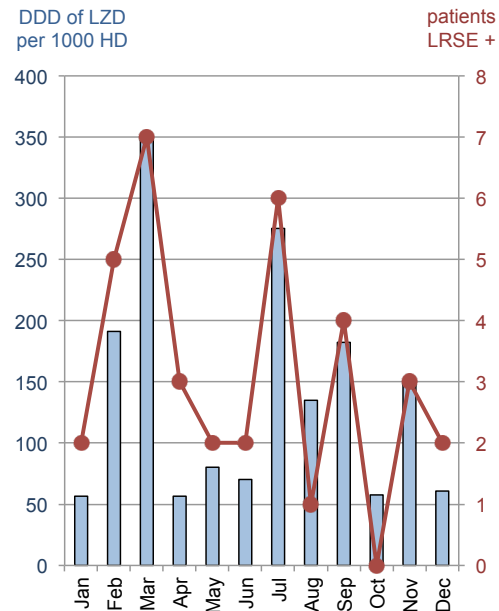
Nombre de souches de Staphylocoques résistants au linézolide reçues par le CNR



***S. epidermidis* LNZ^R du ST2, ST5 et ST23 déjà résistants à la rifampicine et de sensibilité diminuée à la vancomycine responsables d'épidémies hospitalières**

Mécanismes :

- Gène *cfr* plasmidique
- **Mutations** des gènes codant pour l'**ARN23S (+++)** = pression de sélection antibiotique



Résistance chez les Entérocoques

E. faecalis

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Ampicilline-Amoxicilline	41 941	0,4
Nitrofurantoïne	32 489	0,6
Teicoplanine	39 332	0,2
Vancomycine	41 716	0,2

E. faecium

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Ampicilline-Amoxicilline	8 131	77,7
Nitrofurantoïne	6 329	35,5
Teicoplanine	8 128	1,0
Vancomycine	8 449	1,2

Résistance chez les Entérocoques

E. faecalis

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Ampicilline-Amoxicilline	41 941	0,4
Nitrofurantoïne	32 489	0,6
Teicoplanine	39 332	0,2
Vancomycine	41 716	0,2

E. faecium

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Ampicilline-Amoxicilline	8 131	77,7
Nitrofurantoïne	6 329	35,5
Teicoplanine	8 128	1,0
Vancomycine	8 449	1,2

1% d'ERG

Espèce et génotype	Nombre (%)	
	2019	2020
<i>E. faecalis</i>		
<i>vanA</i>	11 (1,0%)	5 (1,0%)
<i>vanB</i>	0 (0%)	1 (0,2%)
<i>E. faecium</i>		
<i>vanA</i>	841 (75,2%)	411 (78,4%)
<i>vanB</i>	243 (21,7%)	97 (18,5%)
<i>vanA+vanB</i>	6 (0,5%)	1 (0,2%)
<i>vanD</i>	6 (0,5%)	6 (1,1%)
<i>E. avium</i>		
<i>vanA</i>	4 (0,4%)	1 (0,2%)
<i>E. casseliflavus</i>		
<i>vanA</i>	3 (0,3%)	0 (0%)
<i>E. durans</i>		
<i>vanA</i>	1 (0,1%)	2 (0,4%)
<i>E. gallinarum</i>		
<i>vanA</i>	3 (0,3%)	0 (0%)

96,9% des ERG

Résistance émergente au linézolide chez les Entérocoques

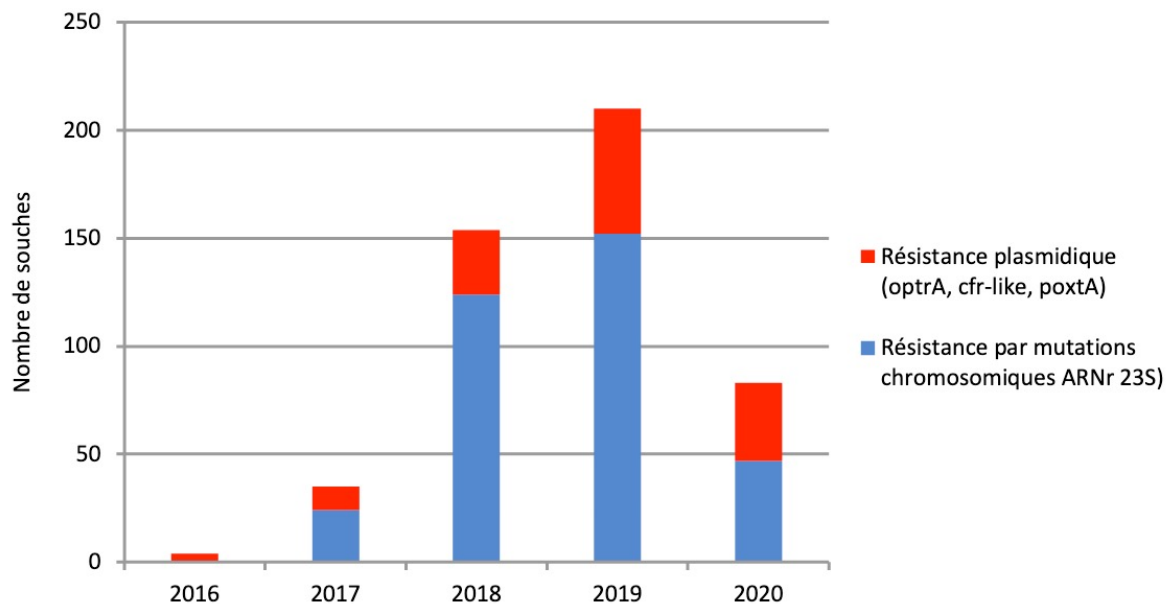


Figure 68: Nombre de souches d'entérocoques résistantes au linézolide (2016-2020).

Résistance chez les Entérobactéries

Tableau 10. Entérobactéries : résistance aux antibiotiques des dix espèces les plus fréquemment identifiées, tous prélèvements confondus

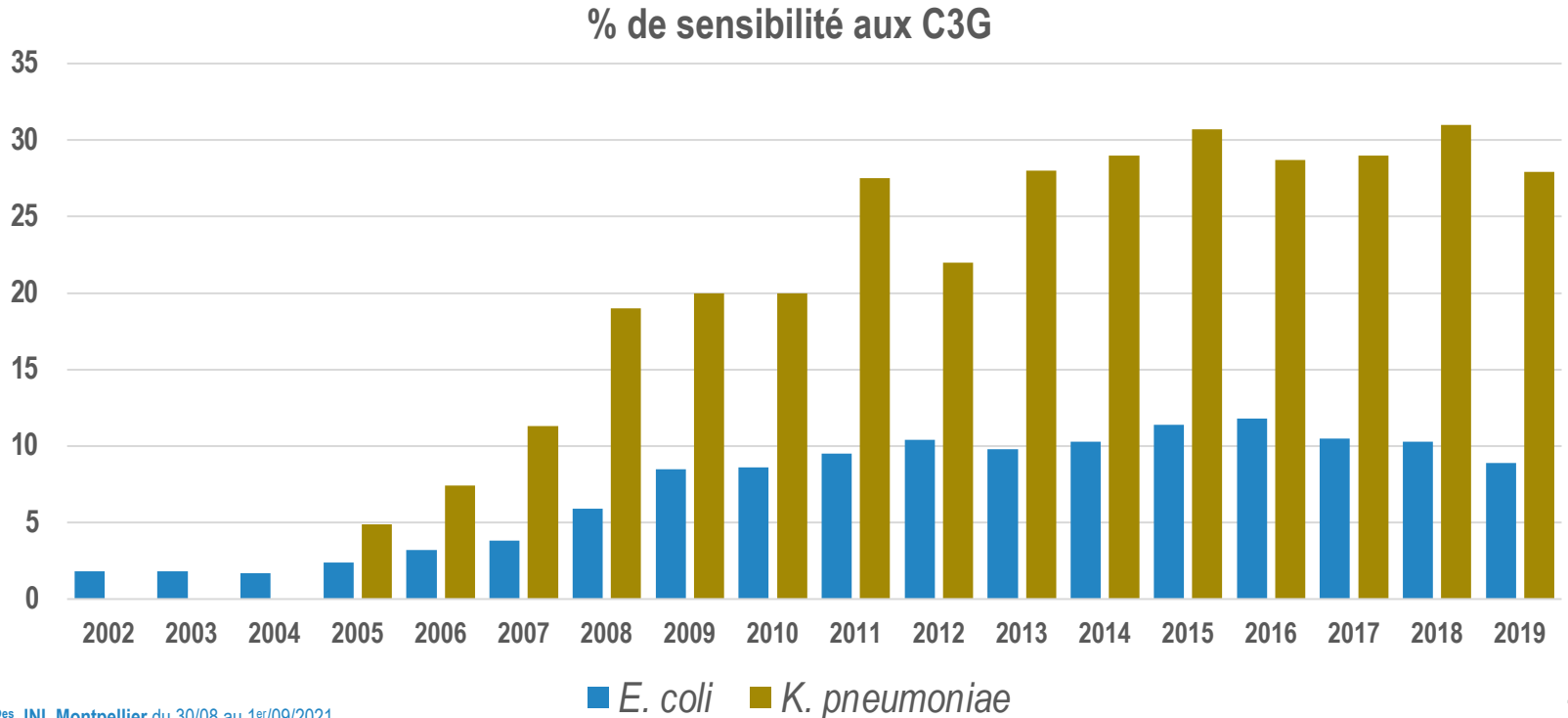
	<i>Escherichia coli</i> n=221 135		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43 837		<i>Enterobacter cloacae</i> complex n=23 169	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Amoxicilline-acide clavulanique	192 220	31,7	38 794	36,8	19 933	100,0
C3G	218 159	8,9	43 207	27,9	22 120	47,2
Imipénème	116 924	0,2	28 037	1,3	17 943	1,4
Ertapénème	192 134	0,2	38 828	1,9	20 199	13,4
Ciprofloxacine	122 547	14,3	28 672	28,8	17 710	26,8
Gentamicine	195 851	5,7	38 784	16,1	20 756	20,4
Amikacine	201 408	1,4	40 222	3,7	21 115	4,6
Cotrimoxazole	185 638	24,8	36 996	26,7	20 030	25,4

BLSE

**Céphalosporinase +++
18,9% de BLSE**

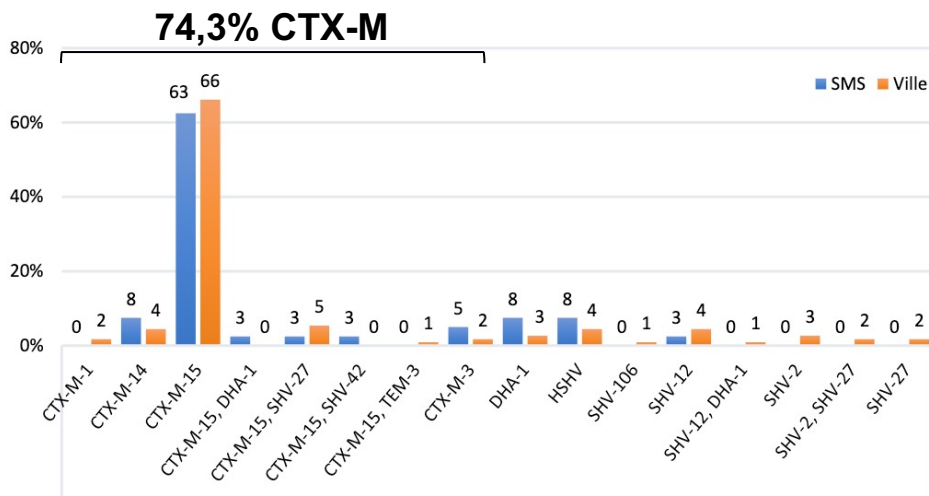
Evolution de la résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae*

Vers un **plateau à 25-30%** chez *K. pneumoniae*, amorce de **diminution de la résistance** aux C3G chez *E. coli* depuis 2016

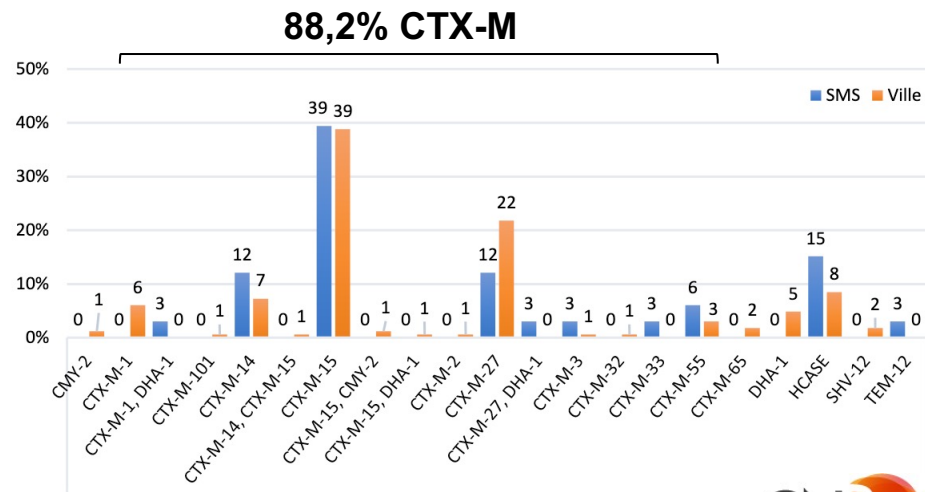


Les BLSE de type CTX-M largement prédominantes ... CTX-M-15 en tête

K. pneumoniae



E. coli



Prévalence plus importante en réanimation des E-BLSE

Tableau 13. Entérobactéries productrices de BLSE : pourcentage et répartition des souches par secteur d'activité (n=29 077)

Secteur d'activité	Entérobactéries productrices de BLSE			Incidence pour 1000 JH
	Nb souches	Répartition (%)	EBLSE/entérobactéries (%)	
Court-séjour :	22 627	77,8	7,9	0,75
Médecine	13 089	45,0	8,3	0,76
Chirurgie	5 406	18,6	7,4	0,64
Réanimation	3 065	10,5	12,0	3,10
Gynécologie-Obstétrique	478	1,7	2,6	0,21
Pédiatrie	589	2,0	5,2	0,38
Psychiatrie	124	0,4	3,8	0,02
SSR	5 341	18,4	11,5	0,37
SLD	985	3,4	16,3	0,20
Total	29 077	100,0	8,5	0,53

Question 4: Is there a role for piperacillin-tazobactam in the treatment of infections caused by ESBL-E when *in vitro* susceptibility to piperacillin-tazobactam is demonstrated?

Recommendation: Piperacillin-tazobactam should be avoided for the treatment of infections caused by ESBL-E, even if susceptibility to piperacillin-tazobactam is demonstrated. If piperacillin-tazobactam was initiated as empiric therapy for cystitis caused by an organism later identified as an ESBL-E and clinical improvement occurs, no change or extension of antibiotic therapy is necessary.

Question 5: Is there a role for cefepime in the treatment of infections caused by ESBL-E when *in vitro* susceptibility to cefepime is demonstrated?

Recommendation: Cefepime should be avoided for the treatment of infections caused by ESBL-E, even if susceptibility to cefepime is demonstrated. If cefepime was initiated as empiric therapy for cystitis caused by an organism later identified as an ESBL-E and clinical improvement occurs, no change or extension of antibiotic therapy is necessary.

**Le retour de l'interprétation bactériologique en
fonction du mécanisme de résistance**

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases



	<i>Escherichia coli</i> n=221 135		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43 837		<i>Enterobacter cloacae</i> complex n=23 169		<i>Citrobacterfreundii</i> n=4 970	
	Nb total de souches	% (R+)	Nb total de souches	% (R+)	Nb total de souches	% (R+)	Nb total de souches	% (R+)
Imipénème	116 924	0,2	28 037	1,3	17 943	1,4	3 394	1,7
Ertapénème	192 134	0,2	38 828	1,9	20 199	13,4	4 354	4,7

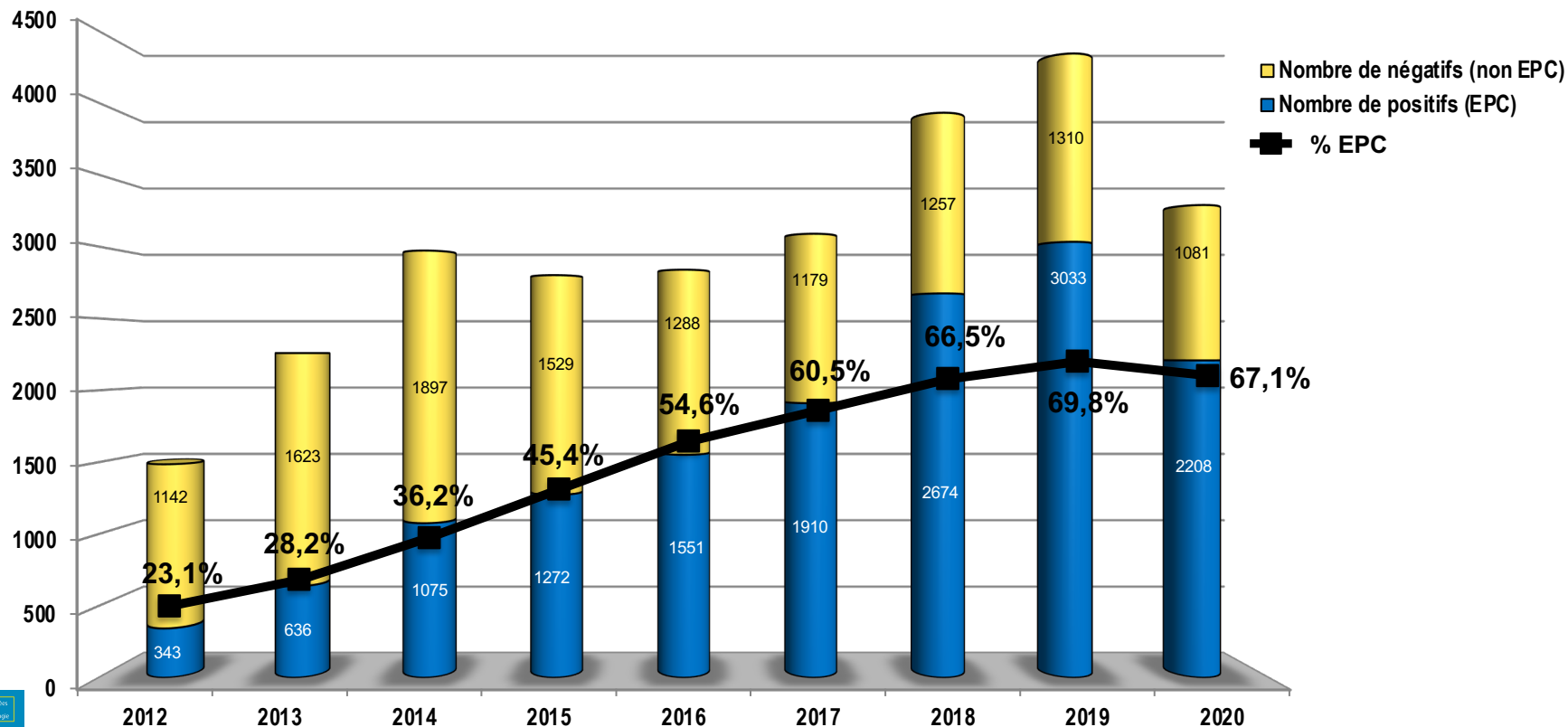
- **566** souches productrices de carbapénèmes (**EPC**)
- soit 52,6% des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)



- **2208** souches productrices de carbapénèmes (**EPC**)
- soit 61,1% des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)
- Dont **1171** souches responsables d'**infections** et 1670 souches de dépistage

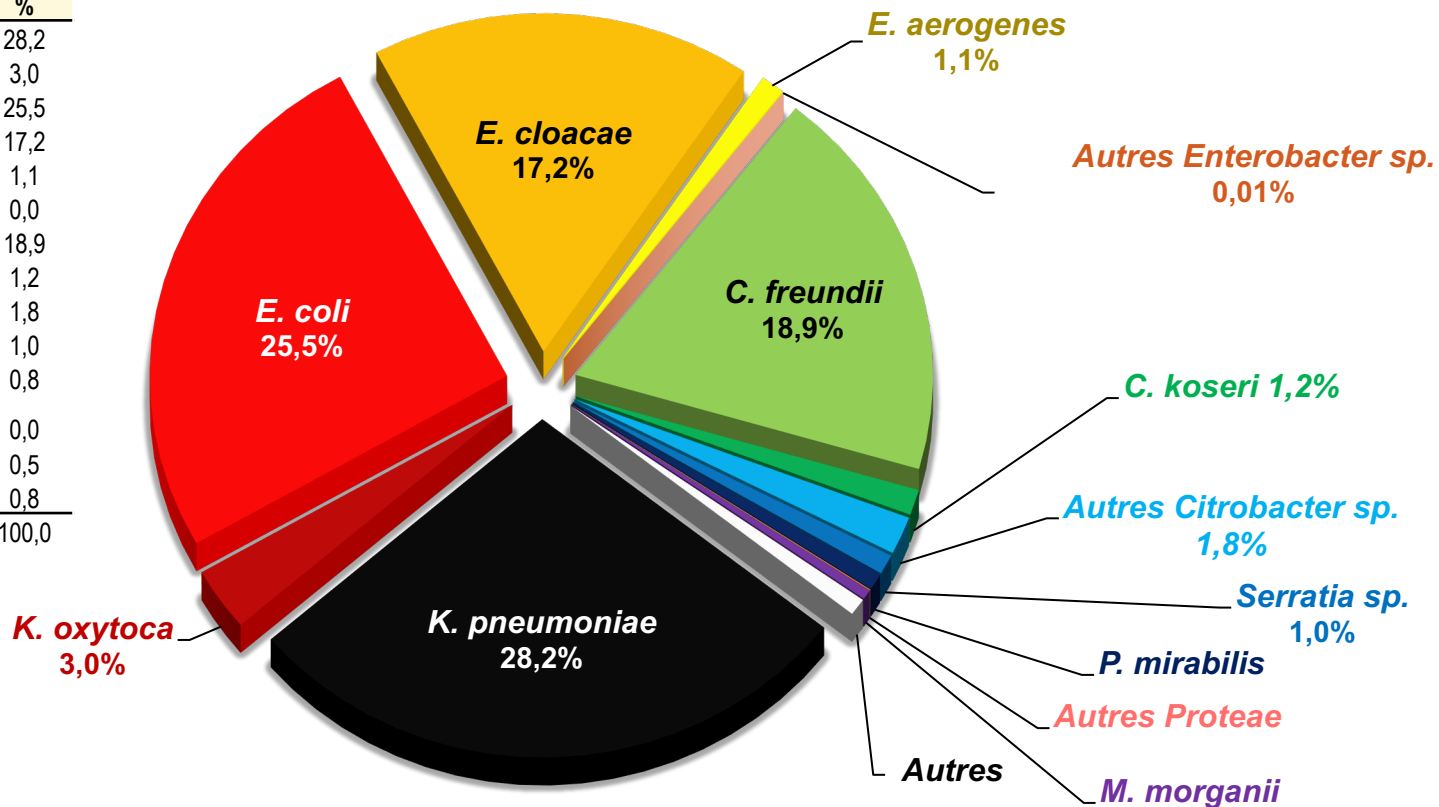


Répartition des souches reçues au CNR entre 2012 et 2020



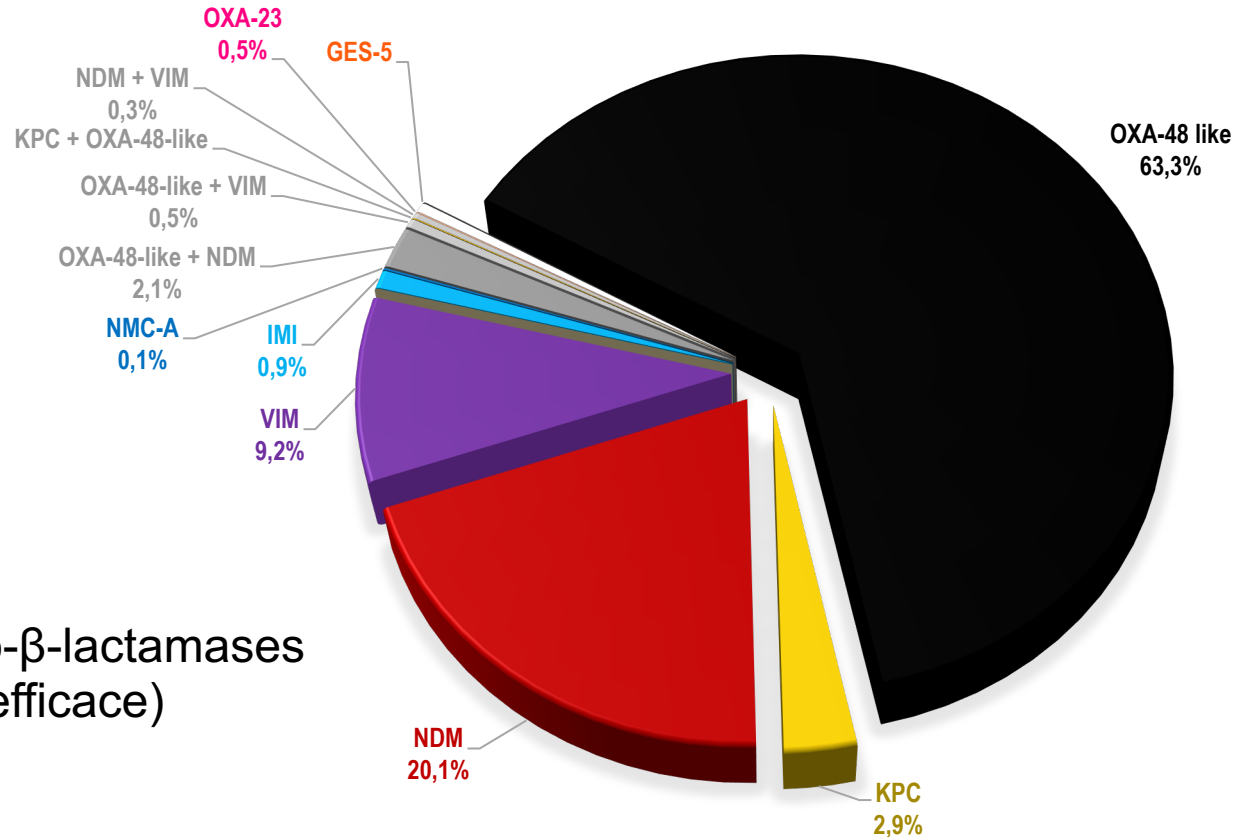
Répartition des EPC par espèce en 2020

Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	622	28,2
<i>K. oxytoca</i>	67	3,0
<i>E. coli</i>	563	25,5
<i>E. cloacae</i>	380	17,2
<i>E. aerogenes</i>	24	1,1
Autres <i>Enterobacter</i> sp.	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
Autres <i>Citrobacter</i> sp.	40	1,8
<i>Serratia</i> sp.	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
Autres <i>Proteae</i>	1	0,0
<i>M. morganii</i>	10	0,5
Autres	18	0,8
Total	2208	100,0



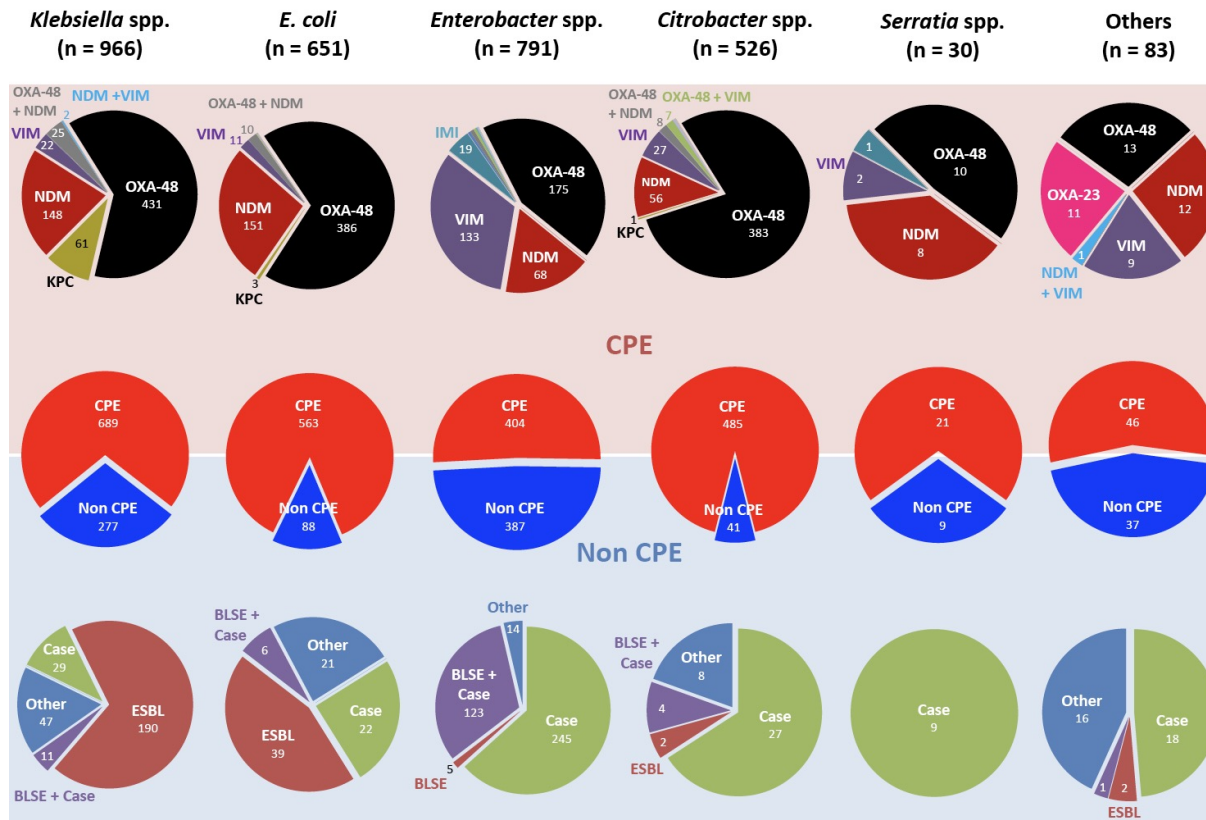
Répartition des EPC par type de carbapénèmase en 2020

Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	1398	63,3
KPC	65	2,9
NDM	443	20,1
VIM	204	9,2
IMI	20	0,9
NMC-A	2	0,1
OXA-48-like + NDM	46	2,1
OXA-48-like + VIM	10	0,5
KPC + OXA-48-like	1	0,05
NDM + VIM	6	0,3
OXA + NDM + VIM	1	0,05
OXA-23	11	0,5
GES-5	1	0,05
Total	2208	100



32,2% de métallob- β -lactamases
(pas d'inhibiteur efficace)

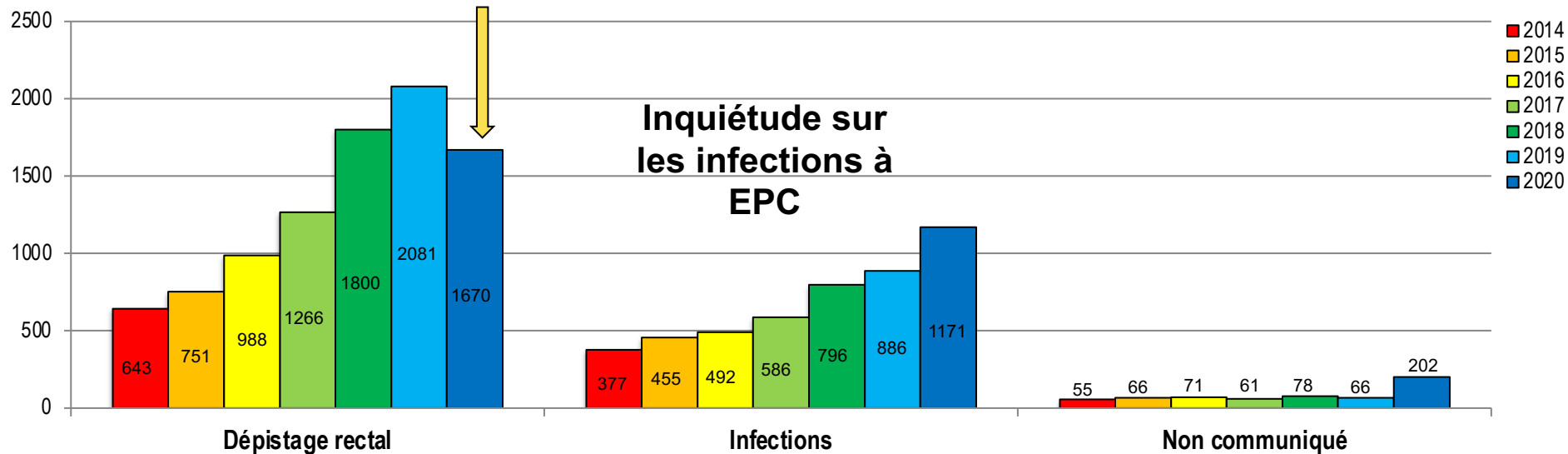
Résistance aux carbapénèmes EPC vs non-EPC : une situation contrastée en fonction de l'espèce bactérienne



Evolution de la répartition des EPC par type de prélèvement et par année

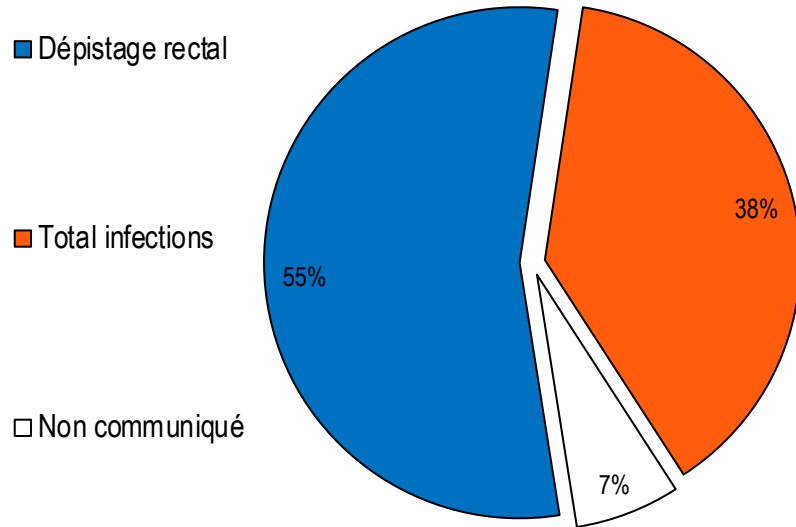
Impact du
COVID sur les
dépistages

Inquiétude sur
les infections à
EPC

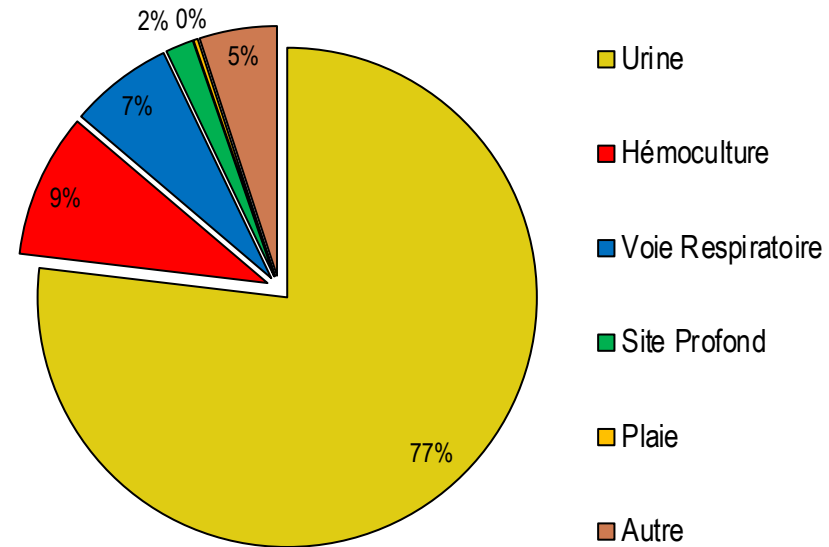


Répartition des EPC par type de prélèvement en 2020

Répartition des EPC par type de prélèvement en 2020



Répartition des EPC responsables d'infections en 2020



Sensibilité aux antibiotiques des EPC

	KPC	NDM	VIM	OXA-48-like
<i>n</i> =	68	438	163	1362
IMP S	16,2%	19,4%	47,9%	58,2%
MEM S	13,2%	4,8%	57,7%	80,9%
ETP S	2,9%	3,4%	27,6%	13,4%
IMP S + MEM S + ETP S	2,9%	0,5%	22,7%	11,2%
CAZ S	0,0%	0,0%	1,8%	38,1%
CAZ R	100,0%	-	-	61,2%
CZA S	98,5%	-	-	99,3%
CAZ R + CZA R	1,5%	-	-	0,7%
AZT S	0,0%	22,8%	43,6%	-

Difficulté de détection

Peut-on traiter une EPC sensible aux carbapénèmes avec un carbapénème ?

EUCAST et CASFM disent oui

Pas de carbapénème seul pour les EPC

Question 3: What are preferred antibiotics for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by CRE resistant to ertapenem but susceptible to meropenem, when carbapenemase testing results are either not available or negative?

Recommendation: Extended-infusion meropenem is the preferred treatment for infections outside of the urinary tract caused by CRE resistant to ertapenem but susceptible to meropenem, when carbapenemase testing results are either not available or negative.

Rationale: Extended-infusion meropenem is recommended against infections outside of the urinary tract by CRE that remain susceptible to meropenem since most of these isolates do not produce carbapenemases [44]. Meropenem should be avoided if carbapenemase testing is positive, even if susceptibility to meropenem is demonstrated.

Question 5: What are the preferred antibiotics for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by CRE if carbapenemase production is present?

Recommendation: Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam are the preferred treatment options for KPC-producing infections outside of the urinary tract. Ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam, or cefiderocol as monotherapy are preferred treatment options for NDM and other metallo- β -lactamase-producing CRE infections. Ceftazidime-avibactam is the preferred treatment for OXA-48-like-producing CRE infections.

MBLs quelles options thérapeutiques ?

	% de sensibilité	
	NDM	VIM
Imipénème -relebactam	0%	0%
Méropénème-vaborbactam	0%	0%
Ceftazidime-avibactam	0%	0%
Aztréonam	23%	44%
Aztréonam + Amoxicilline-clavulanate	50%	
Aztréonam + ceftazidime-avibactam	86%	
Céfiderocol	63%	86%

Remerciements



Dr. Rémy BONNIN
Dr. Agnès JOUSSET
Dr. Cécile EMERAUD
Dr. Thierry NAAS

Elodie CRETON
Garance COTELLON
Ferial MAHAMDI
Océane VANPARIS
Florence BUSSY