

Résistance des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes



JÉRÔME ROBERT
UPMC – PARIS 6
BACTÉRIOLOGIE-HYGIÈNE
HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – PARIS
POUR LE CS DE L'ONERBA





Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

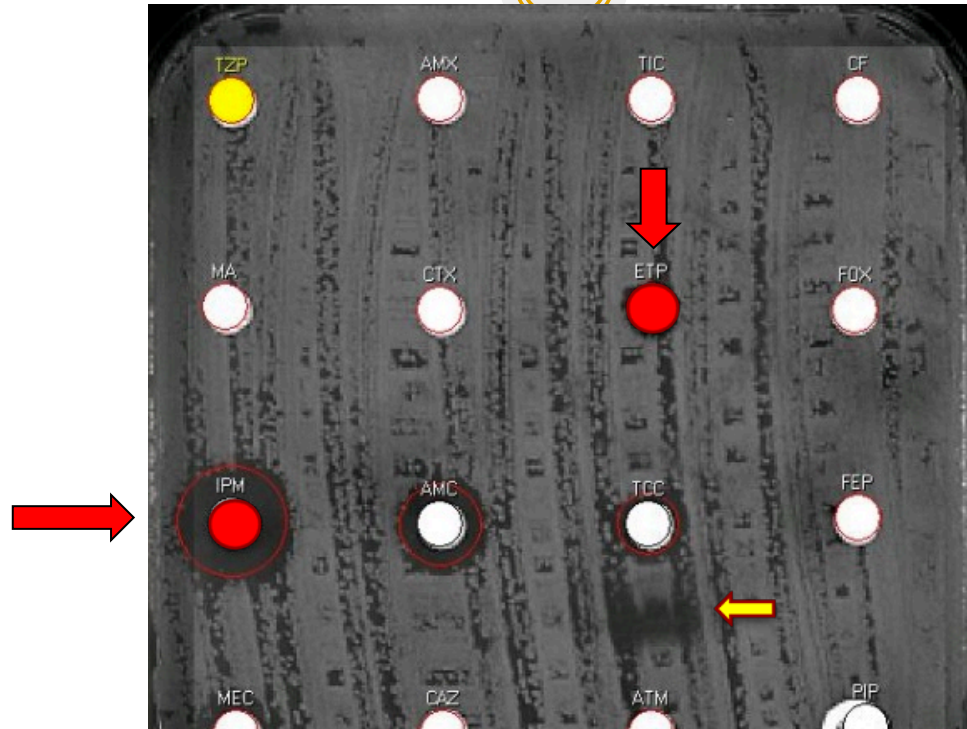
- **Intérêts financiers :** **NON**
- **Liens durables ou permanents :** **NON**
- **Interventions ponctuelles :** **NON**
- **Intérêts indirects :** **NON**

Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes



- Production de carbapénémase
- Accumulation de mécanismes de résistance
 - « céphalosporinase » + imperméabilité/efflux
 - BLSE + imperméabilité/efflux

E. coli NDM1 et BLSE



IMPASSE THERAPEUTIQUE

Devenir des patients infectés par une KPC

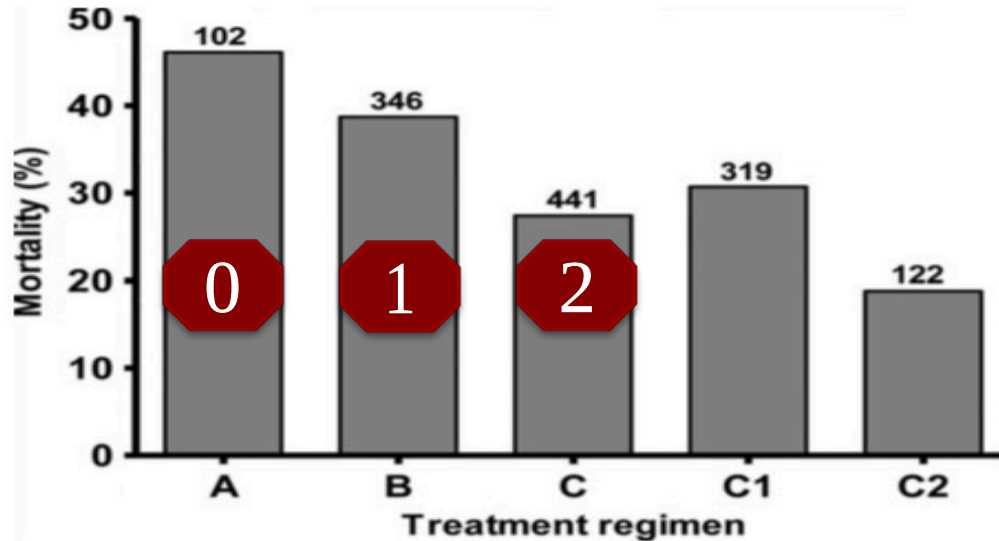


FIG. 1. Outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen. Regimen A: inappropriate therapy (no drug was active *in vitro*). Regimen B: monotherapy (one drug was active *in vitro*). Regimen C: combination

MORTALITE AUGMENTEE

including a carbapenem. Regimen C2: combination therapy with one or more *in vitro*-active drugs, one of which was a carbapenem.

Tzouveleakis
CMI 2014

Principales carbapénémases

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

KPC = *Klebsiella Pneumoniae* Carbapénémase ; VIM = Verona IMipenase

GES = Guyana Extended Spectrum beta lactamase

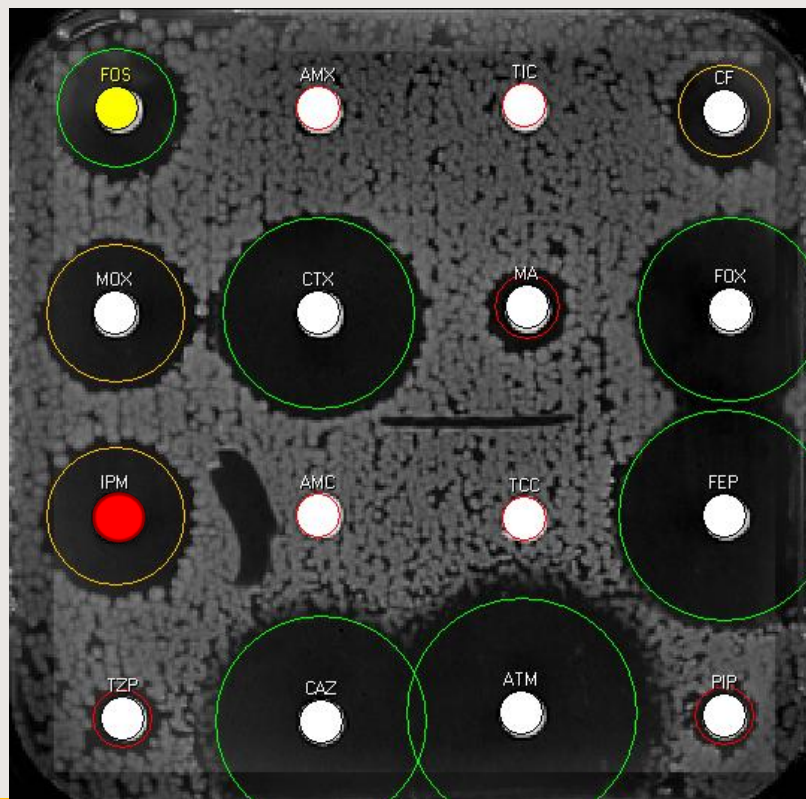
Difficultés diagnostiques

Carbapénémases : inhibiteurs

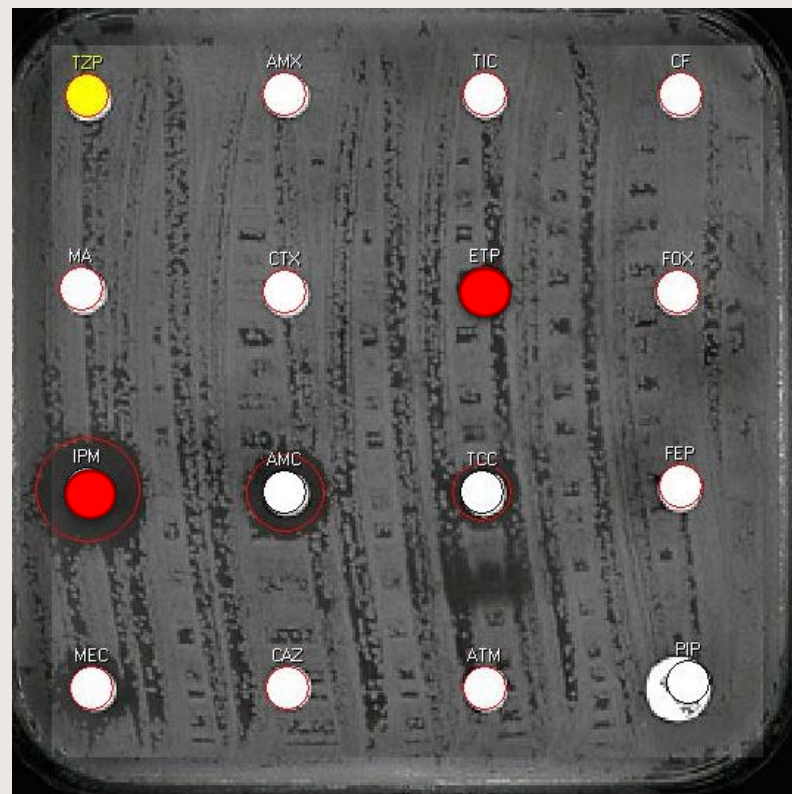


Classe	Substrat	Inhibiteur
A	- Ttes les B-lactamines +/- FOX, CAZ	- Ac. boronique - Ac. clavulanique
B (MBL)	- Ttes les B-lactamines - Sauf ATM	- EDTA - Ac. dipicolinique
D (OXA)	+/- carbapénèmes	?

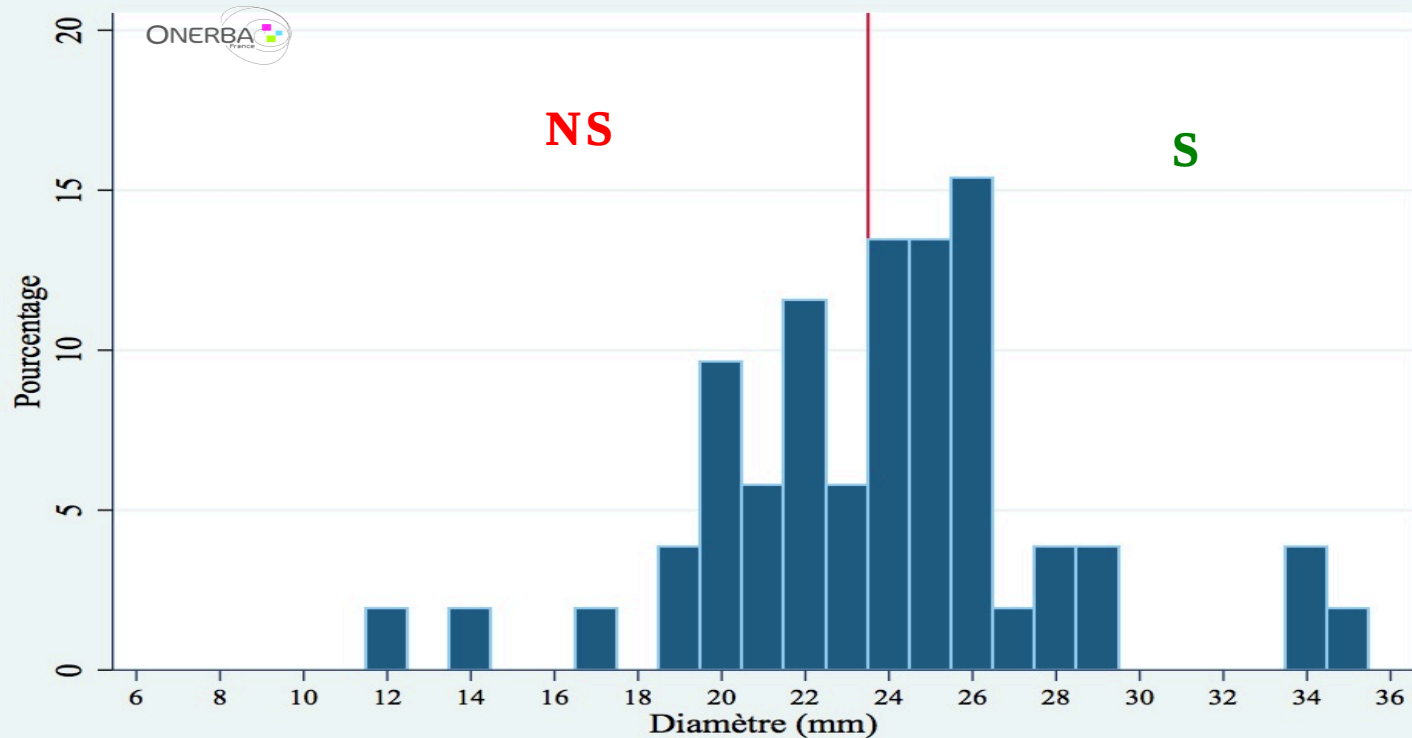
K. pneumoniae carbapenemase+
OXA48



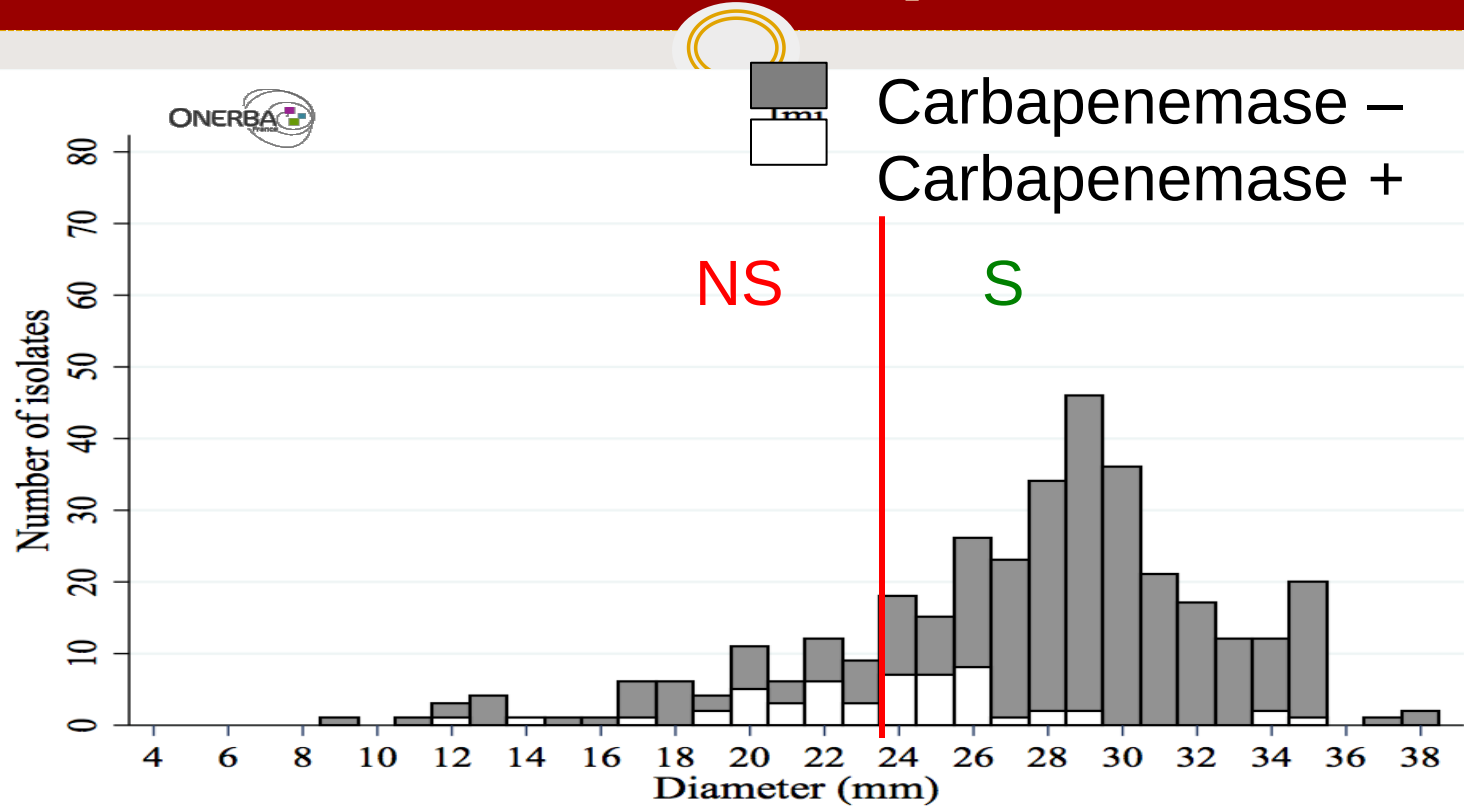
NDM1



Diamètre d'inhibition de l'imipénème pour les souches carbapénémase +



Diamètres d'inhibition de l'imipénème des souches non sensibles à l'ertapénème



Ertapénème
CMI > 0.5 mg/L ou Dia < 28 mm

oui

Ticarcillin/Clavulanate
< 15 mm

Non

Non

oui

Témocilline
< 15 mm

Méropénème < 22mm
ou
Imipénème < 22 mm

oui

oui

Espèce avec *ampC*
chromosomique *

Non

oui

Pas d'autre test

oui

Céfépime < 26 mm ou/et
(méropénème ou imipénème)
sur Mueller-Hinton +
Cloxacilline < 32 mm

Non

Souches
soumises à un
test
complémentaire
(BM)

Pas de
carbapénémase

Pas de carbapénémase

(* sauf *E. coli*)

Tests moléculaires pour recherche de carbapénémase

Rappel



- Un test ne détecte que ce qu'il sait détecter

[Detection of OXA-48-like carbapenemase genes by the Xpert® Carba-R test: room for improvement.](#)

Lafeuille E, Laouira S, Sougakoff W, Soulier-Escrihuela O, Leconte J, Garrec H, Tourret J, Jarlier V, **Robert J**.

Int J Antimicrob Agents. 2015 Apr;45(4):441-2. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.009. Epub 2014 Dec 31. No abstract available.

- Place des nouveaux tests ?
 - Maldi-Tof
 - Carba NP

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

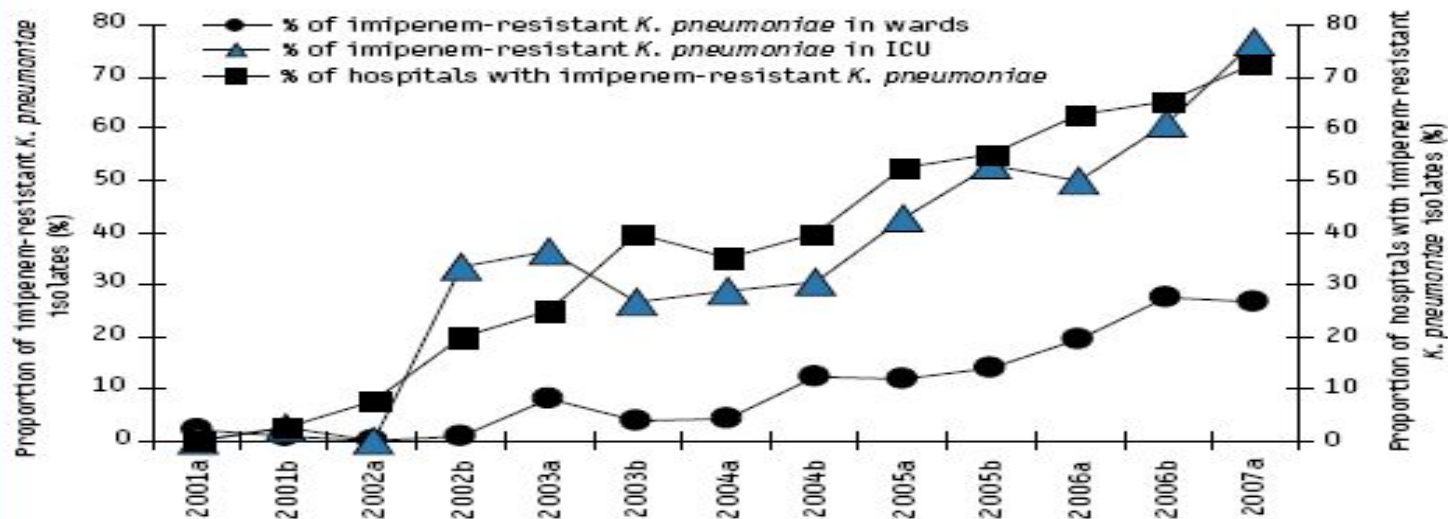


EPIDÉMIOLOGIE

K. pneumoniae IMP-R dans les hôpitaux grecs 2001-07

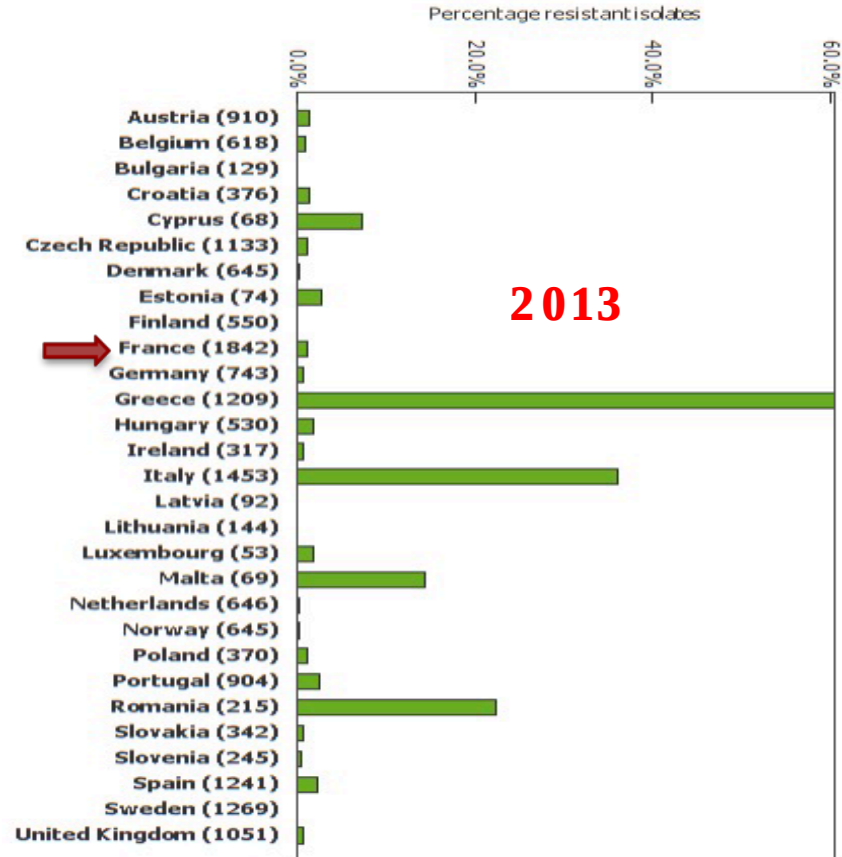
FIGURE 2

Trends in proportion of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in hospitals in Greece, 2000-2006



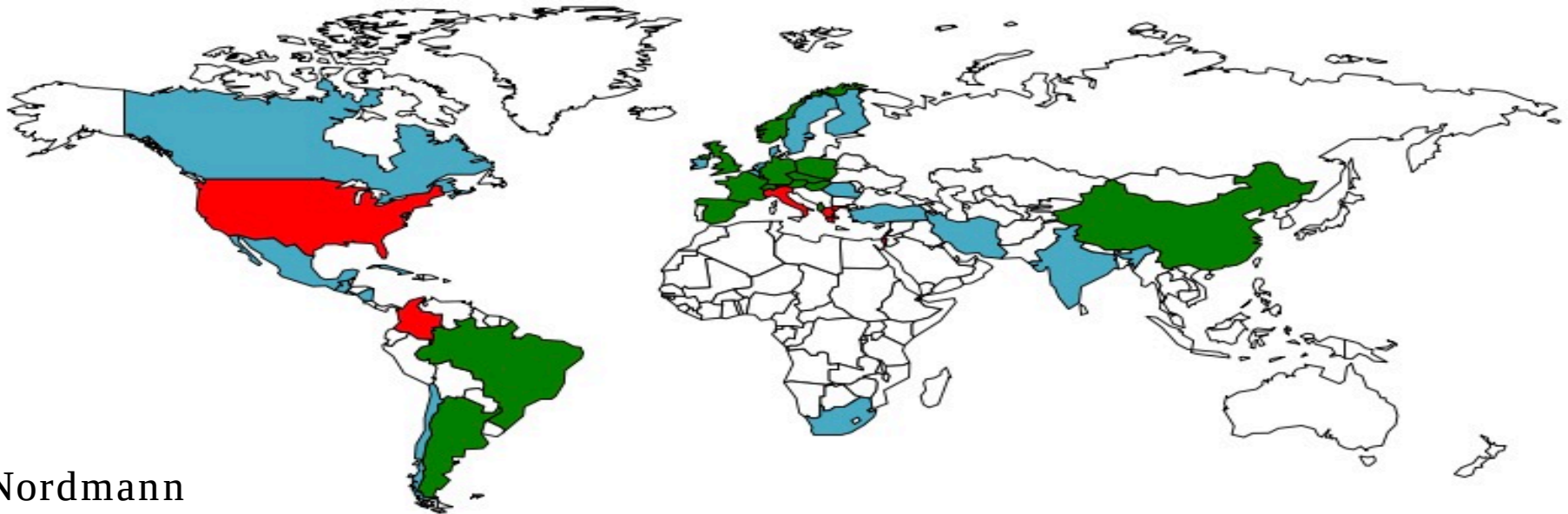
Data from the Greek System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance (<http://www.mednet.gr/whonet>)

% de *K. pneumoniae* NS aux carbapénèmes dans les hémocultures en Europe



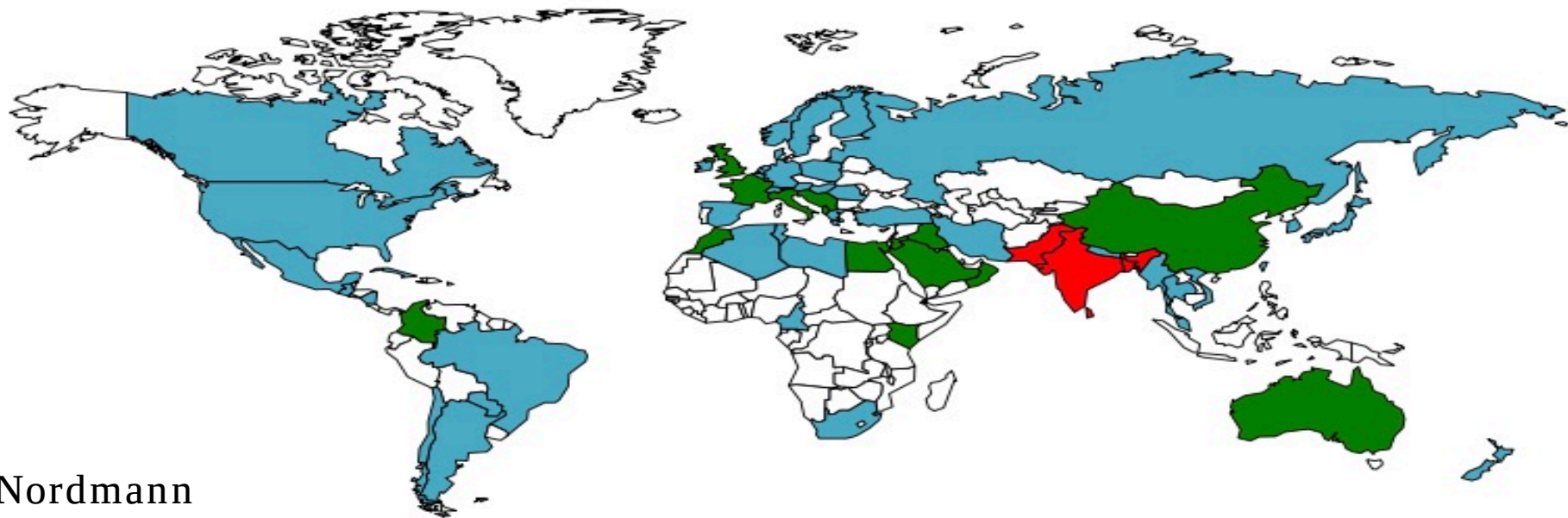
Distribution géographique des EPC KPC+

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks caused by KPC producers
- Endemicity of KPC producers



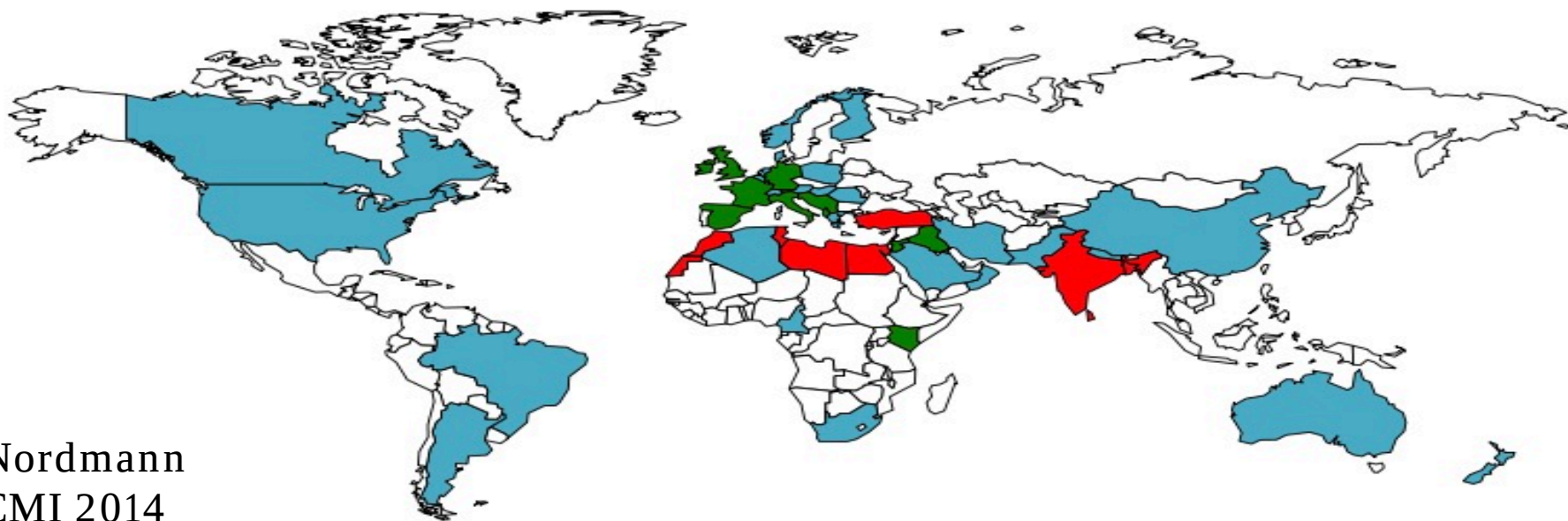
Distribution géographique des EPC NDM+

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers

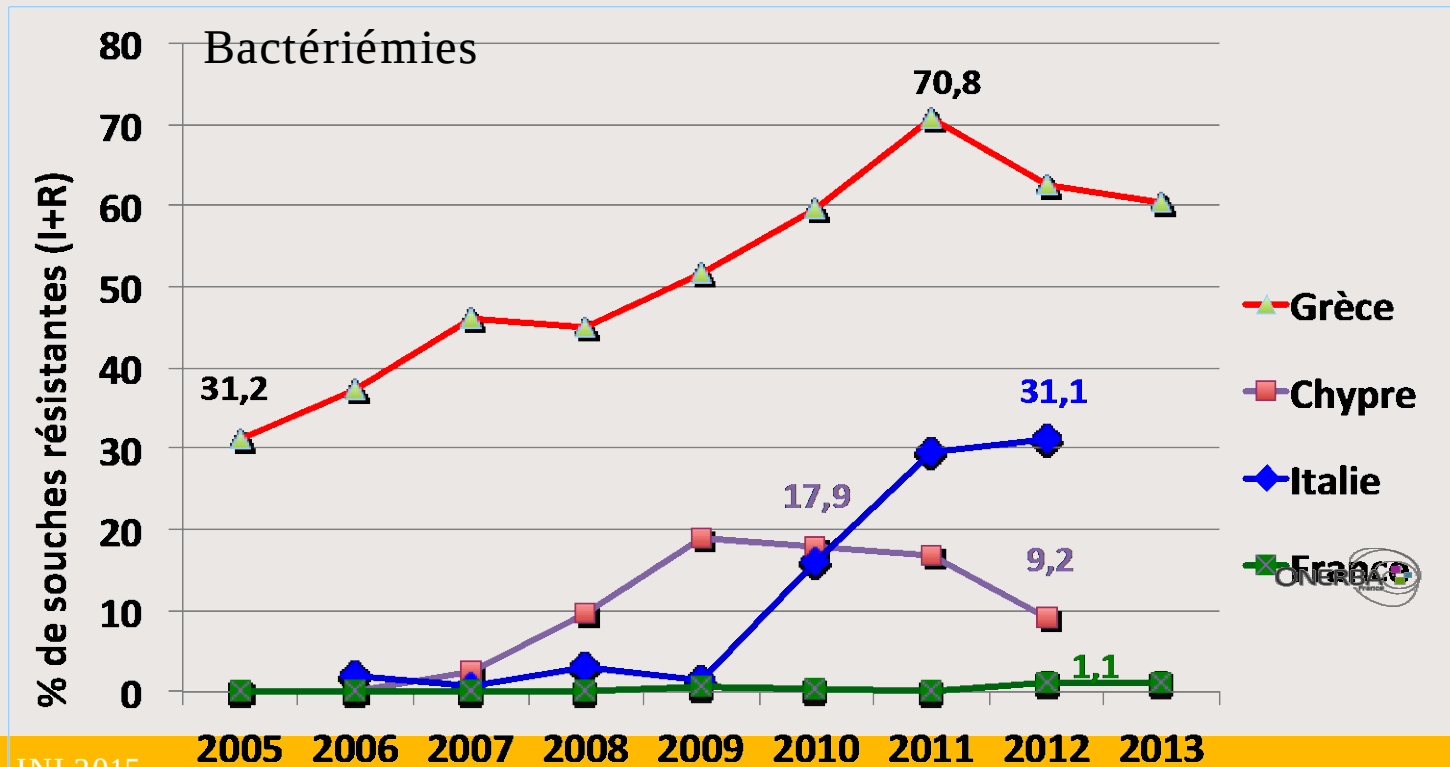


Distribution géographique des EPC oXA-48 like

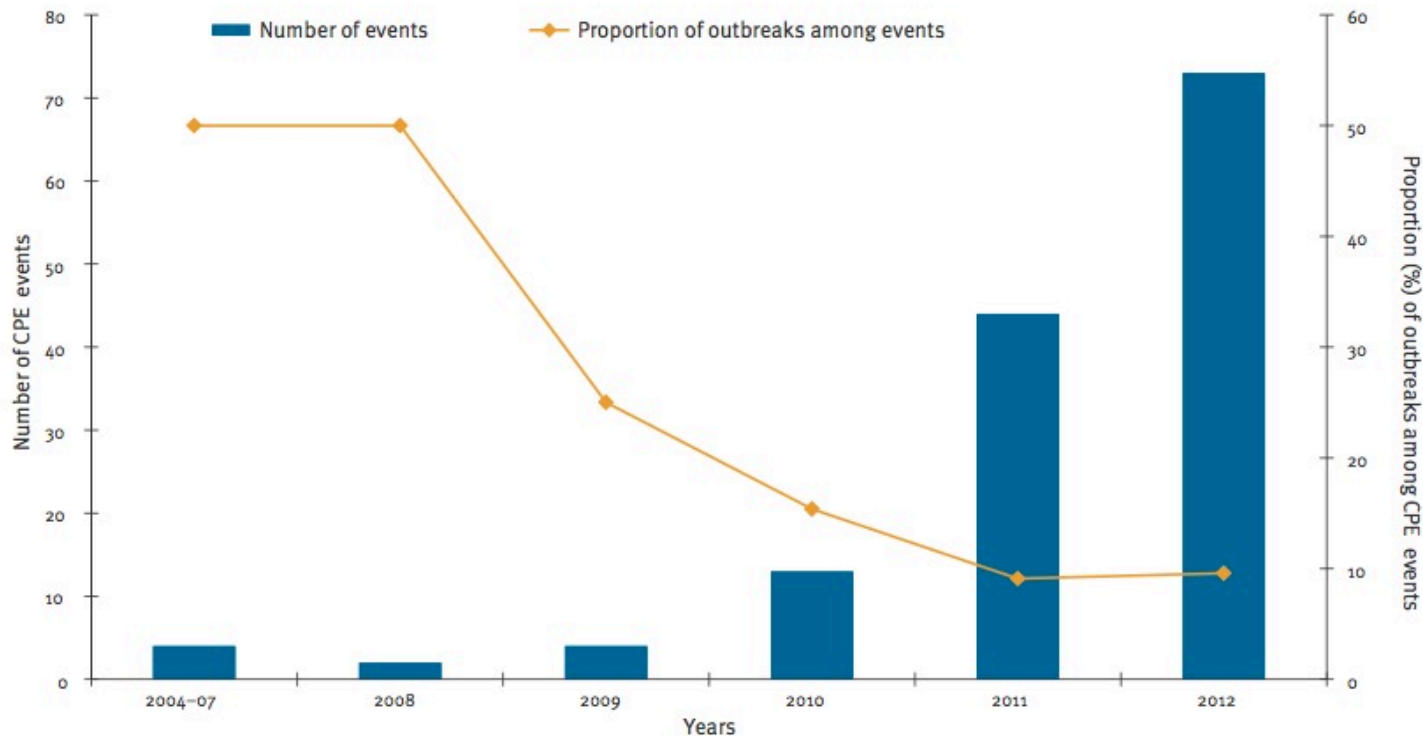
- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers



Evolution de la résistance (NS) aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* EARS-net

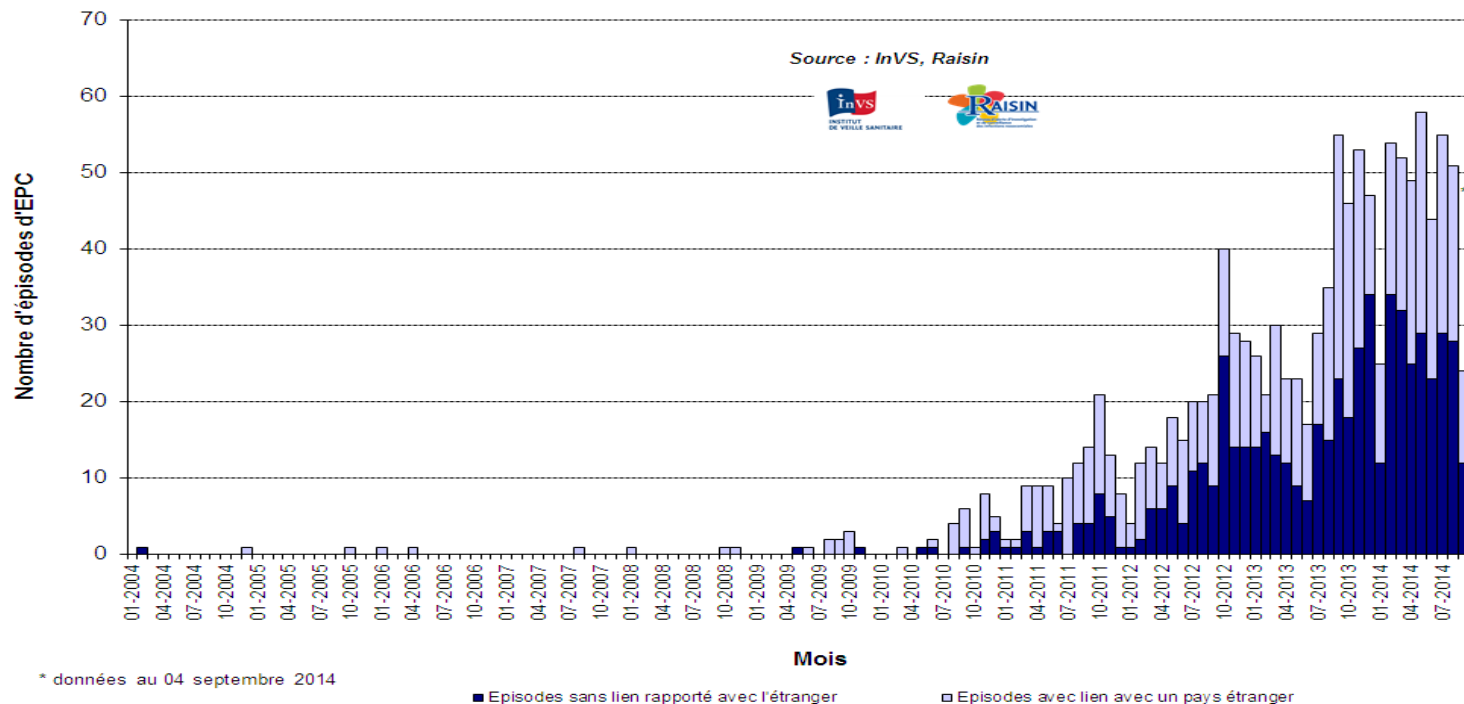


Evolution du nombre d'alerte EPC à l'APHP de 2004 à 2012



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par mois de signalement

Bilan au 04 septembre 2014 (N= 1210 épisodes)



1210 épisodes au total

2009 : 10 , 2010 : 28 , 2011 : 113 , 2012 : 233 , 2013 : 405 , 2014 : 412

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par bactéries

Bilan au 04 septembre 2014 (N= 1210 épisodes)



Bactéries	Episodes dans lesquels la bactérie est impliquée	
	Nombre d'épisodes	% des épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	772	64
<i>Escherichia coli</i>	338	28
<i>Enterobacter cloacae</i>	152	13
<i>Citrobacter freundii</i>	49	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	26	2
<i>Citrobacter</i> (autre que <i>freundii</i>)	24	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	20	2
<i>Proteus</i>	8	<1
<i>Serratia</i>	7	<1
<i>Morganella morganii</i>	5	<1
<i>Providencia</i>	4	<1
<i>Salmonella</i>	3	<1
Autres espèces	3	<1
Total des épisodes	1210*	**



* 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 165 épisodes

** Total supérieur à 100% car plusieurs bactéries associées dans 165 épisodes

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, lien avec un pays étranger**, bilan au 04 septembre 2014 (N= 622 épisodes)

- 622 épisodes (soit 50% du total)

Contexte	Nombre d'épisodes	%
Rapatriement sanitaire (transfert)	245	39
Hospitalisation pendant le séjour	232	37
Résident en France, voyage à l'étranger	109	18
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	33	5
Total	622*	99*



** 3 épisodes pour lesquels le contexte n'a pas été décrit*

**** Hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger**

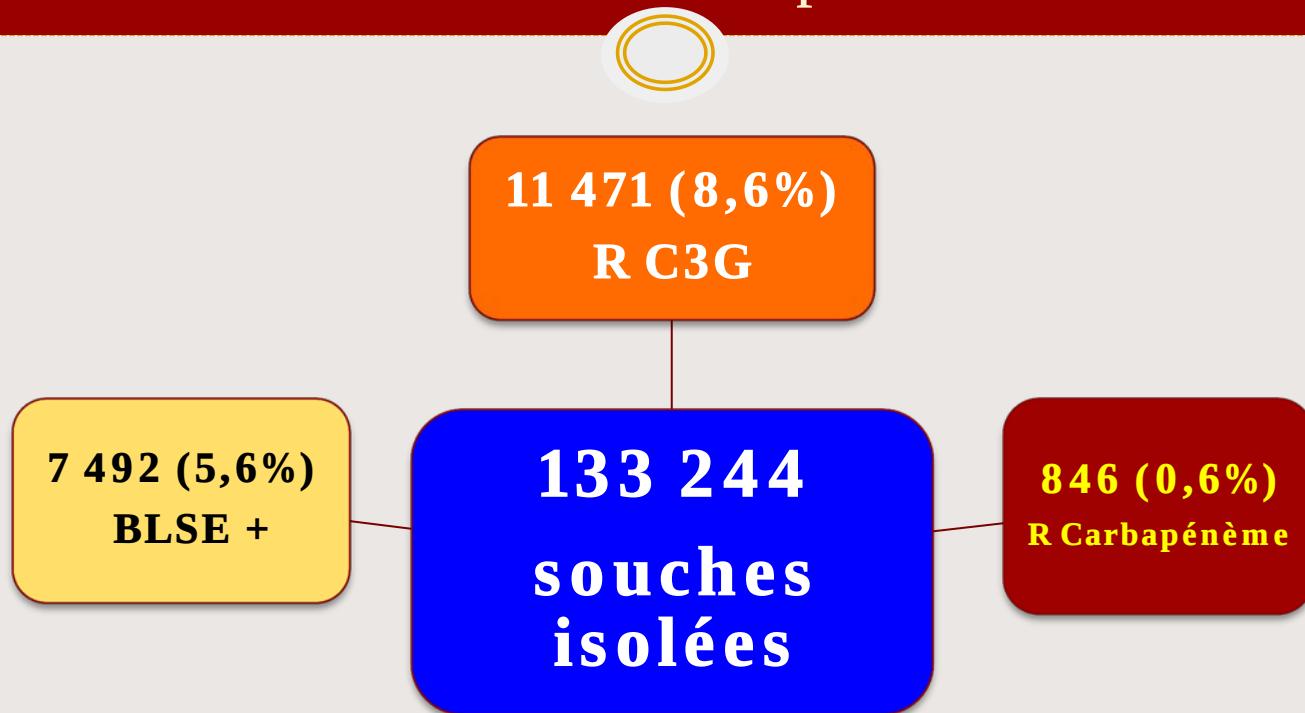
Incidence des Entérobactéries NS aux carbapénèmes



ENQUÊTE ONERBA



Bilan des souches d'entérobactéries isolées par les 71 laboratoires durant la période d'étude



133 244 Eb
846 souches NS-carba

541 souches envoyées

335 *E. cloacae*

206 autres espèces

Tirage au sort 20%
n= 68

47 exclues

5 exclues

63 *E. cloacae* analysés

**159 souches
d'autres espèces**

222 pour BM

**28 (12,6%)
carbapénémases**

194 autres mécanismes

Enquête ONERBA : distribution des principales espèces selon la sensibilité déclarée



Espèce	Total	R C3G	BLSE +	R-carba
<i>C. freundii</i>	1 451	445	84 (5,8)	52 (3,6)
<i>E. aerogenes</i>	2 104	650	164 (7,8)	84 (4,0)
<i>E. cloacae</i>	5 971	1 842	713 (11,9)	492 (8,2)
<i>E. coli</i>	90 148	5 660	4 632 (5,1)	61 (0,07)
<i>K. oxytoca</i>	3 482	281	92 (2,6)	6 (0,2)
<i>K. pneumoniae</i>	10 436	1 561	1 564 (15,0)	111 (1,1)
<i>Serratia spp</i>	1 888	193	24 (1,3)	16 (0,9)
<i>Salmonella spp</i>	590	6	6 (1,0)	1 (0,2)
Autres	17 174	833	213 (0,01)	23 (<0,01)
TOTAL	133 244	11 471	7 492 (5,6)	846 (0,6)

Nombre et % de souches d'entérobactéries non-sensibles aux carbapénèmes



Espèce	CHU	CH	Privé	TOTAL
<i>E. coli</i>	36 (0,10)	22 (0,06)	3 (0,02)	61 (0,07)
<i>K. pneumoniae</i>	78 (1,47)	27 (0,68)	6 (0,49)	111 (1,06)
<i>E. cloacae</i>	298 (12,5)	160 (11,1)	34 (1,59)	492 (8,2)
Entérobactéries	540 (0,95)	255 (0,48)	51 (0,21)	846 (0,64)

Taux d'incidence (/100 admis) des entérobactéries productrices de carbapénémases



Type d'établissement	BLSE	NS aux Carba	Carbase+
CHU	0,76	0,10	0,003
CH	0,52	0,06	0,002
Tous	0,73	0,08	0,003

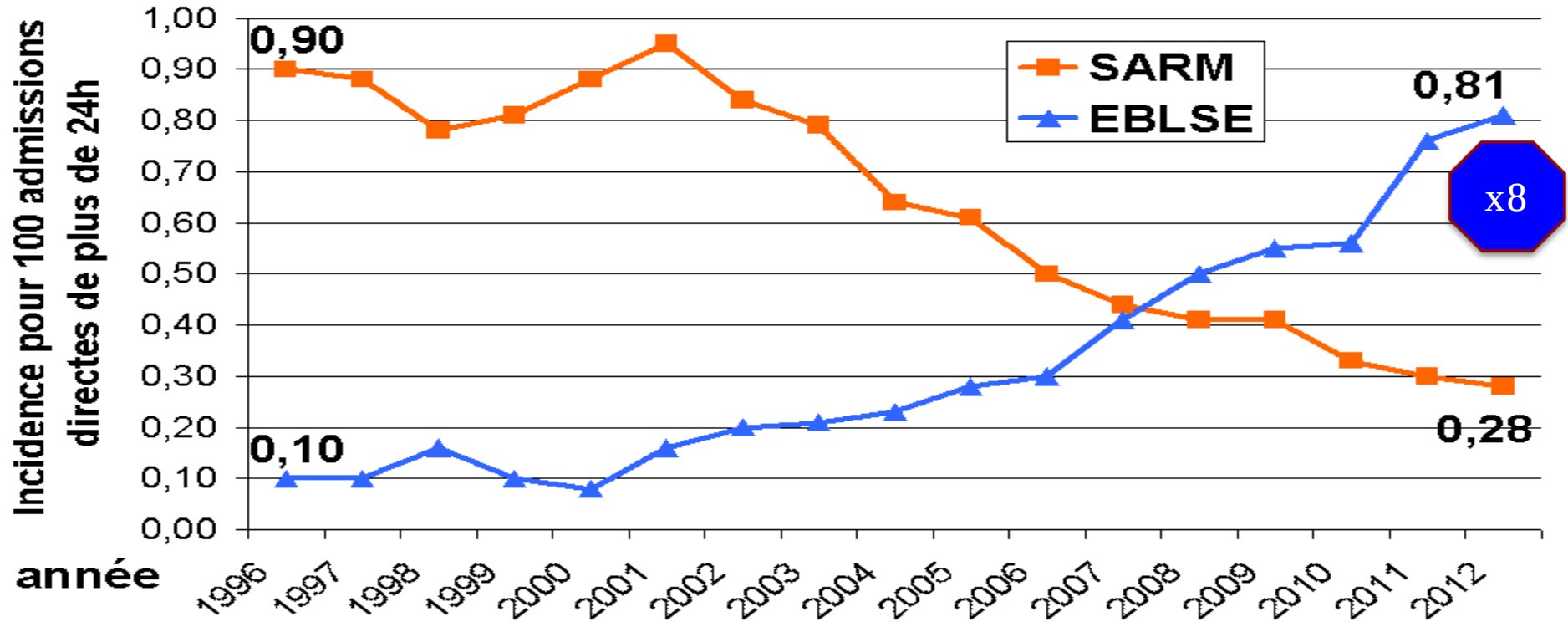
250 fois moins que les E-BLSE

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)



E-BLSE ET CARBAPÉNÈMES

Évolution de 1996 à 2012 du taux d'attaque pour 100 admissions des SARM et EBLSE dans les hôpitaux de court séjour



Lien entre le taux de *E.coli* BLSE et celui de *K.pneumoniae* Carb-R en Europe - Bactériémies EARS-net 2011



Distribution des pays

	<i>E.Coli</i> BLSE		
Carb-R <i>Kp</i>	Bas	Moyen	Haut
aucun	9	2	1
Bas	4	4	1
Moyen		2	
Haut		1	2

Enquête SPA-Carb 2011 en France

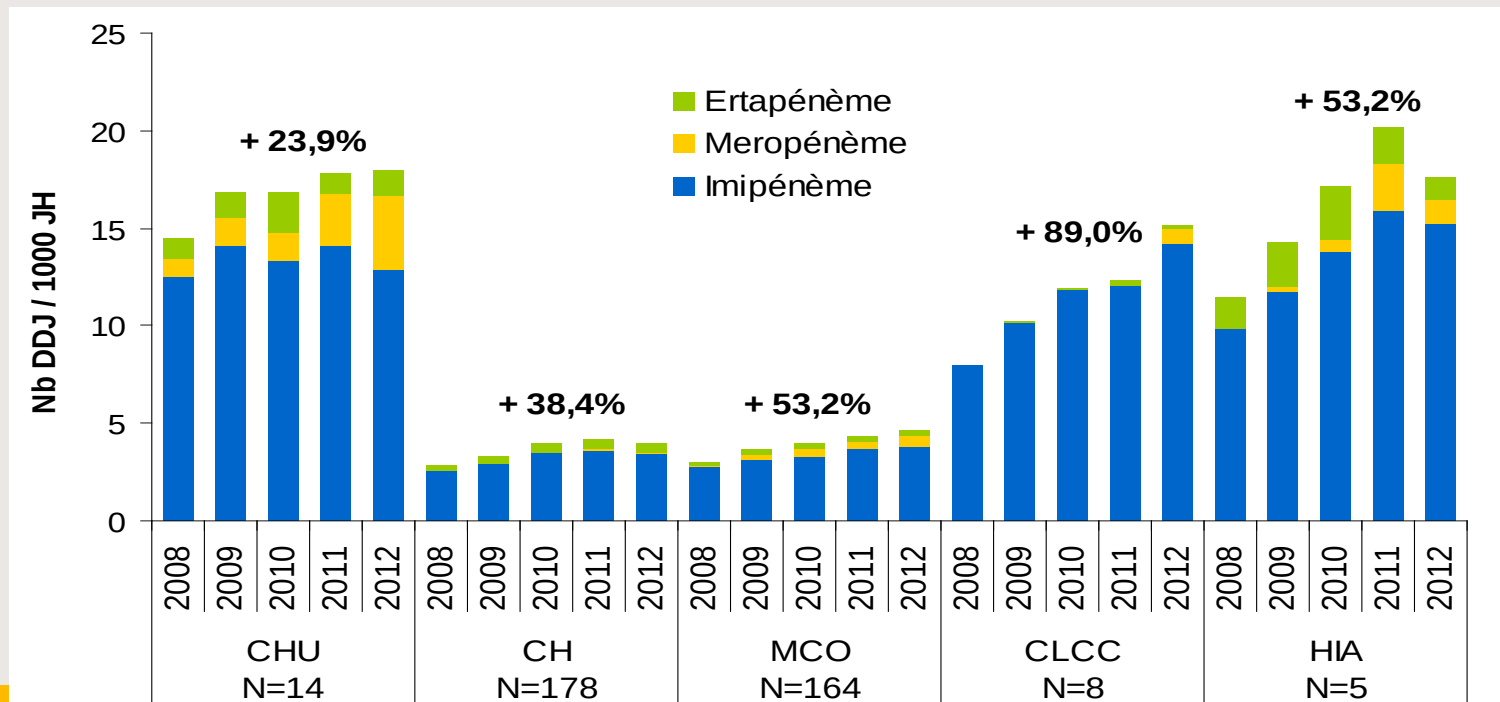
- 251 établissements – 2338 malades

Motif du choix d'un carbapénème

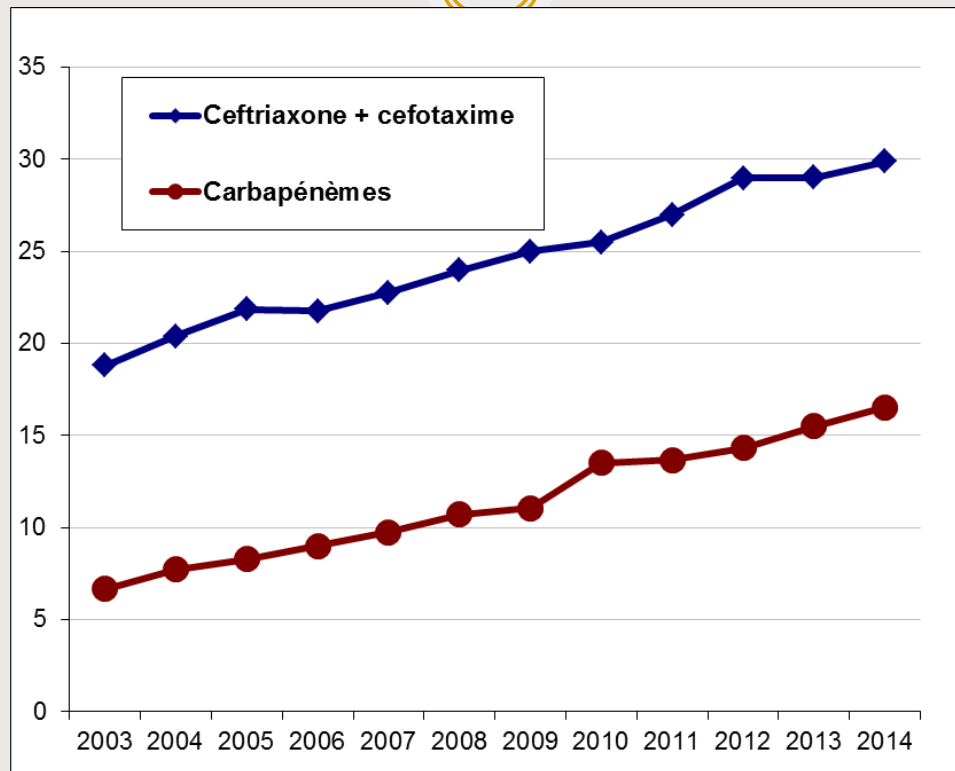
- Recommandations locales 89 (3,8%)
- Sepsis sévère 820 (35,1%)
- **Risque de résistance 414 (17,8%)(empirique)**
- **Multirésistance à l'ATBg 792 (33,9%)**
- Autres 87 (3,7%)
- Inconnu 136 (5,8%)

Résultats

Evolution de la consommation de carbapénèmes en DDJ/1 000 JH (taux global) par type d'ES, dans la cohorte de 565 ES ayant participé de 2008 à 2012 (% d'évolution de la consommation de l'ensemble des carbapénèmes)

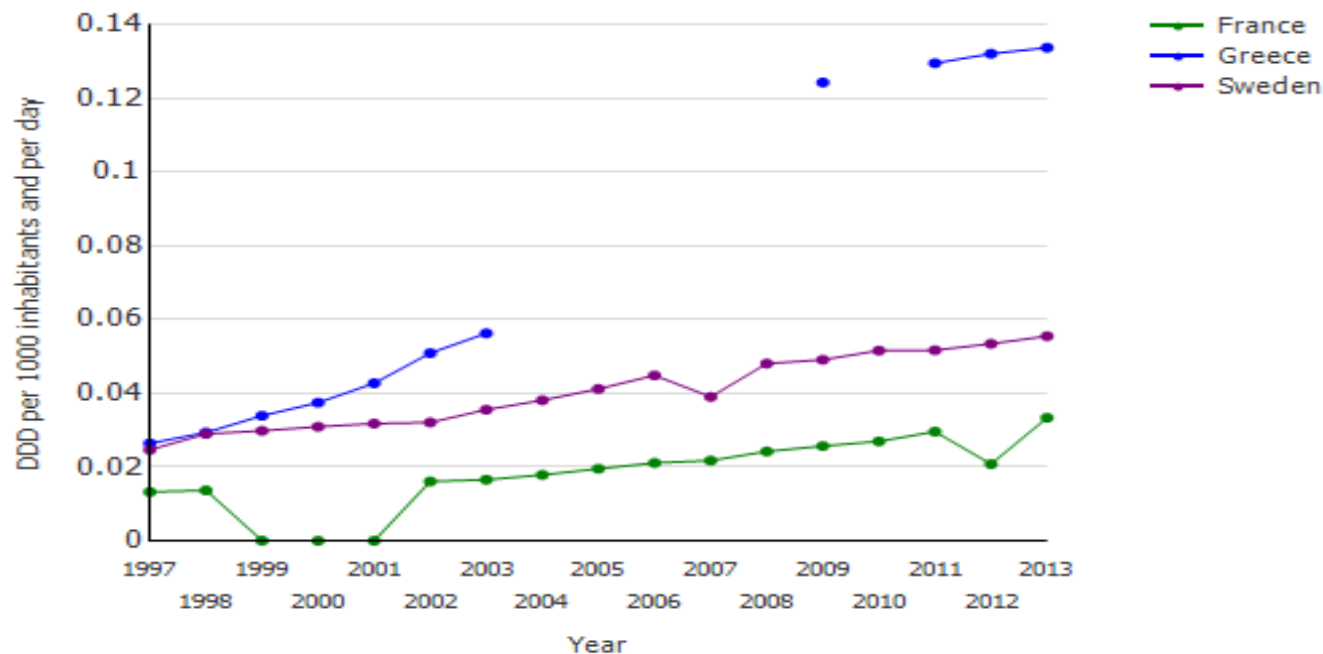


Carbapénèmes et C3G : évolution de la consommation globale dans les hôpitaux de l'AP-HP



Consommation des carbapénèmes dans les hôpitaux en France de 1997 à 2013

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01DH (carbapenems) in the hospital sector in France, Greece and Sweden from 1997 to 2013



Rôle de la consommation de carbapénèmes dans l'émergence des E. P. Carbapénémases

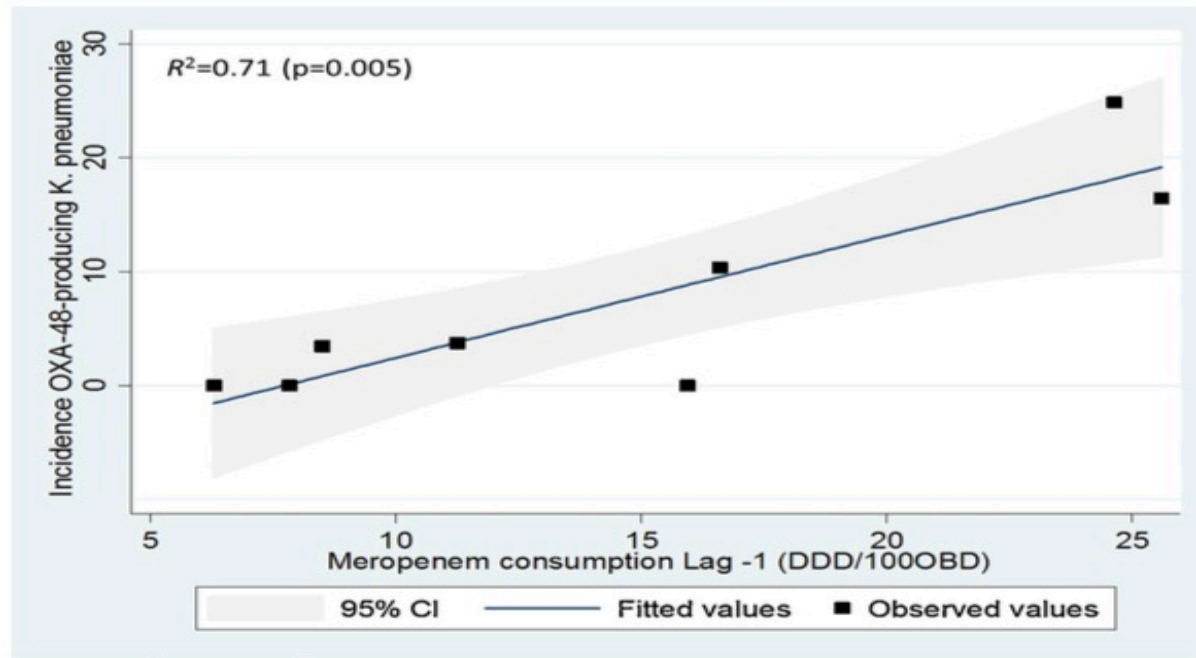


Fig. 1. Cross-correlation between meropenem consumption lag –1 (the preceding year) and the incidence rate of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a West London renal unit from 2008–2009 to 2013–2014.

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)



LE PIRE EST À VENIR ?

**LES « CARBAPÉNÉMASES »
COPIENT LES BLSE !**

E-BLSE en ville

10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1–3*}, Coraline Gruson³, Suzanne Bialek-Davenet^{1–3}, Xavier Bertrand⁴, Frédérique Thomas-Jean⁵, Frédéric Bert¹, Mati Moyat¹, Elodie Meiller¹, Estelle Marcon¹, Nicolas Danchin⁵, Latifa Noussair¹, Richard Moreau³ and Véronique Leflon-Guibout¹

Acquisition of extended-spectrum cephalosporin- and colistin-resistant *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype Newport by pilgrims during Hajj

Abiola Olumuyiwa Olaitan^a, Ndèye Méry Dia^a, Philippe Gautret^a, Samir Benkouiten^a, Khadidja Belhouchat^a, Tassadit Drali^a, Philippe Parola^a, Philippe Brouqui^a, Ziad Memish^b, Didier Raoult^{a,c}, Jean-Marc Rolain^{a,*}

^a Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE), CNRS-IRD UMR 6236, Méditerranée Infection, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Aix-Marseille Université, Marseille, France

^b Alfaisal University, Riyadh 11176, Saudi Arabia

^c Special Infectious Agents Unit, King Fahd Medical Research Centre, King Abdul Aziz University, Jeddah, Saudi Arabia

Les carbapénémases en ville



L'exemple des *Salmonella*

Rapid Emergence of Multidrug Resistant,
H58-Lineage *Salmonella* Typhi in Blantyre,
Malawi PlosNTD 2015

Nicholas A. Feasey^{1,2,3*}, Katherine Gaskell¹, Vanessa Wong³, Chisomo Msefula^{1,4},
George Selemani¹, Save Kumwenda⁵, Theresa J. Allain⁴, Jane Mallewa^{1,4}, Neil Kennedy⁴,
Aisleen Bennett^{1,6}, Joram O. Nyirongo⁴, Patience A. Nyondo⁴, Madalitso D. Zulu⁴,
Julian Parkhill³, Gordon Dougan³, Melita A. Gordon⁶, Robert S. Heyderman^{1,2}

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkv075

Carbapenemase-producing *Salmonella enterica* isolates in the UK

Martin R. Day¹, Danièle Meunier², Michel Doumith²,
Elizabeth de Pinna¹, Neil Woodford² and
Katie L. Hopkins^{2*}

E.coli BLSE dans l'alimentation

Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains

M. A. Leverstein-van Hall^{1,2}, C. M. Dierikx³, J. Cohen Stuart¹, G. M. Voets¹, M. P. van den Munckhof¹, A. van Essen-Zandbergen³, T. Platteel^{1,4}, A. C. Fluit¹, N. van de Sande-Bruinsma², J. Scharinga¹, M. J. M. Bonten^{1,5} and D. J. Mevius^{3,6}; on behalf of the national ESBL surveillance group*

Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) -producing bacteria in food-producing animals and contamination of retail meat may contribute to increased incidences of infections with ESBL-producing bacteria in humans. Therefore, distribution of ESBL genes, plasmids and strain genotypes in *Escherichia coli* obtained from poultry and retail chicken meat in the Netherlands was determined and defined as 'poultry-associated' (PA). Subsequently, the proportion of *E. coli* isolates with PA ESBL genes, plasmids and strains was quantified in a representative sample of clinical isolates. The *E. coli* were derived from 98 retail chicken meat samples, a prevalence survey among poultry, and 516 human clinical samples from 31 laboratories collected during a 3-month period in 2009. Isolates were analysed using an ESBL-specific microarray, sequencing of ESBL genes, PCR-based replicon typing of plasmids, plasmid multi-locus sequence typing (pMLST) and strain genotyping (MLST). Six ESBL genes were defined as PA (*bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{SHV-2}, *bla*_{SHV-12}, *bla*_{TEM-20}, *bla*_{TEM-52}): 35% of the human isolates contained PA ESBL genes and 19% contained PA ESBL genes located on IncII plasmids that were genetically indistinguishable from those obtained from poultry (meat). Of these ESBL genes, 86% were *bla*_{CTX-M-1} and *bla*_{TEM-52} genes, which were also the predominant genes in poultry (78%) and retail chicken meat (75%). Of the retail meat samples, 94% contained ESBL-producing isolates of which 39% belonged to *E. coli* genotypes also present in human samples. These findings are suggestive for transmission of ESBL genes, plasmids and *E. coli* isolates from poultry to humans, most likely through the food chain.

Carbapenemase dans les aliments ?



An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds Vet Microbiology 2014

Beatriz Guerra *, Jennie Fischer, Reiner Helmuth

Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Department of Biological Safety, Max-Dohrn Strasse 8-10, D-10589 Berlin, Germany

J Antimicrob Chemother 2013

doi:10.1093/jac/dks393

Advance Access publication 2 October 2012

***Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms**

Jennie Fischer¹, Irene Rodríguez¹, Silvia Schmoger¹, Anika Friese², Uwe Roesler², Reiner Helmuth¹ and Beatriz Guerra^{1*}

ESBL genes in wastewater treatment plant (Beelefeld, 320.000 inh. Westphalia, Germany, 2006)

Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics

Rafael Szczepanowski,¹ Burkhard Linke,² Irene Krahn,¹
Karl-Heinz Gartemann,³ Tim Gützkow,¹ Wolfgang Eichler,⁴ Alfred Pühler¹
and Andreas Schlüter¹

Microbiology 2009

Gene name*	Gene product	Amplicon size (bp)	Resistance to/ function†	Detected in activated sludge	Detected in the final effluents
<i>ctx-m-4</i>	Class A β -lactamase	155	Amp, Ctx, Cxm, Atm	+	+
<i>ctx-m-27‡</i>	Class A β -lactamase	158	Caz, Ctx, Amo, Tic, Prl, Kf, Cxm, Cpo, Atm	+	+
<i>ctx-m-32‡</i>	CTX-M, SHV, PER	156	Amo, Ctx, Caz, Fep, Prl, Kf, Fox, Cxm	+	+
<i>ges-3‡</i>		181	Titeracillin, Prl, Caz, Ctx, Atm, Ipm	+	+
<i>per-2</i>	Class A extended-spectrum β -lactamase	198	Oxyiminocephalosporins, Atm, Cft	+	–
<i>shv-34</i>	Class A β -lactamase	200	Caz, Ctx	+	+
<i>bla_{TEM-1}</i>	Class A β -lactamase	167	Amp, Pen-G	+	+

Carbapenemase dans l'environnement ?

Occurrence of carbapenemase-producing bacteria in coastal recreational waters

Lara Feital Montezzi^a, Eloiza Helena Campana^a, Laís Lisboa Corrêa^a, Livia Helena Justo^a, Raphael Paiva Paschoal^a, Isabel Lemos Vieira Dias da Silva^a, Maria do Carmo Maciel Souza^b, Marcia Drolshagen^b, Renata Cristina Picão^{a,*}

^a LMM, Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^b Instituto Estadual do Ambiente (INEA), Rio de Janeiro, Brazil

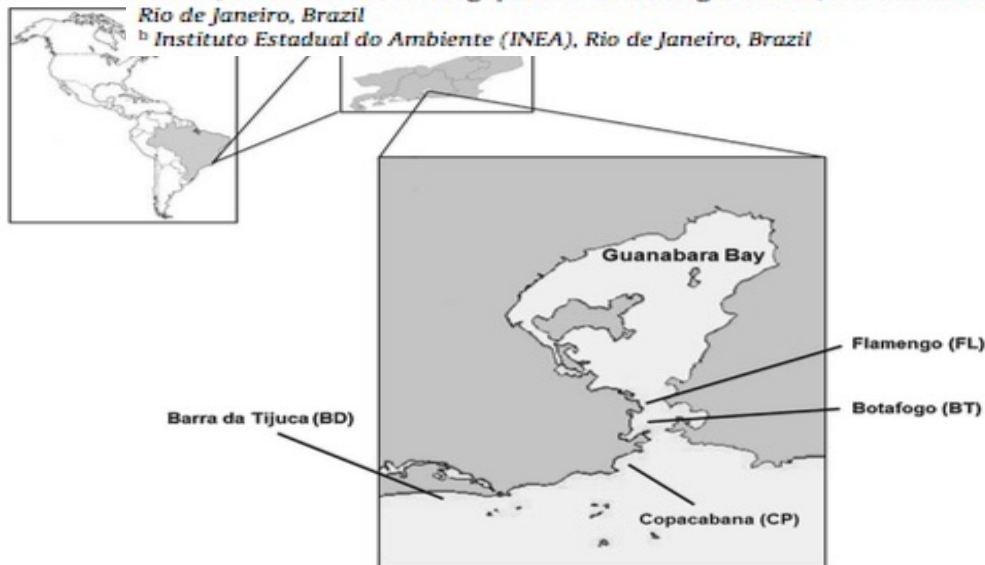


Fig. 1. Sampling sites surveyed in Rio de Janeiro city, Brazil.

En Conclusion



- L'augmentation des EPC semble irrémédiable
- Mais encore émergente dans de nombreux pays
- Il faut la STOPPER avant de se retrouver dans la situation des E-BLSE
 - HYGIENE – PREVENTION DE LA TRANSMISSION CROISEE
 - MAITRISE DES ANTIBIOTIQUES

