




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



ONERBA

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**

ONERBA

ONERBA

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

ONERBA

ONERBA

Les principales carbapénémases

Classification	Enzyme	Espèces courantes
Classe A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Entérobactéries (rare <i>P. aeruginosa</i>)
Classe B (métaallo 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 = Guyanna Extended Spectrum beta lactamase



ONERBA

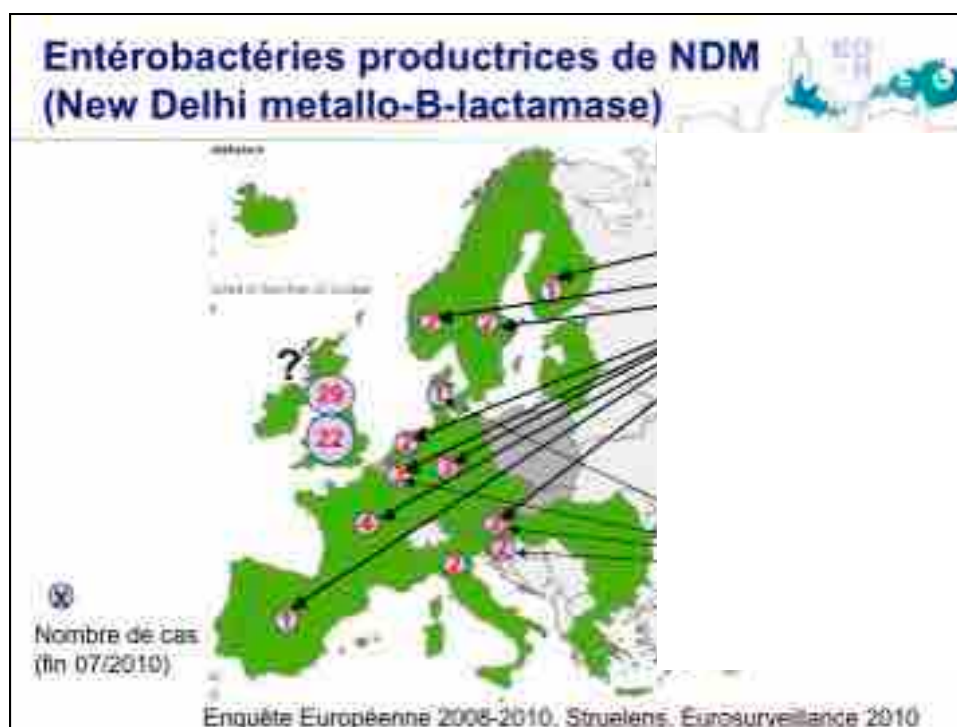
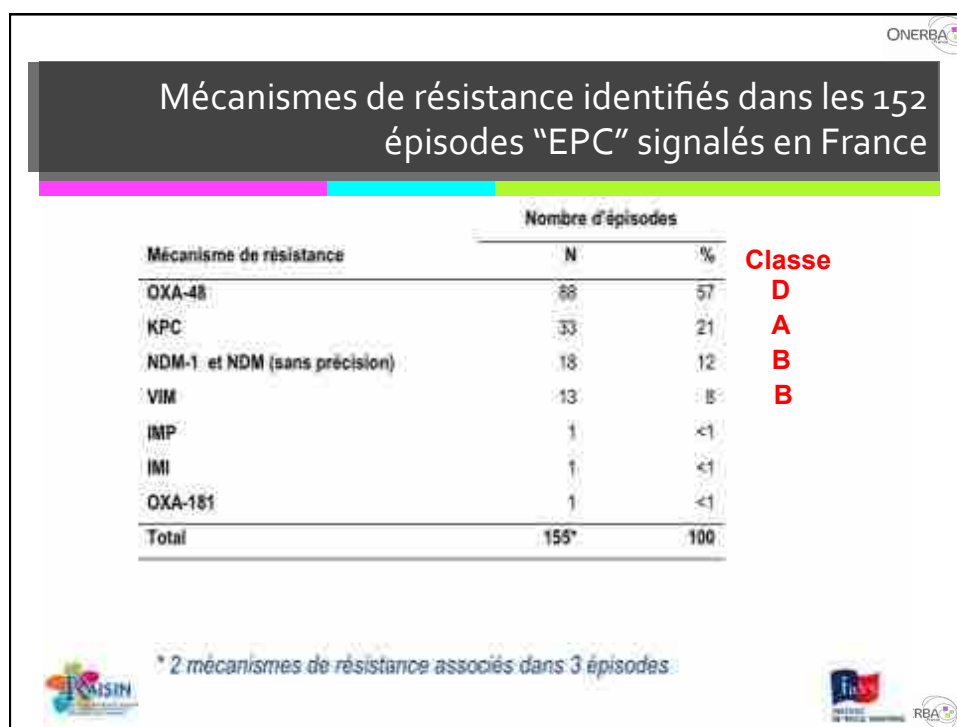
ONERBA

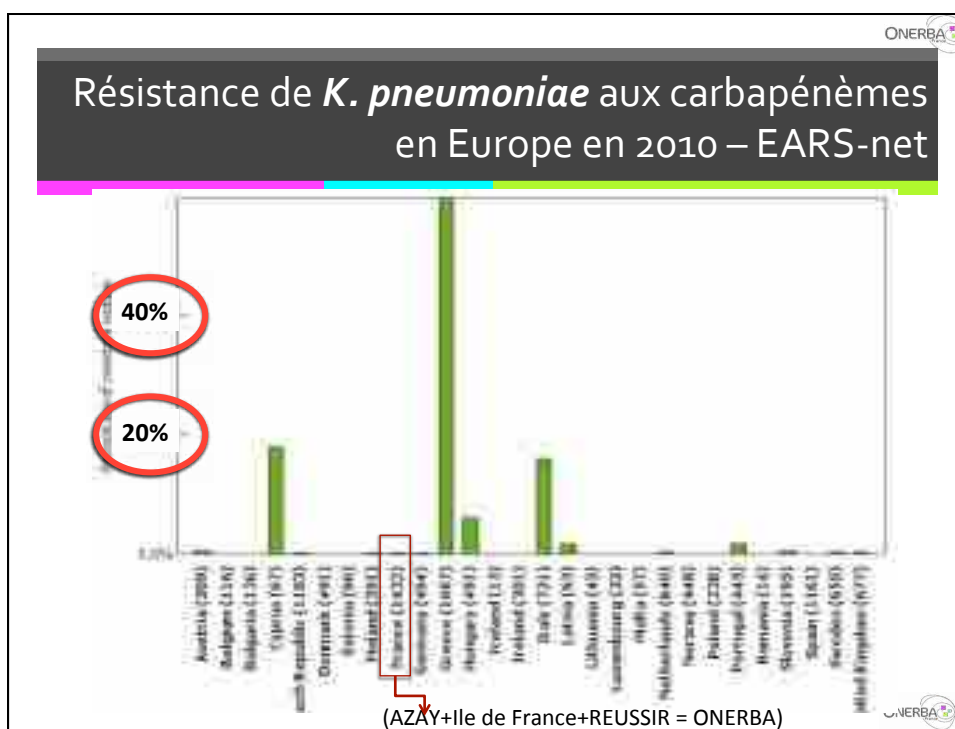
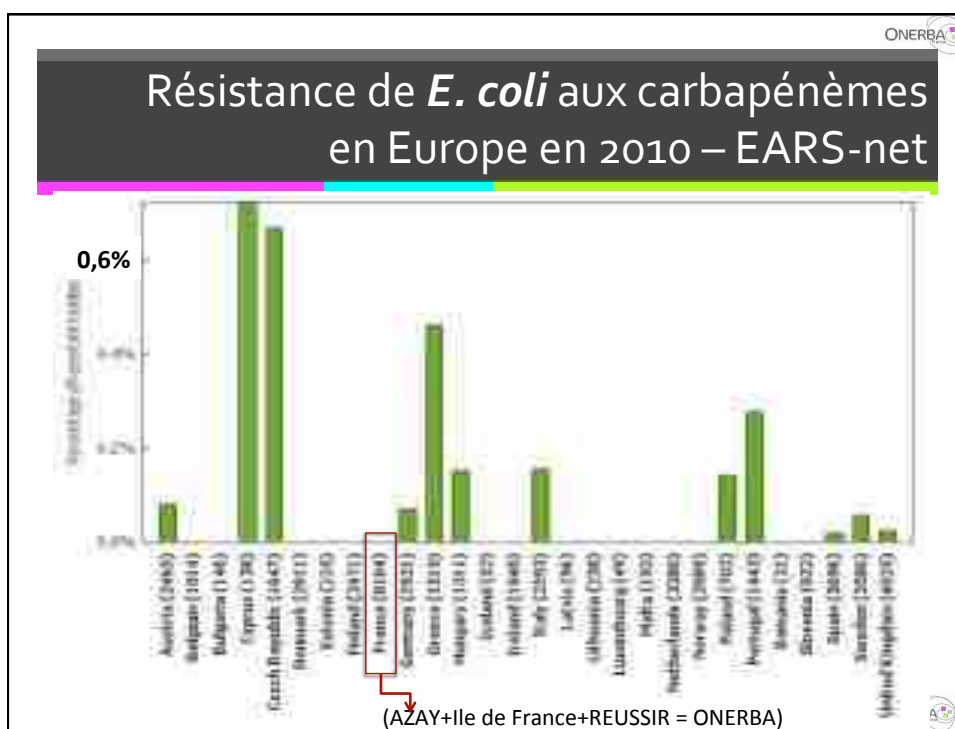
Espèces d'entérobactéries impliquées dans les 152 épisodes "EPC" signalés en France

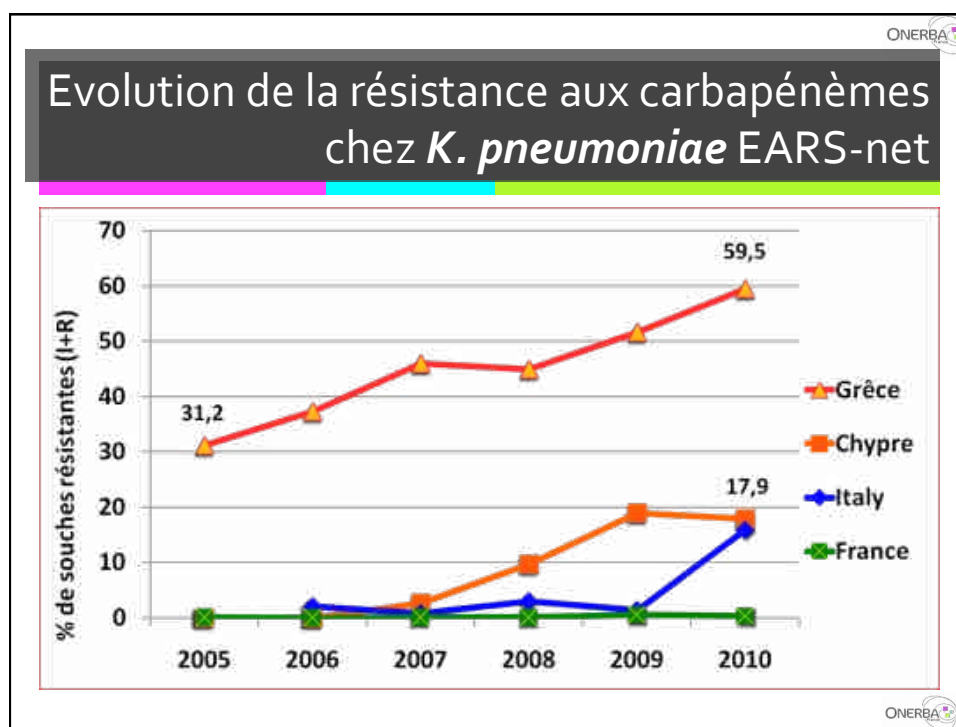
	Nombre d'épisodes	
	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	69
<i>Escherichia coli</i>	37	22
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	12
<i>Citrobacter freundii</i>	4	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	<1
<i>Providencia stuartii</i>	1	<1
<i>Klebsiella oxycata</i>	1	<1
Total	170*	100

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







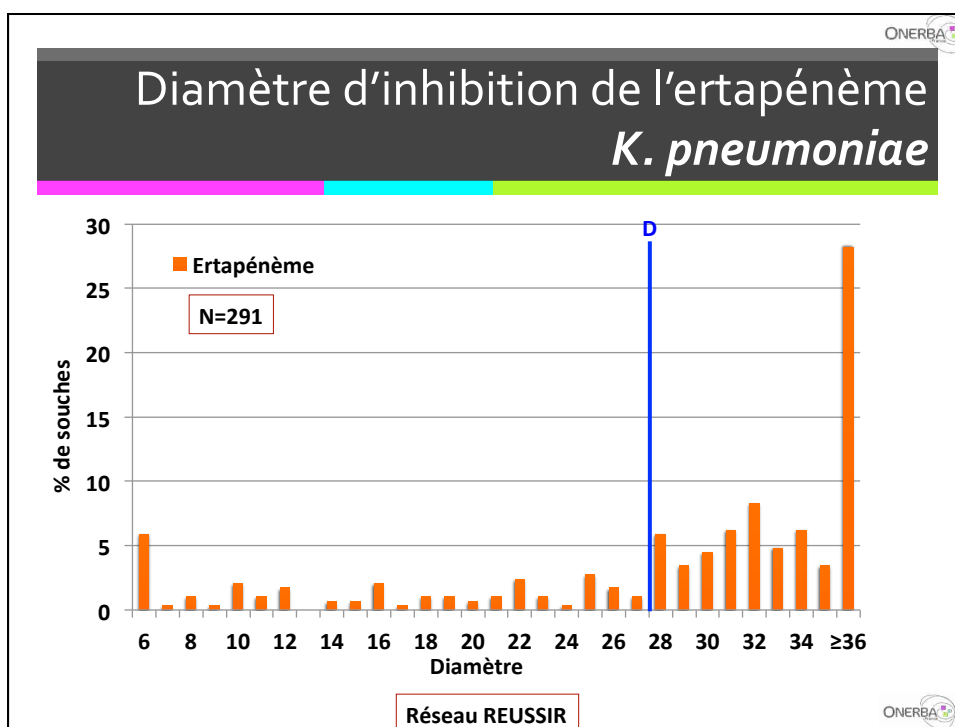
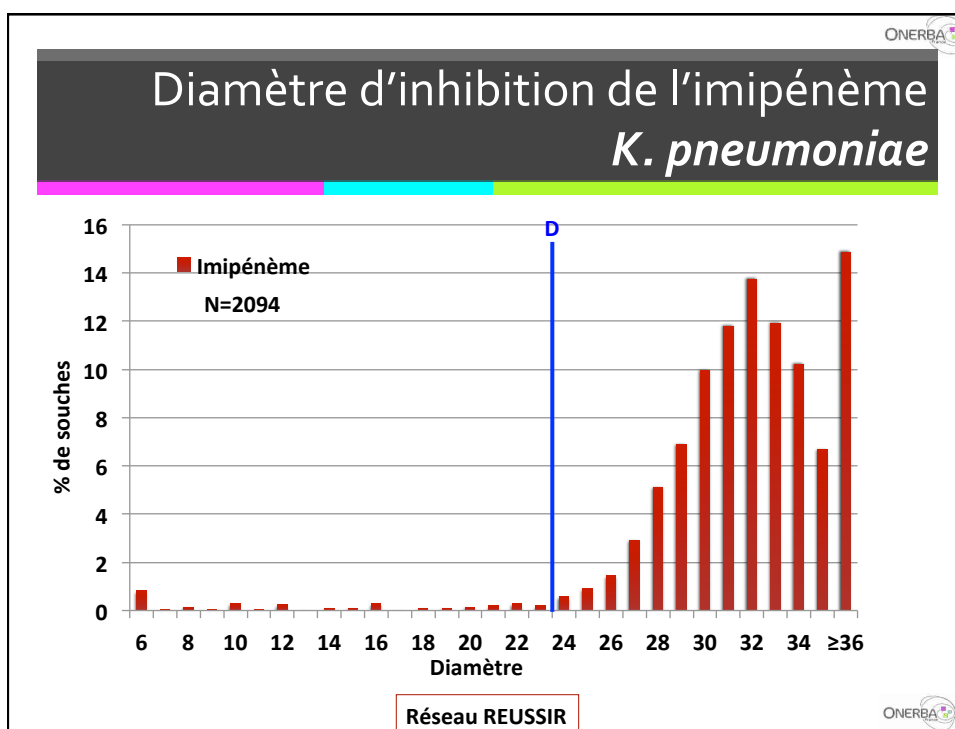
ONERBA

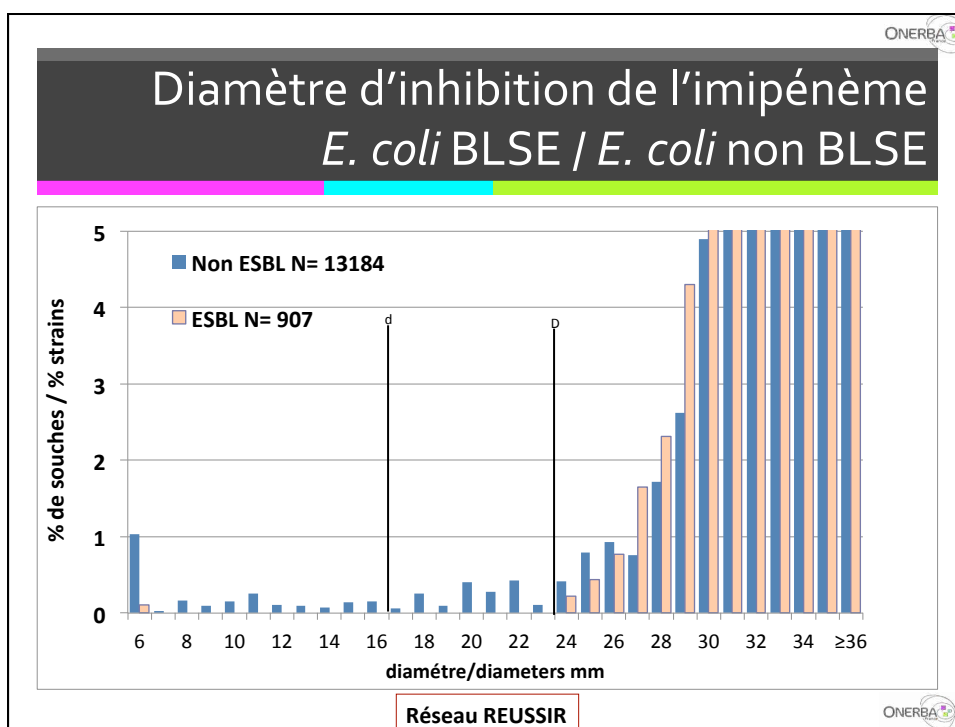
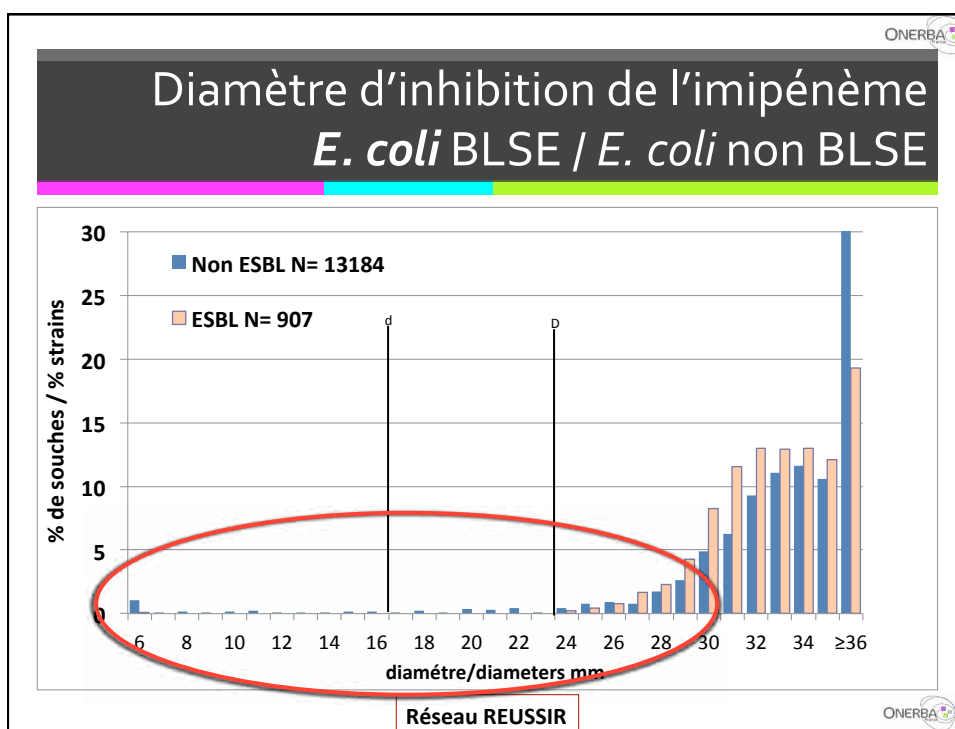
Résistance à l'imipénème chez les Eb Données des réseaux de l'ONERBA

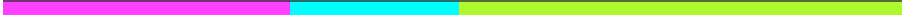
Espèce	N souches	% I	% R
<i>E. coli</i>	25992	<0,1	<0,1
<i>K. pneumoniae</i>	3067	<0,1	0
<i>K. oxytoca</i>	1185	0	0
<i>E. cloacae</i>	2271	0,3	0,2
<i>E. aerogenes</i>	871	0,2	0,2
<i>C. freundii</i>	526	0,4	0,2
<i>M. morgani</i>	882	9,0	0,1
<i>P. mirabilis</i>	1828	0,7	0,4
<i>P. vulgaris</i>	320	10,2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

Réseau REUSSIR – 2010 - Tous prélèvements

ONERBA








ONERBA

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)


ONERBA




ONERBA

Enquête trans-réseaux 2011-2012

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




ONERBA


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


ONERBA 

ONERBA 

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)

ONERBA 

ONERBA


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

ONERBA

ONERBA

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

ONERBA

ONERBA

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)

ONERBA

ONERBA

Entérobactéries (I+R) aux carbapénèmes Résistances associées

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

ONERBA

ONERBA

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)

ONERBA

ONERBA

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 carbapénémase		
		Recherche BM carbapénémase	Carbapénémase +	Type carbapénémase
<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%)

ONERBA

ONERBA


Génotype et phénotype pour 500 souches

Démarrage de l'analyse bactériologique mi- avril
1^{ère} 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 β -lactamases)

ONERBA

ONERBA

Analyse phénotypique Inhibiteur des AmpC = cloxacilline

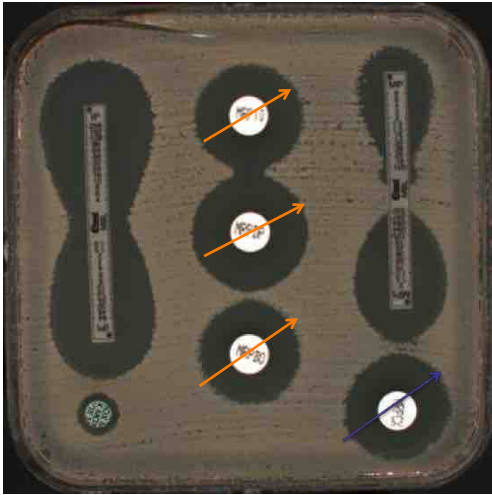


K. pneumoniae contrôle, sans et avec cloxacilline : 16 données X 2

ONERBA

ONERBA

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


ONERBA

ONERBA

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

ONERBA



Remerciements

- **A tous les biologistes participants**
 - Des réseaux de l'ONERBA
 - Et d'ailleurs

