

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



JNI 16th Journées
Nationales
d'Infectiologie
Nancy et l'interrégion Est

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015
Centre Proust
Grand Nancy Congrès & Evénements



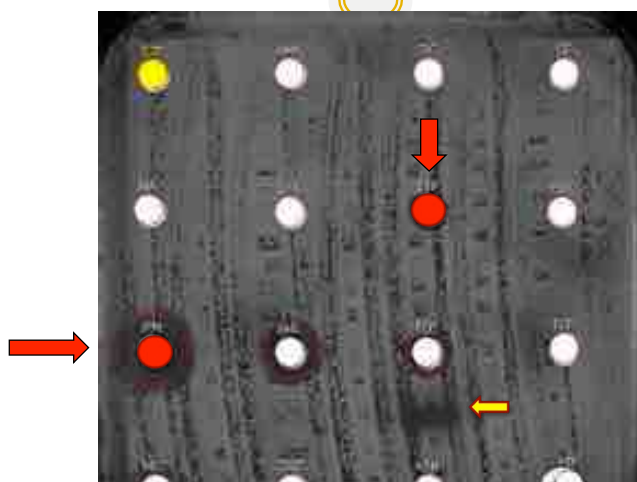
Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **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

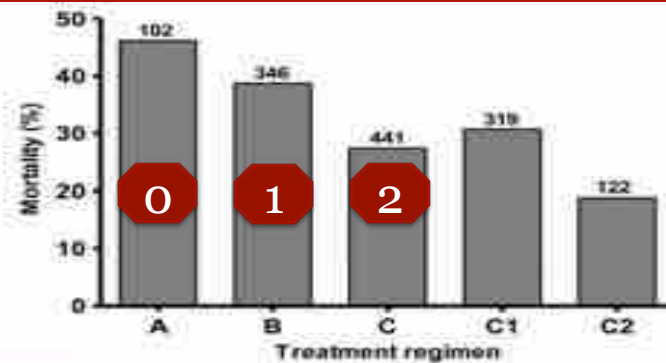


FIG. 1. Outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen. Regimen A: inappropriate therapy (no drug was active in vitro). Regimen B: monotherapy (one drug was active in vitro). Regimen C: combination

MORTALITE AUGMENTEE

monotherapy (one drug was active in vitro). Regimen C: combination therapy (two 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 (métaallo-b-lactamase)	IMP, VIM, GIM, SPM, NDM	<i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries Acinetobacter
Classe D	OXA	Acinetobacter, Entérobactéries

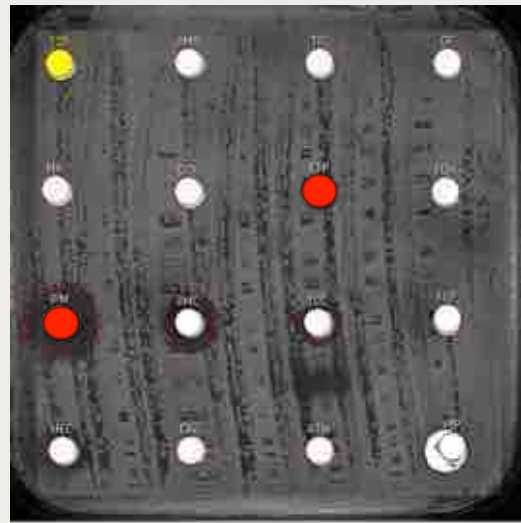
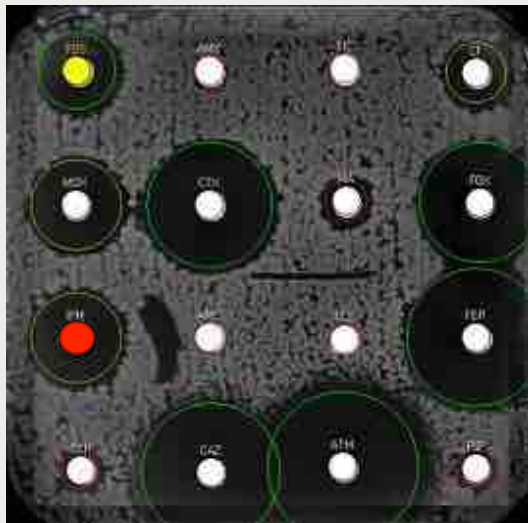
KPC = *Klebsiella Pneumoniae* Carbapénémase ; VIM = Verona IMipenase

GES = Guyana Extended Spectrum beta lactamase

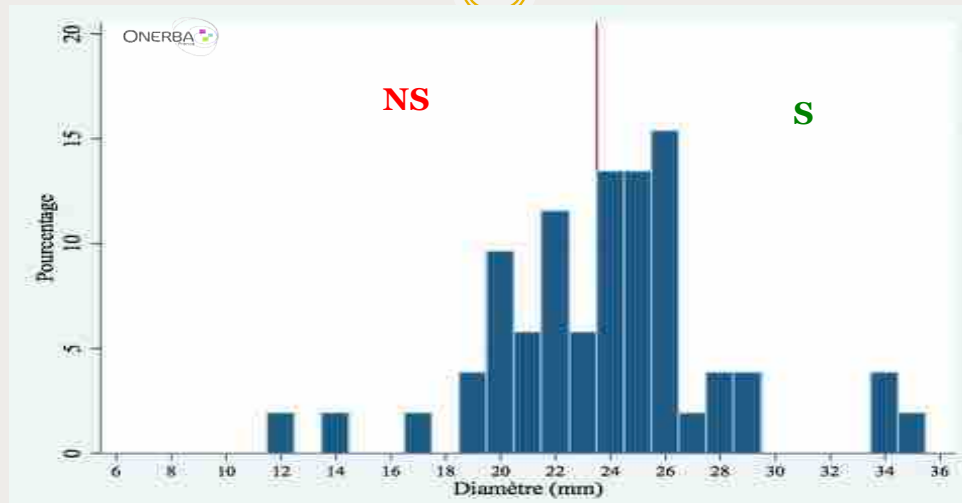
Difficultés diagnostiques Carbapénèmes : inhibiteurs

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	?

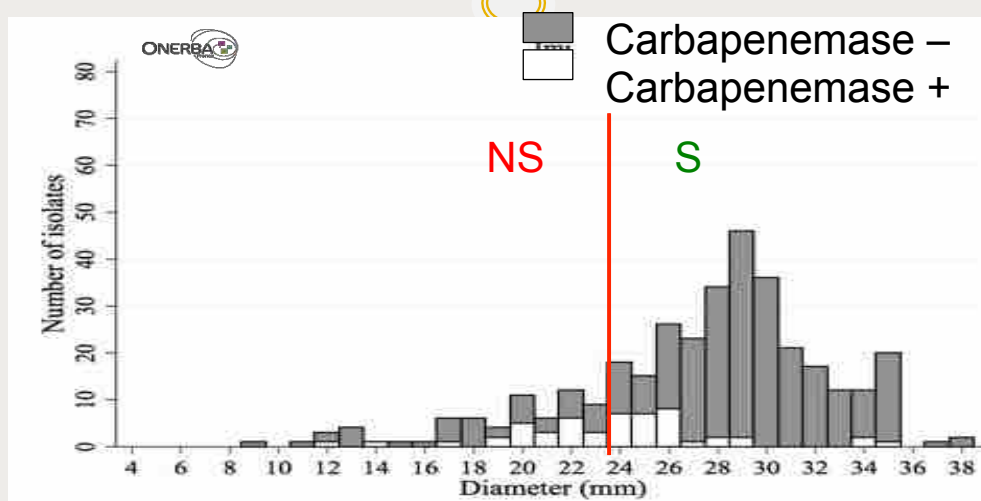
K. pneumoniae carbapenemase+ OXA48 NDM1

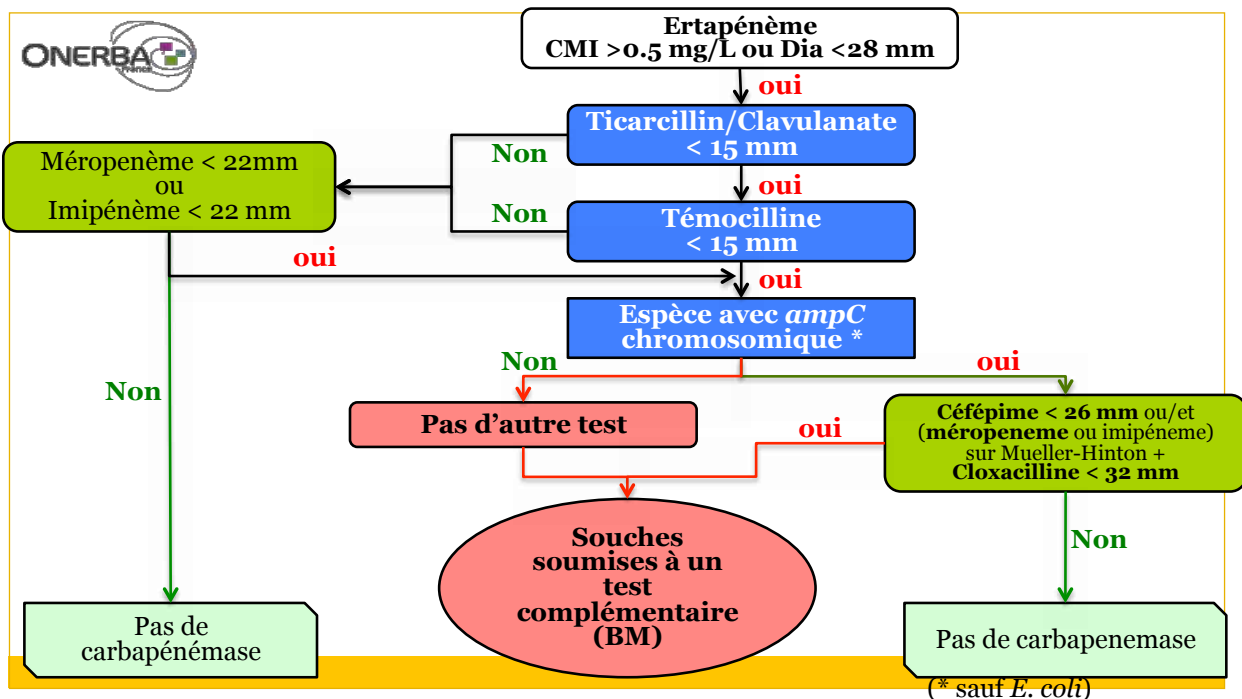


Diamètre d'inhibition de l'imipénème pour les souches carbapénémase +



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





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)

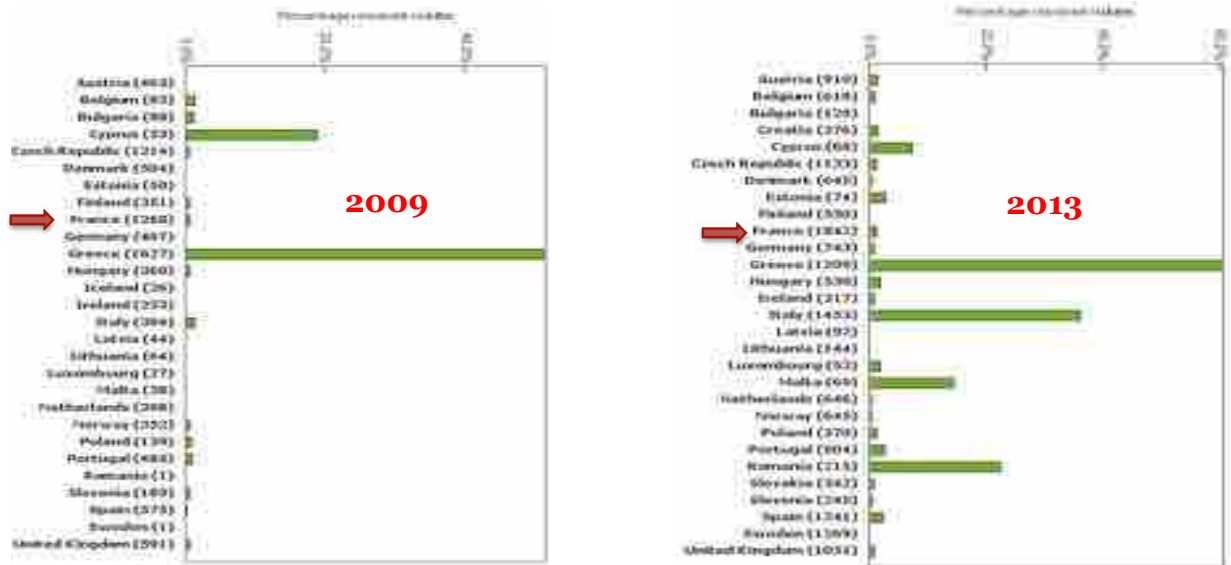
EPIDÉMIOLOGIE

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

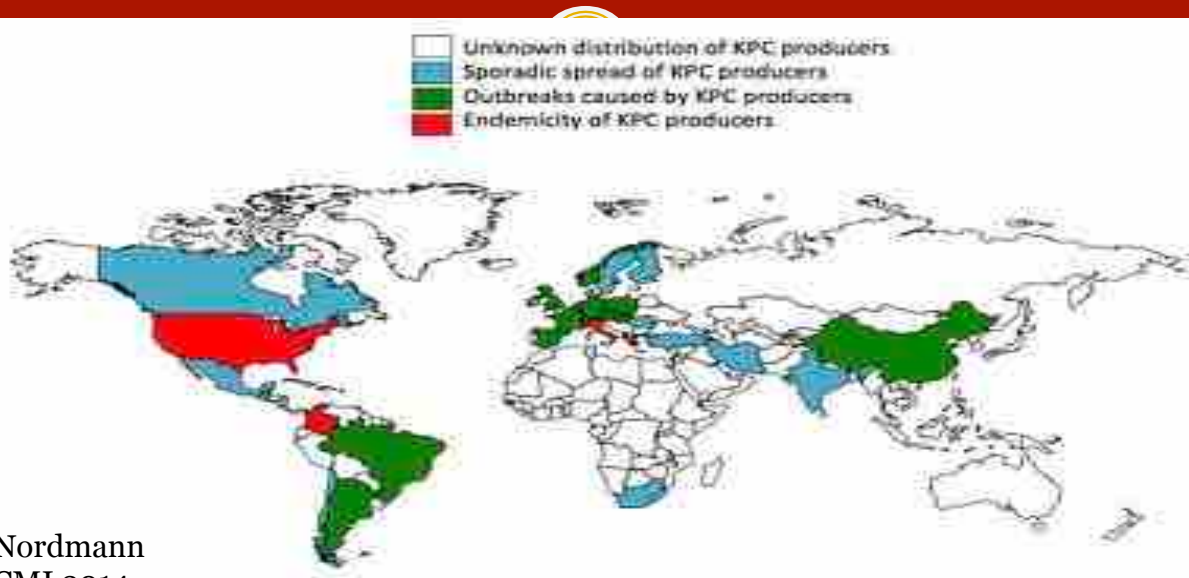


Vatopoulos, Eurosurveillance, 2008

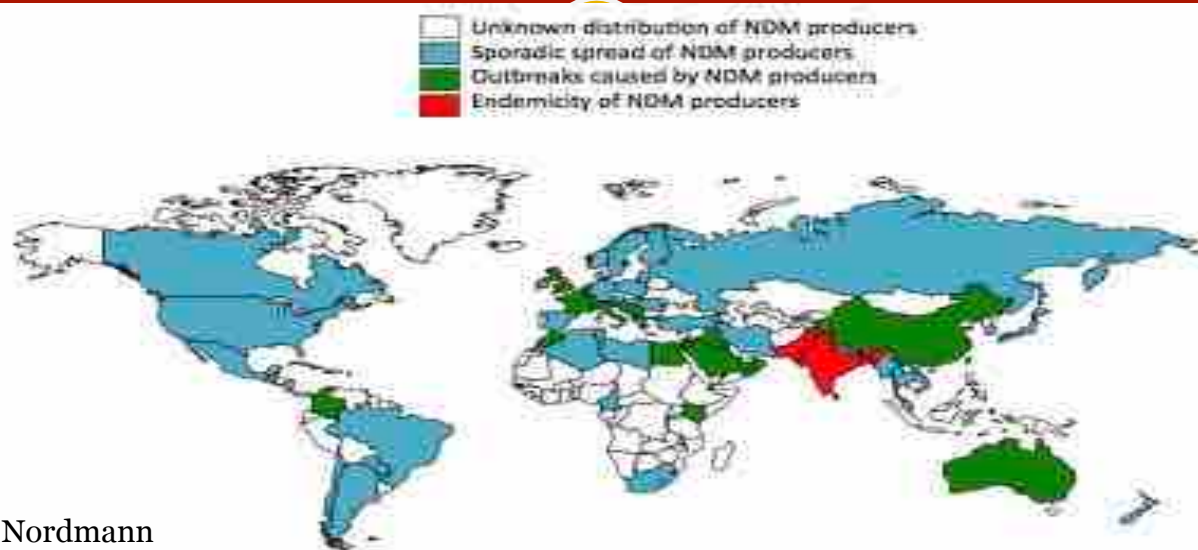
% de *K. pneumoniae* NS aux carbapénèmes dans les hémocultures en Europe



Distribution géographique des EPC KPC+

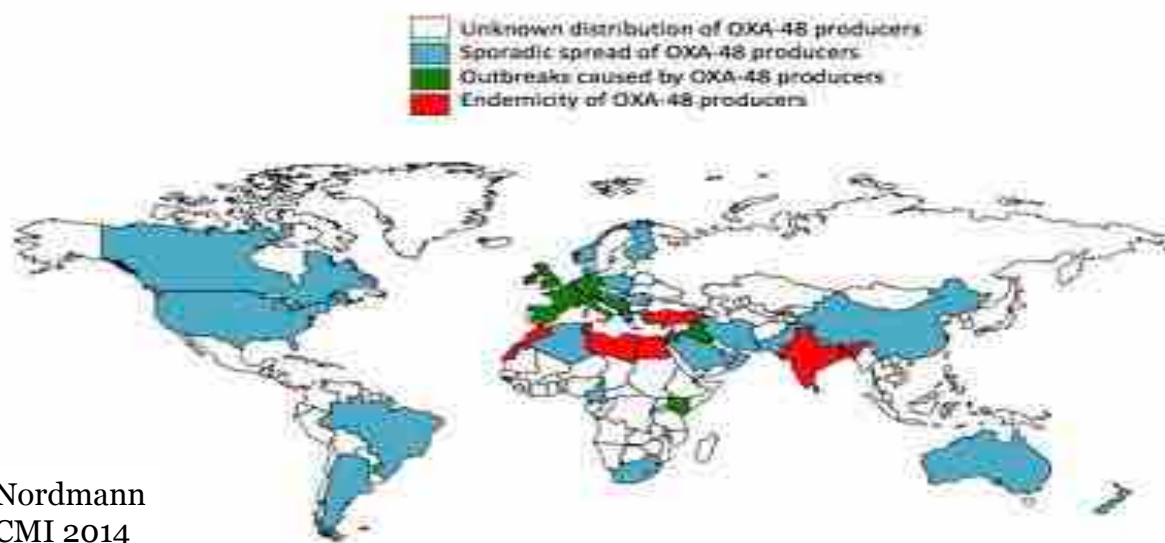


Distribution géographique des EPC NDM+



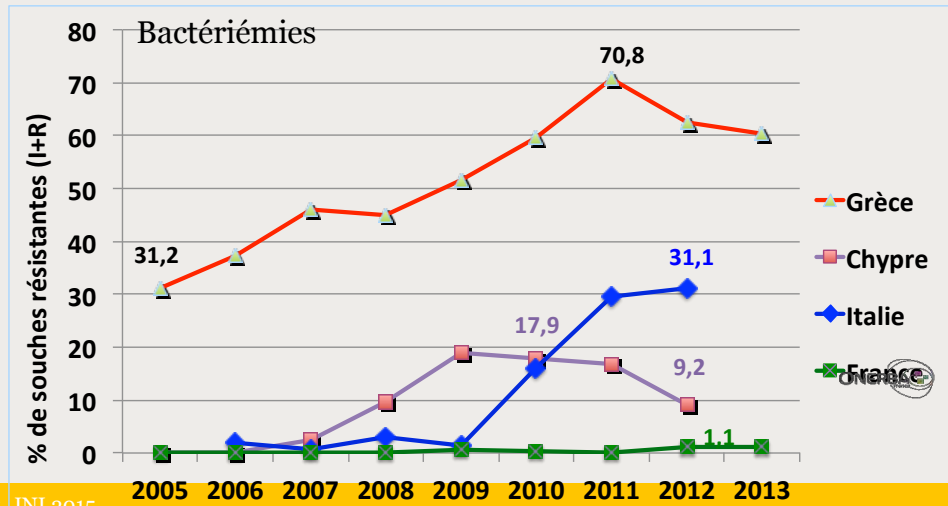
Nordmann
CMI 2014

Distribution géographique des EPC oXA-48 like



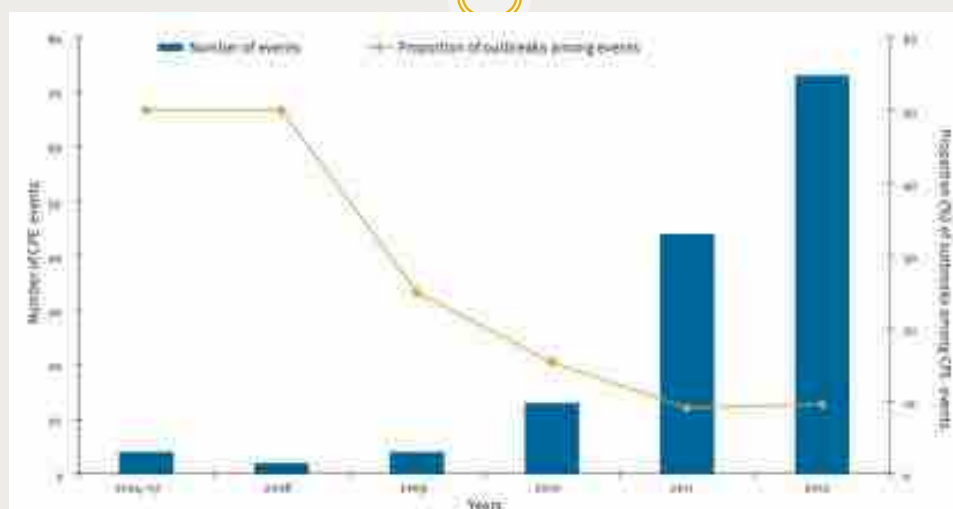
Nordmann
CMI 2014

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



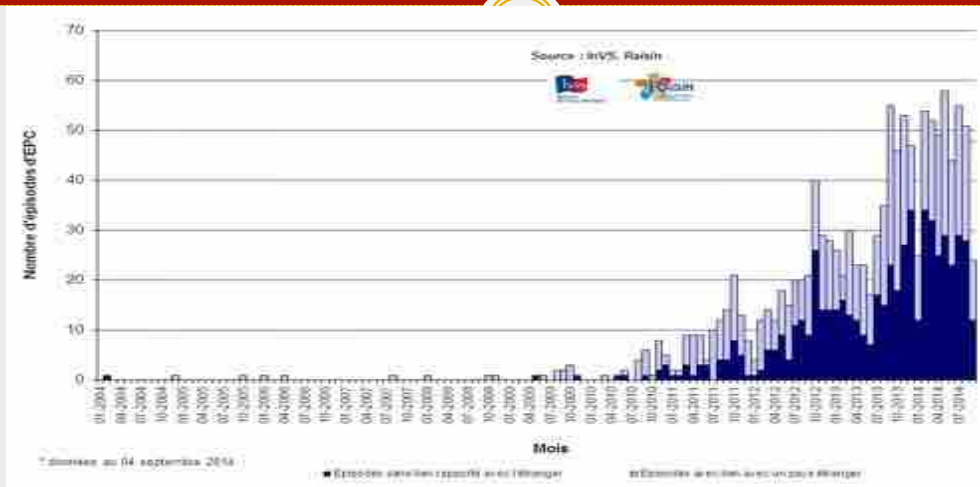
J. Robert, JINI 2015

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



Fournier EuroSurv 2014

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 (autre que 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

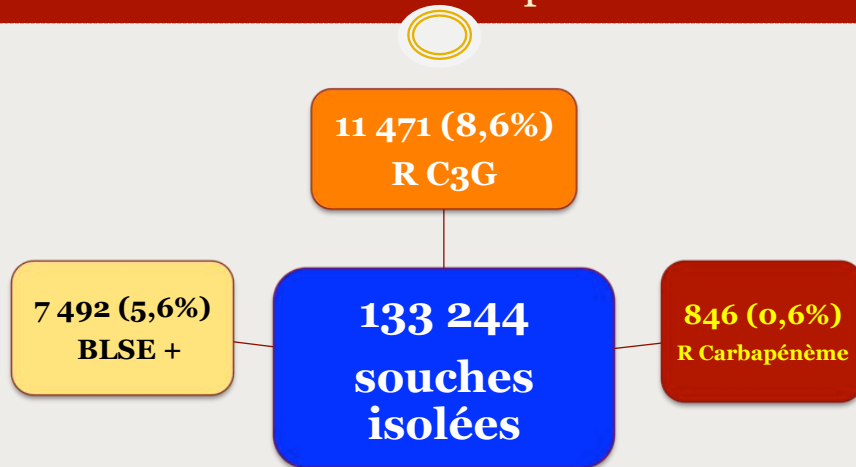
** Hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger

Incidence des Entérobactéries NS aux carbapénèmes

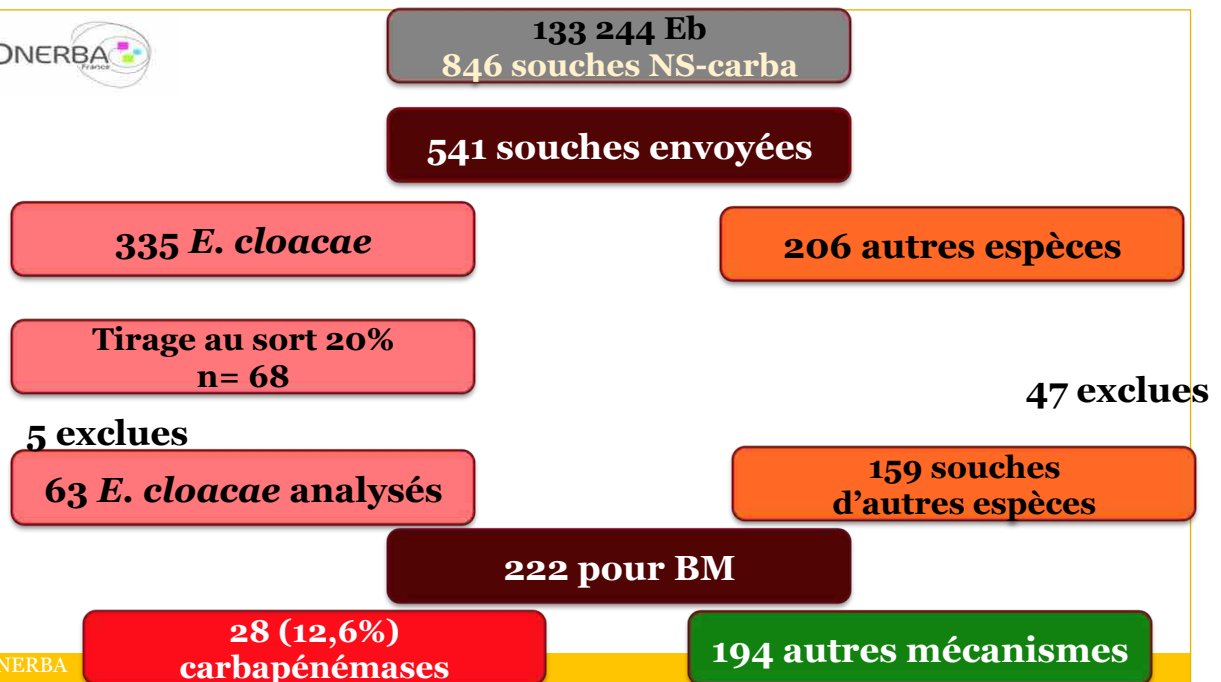
ENQUÊTE ONERBA



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



ONERBA 2014



ONERBA

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

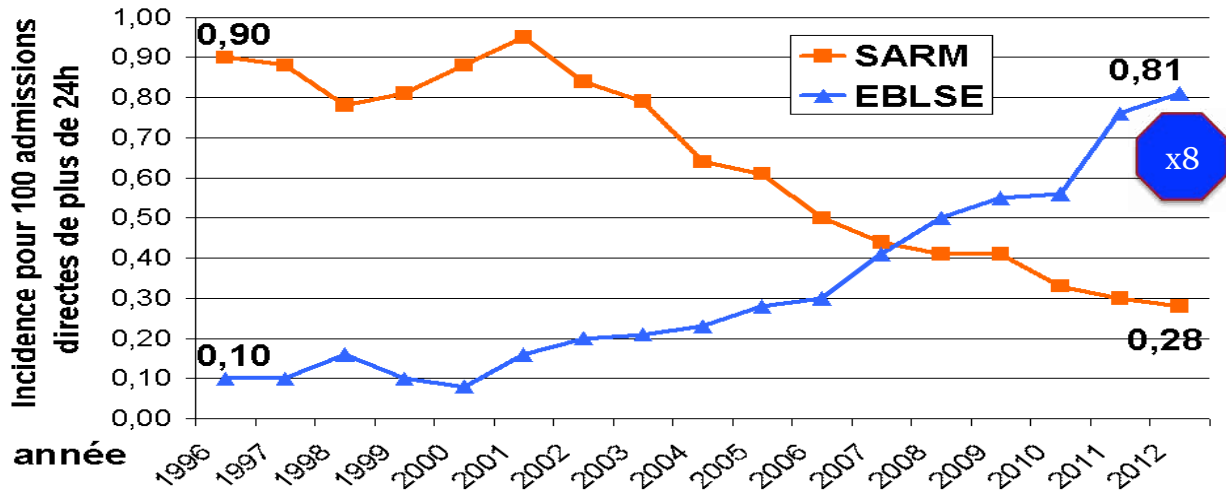
250 fois moins que les E-BLSE



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



J. Robert, Sétif 2015

Réseau APHP

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

Distribution des pays

Carb-R <i>Kp</i>	<i>E.Coli</i> BLSE		
	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

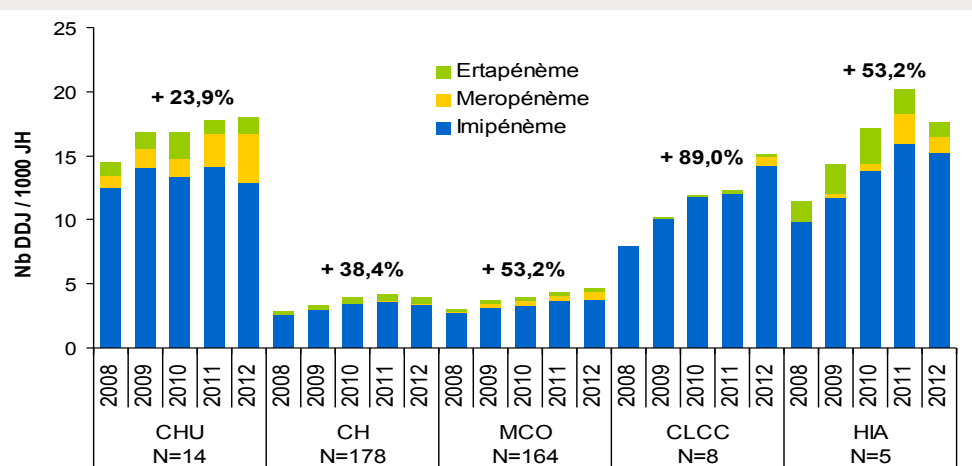
Motif du choix d'un carbapénème

- 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%)

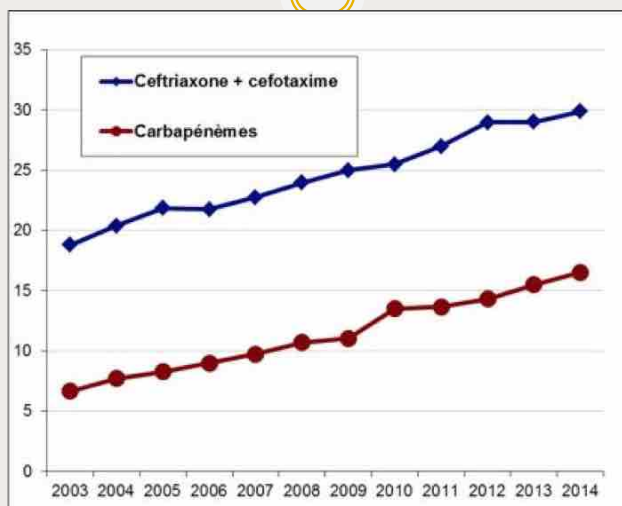
Consommation en antibiotiques ATB-RAISIN, 2008-2012

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)



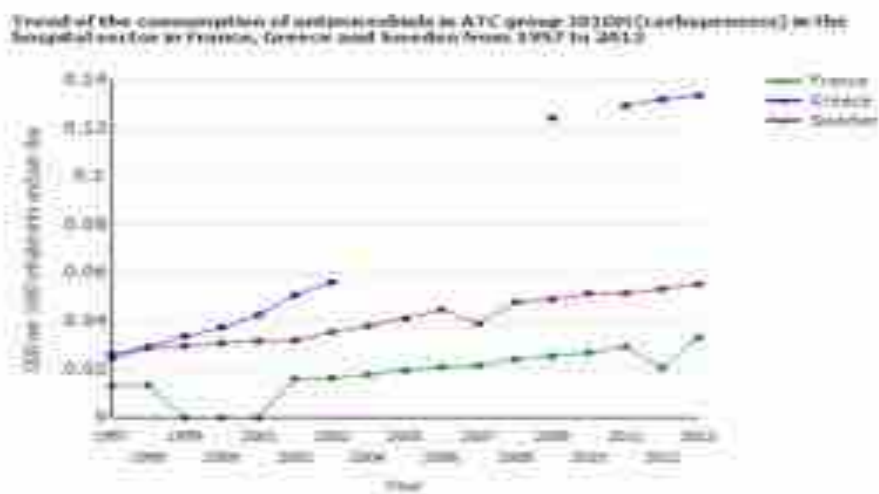
Carbapénèmes et C3G : évolution de la consommation globale dans les hôpitaux de l'AP-HP



Sandra Fournier/EOH/DOMU/Avril 2015

Source AGEPS – EMER – ESBUI – Service EPBU

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



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

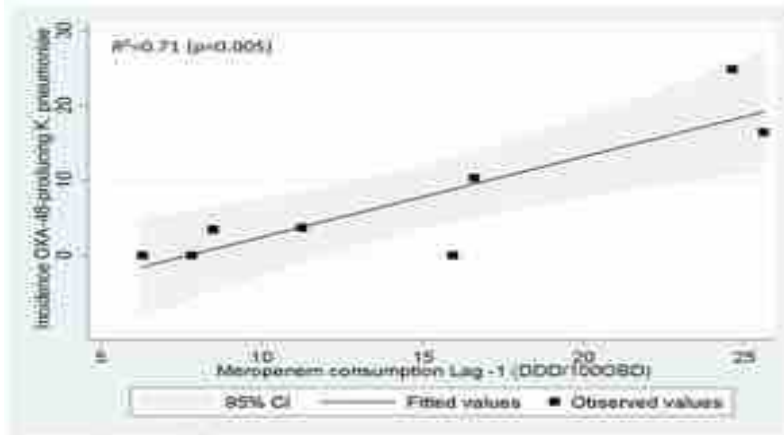


Fig. 1. Cross-correlation between meropenem consumption lag -1 (the preceding year) and the incidence rate of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a West London renal unit from 2008–2009 to 2013–2014.

Gharbi Int J Antimic Agents 2015

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

LE PIRE EST À VENIR ?

LES « CARBAPÉNÉMASES »
COPIENT LES BLSE !

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 Linka,² Irene Krahn,¹ Karl-Heinz Gartemann,² Tim Gützkow,¹ Wolfgang Eichler,⁴ Alfred Pühler¹ and Andreas Schlüter¹

Microbiology 2009

Gene name ^a	Gene product	Amplicon size (bp)	Resistance to/ function†	Detected in activated sludge	Detected in the final effluents
ztc-m-4	Class A β -lactamase	155	Amp, Cts, Lxm, Atm	+	+
ztc-m-27†	Class A β -lactamase	158	Car, Cts, Amo, Tic, Prl, Kl, Cam, Cpo, Atm	+	+
ztc-m-32†	CTX-M, SHV, PER	156	Amo, Cts, Car, Fsp, Prl, Kl, Fos, Cam	+	+
ges-3†		181	Tetracycline, Prl, Car, Cts, Atm, Ipm	+	+
per-2	Class A extended-spectrum β -lactamase	198	Oxyminocephalosporins, Atm, Ctl	+	+
bla-34†	Class A β -lactamase	260	Car, Cts	+	+
bla-34.1	Class A β -lactamase	167	Amp, Pco-G	+	+

CTX-M, SHV, PER

Carbapenemase dans l'environnement ?

Occurrence of carbapenemase-producing bacteria in coastal recreational waters

Lara Feital Montezzi^a, Eloíza 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 UMM, 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 by Rio de Janeiro city, Brazil.

Int J Antimic Agents 2015

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

