



Épidémiologie des résistances des bacilles Gram- : BMR et BHRe

Données générales - France

Pr Véronique Dubois



Laboratoire de Bactériologie, CHU Bordeaux
UMR-CNRS 5234





Épidémiologie des résistances des bacilles Gram- : BMR et BHRe

Conflit d'intérêt avec Pfizer pour cette soirée



BMR : définition semi-quantitative



- BMR = Bactéries résistantes à **≥ 3 classes** d'antibiotiques habituellement utilisées pour traiter les infections dues à cette bactérie
- Consensus de définitions de **MDR**, **XDR** (eXtensively DR) et **PDR** (PanDR)
 - Def. catégories d'antibiotiques par espèce

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Isolate no. 1 (PDR)	Isolate no. 2 (XDR)	Isolate no. 3 (MDR)
Aminoglycosides	Gentamicin	X ^a	X	
	Tobramycin	X	^b	
	Amikacin	X		
	Netilmicin	X		
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	X	X	X
	Meropenem	X	X	
	Doripenem	X	X	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	X		X
	Cefepime	X	X	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	X	X	X
	Levofloxacin	X		
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	X		
	Ticarcillin-clavulanic acid	X	X	

MDR/BMR =
I/R ≥ 1 molécule
dans ≥ 3 catégories

BMR : définition semi-quantitative



- **BMR** = Bactéries résistantes à **≥ 3 classes** d'antibiotiques habituellement utilisées pour traiter les infections dues à cette bactérie
- Consensus de définitions de **MDR**, **XDR** (eXtensively DR) et **PDR** (PanDR)
 - Def. catégories d'antibiotiques par espèce

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Isolate no. 1 (PDR)	Isolate no. 2 (XDR)	Isolate no. 3 (MDR)
Aminoglycosides	Gentamicin	X ^a	X	
	Tobramycin	X	^b	
	Amikacin	X		
	Netilmicin	X		
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	X	X	X
	Meropenem	X	X	
	Doripenem	X	X	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	X		X
	Cefepime	X	X	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	X	X	X
	Levofloxacin	X		
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	X		
	Ticarcillin-clavulanic acid	X	X	

XDR=
I/R ≥ 1 molécule
dans toutes sauf 1 ou
2 catégories

BMR : définition semi-quantitative



- BMR = Bactéries résistantes à **≥ 3 classes** d'antibiotiques habituellement utilisées pour traiter les infections dues à cette bactérie
- Consensus de définitions de **MDR**, **XDR** (eXtensively DR) et **PDR** (PanDR)
 - Def. catégories d'antibiotiques par espèce

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Isolate no. 1 (PDR)	Isolate no. 2 (XDR)	Isolate no. 3 (MDR)
Aminoglycosides	Gentamicin	X ^a	X	
	Tobramycin	X	^b	
	Amikacin	X		
	Netilmicin	X		
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	X	X	X
	Meropenem	X	X	
	Doripenem	X	X	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	X		X
	Cefepime	X	X	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	X	X	X
	Levofloxacin	X		
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	X		
	Ticarcillin-clavulanic acid	X	X	

PDR=

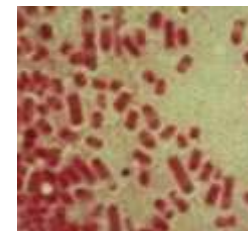
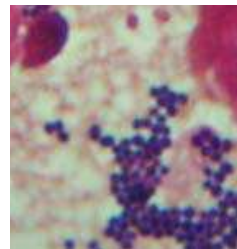
I/R à toutes les molécules
dans toutes les catégories



Des BMR ...

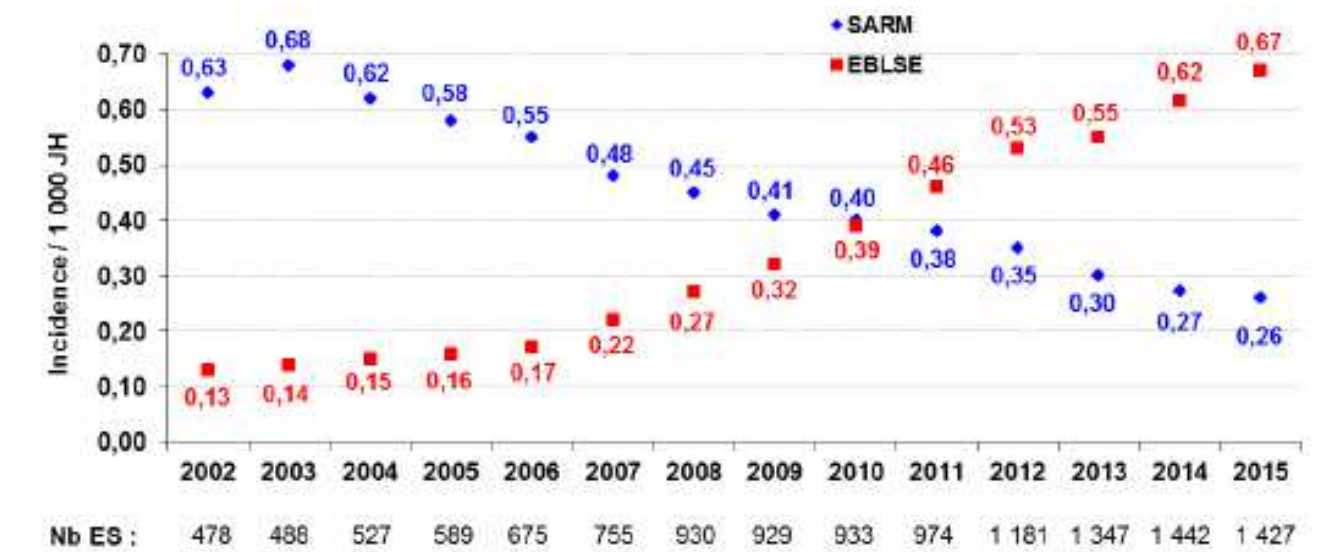
- **SARM** : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
- **EBLSE** : Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ...
- ABRI, *P. aeruginosa* MDR

... aux BHRe



- **EPC** : entérobactéries productrices de carbapénémases
- **ERV** : *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides

Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 jours d'hospitalisation en France

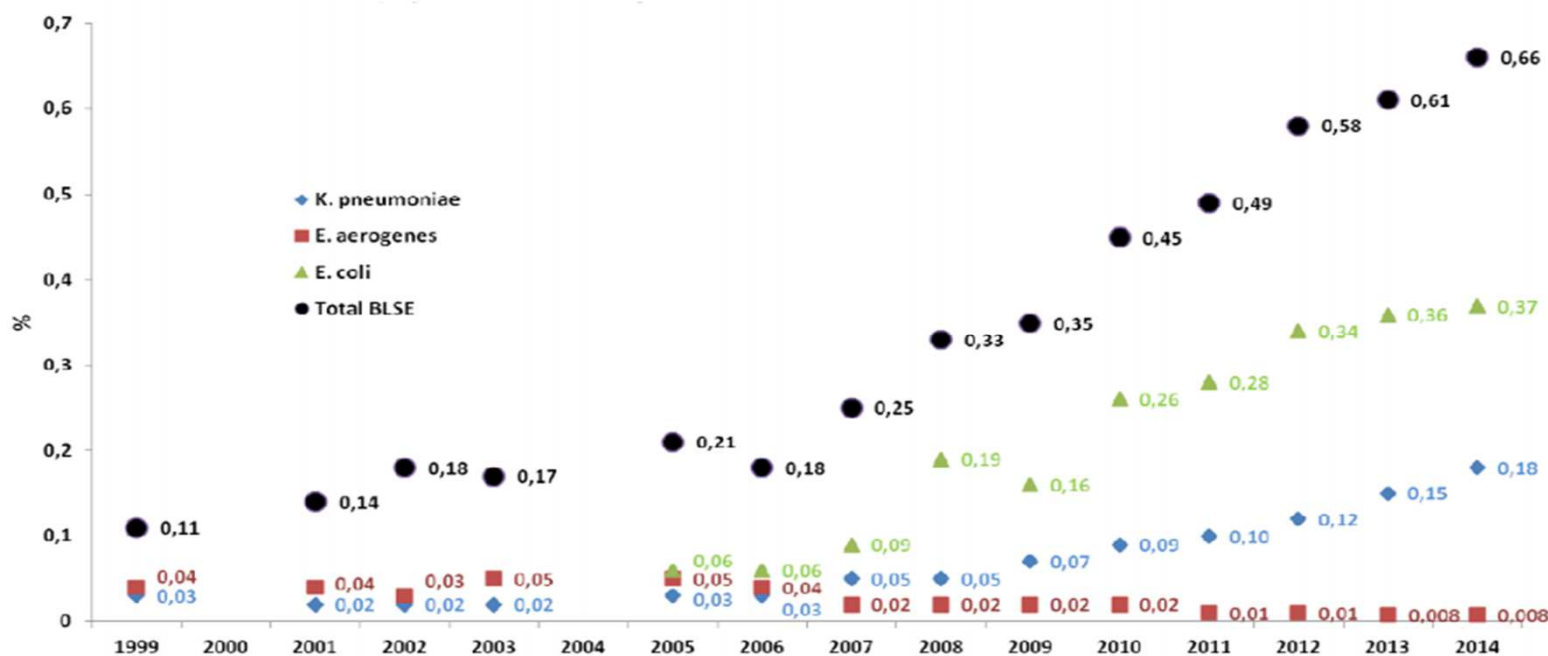


- SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
- EBLSE : Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi
- Données Réseau BMR

Epidémiologie des infections à E-BLSE en France en fonction de l'espèce



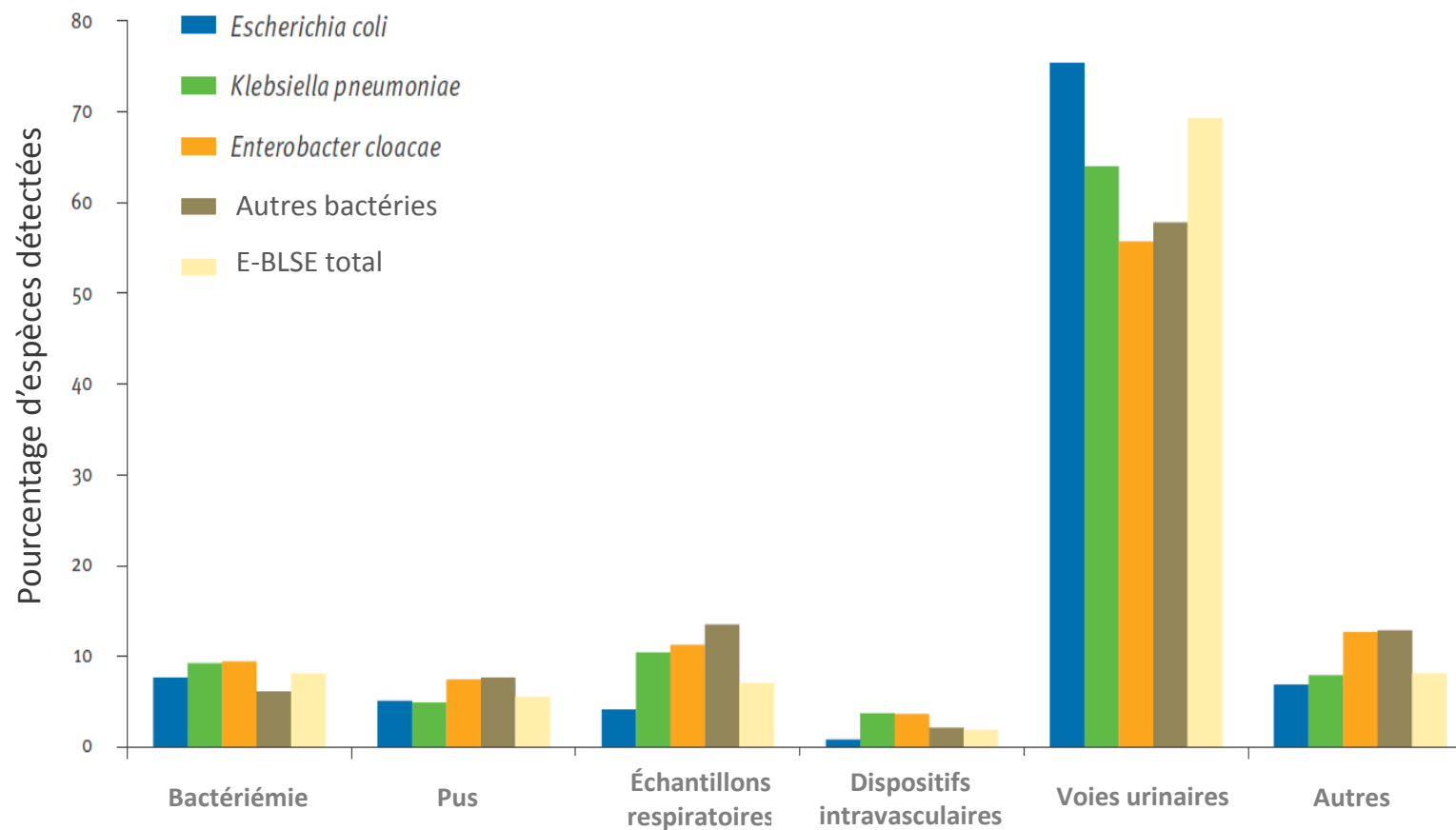
Evolution du pourcentage d'EBLSE dans l'inter- région Sud-Ouest
De 1999 à 2014



Epidémiologie des infections à E-BLSE en France en fonction de l'espèce



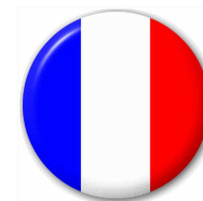
Incidence des E-BLSE par espèces et par source en 2013 (12 234 prélèvements)



Epidémiologie des infections à E-BLSE en France en fonction de la structure de soin : EHPADs



- Prévalence des E-BLSE en EHPADs : 14 EHPADs de la même agglomération en Rhône Alpes
- Echantillons cliniques entre 2014-2015 : 313 souches *E coli*



Taux de résistance :

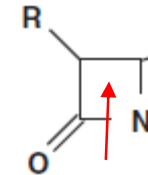
Amoxicilline	52%,
Amoxicilline + clavulanate	34%
Ceftriaxone	11,8%
Cefixime	14,1%
Ciprofloxacine	17,9%
Imipénème	0 %
Gentamicine	2,2
Furanes	1,9
Fosfomycine	2,5

Global *E coli* BLSE : 11.8 %

β-lactamases – classification de AMBLER



Enzymes capables d'hydrolyser le cycle β-lactame



Classification des lactamases de AMBLER et exemples

Classe	Site actif	Enzyme	Organismes habituels	Exemples
A	Serine	Spectre étroit	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Penicillinase staphylococcace, TEM-1, TEM-2, SHV-1
A	Serine	Spectre large	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	TEM et SHV-derived, CTX-M, PER, VEB
A	Serine	Carbapénèmases	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-derived, IMI-1
B	Zinc	Metallo-β-lactamases (carbapénèmases)	<i>B. fragilis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	IMP-1, VI M-1, NDM-1
C	Serine	Céphalosporinases	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i>	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, MIR-1, FOX-1
D	Serine	OXA-type enzymes (BLSE, carbapénèmases)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Dérivés-OXA

Classification fonctionnelle de Bush :

basée sur l'activité hydrolytique et la sensibilité aux inhibiteurs

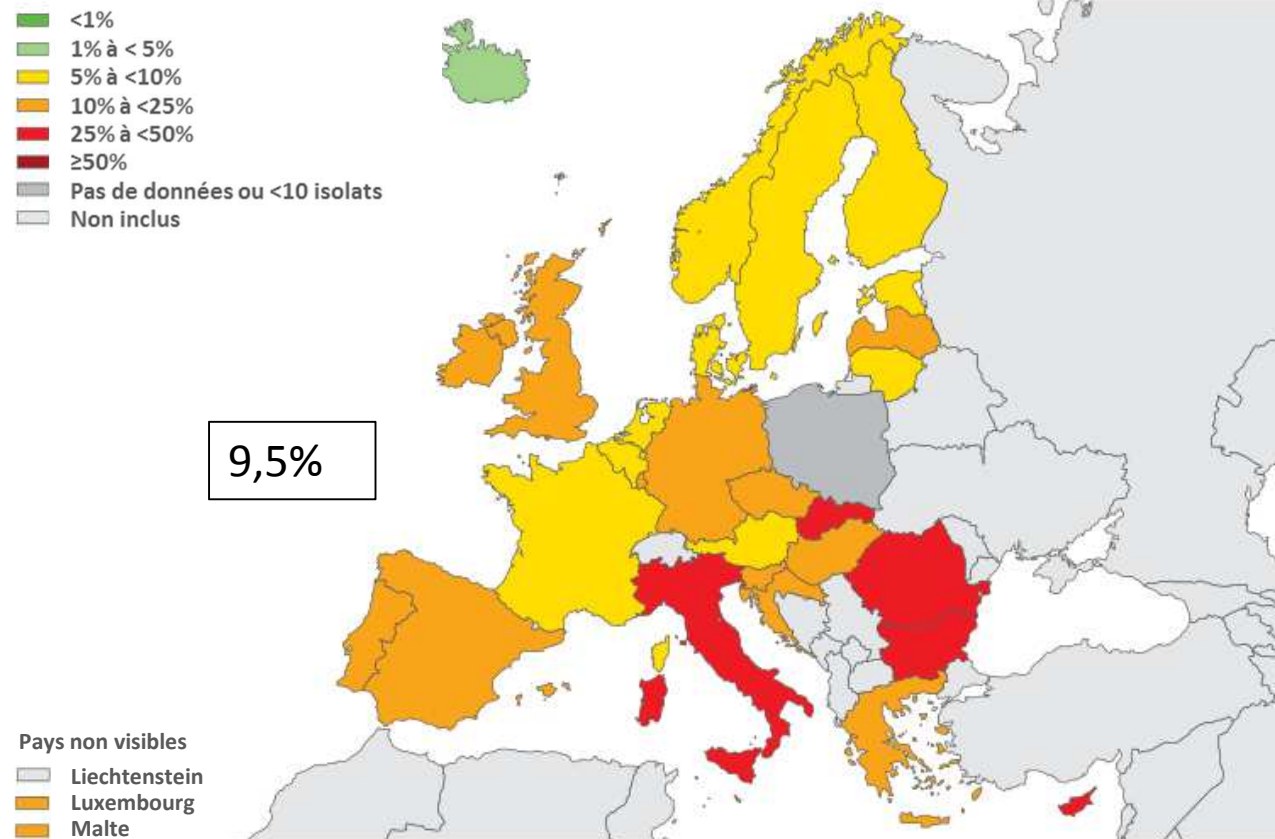
Escherichia coli



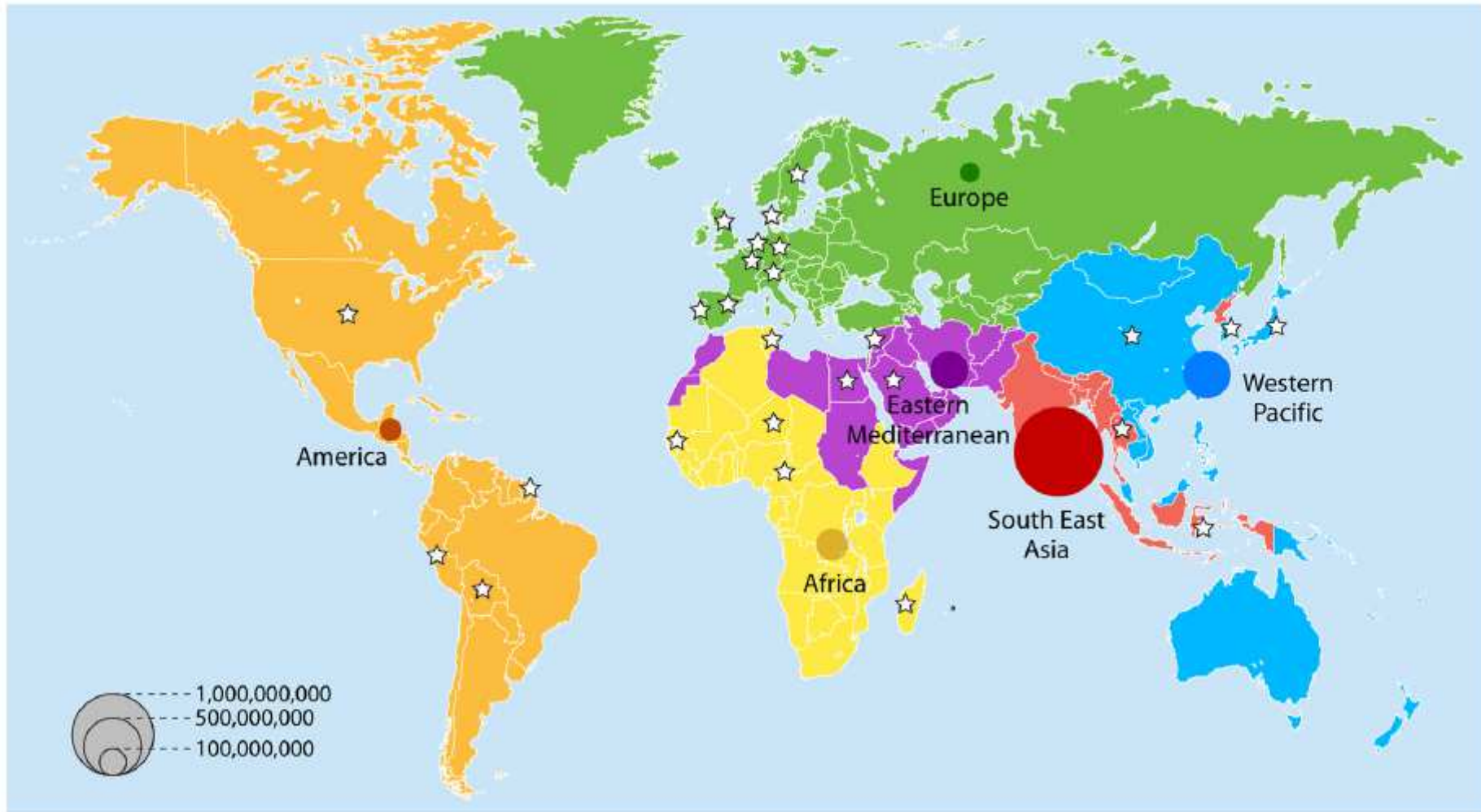
- Résistance aux **C3G** – Europe (données ECDC)



Escherichia coli. Pourcentage d'isolats invasifs avec résistance aux C3G par pays, 2014



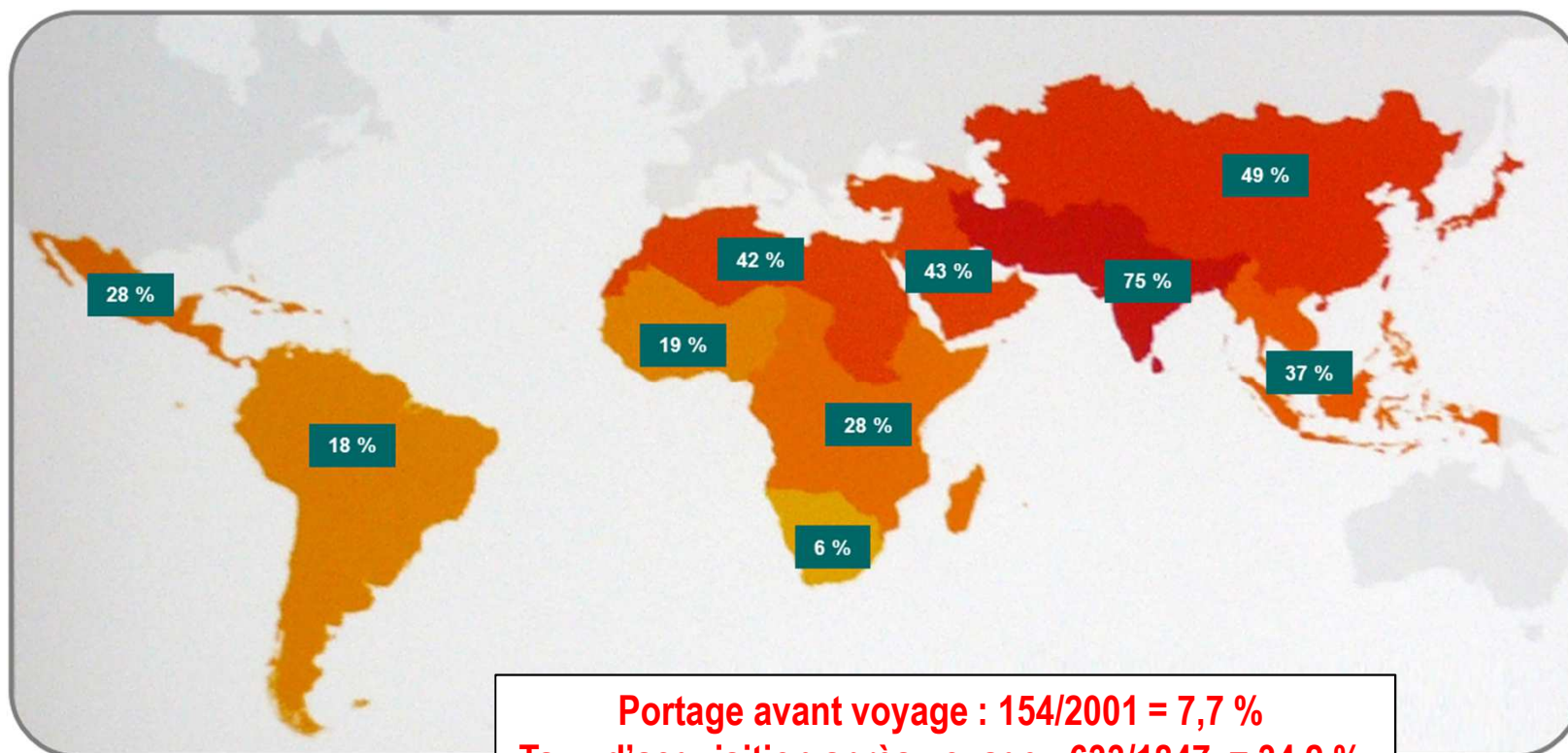
Nombre de porteurs de EBLSE dans la communauté en 2010



Augmentation de la prévalence des E-BLSE Impact sur les risques d'acquisition



Taux d'acquisition d'E-BLSE par sous-région



Portage avant voyage : $154/2001 = 7,7 \%$
Taux d'acquisition après voyage : $633/1847 = 34,2 \%$

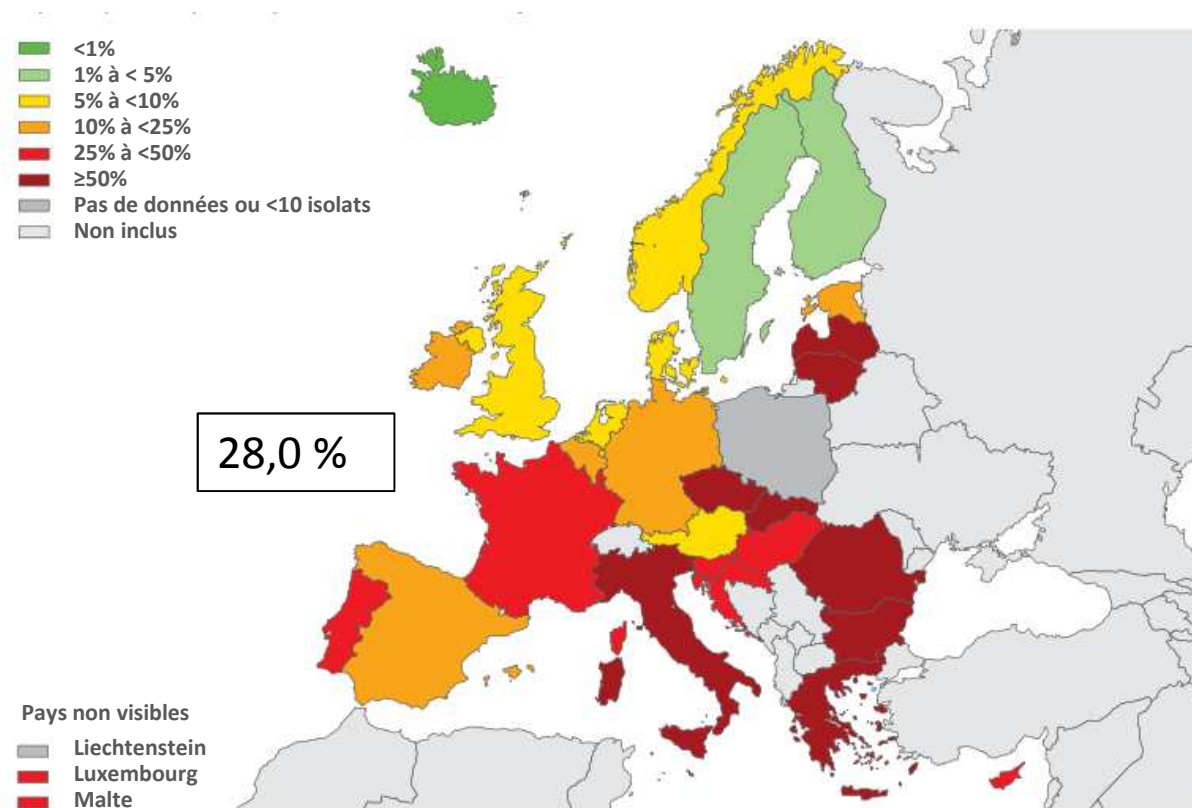
Klebsiella pneumoniae



- Résistance aux **C3G** – Europe (données ECDC)



Klebsiella pneumoniae. Pourcentage d'isolats invasifs avec résistance aux C3G par pays, 2014



En synthèse



Antibiotiques β -lactamines

Pénicillines

Céphalosporines

Monobactames

Carbapénèmes

β -lactamases (profils d'hydrolyse)

Classe A

Pénicillinases

BLSE

KPC

Classe B

Classe C

Classe D

OXA-2, OXA-10

OXA-23, OXA-40, OXA-48?
OXA-51, OXA-58

Activité des inhibiteurs sur les différentes classes de β -lactamases



		Clavulanic acid	Tazobactam	Avibactam
Class A	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	✗	✓	✓
	PER, VEB, GES	✗	✓	✓
	KPC	✗	✗	✓
Class B	IMP, VIM, NDM1	✗	✗	✗
Class C	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC	✗	✗	✓
	Chromosomal Pseudomonas AmpC	✗	✗	✓
	Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	✗	✗	✓
Class D	OXA-1, -31, -10, -13	Variable OXA-1, -10	Variable	Variable OXA-1, -31
	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable OXA-23, -48	Variable OXA-48

MIC values and synergistic activity assessed via Etest MIC:MIC ratio method.

ΣFIC, summation fractional inhibitory concentration; I, indifferent; S, synergistic; A, additive.

^a KPC-producing *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705.



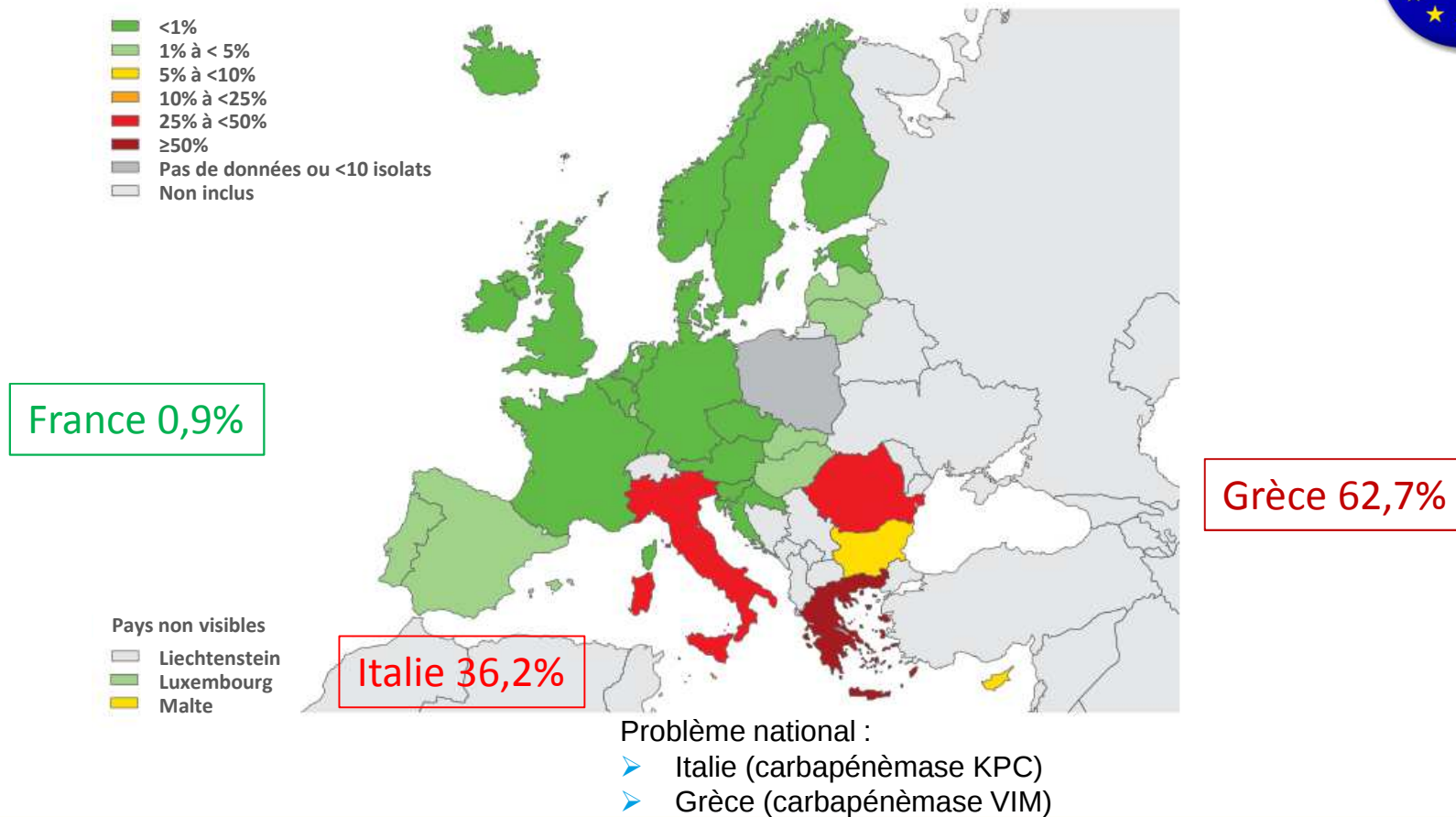
Klebsiella pneumoniae



- Résistance aux **carbapénèmes** – Europe (données ECDC)



Klebsiella pneumoniae. Pourcentage d'isolats invasifs avec résistance aux carbapénèmes par pays, 2014

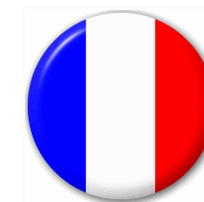


Klebsiella pneumoniae et autres entérobactéries

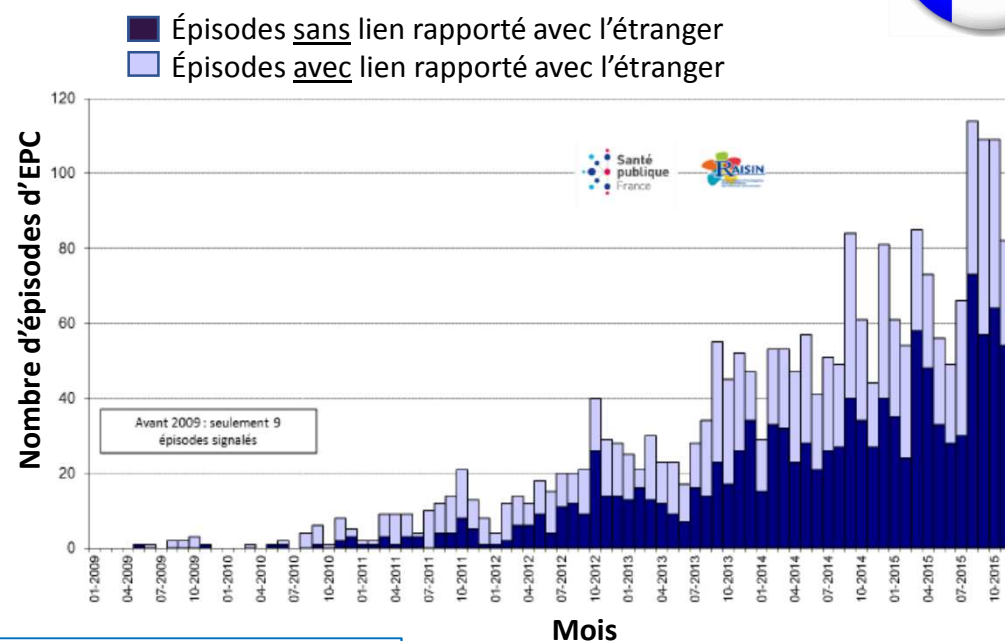


- Résistance aux **carbapénèmes en France**

- Données Santé Publique France – décembre 2015



- ✓ Pas d'endémicité
- ✓ Épidémies locales / régionales hospitalières (dont hôpitaux de longs séjours)
- ✓ **Part d'épisodes à partir de cas non importés* en augmentation**
- ✓ Risque : endémicité à l'hôpital puis en ville

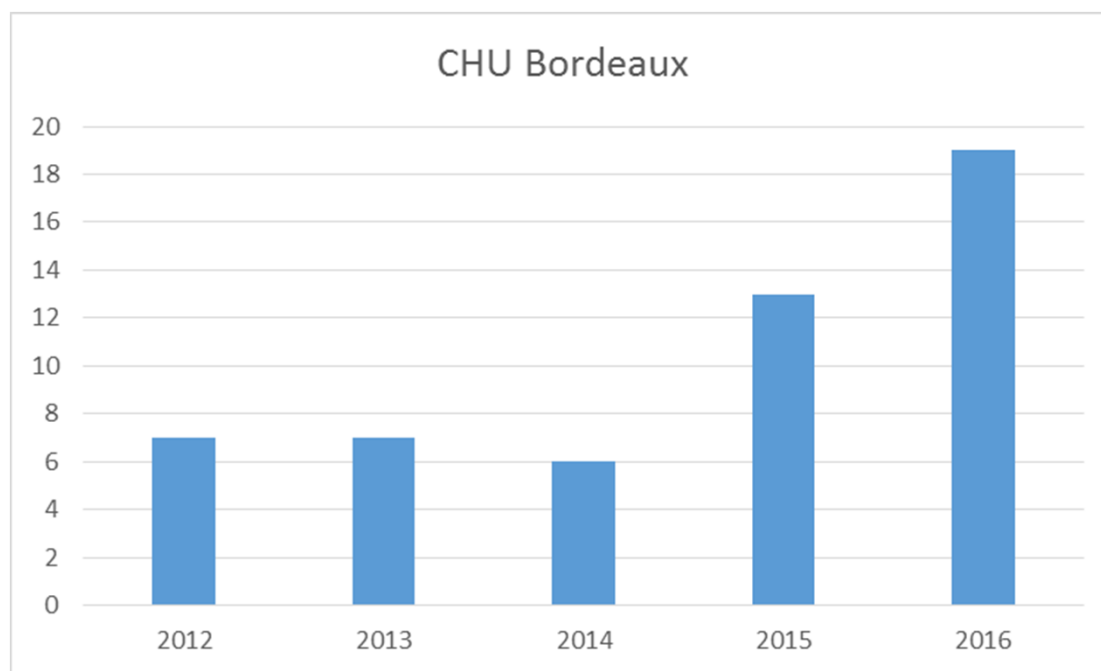


* Importés = Soins à l'étranger

K. pneumoniae 58%
OXA-48 78%



Qu'en est-il au CHU ?



63% de *K. pneumoniae*
69% de OXA-48

Résistance plasmidique à la colistine : *mcr-1*

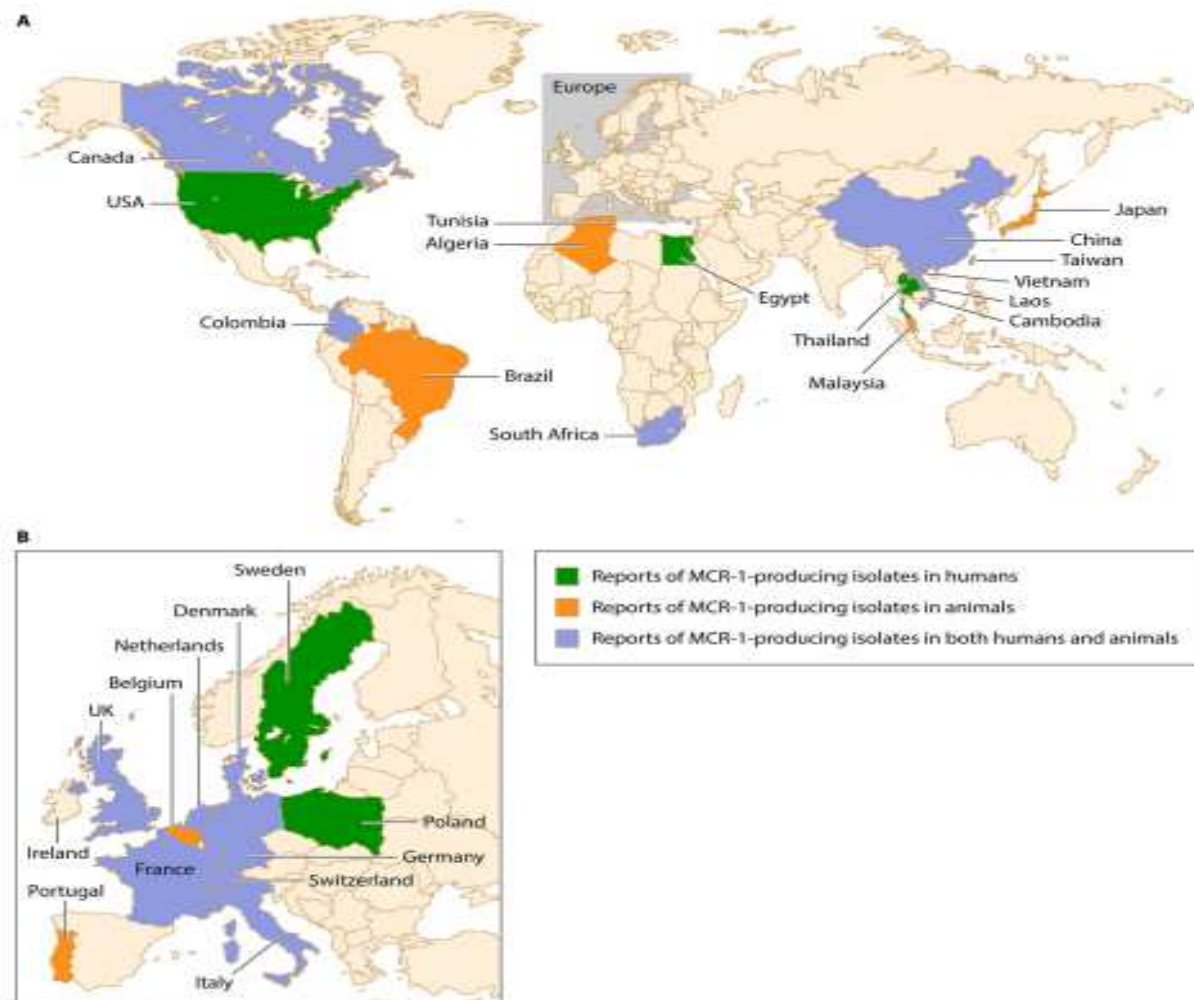


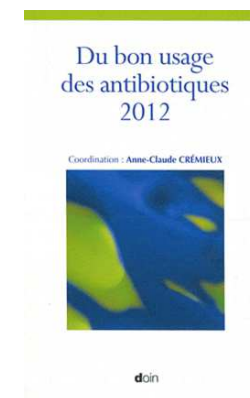
FIG 4 Reports of MCR-1-producing isolates in humans, animals, and both humans and animals.

Augmentation de la prévalence des BMR : impact sur la prévention



Règles de prévention

- Prévention de la **transmission** croisée
 - Main
 - Vaccination
 - ...
- Bon usage des **antibiotiques**
 - Indications
 - Modalités d'administration
 - Durée
- Élimination de tout **corps étranger** (cathéter...)





Merci pour votre attention