

EPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES

Pr. Laurent DORTET

Liens d'intérêt

- **MSD:** *Conférencier, Board*
- **Menarini:** *Conférencier, Board*
- **Shionogi:** *Conférencier, Board*
- **AdvanzPharma:** *Conférencier*

Questions

- 1) Quel est le taux de souches productrices de BLSE chez *K. pneumoniae* à l'hôpital en France
- A. 1%
 - B. 10%
 - C. 20%
 - D. 30%
 - E. 50%

Questions

2) Quelle option thérapeutique pour le traitement d'une infection digestive compliquée à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (imipénème et méropénème) sans carbapénémase (BLSE + imperméabilité) + anaérobies + *E. faecalis*

- A. Méropénème-vaborbactam
- B. Tigécycline
- C. Imipénème-relebactam
- D. Céfiderocol
- E. Ceftazidime-avibactam

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
- 528 953 souches d'entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* recueillies au total

Répartition des espèces bactériennes analysées en 2019

- 2/3 d'entérobactéries

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%

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

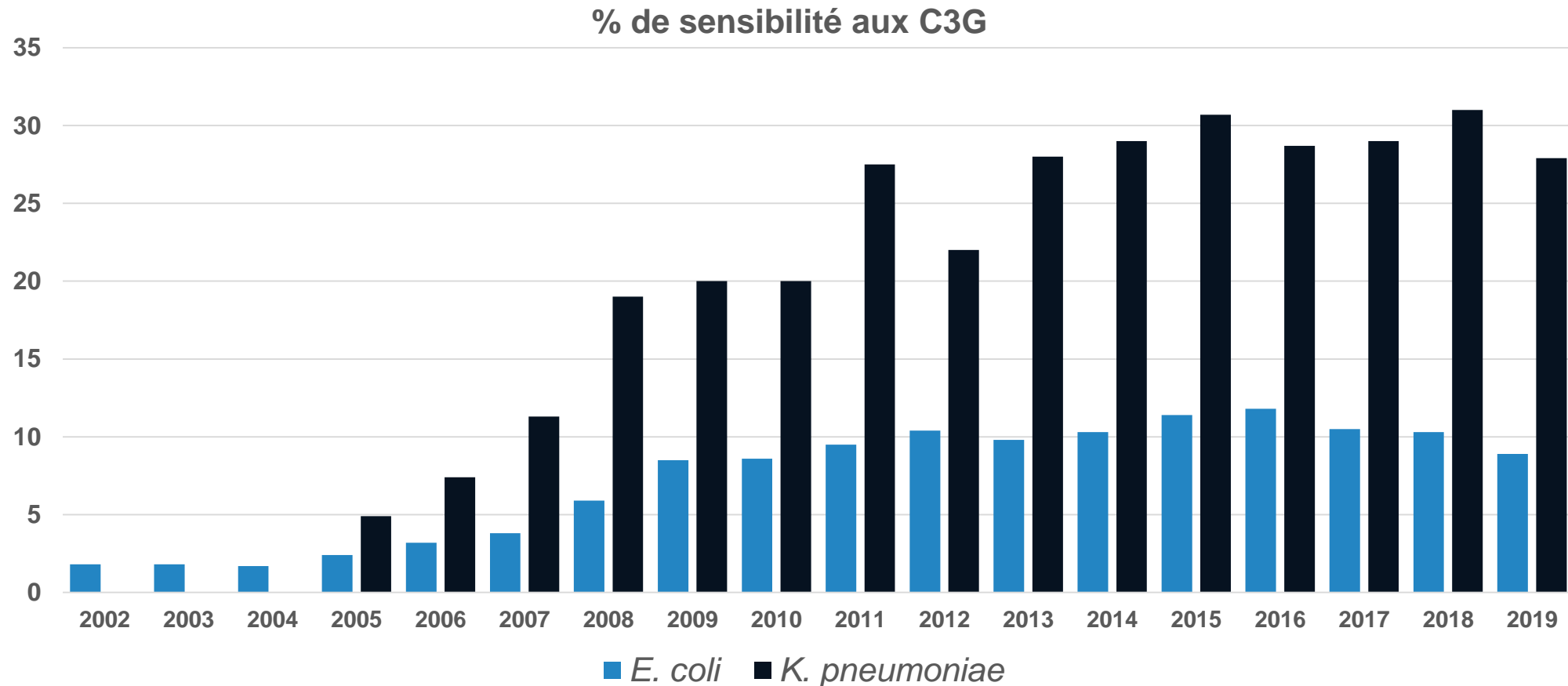
BLSE

Céphalosporinase +++

18,9% de BLSE

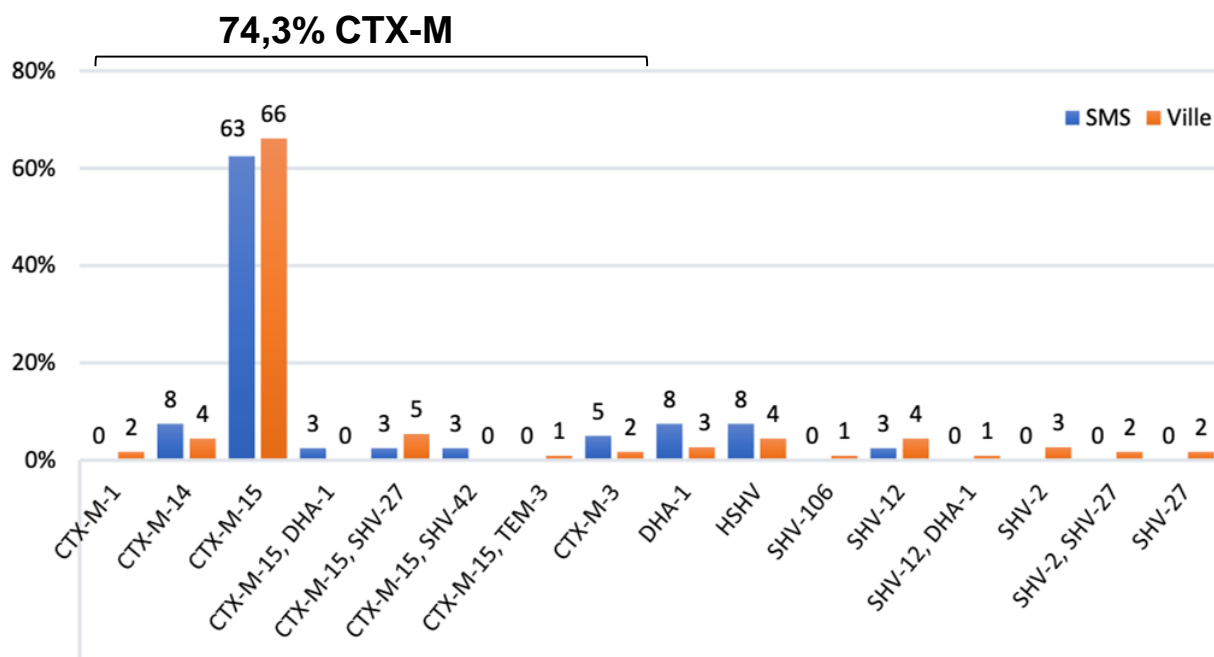
Evolution de la résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae*

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

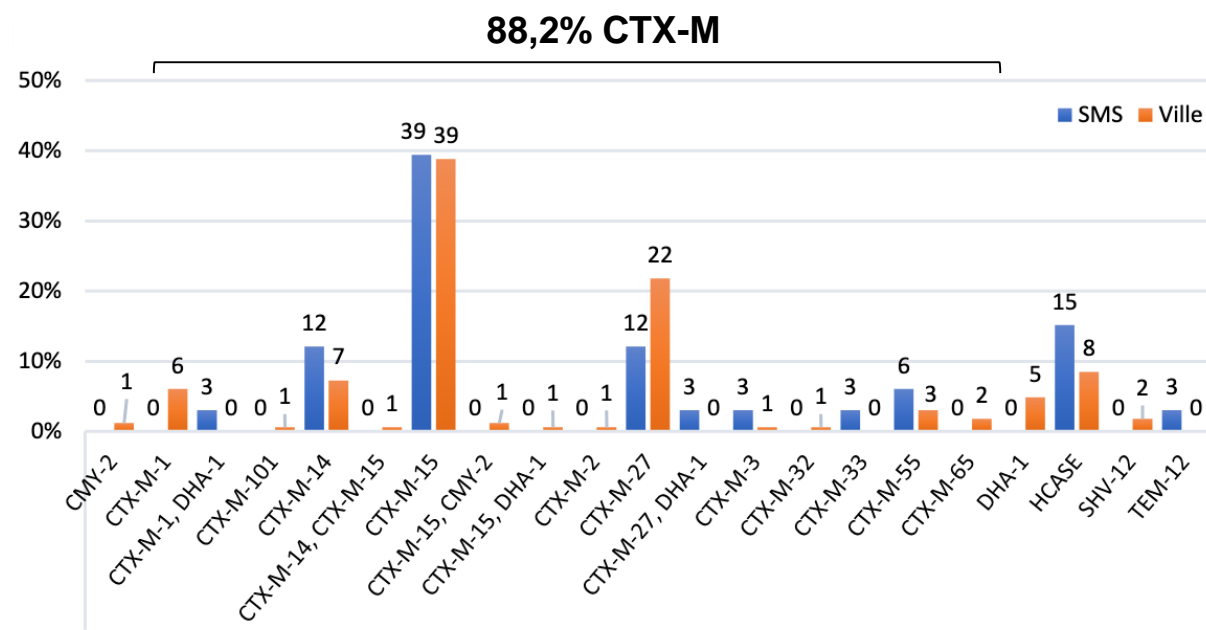


Les BLSE de type CTX-M largement prédominantes... CTX-M-15 en tête

K. pneumoniae



E. coli



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+I)	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
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

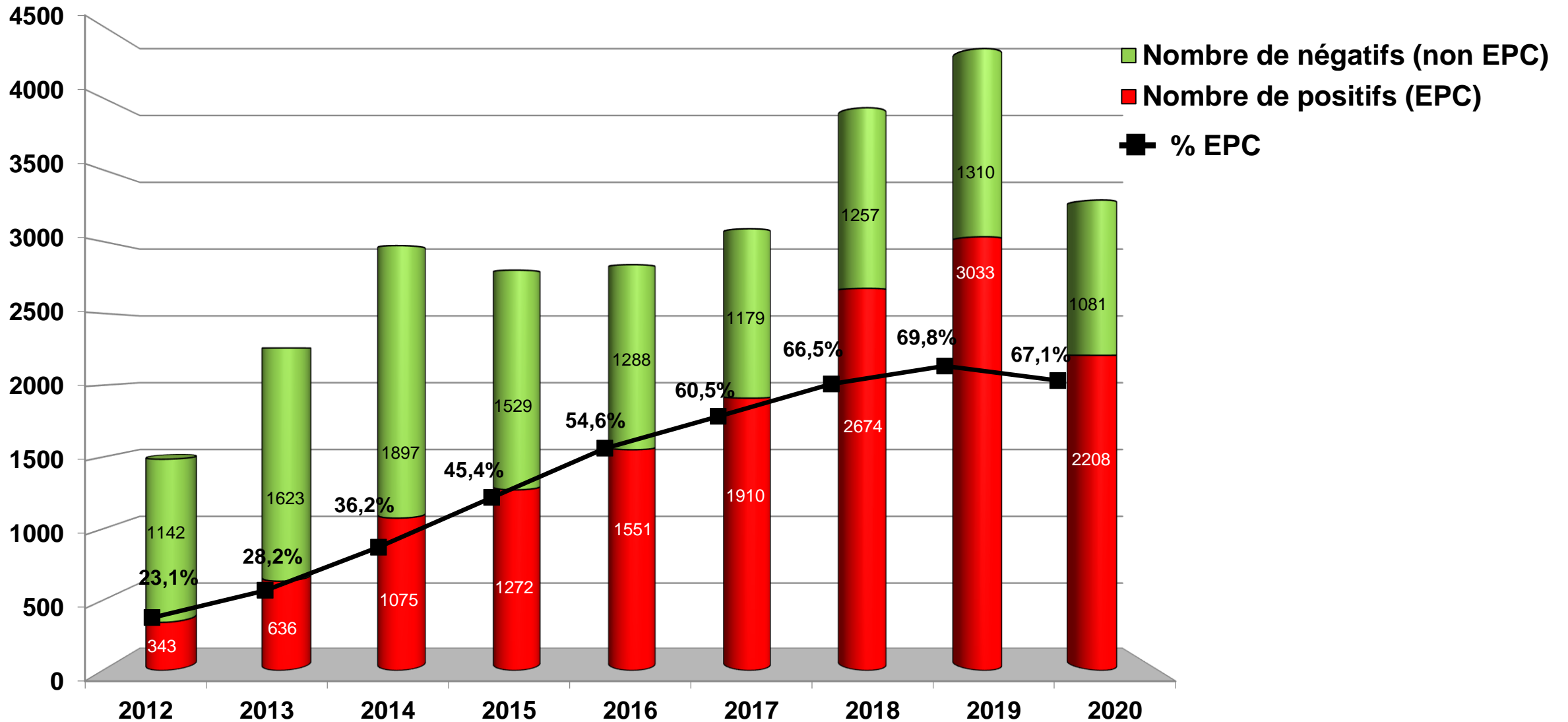
- **566** souches productrices de carbapénèmes (**EPC**)
- soit 52,6% des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)

- **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



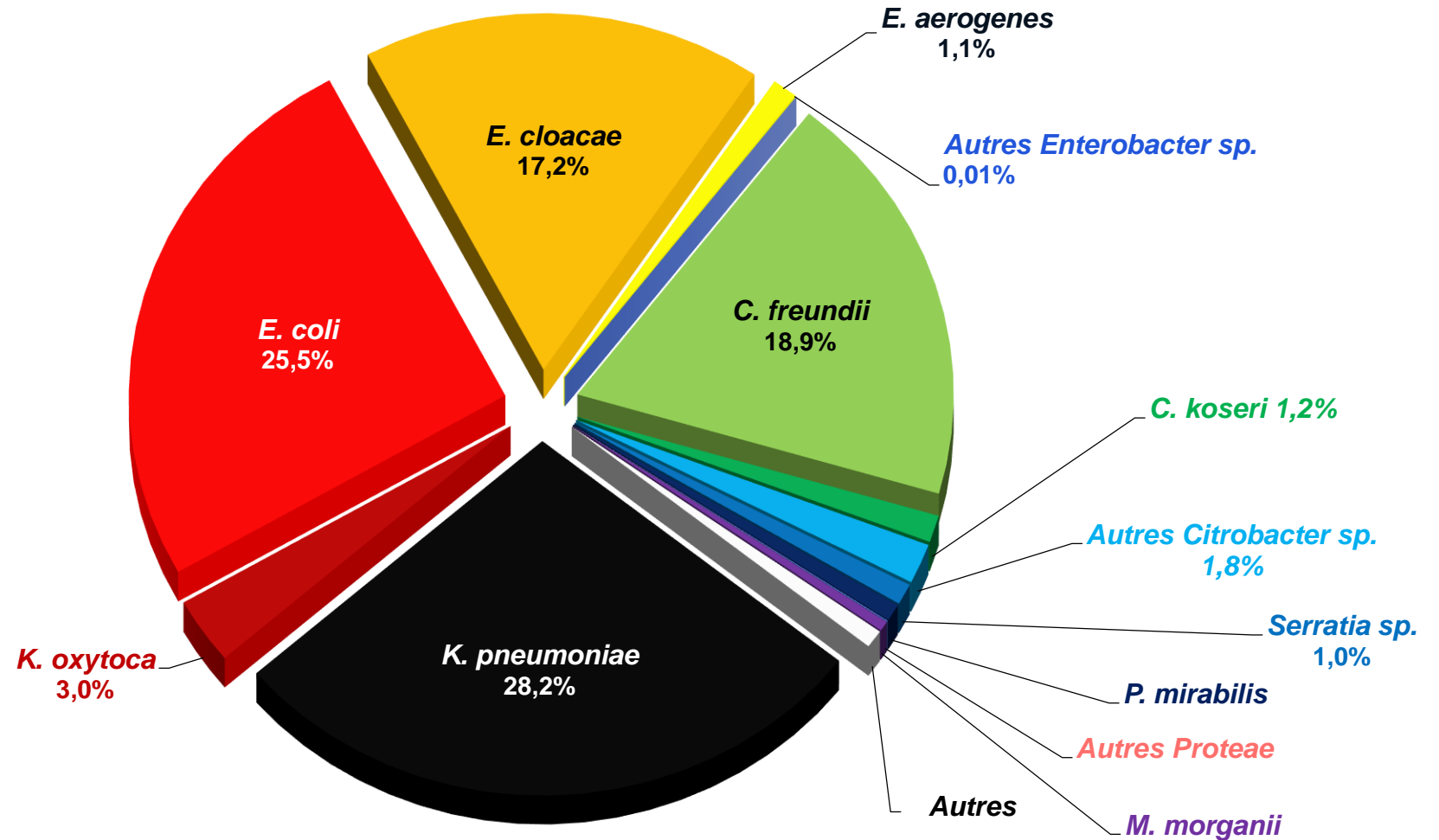
2020

Répartition des souches reçues au CNR entre 2012 et 2020



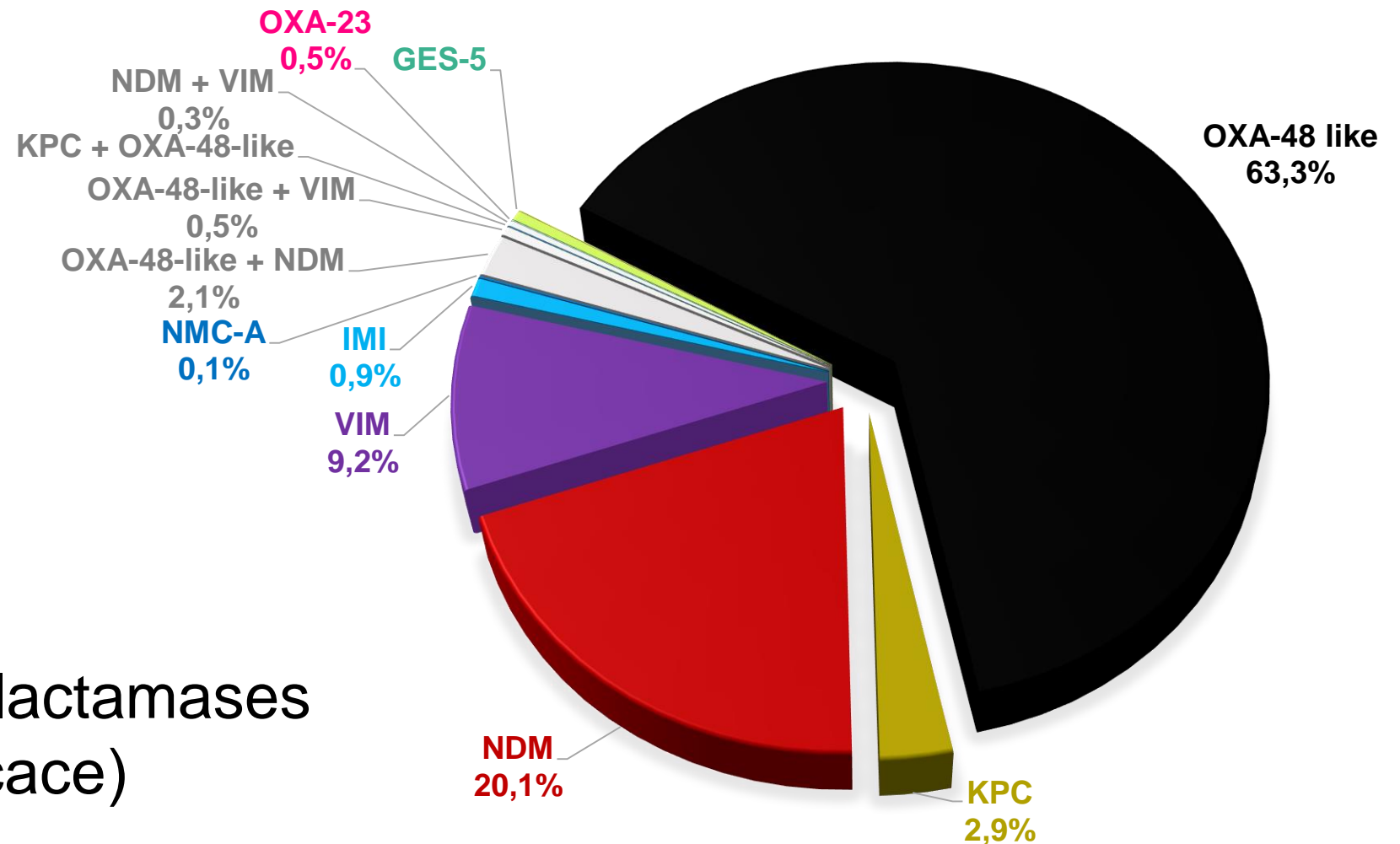
Répartition des EPC par espèce en 2020

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
<i>Autres Enterobacter sp.</i>	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
<i>Autres Citrobacter sp.</i>	40	1,8
<i>Serratia sp.</i>	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
<i>Autres Proteae</i>	1	0,0
<i>M. morgani</i>	10	0,5
<i>Autres</i>	18	0,8
Total	2208	100,0



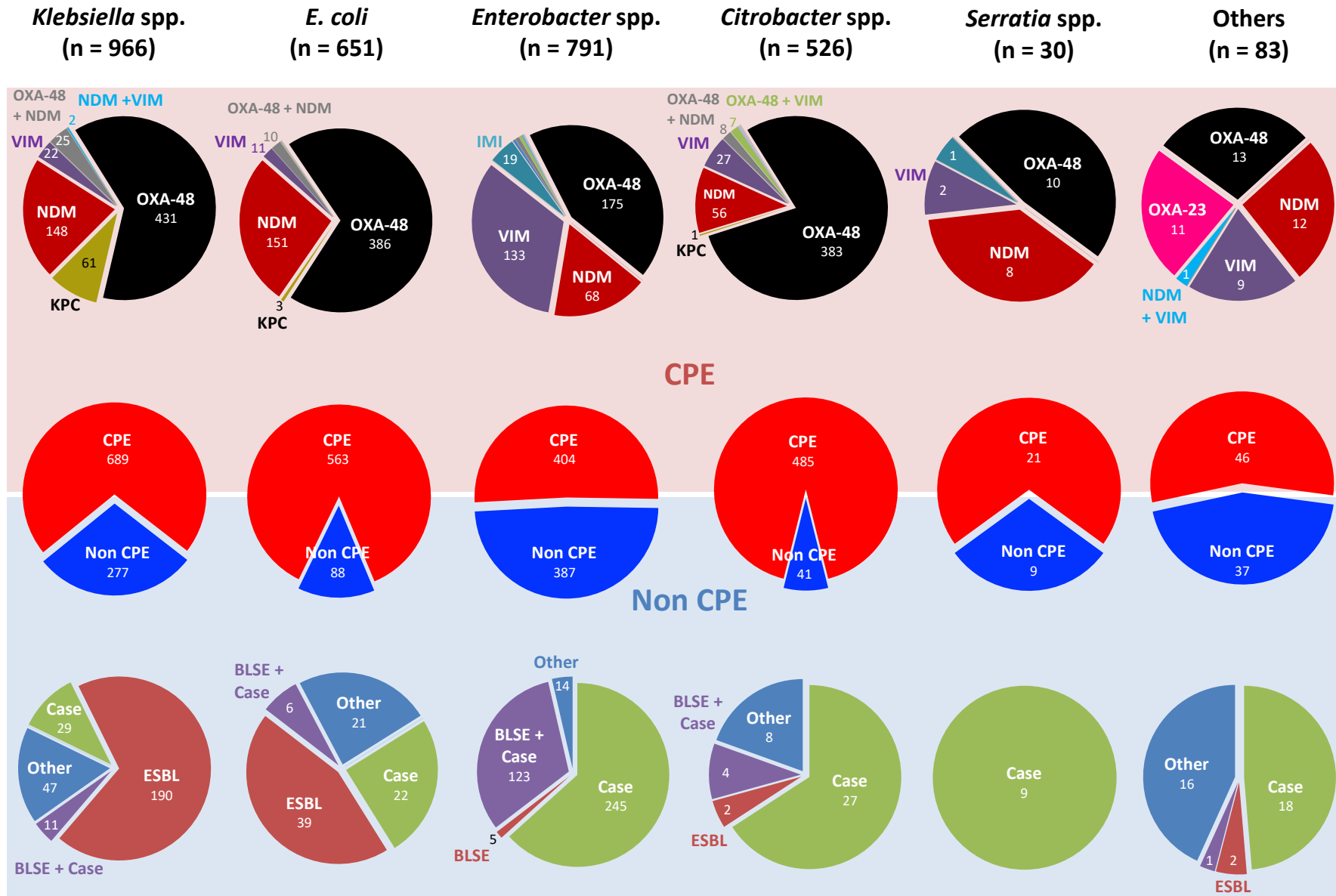
Répartition des EPC par type de carbapénémase en 2020

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 métallo-β-lactamases
(pas d'inhibiteur efficace)

Répartition des ERC non-EPC 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

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 seul ?

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%	
Céfidéocol	63%	86%

Nouveaux antibiotiques et BGN résistantes aux carbapénèmes

	Entérobactéries				
	Non-EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48
Prévalence parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33%	2%	15%	6%	43%
Ceftolozane-tazobactam					40% Non BLSE
Ceftazidime					40% Non BLSE
Ceftazidime-avibactam					
Imipénème					
Imipénème-relebactam					
Méropénème					
Méropénème-vaborbactam					
Aztréonam			25% Non BLSE	45% Non BLSE	40% Non BLSE
Aztréonam + ceftazidime-avibactam					
Céfidérol					

* HAS avis de CT (20 jan 2021) : Les incertitudes liées au surcroît de mortalité observé avec le céfidérol dans l'étude CREDIBLE-CR, inexpliqué à ce jour, en particulier en cas de pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii*, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe

Questions

1. Quel est le taux de souches productrices de BLSE chez *K. pneumoniae* à l'hôpital en France
 - A. 1%
 - B. 10%
 - C. 20%
 - D. 30%
 - E. 50%

Questions

2. Quelle option thérapeutique pour le traitement d'une infection digestive compliquée à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (imipénème et méropénème) sans carbapénémase (BLSE + imperméabilité) + anaérobies + *E. faecalis*

- A. Méropénème-vaborbactam
- B. Tigécycline
- C. Imipénème-relebactam
- D. Céfiderocol
- E. Ceftazidime-avibactam

Questions

- 1) Quel est le taux de souches productrices de BLSE chez *K. pneumoniae* à l'hôpital en France
- A. 1%
 - B. 10% → C'est la prévalence des BLSE chez *E. coli*
 - C. 20%
 - D. 30%
 - E. 50%
- 2) Quelle option thérapeutique pour le traitement d'une infection digestive compliquée à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (imipénème et méropénème) sans carbapénémase (BLSE + imperméabilité) + anaérobies + *E. faecalis*
- A. Méropénème-vaborbactam
 - B. Tigécycline
 - C. Imipénème-relebactam
 - D. Céfiderocol
 - E. Ceftazidime-avibactam
- Inactifs sur Anaérobies et Entérocoques**

Remerciements



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

Elodie CRETON
Garance COTELLON
Ferial MAHAMDI
Océane VANPARIS
Florence BUSSY