

Evolution de l'antibio-résistance dans le domaine des Entérobactéries

R. Bonnet

Laboratoire de Bactériologie

CNR de la résistance aux antibiotiques

UMR Inserm 1071 usc INRA 2018

CHU de Clermont-Ferrand

Introduction

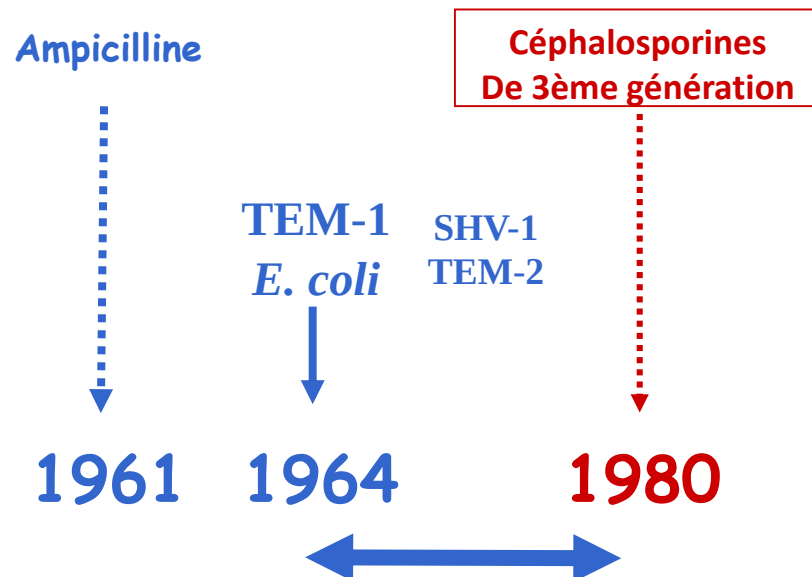
- Antibiotiques :

- Recul des infections de la 1^{ère} à la 3^{ème} cause de mortalité
 - Le plus grand gain en terme d'espérance de vie
 - Sélection de bactéries résistantes
 - Co-évolution: Antibiotiques / mécanismes de résistance
- La découverte du 20^{ème} siècle dans le domaine médical

=> Panorama de l'évolution de la résistance des Entérobactéries depuis les années 80

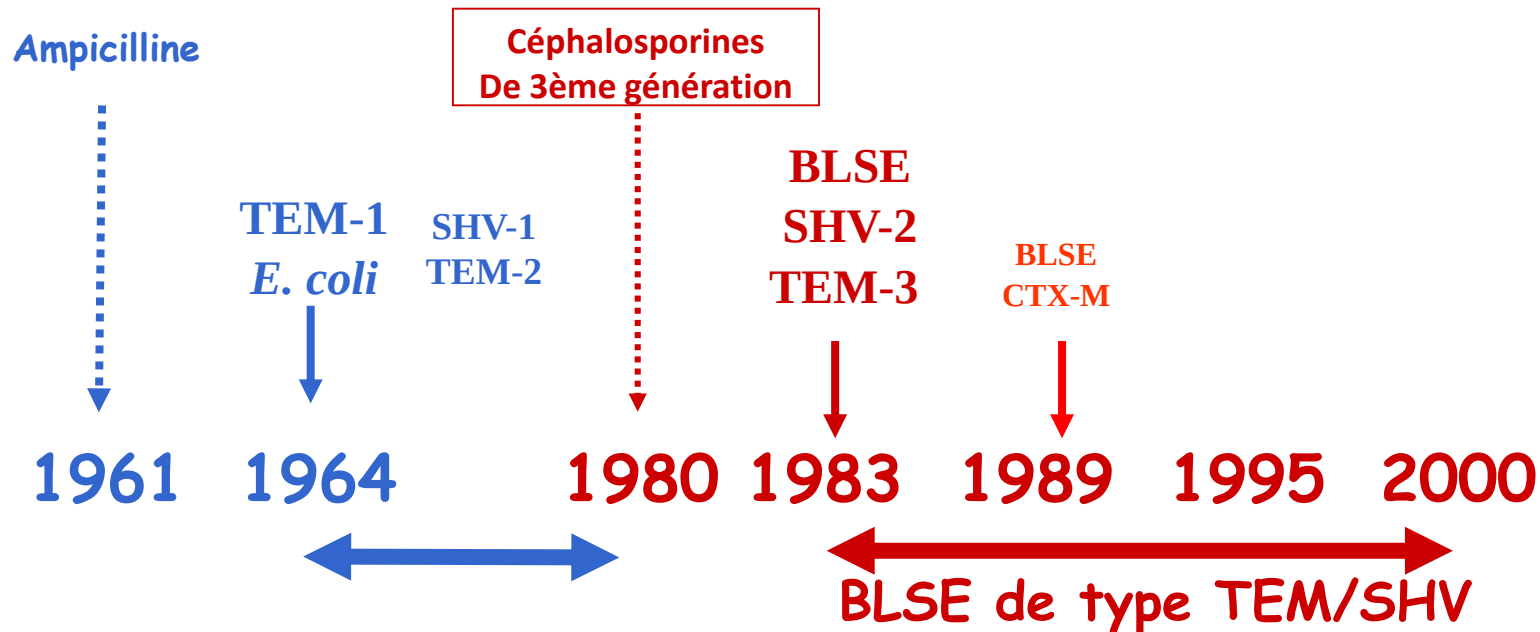
Le début des années 80 : une révolution pour le traitement des infections à Entérobactéries

- Mise sur le marché du céfotaxime
 - 1^{ère} Céphalosporine de 3^{ème} génération
 - Résiste à l'action des pénicillinases et des céphalosporinases
 - 1^{ère} molécule active sur toutes les Entérobactéries



Le milieu des années 80 : la désillusion

- Utilisation des C3G principalement dans les services de SI
 - Emergence d'Entérobactéries résistantes
 - Les principales causes : - les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)
 - les céphalosporinases hyperproduites



Les années 80-90 : les BLSE TEM-SHV

- **Epidémiologie**

- Clones et plasmides épidémiques
- Epidémies nosocomiales surtout dans les unités de SI
- Infections communautaires : l'exception

- **Prévalence**

- *K. pneumoniae* (+++), *E. aerogenes*, *E. cloacae* et *S. marcescens*
- Inhabituel : *E. coli* et *Salmonella* spp.
- Prévalence: de <1% à 50% selon les pays, les institutions et les unités de soin

La fin des années 90 : les BLSE TEM/SHV sous contrôle

- 3 mesures clés :

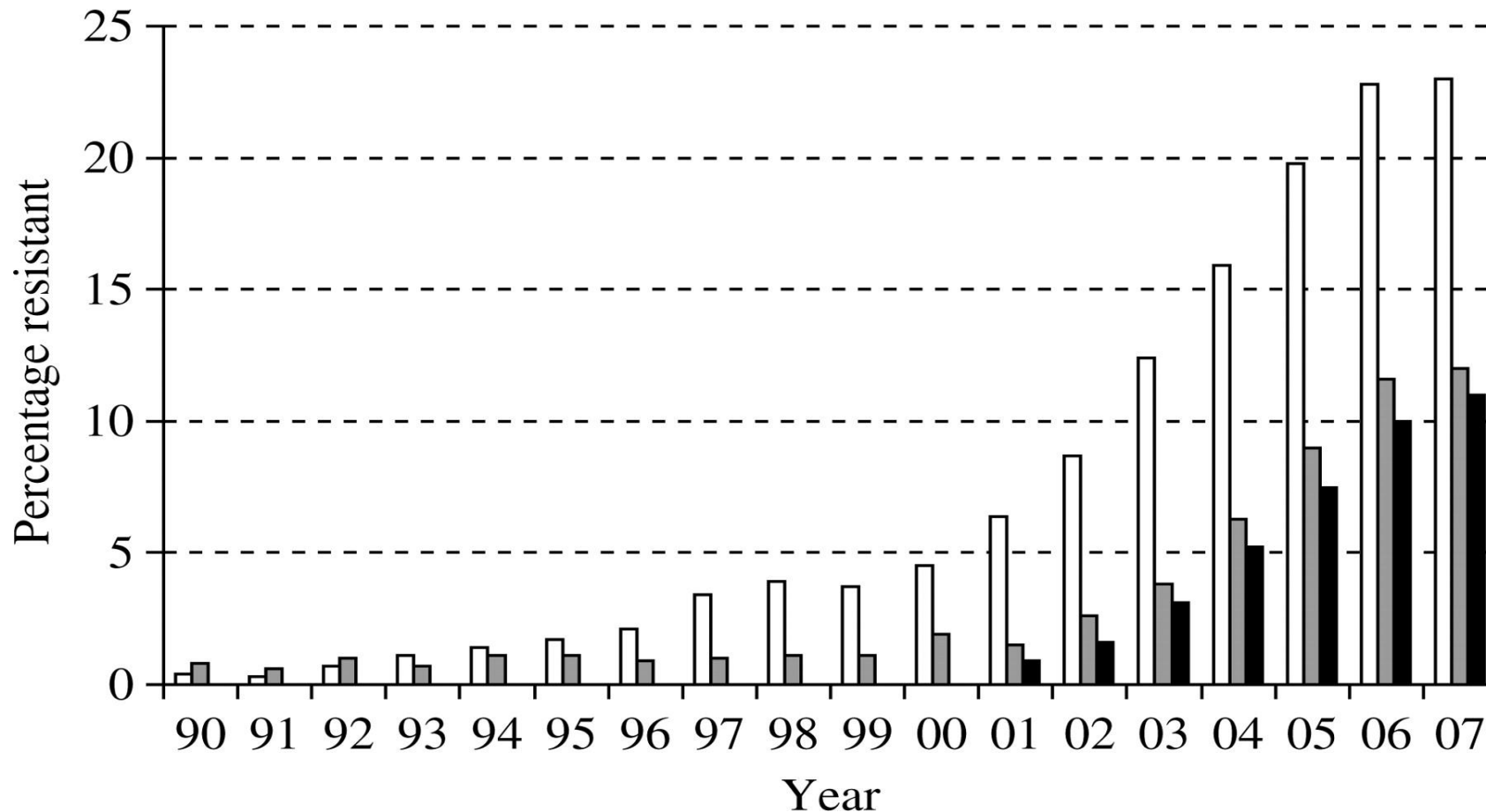
- Une utilisation plus rationnelle des antibiotiques
- Le criblage systématique des patients porteurs dans les services de SI
- Des recommandations pour la mise en place de procédures d'hygiène

- L'avènement de nouvelles molécules : les carbapénèmes

↘ Prévalence des *K. pneumoniae* BLSE de 25-30% à <10%
des Entérobactéries BLSE (5%) en France.

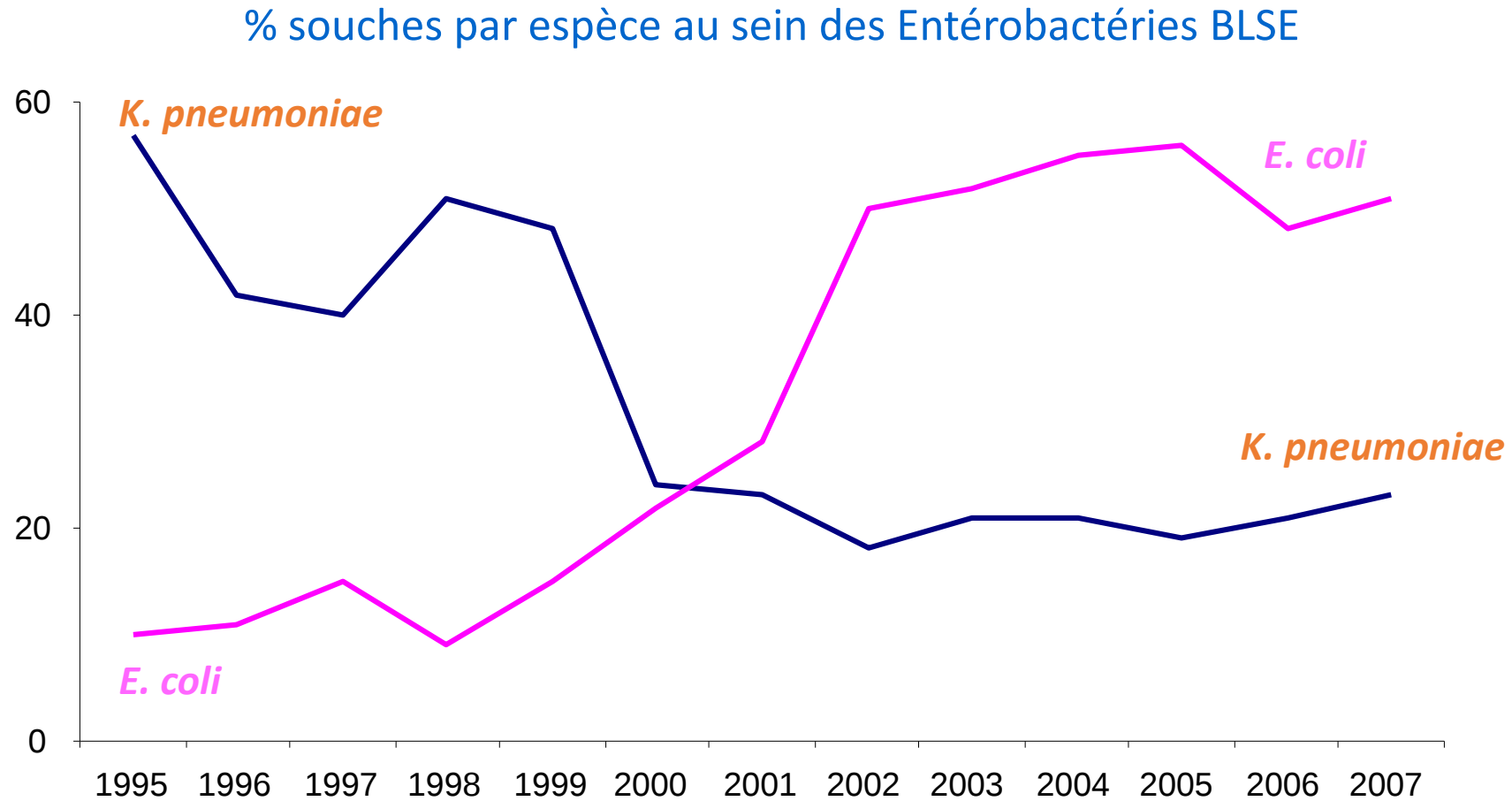
Les années 2000 : le retour de la résistance aux C3G

E. coli résistants - aux C3G (gris)
- aux fluoroquinolones (blanc) in UK,
- aux 2 (noir) au Royaume Unis,



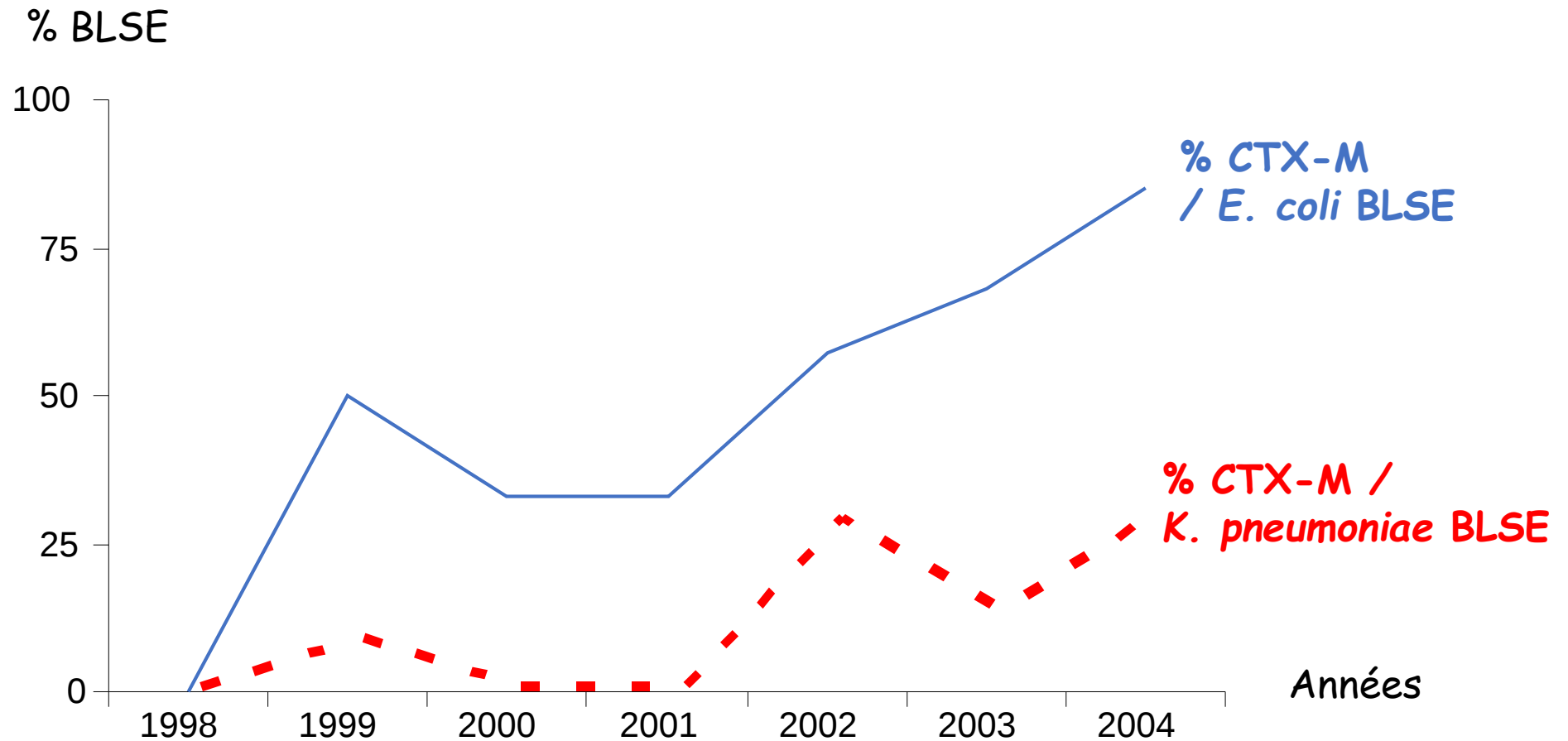
↗ de la résistance
aux C3G chez
Escherichia coli

Les années 2000 : les BLSE chez *Escherichia coli*



prévalence des ESBLs : *E. coli* >> *K. pneumoniae* depuis 2000

Les années 2000 : de nouvelles BLSE de type CTX-M



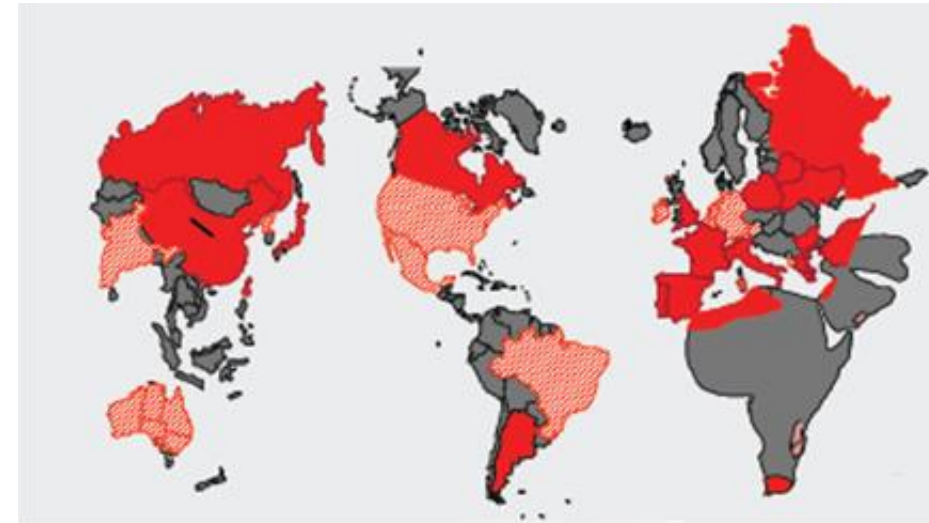
**Emergence des BLSE CTX-M chez *Escherichia coli*
puis chez *K. pneumoniae* et *E. cloacae***

Depuis les années 2000 : émergence mondiale des BLSE CTX-M

CTX-M en 2000



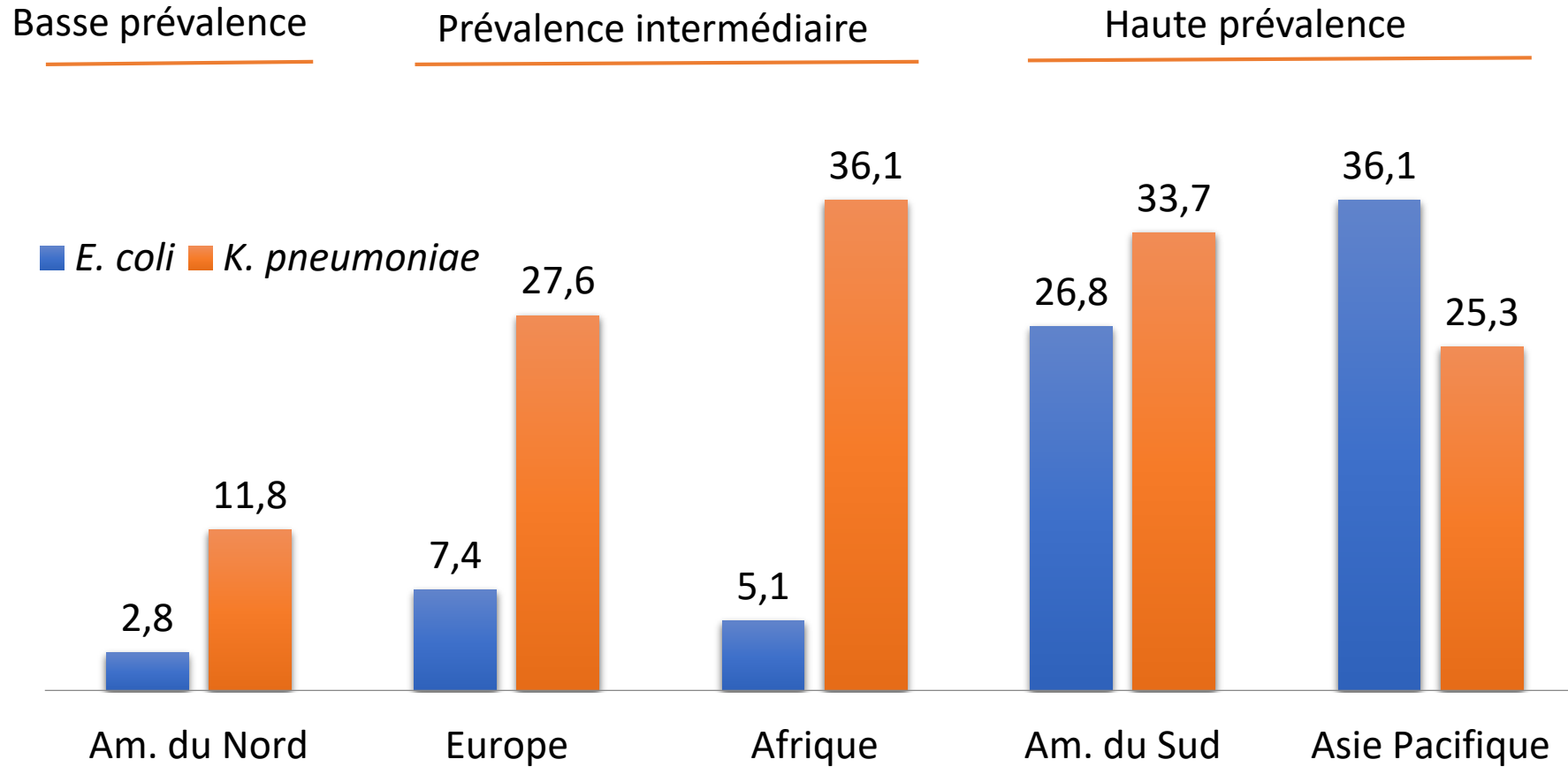
CTX-Ms en 2007



■ Endemic ■ Sporadic reports

Les BLSE CTX-M sont devenus endémiques en quelques années sur tous les continents

Prévalence des BLSE chez *E. coli* et *K. pneumoniae* isolés de prélèvements cliniques

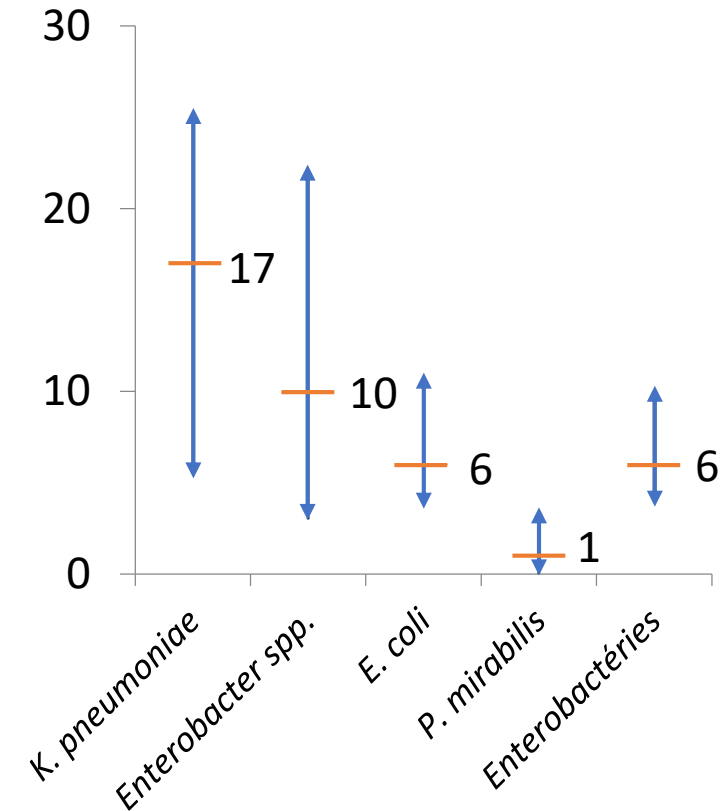


Les BLSE en France dans les Entérobactéries responsables d'infection en 2012 en CH et CHU (n=50378)



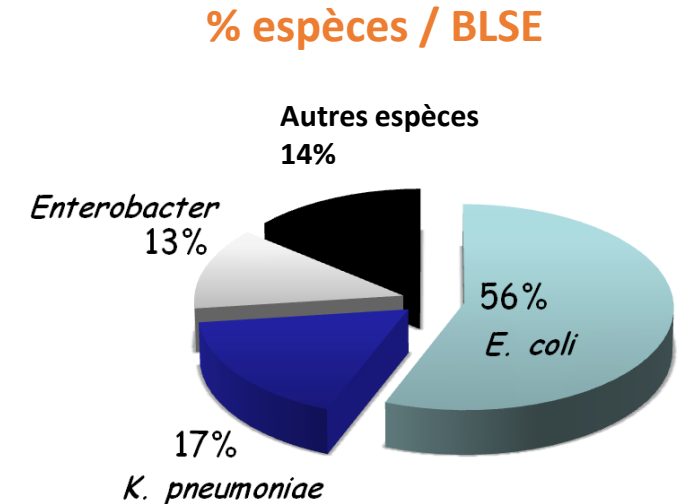
APHP Kremlin Bicêtre
APHP Pitié-Salpêtrière
APHP St Antoine
CH Aix en Provence
CH Bayonne
CH Orléans
CHU Besançon
CHU Bordeaux
CHU Caen
CHU Clermont-Fd
CHU Dijon
CHU Grenoble
CHU Lille
CHU Limoges
CHU Nancy
CHU Nice
CHU St Etienne
CHU Tours

Prévalence des BLSE (%)



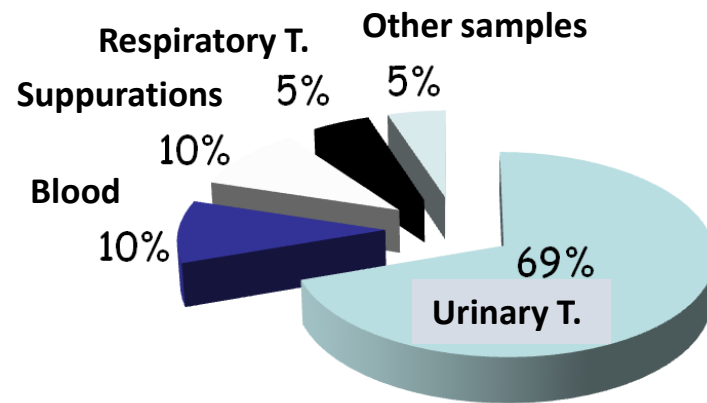
Les BLSE depuis 2000 : une nouvelle histoire...

- ↗ **Prévalence des BLSE : ~10% des Entérobactéries**
- ***E. coli* producteurs de BLSE CTX-M :**
 - **Un pathogène majeur :**
 - Infections fréquents : atteintes du tractus urinaire
 - Infections sévères : sepsis et infections néonatales
 - **Des infections hospitalières et communautaires**
 - **Un commensal majeur du microbiote intestinal**

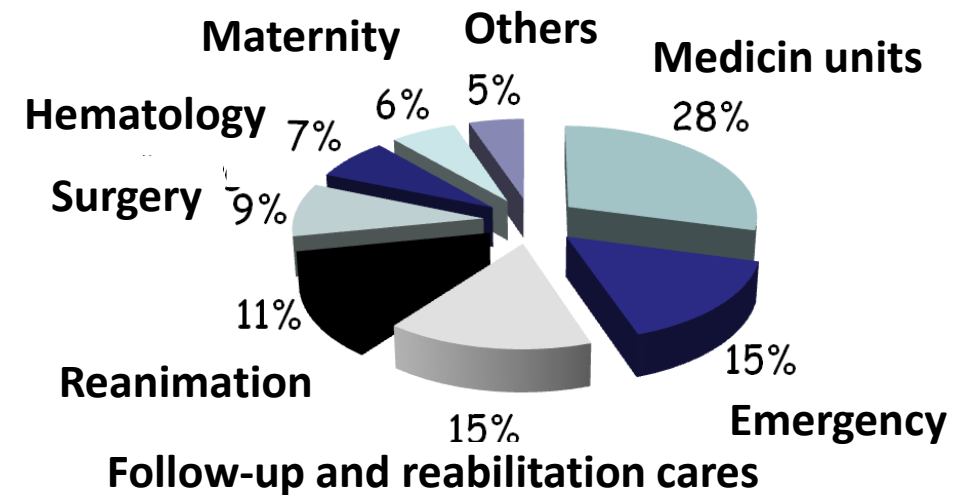


ESBL-producing Enterobacteriaceae responsible for infections (n=50378)

ESBLs in samples (%)



ESBLs in the care units (%)



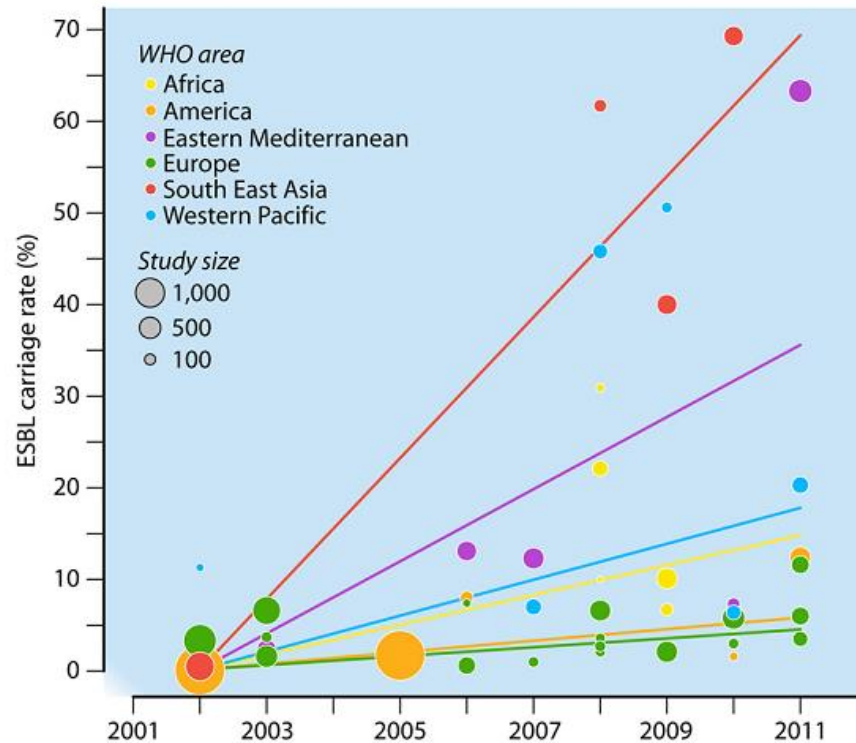
Facteurs de risque pour l'acquisition d'une infection à entérobactéries BLSE

Avant l'émergence des <i>E. coli</i> CTX-M	Après l'émergence des <i>E. coli</i> CTX-M
Pathologie sévère Intubation Ventilation mécanique Cathéter Séjour prolongé à l'hôpital Séjour en USI Antécédents d'antibiothérapie	ITU répétés Diabète Pathologie rénale/hépatique Age > 65 ans Antécédents d'hospitalisation Résident en institution de soins Séjour dans des zones de haute endémicité Antécédents d'antibiothérapie

**=> Facteurs de risques liés
à l'hospitalisation en USI**

**=> Facteurs de risques liés
aux soins**

Le portage fécal dans la communauté



Woerther, Burdet, Chachaty, Andreumont CMR 2013

- France 2-6% (2011)
- Espagne 6% (2007)
- Suisse 6% (2010)
- Cameroun 7% (2009)
- Niger 30% (2008)
- USA 1% (2003)
- Guyane 8% (2006)
- Bolivie 12% (2011)
- Tunisie 7% (2010)
- Egypte 63% (2011)
- Japon 6% (2010)
- Chine 7-50% (2009)
- Thaïlande 69% (2010)

Pallecchi et al. 2004, 2007 ; Bartoloni et al. 2012 ; Nicolas-Chanoine et al. 2012 ; Rodriguez-Bano et al. 2008 ; Vinue et al. 2009 ; Geser et al. 2012 ; Woerther et al. 2010 2013 ; Luvsansharav et al. 2011, 2012 ; Sasaki et al. 2010 ; Ben Sallem et al. 2012 ; Ruppe et al. 2009 ; Lonchel et al. 2012

Le portage fécal

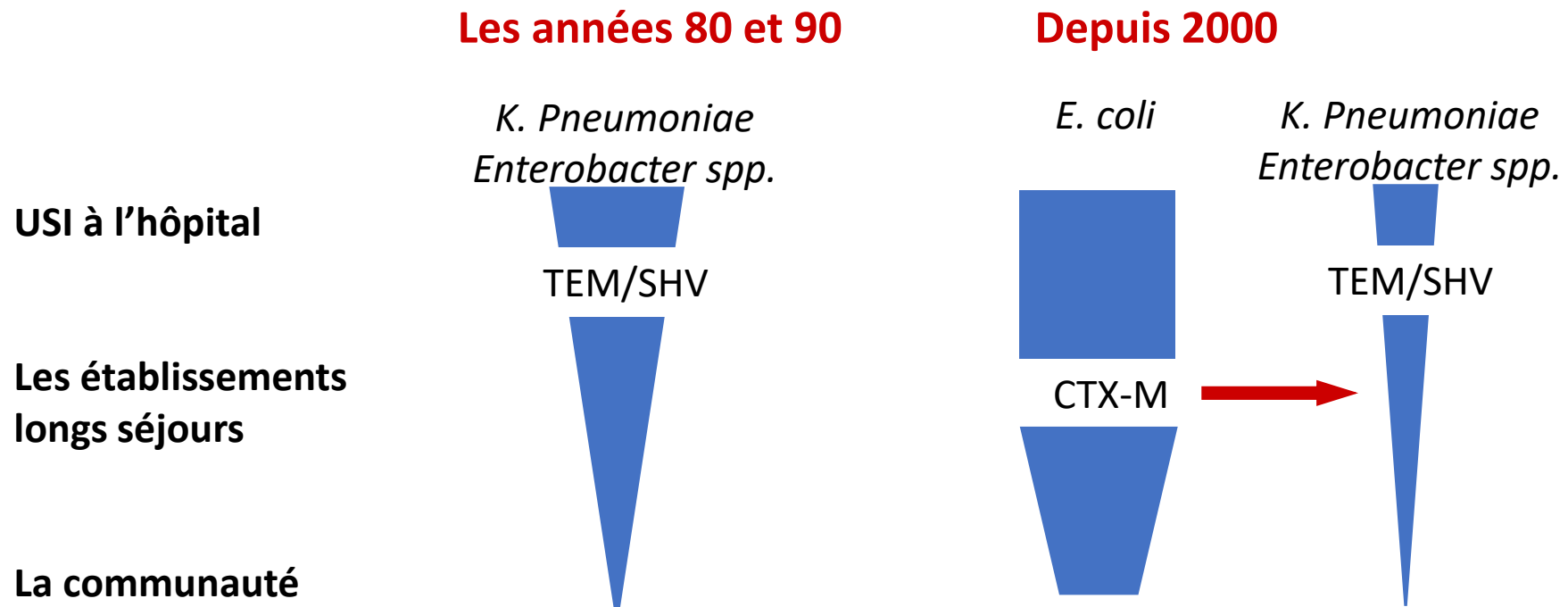
- **Les porteurs à l'entrée de l'hôpital :**
 - 92% : Facteurs de risque liés au soins
=> portage « d'allure nosocomiale »
- **Contacts intra-familiaux**
- **Rôle de l'environnement** (animaux, aliments et eau)
- **Séjour en zone à haute prévalence**
- **Durée du portage :**
 - après hospitalisation : ~7 mois et 7% sont encore colonisés à 3 ans
 - Après séjour en zone de haute prévalence : qlqs semaines

Acquisition en zone de ↗ prévalence

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

Vinue et al. 2009 ; Geser et al. 2012 ; Woerther et al. 2010 ; Luvsansharav et al. 2011, 2012 ; Sasaki et al. 2010 ; Ben Sallem et al. 2012 ; Ruppe et al. 2009 ; Lonchel et al. 2012 ; Tängdén et al 2010 ; Guillet et al. 2010 ; Rodriguez-Bano et al. 2008

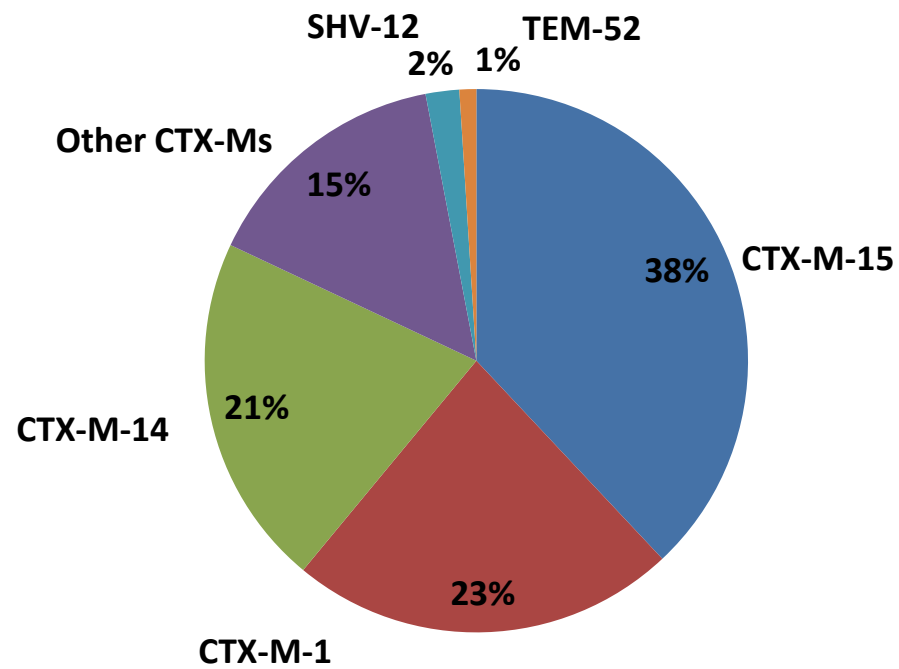
Les BLSE depuis 2000 : la nouvelle donne



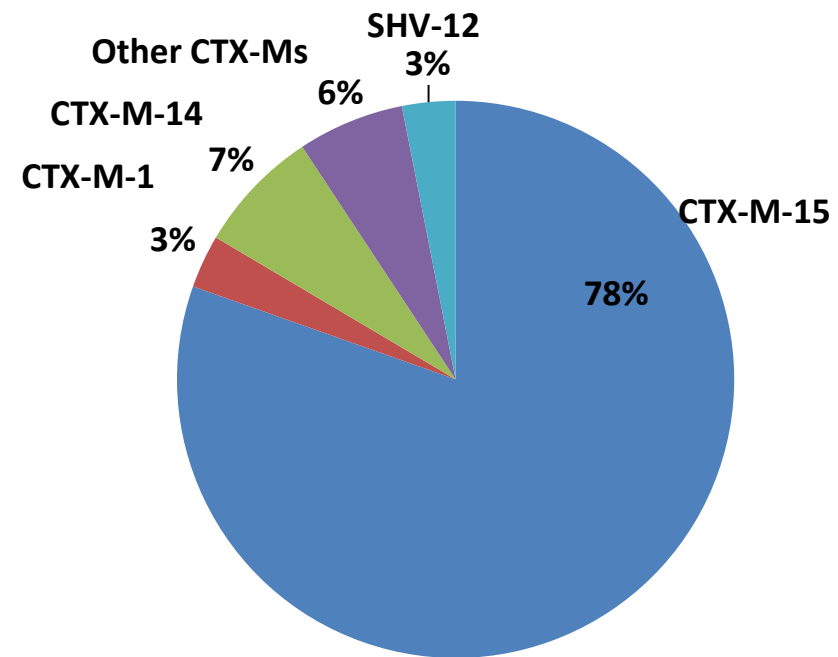
➤ prévalence des Entérobactéries BLSE depuis 2000

Les Entérobactéries BLSE en France chez *E. coli* et *K. pneumoniae*

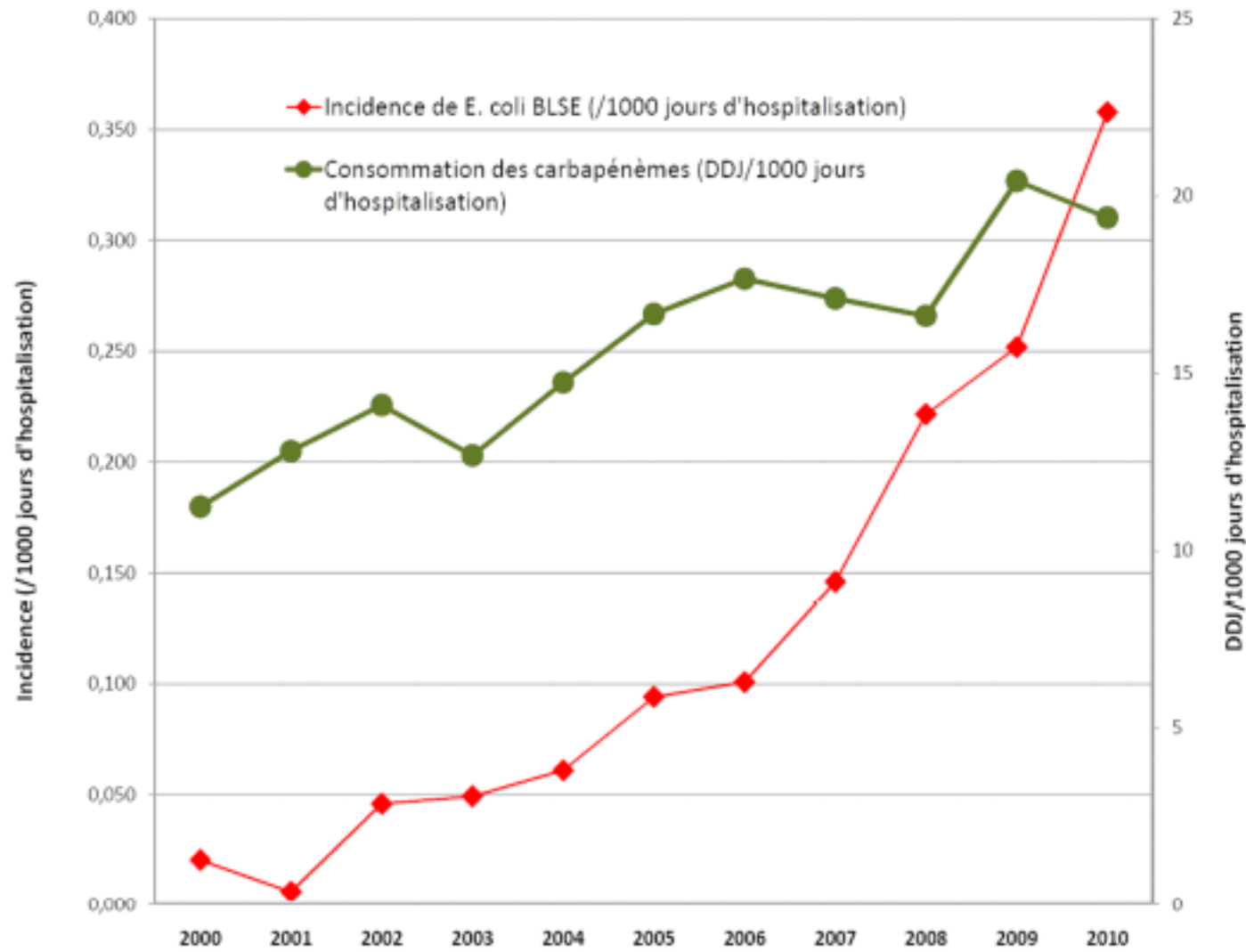
E. coli



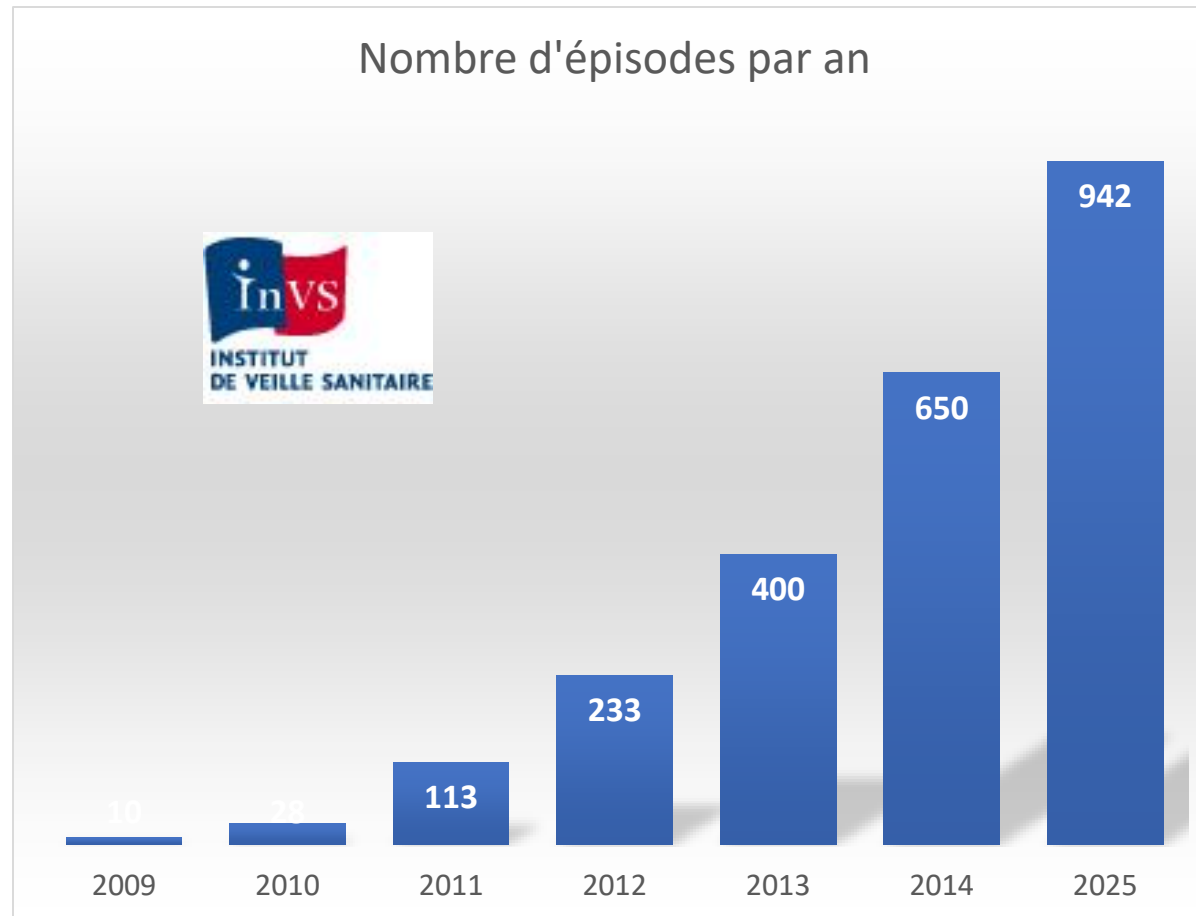
K. pneumoniae



Incidence des *E. coli* BLSE et consommation des carbapénèmes



Emergence des Entérobactéries carbapénémases (EPC) en France



Augmentation exponentielle du nombre de cas

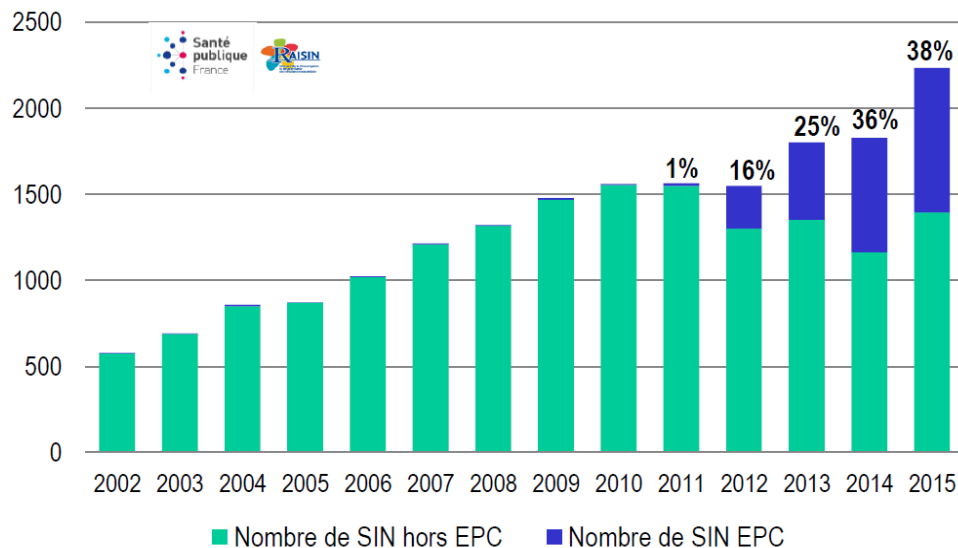
Saisonnalité observée :

↗ les mois d'août, septembre et octobre

↗ du nombre de cas dans le contexte d'IN

Emergence des Entérobactéries carbapénémases (EPC) en France

Signalements d'IN et d'EPC

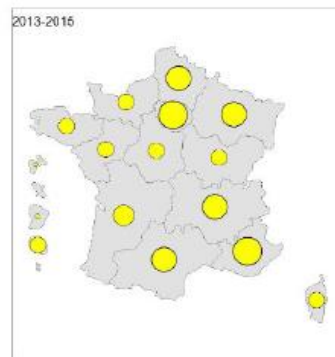
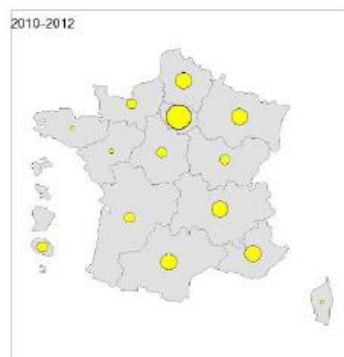


Les épisodes de cas groupés entre 2011 et 2015 (n=275)

Année	Nombre et proportion d'épisodes de cas groupés*	Nombre moyen de cas par épisode	Nombre médian de cas par épisodes
2011	14 (12%)	14	3,5
2012	36 (15%)	13	3
2013	39 (10%)	9	3
2014	89 (14%)	4	2
2015	97 (10%)	3,5	2

* Un épisode de cas groupés correspond à un épisode avec au moins un cas secondaire identifié

Evolution du nombre de cas EPC / région



Régions	Nombre d'épisodes	
	N	%
Île-de-France	1 156	48
Provence-Alpes-Côte d'Azur	290	12
Auvergne-Rhône-Alpes	177	7
Hauts-de-France	173	7
Occitanie	144	6
Grand-Est	121	5
Nouvelle-Aquitaine	66	3
Centre-Val-de-Loire	54	2
Bourgogne-Franche-Comté	37	2
Pays-de-la-Loire	35	1
Corse	33	1
La Réunion	32	1
Bretagne	27	1
Normandie	26	1
Tahiti et Nouvelle-Calédonie	11	<1
Guadeloupe	2	<1
Guyane	1	<1
Total des épisodes	2 385	100

Les espèces bactériennes productrices de carbapénémases

Bactéries	Épisodes dans lesquels la bactérie a été décrite pour au moins un cas	
	N *	% **
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 373	58
<i>Escherichia coli</i>	847	36
<i>Enterobacter cloacae</i>	298	12
<i>Citrobacter freundii</i>	147	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	71	3
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	48	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	2
<i>Serratia</i>	18	<1
<i>Proteus</i>	11	<1
<i>Morganella morganii</i>	11	<1
<i>Enterobacter autres</i>	10	<1
Espèces inconnues	8	<1
<i>Raoultella</i>	7	<1
<i>Providencia</i>	5	<1
Autres espèces	5	<1
<i>Salmonella</i>	4	<1

Toutes les espèces

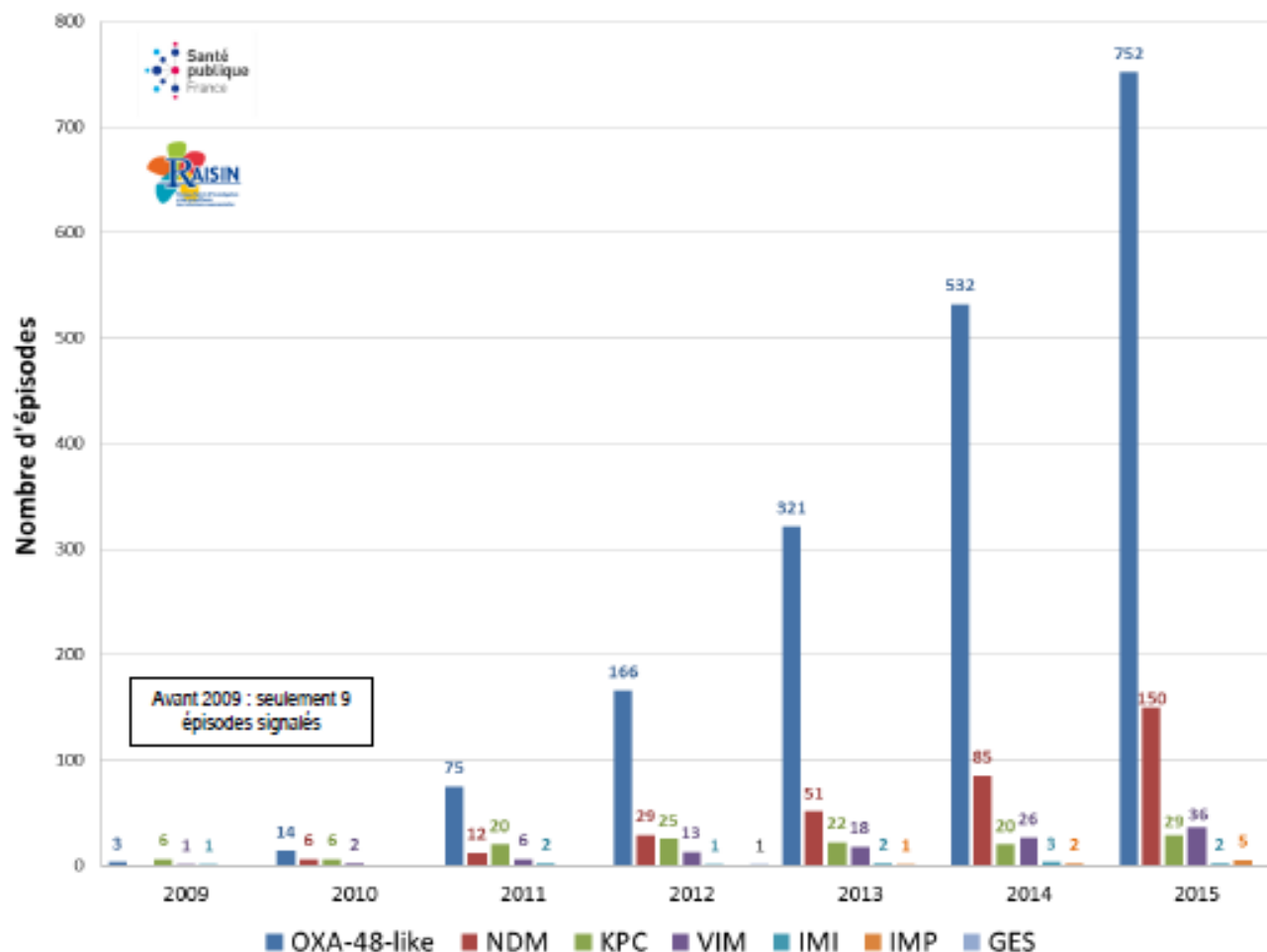
K. pneumoniae et E. coli : 94% des cas



* Pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes (N=2 385), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées

Quelles carbapénémases ?



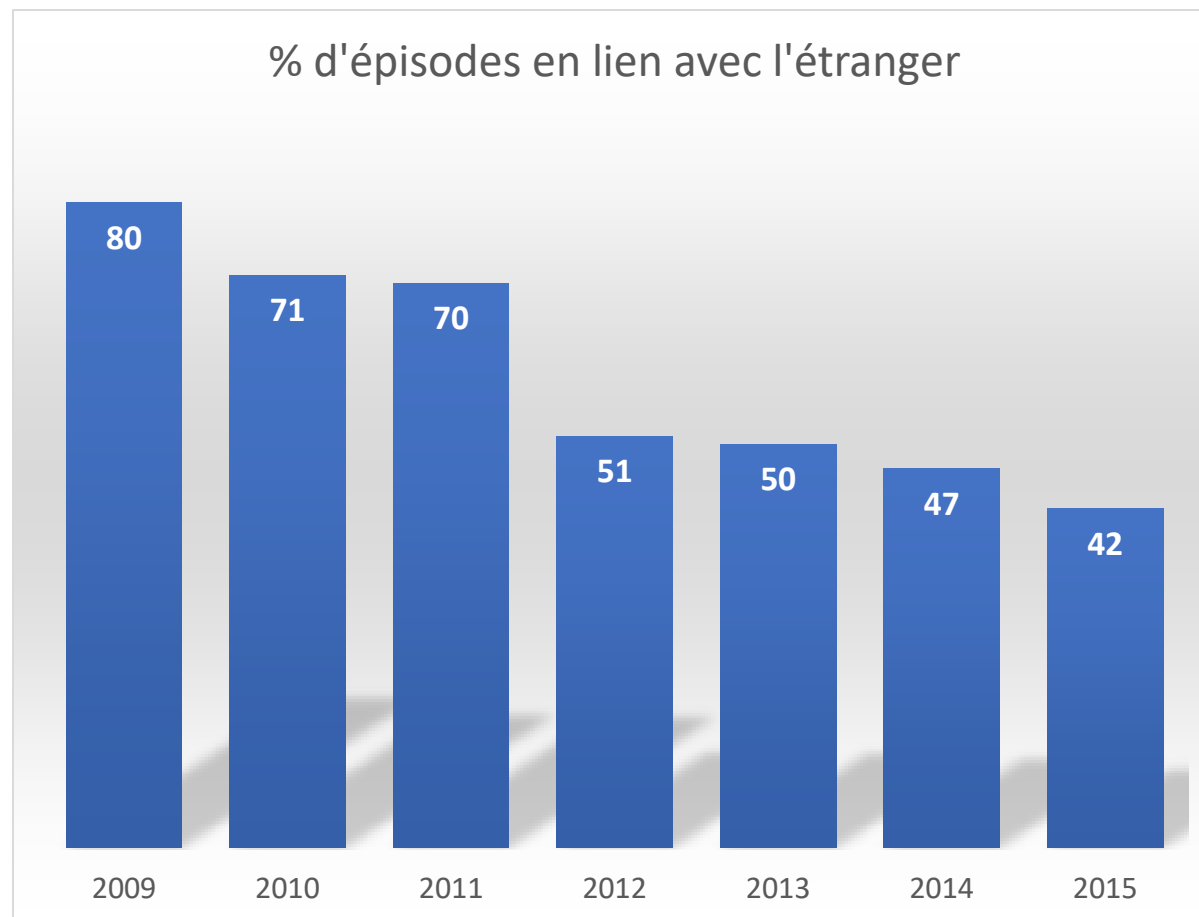
OXA-48, OXA-48-like et NDM : 92% des cas

Mécanismes de résistance (carbapénémases)	Épisodes dans lesquels le mécanisme de résistance est impliqué	
	N *	% **
OXA-48 et OXA-48-like	1 863	78
NDM	333	14
KPC	132	6
VIM	107	5
IMI	11	<1
IMP	9	<1
GES	1	<1

* Pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes (N=2 385), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

Origine des EPC en France



=> Les EPC s'installent en France

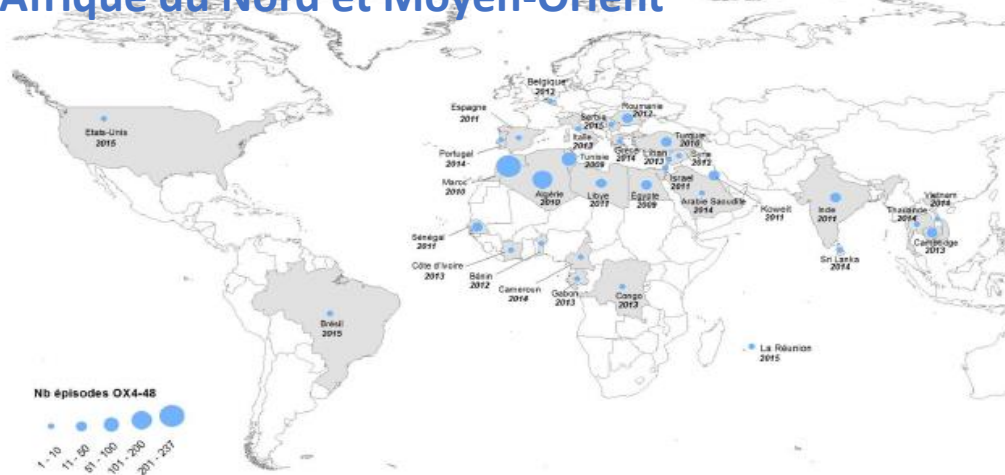
Pays	Mécanismes de résistance (carbapénémases)					Nombre total d'épisodes*
	OXA-48 et OXA-48-like	NDM	KPC	VIM	IMI	
Maroc	237	19	2			246
Algérie	159	4	2	1		166
Tunisie	87	21	1	1		105
Inde	19	63	2			73
Égypte	44	16	1	3		59
Turquie	44	2	1	2		47
Sénégal	39	5				43
Grèce	1	1	28	10		39
Italie	5	1	27	6		39
Libye	22	1				22
Roumanie	14	2	1	1		18
Koweït	11	5	2	2		17
Cambodge	12	4				14
Congo	9	5				13
Ile Maurice	3	10				12
Vietnam	3	8	2		1	12
Espagne	7	1		2		10
Cameroun	8	1				9
Côte d'Ivoire	8				1	9
Israël	2	1	6			9
Liban	9					9

* Nombre total d'épisodes pour lesquels le pays a été cité.

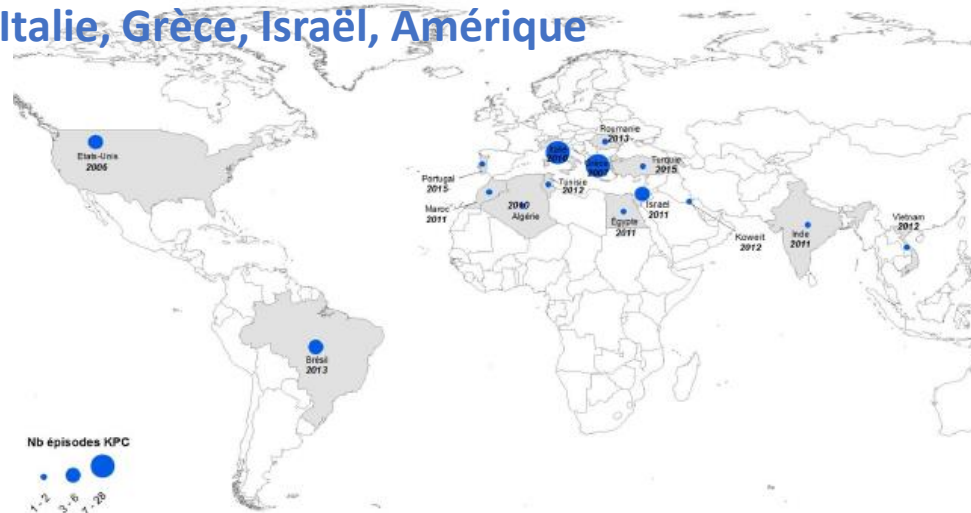
NB : pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués.

Origine des carbapénémases importées

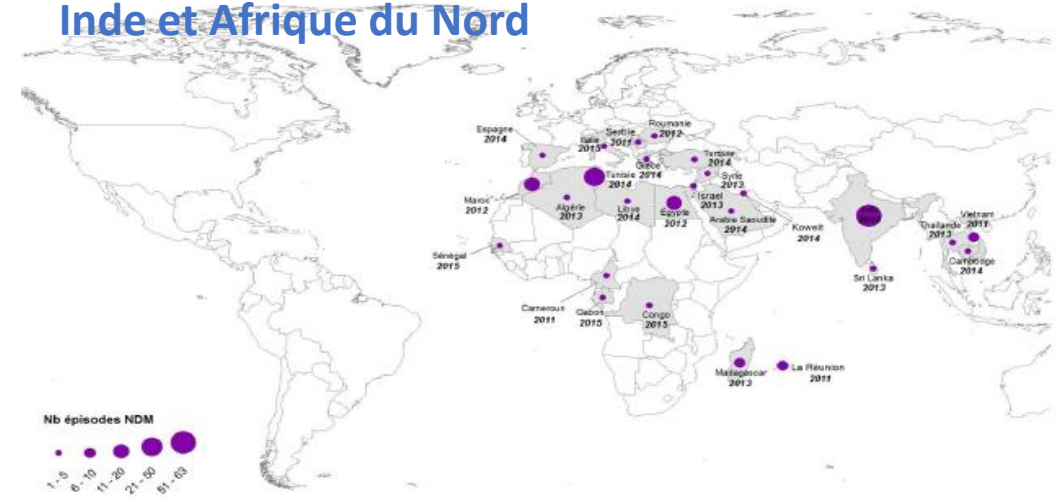
OXA-48 et les variants:
Afrique du Nord et Moyen-Orient



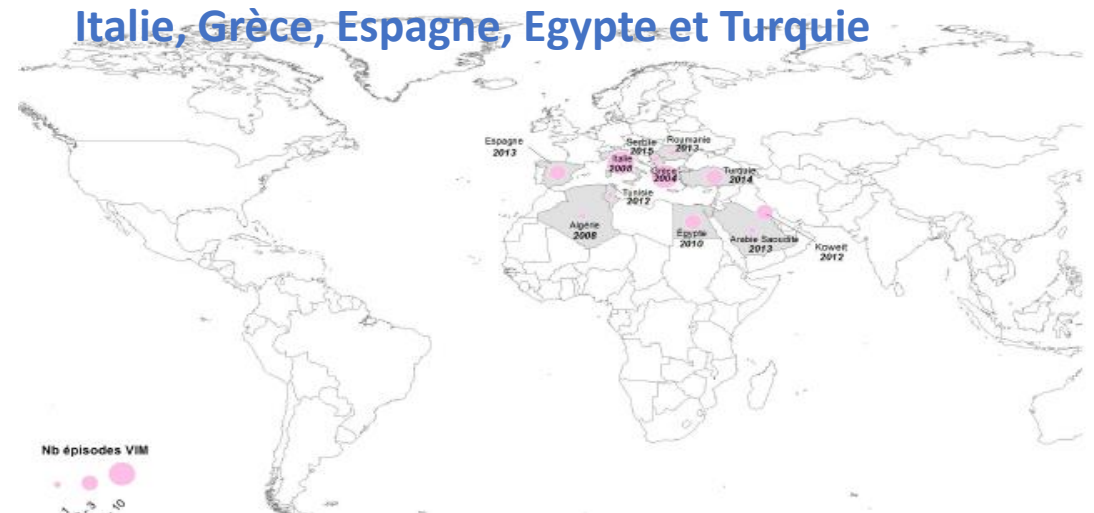
KPC :
Italie, Grèce, Israël, Amérique



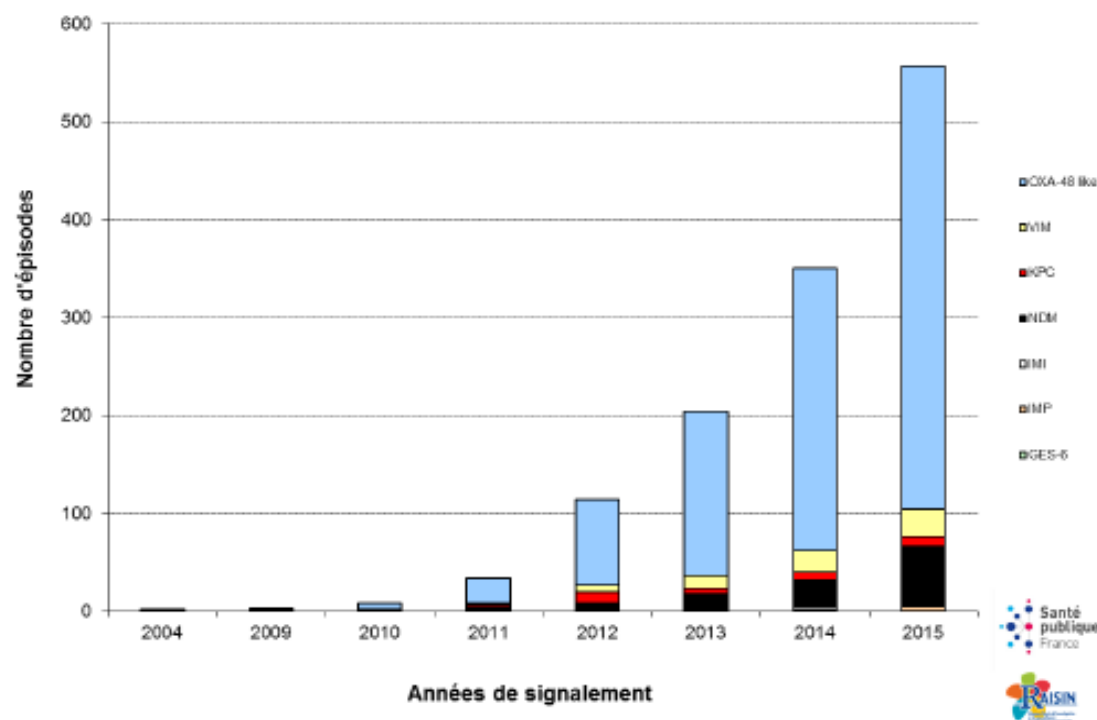
NDM:
Inde et Afrique du Nord



VIM :
Italie, Grèce, Espagne, Egypte et Turquie



Les carbapénémases autochtones



	Mécanismes de résistance (carbapénémases)						
	OXA-48-like	NDM	VIM	KPC	IMI	IMP	GES-6
Nombre d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger *	1 028	115	74	39	8	7	1
% **	82%	9%	6%	3%	<1%	<1%	<1%

* Pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger (N=1 254), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

**=> Les EPC s'installent en France :
OXA-48, ces variants et NDM (91%)**

Une situation encore sous contrôle mais une évolution rapide de la situation épidémiologique

Figure 12. Pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net, 2015 [14].

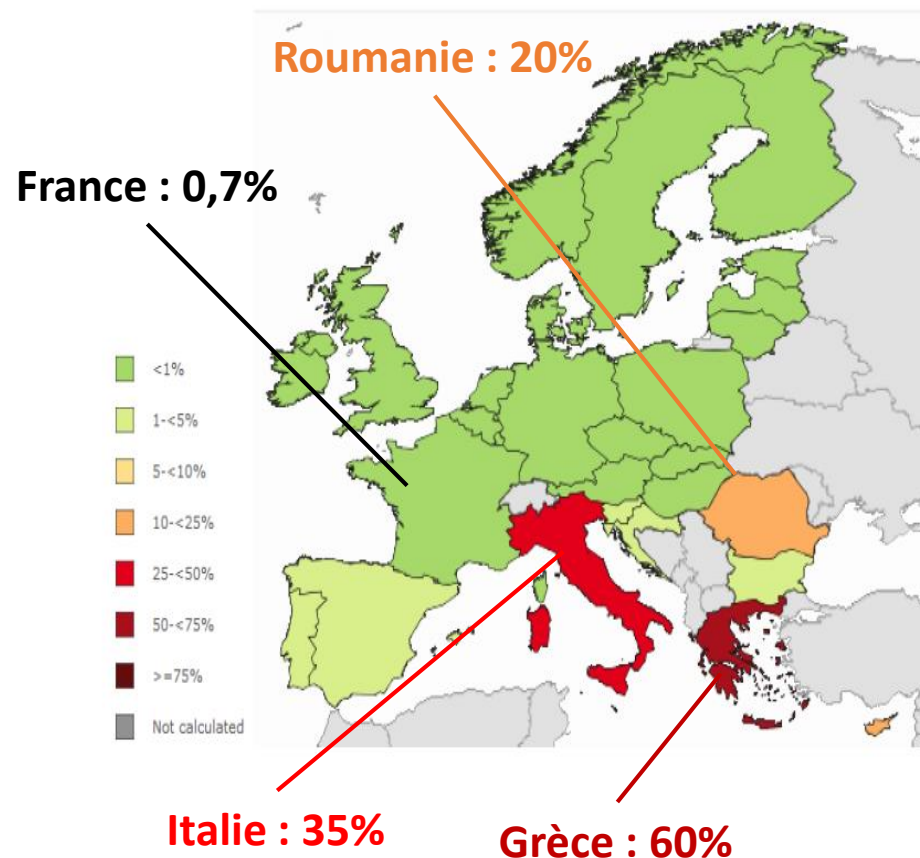
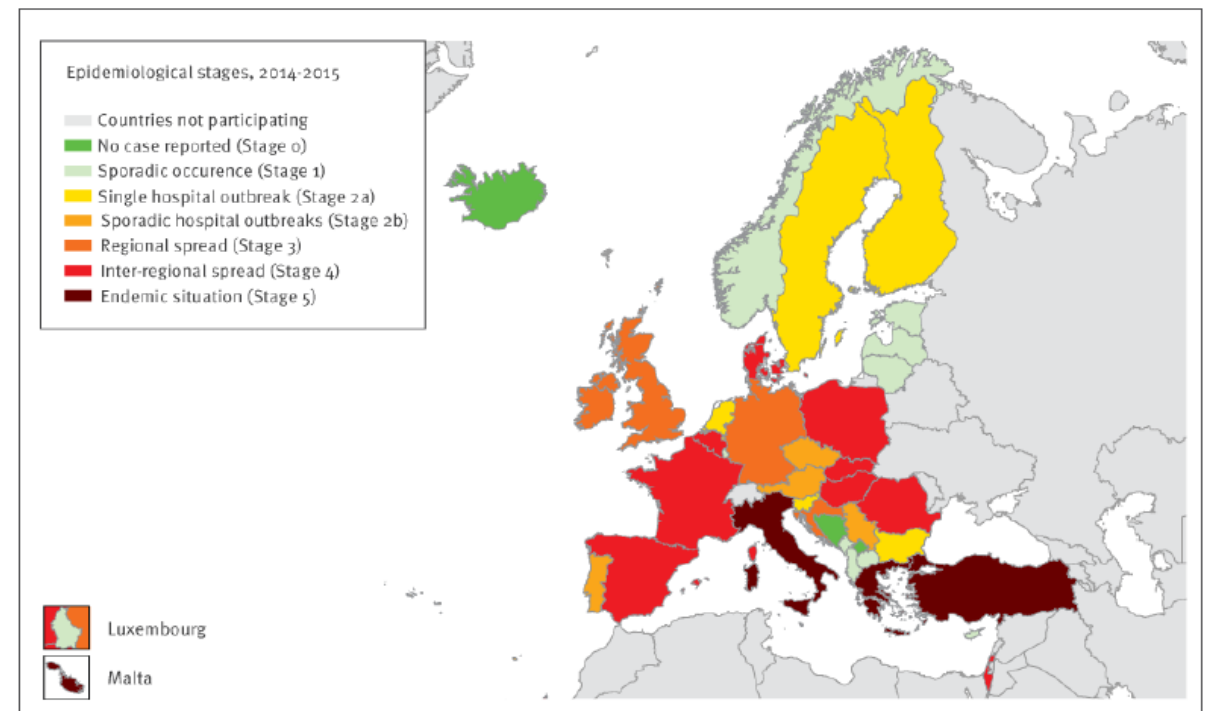


Figure 11. Présence d'entérobactéries productrices de carbapénémase dans 38 pays européens, selon la classification de l'étude EuSCAPE de l'ECDC, 2014-2015 [10].



Source : Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45):pii=30062. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>

En moins de 2 ans :
Stade sporadique => stade « épidémies interrégionale »

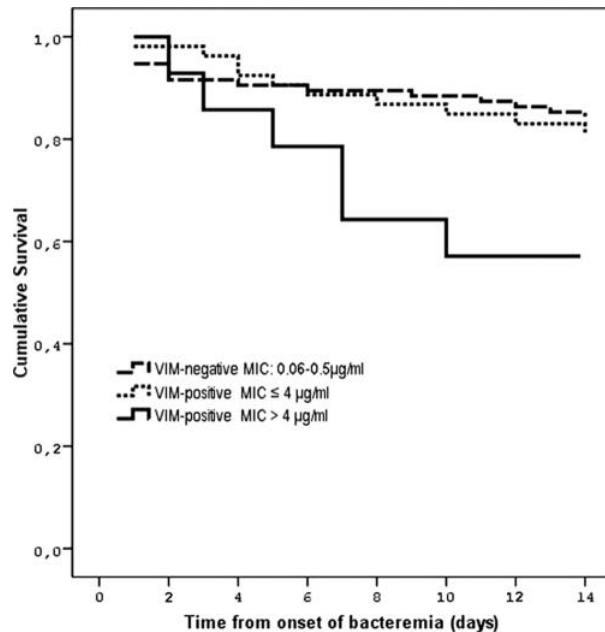
EPC : les conséquences cliniques

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2009, p. 1868–1873
0066-4804/09/508-00+0 doi:10.1128/AAC.00782-08
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 5

Prospective Observational Study of the Impact of VIM-1 Metallo- β -Lactamase on the Outcome of Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections^V

George L. Daikos,^{1*} Panayiotis Petrikos,¹ Mina Psychogiou,¹ Chris Kosmidis,¹ Evangelos Vryonis,² Athanasios Skoutelis,² Kleoniki Georgousi,³ Leonidas S. Tzouvelekis,⁴ Panayotis T. Tassios,⁴ Christina Bania,⁵ and George Petrikos¹



162 bactériémies
67 *K. pneumoniae* carbapénémases

=> Surmortalité avec OR 2,83

Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6. doi: 10.1086/605922.

Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia.

Borer A¹, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M.

TABLE 3. Mortality Rates and Risk of Death Associated with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

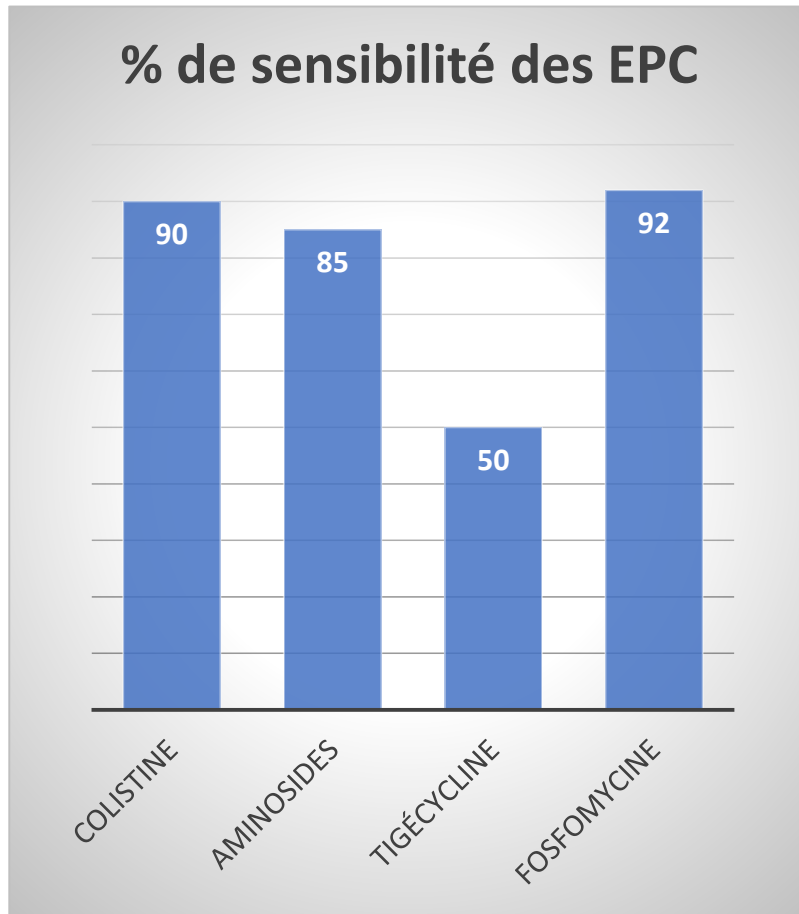
Variable	No. (%) of subjects
Case subjects (<i>n</i> = 32)	
Crude mortality rate	23 (71.9)
Attributable mortality rate ^a	16 (50)
Control subjects (<i>n</i> = 32)	
Crude mortality rate	7 (21.9)

Etude cas-témoins (n=32)
Sepsis à *K. pneumoniae* R carbapénèmes

=> Surmortalité avec OR 3,3

EPC : aspects thérapeutiques

- Les possibilité thérapeutiques vs. EPC :



MIC of carbapenem (µg/ml)	No. of patients	No. of successes	No. of failures	% Failure
≤1	17	12	5	29.4
2	12	9	3	25.0
4	7	5	2	28.6
8	6	4	2	33.3
Subtotal	42	30	12	28.6 ^b
>8	8	2	6	75.0 ^b
Total	50	32	18	36

**Intérêt des carbapénèmes si CMI ≤ 4-8 µg/mL
(méro ou doripénèmes)**

EPC : aspects thérapeutiques

- Méta-analyse : 38 études / 105 infections à EPC

Taux d'échecs cliniques en monothérapie vs poly-antibiothérapie :

Bactériémies : 50 % vs. 28 % $p = 0,09$

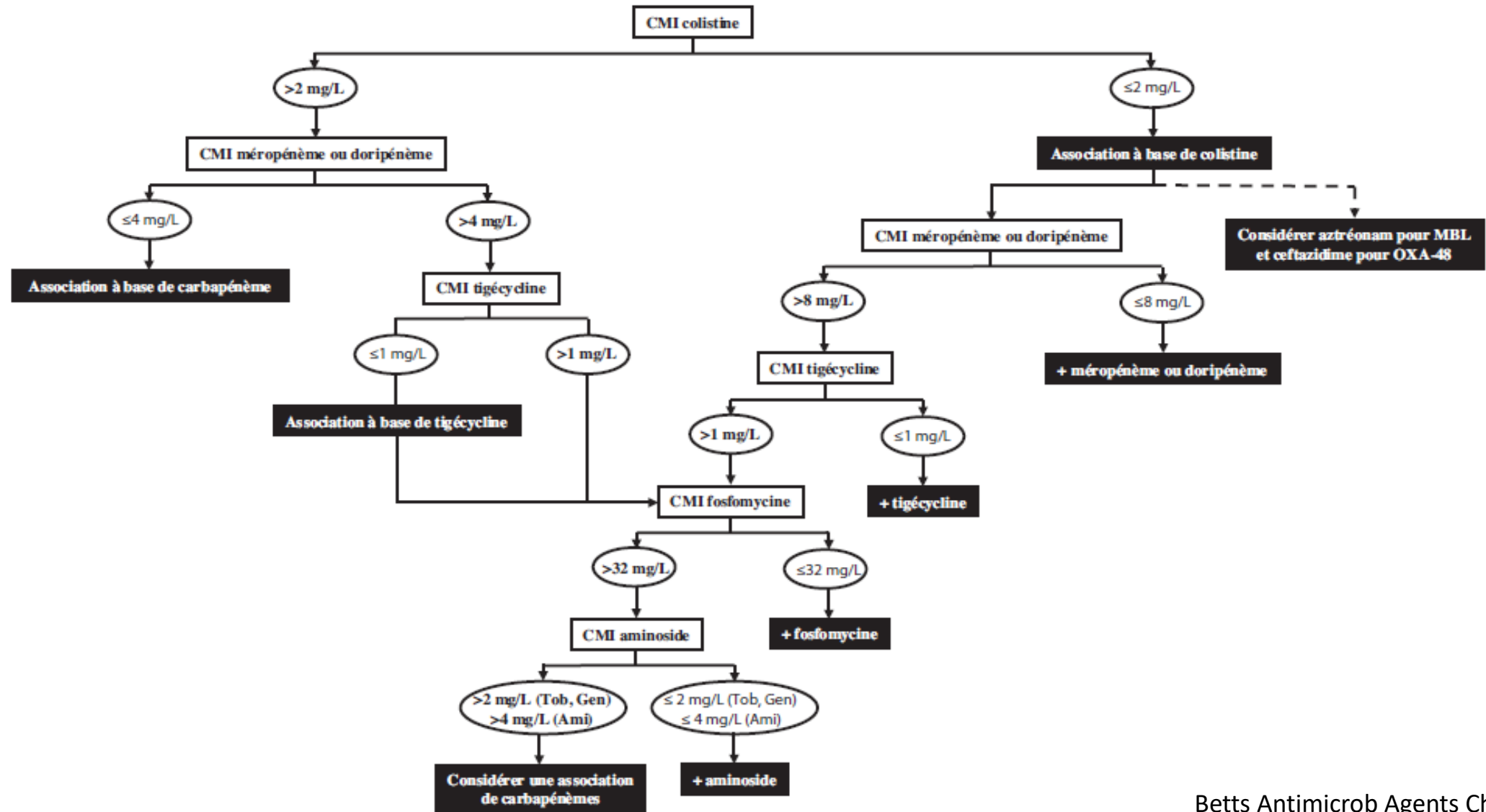
Pneumonies : 13 % vs. 0 % $p = 0,03$

Infections urinaires : 13 % vs. 0 % $p = 0,4$

=> Monothérapie possible pour infections urinaires (aminosides)

=> Association d'antibiotiques (2 à 3) pour les infections sévères

EPC : aspects thérapeutiques

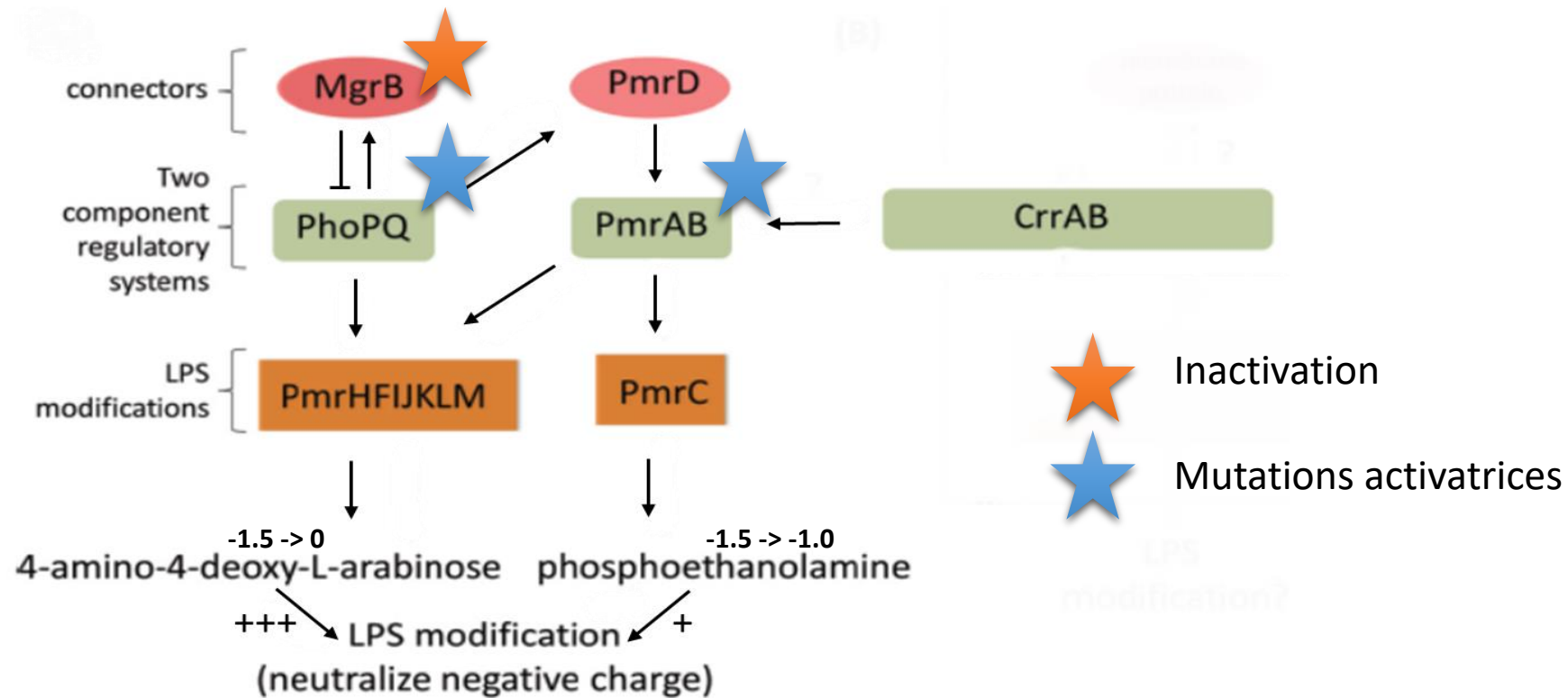


Augmentation des Entérobactéries R carbapénèmes + colistine

- L'utilisation de colistine pour la prise en charge des EPC
 - => augmentation des *K. pneumoniae* résistante à la colistine
 - Grèce : 3.5% en 2008 => 20.8% en 2010
 - Italie : 22.4% en 2011 => 43% en 2013–2014
 - Espagne : 13.2% en 2010 => 31.70% en 2012
- La résistance carbapénèmes + colistine en SI : 20 à 55% des souches
- EPC R colistine : épidémies hospitalières en Italie, Grèce, Israël, Pays-Bas, USA

La résistance à la colistine chez les Entérobactéries avant le 18 nov. 2015

Résistance chromosomique lié à des mutations diminuant la charge du LPS



le 18 nov. 2015 : la résistance à la colistine plasmidique et donc transférable de façon horizontale!

Articles

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

Summary

Background Until now, polymyxin resistance has involved chromosomal mutations but has never been reported via horizontal gene transfer. During a routine surveillance project on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* from food animals in China, a major increase of colistin resistance was observed. When an *E coli* strain, SHP45, possessing colistin resistance that could be transferred to another strain, was isolated from a pig, we conducted further analysis of possible plasmid-mediated polymyxin resistance. Herein, we report the emergence of the first plasmid-mediated polymyxin resistance mechanism, MCR-1, in Enterobacteriaceae.

Methods The *mcr-1* gene in *E coli* strain SHP45 was identified by whole plasmid sequencing and subcloning. MCR-1 mechanistic studies were done with sequence comparisons, homology modelling, and electrospray ionisation mass spectrometry. The prevalence of *mcr-1* was investigated in *E coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains collected from five provinces between April, 2011, and November, 2014. The ability of MCR-1 to confer polymyxin resistance in vivo was examined in a murine thigh model.

Findings Polymyxin resistance was shown to be singularly due to the plasmid-mediated *mcr-1* gene. The plasmid carrying *mcr-1* was mobilised to an *E coli* recipient at a frequency of 10^{-1} to 10^{-3} cells per recipient cell by conjugation, and maintained in *K pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In an in-vivo model, production of MCR-1 negated the efficacy of colistin. MCR-1 is a member of the phosphoethanolamine transferase enzyme family, with expression in *E coli* resulting in the addition of phosphoethanolamine to lipid A. We observed *mcr-1* carriage in *E coli* isolates collected from 78 (15%) of 523 samples of raw meat and 166 (21%) of 804 animals during 2011–14, and 16 (1%) of 1322 samples from inpatients with infection.

Interpretation The emergence of MCR-1 heralds the breach of the last group of antibiotics, polymyxins, by plasmid-mediated resistance. Although currently confined to China, MCR-1 is likely to emulate other global resistance mechanisms such as NDM-1. Our findings emphasise the urgent need for coordinated global action in the fight against pan-drug-resistant Gram-negative bacteria.

Lancet Infect Dis 2015

Published Online

November 18, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

See Online/Articles

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00463-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00463-6)

*Contributed equally

College of Veterinary Medicine, National Risk Assessment Laboratory for Antimicrobial Resistance of Microorganisms in Animals, South China Agricultural University, Guangzhou, China (Y-Y Liu BS, L-X Yi BS, X Huang PhD, L-F Yu BS, X Chen MS, L Lv MS, D He MS, Prof Z Liang MS, Prof J-H Liu PhD); Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing, China (Y Wang PhD, B Dong BS, H Ren BS, Prof J Shen PhD); Department of Medical Microbiology and Infectious Disease, Institute of Infection

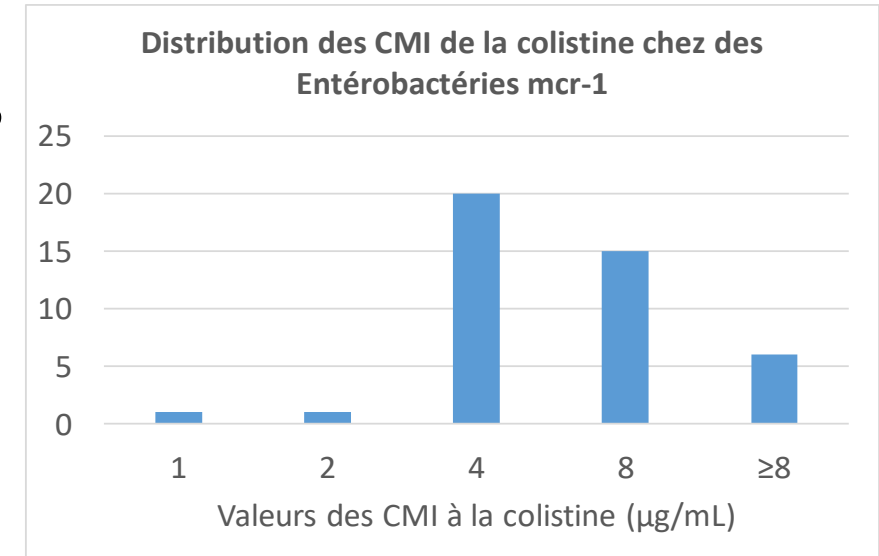
Le niveau de résistance induit par *mcr-1*

- **Phosphoethanolamine tranférase**

- Neutralisation modérée des charges négatives du LPS
- Bas niveau de résistance

- **CMI modale: 4-8 µg/mL**

- Très rares souches à 1-2 µg/mL
- >95% CMI > « Breakpoint » EUCAST (2µg/ml)
- Des souches >8 µg/mL => mécanismes de résistance additionnels



Résistance plasmidique à la colistine en Chine *via mcr-1*



1322 Entérobactéries isolées d'infections

Patients hospitalisés entre 2011 et 2014

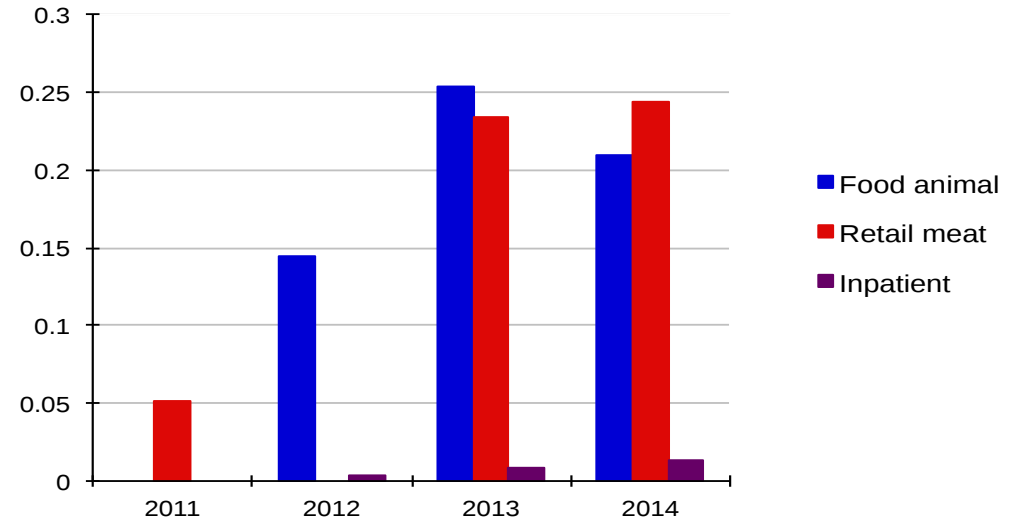
16 isolats portant *mcr-1*

=> Fréquence chez l'homme : 1,2% en 2011-2014

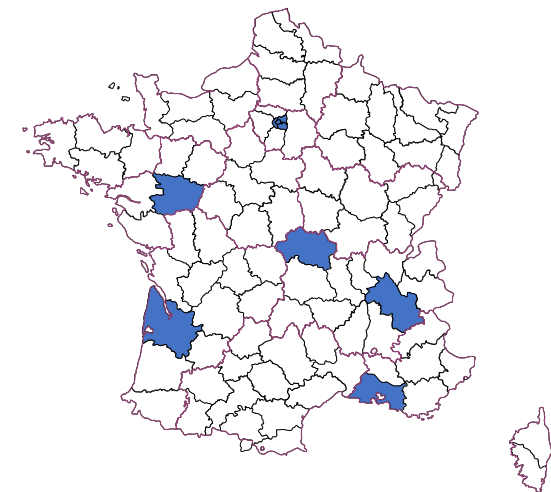
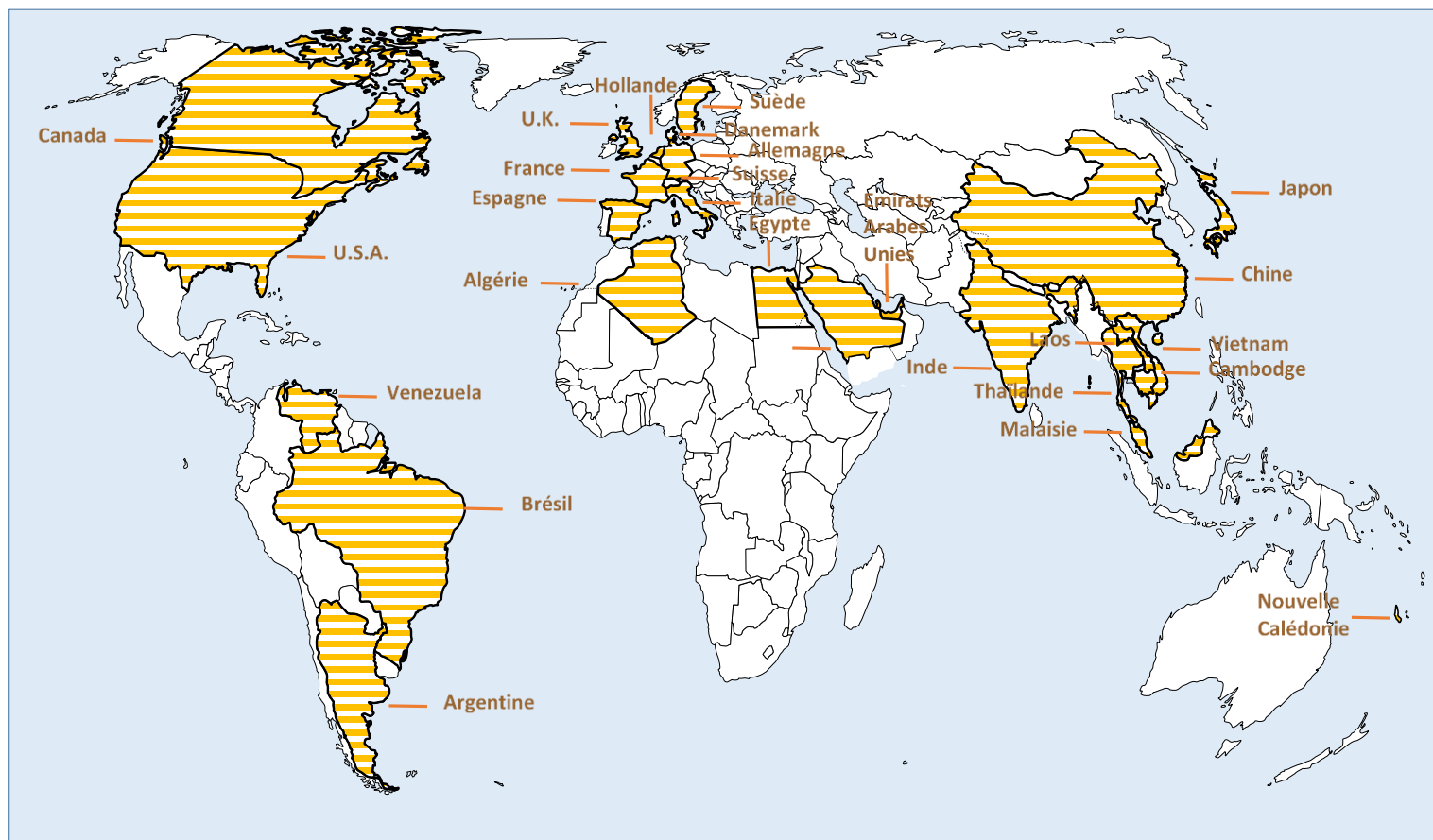
E. coli : 13/902 (1,4 %)

K. pneumoniae : 4/420 (0,7 %)

Prévalence de *mcr-1* entre 2011 et 2014



mcr-1 chez l'Homme quelques mois plus tard...



7 Entérobactéries *mcr-1* isolées
en France métropolitaine dont 5 depuis
décembre 2015

2 Entérobactéries *mcr-1* isolées
en Nouvelle Calédonie en 2014

mcr-1 est largement distribué...

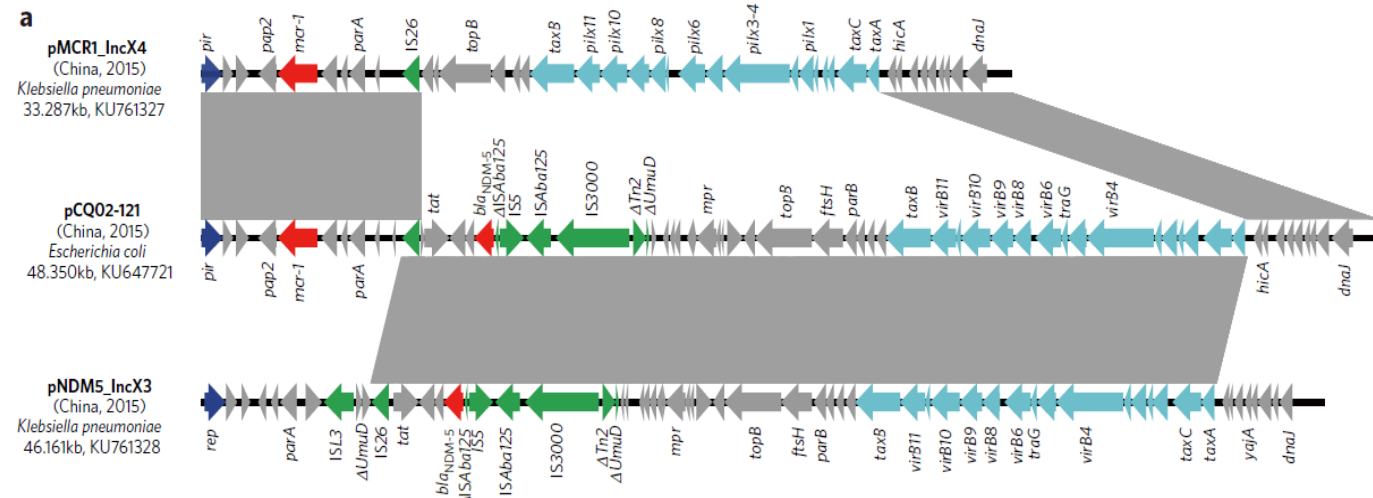
Prévalence de *mcr-1* chez l'Homme

Année	Pays	Prélèvement	% R colistine	% mcr-1	% mcr-1/R colistine	Espèce
2011-2014	Chine	Clinique	-	1,4% (13/902)	-	<i>E. coli</i>
2011-2014	Chine	Clinique	-	0,7% (4/420)	-	<i>K. pneumoniae</i>
2015	Chine	Portage	-	2,0% (5/250)	-	<i>E. coli</i>
<2010	Chine	Portage	-	7,0% (27/386)	-	Méta génomique
2011	Hollande	Clinique	-	0,08% (1/1250)	-	<i>E. coli</i>
2012-2015	Espagne	Clinique/Portage	0,5% (53/10011)	0,15% (15/10011)	30% (15/53)	<i>E. coli</i>
2014-2015	Danemark	Clinique	-	0,20% (1/534)	-	<i>E. coli</i> MDR
2014-2015	SENTRY	Clinique	0,4% (59/13526)	0,14% (19/13526)	30% (19/59)	<i>E. coli</i>
2014-2015	SENTRY	Clinique	4,4% (331/7480)	<0,01% (0/7480)	-	<i>K. pneumoniae</i>
2012-2015	Italie	Clinique	6,5% (217/3294)	0,30% (10/3294)	4,6% (10/217)	<i>Salmonella</i>

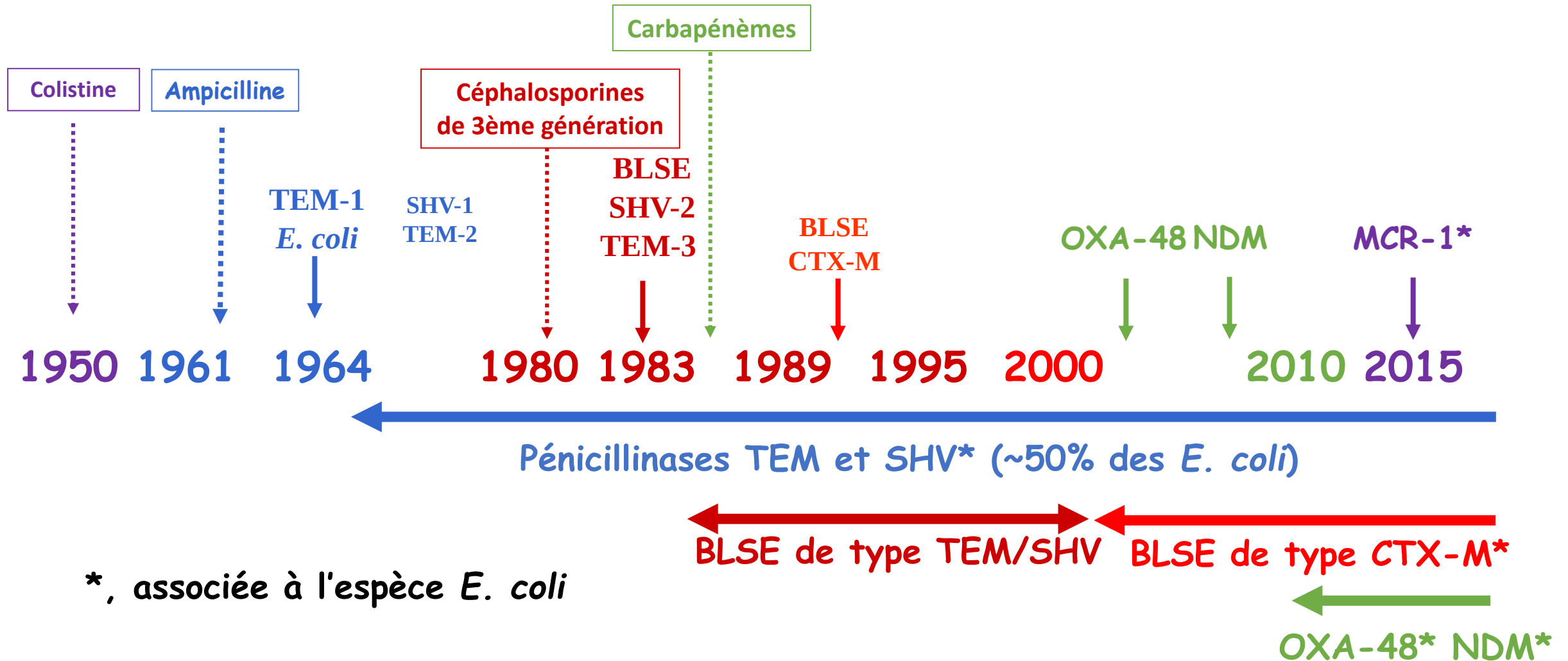
Mécanismes de résistance associés

- 7 *E. coli* mcr-1 non MDR sur 15 *E. coli* mcr-1 (10 011 *E. coli*)
- Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de type *bla*CTX-M
La céphalosporinase plasmidique CMY-2
- Les carbapénémases NDM-1, NDM-5, NDM-9, KPC-2, OXA-48 et VIM-1

Association de *NDM-5*
et *mcr-1* sur un même
plasmide



Conclusion :



Conclusion

- Les années 80-90 :
 - les BLSE TEM/SHV chez *K. pneumoniae* et cantonnées dans les USI
- Les années 2000-10 :
 - Les BLSE CTX-M chez *E. coli* à l'hôpital, en ville et chez l'animal
- Depuis 2010 : émergence des carbapénémases en France
 - OXA-48, ses variants et NDM chez *K. pneumoniae* et *E. coli*
 - En passe d'être endémiques
 - A quand les carbapénémases en ville ?
- Depuis 2015 : la résistance à la colistine
 - Résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) : surtout dans le domaine vétérinaire
 - quel devenir chez l'homme ?

Conclusion : comment éviter (ou retarder) la catastrophe annoncée?

Contenir les épidémies à Entérobactéries BLSE :

- *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* ... => les mesures anti-BLSE TEM/SHV
- *E. coli CTX-M*

=> les mesures anti-BLSE TEM/SHV?

contre : déjà dans la communauté, div. des souches, peu épidémiogène

pour : transmission croisée, épidémie de plasmides

=> *La lutte contre le péril fécal d'un nouveau type*

Contenir l'émergence des Entérobactéries carbapénémases

- Recommandation pour la prise en charge des porteurs de BHRe (VRE, EPC et EPC R colistine)
- Prise en charge des infections à Entérobactéries BLSE : les alternatives aux carbapénèmes

Conclusion : Alternatives aux carbapénèmes

Molécules	Cystites	Infections sévères
Carbapénèmes		Traitement de référence à épargner
C3G/C4G		Effet inoculum, CMI, posologie forte, drainage des collections
Amoxicilline Clavulanate		Effet inoculum, CMI, posologie forte, drainage des collections
Piperacilline Tazobactam		Effet inoculum, CMI, posologie forte, drainage des collections
Céfoxitine		Posologie forte
Témocilline		Posologie forte
Fosfomycine Trométamol		
Pivmecillinam		
Cotrimoxazole		
Nitrofurantoïne		
Fluoroquinolone		Impact écologique
Aminosides		Association
C3G Avibactam		Effet inoculum ?
Ceftolozan Tazobactam		Effet inoculum ?