

DESC de Pathologie Infectieuse et Tropicale  
*Mercredi 3 Avril 2019 - Amphithéâtre Luton (site de Cochin)*

# Epidémiologie et mécanisme de la résistance des principales BMR en 2019

---

**Pr. Vincent CATTOIR**

*Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, CHU de Rennes  
CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé « Entérocoques »)  
Faculté de Médecine & Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1  
Section des Agents Anti-Infectieux et Comité de l'Antibiogramme de la SFM*

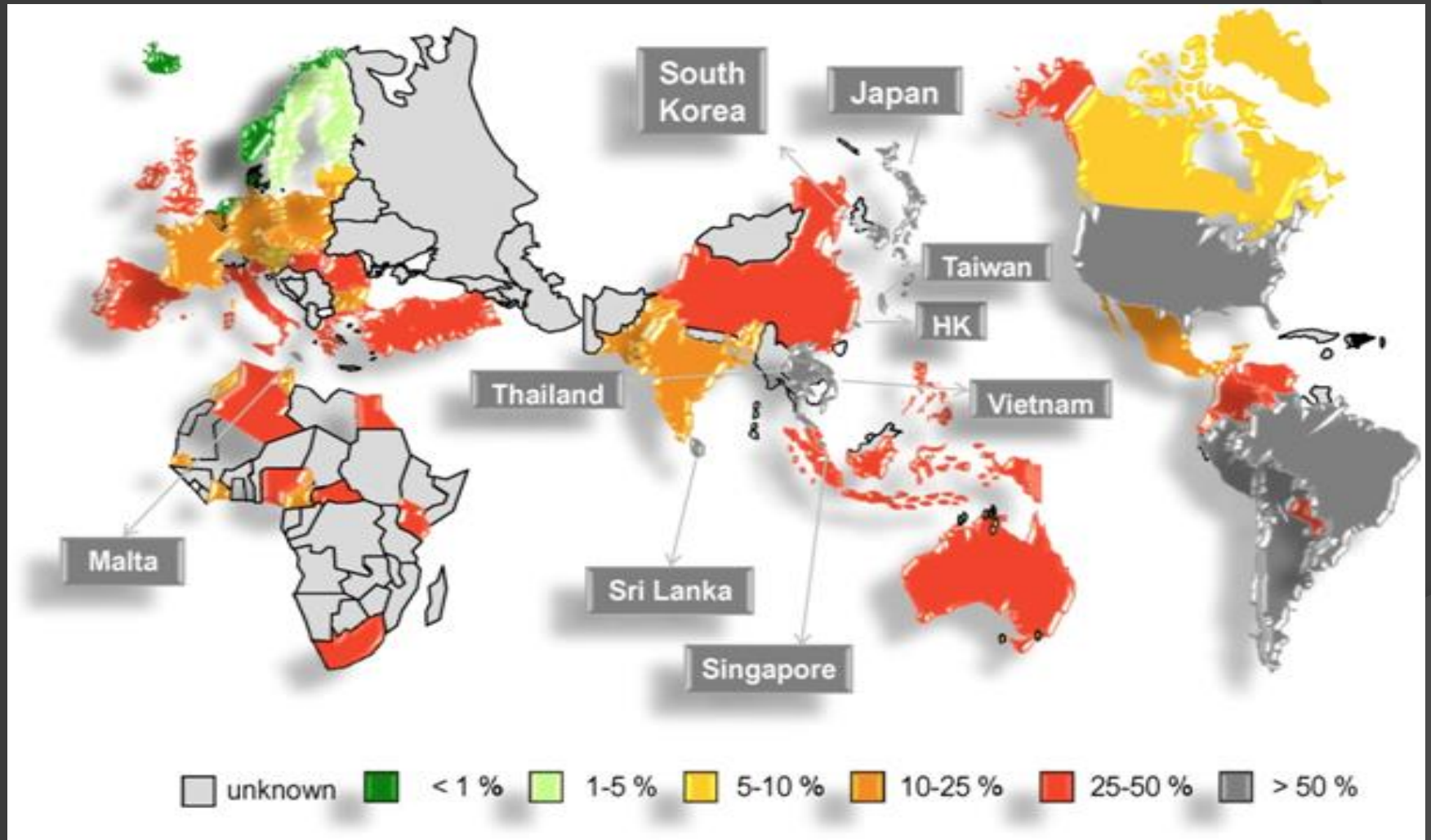


# Bactéries multi-résistantes (BMR)

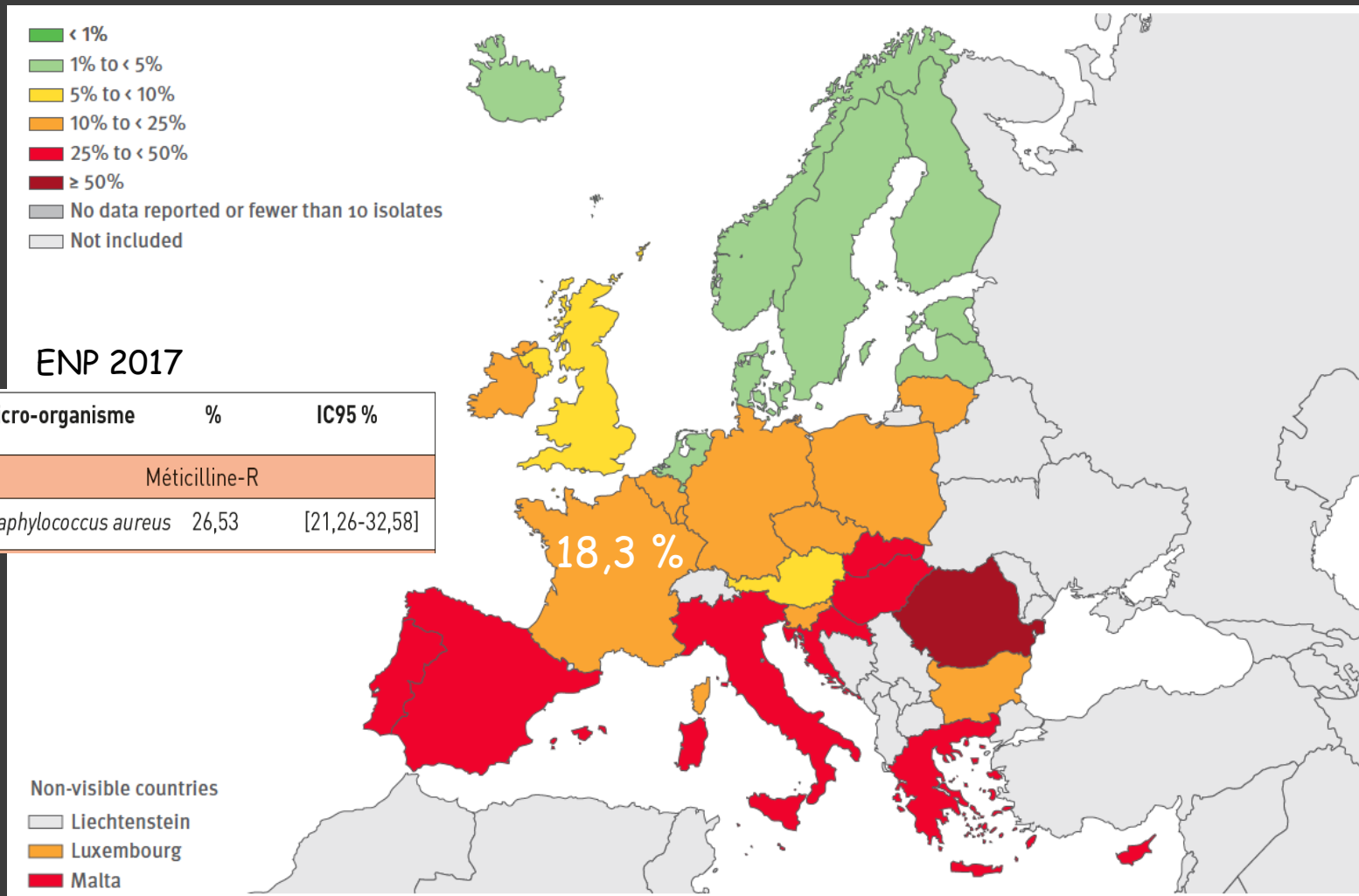
Bacteria (WHO category)	WHO	CDC	ESKAPE
<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-R	Critical	Serious (MDR)	Yes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-R	Critical	Serious (MDR)	Yes
<i>Enterobacteriaceae</i> , carbapenem-R, 3 <sup>rd</sup> -gen cep-R (ESBL+)	Critical	Urgent (carbapenem-R) Serious (ESBL+)	Yes
<i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-R	High	Serious (VRE)	Yes
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-R, vancomycin-I/R	High	Serious (MRSA) Concerning (VRSA)	Yes
<i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-R	High		
<i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolone-R	High	Serious (drug-R)	
<i>Salmonellae</i> spp., fluoroquinolone-R	High	Serious (drug-R)	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3 <sup>rd</sup> -gen cep-R, fluoroquinolone-R	High	Urgent (drug-R)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-NS	Medium	Serious (drug-R)	
<i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-R	Medium		
<i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-R	Medium	Serious	
<i>Clostridium difficile</i>		Urgent	
<i>Candida</i> spp. fluconazole-R		Serious (Flu-R)	
<i>M. tuberculosis</i>		Serious (drug-R)	
Group A <i>Streptococcus</i>		Concerning (erythro-R)	
Group B <i>Streptococcus</i>	WHO PPL, CDC, & ESKAPE	Concerning (clinda-R)	1

BHRe

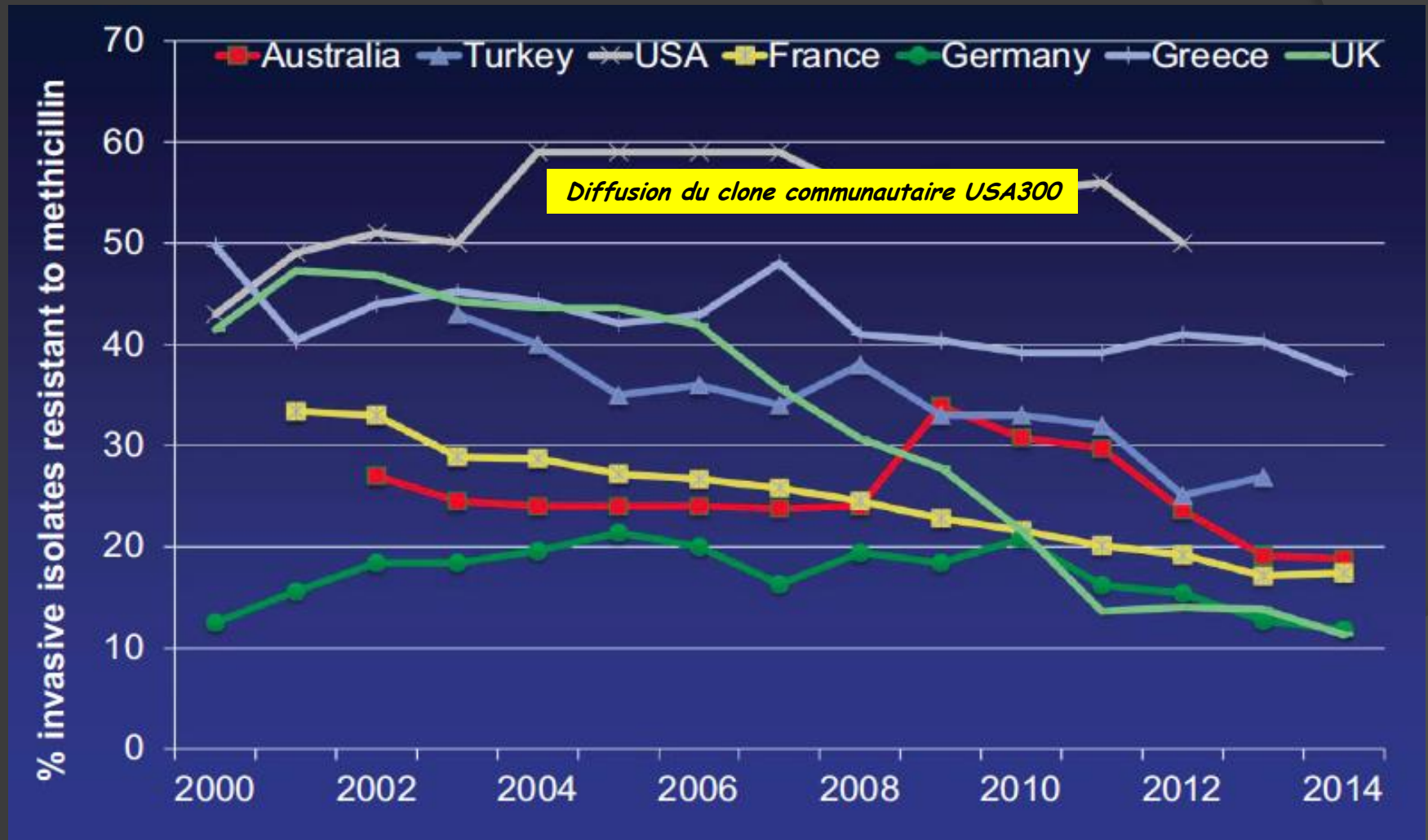
# Prévalence du SARM dans le monde (2015)



# Prévalence du SARM en Europe (2016)



# Evolution du SARM (2000-2014)



# Evolution du SARM en France

---

## EN VILLE

Résistance à la méticilline  
chez le *Staphylococcus aureus* (SARM)



2008 : 8,9 % 2016 : 7,6 %

Source : Réseau Oscar via Onerba / Santé publique France<sup>1</sup>

## EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

Résistance à la méticilline  
chez le *Staphylococcus aureus* (SARM)

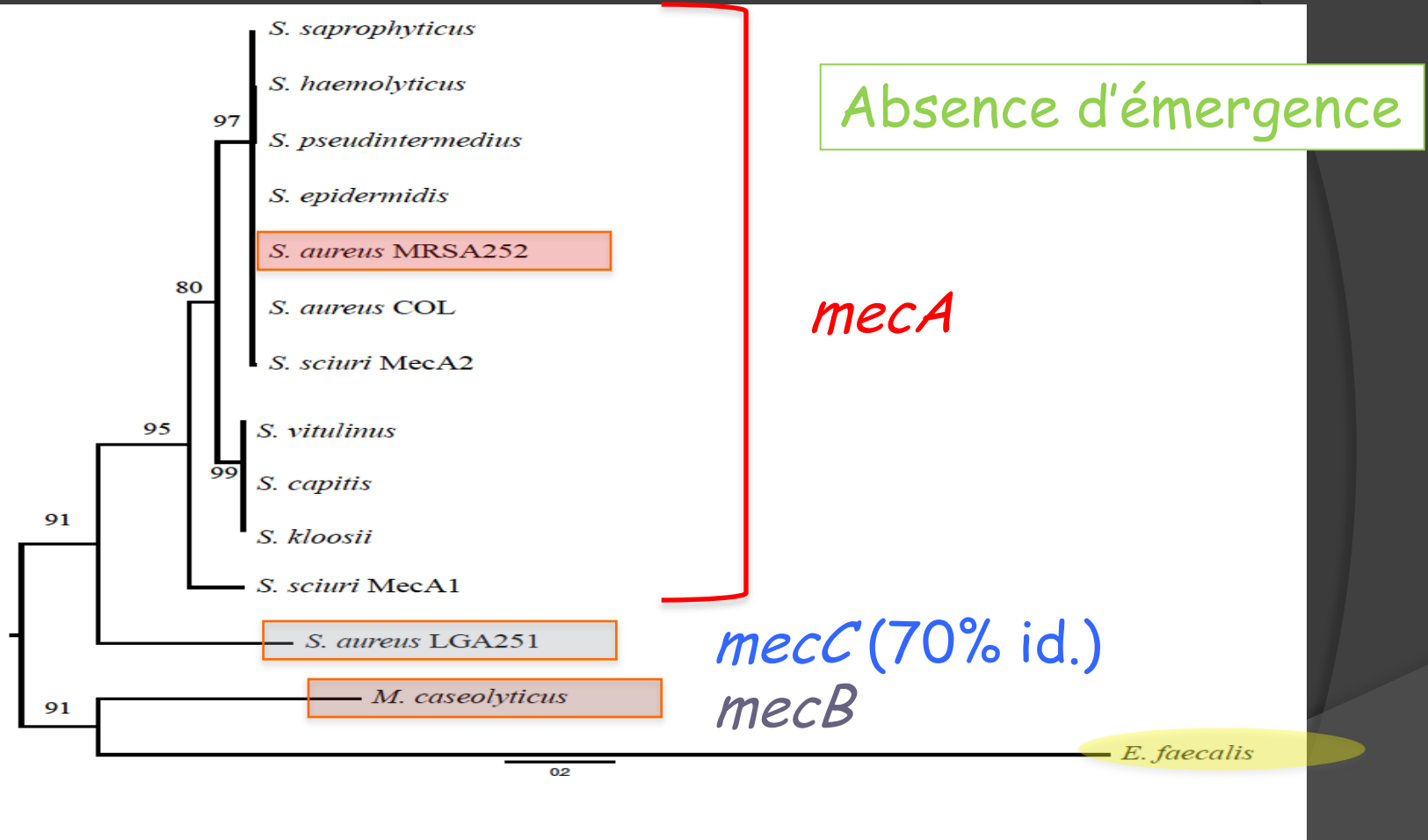


2006 : 31,1 % 2016 : 13,8 %

Source : Réseau BMR-Raisin via Raisin / Santé publique France<sup>2</sup>

SHA

# MecC



Souches animales principalement  
SARM multi-sensibles aux autres ATB

# Résistance aux nouveaux ATB

Sensibilité *in vitro* des bactéries à Gram + isolées aux EU et en Europe (2009-2013)

Organism	Drug	Range (mg/L)	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	CLSI		
					%S	%I	%R
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 7813)	Tedizolid	≤0.015 to 2	0.25	0.5	99.8	0.2	0.0
	Linezolid	0.12 to 8	2	2	99.9	0.0	0.1
	Clindamycin	≤0.03 to >16	0.12	>4	83.5	0.2	16.3
	Daptomycin	≤0.06 to 4	0.5	0.5	99.8	0.0	0.2
	Erythromycin	≤0.12 to >8	>8	>8	39.6	4.0	56.4
	Levofloxacin	≤0.03 to >32	0.25	16	62.5	1.7	35.8
	Tigecycline	≤0.008 to 1	0.06	0.25	99.9	0.0	0.1
	TMS	≤0.5 to >4	≤0.5	≤0.5	98.6	0.0	1.4
	Vancomycin	0.12 to 2	0.5	1	100.0	0.0	0.0

**SARM :**  
**46% aux EU**  
**24% en Europe**



# Prévalence actuelle des ERV aux EU

## ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013

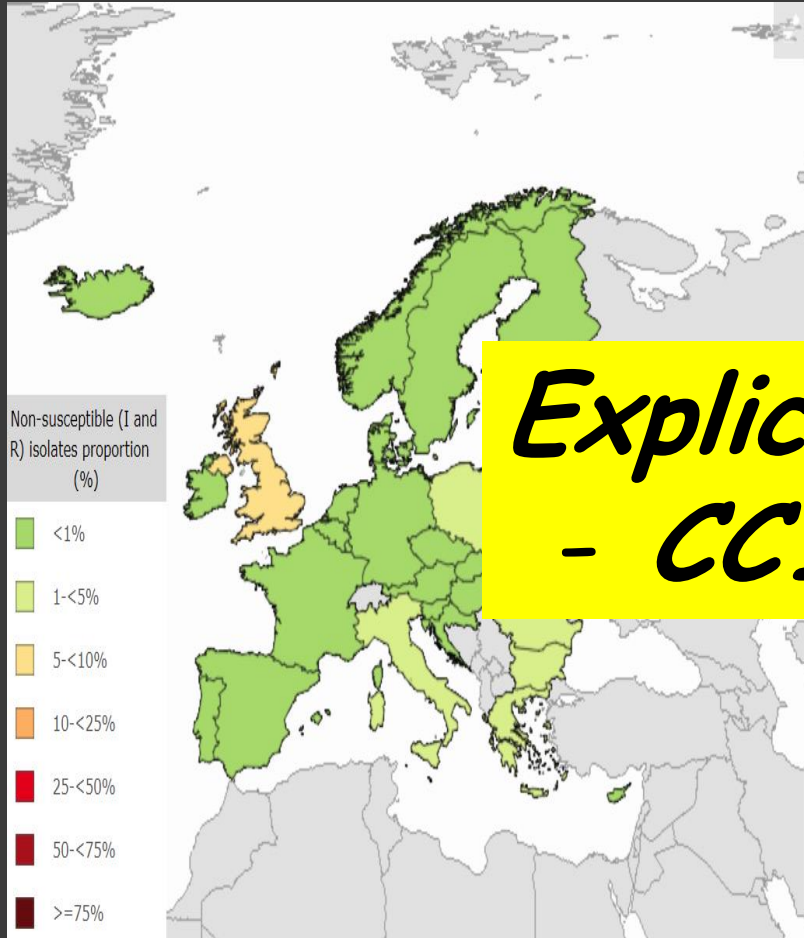
	Percent of all <i>Enterococcus</i> healthcare-associated infections resistant to vancomycin	Estimated number of infections	Estimated number of deaths attributed
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	77%	10,000	650
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i>	9%	3,100	200
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (species not determined)	40%	6,900	450
Totals		20,000	1,300



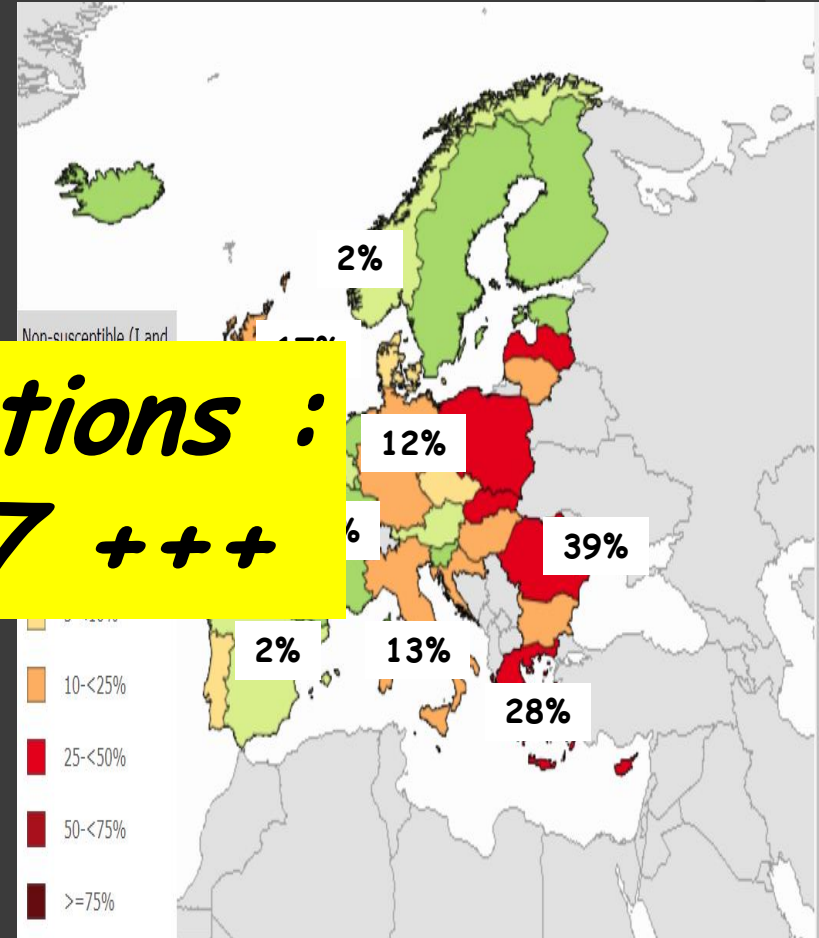
U.S. Department of  
Health and Human Services  
Centers for Disease  
Control and Prevention

# Prévalence actuelle des ERV en Europe (2016)

*E. faecalis*



*E. faecium*



**Explications :**  
**- CC17 +++**

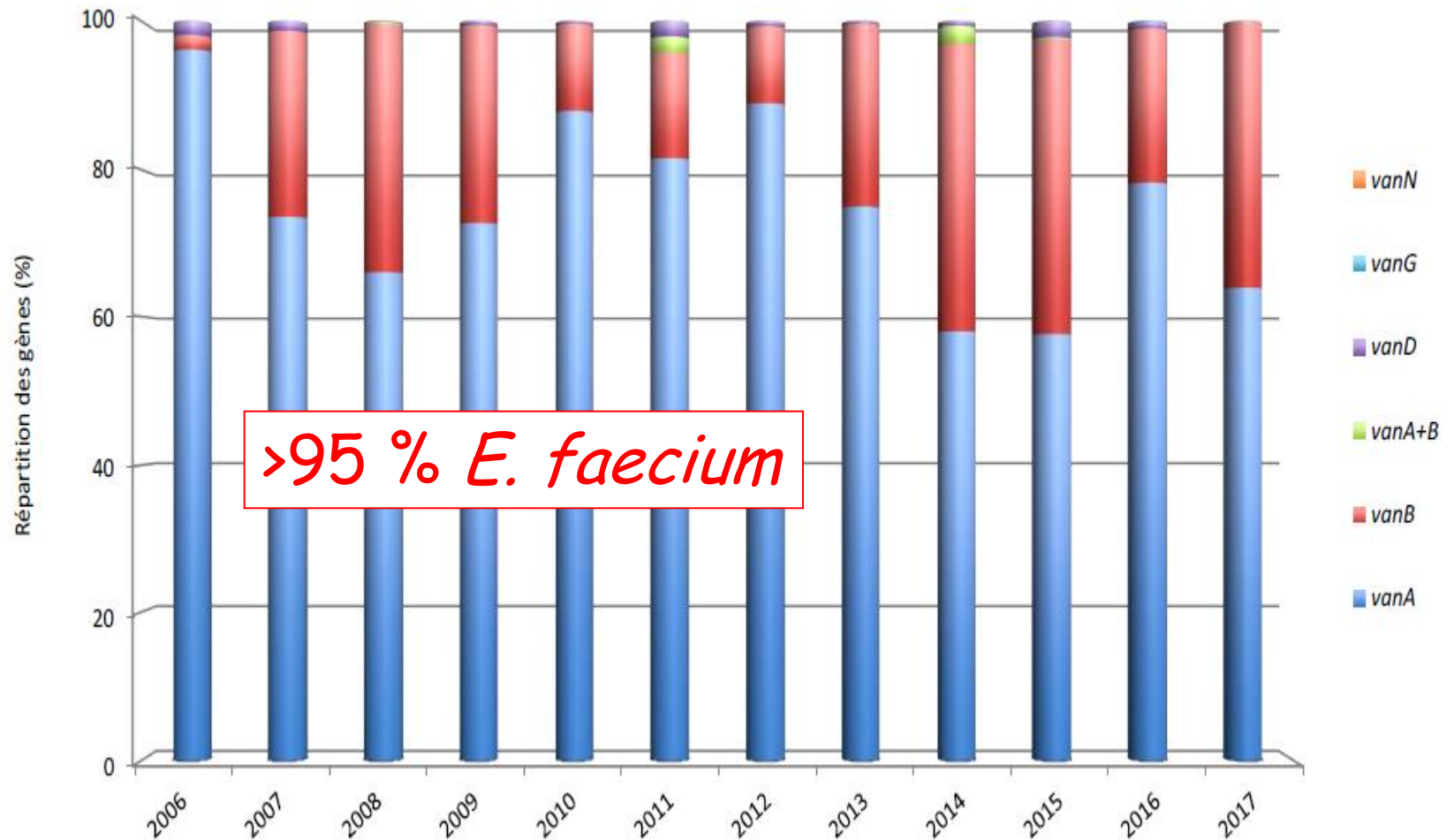
\*Only blood isolates

# Clomplexe clonal 17 (CC17)

---

- ❖ Sous-population de souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier qui ont acquis secondairement la résistance à la vancomycine
- ❖ Les souches CC17 possèdent des caractéristiques communes :
  - Haut niveau de résistance aux aminopénicillines et aux fluoroquinolones
  - Présence de gènes de virulence (*esp* et *hyl*<sub>Efm</sub>)
  - Présence d'un marqueur spécifique (IS16)

# ERV en France



# Résistance aux nouveaux ATB

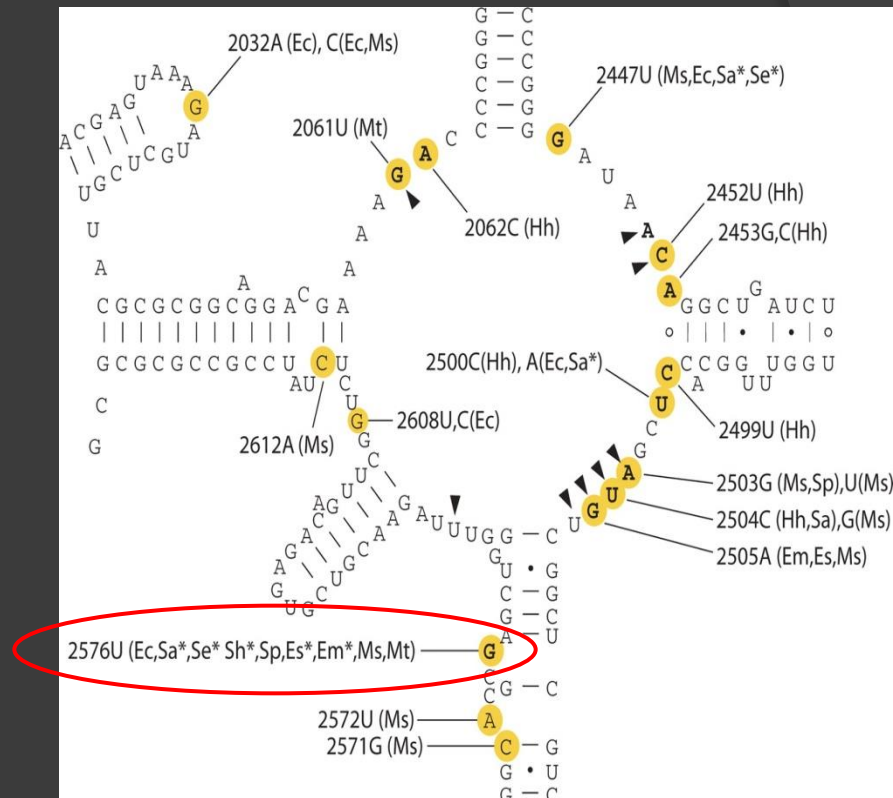
Sensibilité *in vitro* des bactéries à Gram + isolées aux EU et en Europe (2009-2013)

Organism	Drug	Range (mg/L)	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	CLSI		
					%S	%I	%R
<i>Enterococcus faecium</i> (n = 372)	Tedizolid	0.03 to 4	0.25	0.5	–	–	–
	Linezolid	0.12 to 32	2	2	99.2	0.0	0.8
	Ampicillin	≤0.12 to >16	>16	>16	16.7	0.0	83.3
	Daptomycin	≤0.06 to >4	2	4	97.0	0.0	3.0
	Levofloxacin	0.25 to >32	>32	>32	14.2	1.9	83.9
	Tigecycline	≤0.008 to 1	0.06	0.12	98.1	0.0	1.9
	Vancomycin	≤0.25 to >32	>16	>32	45.2	0.5	54.3

Pas de résistance chez *E. faecalis*

# Résistance au linézolide

Résistance au linézolide principalement  
acquise par mutations ribosomales  
(sélection *in vitro* à basse fréquence,  $10^{-9}$ - $10^{-11}$ )

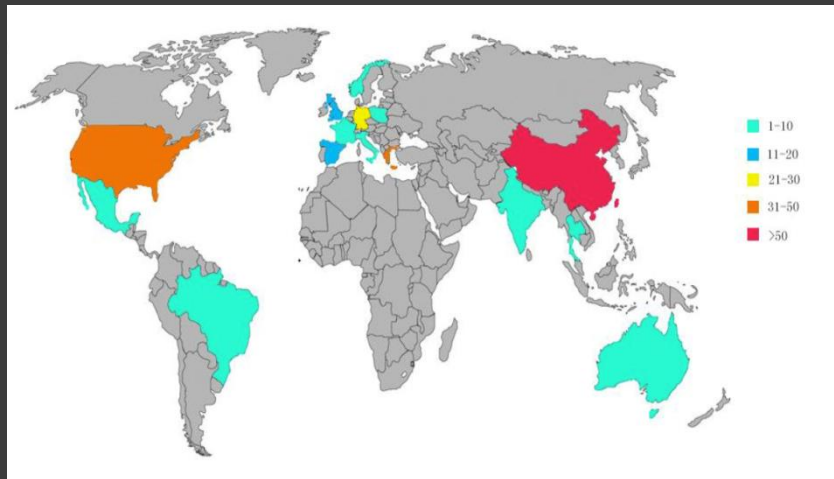


Résistance transférable liée au :

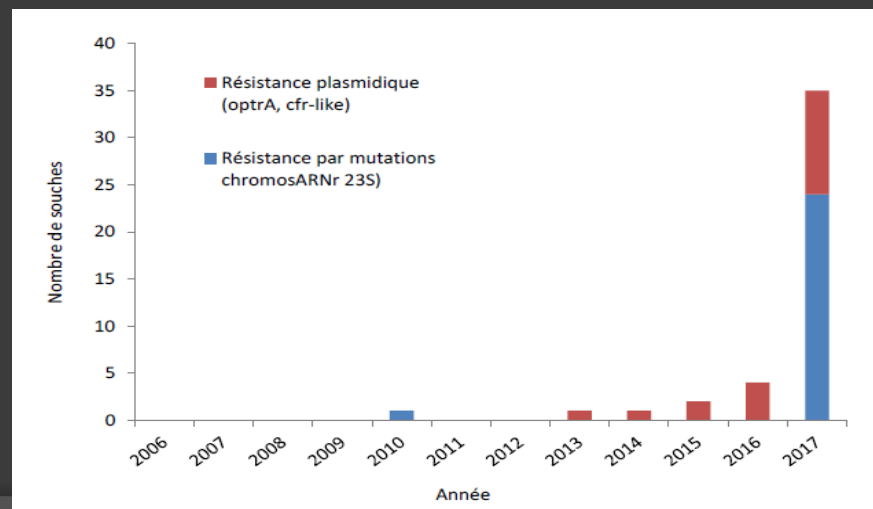
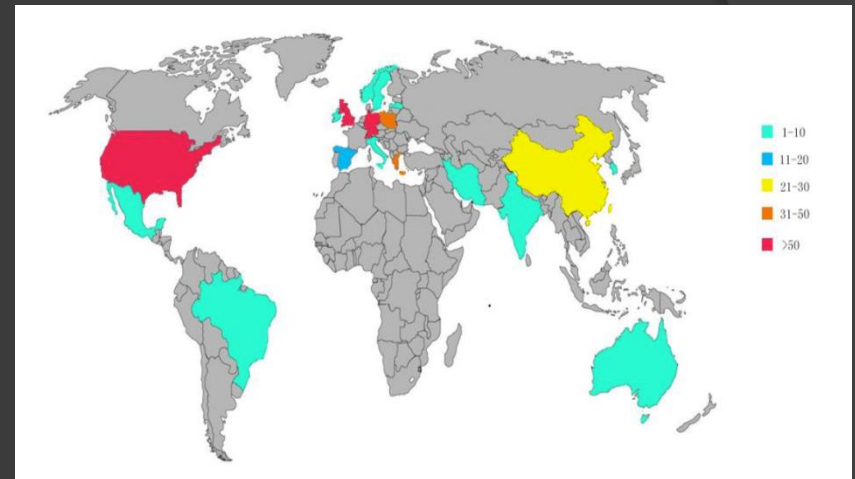
- gène *cfr* → R croisée PhLOPS<sub>A</sub>
- gène *optrA* → R croisée PhO
- gène *poxTA* → R croisée PhOT

# Emergence des ERL

*E. faecalis*



*E. faecium*



44 souches d'ERL  
(dont 19 *optrA+*)

# Résistance chez les BGN

---

## Entérobactéries

### Résistance aux $C_3G$

Prédominance des E-BLSE de type CTX-M (depuis 2000), notamment chez *E. coli*

### Résistance aux carbapénèmes

Emergence des EPC (depuis 2010)

## *P. aeruginosa*

Risque de souches XDR et PDR

## *A. baumannii*

Diffusion inquiétante de souches ABRI



# Epidémiologie de la résistance en France

ENP mai-juin 2017 (403 ES, 80.988 patients)

Prévalence des IN = **5,21 %**  
(28 % IU, 16 % ISO, 15 % PN, 11 %  
bactériémies)

Carbapénèmes-R		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,46	[9,49-18,75]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19,61	[1,34-81,44]

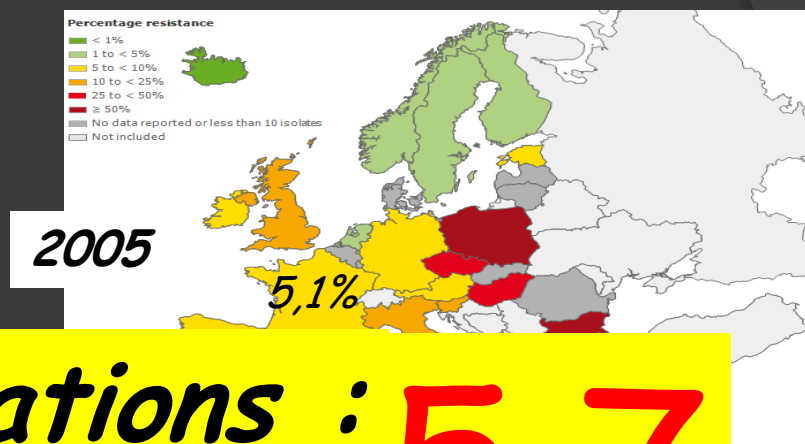
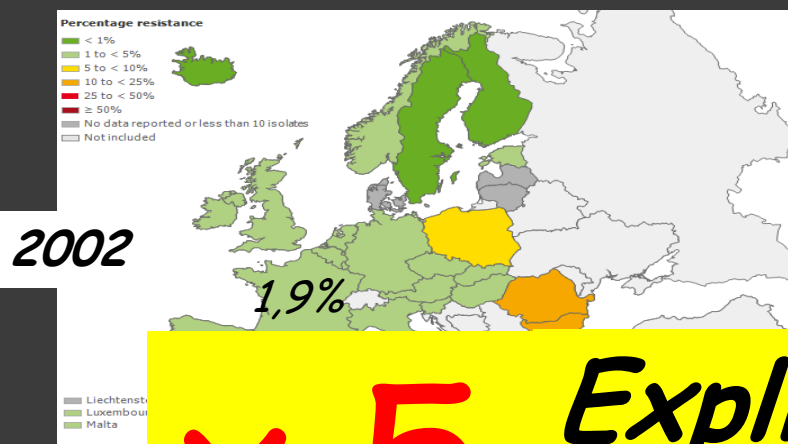
Micro-organisme	n	PART RELATIVE	
		%	IC95 %
<i>Escherichia coli</i>	904	23,59	[21,89-25,37]
<i>Staphylococcus aureus</i>	601	13,83	[12,39-15,41]
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	6,50	[5,61-7,52]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	285	6,28	[5,24-7,51]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	266	5,60	[4,80-6,52]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	251	5,39	[4,48-6,47]
<i>Enterobacter cloacae</i>	185	3,78	[3,02-4,72]
<i>Proteus mirabilis</i>	130	2,92	[2,37-3,58]

Entérobactéries	Souches résistantes aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (C3G)		Souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)		Souches résistantes aux carbapénèmes	
	%	IC95 %	%	IC95 %	%	IC95 %
Toutes entérobactéries	22,52	[20,05-25,2]	15,33	[13,21-17,73]	0,65	[0,26-1,60]
<i>Escherichia coli</i>	18,36	[15,62-21,47]	14,87	[12,26-17,94]	0,50	[0,12-1,99]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35,55	[27,95-43,96]	31,59	[23,94-40,38]	1,56	[0,43-5,51]
<i>Enterobacter cloacae</i>	37,38	[30,73-44,55]	19,22	[13,56-26,53]	1,05	[0,30-3,60]

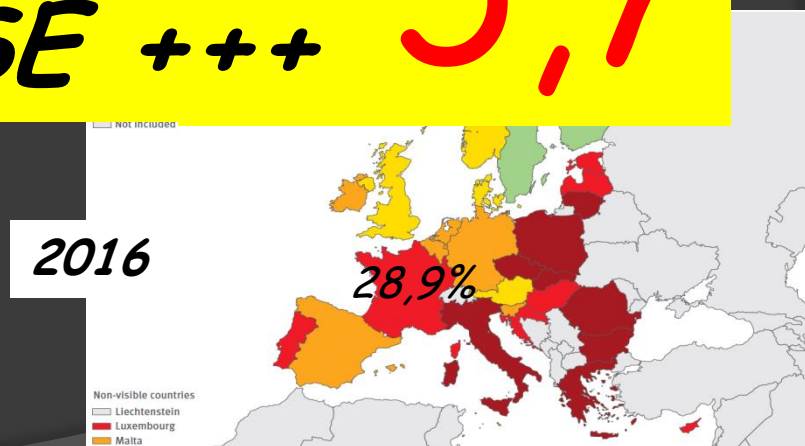
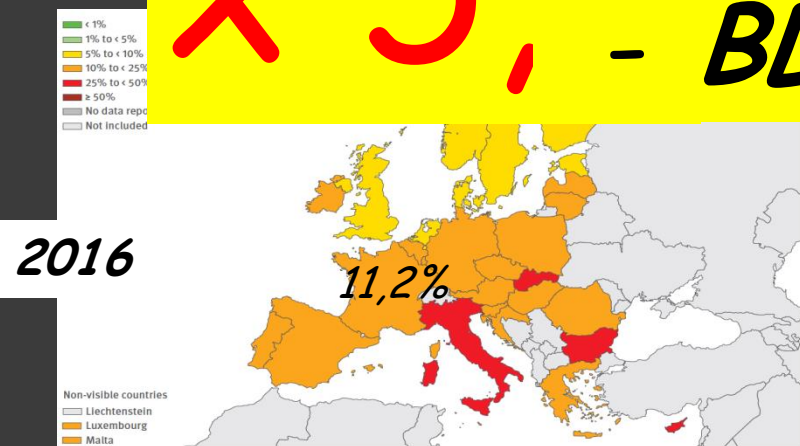
# Evolution de la résistance aux C<sub>3</sub>G

*E. coli*

*K. pneumoniae*



**× 5,7** Explications : **5,7**  
**- BLSE +++**



# Evolution d'*E. coli* C<sub>3</sub>G-R en France

## EN VILLE

Résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération chez *Escherichia coli*



2008 : 1,3 %    2016 : 4,2 %

Source : Réseau Oscar via Onerba / Santé publique France<sup>7</sup>

## EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

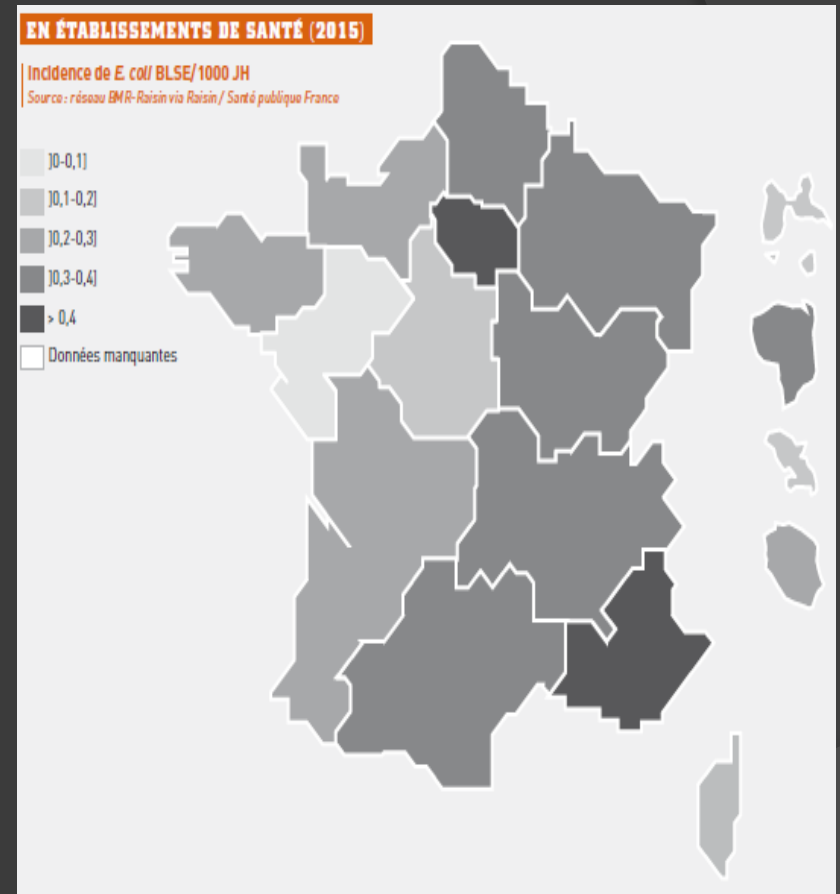
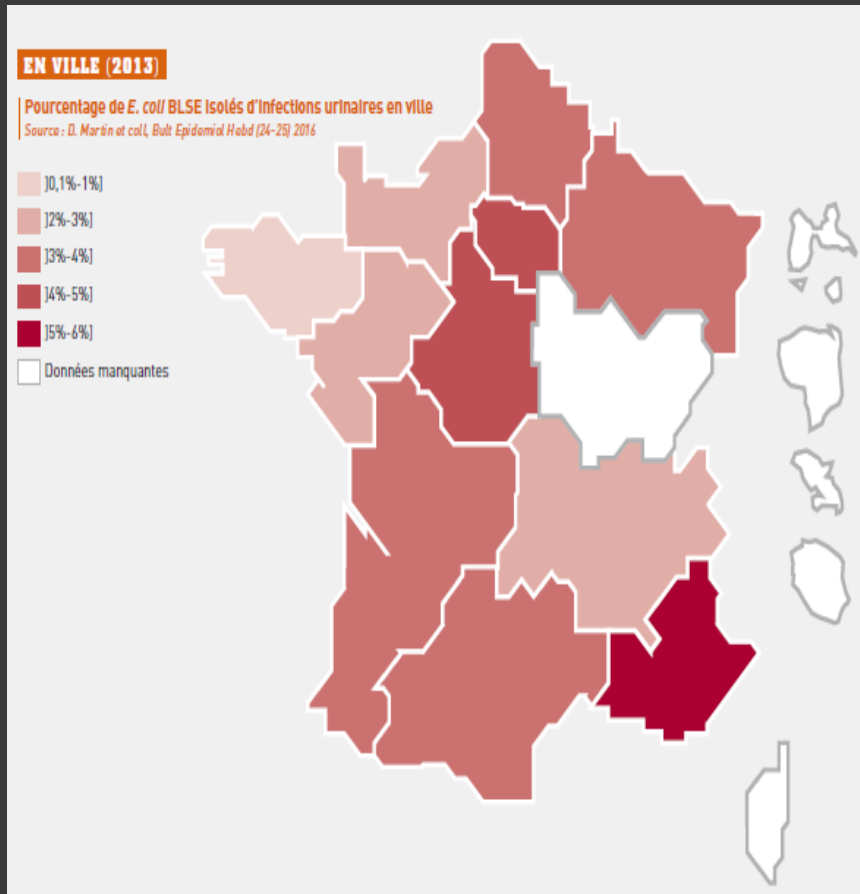
Résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération chez *Escherichia coli*



2006 : 2 %    2016 : 11,2 %

Source : EARS-Net France via Onerba / Santé publique France<sup>4</sup>

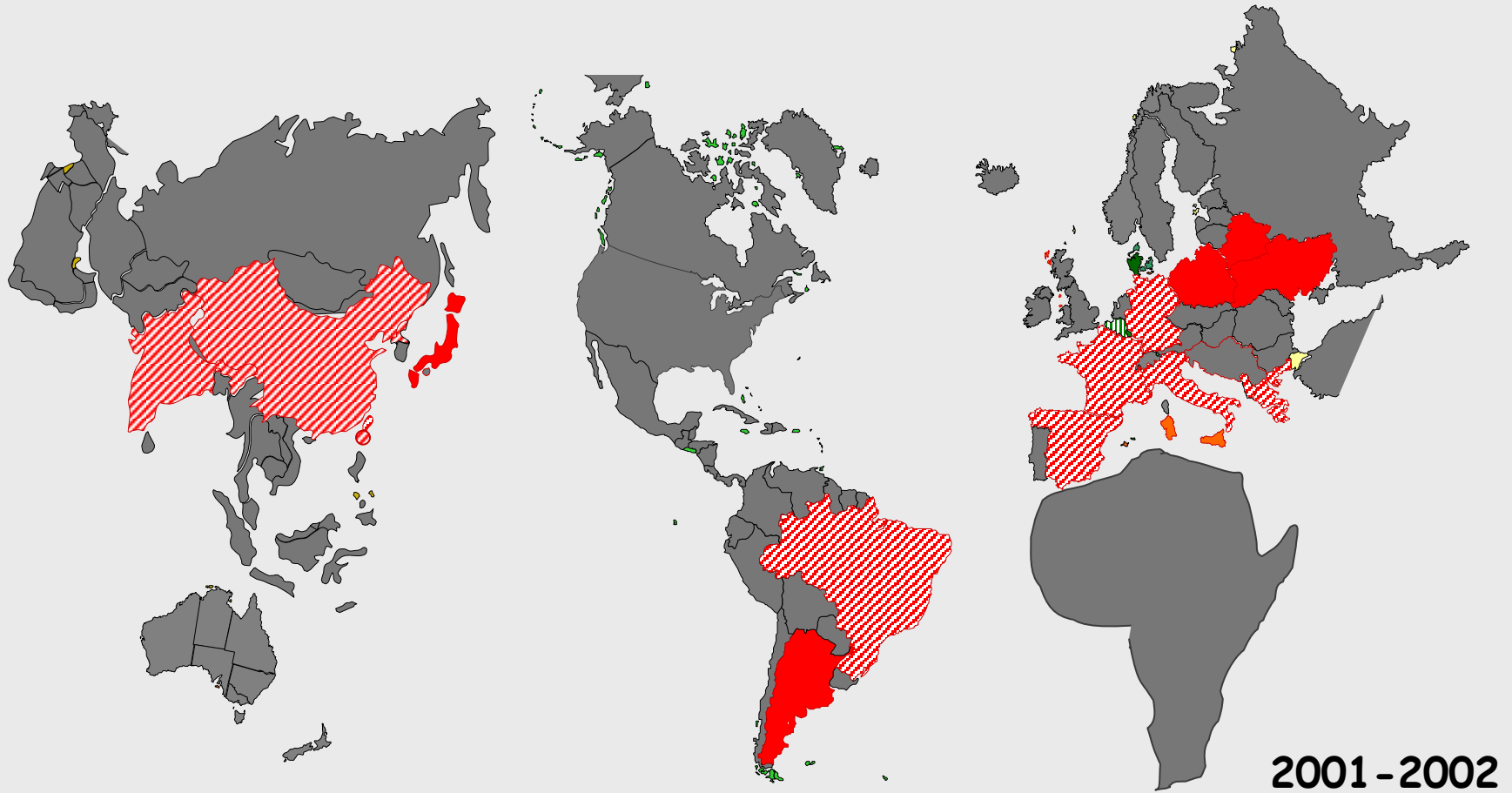
# Prévalence d'*E. coli* BLSE en France



→ Disparité importante entre régions

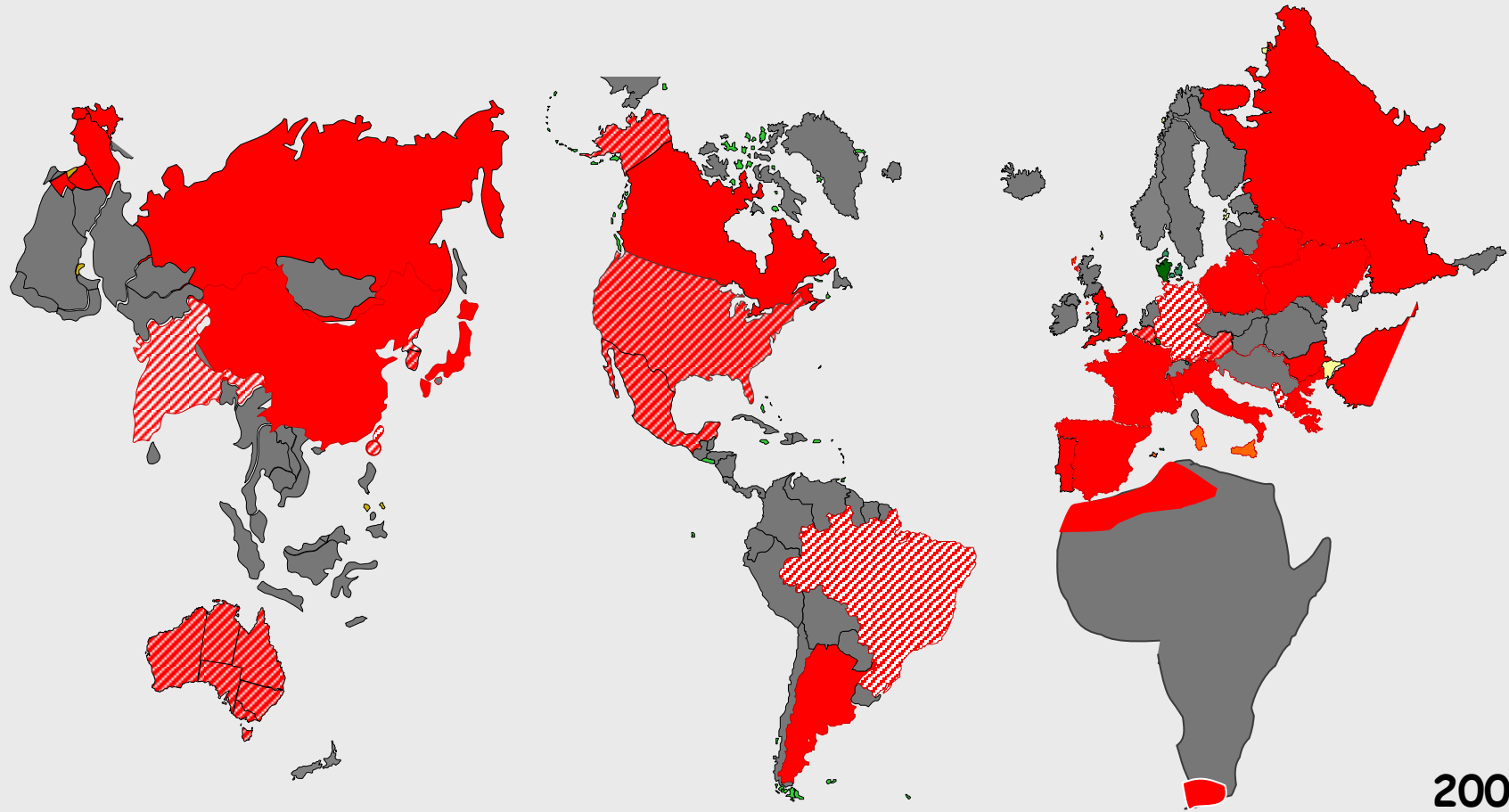
# Diffusion des CTX-M

---



Endemic    Outbreak

# Diffusion des CTX-M



2007

Endemic    Outbreak

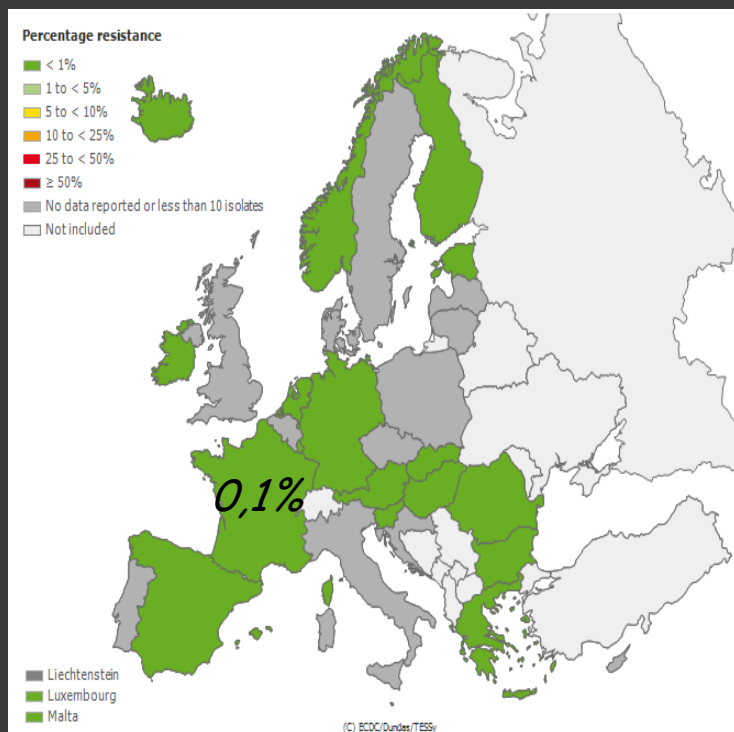
# Diffusion des CTX-M

---

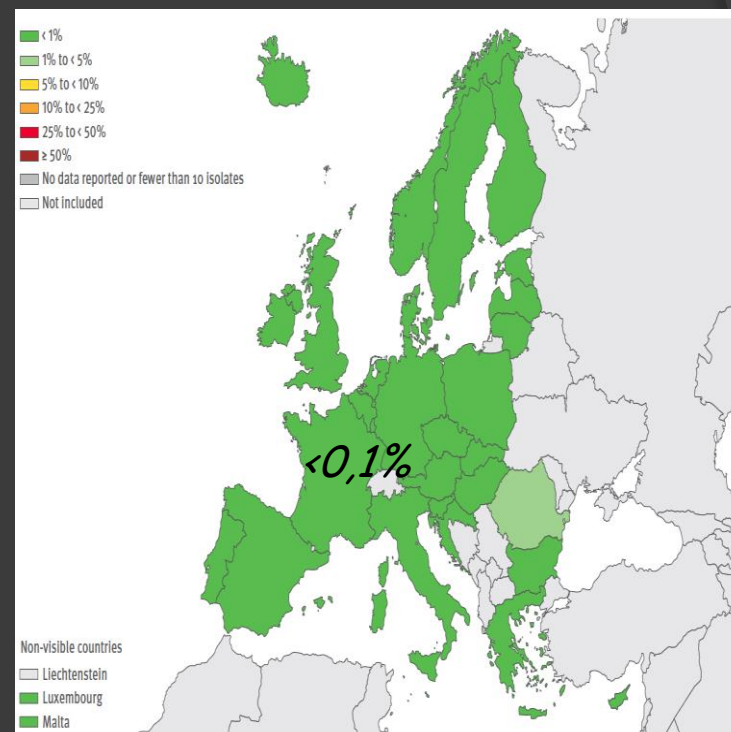


# Résistance aux carbapénèmes

## *E. coli*



2002

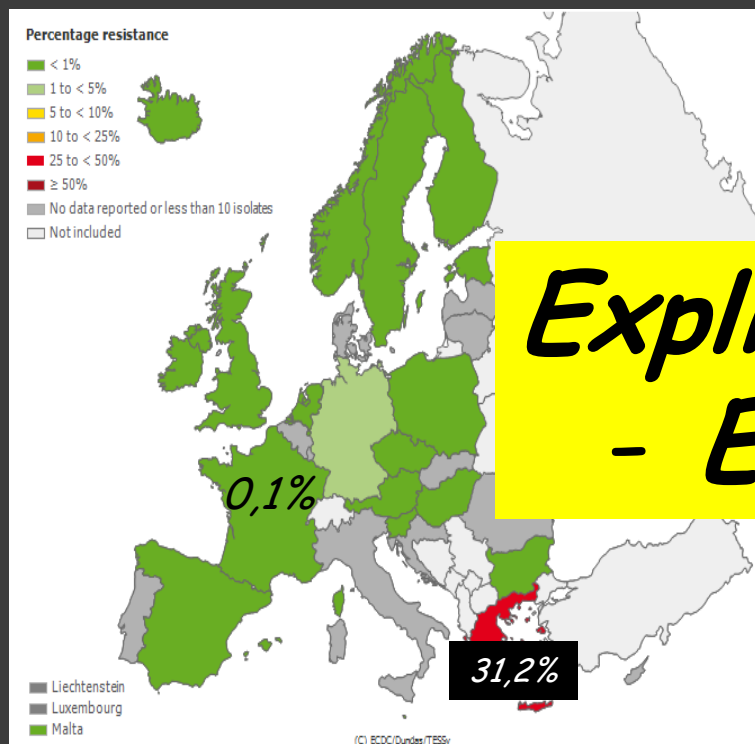


2016

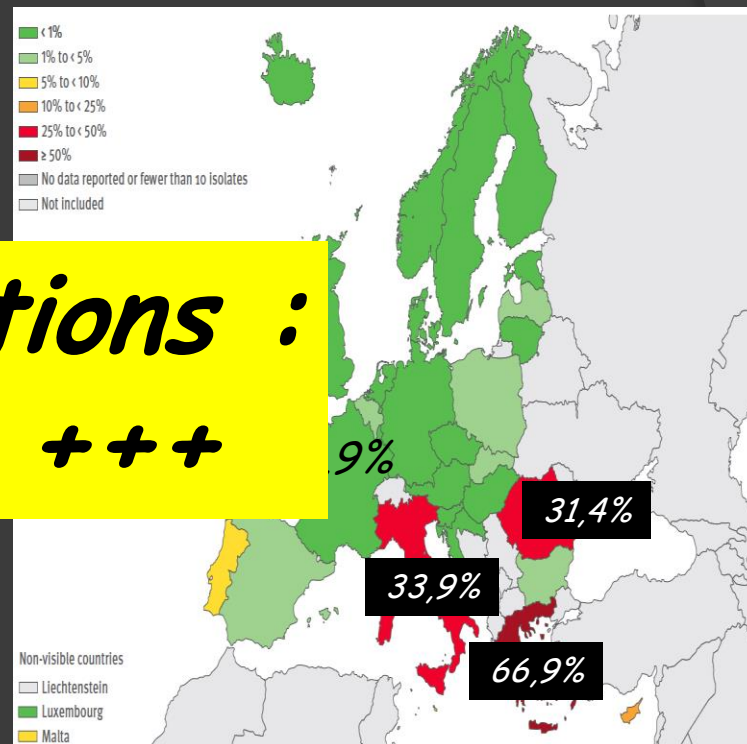


# Résistance aux carbapénèmes

## *K. pneumoniae*



2005



2016

**Explications :**  
**- EPC +++**

# Types de carbapénémases

ENZYME	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	$\beta$ -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
Classe de Ambler					
<b>A</b>	Pénicillinases : <b>KPC</b> , IMI, GES ...				
<b>B</b>	Métallo- $\beta$ -lactamases : VIM, IMP, <b>NDM-1</b> , AIM-1, GIM-1, KHM-1				
<b>D</b>	Oxacillinases : <b>OXA-48</b> , OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232 ...				

# KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2001, p. 1151-1161  
0066-4804/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001  
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 45, No. 4

## Novel Carbapenem-Hydrolyzing $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*

HESNA YIGIT,<sup>1</sup> ANNE MARIE QUEENAN,<sup>2</sup> GREGORY J. ANDERSON,<sup>1</sup>  
ANTONIO DOMENECH-SANCHEZ,<sup>3</sup> JAMES W. BIDDLE,<sup>1</sup> CHRISTINE D. STEWARD,<sup>1</sup>  
SEBASTIAN ALBERTI,<sup>4</sup> KAREN BUSH,<sup>2</sup> AND FRED C. TENOVER<sup>1\*</sup>

*Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333<sup>1</sup>; The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey 08869<sup>2</sup>; and Unidad de Investigacion, Hospital Son Dureta, Andrea Doria, Palma de Mallorca, 07014,<sup>4</sup> and Área de Microbiología, Universidad de las Islas Baleares, Crta. Valldemosa, Palma de Mallorca, 07071,<sup>3</sup> Spain*

2001



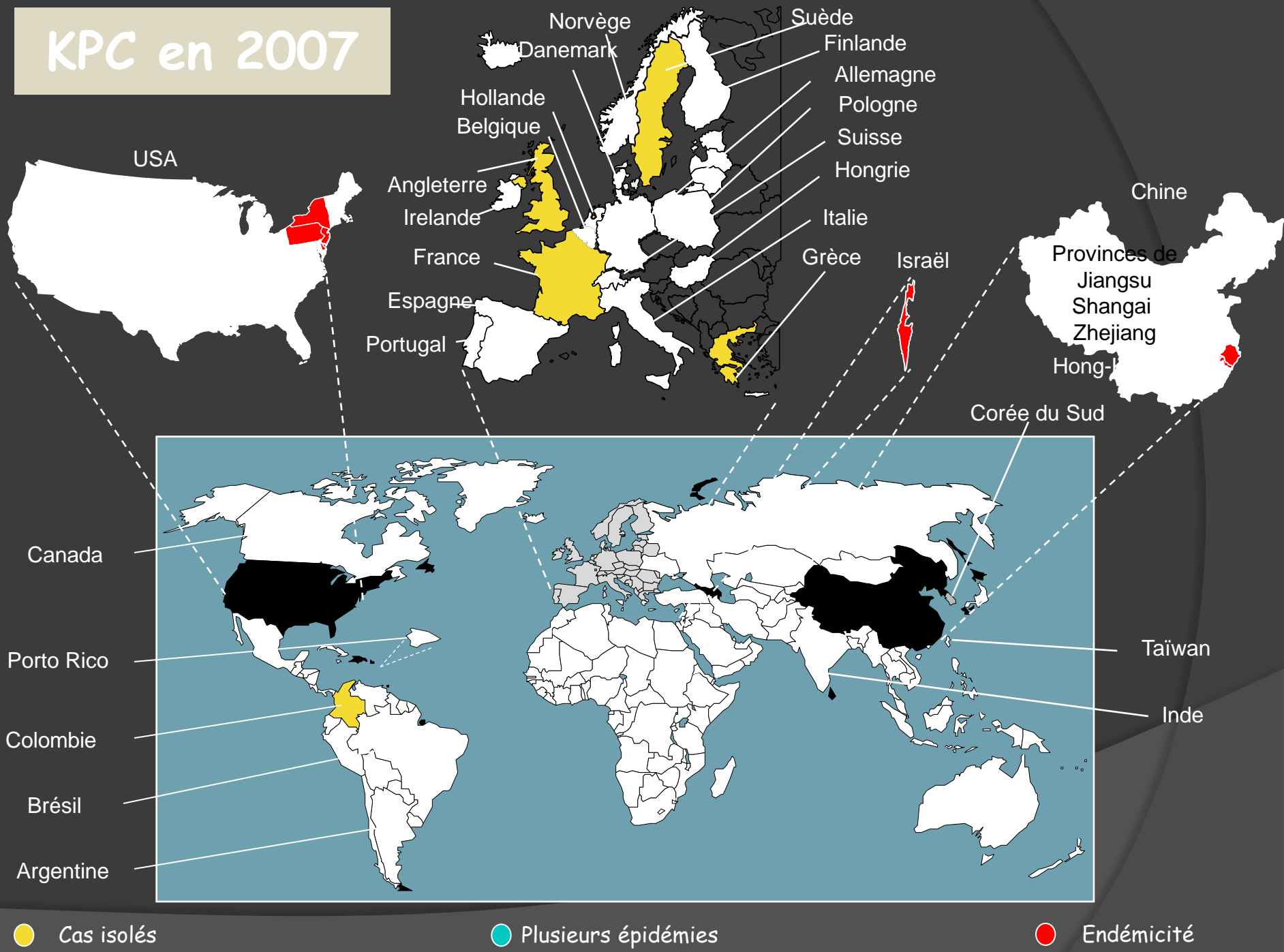
### ORIGINAL INVESTIGATION

## Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City

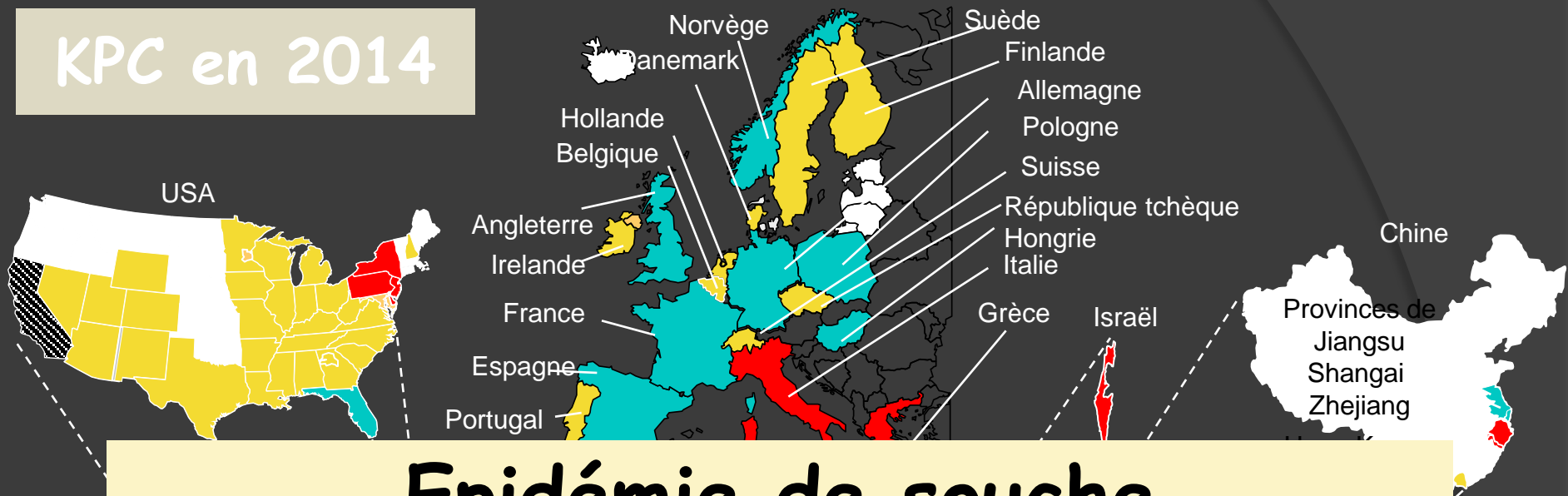
### *A New Threat to Our Antibiotic Armamentarium*

Simona Bratu, MD; David Landman, MD; Robin Haag, RN; Rose Recco, MD;  
Antonella Eramo, RN; Maqsood Alam, MD; John Quale, MD

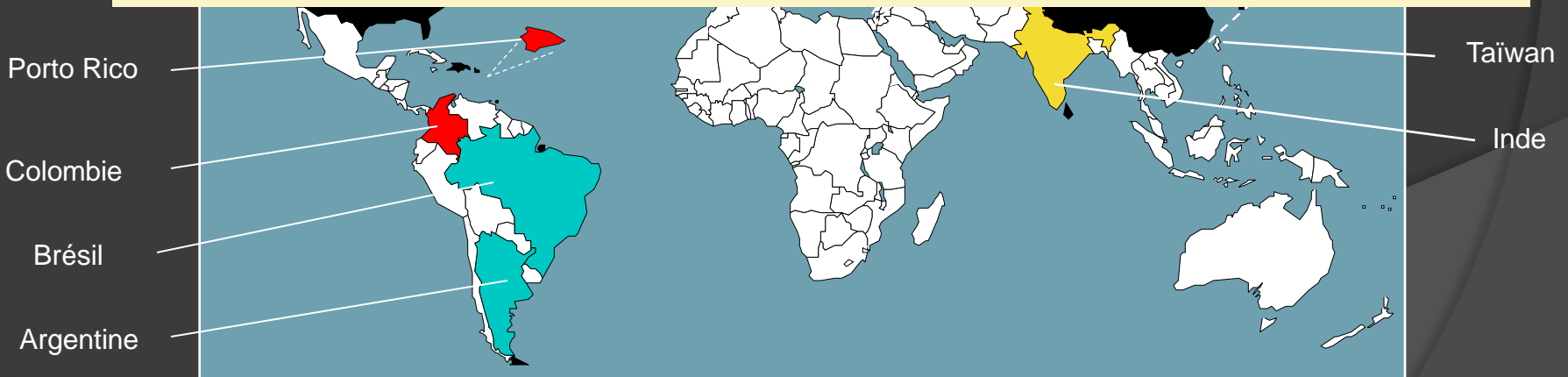
# KPC en 2007



# KPC en 2014



**Epidémie de souche**  
Diffusion mondiale d'un clone  
unique de *K. pneumoniae* ST258



● Cas isolés

● Plusieurs épidémies

● Endémicité

# NDM : New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase



2009

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2009, p. 5046–5054

0066-4804/09/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00774-09

Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 12

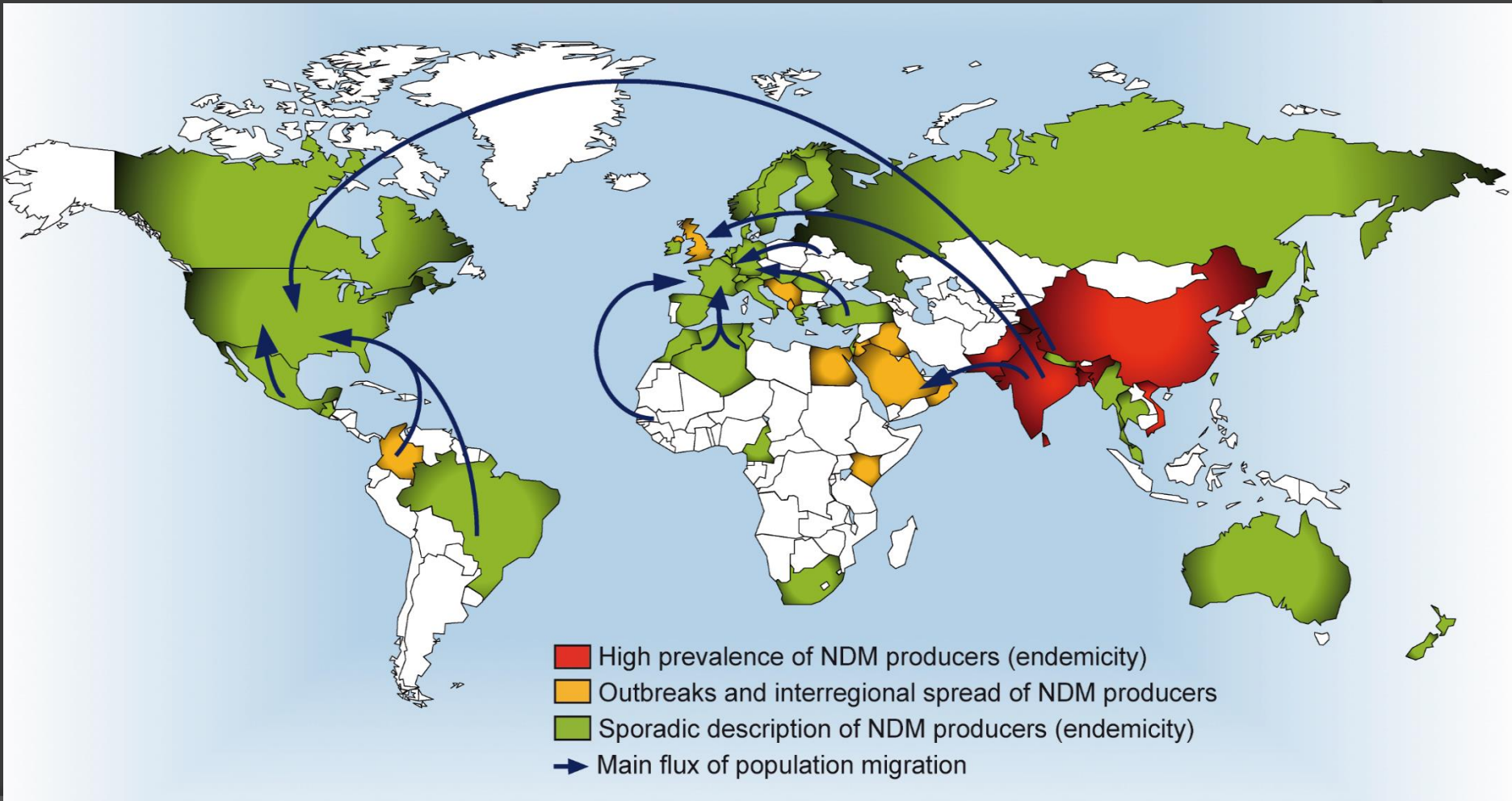
Characterization of a New Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene, *bla*<sub>NDM-1</sub>, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India<sup>∇</sup>

Dongeun Yong,<sup>1,2</sup> Mark A. Toleman,<sup>2</sup> Christian G. Giske,<sup>3</sup> Hyun S. Cho,<sup>4</sup> Kristina Sundman,<sup>5</sup> Kyungwon Lee,<sup>1</sup> and Timothy R. Walsh<sup>2,4</sup>

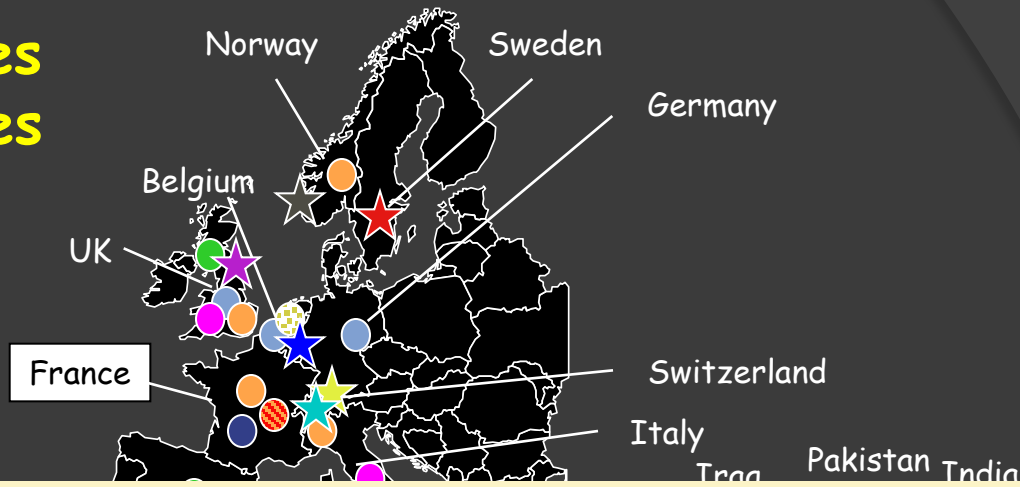
**Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study**

*Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore, Mark A Toleman*

# Dissémination de NDM depuis le sous-continent indien



# Diversité clonale des souches productrices de NDM



**Epidémie de gène**  
Diffusion mondiale de souches diverses possédant des plasmides variés

Canada  
USA



*E. coli*

*K. pneumoniae*

- ST10
- ST101
- ST156
- ST410
- ST782
- ST90
- ST131
- ST405
- ST648

- ST11
- ST15
- ST147
- ST14
- ST25
- ST340



# OXA-48 et OXA-48-like (OXA-162 / OXA-181 / OXA-204 / OXA-232 / OXA-244 / OXA-245)

1<sup>ère</sup> description en 2004



Turquie

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2004, p. 15–22  
0066-4804/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.48.1.15–22.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 48, No. 1

## Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*

Laurent Poirel,<sup>1</sup> Claire Héritier,<sup>1</sup> Venus Tolün,<sup>2</sup> and Patrice Nordmann<sup>1\*</sup>

Endémique en Turquie et des les pays du Maghreb

Anaïs Potron  
Laurent Poirel  
Florence Bussy  
Patrice Nordmann\*

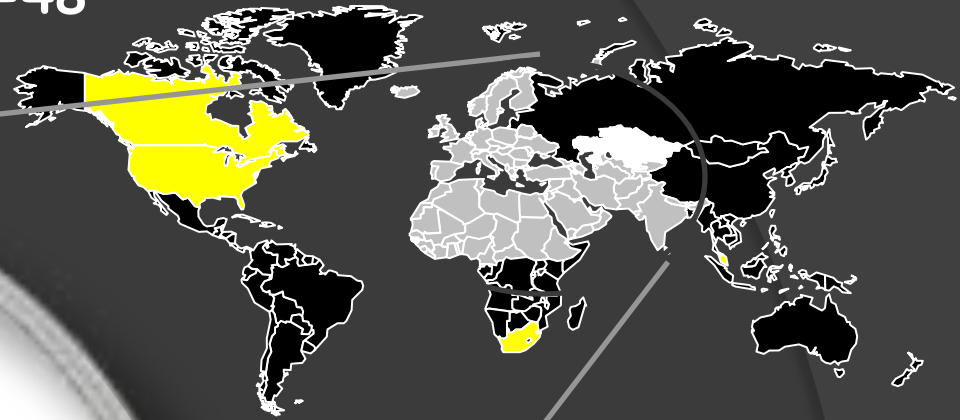
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2011, p. 5413–5414  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.05120-11  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 11

## Letter to the Editor

Occurrence of the Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase Gene *bla*<sub>OXA-48</sub> in the Environment in Morocco<sup>∇</sup>

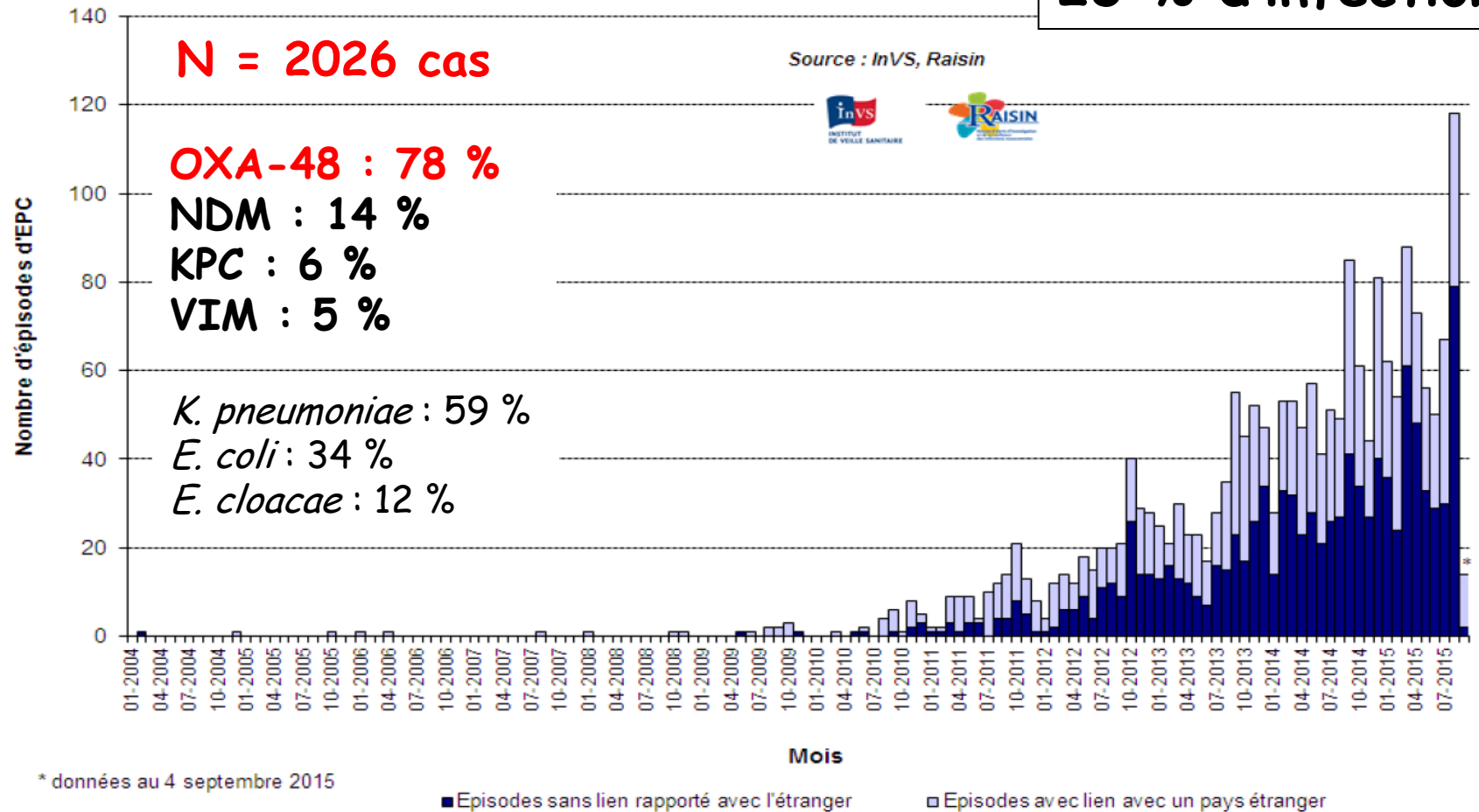
Dissémination européenne de OXA-48  
depuis les pays du Maghreb



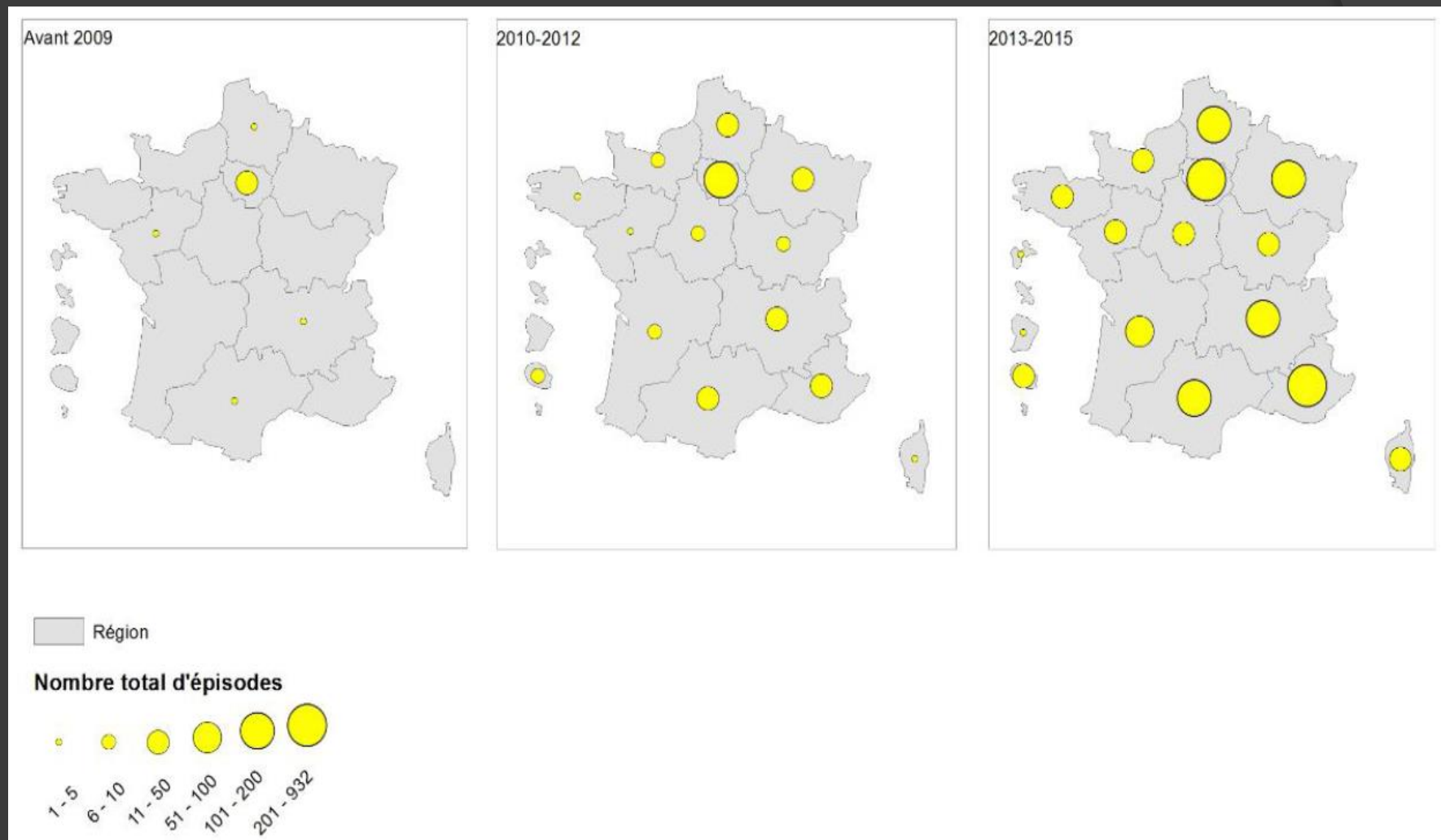
**Epidémie de plasmide**  
Diffusion chez de souches  
d'entérobactéries diverses d'un  
même plasmide hyper-conjugatif

# Episodes à EPC en France

23 % d'infections



# Répartition des EPC en France



# Bactéries et mécanismes de résistance

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

\* 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



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



# Episodes liés à un pays étranger (48%)

Pays	Mécanismes de résistance (carbapénèmases)					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

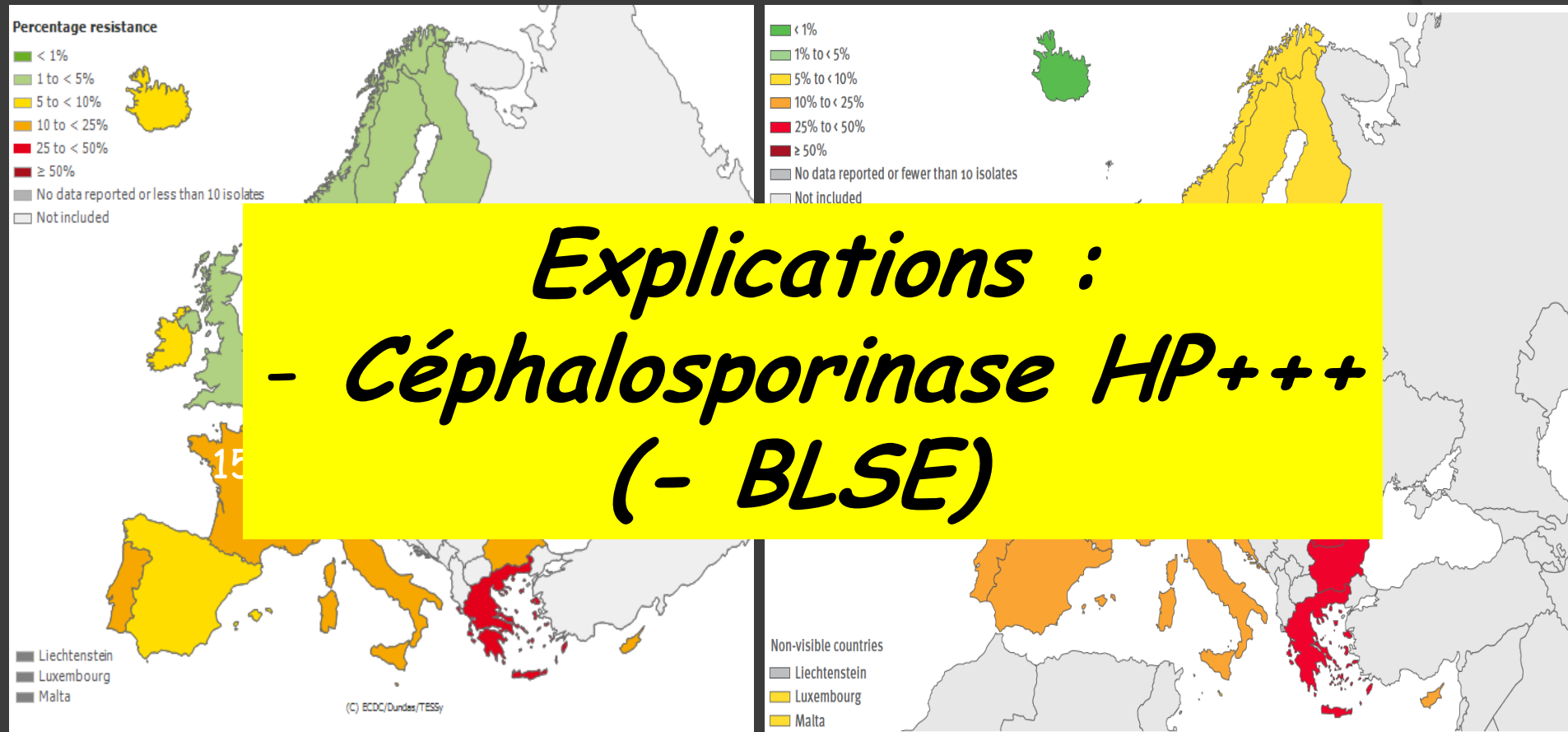
\* Nombre total d'épisodes pour lesquels le pays a été cité.

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

# Résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa*

2010

2016



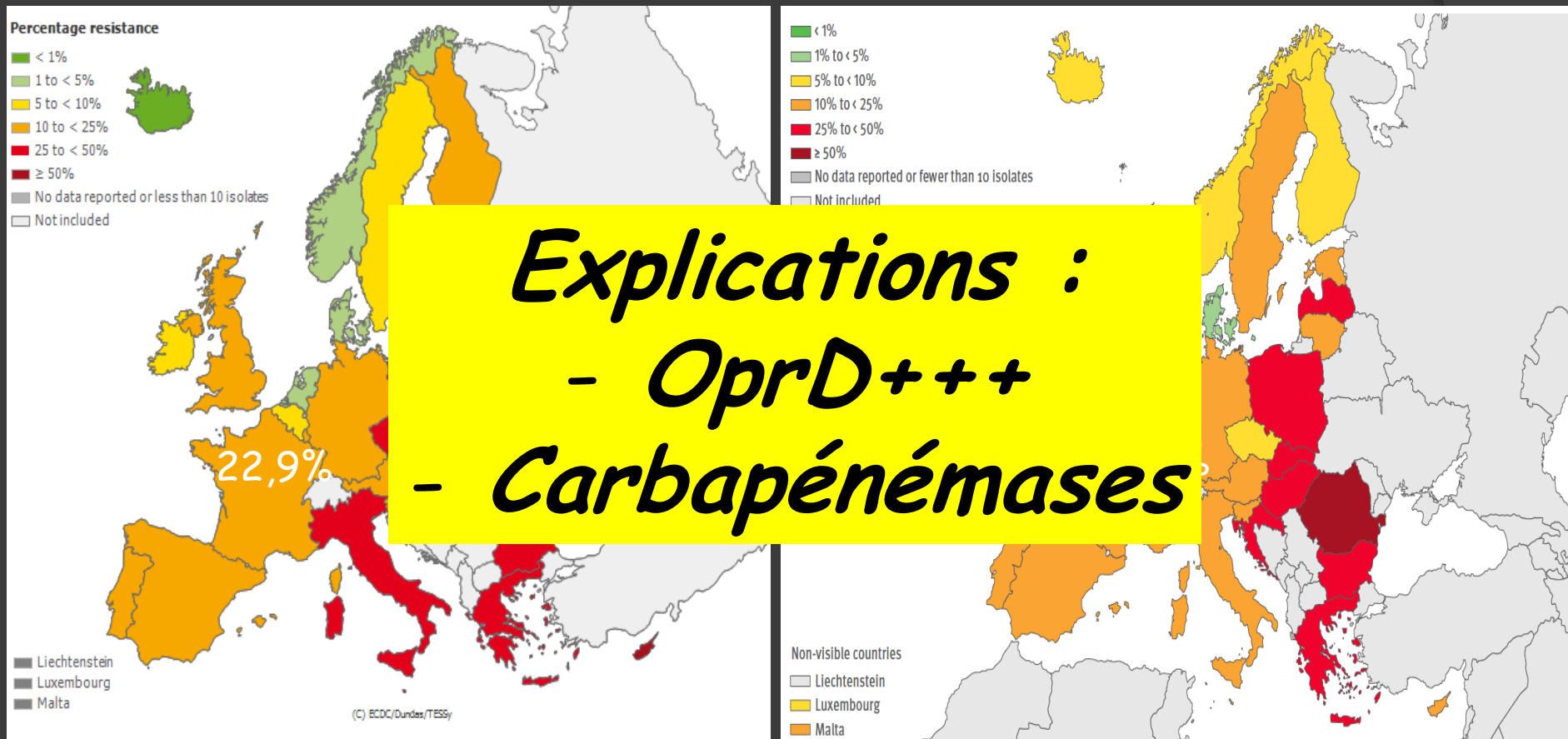
**Explications :**  
**- Céphalosporinase HP+++**  
**(- BLSE)**

NB : R à pip-tazo = 17,4 %

# Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*

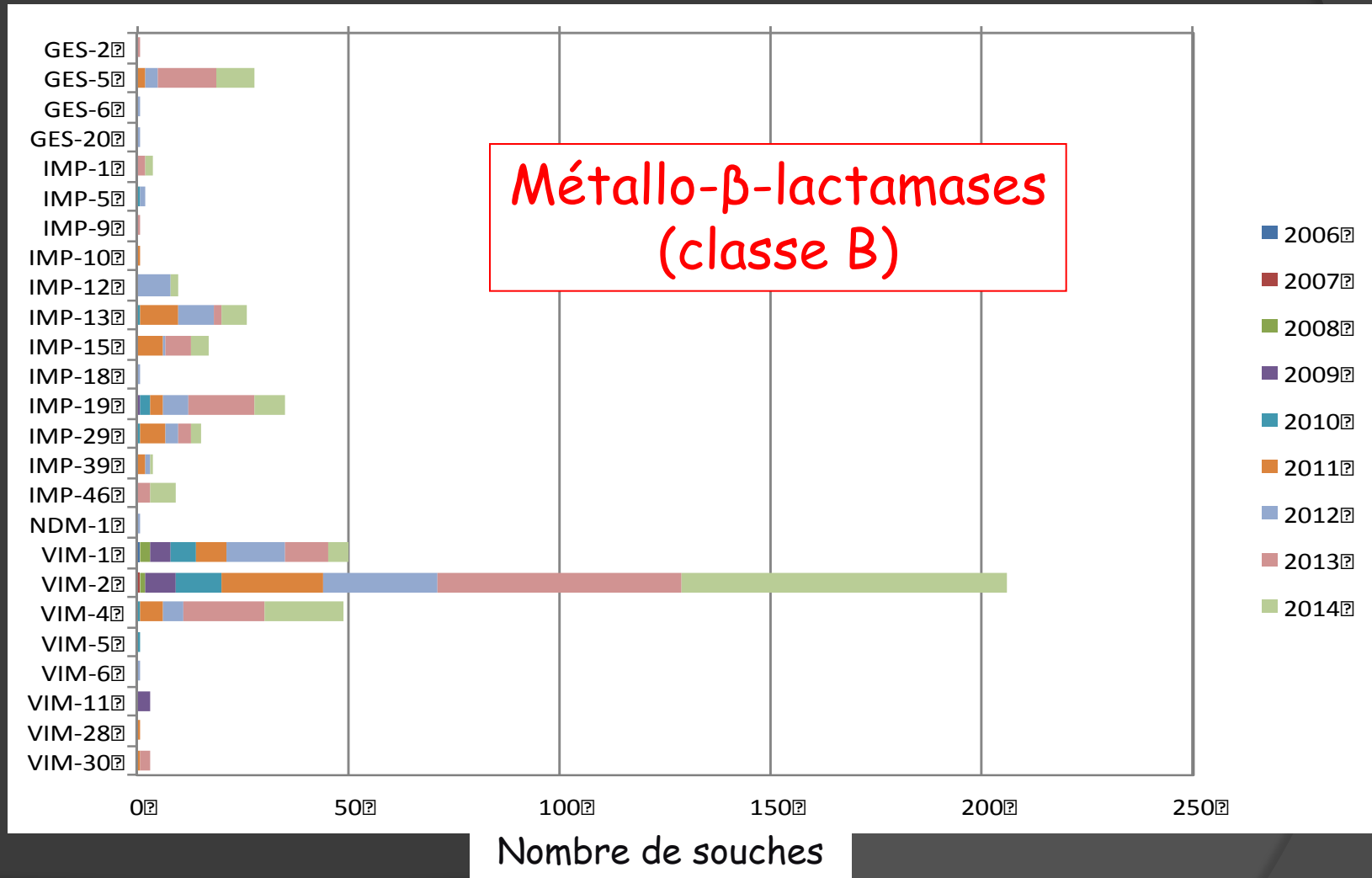
2010

2016

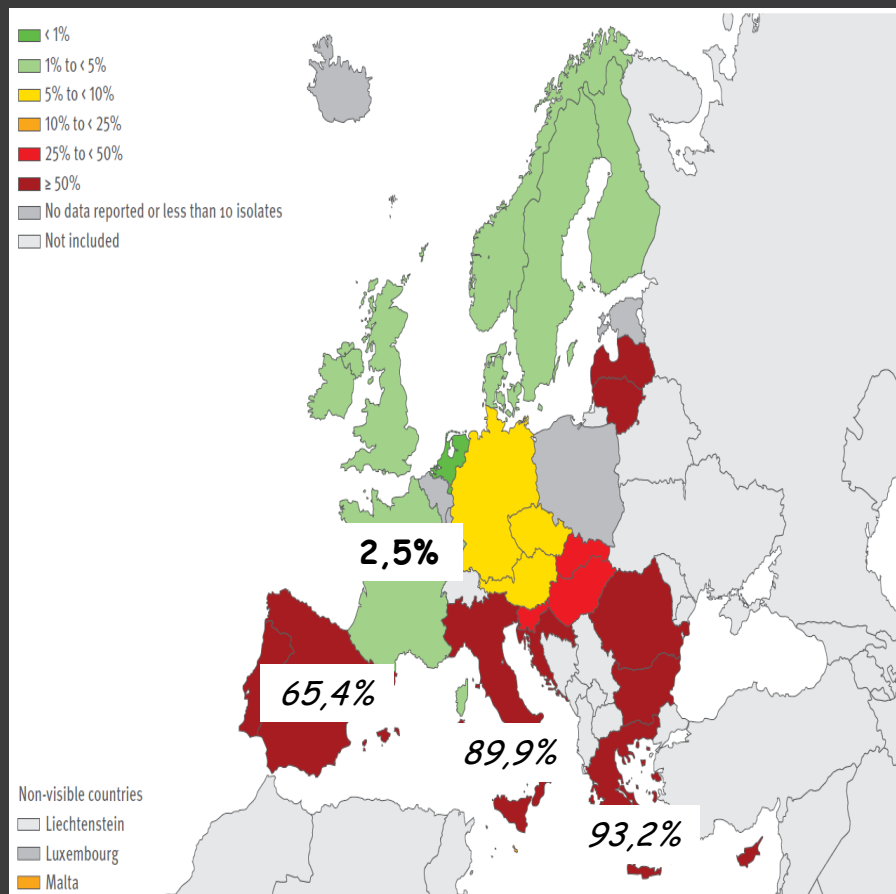




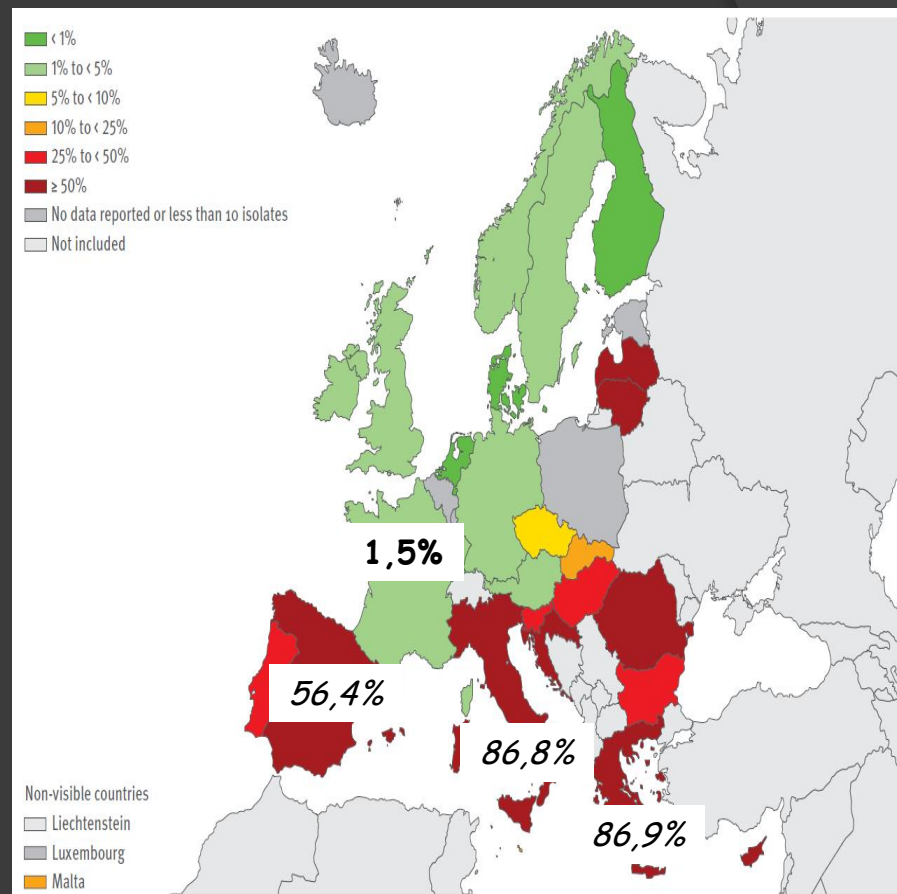
# Carbapénémases chez *P. aeruginosa*



# Résistance chez *A. baumannii* (2014)

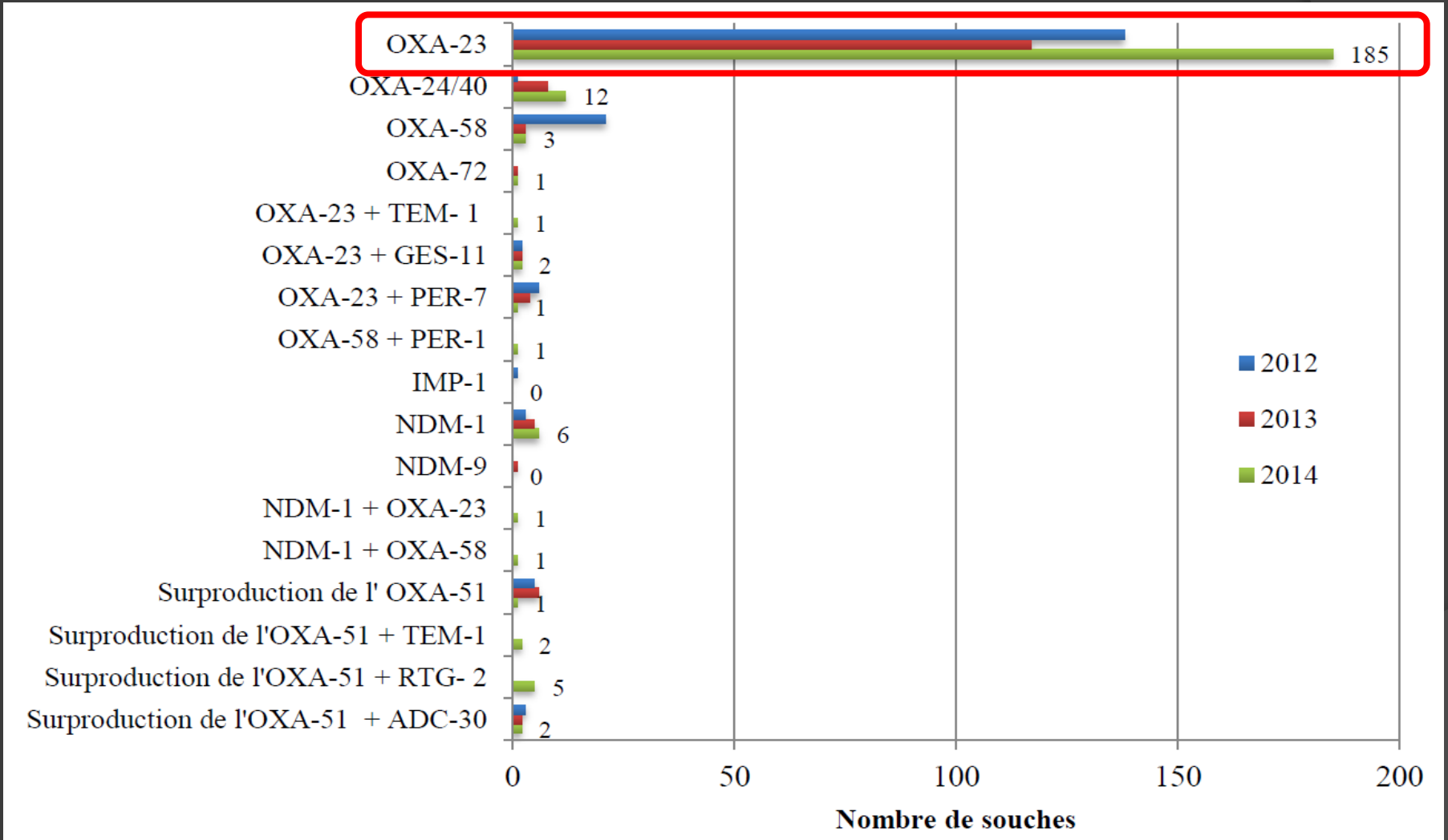


Résistance aux carbapénèmes  
(**ABRI**)



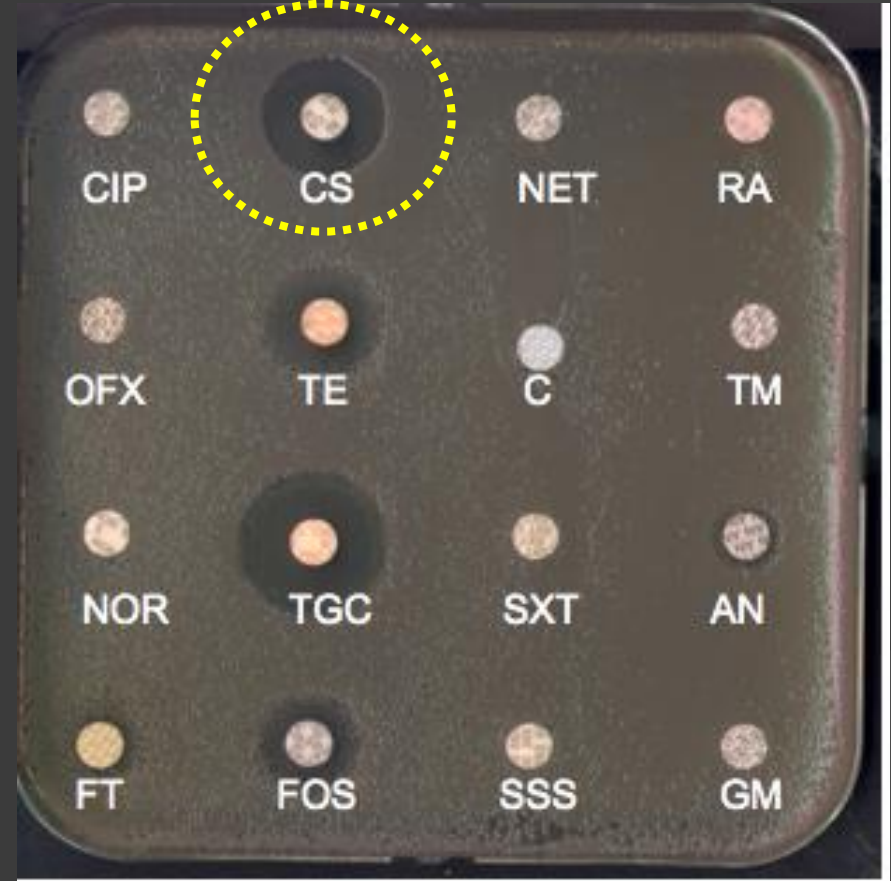
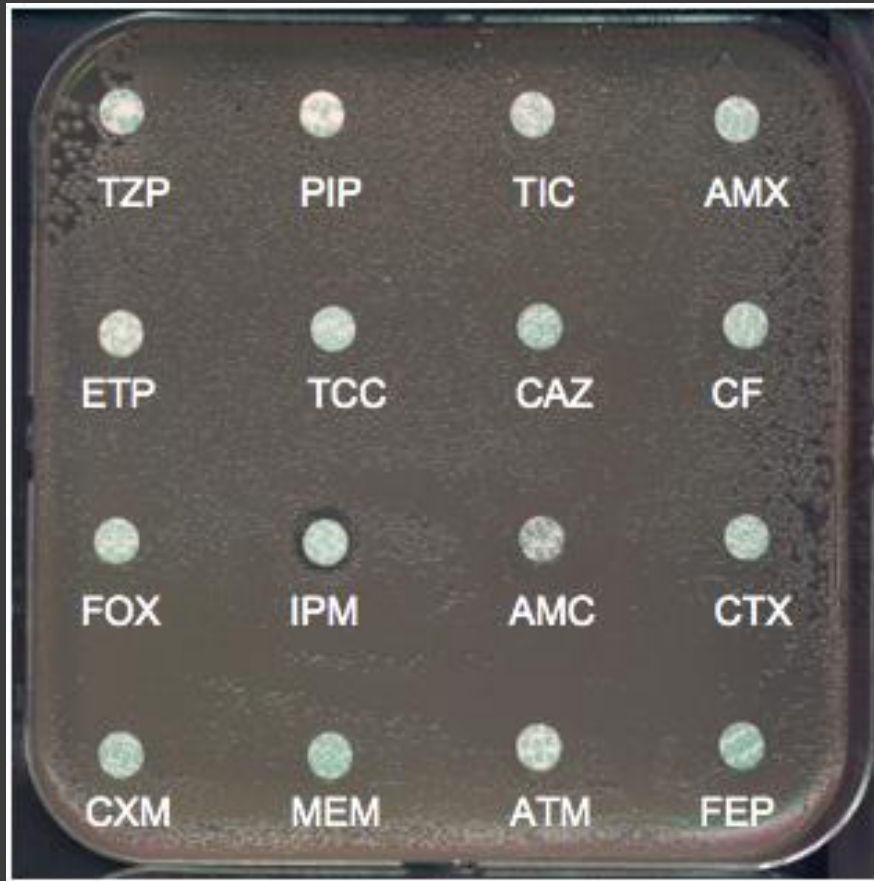
Résistance aux aminosides,  
fluoroquinolones et carbapénèmes

# ABRI en France (2014)



# Vers la pan-résistance...

Dernier ATB actif = Colistine



*K. pneumoniae* NDM-1

# Résistance plasmidique à la colistine (1)

- Décrite en Chine (porc) : gène *mcr-1*

	Origin	Polymyxin E (colistin)	Polymyxin B
<i>Escherichia coli</i> SHP45 ( <i>mcr-1</i> )	Pig	8.0	4.0
<i>E coli</i> C600	..	0.5	0.5
<i>E coli</i> C600+ pHNSHP45 <i>mcr-1</i> )	Transconjugant	8.0	4.0

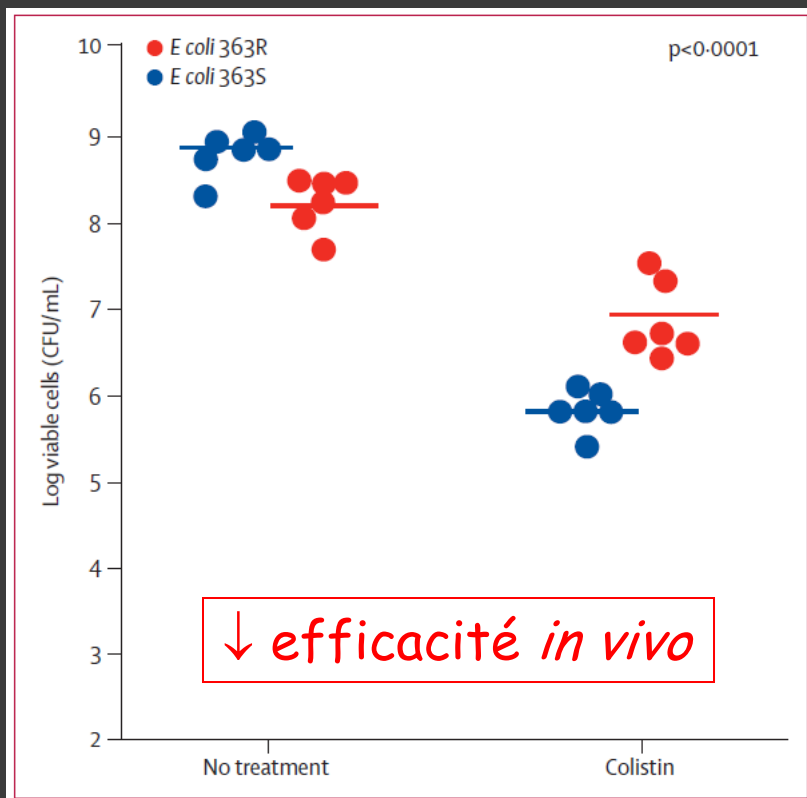
**CMI x 8-16**

- Transférable par transformation chez des souches cliniques d'*E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*
- Protéine MCR-1 = phosphoéthanolamine transférase (modification du lipide A)

# Résistance plasmidique à la colistine (2)

## Modèle d'infection de cuisse chez la souris

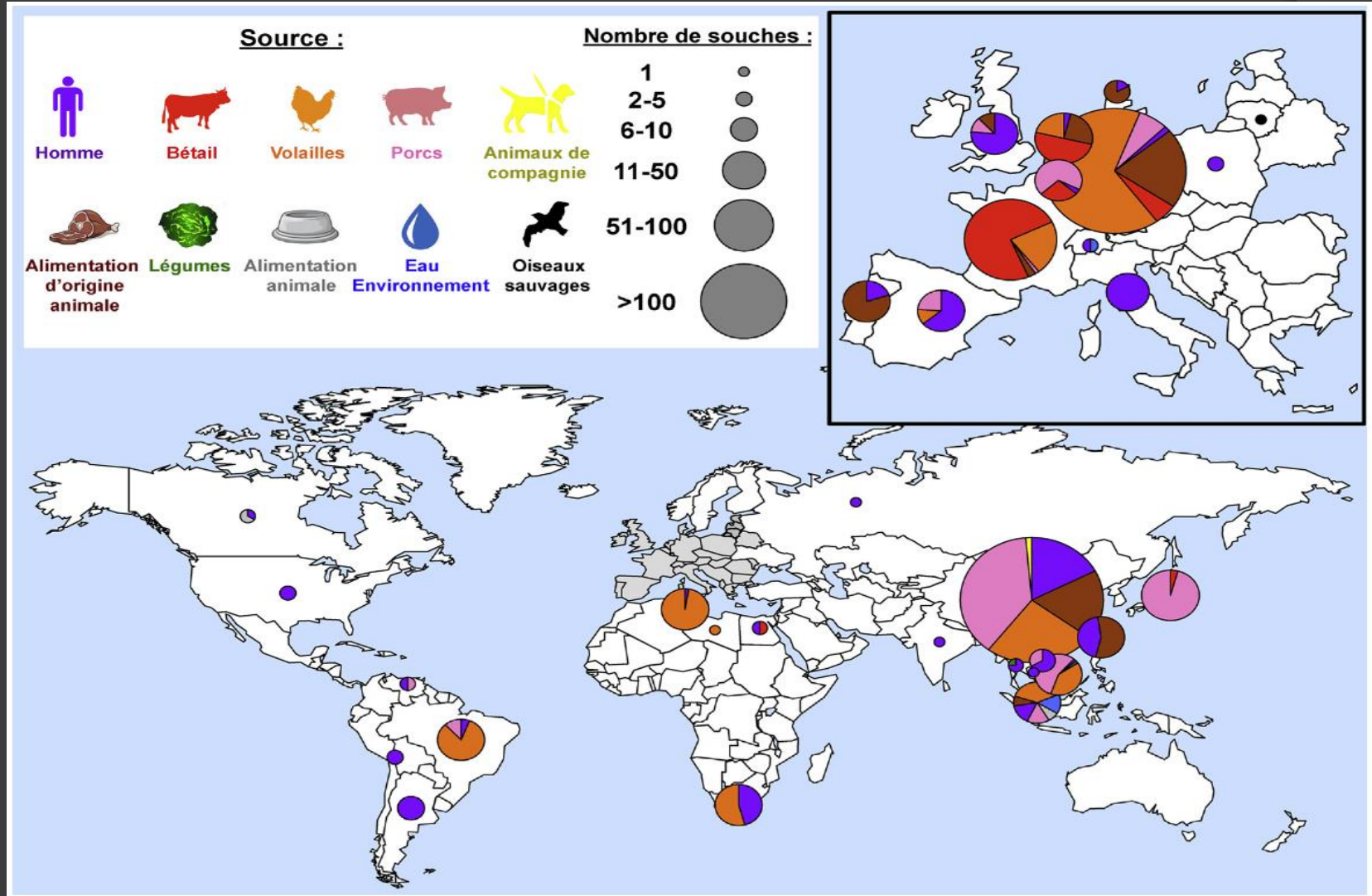
## Prévalence chez l'animal et l'homme (Chine)



	Year	Positive isolates (%) / number of isolates
<i>Escherichia coli</i>		
Pigs at slaughter	All	166 (20.6%) / 804
Pigs at slaughter	2012	31 (14.4%) / 216
Pigs at slaughter	2013	68 (25.4%) / 268
Pigs at slaughter	2014	67 (20.9%) / 320
Retail meat	All	78 (14.9%) / 523
Chicken	2011	10 (4.9%) / 206
Pork	2011	3 (6.3%) / 48
Chicken	2013	4 (25.0%) / 16
Pork	2013	11 (22.9%) / 48
Chicken	2014	21 (28.0%) / 75
Pork	2014	29 (22.3%) / 130
Inpatient	2014	13 (1.4%) / 902
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Inpatient	2014	3 (0.7%) / 420

1,2%

# Résistance plasmidique à la colistine (3)



# Conclusion

---



- PSDP : OK
- SARM : OK (sauf E-U)
- ERV : OK (à surveiller !)
- Pyo : Situation stable



- Emergence des ERL
- E-BLSE toujours en augmentation
- EPC en émergence
- ABRI
- R colistine (MCR)