

Risques émergents des bactéries hautement résistantes



M. Wolff

Réanimation, Hôpital Ste Anne Paris

AER novembre 2018

Liens d'intérêt

Type de lien	Compagnies
Expertises ponctuelles	Menarini
Orateur réunion scientifique	Gilead, MSD, Pfizer
« Boards scientifiques »	MSD, Sanofi
« Chairman » DMC	MedImmune (AstraZeneca), INOTREM

Definitions de la Résistance

- **“Multidrug Resistant” (MDR):**

Résistance à ≥ 1 molécule parmi ≥ 3 familles

- **“Extensively Drug Resistant” (XDR):**

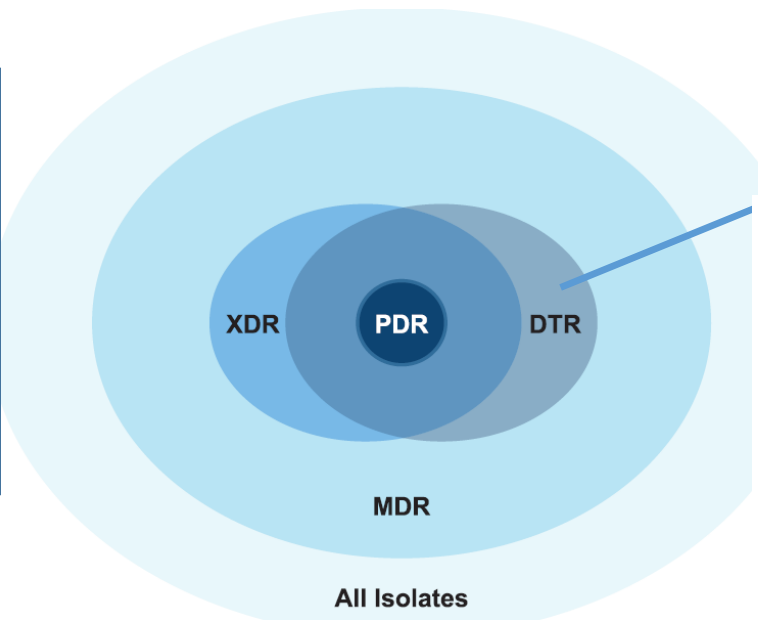
Résistance à toutes les classes d'antibiotiques sauf 1 or 2

- **“Pandrug Resistant” (PDR):**

Toutes les classes d'antibiotiques

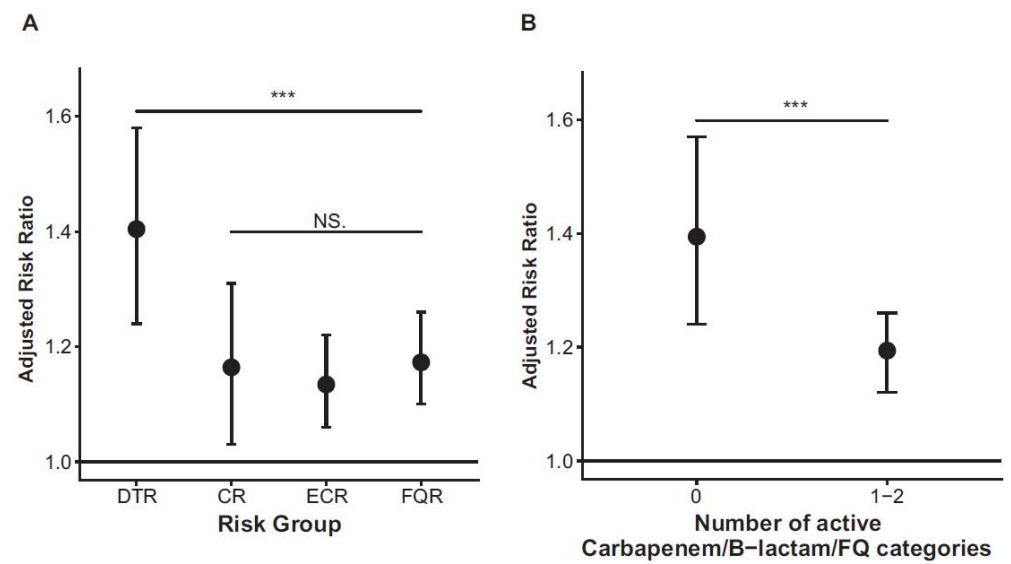
Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents

P. aeruginosa
Entérobactéries
A. baumannii



Résistance aux antibiotiques de 1^{ère} ligne: β -lactamines et fluoroquinolones

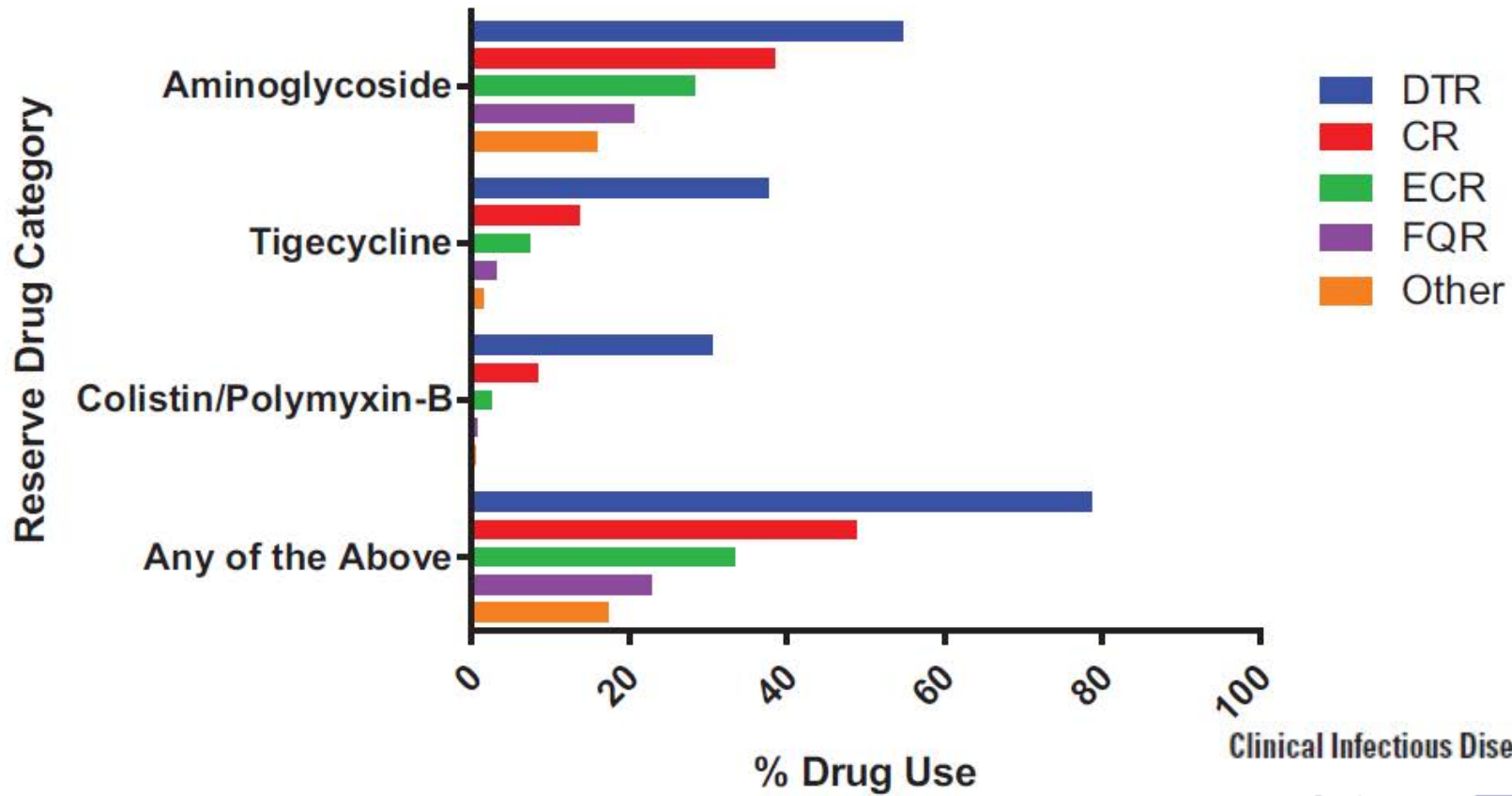
Risque de mortalité



Kadri SS *et al.*

A

Proportion of Episodes with Any Reserve Agent Treatment

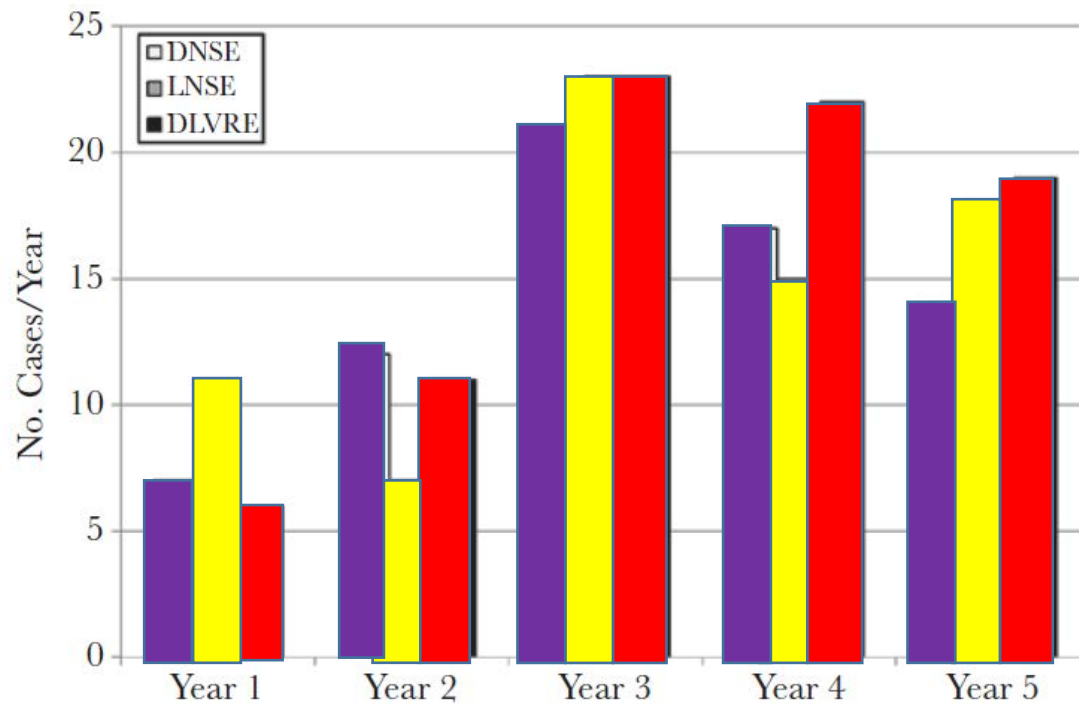


Clinical Infectious Diseases® 2018;XX(X):1-12

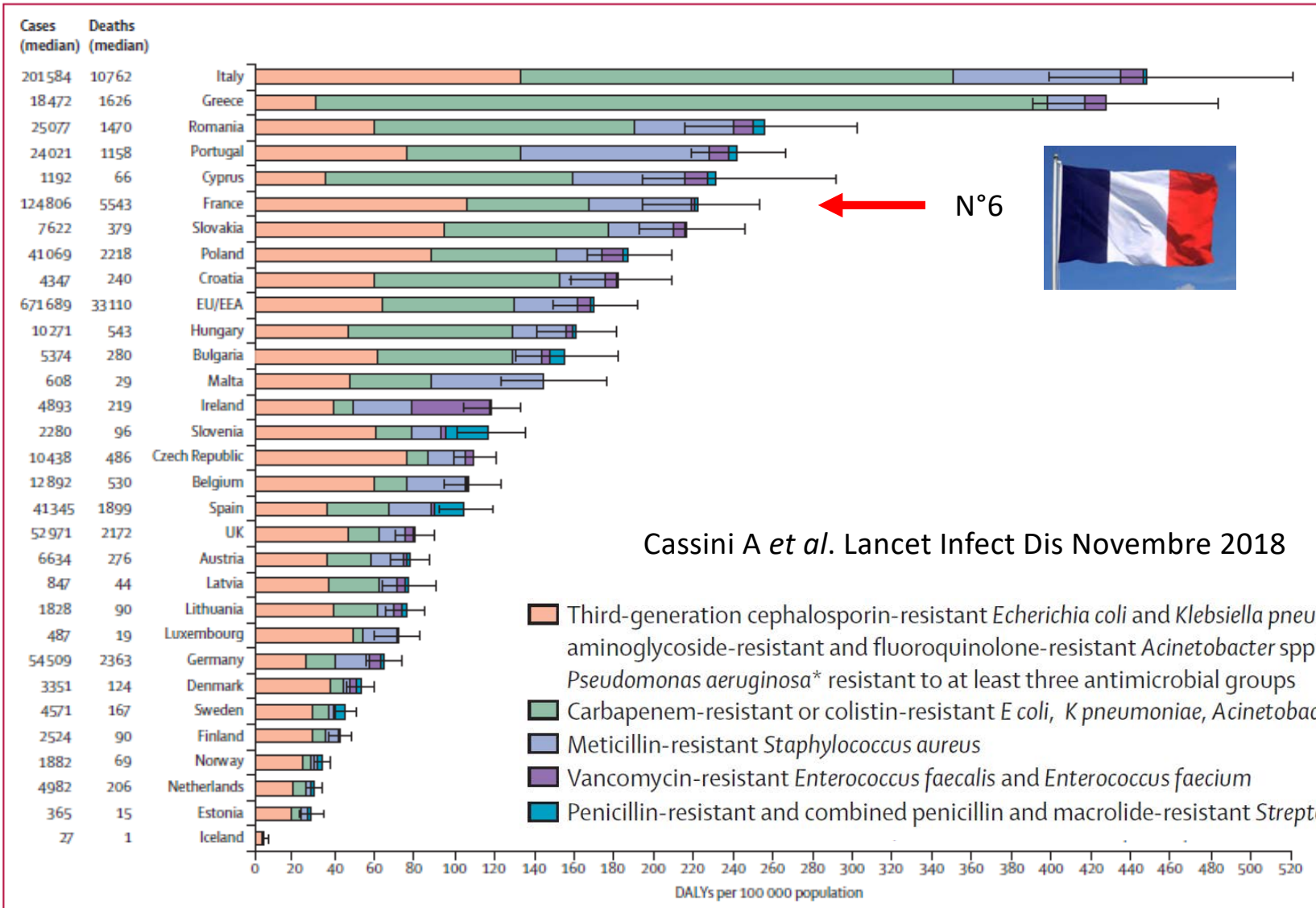
Kadri SS *et al.*

Risk Factors and Outcomes Associated With Acquisition of Daptomycin and Linezolid–Nonsusceptible Vancomycin-Resistant Enterococcus

Matthew H. Greene,¹ Bryan D. Harris,¹ Whitney J. Nesbitt,¹ Marley L. Watson,² Patty W. Wright,¹ Thomas R. Talbot,¹ and George E. Nelson¹



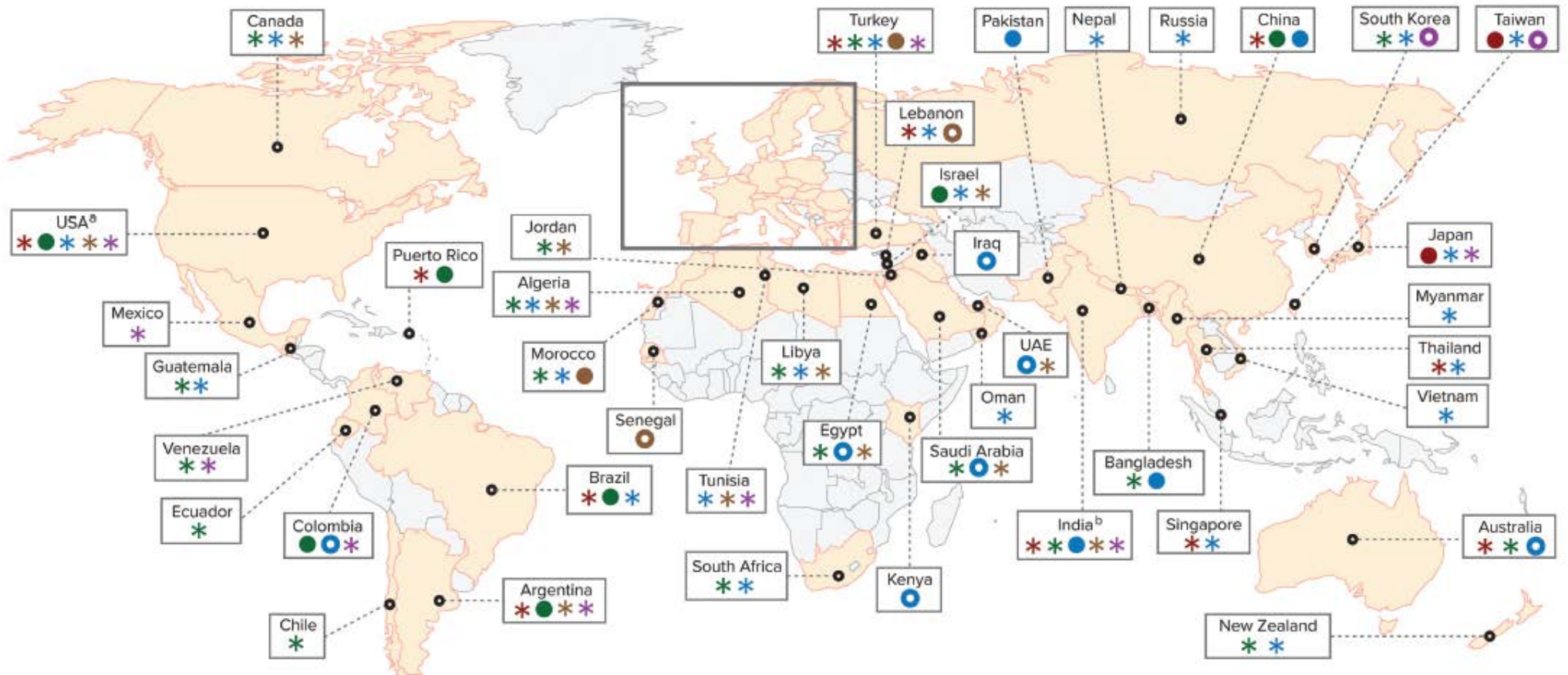
- ERV Daptomycine Non S
- ERV Linézolide Non S
- ERV Daptomycine et Linézolide Non S



Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Table 1. Mechanisms underlying resistance to beta-lactam antibiotics in Enterobacteriaceae

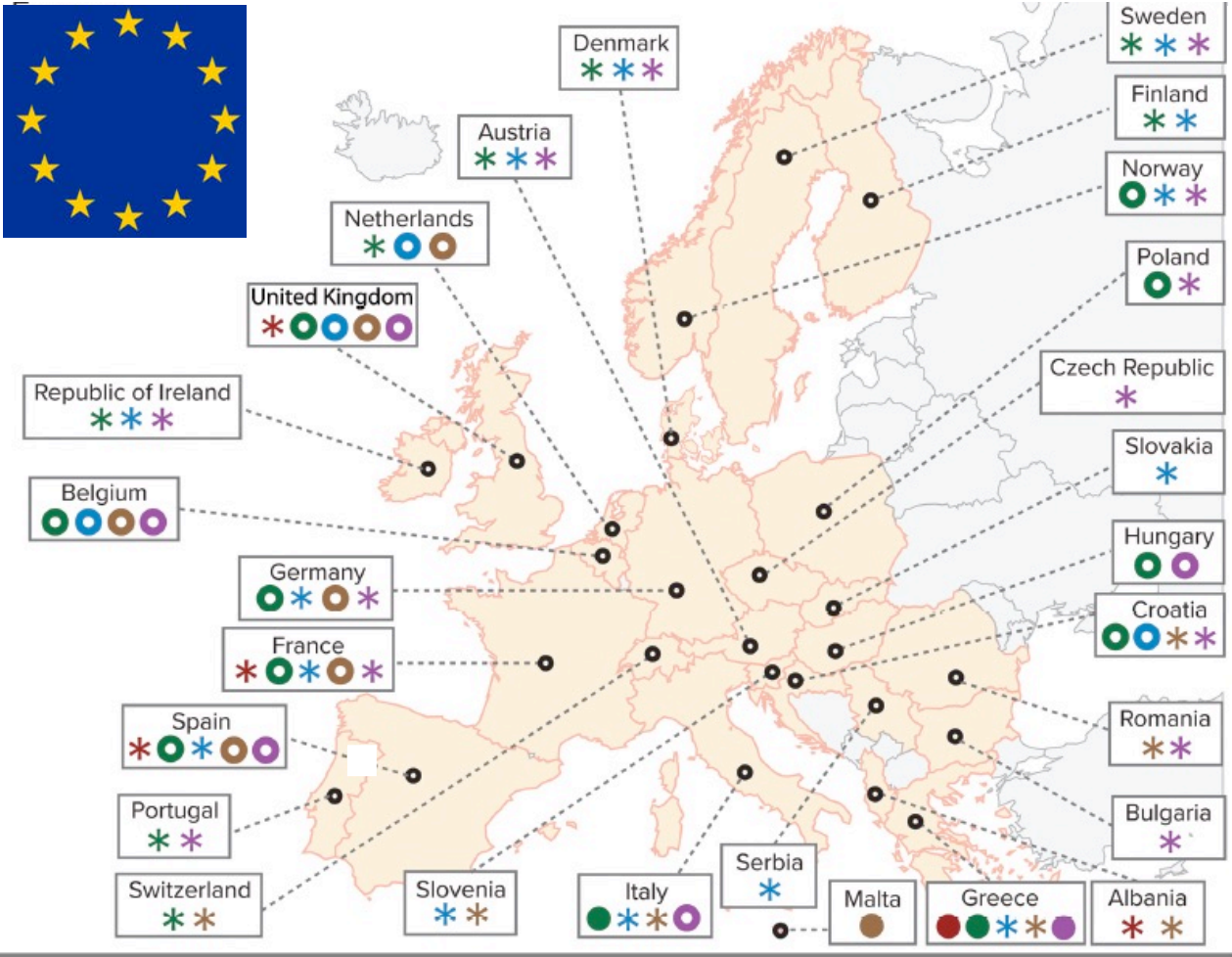
Beta-lactamase enzymes	Ambler class	Type	Enzymes	Antibiotic targets
	A	Serine-carbapenemase	KPC, IMI-1/2, SME, NMC-A	penicillins, cephalosporins, carbapenems, aztreonam
	B	Metallo-beta-lactamases (MBL)	VIM, IMP, NDM-1	carbapenems, all other beta-lactams except aztreonam
	D	OXA beta-lactamases	OXA-48 and other OXA-type enzymes	penicillins, oxacillins, carbapenems, cephalosporins
Decreased expression/loss of outer membrane proteins (OMPs)			Porin lesion type: ompK35, ompK36, ompC, ompF, ompK37	



Kogan LK & RA Weinstein

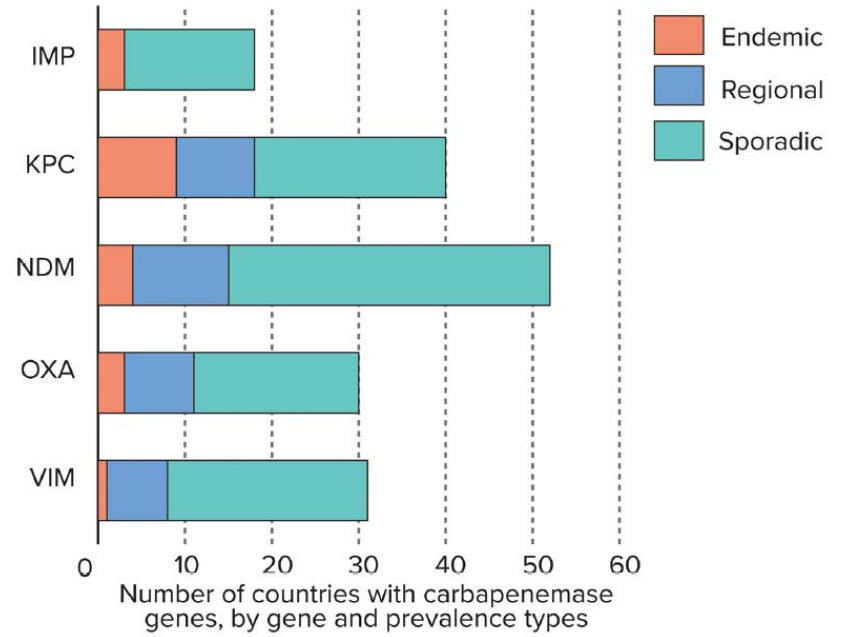
The Journal of Infectious Diseases[®] 2017;215(S1):S28–36

	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/occurrences	*	*	*	*	*

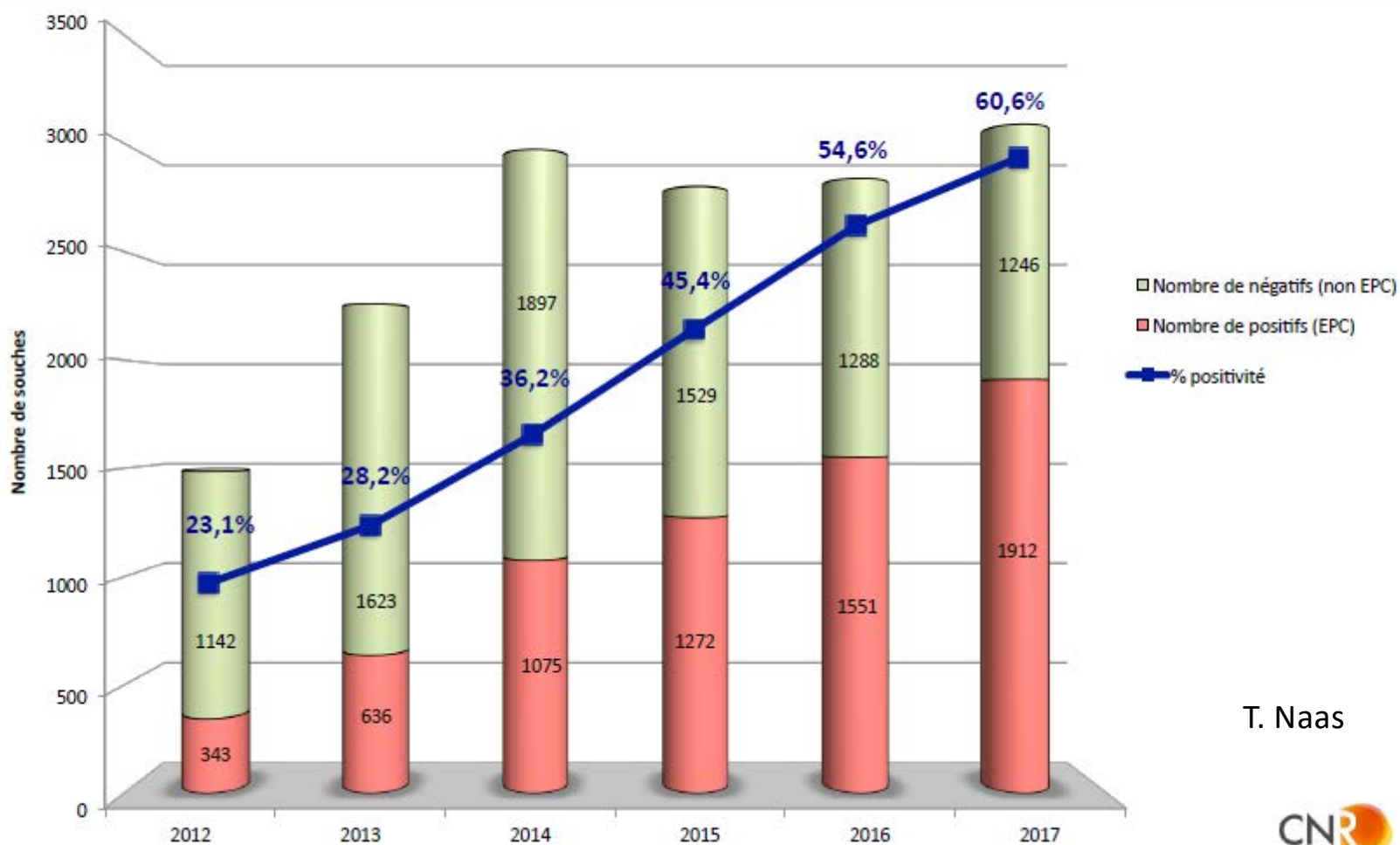


	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/occurrences	*	*	*	*	*

Summary



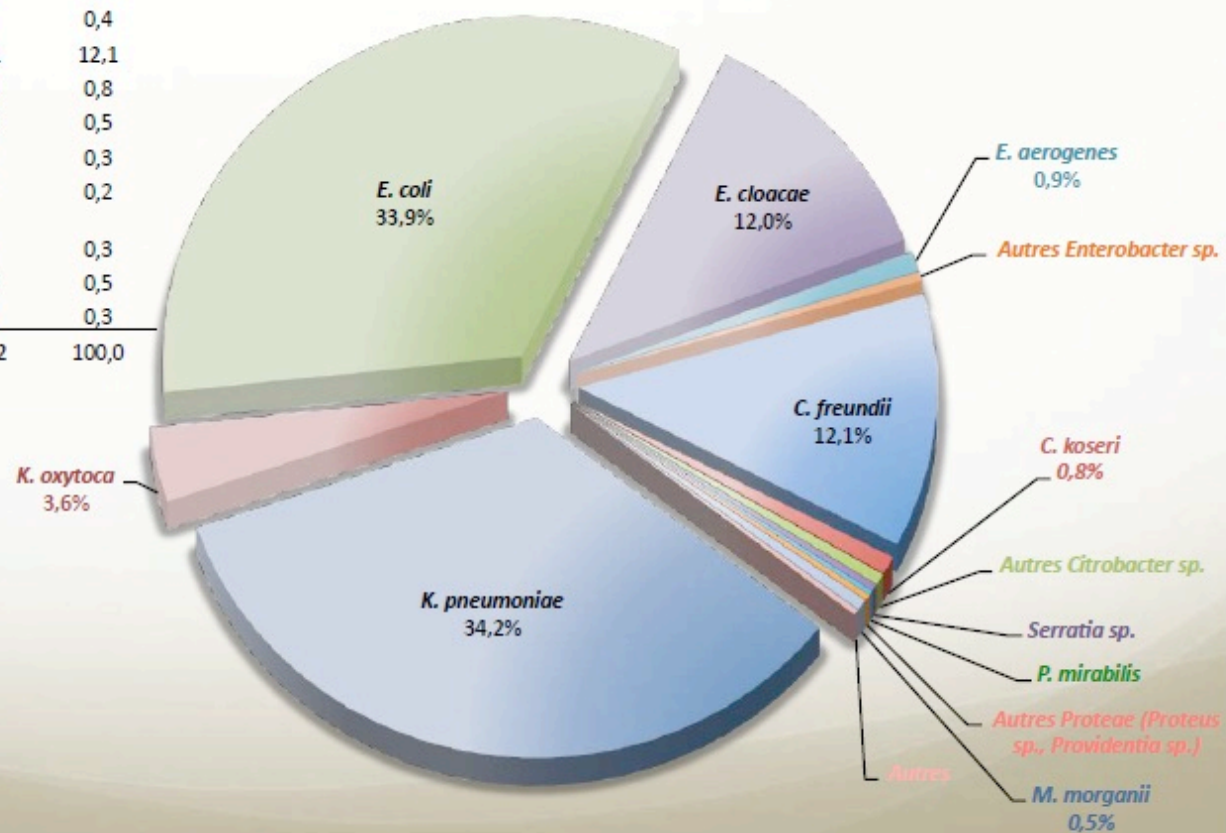
Evolution du nombre de souches résistantes aux carbapénèmes en France entre 2012 et 2017



T. Naas

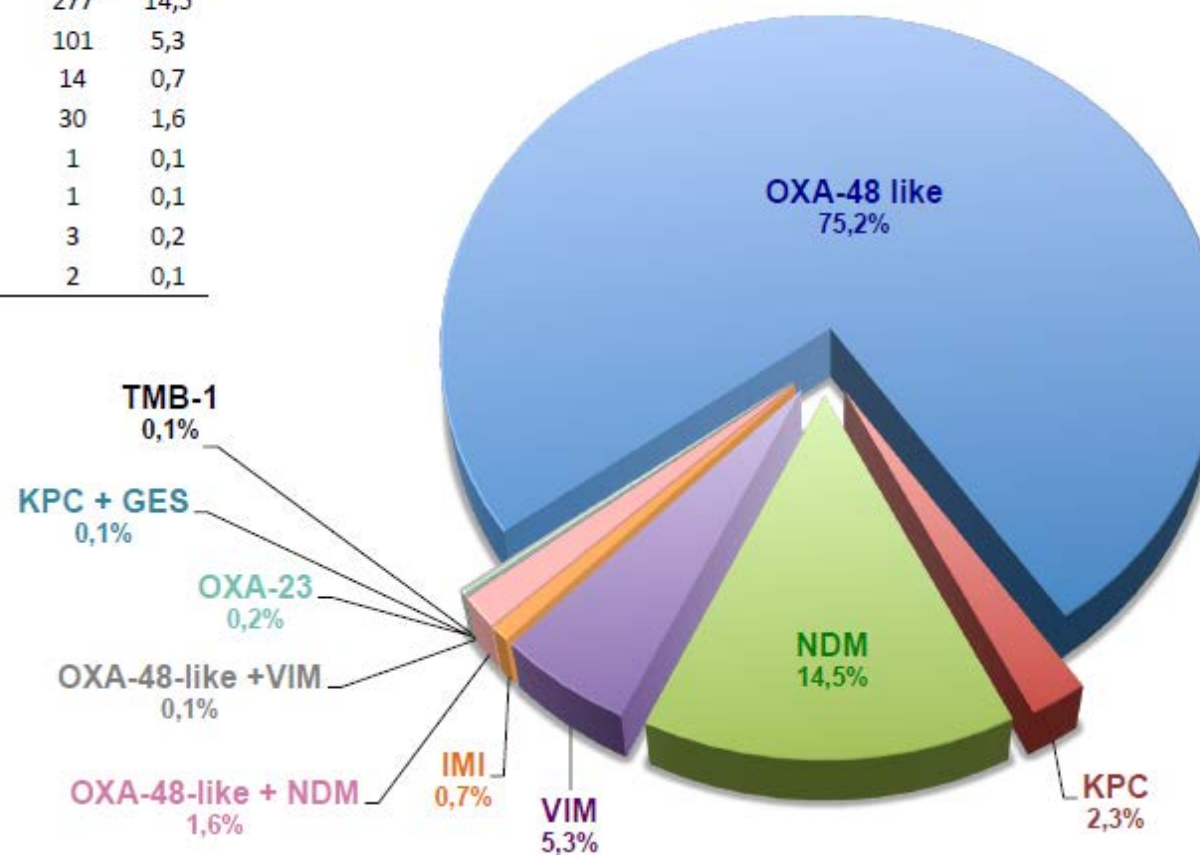
Distribution des CPEs par espèce en France (2017)

Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	654	34,2
<i>K. oxytoca</i>	68	3,6
<i>E. coli</i>	648	33,9
<i>E. cloacae</i>	229	12,0
<i>E. aerogenes</i>	18	0,9
Autres <i>Enterobacter</i> sp.	8	0,4
<i>C. freundii</i>	231	12,1
<i>C. koseri</i>	16	0,8
Autres <i>Citrobacter</i> sp.	10	0,5
<i>Serratia</i> sp.	6	0,3
<i>P. mirabilis</i>	4	0,2
Autres <i>Proteae</i> (<i>Proteus</i> sp., <i>Providentia</i> sp.)	5	0,3
<i>M. morgani</i>	10	0,5
Autres	5	0,3
	1912	100,0

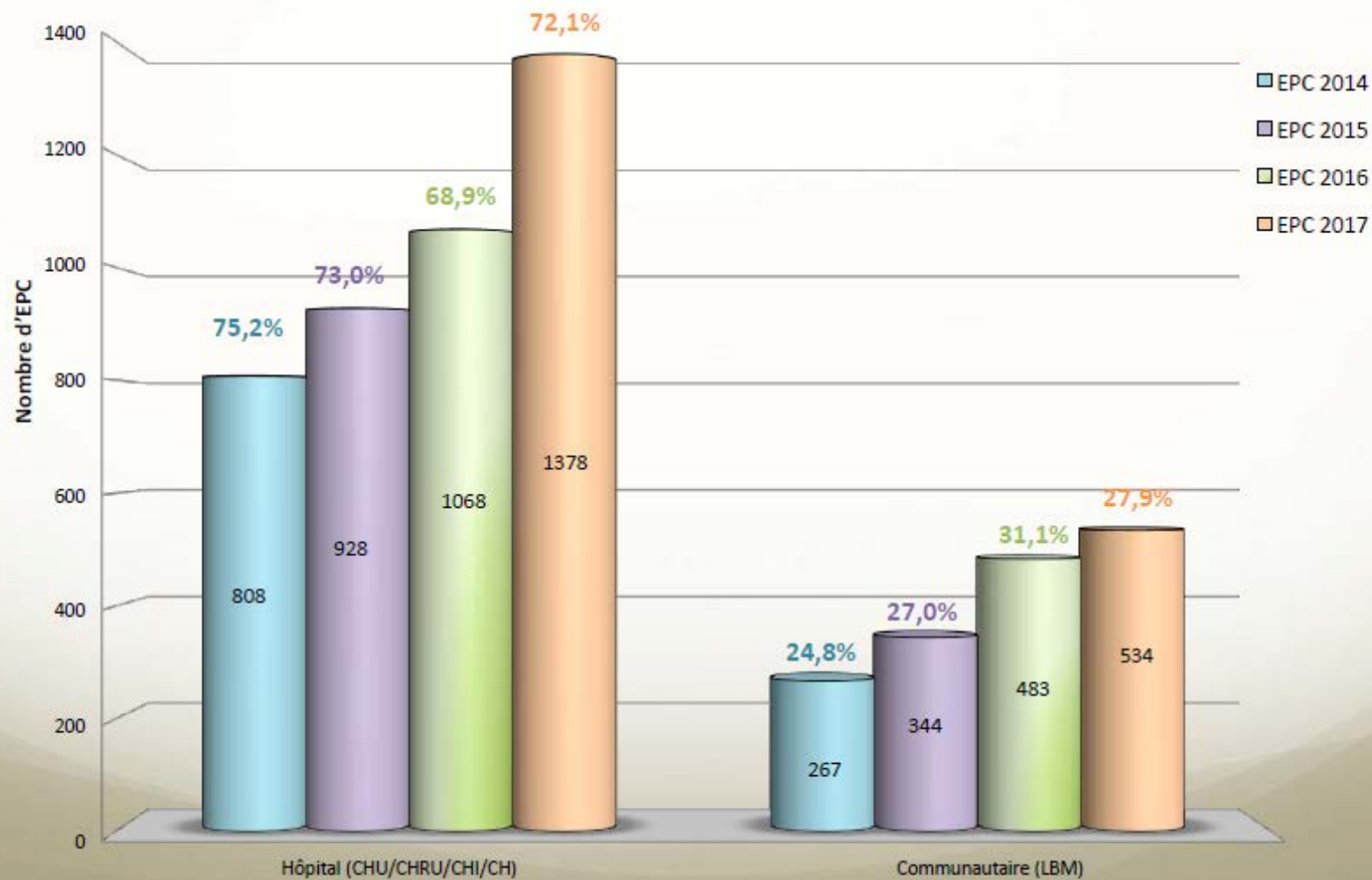


Répartition des EPC en France en 2017

Type de carbapenemase	n	%
OXA-48 like	1440	75,3
KPC	43	2,2
NDM	277	14,5
VIM	101	5,3
IMI	14	0,7
OXA-48-like + NDM	30	1,6
OXA-48-like + VIM	1	0,1
KPC + GES	1	0,1
OXA-23	3	0,2
TMB-1	2	0,1



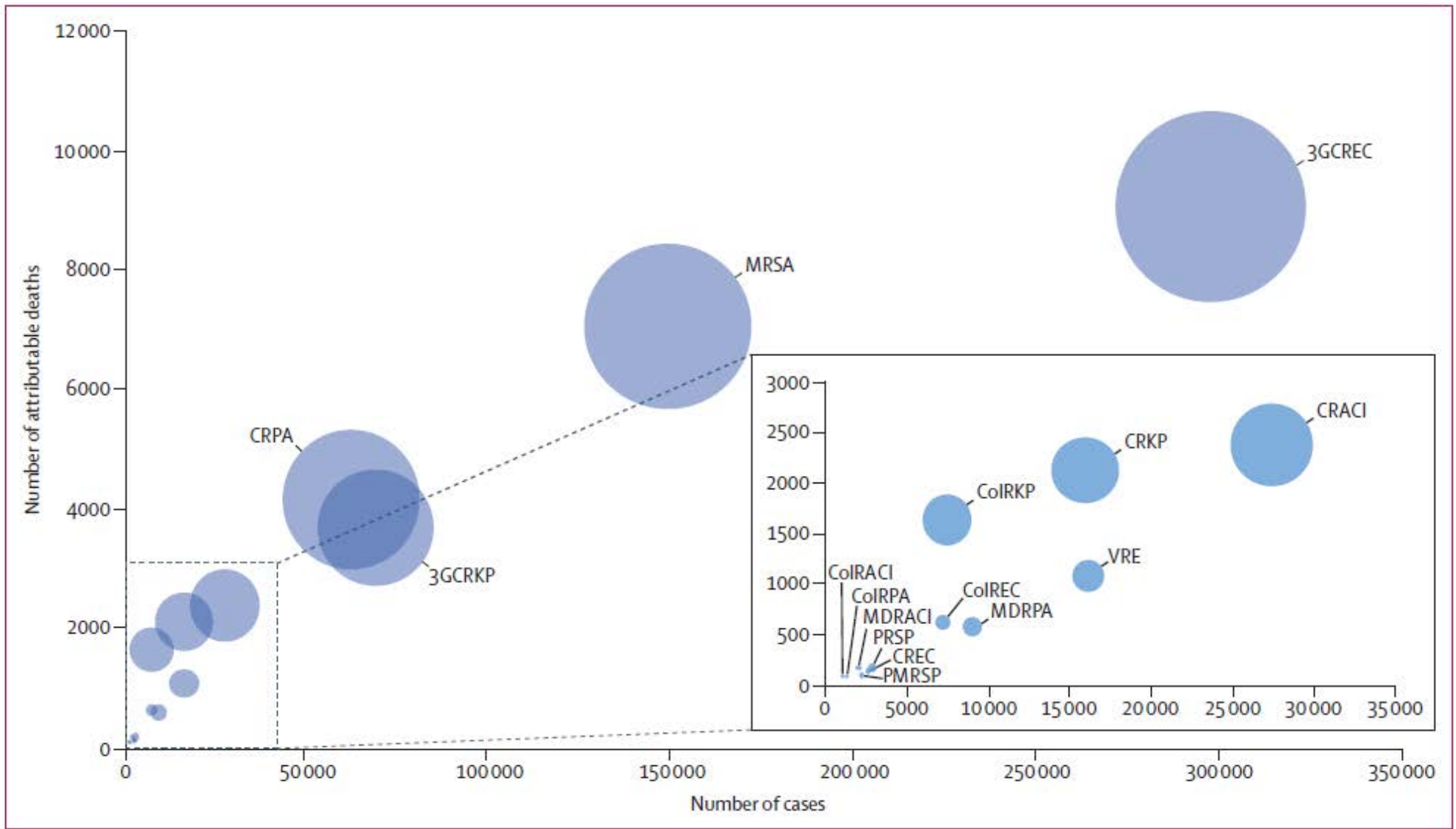
Hôpitaux / LABM Données 2017



Mais 80% sont des colonisations!

5541 cas d'EPC en France entre 2004 et 2016

Infection/colonisation	N (%)
Colonisation	4543 (82)
Infection	998 (18)
Urines	44%
Sang	22%
Poumons	13%
Autres	21%



Cassini A *et al.* Lancet Infect Dis Novembre 2018



Carbapenemases Winter is coming



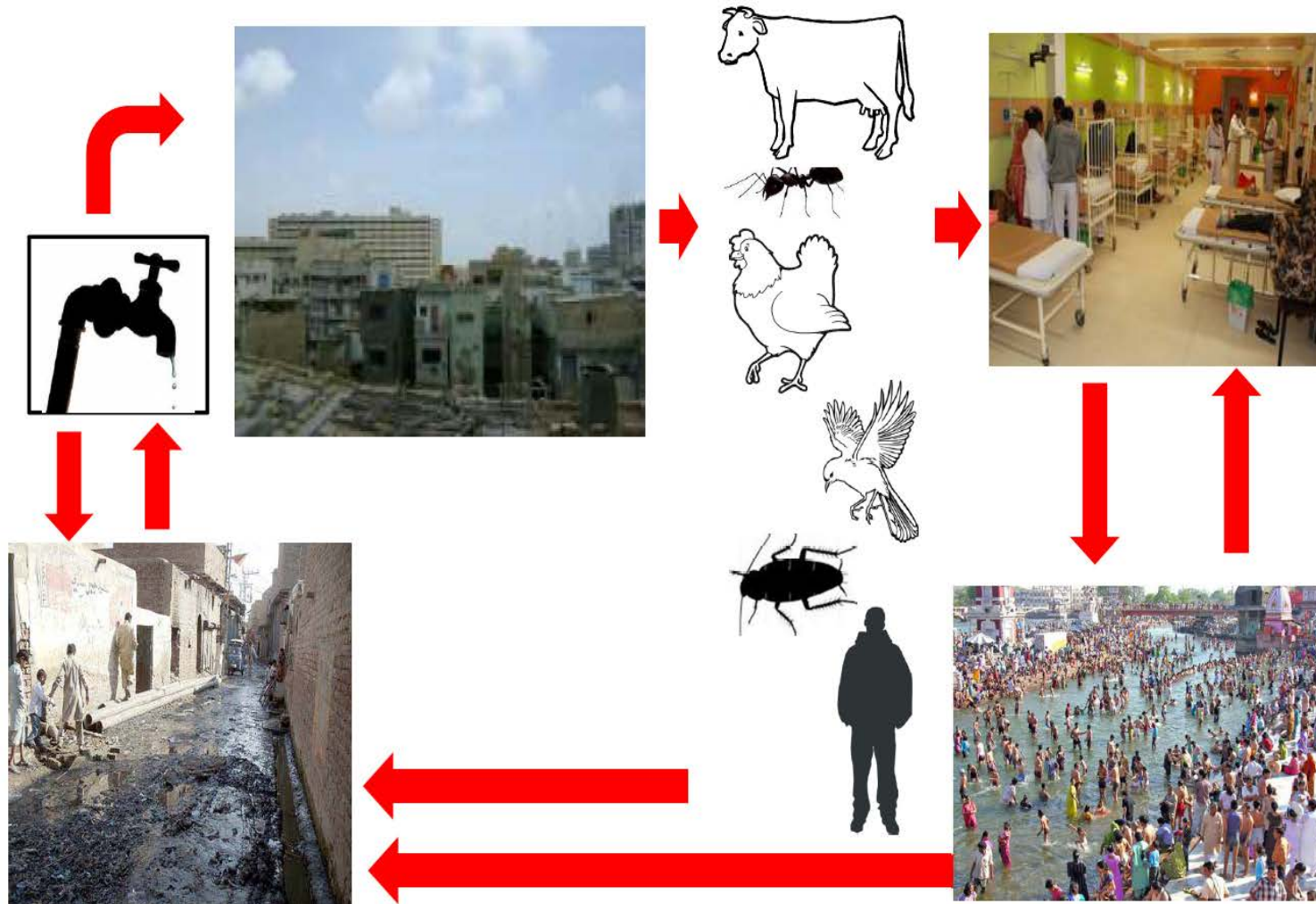
Carbapenemases story mimick ESBL story

- We found it in :
 - 6% of healthy travellers
 - Sewage and sewage treatment
 - Community : *Salmonelle sp, E. Coli*
 - Pets, birds
 - Animal farming
 - Food: animal feeding
 - Bathing waters
 - ...

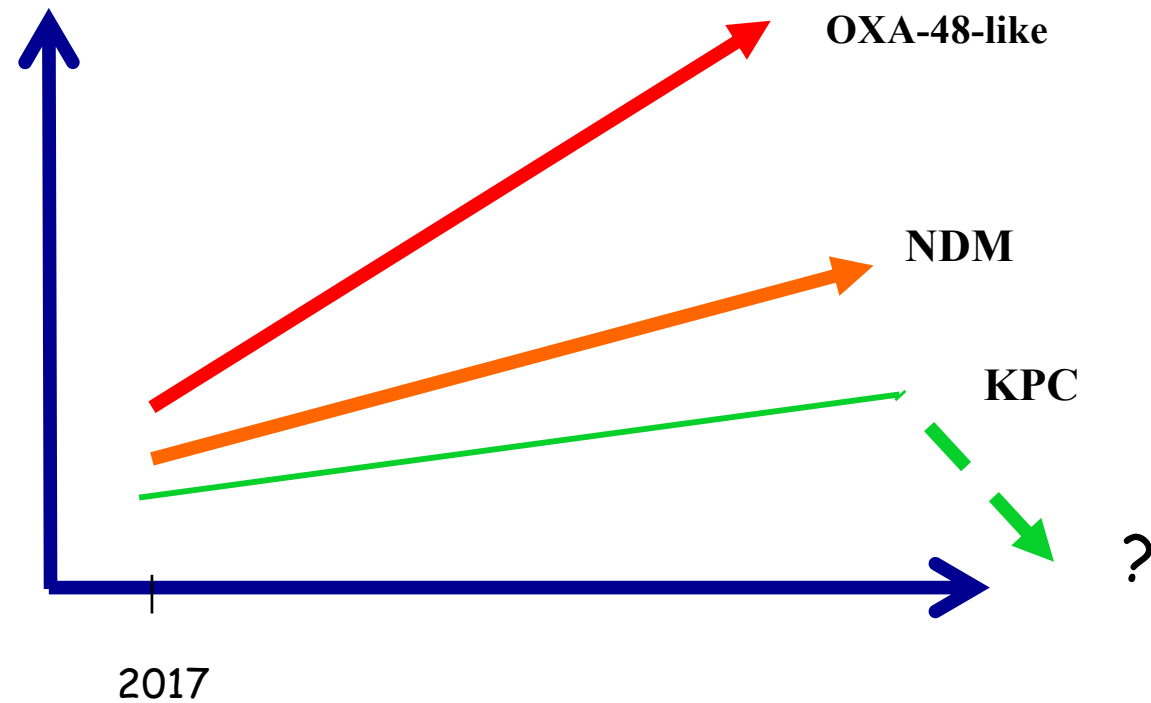
South East Asia
Latin America
Europe

Ruppe E Eurosurv 2016
Feasey NA PLoS Negl Trop Dis. 2015
Day MR JAC 2015
Guerra B Vet Micobiology 2014
Fischer J JAC 2013
Montezzi LF Int J Antimicob Agents 2015

No real barriers between hospital and community



Future spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae



OXA-48: *E. coli* ++, community-acquired, highly transferable plasmid

NDM: *Enterobacteriaceae*, community- and hospital-acquired

KPC; *K. pneumoniae*, hospital-acquired

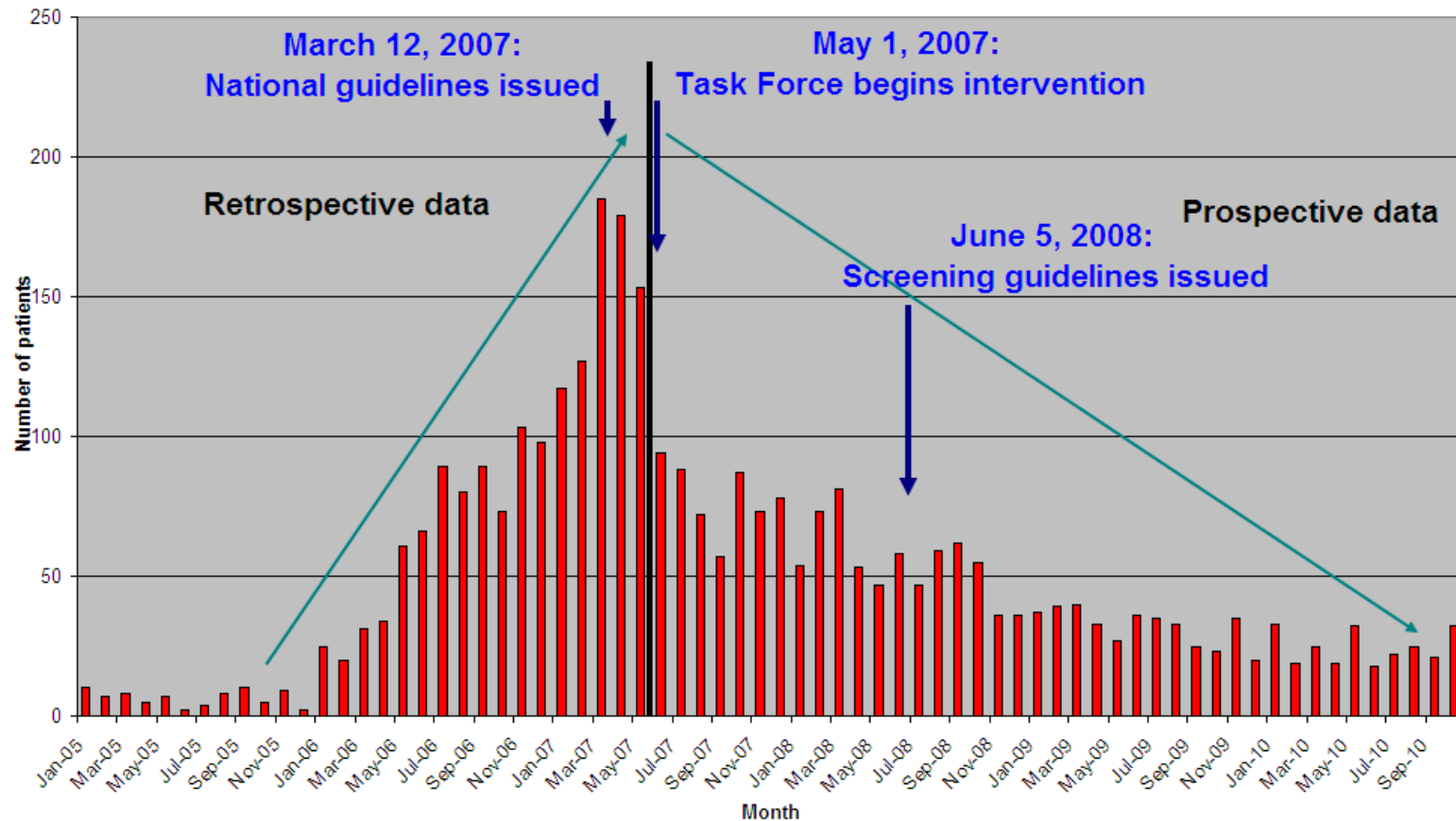
Courtesy P. Nordmann 2017

Pouvons-nous résister aux EPC ?

Actions	Commentaires
Antibiotiques (réduction usage, utilisation appropriée)	Ville + hôpital: politiques favorisant le bon usage.....
Tests rapides de détection	<ul style="list-style-type: none">- Identifier rapidement les porteurs- Traiter rapidement les infections sévères
Hygiène hospitalière	Prévention de la transmission croisée Modélisation facteurs de risque Décontamination des environnements
Traitement des infections	Nouveaux antibiotiques Autres traitements (surtout du futur)
Stratégies innovantes	Ex: anti-transfert de gènes de résistance

Controlling CRE, Israel

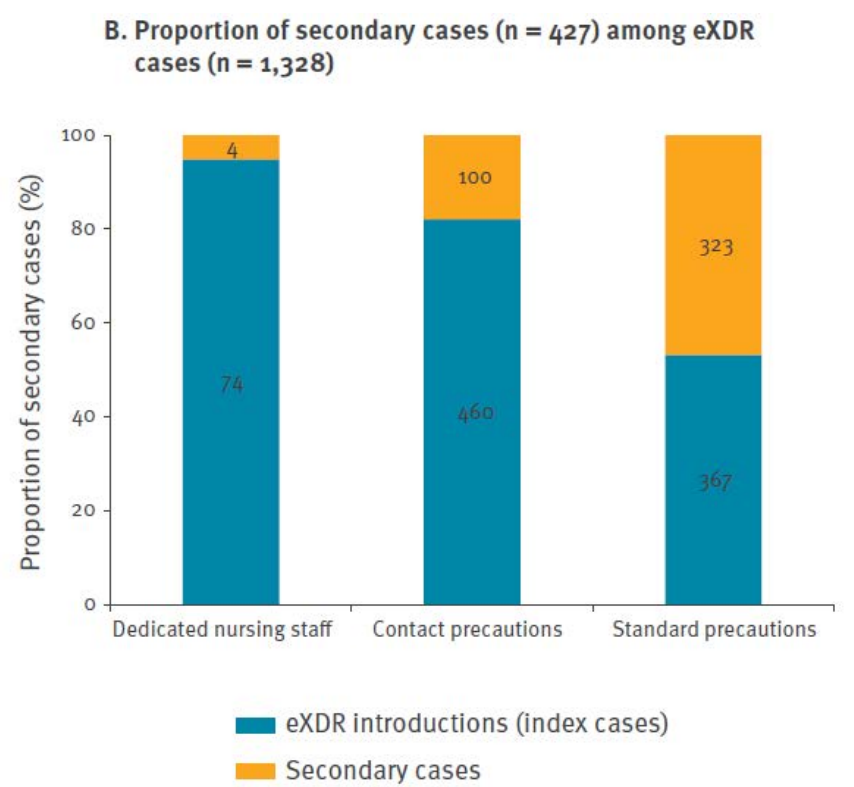
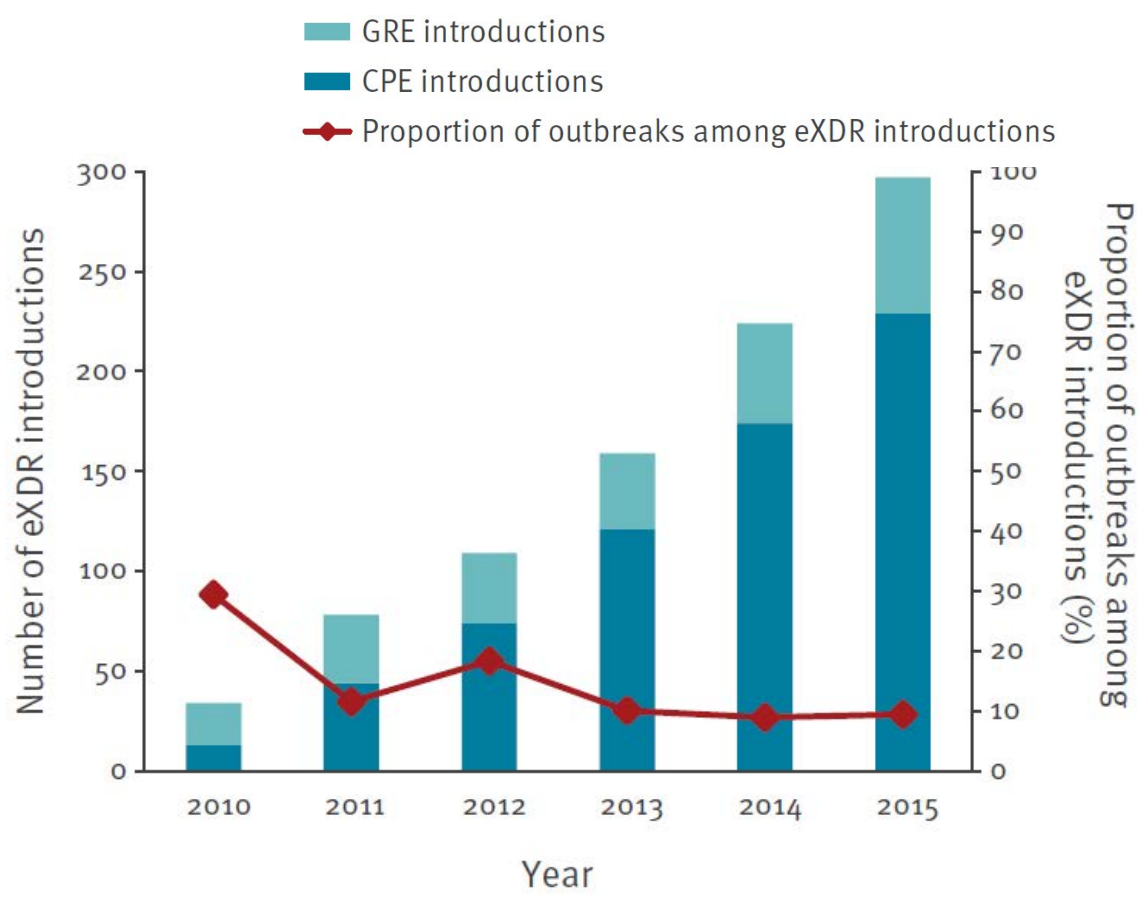
CRE nosocomial acquisitions, clinical culture, general hospitals, Jan 2005-Oct 2010



Schwaber MJ et al, Clin Infect Dis 2011 et 2014

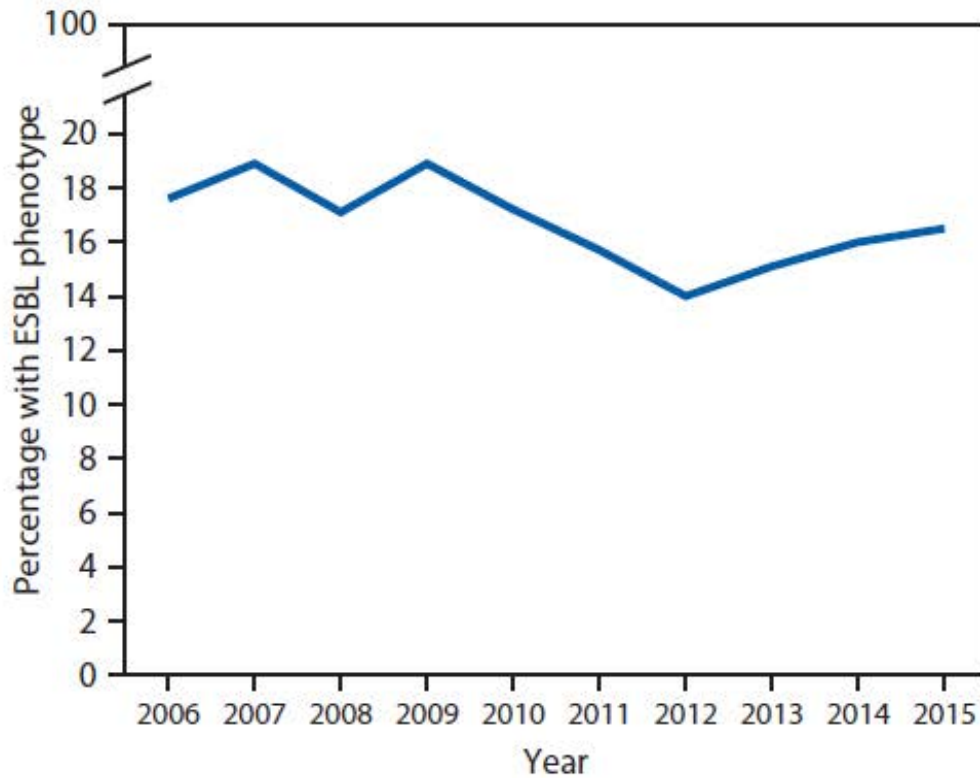
Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015

Sandra Fournier *et al.*



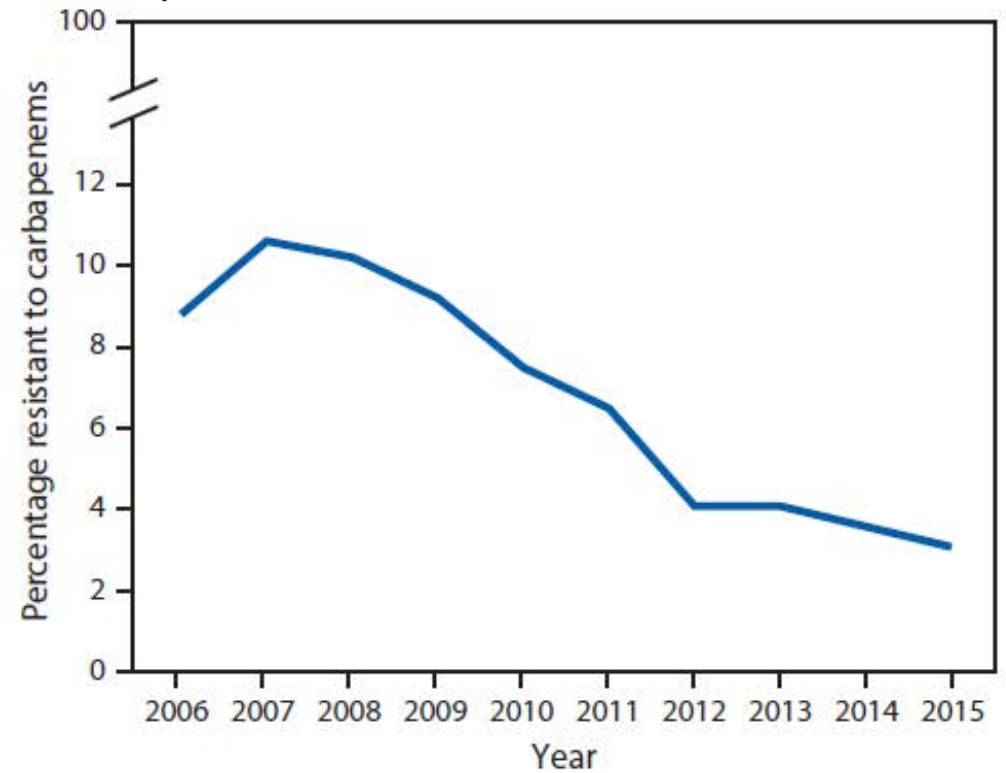
Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms — United States, 2006–2017

E. coli et *K. pneumoniae* BLSE liés aux soins



Woodworth KR *et al.*

E. coli et *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes liés aux soins



MMWR / April 6, 2018 / Vol. 67 / No. 13

Détection des EPC dans les selles

Méthodes	Délai
Phénotypique	24 h
Hydrolyse des carbapénèmes	30 min -3h
Immuno-chromatographie	15 min
Biologie moléculaire	20 min -7 h

Colonisation: qui ?

- Voyageurs rapatriés
- Patients contacts (lors d'une épidémie)
- Patient connu porteur

Voyageurs haut risque **Test et** isolement, précautions contact
Personnel dédié si connu porteur

si **test** négatif levée précautions sauf isolement si
porteur antérieur

Patient contact **3 tests négatifs** à 7 jours d'intervalle avant levée précautions contact et personnel dédié

GUIDELINES ARTICLE

Open Access



Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control

A. P. Magiorakos^{1*}, K. Burns², J. Rodríguez Baño³, M. Borg⁴, G. Daikos⁵, U. Dumpis⁶, J. C. Lucet⁷, M. L. Moro⁸, E. Tacconelli⁹, G. Skov Simonsen¹⁰, E. Szilágyi¹¹, A. Voss¹² and J. T. Weber¹³

BMJ Open Costs associated with implementation
of a strict policy for controlling spread
of highly resistant microorganisms
in France

BMJ Open 2016;

Birgand G, *et al.*

28 cas et 13 épidémies sur 2 ans (3 Hôpitaux universitaires) : EPC et VRE

- ❑ Cas isolés: 4500-11 000 €/cas (précautions: 50%, microbiologie: 30%)
- ❑ Epidémies: 7400-12800 €/cas (perte de recettes par baisse des admissions: 77-94%)

Diagnostic rapide: multiplex syndromiques dans les pneumonies en réanimation

Kit Unyvero HPM[®]



 curetis

- 21 bactéries dont 17 BGN
- 16 mécanismes de résistance dont EPC (KPC, NDM, OXA-48..)
- Temps de rendu: 4-5h
- Coût: +/- 200 €

Kit FilmArray[®]



 BIO FIRE[®]
A BIOMÉRIEUX COMPANY

- 18 bactéries dont 11 BGN (+ virus)
- 7 mécanismes de résistance dont EPC (KPC, NDM, OXA-48..)
- Temps de rendu: 1h30
- Coût: +/-200 €

D'après L. Armand-Lefèvre 61^{ème} Journée Hôpital Claude Bernard 2018

EPC: nouvelles molécules

	KPC	MBL	OXA-48
Ceftazidime-avibactam	++	-	++
Ceftaroline-avibactam	++	-	?
Aztréonam-avibactam	++	++	++
Céfépime-zidebactam	++	+/-	++
Impénème-rélébactam	++	-	++ (75-95%)
Méropénème-vaborbactam	++	-	+ (70%)
Céfidéocol	++	++	++
Plazomycine	++	+ (NDM)	++
Eravacycline	++	++	++

458 patients traités par CAZ-AVIBACTAM pour infection à EPC

Noncomparative studies [99 [■] , 100, 101, 102 [■] , 107]; Total no. pts. treated with CAZ-AVI	Retrospective: 4, Prospective: 1; 267
Clinical success rates	55–73.7%
Mortality rates ^{a,b}	10–39.5%
Comparative studies [103, 104, 105 [■] , 106 [■]]; Total no. pts. treated with CAZ-AVI	Retrospective: 3, Prospective: 1; 163
Clinical success rates	75–85%
Mortality rates ^a	8–36.5%
Case reports [108–122]; Total no. pts. treated with CAZ-AVI	28
Clinical success	93.7%
Mortality	Not reported

MDR in *P. aeruginosa*: a combination of mechanisms

Antibiotics	Chromosome	Plasmid
β-lactams	<i>ampC</i> Hyper-efflux, <i>oprD2</i>	PASE, OXA, BLSE, carbapenemases (MBL)
	Antibiothérapie préalable +++	Cas groupés++
Aminoglycosides	Hyperefflux	AME (AAC, ANT) Ribosomal methylases
Fluoroquinolones	QRDR (target modification)	NA

Mécanismes de résistance aux β -lactamines impliqués

- 844 souches de *P. aeruginosa* MDR ou XDR difficiles à traiter



Mécanismes intrinsèques		
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	129	15,3 %
Altération de la porine OprD	294	34,8 %
Surproduction AmpC / Altération OprD	86	10,2 %
Autres	82	5,7 %
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	79	9,4 %
BLSE de classe D	14	1,7 %
Pénicillinases	32	3,8 %
Carbapénèmases de classe A	13	1,5 %
Carbapénèmases de classe B	99	11,7 %
Carbapénèmases de classe B + BLSE	16	1,9 %
	844	

AmpC= 25,5 %

OprD= 45%

BLSE= 13 %

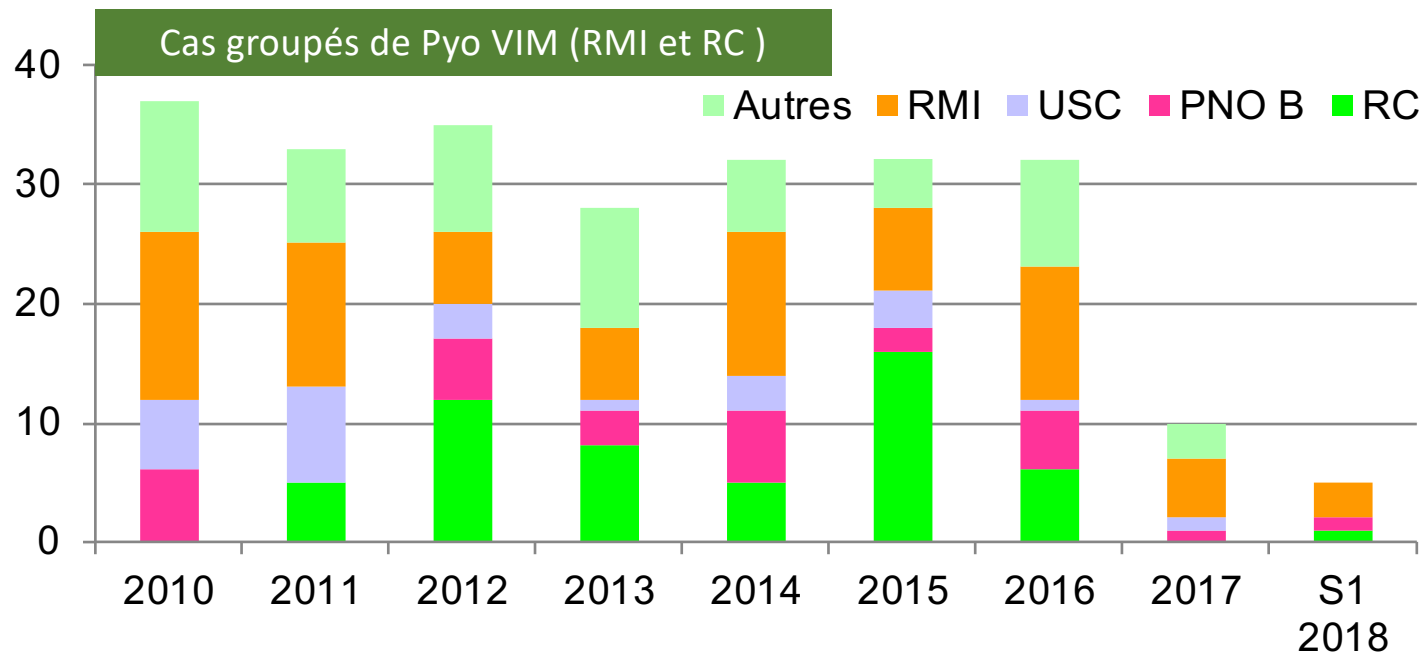
Carbapénémases = 15,1 %

CNR: Rapport d'activité 2016

P. aeruginosa XDR 2010-2018 (Bichat-Claude Bernard)

- Définitions :

- Résistance aux β lactamines, ciprofloxacine et aminosides
- Une souche par patient durant toute la période
- Premier service d'isolement
- Toutes souches, cliniques ou dépistage



I Lolom, JC Lucet (UHLIN), L Armand (Bactériologie)

P. aeruginosa: nouvelles molécules

	Ampc	Efflux	Porines	MBL
Ceftazidime-avibactam	+/-	+/-	+/-	-
Ceftolozane-tazobactam	++	++	++	-
Aztréonam-avibactam	-	-	++	+/-
Impénème-rélébactam	++	++	+/-	-
Méropénème-vaborbactam	++	-	-	-
Céfidéocol	++	++	++	++
Plazomycine	++	-	++	-

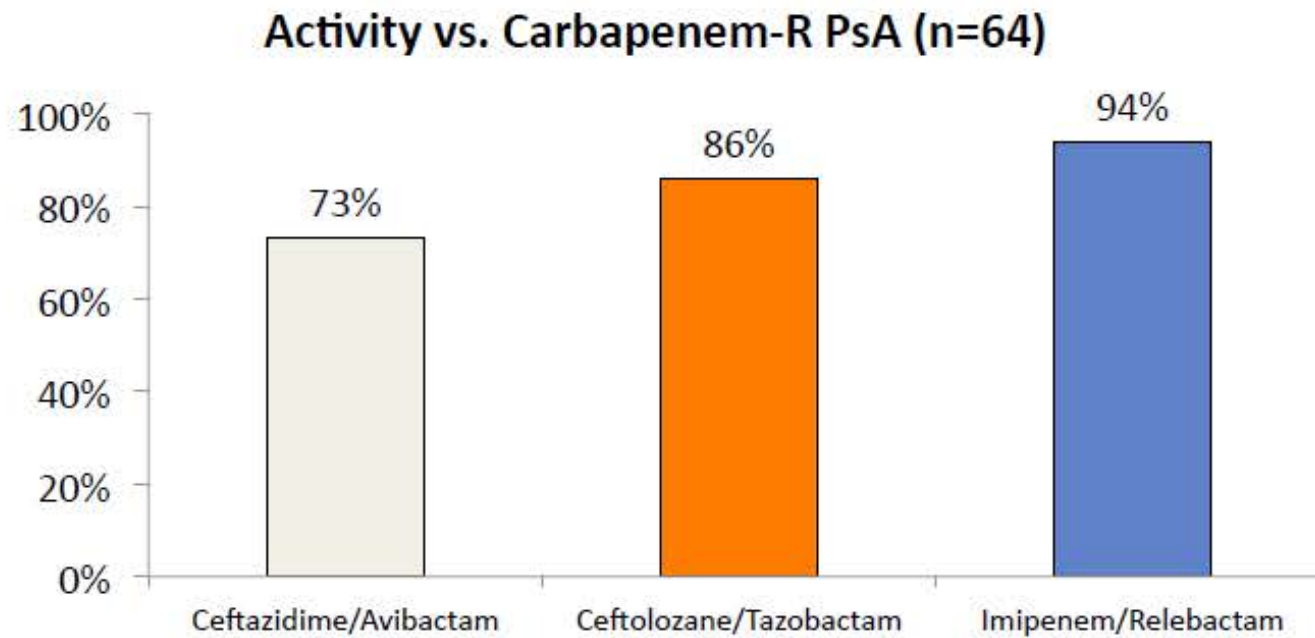
Ceftolozane/tazobactam dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (2)

Evolution selon le type d'infection (n = 206)

	Guérison clinique	Guérison microbiologique	Décès à J30
Bactériémie isolée (n = 6)	100 %	100 %	0 %
Infection ostéo-articulaire (n = 17)	81,3 %	82,4 %	0 %
Infection intra-abdominale (n = 20)	75 %	90 %	10 %
Pneumonie (n = 122)	64 %	55 %	28 %
Infection urinaire (n = 28)	89 %	89 %	14 %
Infection de plaie (n = 26)	82 %	81 %	15 %
Total bactériémie (n = 26 dont 19 avec foyer identifié)	76 %	80 %	28 %

- Evénements indésirables, n = 8 (3,9 %)
 - Infection à *Clostridium difficile*, n = 4
 - Eruption cutanée, n = 1
 - Fièvre, n = 1
 - Nausées, n = 1
 - Elévation transitoire des transaminases, n = 1

Imipenem-Relebactam vs MDR *P. aeruginosa*

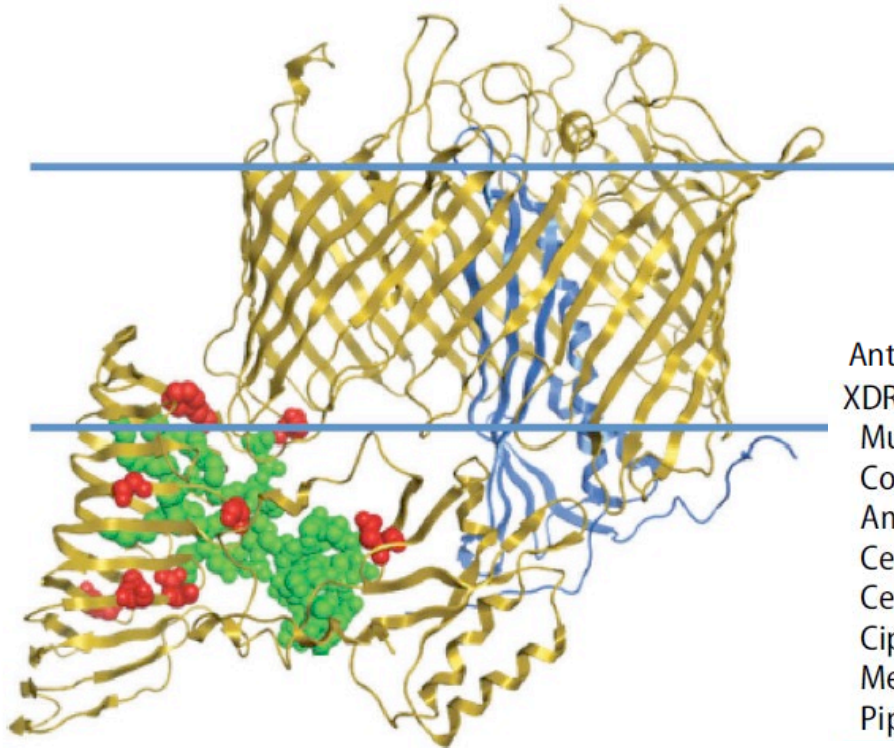


MH Nguyen et al. Imipenem-relebactam, ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Surveying clinical isolates for molecular markers that correlate with minimum inhibitory concentrations. ECCMID 2017.

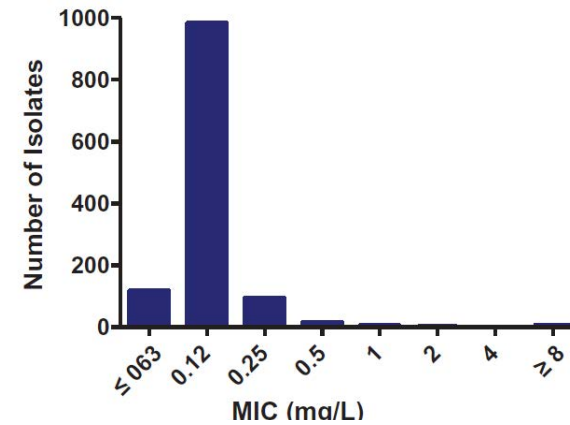
Murepavidine

Outer Membrane Protein Targeting Antibiotics

Inhibition fonction transport du LPS



Model of *P. aeruginosa* LptD/LptE complex.



Antimicrobial agent (no.)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%S
XDR isolates (167)			
Murepavadin	0.12	0.25	99.4
Colistin	1	1	43.7
Amikacin	32	>64	12.6
Cefepime	16	>32	13.8
Ceftazidime	>32	>32	5.4
Ciprofloxacin	>8	>8	1.8
Meropenem	16	>16	5.4
Piperacillin-tazobactam	128	>128	

A. baumannii

Case	Case	Oxa 23 40 58	Oxa 23 40 58	MBL	MBL
Ceftolozane	Ceftolozane/tazo	?	?	Ceftolozane	Ceftolozane/tazo
Ceftazidime	Ceftazidime/avi	Ceftazidime	Ceftazidime/avi	Ceftazidime	Ceftazidime/avi
Ceftaroline	Ceftaroline/avi	?	?	Ceftaroline	Ceftaroline/avi
Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi
Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé
Méropénème	Méropénème/vabor	Méropénème	Méropénème/vabor	Méropénème	Méropénème/vabor
Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé
	Céfidérocol		Céfidérocol		Céfidérocol
	Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine
	Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline

Effort to Prevent Nosocomial Pneumonia Caused by *Pseudomonas Aeruginosa* in Mechanically Ventilated Subjects (EVADE)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified March 2016 by MedImmune LLC

Sponsor:
MedImmune LLC

Collaborator:
INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE and COMBACTE-MAGNET

Information provided by (Responsible Party):
MedImmune LLC

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02696902

First received: February 11, 2016
Last updated: March 7, 2016
Last verified: March 2016
[History of Changes](#)

- Etude de phase II, preuve de concept
- Tolérance et efficacité d'une dose unique d'anticorps anti-PcrV pour la prévention des PAVM à *P. aeruginosa* chez les malades colonisés
- n de patients à inclure: 429

Deux personnes atteintes de sévères infections ostéo-articulaires persistantes ont bénéficié d'un traitement par phages, à l'hôpital de la Croix Rousse-[Hospices civils de Lyon](#) (HCL). Une alternative aux antibiotiques qui a permis d'enrayer l'infection. Pour la première fois, un traitement a été élaboré avec des phages fabriqués en France. Le médicament a été mis au point par la société Pherecydes Pharma et administré "à titre compassionnel" à ces patients.

Lyon : des virus qui soignent les infections résistantes aux antibiotiques



15 novembre 2018



ITMO I3M



Groupe AMR Inserm / Aviesan / AllEnvi

Colloque interministériel

14 novembre 2018

Réflexions autour d'un plan d'action national sur l'antibiorésistance
Axe1 Emergence, transmission et dissémination de la résistance.

Philippe Glaser – Marie Cécile Ploy

Conclusions

Raisons pour s'inquiéter

- Explosion mondiale des EPC
- Même histoire que les ESBL ?
- Résistance chez *E. coli* (donc communauté)
- Bon usage des antibiotiques: pas toujours, pas partout....

Raisons pour espérer

- Maîtrise transmission hospitalière (pas partout...)
- Epidémiologie, modélisations
- Nouveaux antibiotiques
- Nouveaux traitements non antibiotiques (et prévention)
- Compréhension et prévention du transfert de la résistance