

# **Actualités sur les carbapénèmases Focus sur VIM**

Dr Christian Cattoen - Valenciennes  
XXVIèmes JRPI – Lille 8 octobre 2019

XXVIèmes JRPI – Lille 8 octobre 2019

# Actualités sur les carbapénèmases

## Focus sur VIM

- Aucun de conflit d'intérêt dans le cadre de cette présentation

# Rappel: classification des bêta-lactamases (Ambler)

Classe	Enzymes
Classe A Sérine bêta-lactamases	Pénicillinases: TEM, SHV BLSE: TEM, SHV, CTX-M Carbapénèmases: KPC, GES, SME
Classe B Métallo-enzymes	Carbapénèmases: VIM, IMP, NDM
Classe C AmpC	Céphalosporinases
Classe D Oxacillinases	Oxacillinases (OXA) Carbapénèmases: OXA



**Grande diversité de carbapénèmases – Impact thérapeutique très différent selon le type de carbapénèmase**

# Rappel: carbapénèmases bactériennes concernées

Classe	Bactéries
Classe A: Sérine bêta-lactamases Carbapénèmases: KPC, GES, SME	Entérobactéries <i>Pseudomonas</i>
Classe B: Métallo-enzymes Carbapénèmases: VIM, IMP, NDM	Entérobactéries <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>
Classe D: Oxacillinases Carbapénèmases: OXA	Entérobactéries <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>

# Rappel: carbapénèmases bactériennes concernées

Classe moléculaire de Ambler	Types de carbapenemases	Enterobacteriaceae	Non-Fermentants
A (sérine)	KPC GES, IMI, NMC, SME	+++ +	-/+ -/+
B (Métallo $\beta$ L)	VIM, IMP NDM AIM, DIM, SIM, SPM, TMB	+++ +++ -	+++ (Pseudomonas) ++ (Acinetobacter) +
D (Sérine)	OXA-48-like OXA-198 OXA-23, -24, -58, -143, -235	+++ - +/-	- -/+ (Pseudomonas) +++ (Acinetobacter)

→ *P. aeruginosa* (Métallo- $\beta$ L Classe B): VIM > IMP > NDM (rare)

→ *Acinetobacter spp.* (Classe D): OXA-23 > OXA-24 > OXA-58

(Classe B): NDM seule ou associée à OXA-23 > IMP/VIM très rare en Europe chez Acinetobacter

# Spectre des carbapénémases (entérobactéries)

Carbapénémase	Pénicillines	C3G – C4G	Monobactame	Carbapénèmes	Ceftolozane-tazo	Ceftazidime - avi
Classe A	+++	+++	+++	+++	++	-
Classe B	+++	+++	-	+++	+++	+++
Classe D	+++	-/+	-/+	+	+	-

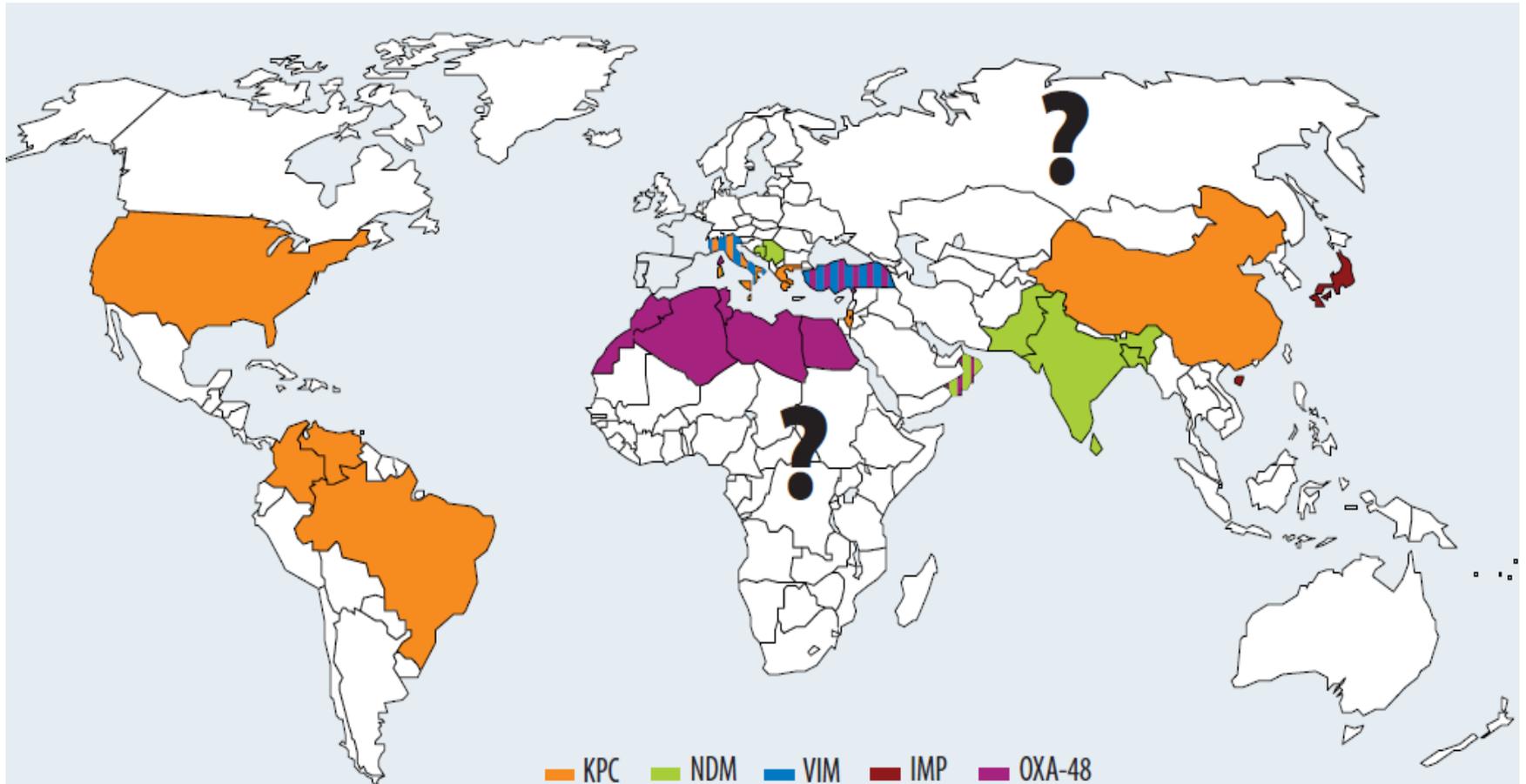
Fréquemment d'autres mécanismes se surajoutent: BLSE...

Classe A: inhibition par l'ac clavulanique

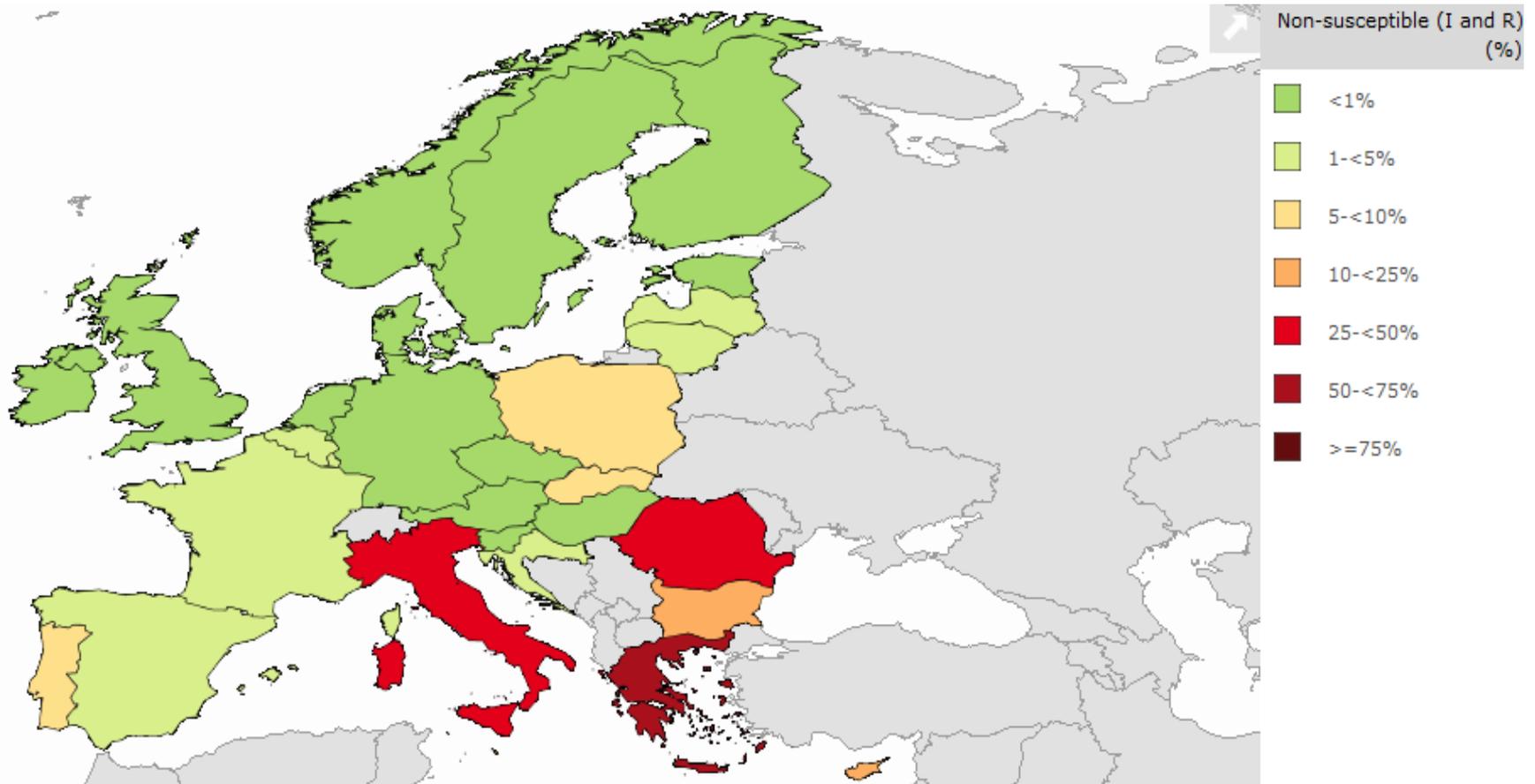
# Support génétique

Classe	Support génétique
Classe A: Sérine bêta-lactamases Carbapénèmases: KPC, GES, SME	Plasmidique KPC: épidémie de « souches » (clone ST258)
Classe B: Métallo-enzymes Carbapénèmases: VIM, IMP, NDM	Plasmidique NDM: épidémie de « gènes » (souches et plasmides multiples)
Classe D: Oxacillinases Carbapénèmases: OXA	Plasmidique OXA: épidémie de « plasmides (souches multiples)

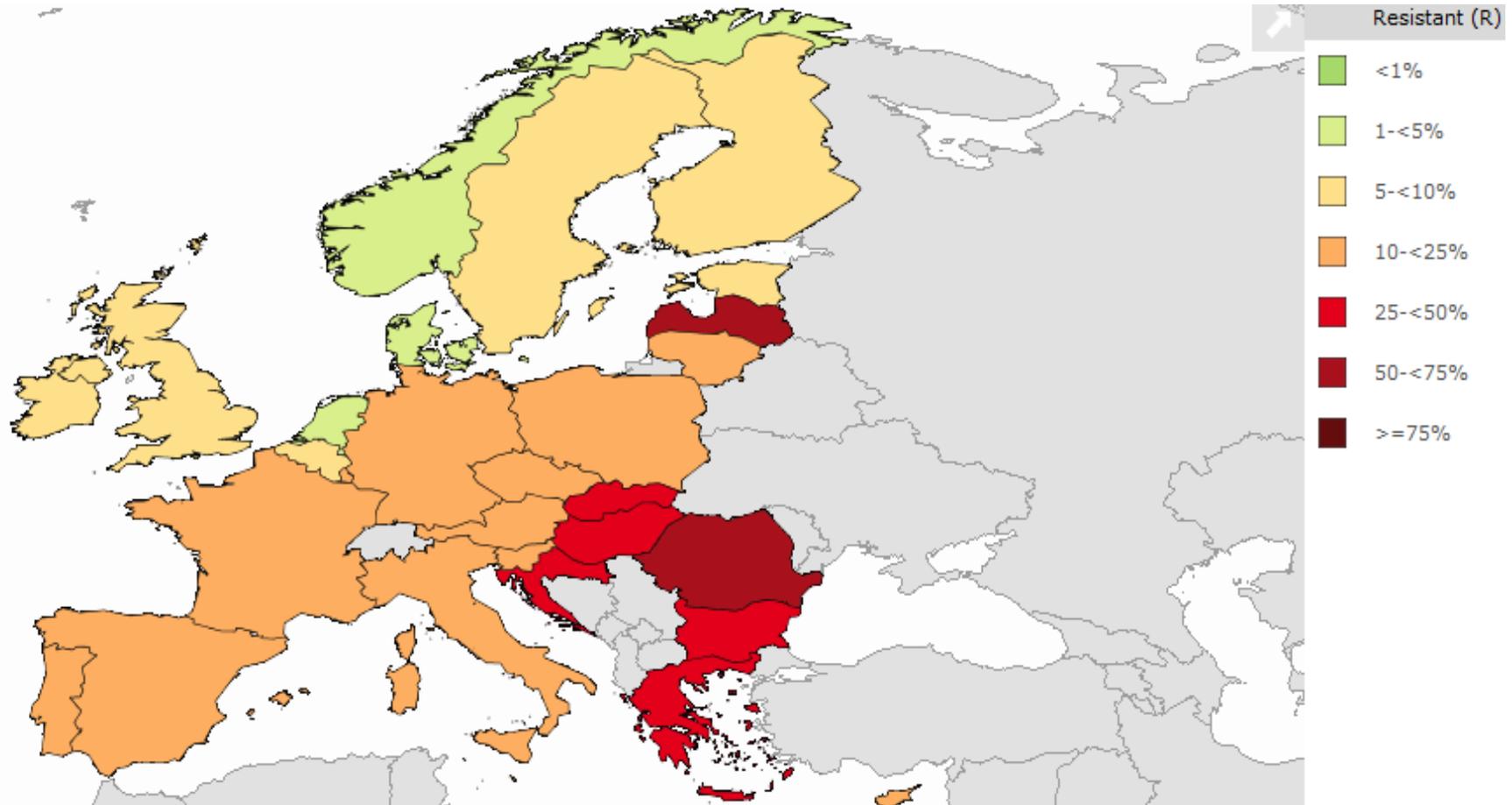
# Epidémiologie mondiale



# Epidémiologie européenne: *K.pneumoniae* (EARSS 2017)



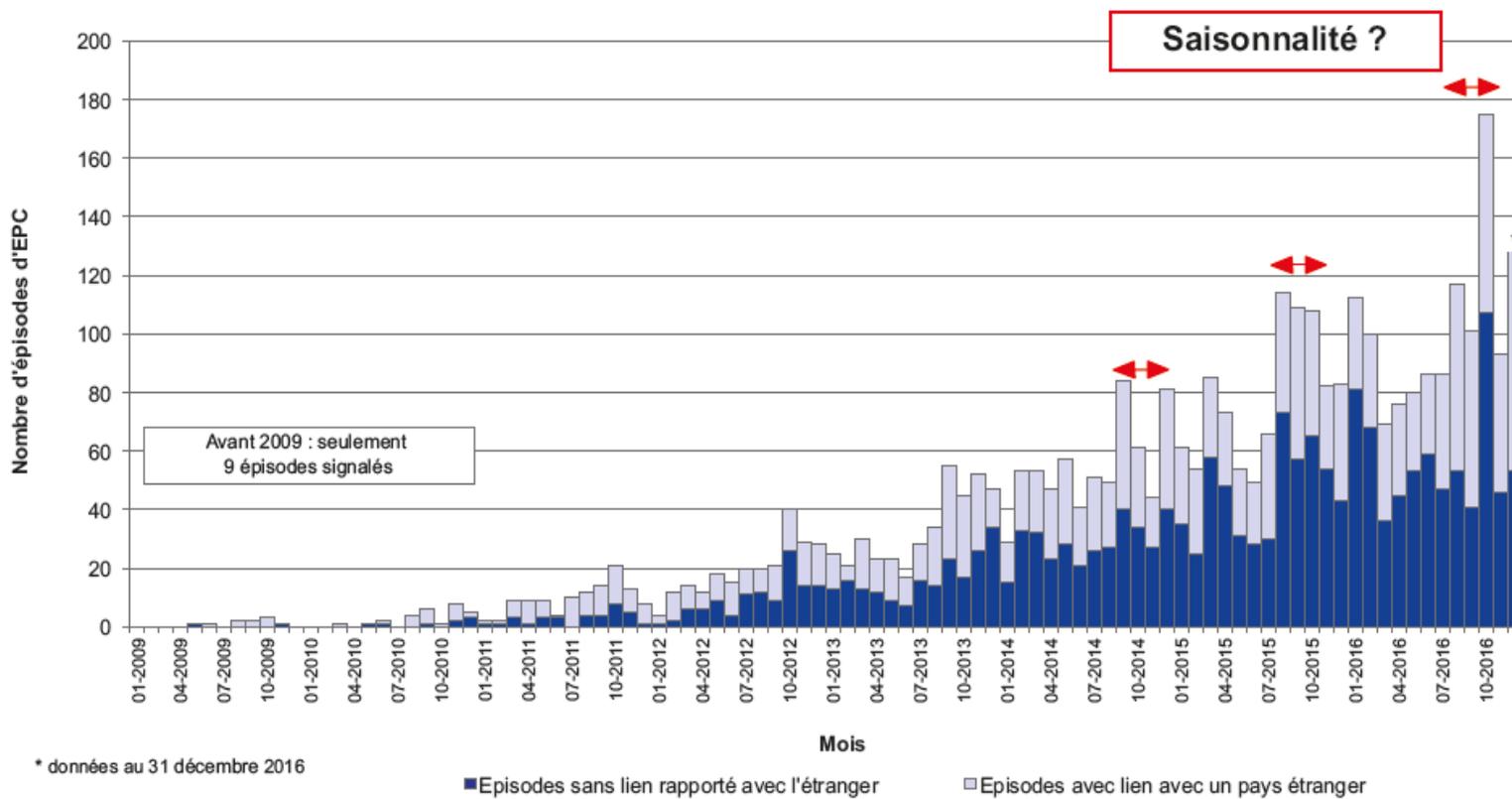
# Epidémiologie européenne *P.aeruginosa* (EARSS 2017)



# Epidémiologie nationale

## Signalement

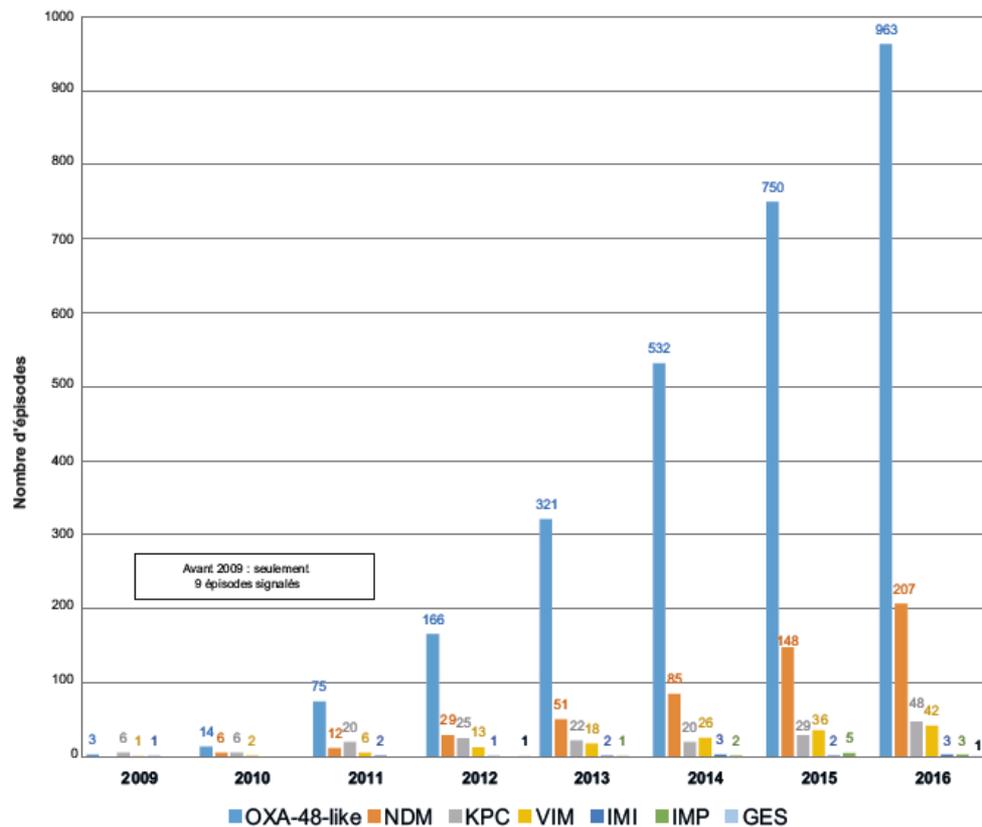
Figure 1 | Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=3 595)



# Epidémiologie nationale

## Signalement

Figure 2 | Répartition des épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon les mécanismes de résistance impliqués et l'année de signalement (N=3 595)



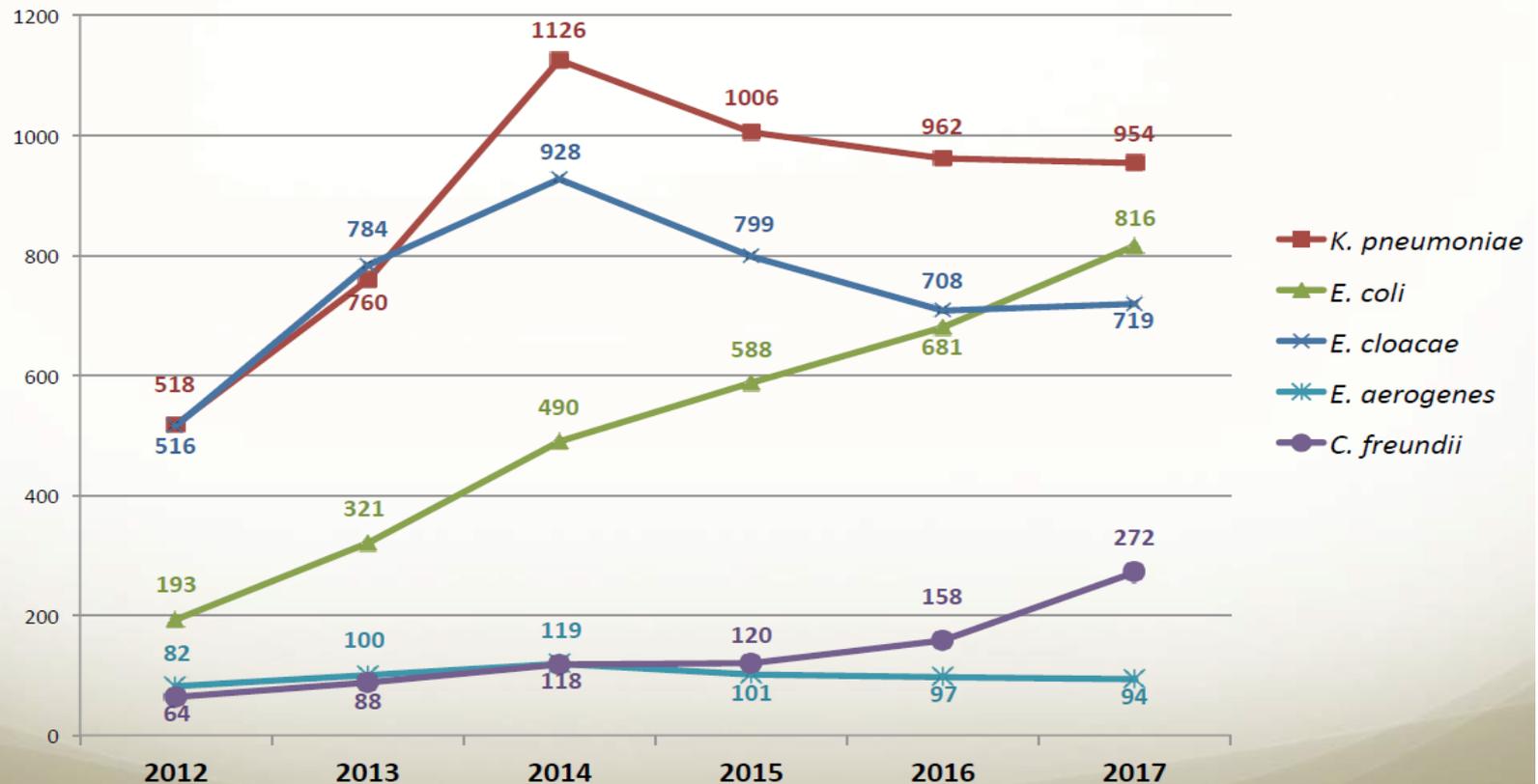
# Epidémiologie nationale

## CNR Entérobactéries

Evolution du nombre de souches adressées au CNR des EPC par espèce



Nombre de souches reçues



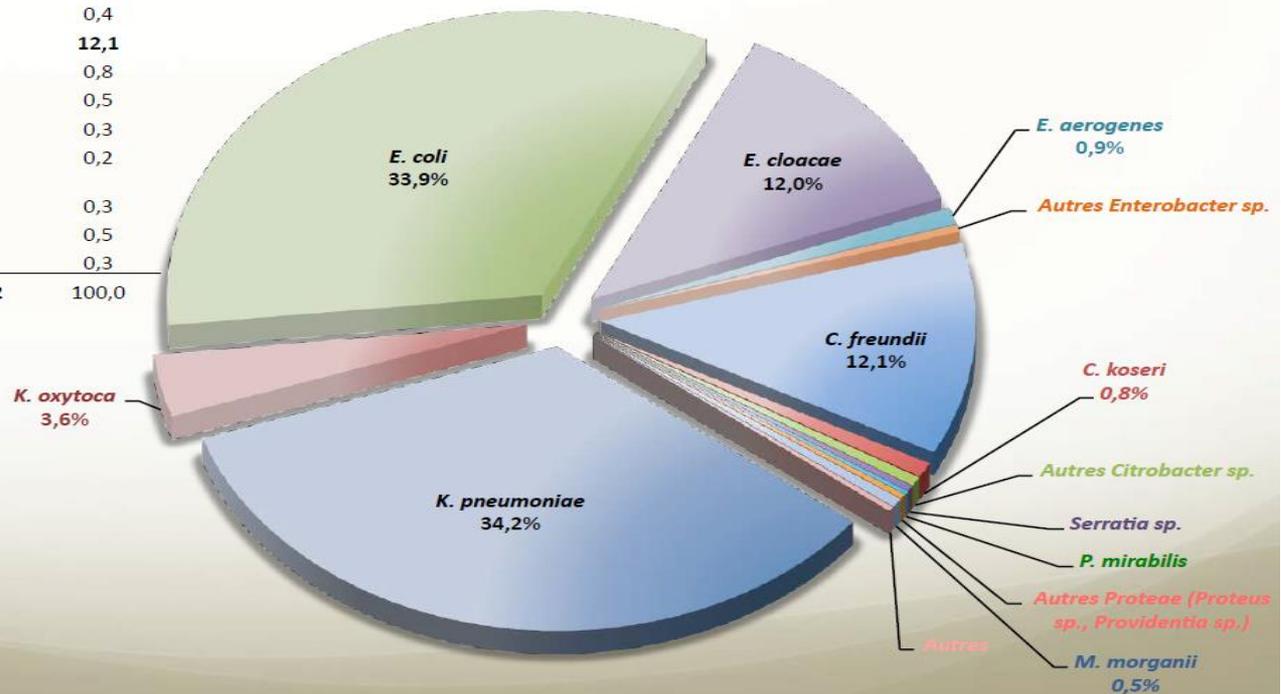
# Epidémiologie nationale

## CNR Entérobactéries

Distribution des CPEs par espèce en France (2017)



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



# Epidémiologie nationale CNR Entérobactéries

Distribution des CPEs par carbapénémase en France (2017)

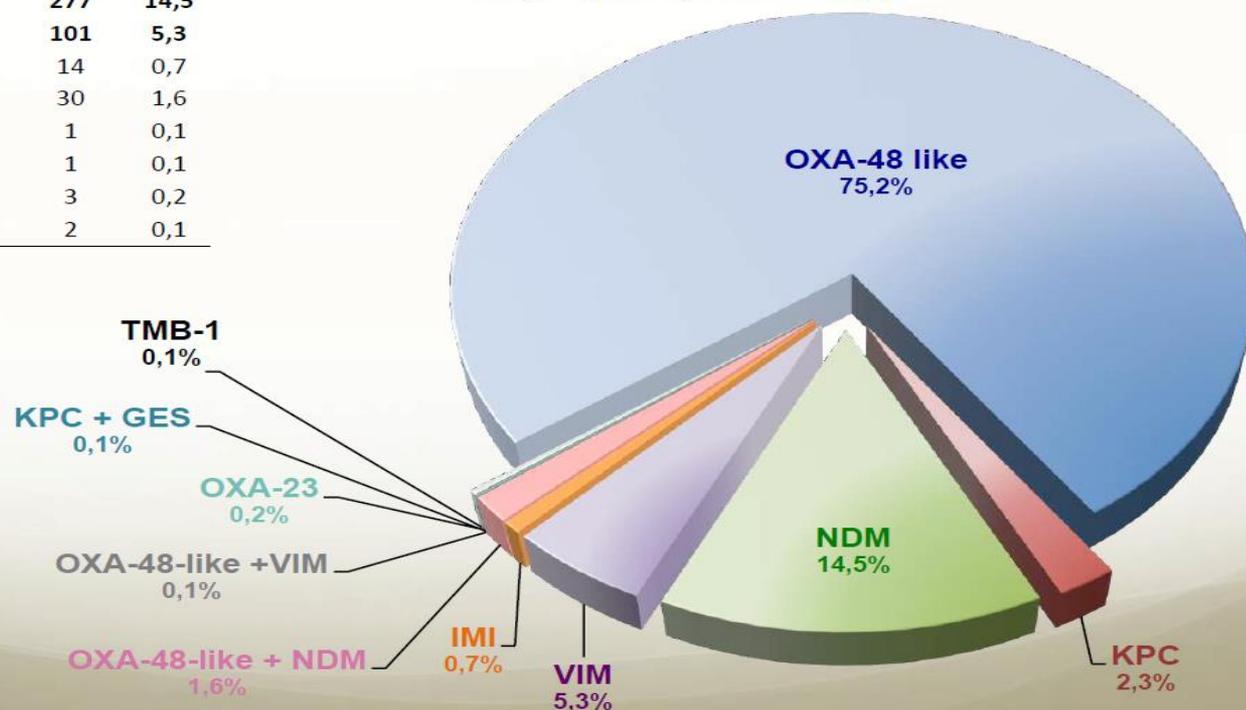


Type de carbapenemase	n	%
OXA-48 like	1440	75,3
KPC	43	2,2
NDM	277	14,5
VIM	101	5,3
IMI	14	0,7
OXA-48-like + NDM	30	1,6
OXA-48-like + VIM	1	0,1
KPC + GES	1	0,1
OXA-23	3	0,2
TMB-1	2	0,1

**MBLs = 21,6%** des carbapénémases

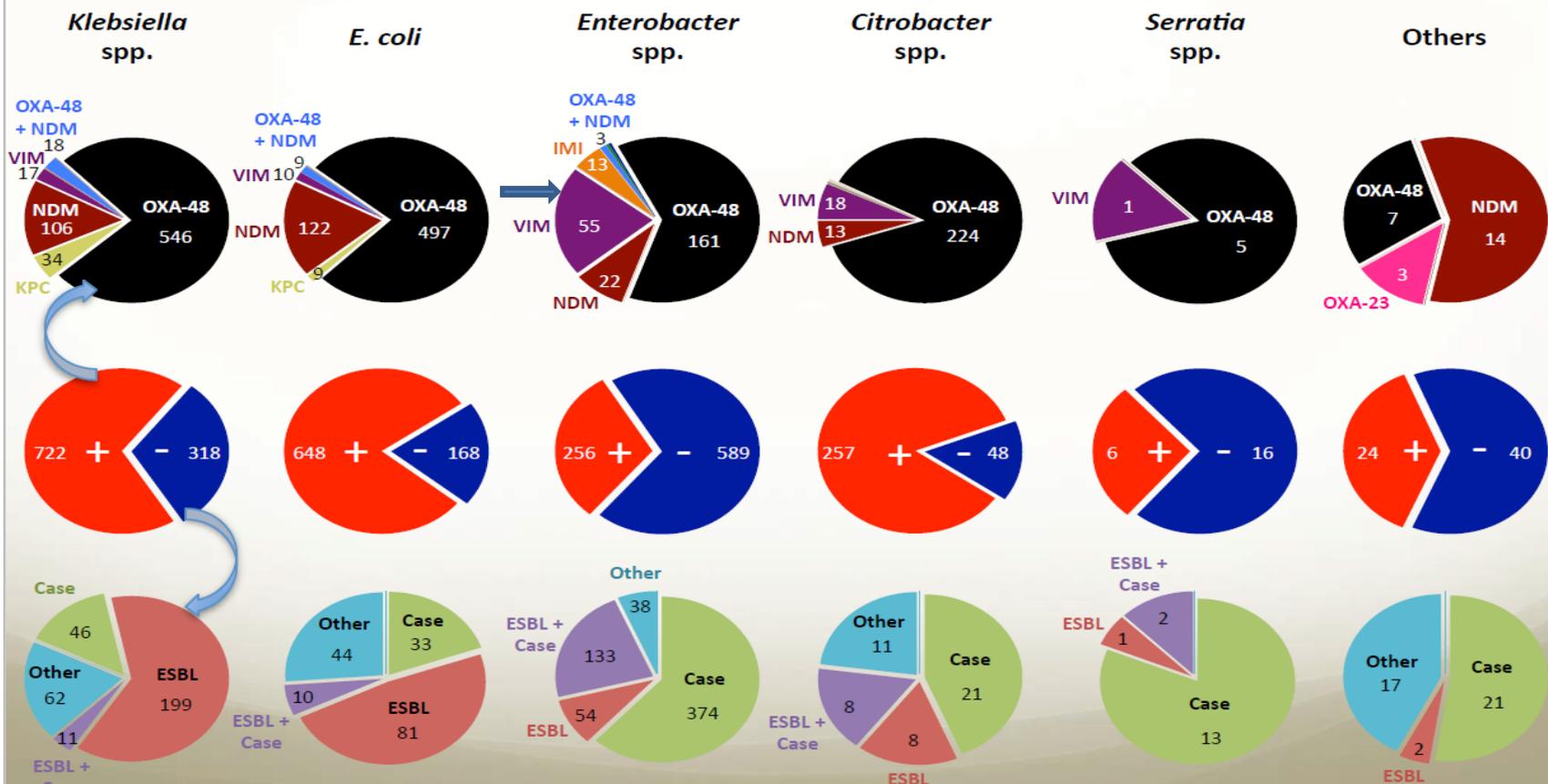
Carbapénémases non détectées par tests moléculaires:

IMI, OXA-23, TMB-1: **1%**



# Epidémiologie nationale CNR Entérobactéries

## Mécanismes de résistances aux carbapénèmes par espèces

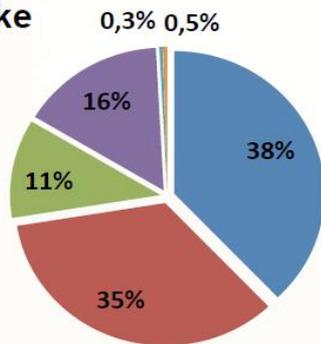


# Epidémiologie nationale CNR Entérobactéries

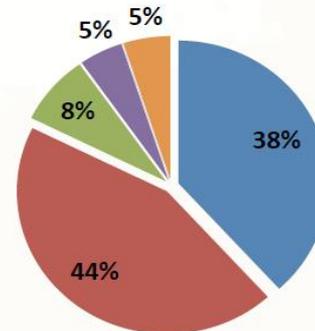
Carbapénèmase par espèce, 2017



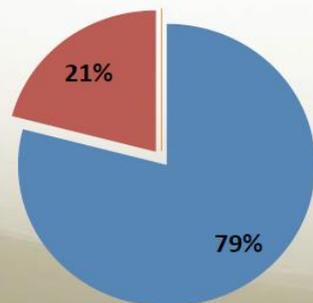
**OXA-48-like**  
(n=1440)



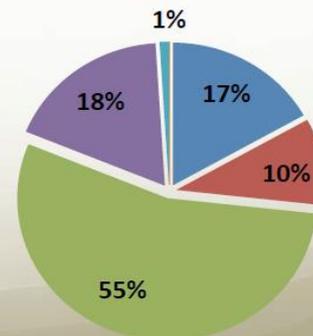
**NDM**  
(n=277)



**KPC**  
(n=43)

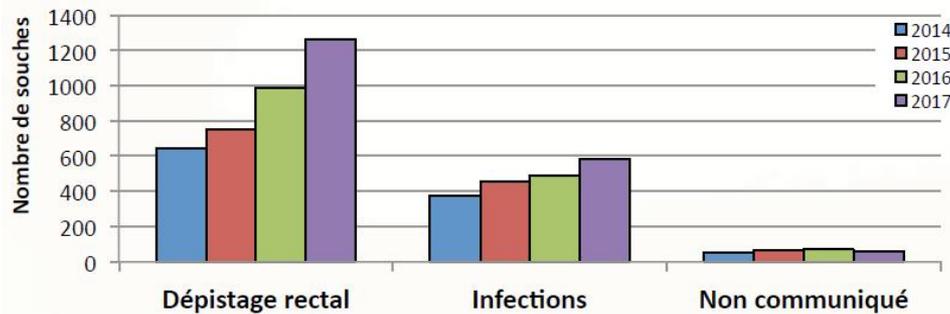


**VIM**  
(n=101)



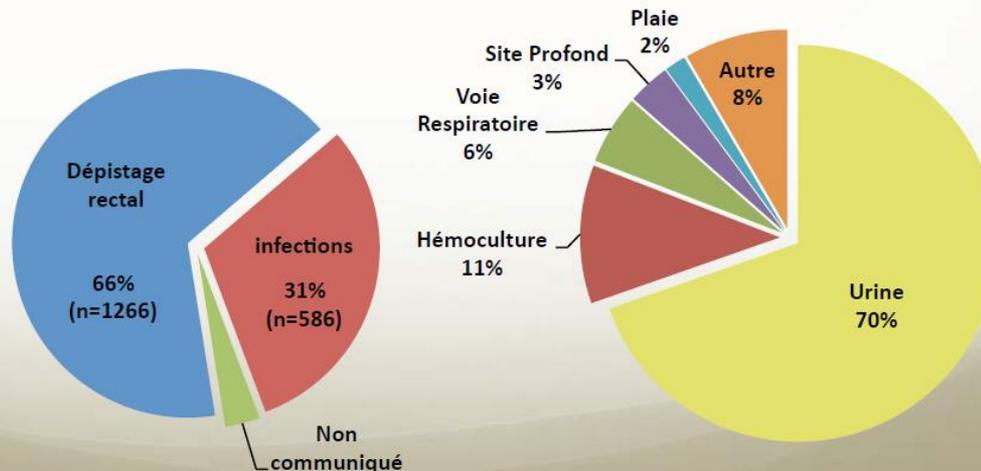
# Epidémiologie nationale CNR Entérobactéries

## Dépistage / Infections



## Evolution

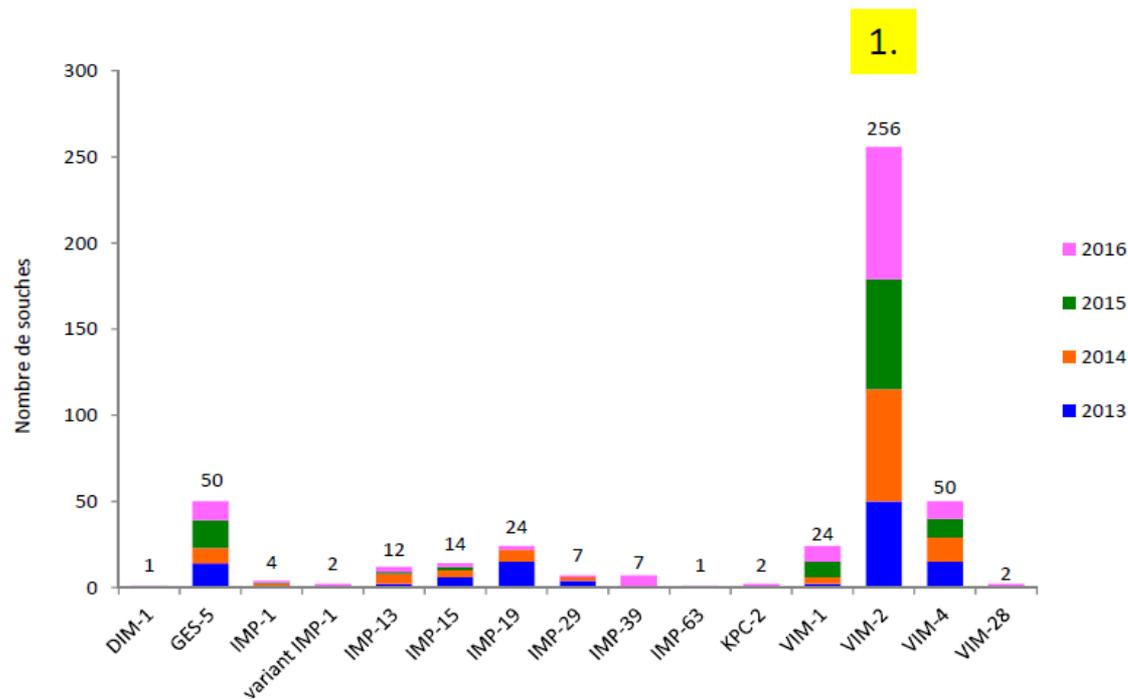
### Données 2017



# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires



## Carbapénèmases chez *P. aeruginosa*



Données du CNR 2013-2016

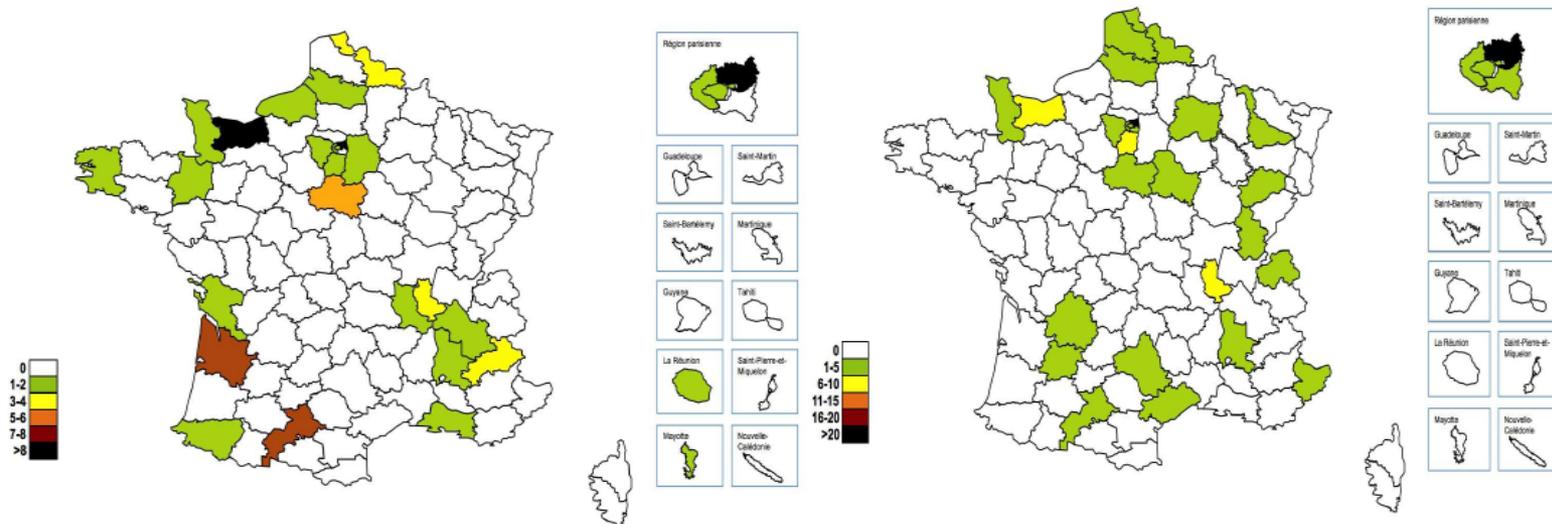
# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires

## Répartition des carbapénèmases VIM-2 en France



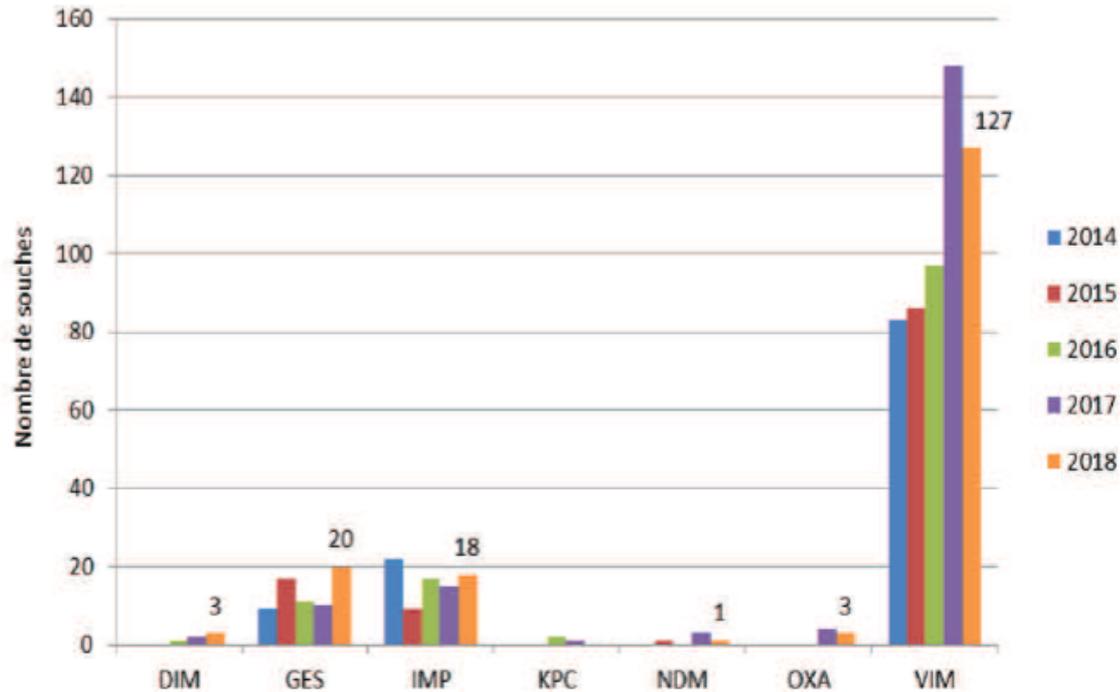
2014

2016



Données du CNR

# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires

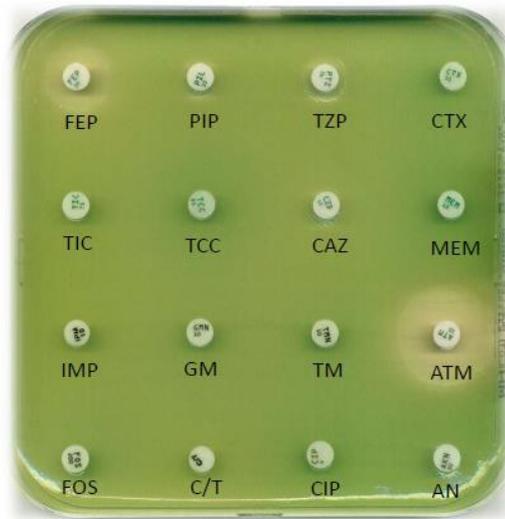


**Évolution du nombre de souches productrices de carbapénèmase selon le type de variant (2014-2018).**

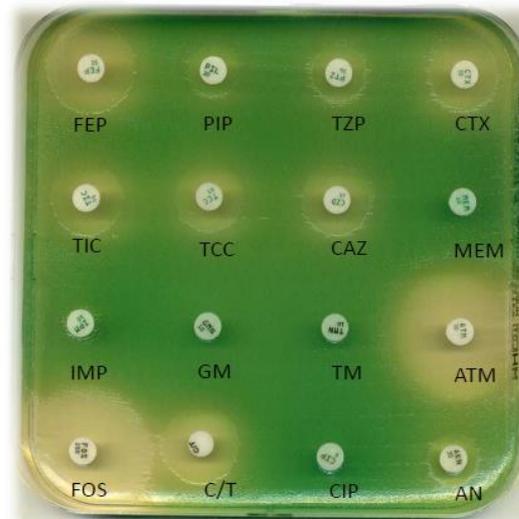
# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires

Carbapénèmases VIM-2, GES-5

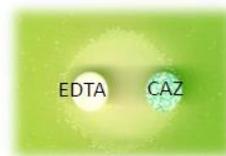
---



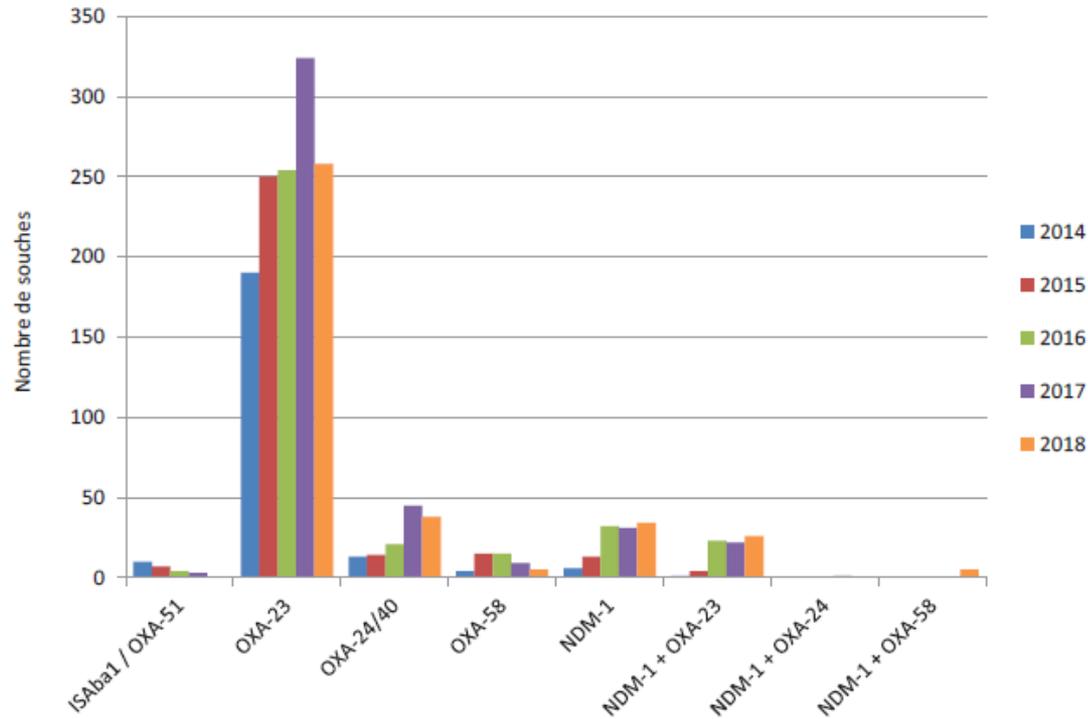
VIM-2



GES-5

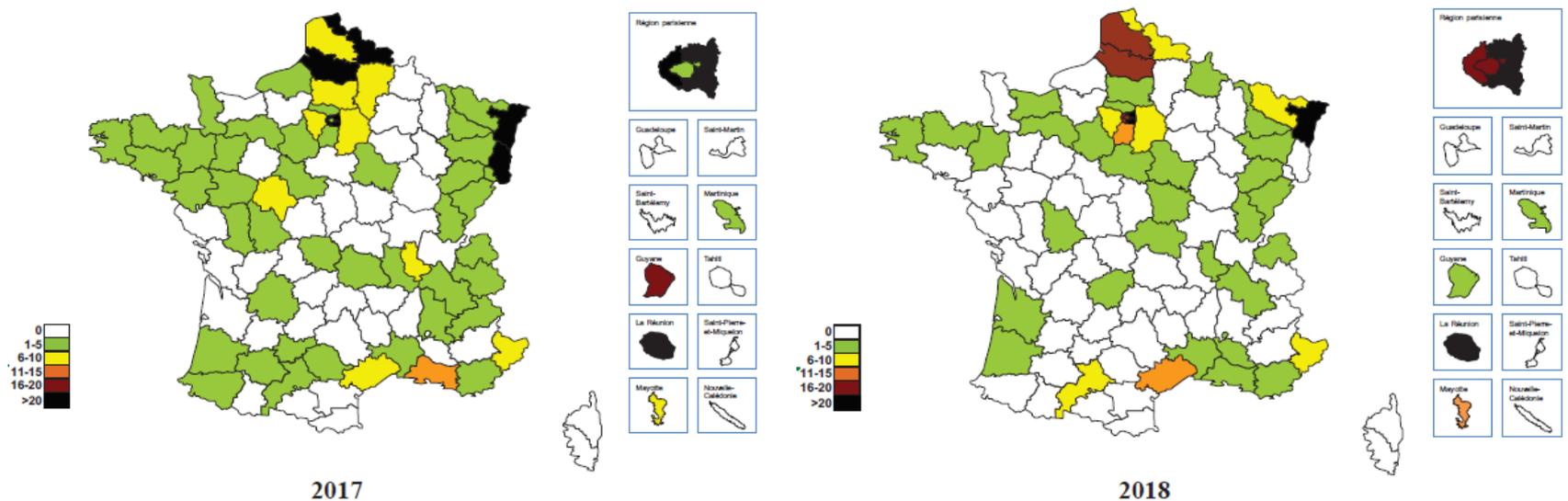


# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires



**Carbapénèmases identifiées chez *A. baumannii* sur la période 2014-2018.**

# Epidémiologie nationale CNR BGN non fermentaires



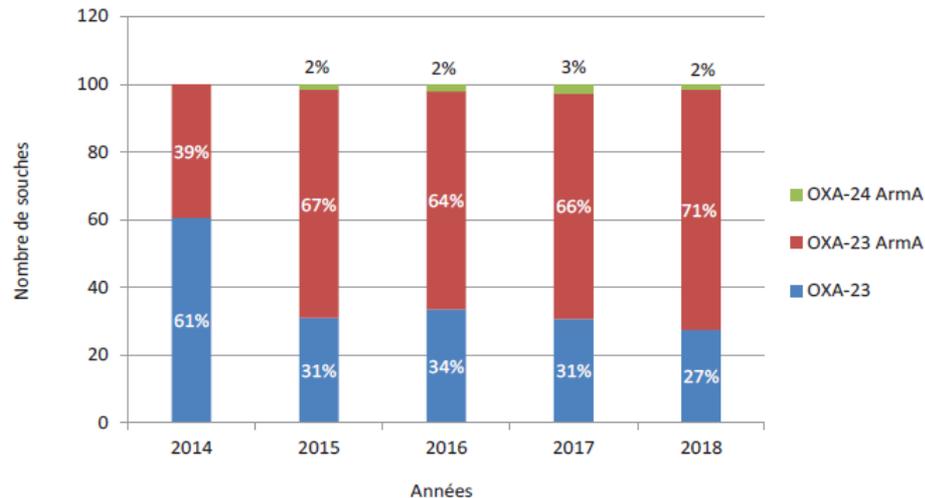
**Figure 45: Origine géographique des souches de *A. baumannii* productrices de carbapénèmase en 2017 et 2018.**

# Epidémiologie nationale

## CNR BGN non fermentaires

### ➤ *A. baumannii* producteurs de méthylase de l'ARNr 16S

Une augmentation significative du nombre de souches de *A. baumannii* produisant la méthylase ArmA est notée depuis 2014. Comme précédemment, cette enzyme est très majoritairement associée à la carbapénémase OXA-23 (Figure 48).



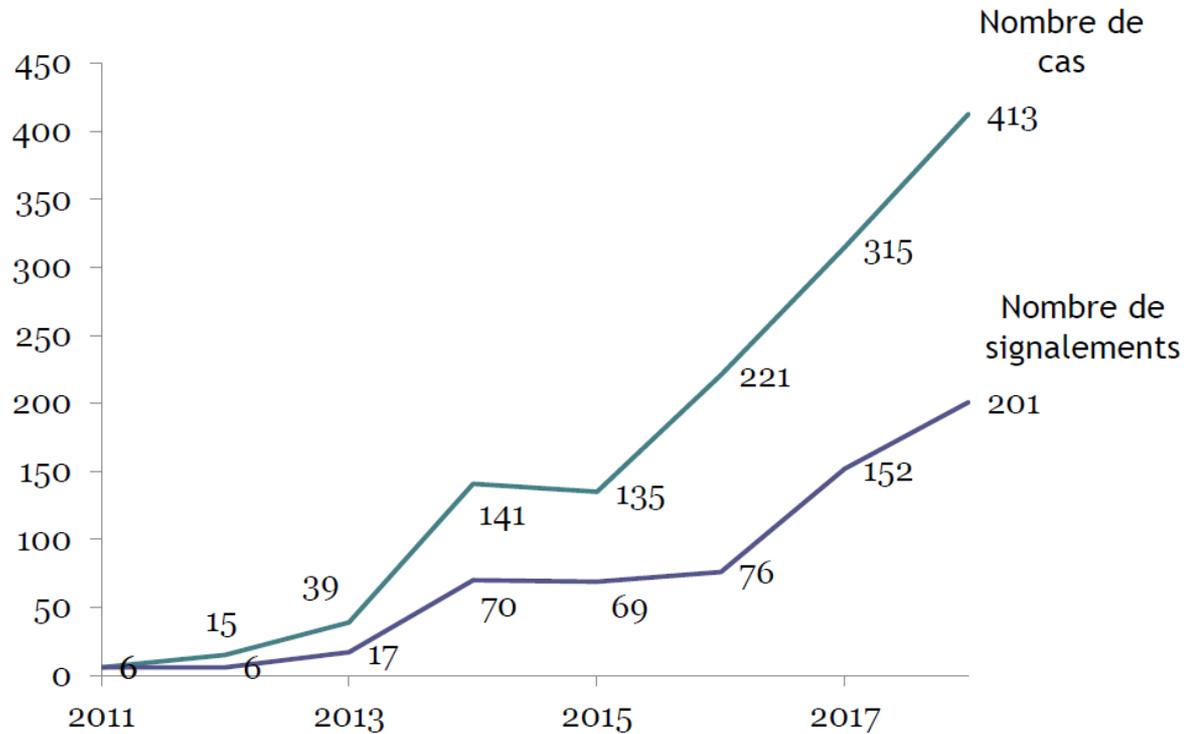
**Figure 48: *A. baumannii* ArmA positifs parmi les souches OXA-23 ou OXA-24-like.**

# Epidémiologie régionale 2018 N-PdC

## Données Cpias Hauts de France

(S.Mechtour – K.Blanckaert)

### Nombre de signalements et de cas (NPDC)

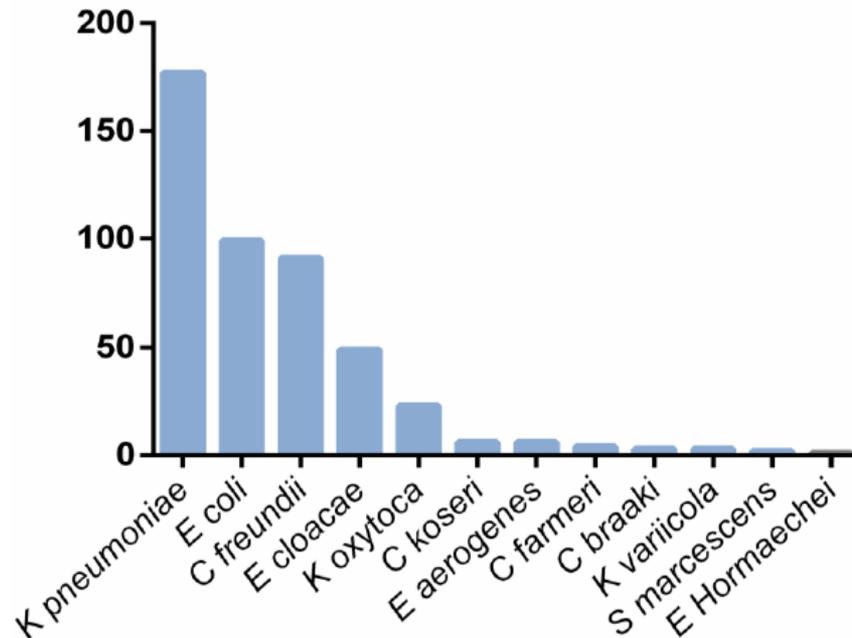


# Epidémiologie régionale 2018 N-PdC

## Données Cpias Hauts de France

(S.Mehtour – K.Blanckaert)

Espèces impliquées dans l'ensemble des cas



Espèces	Nombre (ensemble des cas)	%
<i>K pneumoniae</i>	177	38.1%
<i>E coli</i>	99	21.3%
<i>C freundii</i>	91	19.6%
<i>E cloacae</i>	49	10.6%
<i>K oxytoca</i>	23	5.0%
<i>C koseri</i>	6	1.3%
<i>E aerogenes</i>	6	1.3%
<i>C farmeri</i>	4	0.9%
<i>C braaki</i>	3	0.6%
<i>K variicola</i>	3	0.6%
<i>S marcescens</i>	2	0.4%
<i>E hormaechei</i>	1	0.2%
<b>Total</b>	<b>464*</b>	<b>100%</b>

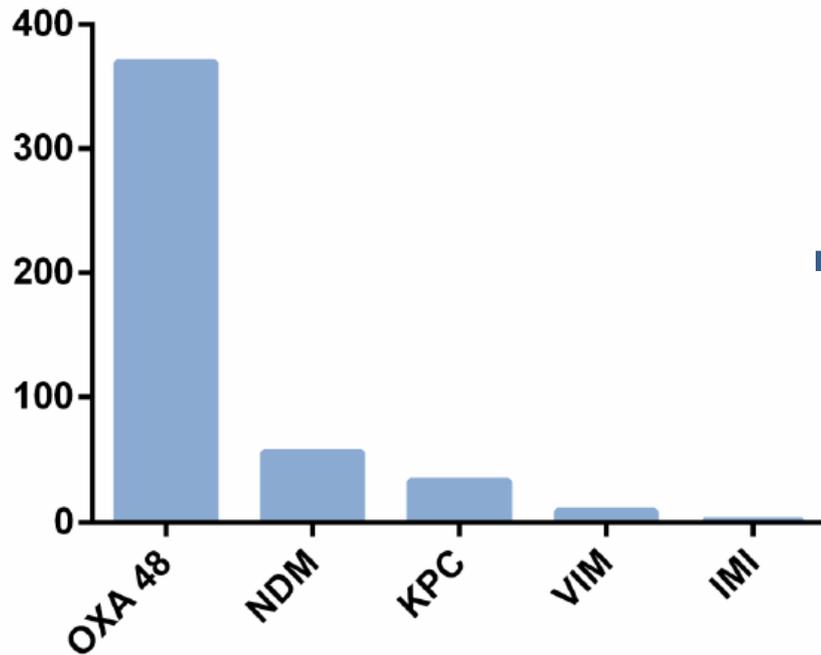
\* Pour un même patient, plusieurs espèces différentes peuvent être impliquées

# Epidémiologie régionale 2018 N-PdC

## Données Cpias Hauts de France

(S.Mehtour – K.Blanckaert)

Types de carbapénèmases impliquées  
dans l'ensemble des cas



Carbapénèmase	N	%
OXA - 48	369	79.2%
NDM	55	11.8%
KPC	32	6.9%
VIM	9	1.9%
IMI	1	0.2%
Total	466 *	100%

\* Pour une même bactérie, plusieurs mécanismes de résistance différentes peuvent être impliqués

# Epidémiologie régionale 2018 N-PdC

## Données Cpias Hauts de France

(S.Mehtour – K.Blanckaert)

34 signalements en lien avec l'étranger :

### Résistances impliquées dans les cas en lien avec l'étranger

Type de résistance	Nombre
Oxa 48	24(61,5%)
NDM	11(28,2%)
KPC	3(7,7%)
VIM	1(2,6%)
Total	39*

\* Pour un même patient, plusieurs espèces différentes peuvent être impliquées

# Epidémiologie régionale

## Réseau microbio N-PdC – *P.aeruginosa*

Année / molécule	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TIC	37.8%	38%	40%	43.5%	46.7%	44.4%	41.3%	49.3%	49.3%	53.2%	57.2%
CAZ	76%	78%	77%	81.7%	84.5%	83.5%	83.4%	84.8%	86%	84%	84.9%
<b>IPM</b>	<b>80.3%</b>	<b>79%</b>	<b>75%</b>	<b>78.2%</b>	<b>78.3%</b>	<b>77.9%</b>	<b>76.5%</b>	<b>78.9%</b>	<b>78.3%</b>	<b>81.1%</b>	<b>83.1%</b>
AK	72.5%	77%	76%	80.2%	78.6%	82.6%	85.7%	88.7%	88.6%	88.4%	87.1%
CIP	68.4%	66%	64%	70.6%	70.9%	72.3%	74.4%	78.1%	79.5%	82%	82.6%

# Epidémiologie régionale

## Réseau microbio N-PdC – *P.aeruginosa*

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nb souches	5605	5019	5564	5338	5747	5167	5012	4866	5035	4790
Nb souches multi-R (CAZ et IMP R)	548	406	389	406	478	452	358	346	337	287
% multi-R	<b>9.8%</b>	<b>8.1%</b>	<b>7%</b>	<b>7.6%</b>	<b>8.4%</b>	<b>8%</b>	<b>7.2%</b>	<b>7.1%</b>	<b>6.7%</b>	<b>6%</b>
Incidence multi-R / 1000 jours	<b>0.15</b>	<b>0.11</b>	<b>0.10</b>	<b>0.10</b>	<b>0.11</b>	<b>0.11</b>	<b>0.9</b>	<b>0.086</b>	<b>0.08</b>	<b>0.07</b>

# Focus sur « VIM »

- Caractérisé en 1997 en Italie (Vérone)
- Metallo bêta-lactamase
- Principalement *P.aeruginosa* et VIM-2
- Epidémie en Belgique en 2007 (8 hôpitaux)

[Euro Surveill](#), 18 janvier 2007, 12 (1): E070118.2.

**Emergence et dissémination de clones multirésistants de *Pseudomonas aeruginosa* produisant la métallo-bêta-lactamase VIM-2 en Belgique.**

[Deplano A](#)<sup>1</sup>, [Rodriguez-Villalobos H](#), [Glupczynski Y](#), [Bogaerts P](#), [Allemeersch D](#), [Grimmelprez A](#), [Mascart G](#), [Bergès L](#), [Byl B](#), [Laurent C](#), [Struelens MJ](#).

- Etude menée dans 20 établissements du N-PdC (réseau des microbiologistes): souche retrouvée chez un seul patient.
- Nouvelles épidémies décrites (Espagne, Mexico)
- Augmentation de la prévalence en France (*P.aeruginosa*) et chez les entérobactéries.

# Conclusion

- Problématique en augmentation
- Epidémies de bactéries et de gènes
- Grande diversité d'enzymes et de bactéries
  - Impact thérapeutique +/- majeur selon le type
- Bouleversement de l'épidémiologie, y compris en France
- Lien avec l'étranger et cas « autochtones »
- Apport des nouvelles molécules à venir (associations)