

Carbapénémases

N. Lemaître,
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHRU Lille

Classification des carbapénèmases

Ambler	Bush	Enzymes	Inhibition	Enzymes représentatives
A	2f	Sérine-protéases	± AC, TZP	KPC, GES...
B	3a 3b	Métallo-protéases	EDTA	IMP, VIM, NDM 1-2 GIM-1, SPM-1...
D	2df	Sérine-protéases type Oxacillinase	-	OXA 48, 23, 58...

AC : acide clavulanique, TZP : tazobactam

Support génétique

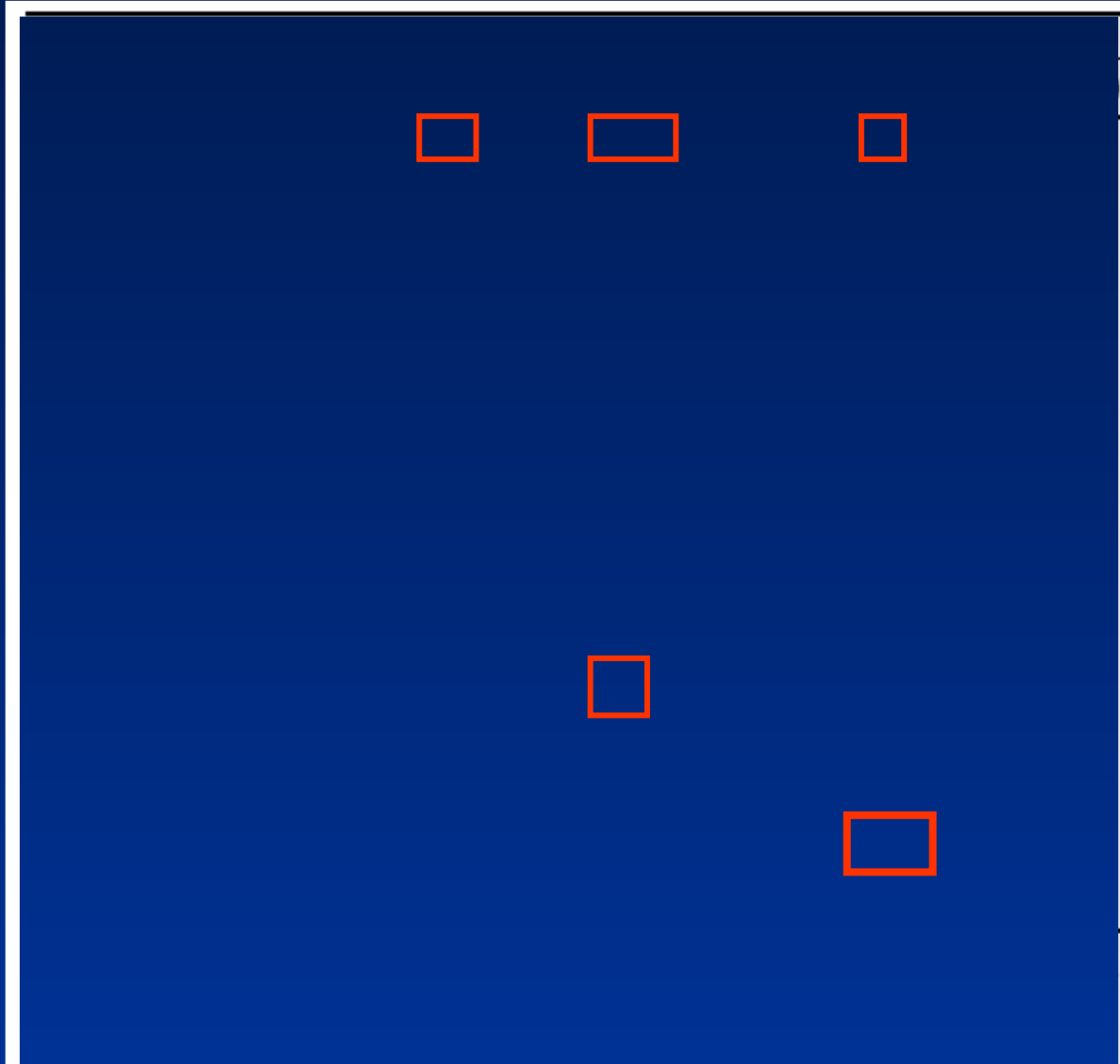
- Carbapénémases naturelles
 - Gram positif : *Bacillus cereus*
 - Gram négatif : *Stenotrophomonas maltophilia*,
Aeromonas...
- Carbapénémases acquises
 - Éléments génétiques mobiles (intégrons ou transposons)



Multirésistance

Large diffusion entre entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*

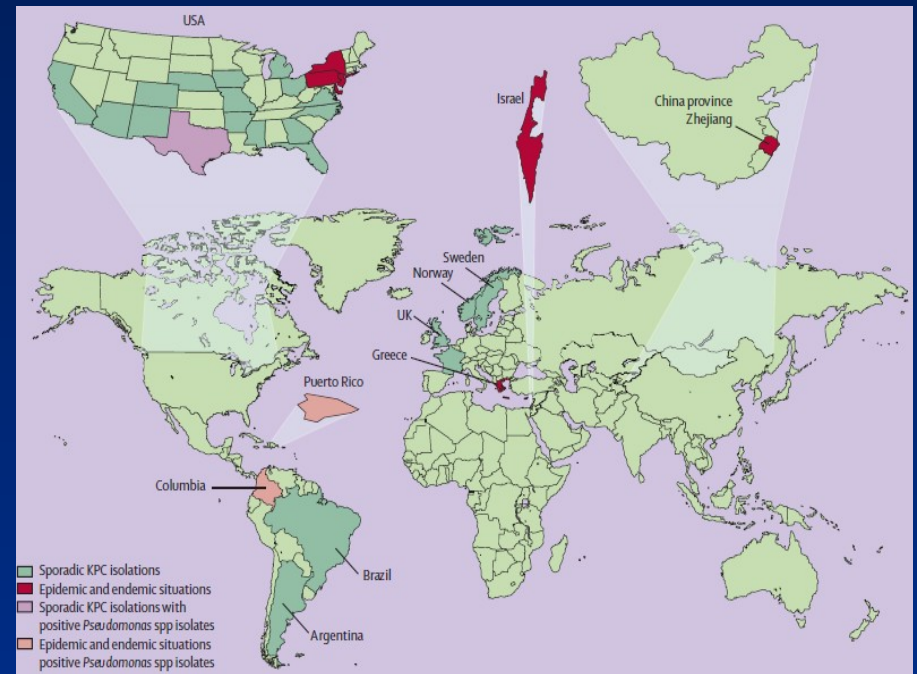
Répartition des carbapénémases selon les espèces bactériennes



Walsh, IJAA, 2010

Diffusion des KPC

- 1996 Caroline du Nord, USA : *Klebsiella pneumoniae* (KPC-1)
- Nombreuses épidémies hôpitaux de la côte Nord-Est
- 2 foyers importants hors USA : Grèce et Israël
- Diffusion KPC à *P. aeruginosa* en 2007 (Colombie et USA) et *A. baumannii* en 2009 (Puerto Rico)



Nordmann, Lancet 2009

Diffusion des métallo-carbapénémases

- 1991, Japon : *P. aeruginosa* IMP-1
- 1997, Italie : *A. baumannii* IMP-2 → 26 sous-types IMP et passage dans les entérobactéries
- 1997, Italie : *P. aeruginosa* VIM-1 → 25 sous-types et passage dans les entérobactéries (prépondérance de VIM-1 et VIM-2)
 - Endémique en Grèce et en Italie
- 2008, Inde : entérobactéries NDM-1, → 2 sous-types et passage dans *A. baumannii*



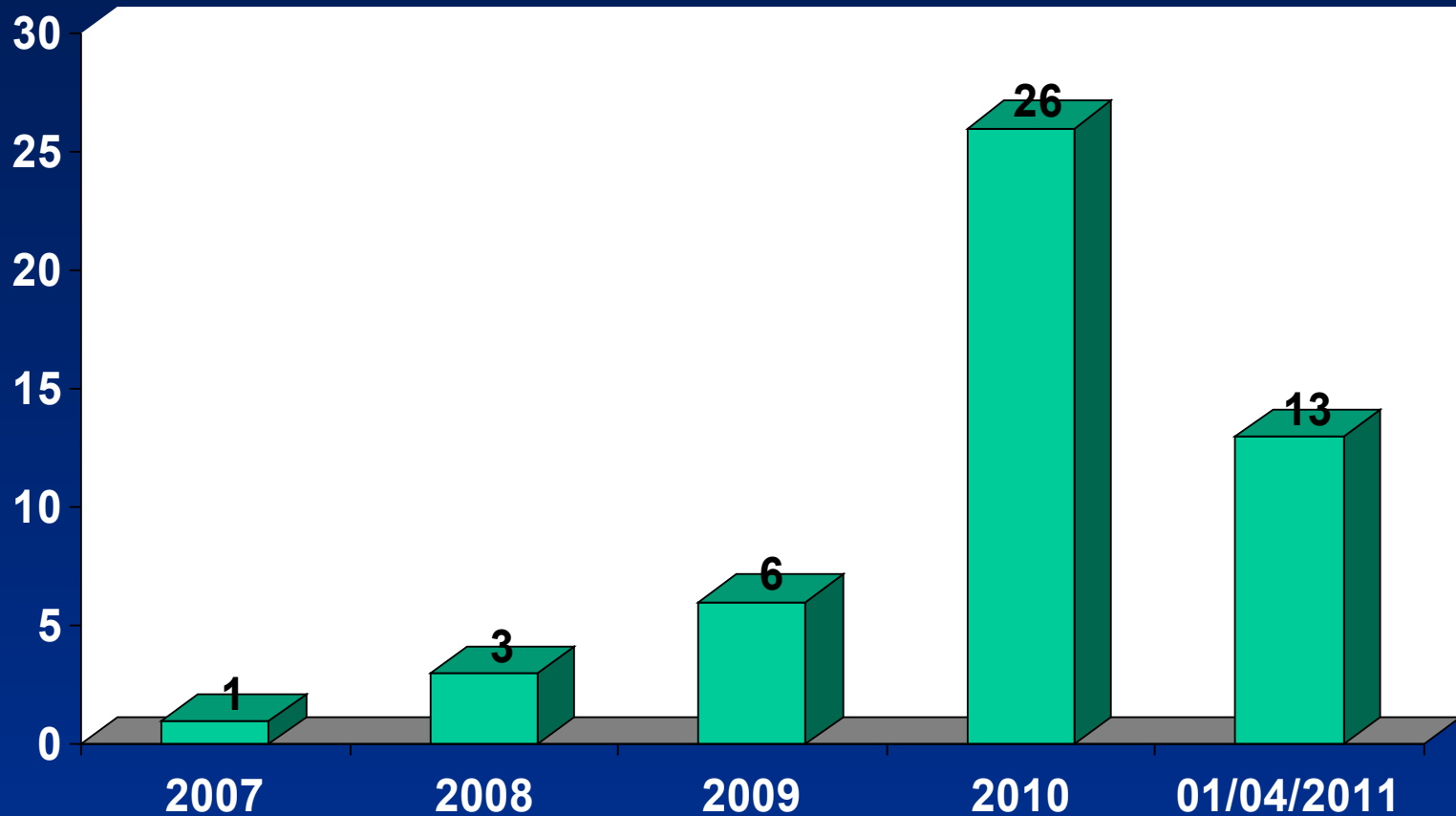
Diffusion des oxacillinases



Walsh, Int J Ant Chemother, 2010

OXA-48 chez les entérobactéries : diffusion hôpitaux du
pourtour méditerranéen et **BELGIQUE**

Alertes sur les entérobactéries productrices de carbapénémases déclarées à l'InVS



Depuis 2004 : 53 épisodes (169 cas au total)

Répartition des carbapénémases



11 épisodes sans lien avec pays étrangers (9/11 concerne OXA-48) →
Début de circulation autochtone de carbapénémases en France



Nécessité de détecter rapidement les bactéries
productrices de carbapénémases

Spectre d'hydrolyse des carbapénémases

	Enzyme	C3G	ATM	Carbapénème
Classe A	KPC	+ (I/R)	+ (I/R)	+ (I/R)
Classe B	IMP	+ (I/R)	- (S)	+ (I/R)
	VIM	(I/R)	- (S)	+ (I/R)
	NDM	+ (I/R)	- (S)	+ (I/R)

Phénotypes de résistance en l'absence d'autres mécanismes de résistance aux β -lactamines associés → très rare en pratique !!!

Classe D	OXA	+ (I/S)	- (S)	+ (S/I/R)
----------	-----	---------	-------	-----------

Ampicilline	Résistant	>=32
Amoxi/Ac.clav	Résistant	>=32
Ticarcilline	Résistant	>=128
Ticar/Ac.clav	Résistant	>=128
Pipéracilline	Résistant	>=128
Pipéra/Tazo	Résistant	>=128
Imipénème	Intermédiaire	4
Ertapénème	Résistant	>=32
Céphalosporines		
Céfalotine	Résistant	>=64
Céfoxitine	Résistant	>=64
Céfotaxime	Résistant	>=64
Ceftriaxone	Résistant	>=64
Ceftazidime	Résistant	>=64
Céfépime	Résistant	32

Pénicillines		
Ampicilline	Résistant	>=32
Amoxi/Ac.clav	Résistant	>=32
Ticarcilline	Résistant	>=128
Ticar/Ac.clav	Résistant	>=128
Pipéracilline	Résistant	>=128
Pipéra/Tazo	Résistant	>=128
Imipénème	Intermédiaire	2
Ertapénème	Résistant	>=8
Céphalosporines		
Céfalotine	Résistant	>=64
Céfoxitine	Résistant	>=64
Céfotaxime	Résistant	>=64
Ceftriaxone	Résistant	>=64
Ceftazidime	Résistant	>=64
Céfépime	Intermédiaire	8

E. aerogenes

Carbapénémase ??

OUI : KPC + BLSE + AmpC

NON : BLSE + AmpC

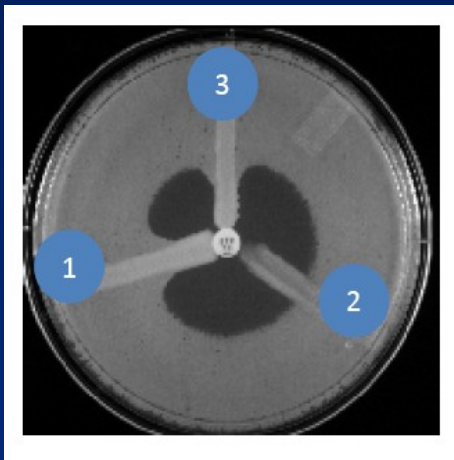
	S	R
IPM	≤ 2	> 8
MEM	≤ 2	> 8
ERT	≤ 0,5	> 1

- Souches seulement sensibles à la colistine et tigécycline

Très faible hydrolyse des carbapénèmes
Détection via l'ertapénème +++

Détection des carbapénémases en routine (1)

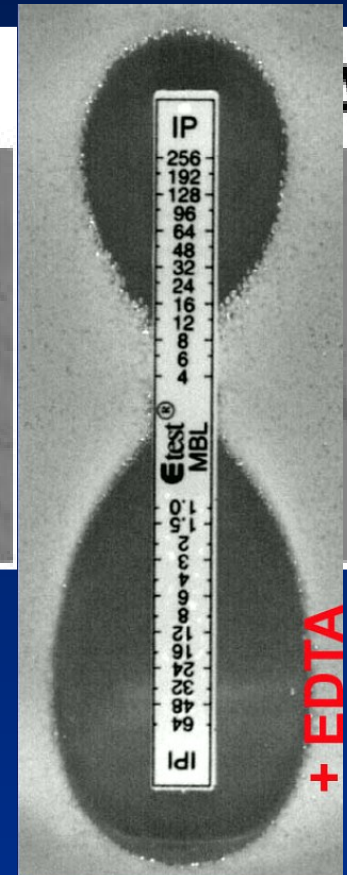
■ Méthodes ph



Test de Hodge → détection des carbapénémases



Synergie acide boronique et carbapénèmes → KPC

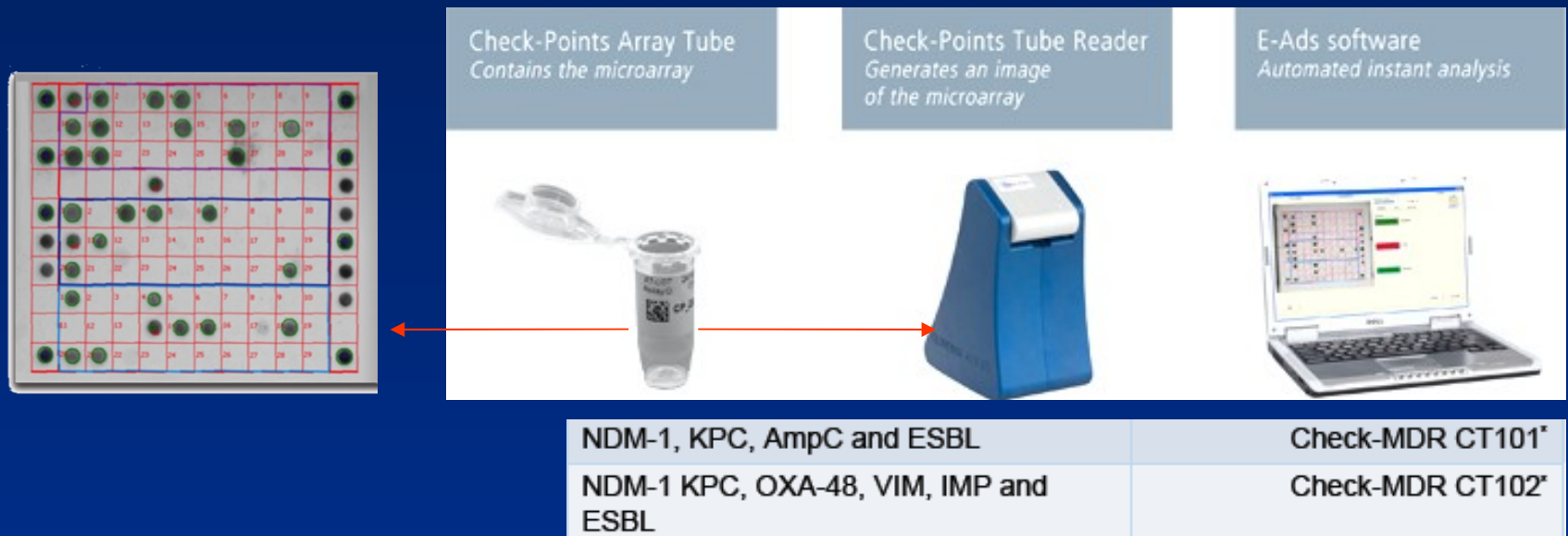


Difficultés d'interprétation des résultats

Inhibition carbapénémase par EDTA → métallo-protéase

Détection des carbapénémases en routine (2)

- Méthodes de biologie moléculaire (détection des gènes de carbapénémase) = méthodes de référence
 - PCR « maison » ou puce de détection



Plateau technique de biologie moléculaire et adaptation rapide en fonction des changements de l'écologie locale

Conclusions

- Diffusion mondiale des carbapénémases (pays à très forte prévalence)
- Association des carbapénémases à d'autres mécanismes de résistance → panrésistance
 - Impasse thérapeutique
 - Pérennisation des souches
- Difficultés de détection → diffusion silencieuse

Risque de passage dans la communauté