LES RENCONTRES DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

29-30-31 MAI 2018
Paris - Centre Universitaire des Saints-Pères

Santé publique France

Les enjeux liés aux bactéries hautement résistantes

Dr. Thierry NAAS

Hôpital Bicêtre, APHP
Faculty of Medicine, University Paris-Sud
EA7361, University Paris-Saclay
EERA unit, Institut Pasteur
French NRC for antibiotic Resistance

Université Paris Sud – Faculté de Médecine – université Paris-Saclay

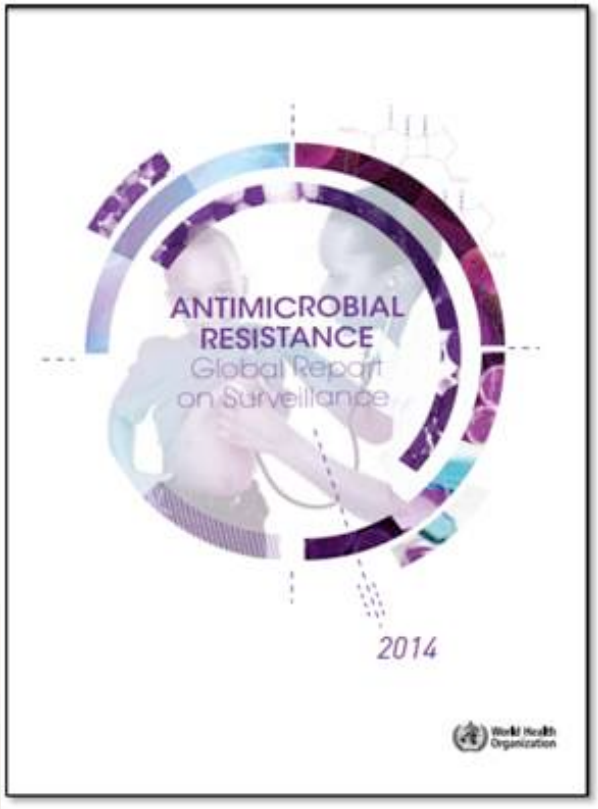
Institut Pasteur

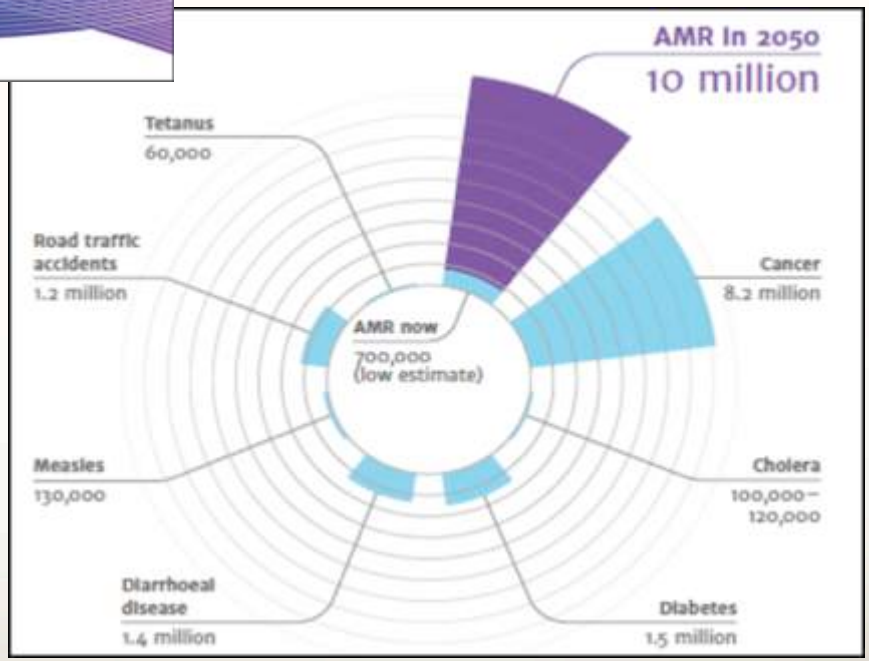
LabEx LERMIT

CNR Résistance aux antibiotiques

Hôpitaux universitaires Paris-Sud – Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Le fardeau des bactéries multi-résistantes (BMR)





"Antimicrobial resistance: The problem is **so serious** that **it threatens the achievements of modern medicine**" (WHO global report, 2014). « post-antibiotic era »

*"Unless action is taken, AMR **burden of deaths** could be **10 million lives/year by 2050 & cost 100 trillion USD**"*

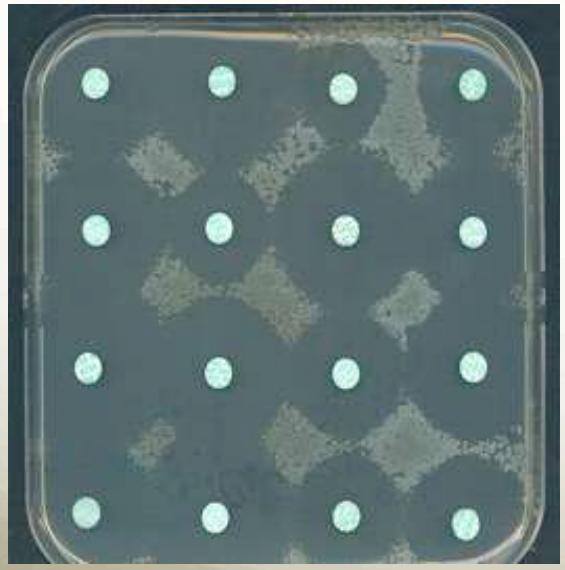
Multi-résistances et impasses thérapeutiques
Un exemple*: Escherichia coli*, notre meilleur ami et notre pire ennemi

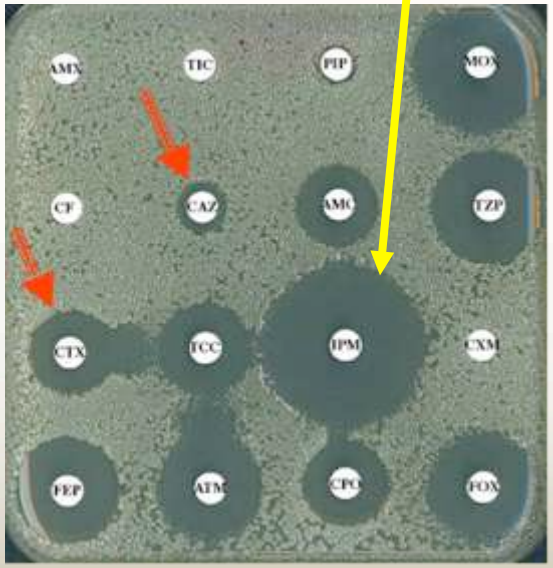
CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

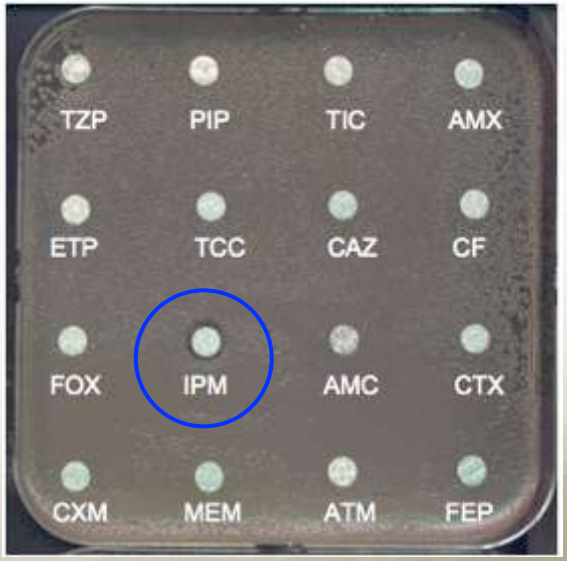
***E. coli* d'antan**

***E. coli* des temps modernes**

***E. coli* de demain**





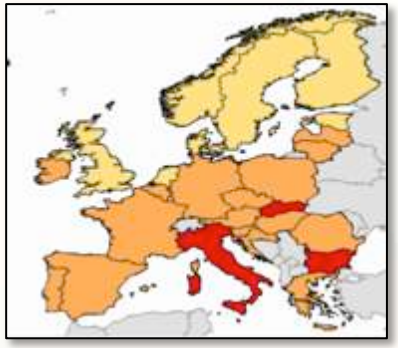


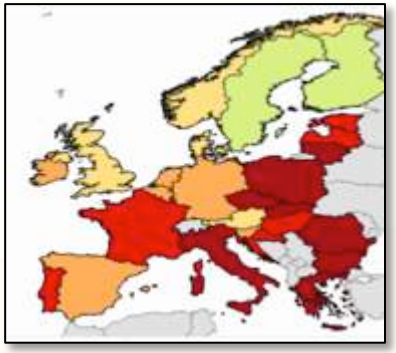
BLSE (CTX-M-15)

Carbapenemases
KPC, OXA-48, NDM, VIM, et IMP

Entérobactéries productrices de BLSE

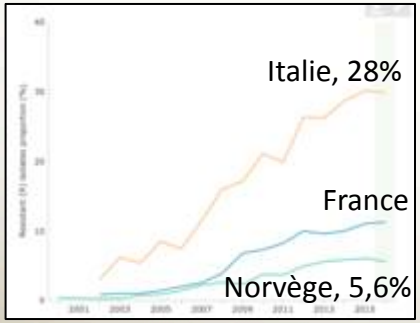
Bactériémie en Europe

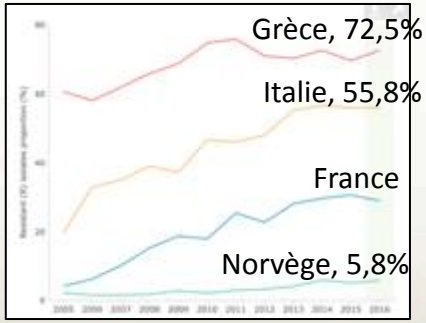




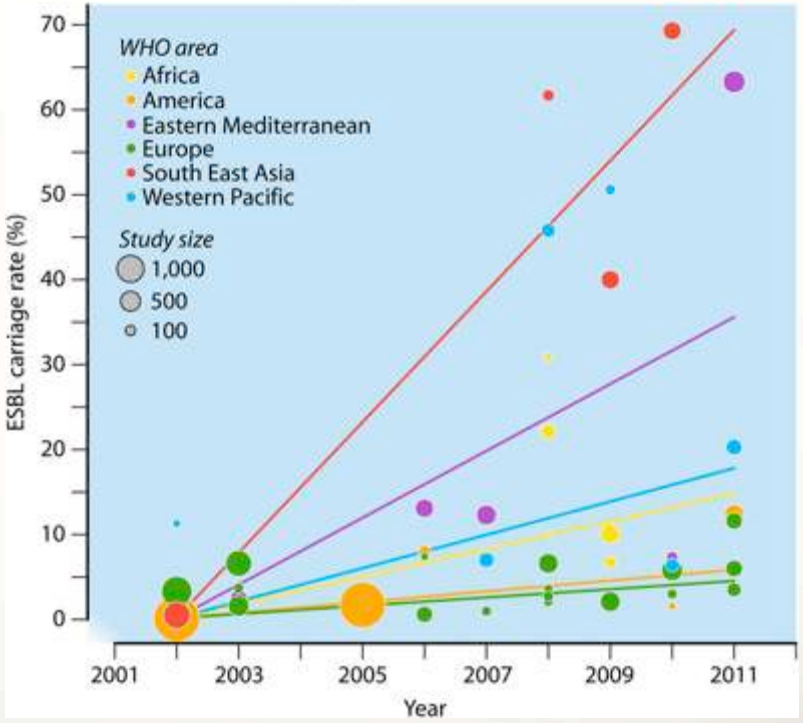
E. coli:
- **0,8% in 2002**
- **11.2 % in 2016**

K. pneumoniae
- **6,1% en 2006**
- **28.9% en 2016**





Portage digestif d'entérobactéries productrices de ß-lactamase à spectre élargi (E-BLSE)



Woerther et al. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:744-58.

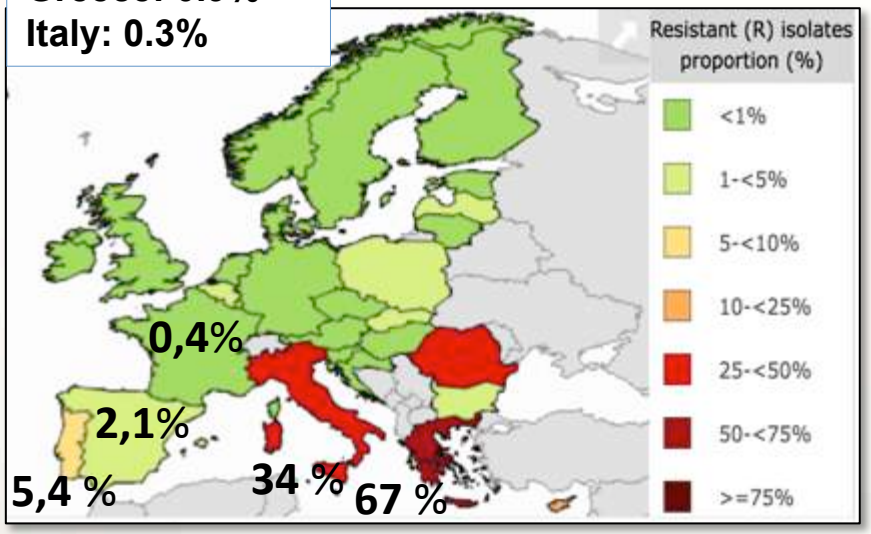
E-BLSE ne restent sensibles qu'aux carbapénèmes (et à la colistine)

Résistances aux carbapénèmes et impasses thérapeutiques

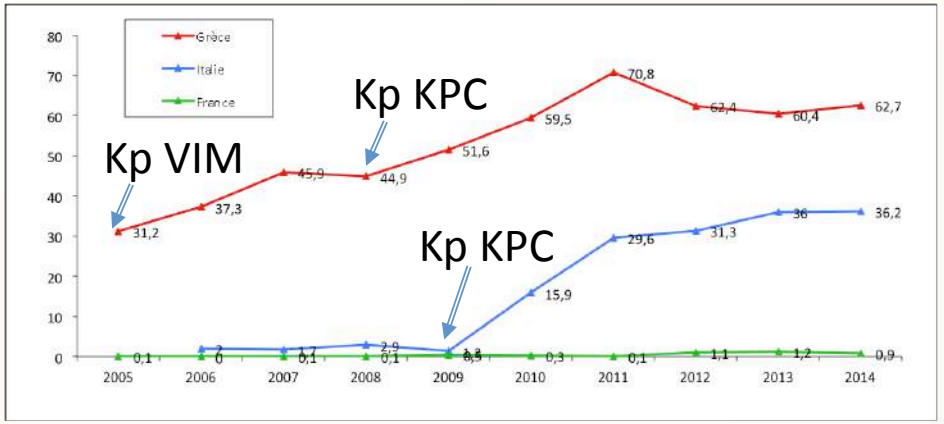
CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

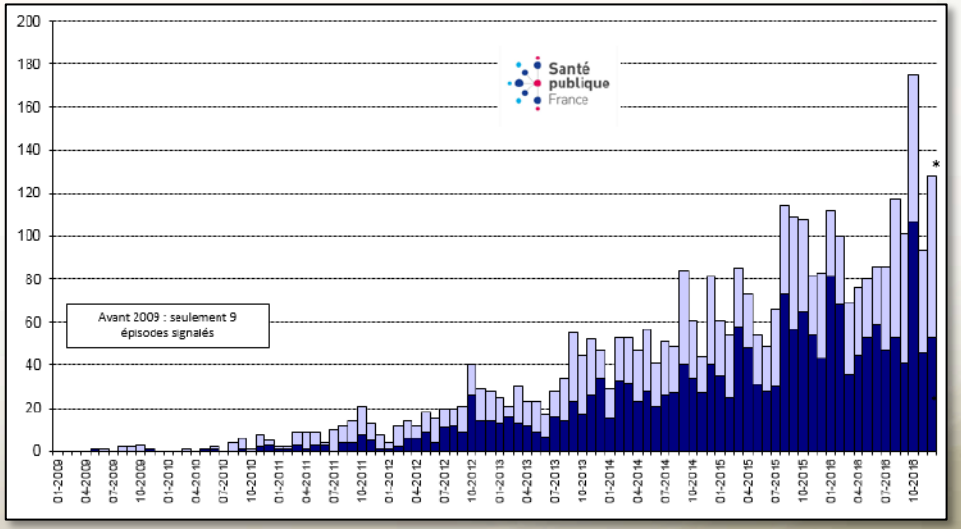
Bactériémies avec des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes en Europe 2016 (ECDC)

E. coli
France: 0.0 %;
Greece: 0.9%
Italy: 0.3%



Evolution de la résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* isolée de bactériémies 2005-2012





Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ne restent sensibles qu'à la colistine, mais fréquentes résistances décrites en Italie et en Grèce (25 et 35 %)

⇒ pan-résistance, impasse thérapeutique

⇒ taux de mortalité élevé (30-70%)

Emergence de la résistance plasmidique à la colistine

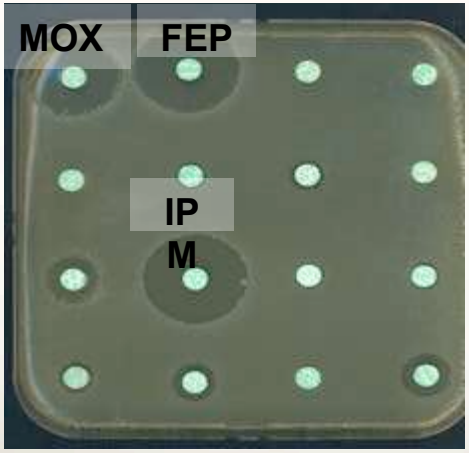
CRE:
Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

1) Diminution de la perméabilité de la membrane externe + β-lactamase avec faible niveau d'hydrolyse des carbapénèmes

Résistance aux C3G
BUT
Sensibilité aux carbapénèmes

→ Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L. AAC 1991, 35:1093-8

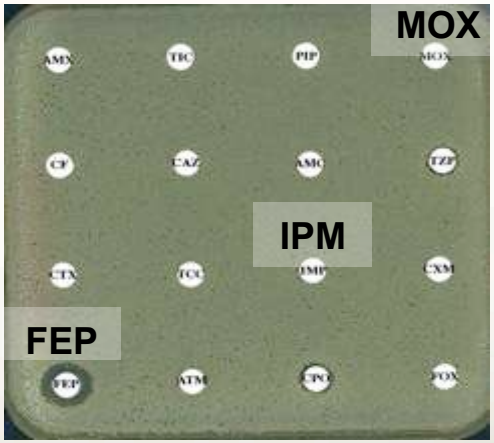
Résistance aux carbapénèmes
par
Diminution de perméabilité



après
21 jours: imipénème en monothérapie


International Journal of Antimicrobial Agents

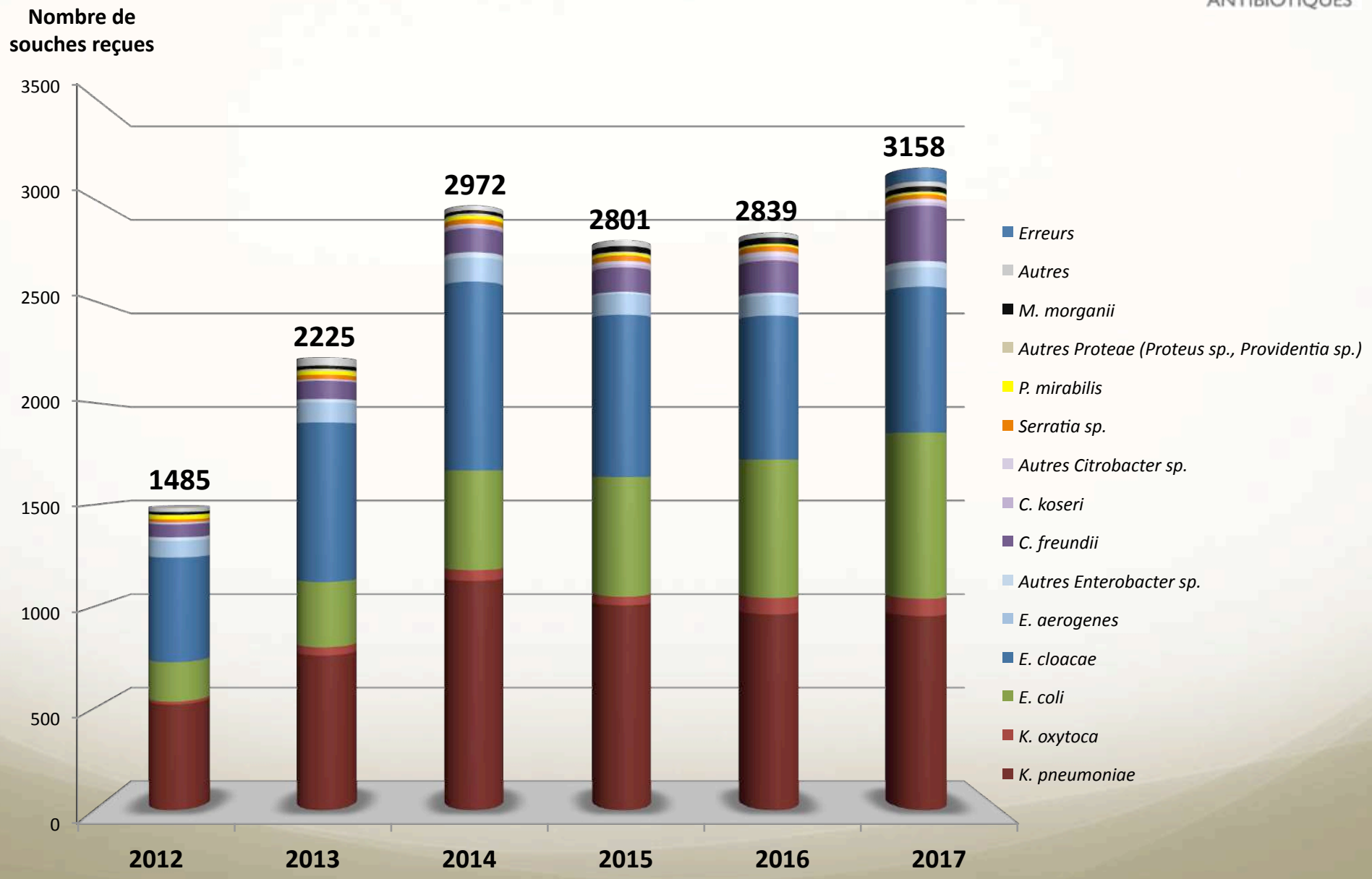
In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase



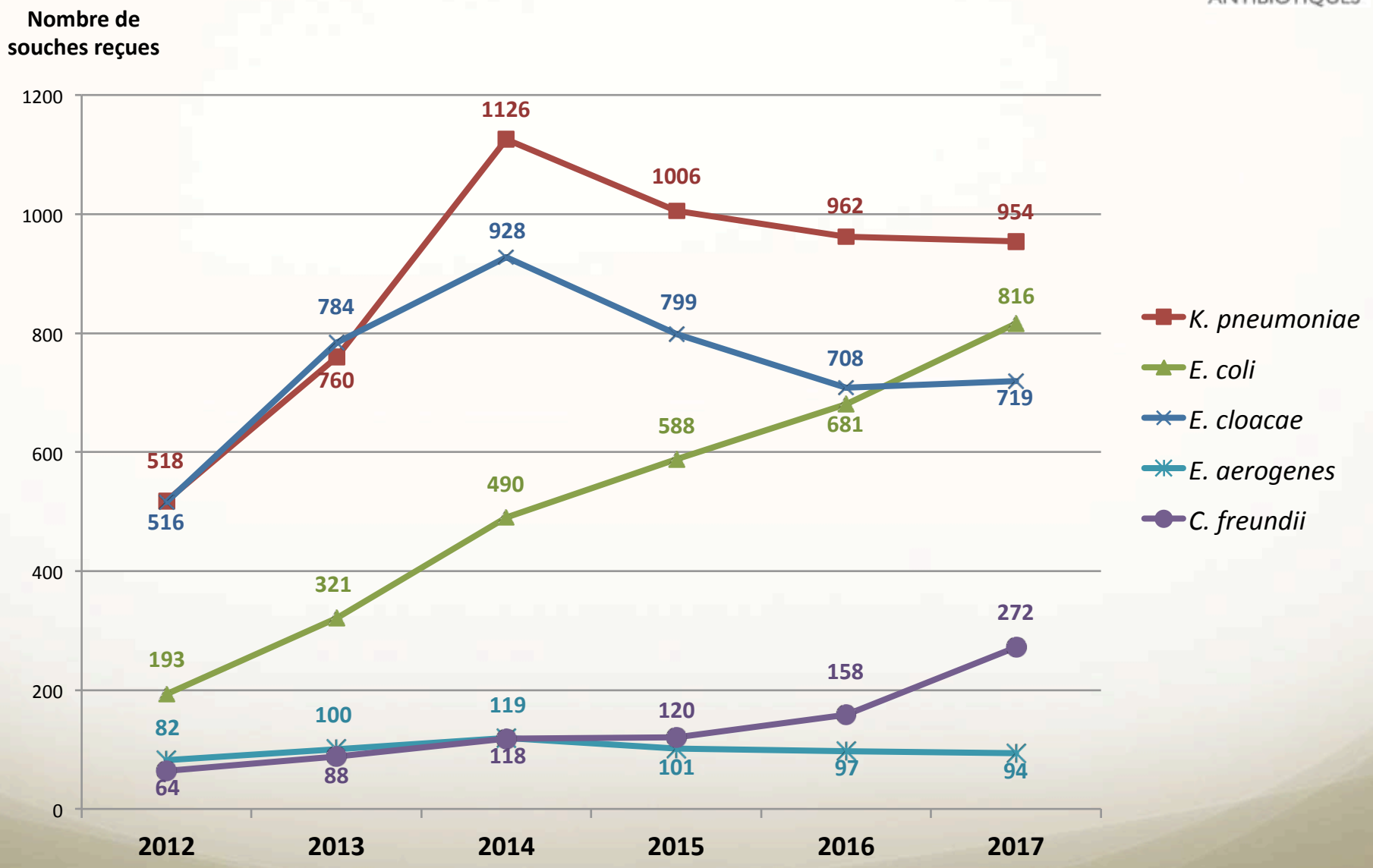
Important pour le traitement, **MAIS pas de** dissémination épidémique,
=> coût en terme de fitness des mutations chromosomiques

2) Carbapénèmases (Hautement épidémiogène, clone a haut risques, plamides)

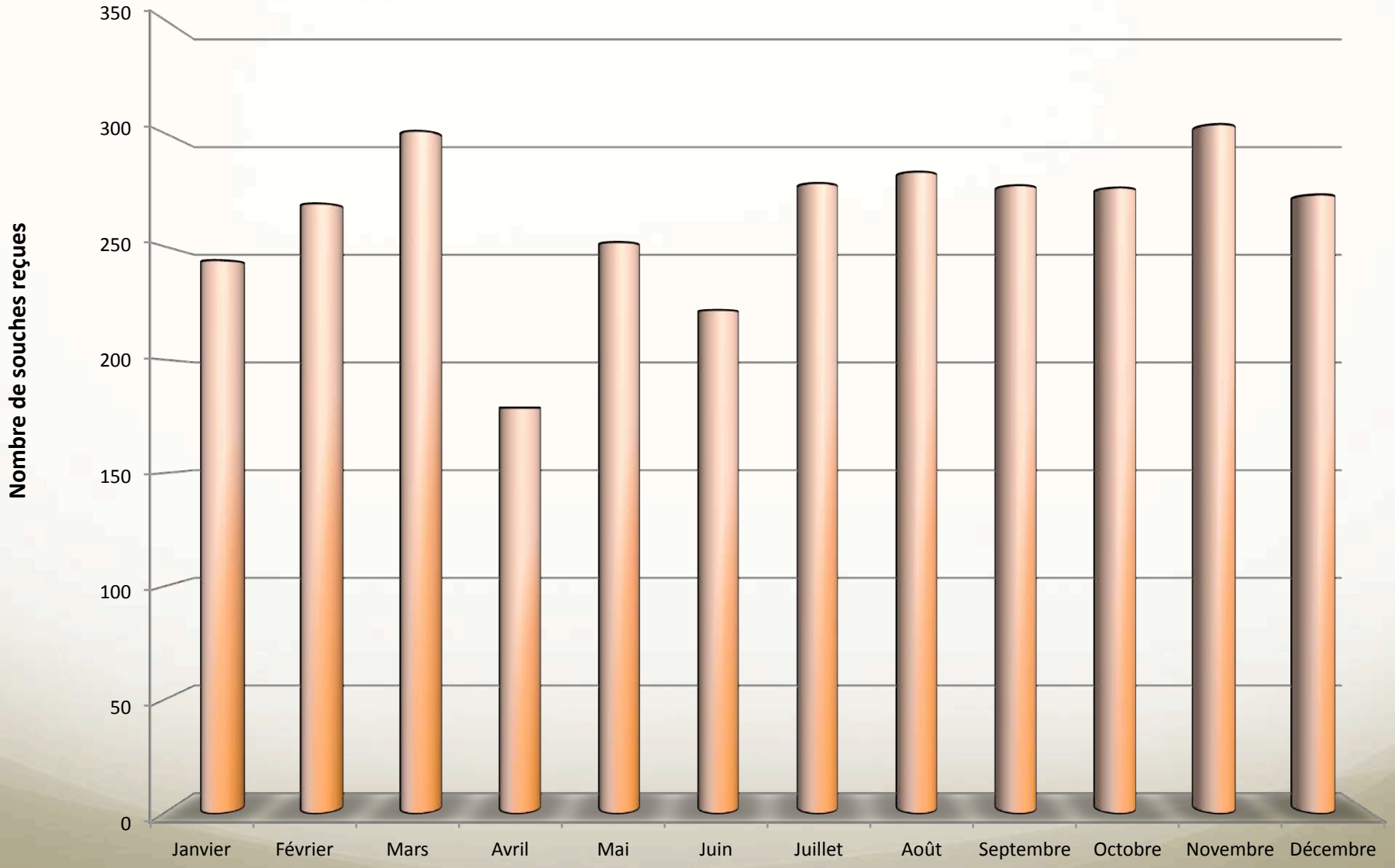
Souches adressées pour expertise au CNR des EPC



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



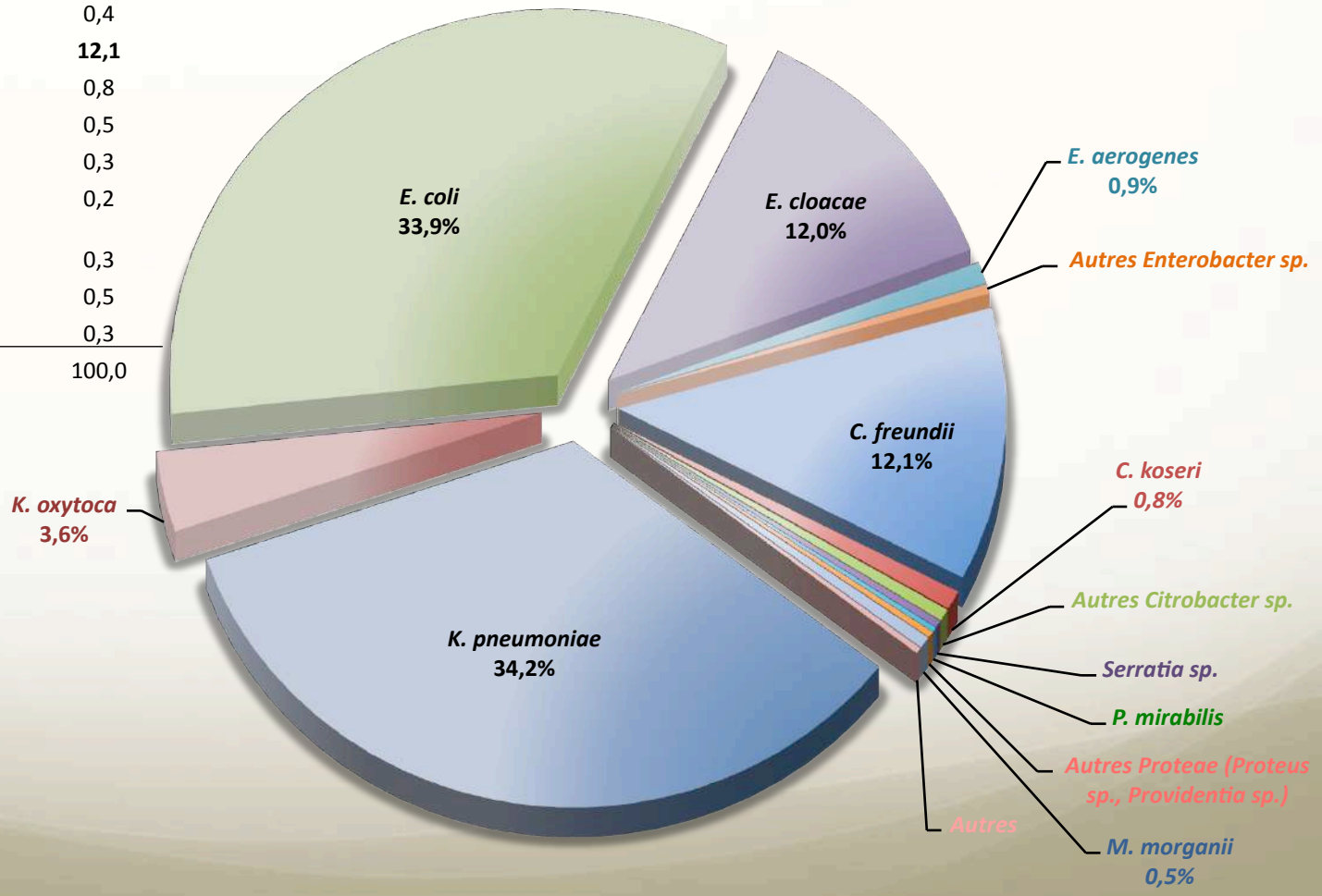
Répartition mensuelle du nombre de souches reçues en 2017



Souches adressées aux CNRs des EPC et production de carbapénèmases

Distribution des CPEs par espèce en France (2017)

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

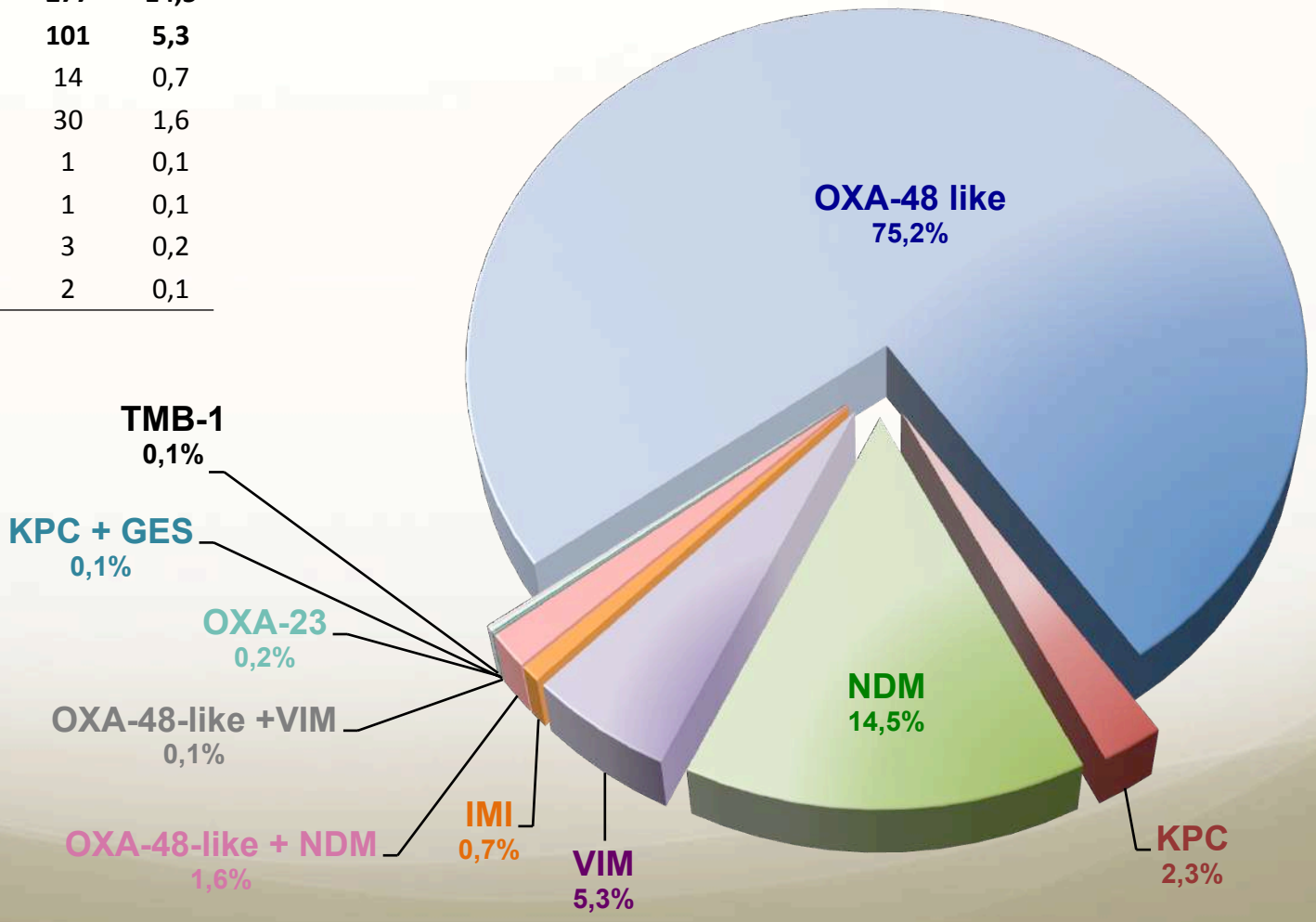


Distribution des CPEs par carbapénèmase en France (2017)

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 carbapénèmases

Carbapénèmases non détectées par tests moléculaires: IMI, OXA-23, TMB-1: **1%**



Variants OXA-48 :
Forte progression de OXA-181 et OXA-244

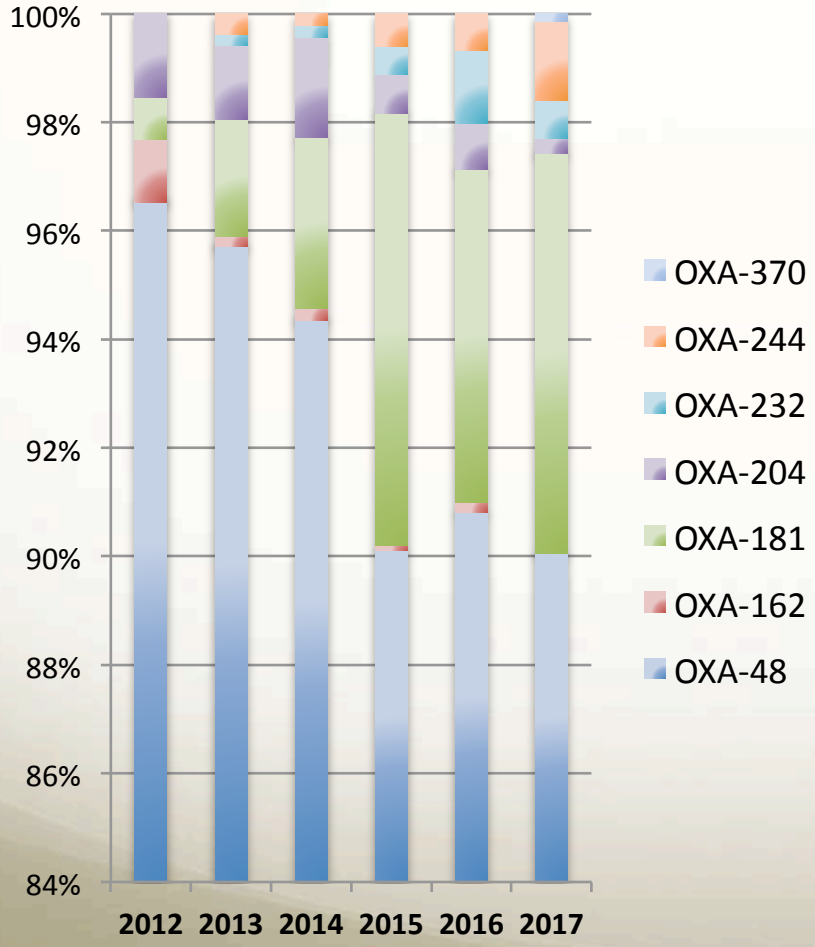
Variants NDM :
Forte progression de NDM-5

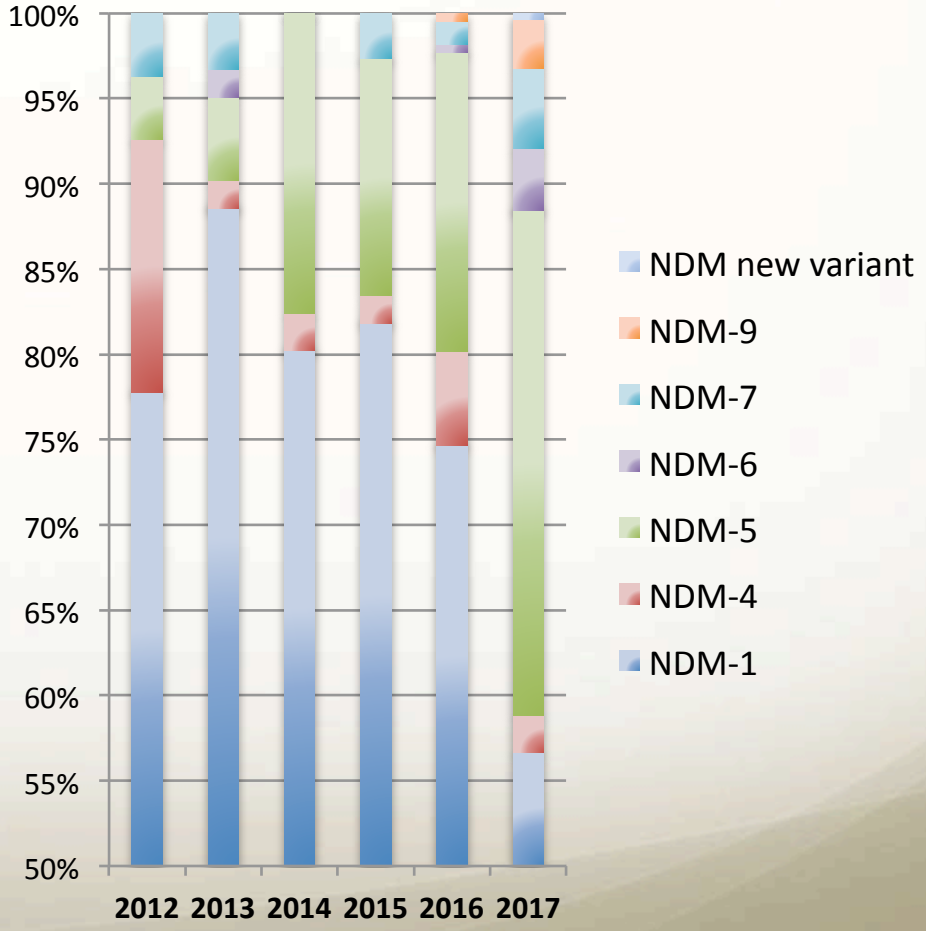
CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

OXA-244-Producing *Escherichia coli* Isolates, a Challenge for Clinical Microbiology Laboratories

Yannick Hoyos-Mallecot, Thierry Naas, Rémy A. Bonnin, Rafael Patino, Philippe Glaser, Nicolas Fortineau, Laurent Dortet

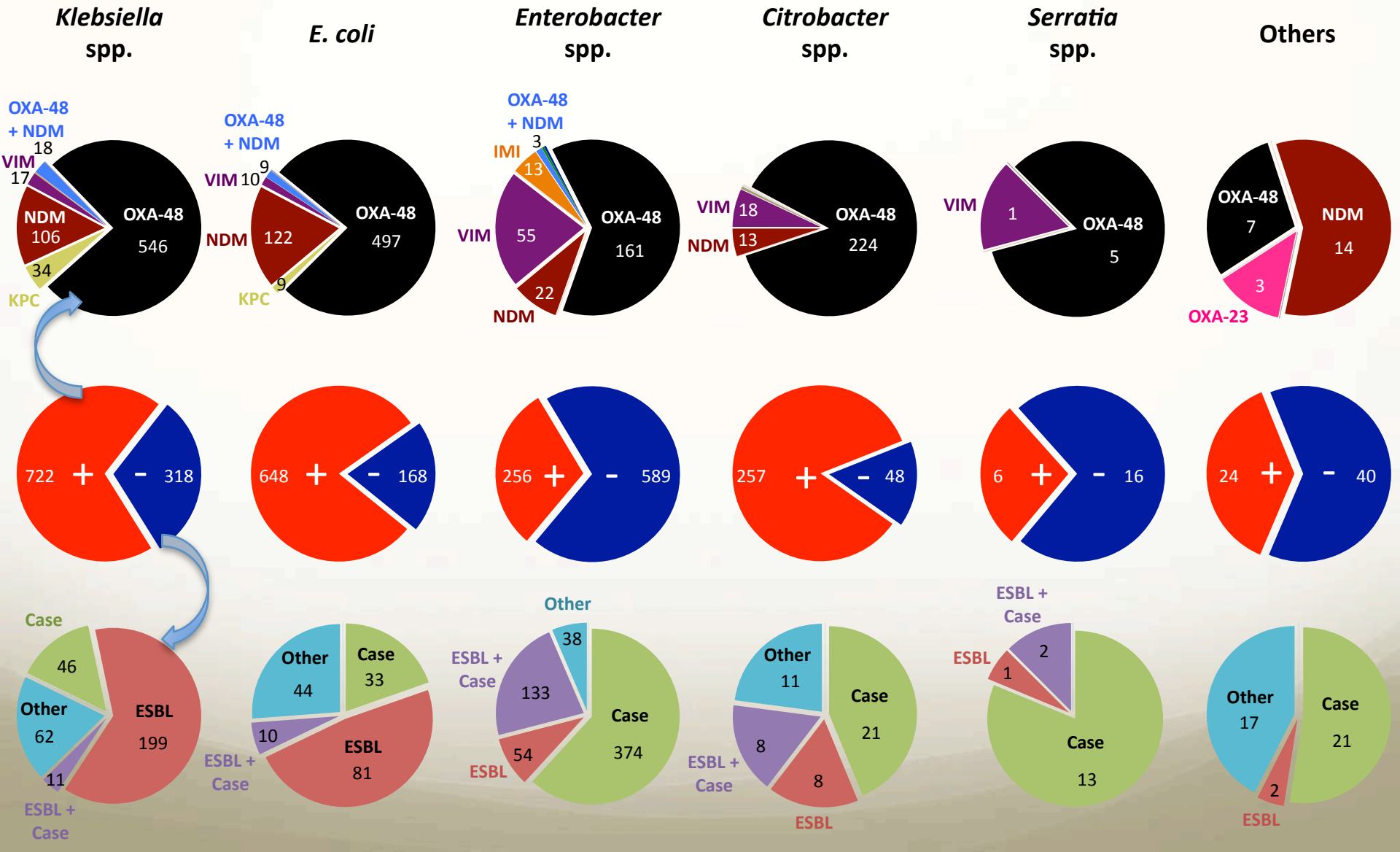
	ChromID Carba Smart	Carba NP	Maldi-Tof MS	Xpert Carba-R
% of detection	14,3%	57,1%	71,4%	100%





Mécanismes de résistances aux carbapénèmes par espèces

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES



E. coli EPC, 2017

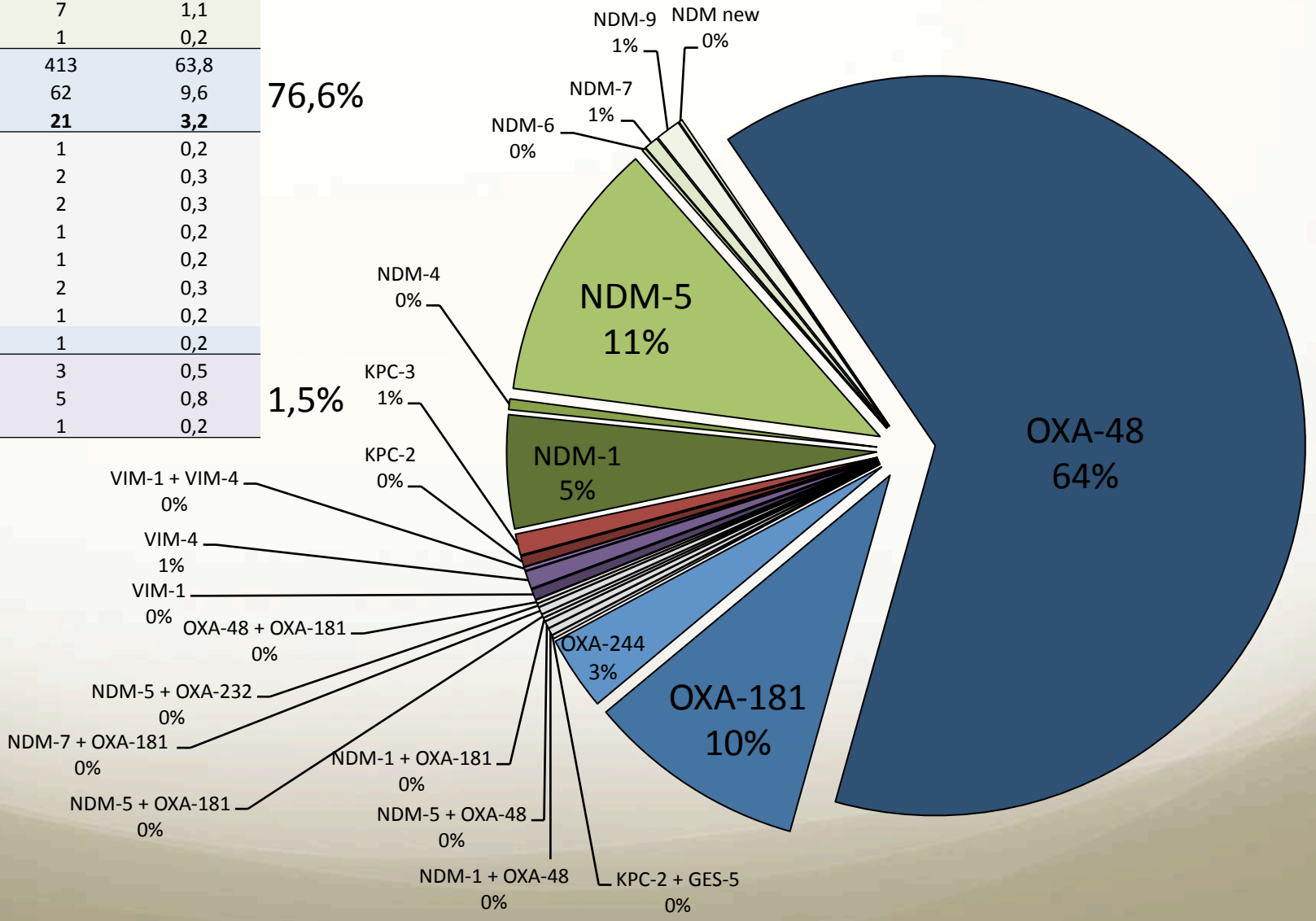
Carbapenemase	N	%
KPC-2	3	0,5
KPC-3	6	0,9
NDM-1	32	4,9
NDM-4	3	0,5
NDM-5	**74**	**11,4**
NDM-6	1	0,2
NDM-7	4	0,6
NDM-9	7	1,1
NDM new	1	0,2
OXA-48	413	63,8
OXA-181	62	9,6
OXA-244	**21**	**3,2**
KPC-2 + GES-5	1	0,2
NDM-1 + OXA-48	2	0,3
NDM-5 + OXA-48	2	0,3
NDM-1 + OXA-181	1	0,2
NDM-5 + OXA-181	1	0,2
NDM-7 + OXA-181	2	0,3
NDM-5 + OXA-232	1	0,2
OXA-48 + OXA-181	1	0,2
VIM-1	3	0,5
VIM-4	5	0,8
VIM-1 + VIM-4	1	0,2

1,4%

18,9%

76,6%

1,5%



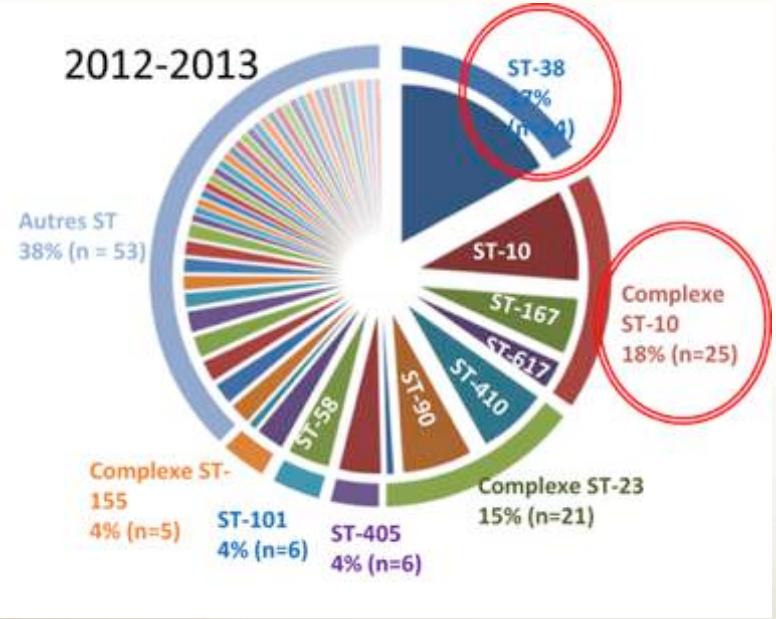
E. coli et carbapénèmases France 2012-2014

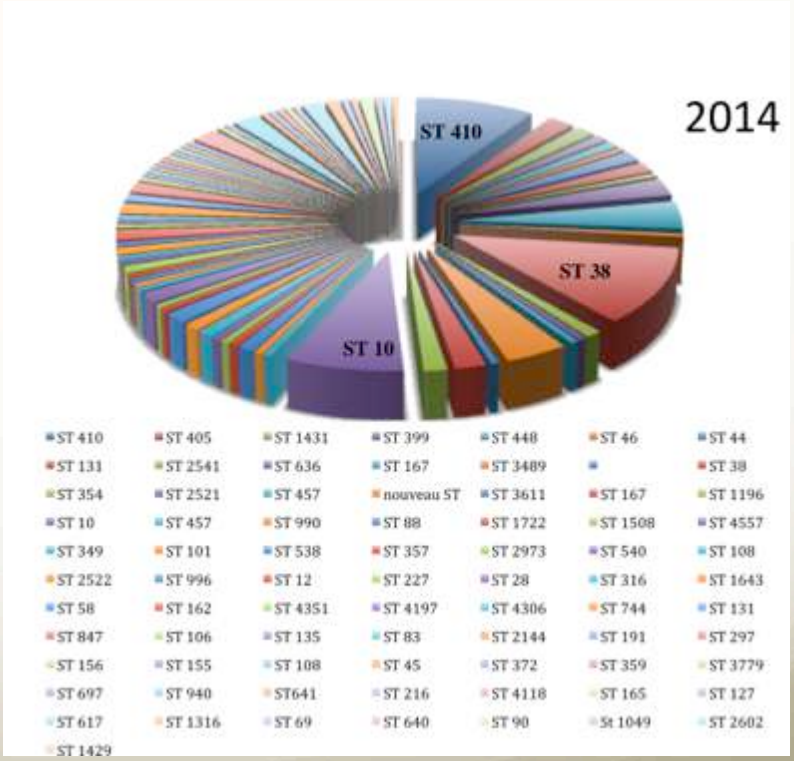
Diversity of carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolates, France 2012-2013

Lauraine Gauthier,[1,2,3] Laurent Dortet,[1,2,3] Garance Cotellon,[3] Elodie Creton,[3] Gaëlle Cuzon, [1,2,3] Valérie Ponties,[4] Rémy A. Bonnin[2,3] and Thierry Naas[1,2,3]*

(AAC, in press)

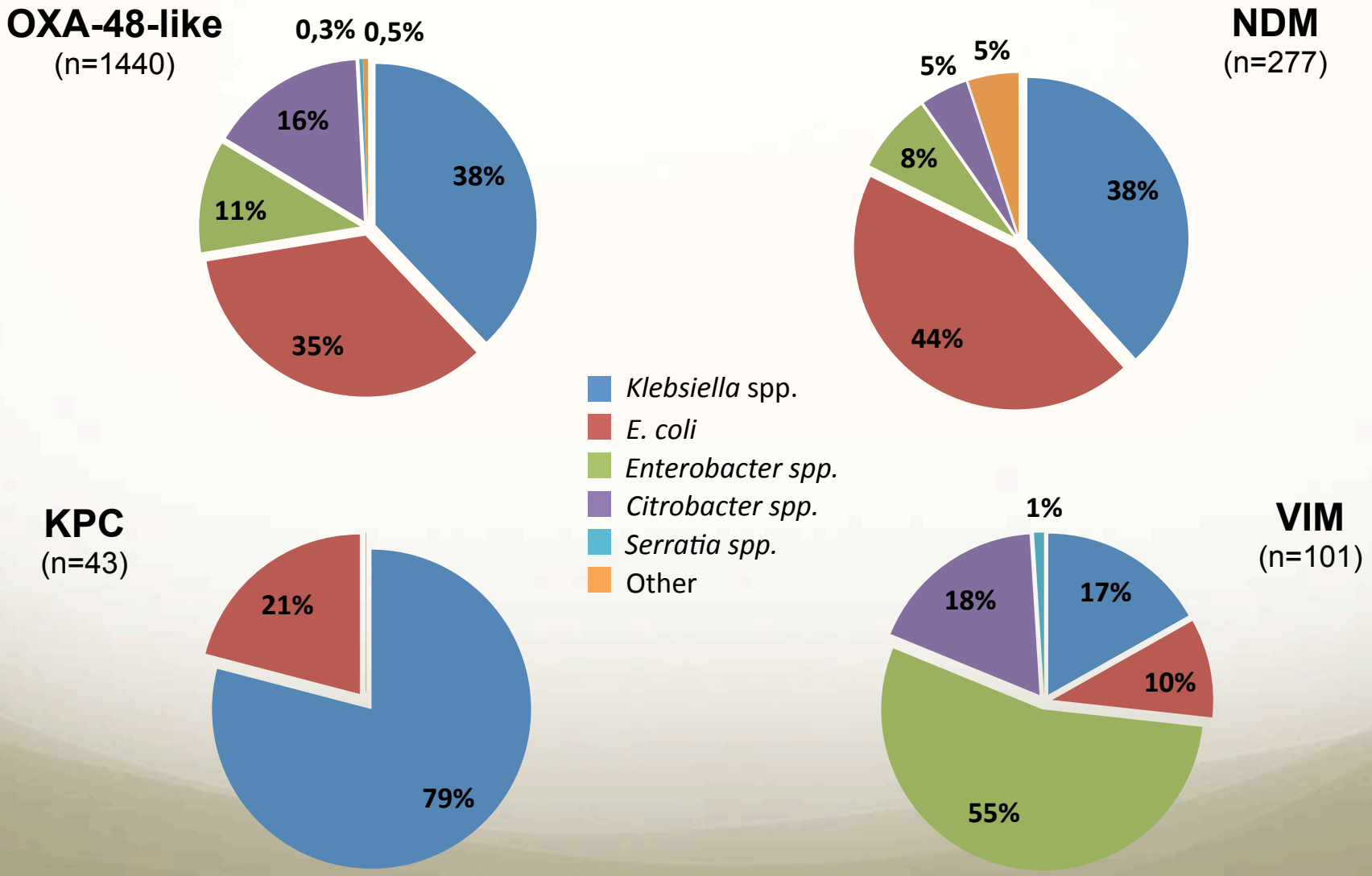
E. coli 2014:
NGS-MLST, 242 Isolates
=> 73 ST, 8 unknown STs



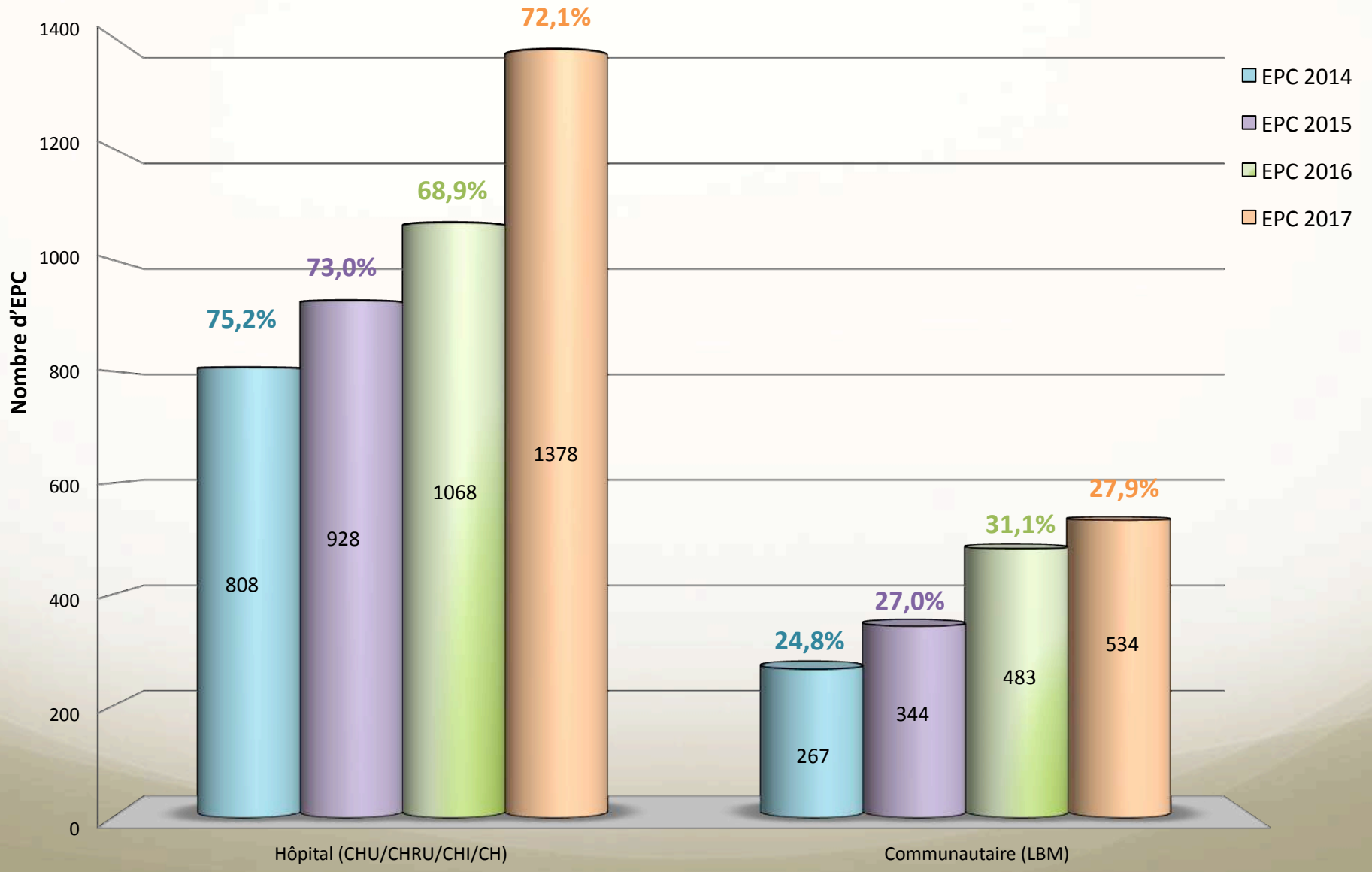


E. coli 2012-2013,
140 isolats PCR-MLST

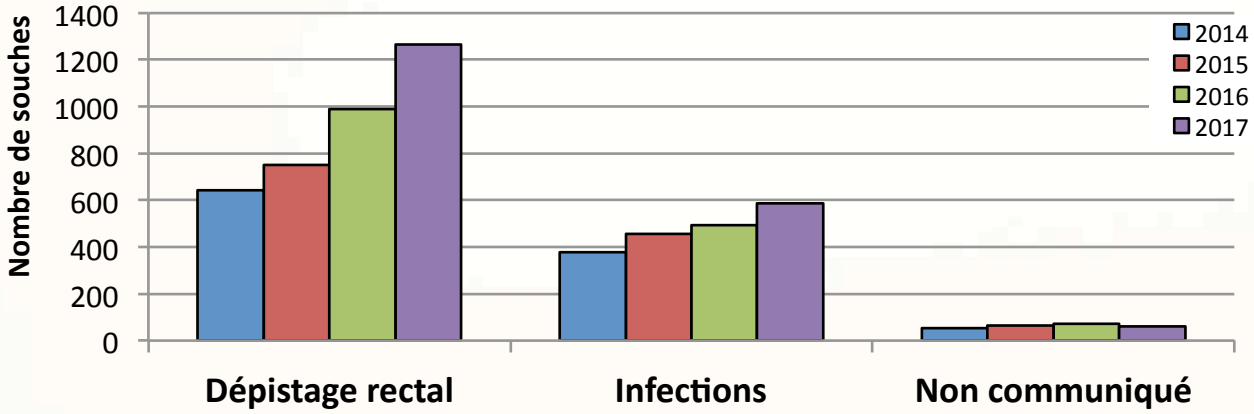
Carbapénèmase par espèce, 2017



Hôpitaux / LABM Données 2017

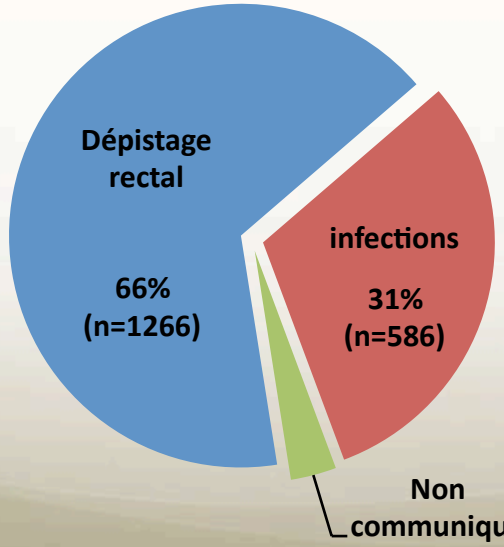


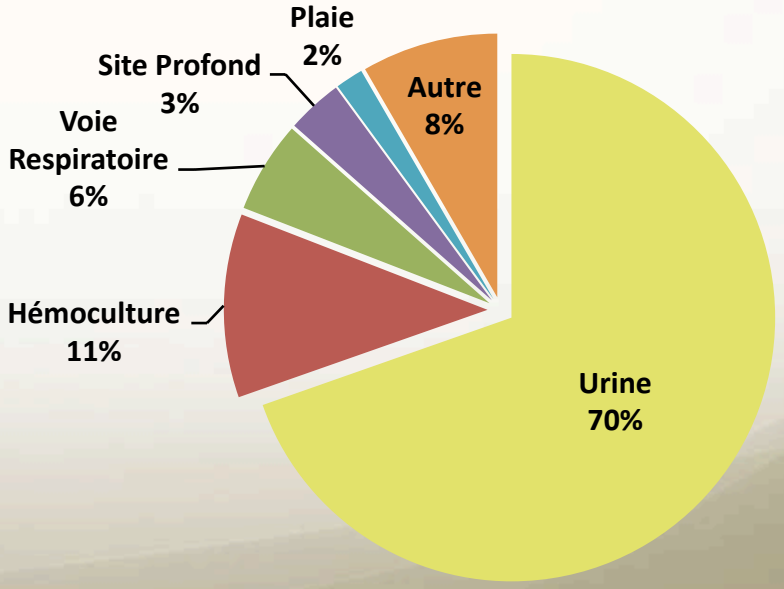
Dépistage / Infections



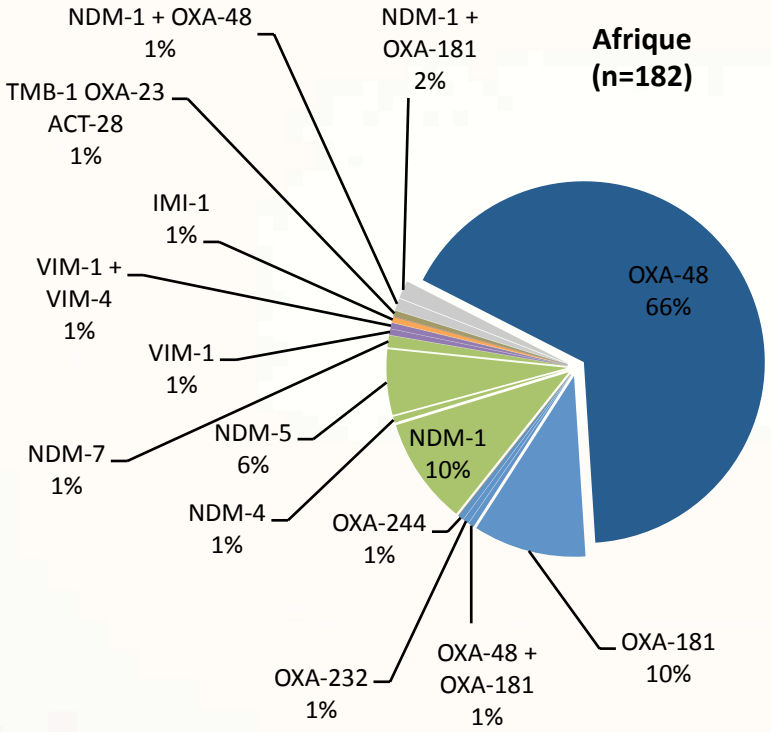
Evolution

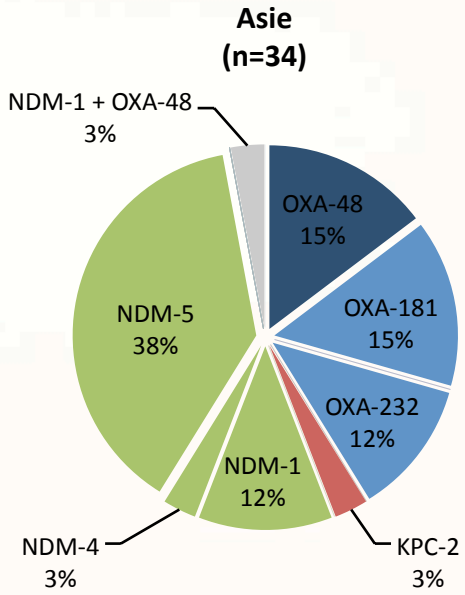
Données 2017

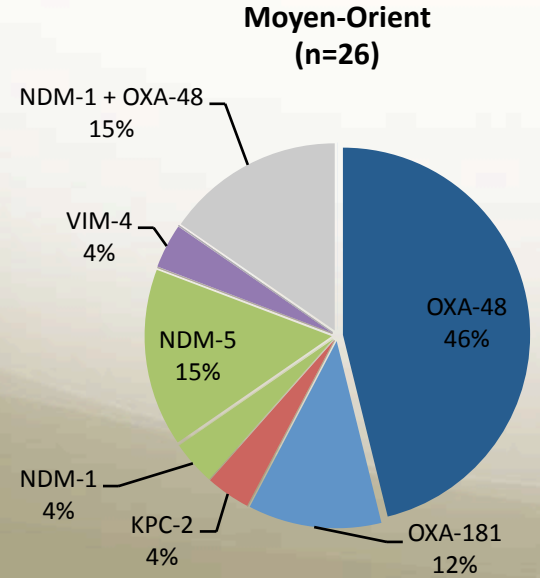


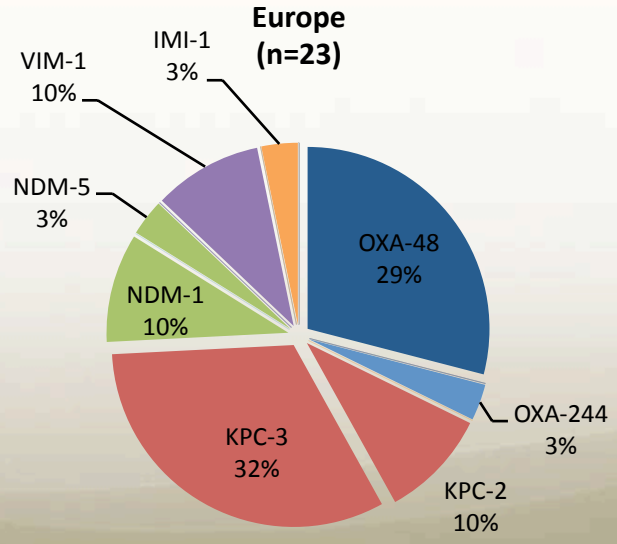


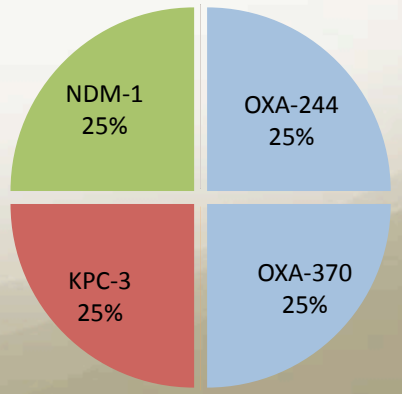
Origine des souches



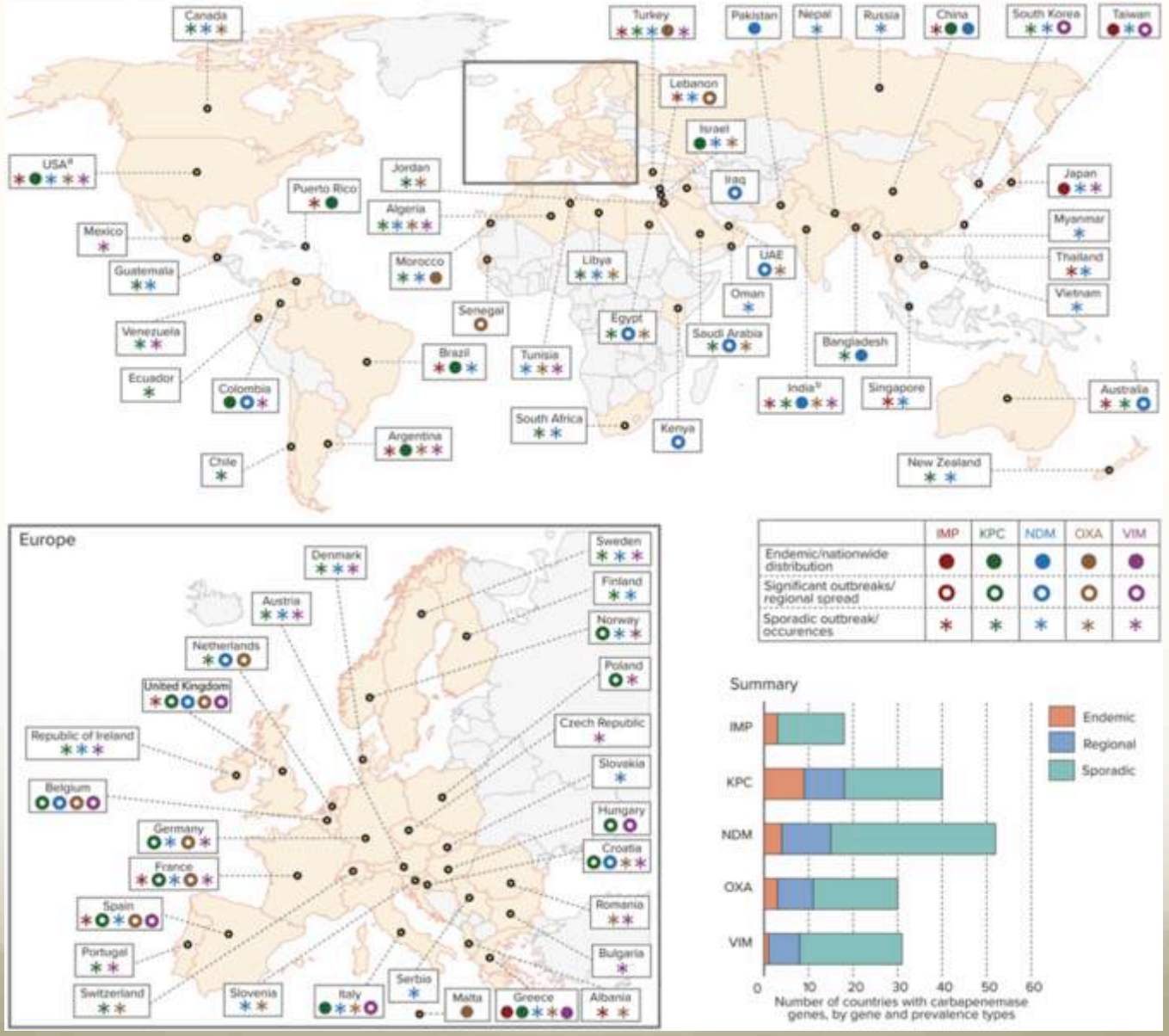








Carte du monde des EPCs



JID 2017:215 (Suppl 1) • Logan and

Comment prévenir le scènario de 2050 ?

COURT-TERME
IDENTIFICATION DES CPEs

- source d'infections
- source de colonisation GI

- Comment?, Qui?, Quand?, Pourquoi?

-> ralentir diffusion à l'hôpital: hygiene +++

-> identification rapide des porteurs

COURT-TERME
REDUIRE RESISTANCE AUX ATB

- réduire consommation
- Utiliser le bon ATB, en association

MOYEN-TERME
NOUVEAUX TRAITEMENTS

- **Alternatives aux ATB?**
  - Nombreuses approches
  - Pas d'étude en phase clinque
  - Souvent au stade du « proof of concept »
- **Nouveaux antibiotiques**

identification rapide du mécanisme de résistance

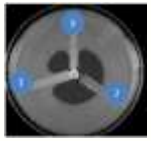
LONG-TERME
LIMITER L' EXPANSION ET LA DISSEMINATION DES GENES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

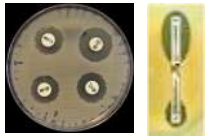
- Caractériser l'évolution et la dynamique de l'antibio-résistance
- Mieux comprendre l'émergence et la dissemination de l'antibio-résistance.

Comment?: Méthodes de détection des EPC : tests de confirmation

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

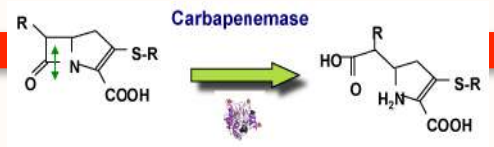
Hodge test **Inhibition tests** **CIM test**





Phénotypique, 24h

hydrolysis carbapenemes –, 30’ -> 3h



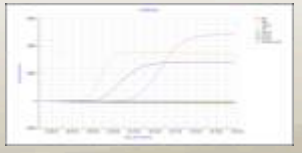
- UV spectrophotométrie, **2h**
- Colorimétrie, **2h** (Rapidec™, BioMérieux)
- ß-Carba™, **30’** (Bio-Rad)
- BYG test, **1h**
- Maldi-TOF, **30’-60’,** (MBT STAR-Carba™ kit)
- rCIM, **3h**

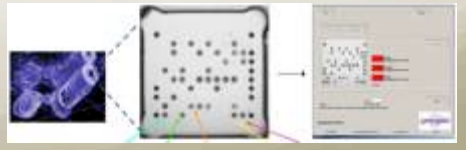
Immuno-chromatographie, 15’

- OXA-48
- OXA-48, KPC
- KPC, OXA-48, NDM
- KPC, OXA-48, NDM, VIM
- KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP

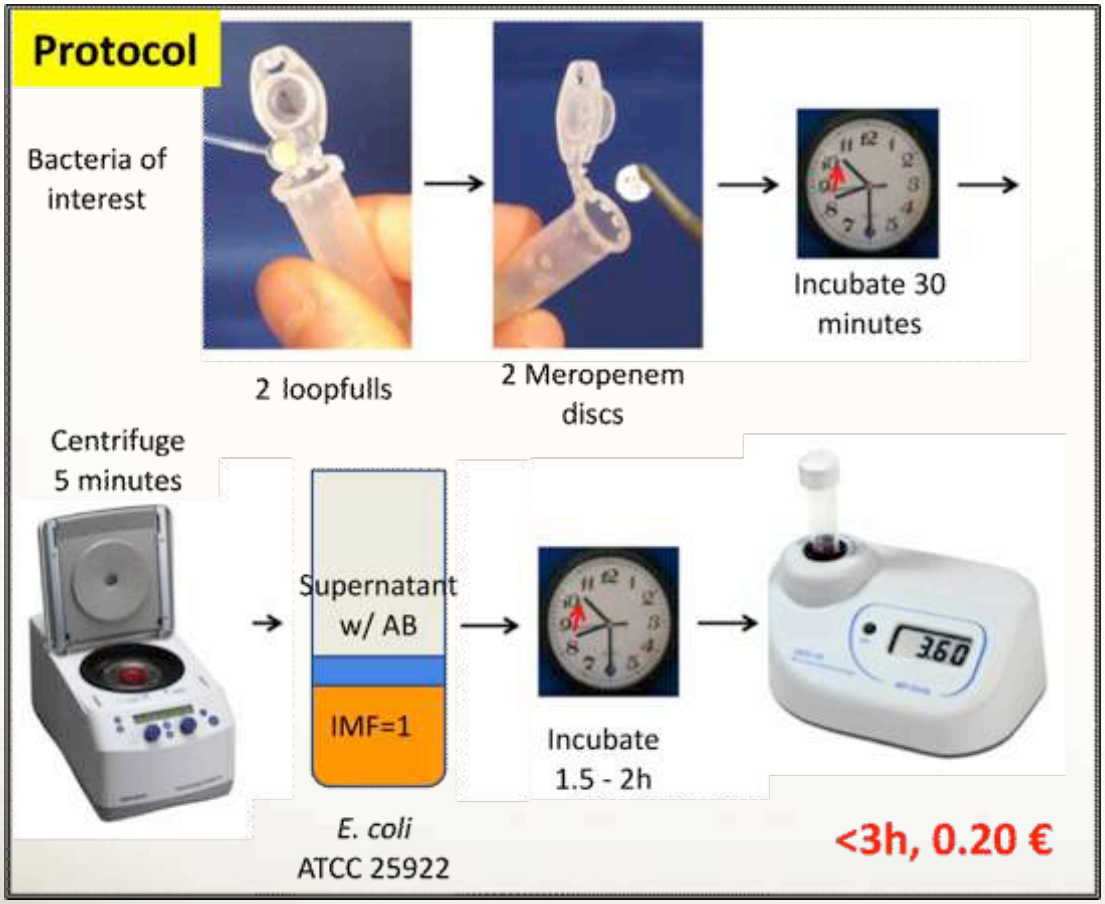
Biology Moléculaire 20’ -> 7h

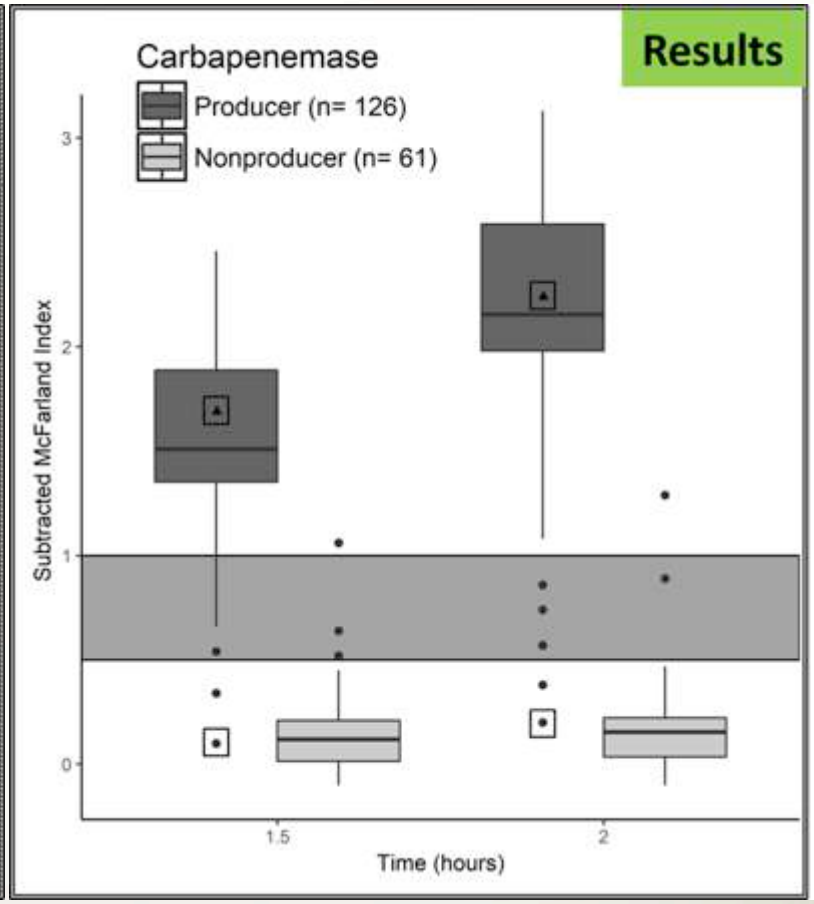
- LAMP, 20’,
- PCR, 1h – 2h
- DNA Micro-array, 7h



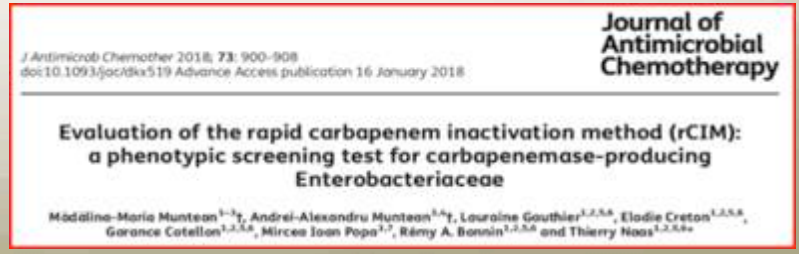


rCIM
(rapid Carbapenemase Inactivation Method)





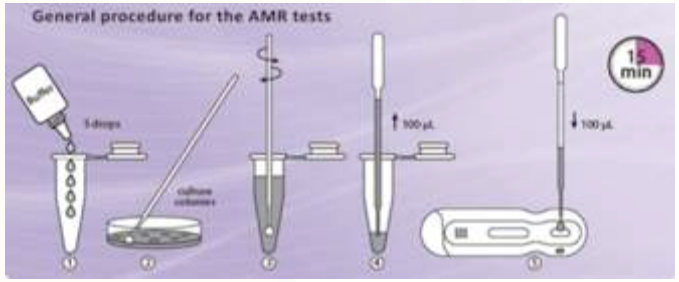
The rCIM correctly identified 62/63 of CPEs and 23/23 non-CPEs
⇒ **rCIM: sensitivity of 98%, and specificity of 100%,**
⇒ CIM and Carba NP test: 94% sensitivity and 100% specificity.


J Antimicrob Chemother 2018; 73: 900–908
doi:10.1093/jac/dkx519 Advance Access publication 16 January 2018
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Evaluation of the rapid carbapenem inactivation method (rCIM): a phenotypic screening test for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Mădălina-Maria Munteanu[1–3]†, Andrei-Alexandru Munteanu[1,4]†, Lauraine Gauthier[1,2,5,6], Elodie Creton[1,2,5,6], Garance Cotellon[1,2,5,6], Mircea Ioan Popa[1,7], Rémy A. Bonnin[1,2,5,6] and Thierry Naas[1,2,5,6]*

LFIA = Lateral Flow ImmunoAssay



CTX-M test (ESBL)

- ✓ Validated
- ✓ CE marked & Commercialization July 2017

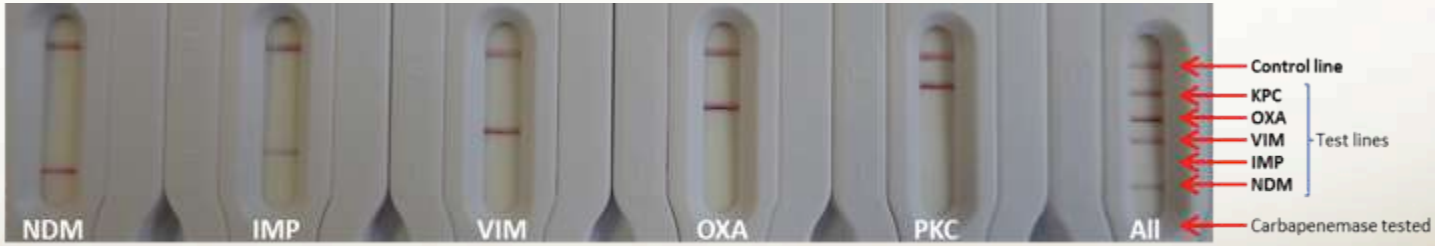
1st Worldwide

100% correlation with PCR

CARBA 5 test (multiplex)

- ✓ Validated
- ✓ CE marked & Commercialization Nov. 2017

1st Worldwide



NDM, IMP, VIM, OXA, KPC: one colony in 150µl of extraction buffer, 100µl loaded on the cassette
All: 25µl of each previous extract pooled, 100µl loaded on the cassette

Rapid detection after 16-24h of culture
100% correlation with PCR

Other tests)

- ✓ Multiplex CTX-M, vanA/vanB, …

Détection de la colonisation digestive des EPC

- **Culture is cheap, but:**
  - LACK of specificity and sensitivity,
  - LONG

- **Molecular is faster, more accurate, and ideally easier (reduced hands on time), but:**
  - MORE EXPENSIVE

  => Cost savings and medical added value

Stool, Rectal swabs

Enrichment culture

48h

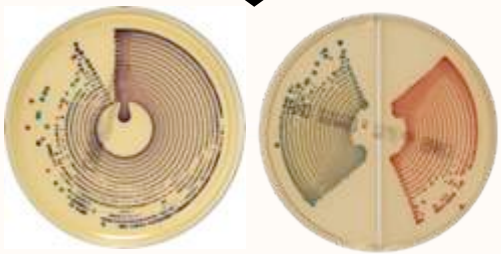
24h

30' - 2h

20' - 3h

Molecular Biology
30' -> 2 h

Selective Chromogenic media



Phenotypic	Immuno chromatography	Carbapenem hydrolysis,
24 h	15'	30' -> 3h

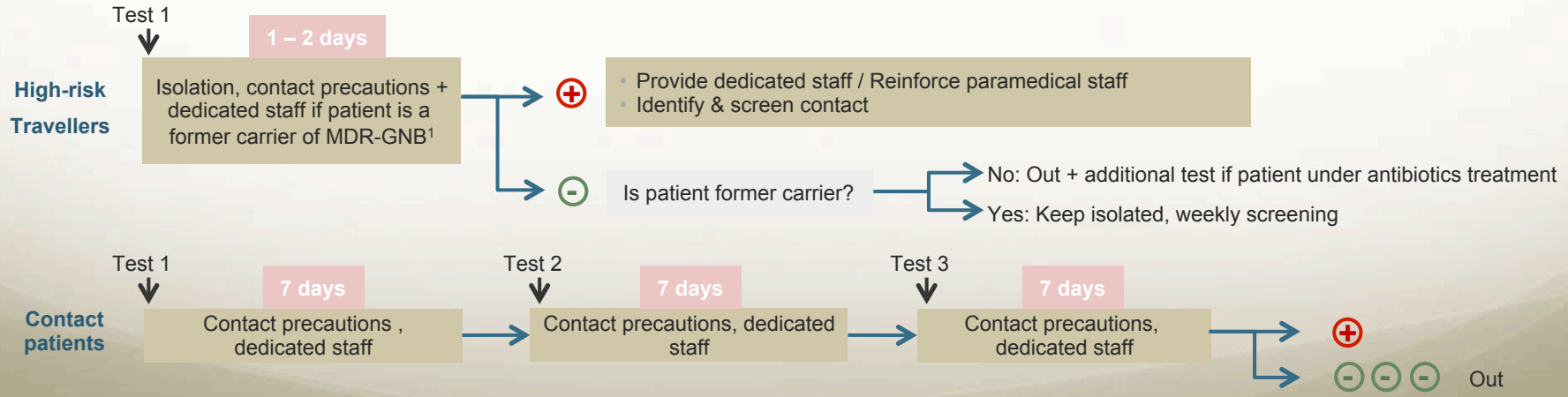
Qui et Quand? : “patients haut risque”: => variable selon pays de l’EU et sa prévalence

Qui ? Guidé par la prévalence

Patients haut risque:

- **Voyageurs / rapatriés**
- Patients de long séjour, Gériatrie, Oncologie, hématologie, réanimation, transplantés, …
- **Patients contact** (épidémie +++)
- **Patients précédemment positif**

Quand ?En France



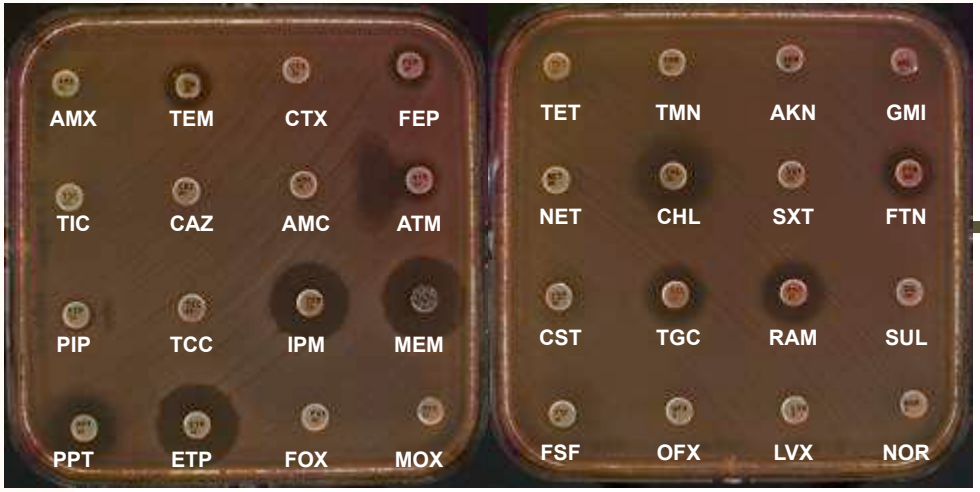
Pourquoi?

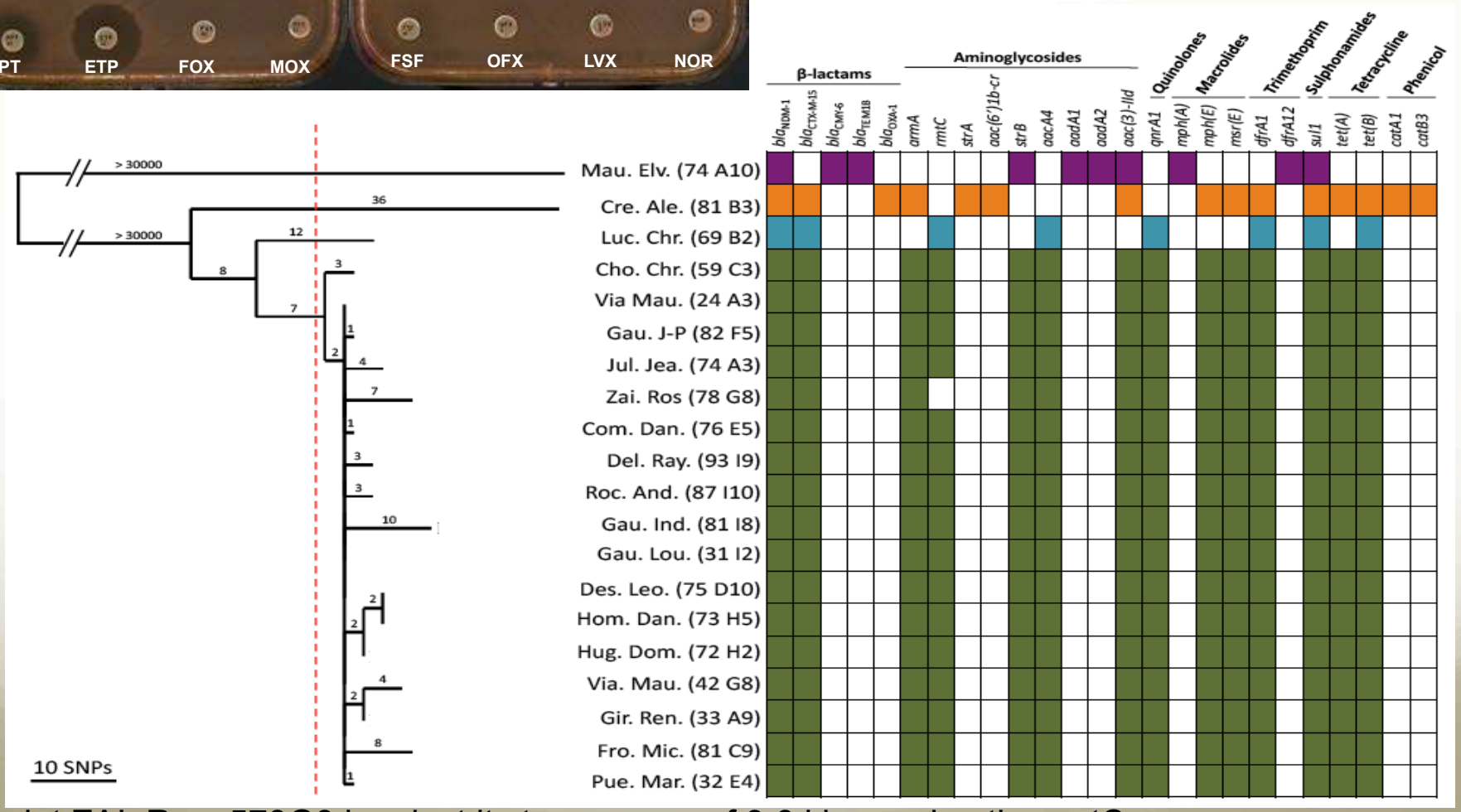
- **Infection control / preventing spread to critically ill patients**
  - Implementing re-inforced hygiene measures
  - Dedicated staff
  - Cohorting

- **Help in proper antibiotic treatment? (In France: MBLs: 22%)**
  - Novel targeted treatments (ceftazidime + avibactam)
  - One of ten patients colonized with CRE, will almost develop an infection (Schechner, CMI 2013, 19: 451-456) => Detection of carriers and antimicrobial stewardship might be a method of choice to prevent progression from CRE carriage to infection…."

- **Cost saving**
  - **Up to 92 % reduction in cost** *(Dubouix et al , ECCMID 2015; 2- Schwaber MJ, Clin Infect Dis 2014 ; 58 : 697-703)*

Enjeu:
Investigation d'une épidémie à *Morganella morganii* produisant NDM-1 par Séquençage haut débit





L'isolat ZAI. Ros. 578G8 has lost its transposon of 3.6 kb carrying the *rmtC* gene

Complexité des épidémies à OXA-48

Numéro CNR	Patient	Ident NGS	Carba	ST	be[t]
69G1	T	*K. pneumoniae*	OXA-48	307	OX
69G2	T	*K. pneumoniae*	OXA-48	307	OX
72H8	F	*E. cloacae*	OXA-48	114	OX
72H9	F	*E. coli*	OXA-48	88	OX
102B6	T	*E. coli*	OXA-48	101	OX
102B7	T	*K. oxytoca*	OXA-48	new	OX
102B8	L	*K. pneumoniae*	OXA-48	11	OX
102B9	B	*C. freundii*	OXA-48	62	OX
106 E10	M	*K. pneumoniae*	OXA-48	147	OX
106F1	A	*C. freundii*	OXA-48	22	OX
106F2	D	*E. aerogenes*	OXA-48		OX
107A5	L	*K. pneumoniae*	OXA-48	11	OX
CNR 109A9	T	*E. coli*	OXA-48	38	OX
CNR 109A10	D	*C. freundii*	OXA-48	22	OX
CNR 109B1	A	*E. coli*	OXA-48	681	OX

	quinolones	FOS	NITRO	C	S	TET	TMP	Macrol
	QnrB66, oqxA/B						dfrA14	
, aac(6')Ib-cr	QnrB66, oqxA/B, aac(6')Ib-cr			catB3	sul2		dfrA14	
, aac(6')Ib-cr, aadA1	QnrB1, aac(6')Ib-cr			catA1,catB3	sul1, sul2		dfrA1,dfrA14	
				catA1	sul1, sul2	tet(B)	dfrA1	
					sul2		dfrA1	
dA1, aadA2	QnrB66, oqxA/B, aac(6')Ib-cr				sul1			
	QnrB38							
dA2	oqxA/B, aac(6')Ib-cr			catB3	sul1	tet(A)	dfrA12	mph(A)
, aac(6')Ib-cr	aac(6')Ib-cr			catB3			dfrA1	
, aac(6')Ib-cr, aadA1	qnrS1, aac(6')Ib-cr			catB3	sul1	tet(A)	dfrA1	
	oqxA/B				sul1			
					sul2		dfrA1	
, aac(6')Ib-cr, aadA1, AadA2	qnrS1, aac(6')Ib-cr			catB3	sul1	tet(A)	dfrA11	

lavabo 2177		*C. freundii*	OXA-48	22	OXA-48, CMY-48, TEM-1	aac(3)-IId, aadA2
lavabo 2176		*K. pneumoniae*	OXA-48	307	OXA-48, SVH-28, CTX-M-15, TEM-1	aac(3)-IIa, strA, srtB
lavabo 2154		*K. pneumoniae*	OXA-48	147	OXA-48, SVH-11, TEM-1, OXA-1	aac(6')Ib-cr, aph(3')-Ia, aa
lavabo 2151		*C. freundii*	OXA-48	98	OXA-48, CMY-84(mut)	
Siphon 2176		*E. coli*	OXA-48 +	533	OXA-48, CMY-2, CTX-M-15, CTX-M-9,TEM1B, NDM-1, OXA-10, OXA-1	*aadA24, aph(3')-VIa, aad*

116 E3		*K. pneumoniae*	OXA-48	11	OX
116 E4		*K. pneumoniae*	OXA-48	36	OX
116 E5		C. freundii	OXA-48	114	OX
116 E6		*K. pneumoniae*	OXA-48	11	OX
lavabo 2181		*C. freundii*	OXA-48	62	OX
lavabo 2181		*K. pneumoniae*	OXA-48	11	OX
lavabo 2177		*C. freundii*	OXA-48	22	OX
lavabo 2176		*K. pneumoniae*	OXA-48	307	OX
lavabo 2154		*K. pneumoniae*	OXA-48	147	OX
lavabo 2151		*C. freundii*	OXA-48	98	OX
Siphon 2176		*E. coli*	OXA-48 +	533	OX

- **OXA-48: Epidémie d'un plasmide, et multiple souches/espèces**
- **Réservoir environmental**

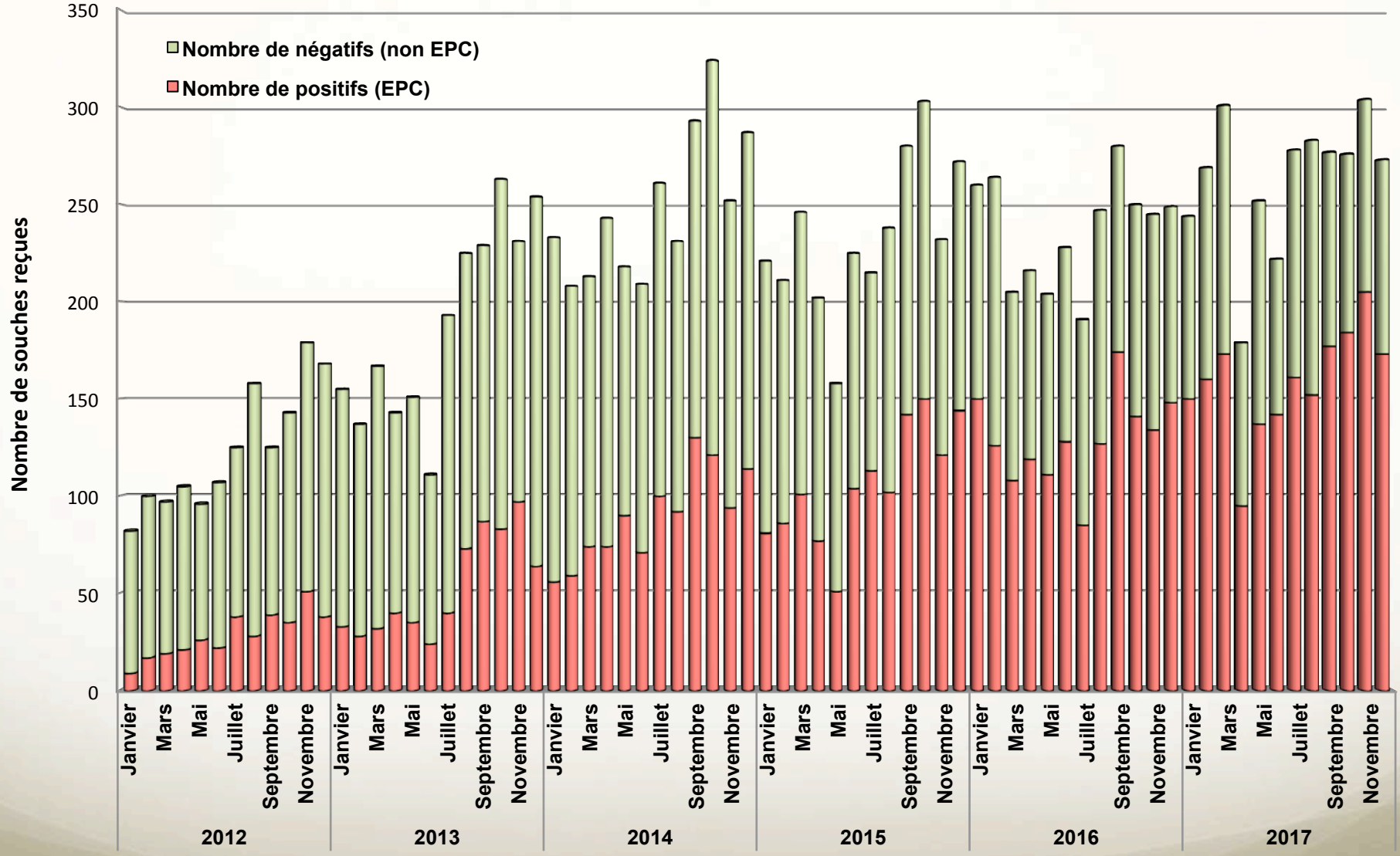
Conclusions: Epidémiologie des EPCs

- La génétique bactérienne nous a appris qu'il est impossible de prévenir l'émergence de la résistance et donc des BLSE et des EPC
  -> Par contre on peut retarder leur diffusion (à l'hôpital) En communauté ?
  -> Identification rapide des porteurs surtout des EPCs (BLSE trop tard ?)
- De nombreux outils de diagnostics rapides disponibles
  - CNR peut aider dans le choix et leur « bon usage »
  - **Aucun n'est parfait:** il faut connaître les limites et garder un regard critique sur les résultats
- Besoin **+++** d'implémenter ces outils:
  - Rapidité pour mettre en place les mesures d'hygiènes renforcées
  - Bon usage des nouveaux antibiotiques
  - Remonté des souches positives ou avec un profil suspect au CNR: intérêt en épidémiologie, validation des trousses, **trousses actuelles** ne détectent que 99% des EPCs isolées en France…
  - Augmentation de *E. coli*: diffusion communautaire ++++, difficulté de détection de *E. coli* OXA-244.
- Besoin **de nouveaux antibiotiques**:

Remerciements

L Dortet

Souches adressées aux CNRs des EPC et Résistance aux carbapénèmes chez les Entérobactéries en France



Performances of the Xpert® Carba-R v2, in the daily workflow of a hygiene unit in a country with low prevalence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

Y Hoyos, S Ouzani, L Dortet, N Fortineau, and T Naas (IJAA, 2017)

(follow up)

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Patient	Xpert® Carba-R v2	Cultured CPE	Origin of patients
1	OXA-48 + VIM	*K. pneumoniae* OXA-48 and *E. cloacae* OXA-48 + NDM-1	Serbia
2	OXA-48	*K. pneumoniae* OXA-181	Algeria
3			France (contact patient of OXA-48 carrier)
4			
5			
6		OX	
7			
8			carrier)
9			
10			India
11	OXA-48	*E. coli* OXA-204	France
12	OXA-48	*E. coli* OXA-48	Morocco
13	OXA-48	None	France (contact patient of OXA-48 carrier)
14	OXA-48	None	Cambodia

Performances

100% sensitivity,

99.13% specificity

85.71% positive predictive value

100% negative predictive value

2 false positives: What to do with these results?

⇒ Nothing ! No diffusion to other patients

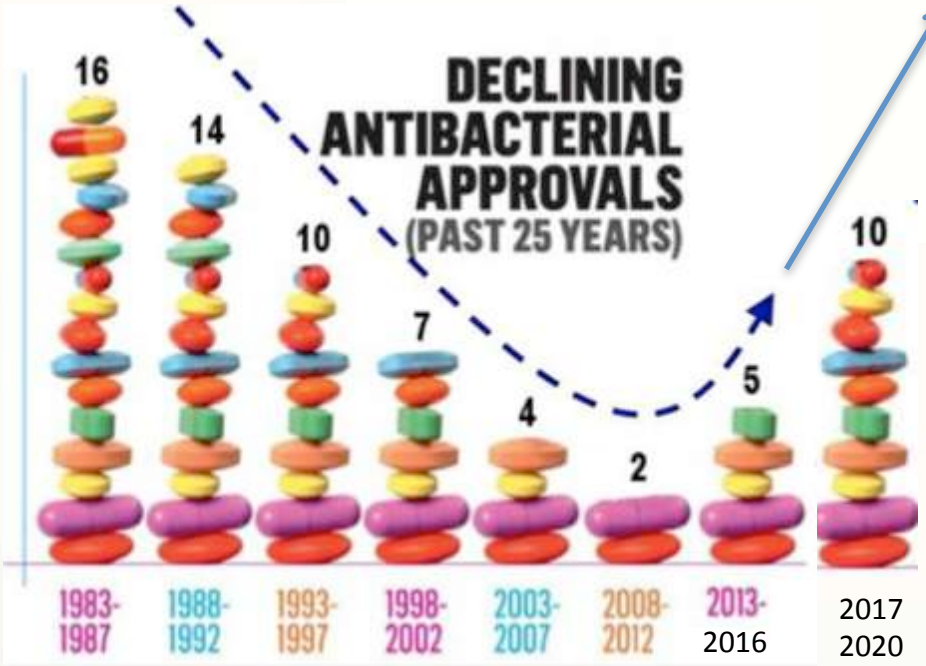
⇒ Increased awareness (if antibiotic therapy?)

15	OXA-48	E. aerogenes OXA 48	France (patient contact)
16	OXA-48	K. pneumoniae OXA 48	Tunisie
17	OXA-48	E. coli OXA 48	Liban
18	NDM	E. coli NDM-5	Inde
19	OXA-48	E. coli OXA 48 E. aerogenes OXA 48	France (patient contact)
20	NEG	C. freundii OXA-48	France

⇒ Sept 2015 to nov 2017: 907 Patients considered at high risk for CPE carriers: 65 PCR +

⇒ 7 cultures negatives and 4 cultures with *Acinetobacter baumannii* NDM +

Y a t il de l'espoir ? Le pipeline se remplit a nouveau



10 novel molecules by 2020

Nouveaux antibiotiques: L'espoir

Cyclines, aminosides, cephalosporines, carbapenems, fluoroquinolones, …

Nouveaux inhibiteurs à large spectre capable d'inhiber plusieurs classes de ß-lactamase (avibactam, relebactam)

- Plus de 32 nouvelles molécules en Phase I, II ou III (16 inhibiteurs)

Mais

Beaucoup sont anti Gram +
Cycline: spectre trop large
Plazomicine: résistance due à des méthylases

Pas d'inhibiteurs de MBL (NDM 20 %)

Avibactam, = résistance déjà décrite

Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla_{KPC-3} Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

Ryan K. Shields,[a,b] Liang Chen,[c] Shaoji Cheng,[a] Kalyan D. Chavda,[c] Ellen G. Press,[a] Avin Snyder,[a] Ruchi Pandey,[c] Yohei Doi,[a] Barry N. Kreiswirth,[c] M. Hong Nguyen,[a,b] Cornelius J. Clancy[a,b,d]

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61, 2017

TABLE 1 *K. pneumoniae* isolates recovered from patients treated with ceftazidime-avibactam[a]

Patient-isolate ID	Days from admission to culture (source)	Ceftazidime-avibactam exposure at time of culture (days)	MIC (μg/ml)[b] Ceftazidime-avibactam	Ceftazidime	Meropenem	Ertapenem	Piperacillin-tazobactam	Cefepime	Ceftriaxone	Aztreonam	KPC-3 variant[c]	Relative fold change in bla_{KPC} expression by qRT-PCR[d]
1-A	**6 (sputum)**	**0**	**2 (S)**	**512**	**128**	**256**	**>512**	**>128**	**>128**	**>256**	**Wild-type**	**Reference**
1-B	20 (sputum)	10	256	>512	0.5 (S)	1	>512	16	32	8	D179Y, T243 M	↓ 2.64-fold
1-C	42 (sputum)	24	256	>512	0.25 (S)	2	>512	16	32	16	D179Y, T243 M	NP[e]
2-A	**7 (abscess)**	**0**	**4 (S)**	**256**	**32**	**8**	**>512**	**>128**	**>128**	**>256**	**Wild-type**	**Reference**
2-B	48 (urine)	19	32	>512	8	8	>512	>128	>128	>256	V240G	<2-fold
2-C	48 (urine)	19	>256	>512	4	16	>512	16	4	8	D179Y	↓ 10.45-fold
2-D	78 (urine)	19	4 (S)	256	4	8	>512	>128	>128	>256	T243A	<2-fold
3-A	**6 (BALF)**	**0**	**2 (S)**	**256**	**32**	**8**	**>512**	**>128**	**>128**	**>256**	**Wild-type**	**Reference**
3-B	64 (BALF)	15	128	512	0.25 (S)	1	256	4	16	4 (S)	D179Y	↓ 2.05-fold
3-C	82 (BALF)	15	64	512	0.125 (S)	0.5	256	8	16	4 (S)	D179Y	NP

[a]BALF, bronchoalveolar lavage fluid; S, susceptible, based on CLSI interpretive criteria (susceptibility breakpoints: ceftazidime-avibactam, ≤8 μg/ml; ceftazidime, ≤4 μg/ml; meropenem, ≤1 μg/ml; piperacillin-tazobactam, ≤16 μg/ml; cefepime, ≤2 μg/ml; ceftriaxone, ≤1 μg/ml; aztreonam, ≤4 μg/ml). Boldface rows represent baseline isolate from each patient.
[b]MICs within the susceptible range are indicated by "(S)"; all other MICs indicated resistance.
[c]When relevant, amino acid substitutions within KPC-3 are listed.
[d]RT-PCR was performed for a representative isolate from each patient that expressed a given KPC-3 variant. Data show differences in gene expression relative to the corresponding baseline isolate (reference).
[e]NP, RT-PCR not performed.

Fréquence *in vivo* :

Apparition en 10 à 19 jours (médiane 15 j) d'une résistance chez 3/37 patients infectés par une entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (dont 29 CPE) et traités par CAZ-AVI

29/37 bla KPC, 13 bla KPC-2 et 16 bla KPC-3 dont les 3 souches AVI-CAZ R

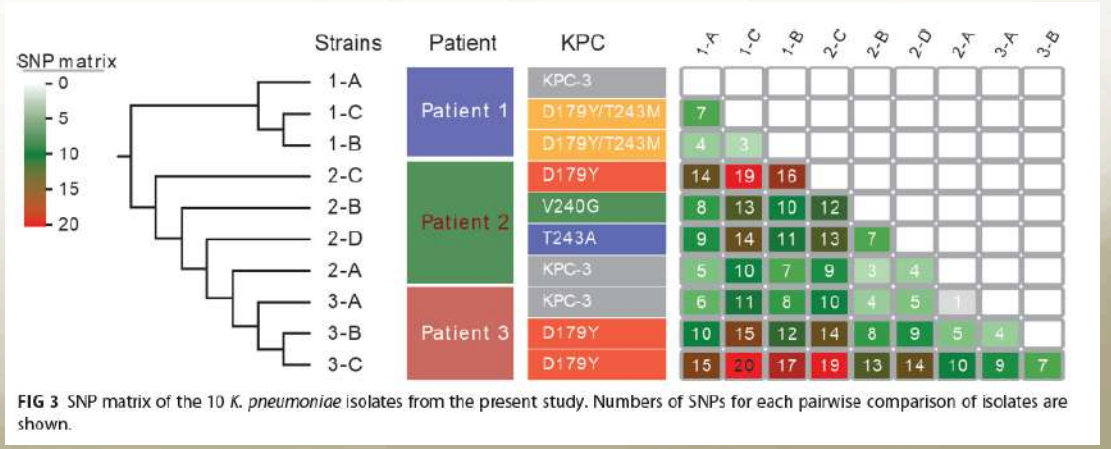


FIG 3 SNP matrix of the 10 *K. pneumoniae* isolates from the present study. Numbers of SNPs for each pairwise comparison of isolates are shown.