

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASSES (EPC) ISOLÉES EN FRANCE, 2012-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIALES IN FRANCE, 2012-2020

Agnès B. Jousset^{1,2,3}, Cécile Emeraud^{1,2,3}, Rémy A. Bonnin^{1,2}, Thierry Naas^{1,2,3}, Laurent Dortet^{1,2,3} (laurent.dortet@aphp.fr)

¹ Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

² Inserm UMR1184, Team RESIST, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

³ Hôpital de Bicêtre, Service de bactériologie-hygiène, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Soumis le 16.07.2021 // Date of submission: 07.06.2021

Résumé // Abstract

La lutte contre l'antibiorésistance est un enjeu de santé publique majeur qui concerne l'ensemble des pays du globe. L'une des stratégies pour lutter contre la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé) est d'identifier rapidement les patients porteurs (colonisés et/ou infectés) pour éviter les phénomènes de transmission, notamment en milieu hospitalier. Depuis sa création en 2012, le Centre national de référence (CNR) associé « Résistances aux antibiotiques » de Bicêtre reçoit des souches d'entérobactéries de tout le territoire français pour analyse du mécanisme de résistance aux carbapénèmes. Dans cet article, sont présentées les données d'épidémiologie récoltées par le CNR entre 2012 et 2020. Chaque année, le nombre de souches reçues au CNR et la proportion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) n'ont cessé d'augmenter. Selon les données du CNR, les carbapénémases de type OXA-48 représentent actuellement 63,3% des EPC circulant en France, suivies des enzymes de type NDM (New Delhi métallo- β -lactamase, 20,1%). Les EPC sont majoritairement identifiées lors de dépistage de portage digestif (70%), mais les cas d'infection ne sont pas rares. L'augmentation continue de la prévalence des métallo- β -lactamases est inquiétante car les nouveaux inhibiteurs (avibactam, relebactam, vaborbactam) mis actuellement sur le marché ne sont pas actifs sur cette classe de carbapénémase. Enfin, l'analyse du génome complet des EPC par le CNR a permis d'identifier certains clones plus à risque de diffusion pouvant être responsables d'épidémies hospitalières.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts sur le dépistage précoce de ces BHRé à l'hôpital pour permettre le contrôle de leur diffusion à la fois dans l'environnement hospitalier mais également communautaire.

Antimicrobial resistance is a major public health issue that concerns all countries around the world. One of the strategies used to fight against the spread of multi-drug resistant bacteria is the early identification of colonized or infected patients, especially in healthcare facilities, in order to avoid outbreaks. Since its creation in 2012, the associated French National Reference Centre (CNR) for Antimicrobial Resistance at Bicêtre Hospital receives Enterobacteriales strains from throughout the country to decipher the mechanisms responsible for carbapenem resistance. This article presents the epidemiological data gathered by the CNR between 2012 and 2020. Each year, the number of isolates and the rate of carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) increased continually. According to the CNR, OXA-48-type carbapenemases now account for 63.3% of CPE, followed by New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) producers (20.1%). CPE are mainly identified from screening samples of intestinal carriage (70%) but strains from infections are not rare. The continual increase in prevalence of NDM producers is worrisome since newly commercialized β -lactamase inhibitors are ineffective against this class of carbapenemases. Finally, analysis of whole genome sequences of CPE by the CNR allowed the identification of certain high-risk clones that could be responsible for hospital outbreaks.

Local and national efforts for the early identification of CPE in hospitals should be maintained in order to control their spread within the healthcare system and into community settings.

Mots-clés : Carbapénémase, Enterobacterales, Epidémiologie, KPC, NDM, VIM, OXA-48

// **Keywords:** Carbapenemase, Enterobacteriales, Epidemiology, KPC, NDM, VIM, OXA-48

Introduction

L'émergence des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) au sein des entérobactéries impliquées en pathologie humaine a favorisé l'utilisation des

carbapénèmes pour le traitement de ces infections¹. Malheureusement, l'utilisation de ces β -lactamines de dernier recours est depuis une dizaine d'années compromise par la diffusion mondiale d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)².

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries s'explique par deux grands mécanismes : (i) la production d'une céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) ou d'une BLSE associée à une diminution de perméabilité membranaire par perte ou altération de porines, qui permettent le passage transmembranaire de carbapénèmes, ou (ii) la production de carbapénémases capables d'hydrolyser efficacement les carbapénèmes¹. Selon la classification de Ambler, ces carbapénémases appartiennent à différentes familles moléculaires de β -lactamases : (i) les carbapénémases de la classe A selon la classification de Ambler (ex : KPC, IMI, GES...), (ii) les carbapénémases de la classe B ou métallob- β -lactamases (ex : NDM, VIM, IMP...) et (iii) les carbapénémases de la classe D (CHDLs) ou oxacillinase à activité carbapénémase (ex : OXA-48 et ses variants)¹.

Les données de surveillance de l'épidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), récoltées par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) sur un réseau de 37 pays européens, indiquent une progression de leur incidence dans 11 pays (dont la France) entre 2015 et 2018³. Ce genre d'étude révèle également les grandes disparités entre chaque pays avec, parmi les souches de *Klebsiella pneumoniae*, une prévalence des souches produisant une carbapénémase variant de 0% à 65% selon les pays⁴. Ces différences sont corrélées à la diversité des carbapénémases qui circulent dans chaque pays européen et aux différences qui existent dans les systèmes de surveillance de chaque pays. Ainsi, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase) est la principale carbapénémase identifiée chez les entérobactéries en Italie et en Grèce où sa diffusion est globale (endémique)⁵. Les souches productrices d'OXA-48 sont majoritairement identifiées en Turquie, Roumanie, Malte et en Europe de l'Ouest (France, Belgique, Espagne)⁵. En 2013, la diffusion de NDM (New Delhi métallob- β -lactamase) était plus restreinte et seulement quelques pays (le Danemark, la Roumanie et la Pologne) avaient observé une diffusion sous forme d'épidémies « inter-régionales »⁵.

Nous présentons ici l'épidémiologie des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ayant été expertisées par le Centre national de référence (CNR) associé de la Résistance aux antibiotiques entre 2012 et 2020.

Méthodes

Collection de souches

Entre janvier 2012 et décembre 2020, 27 008 entérobactéries provenant de l'ensemble du territoire français (Métropole, DOM et TOM) ont été expertisées par le CNR. Les laboratoires expéditeurs sont des laboratoires hospitaliers (70%) ou des laboratoires de ville (30%). Les souches étaient isolées de prélèvements de dépistage ou de prélèvements

à visée diagnostique. Conformément aux critères d'envoi au CNR, les souches reçues présentaient une diminution de sensibilité à au moins un carbapénème et notamment un diamètre d'inhibition autour de l'ertapénème <25 mm (selon les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de microbiologie, CA-SFM)⁶. Environ 70 à 80% des EPC déclarées sur le site e-SIN⁽¹⁾ étaient reçues au CNR (analyse CNR et Santé publique France, données non présentées).

Analyse du mécanisme de résistance. Détection de carbapénémase

Un antibiogramme par technique de diffusion en milieu solide a été réalisé sur chacune des souches. La comparaison des diamètres d'inhibition des disques d'antibiotique sur gélose Mueller-Hinton (MH) vs MH supplémentée en cloxacilline (Biorad, Marnes-la-Coquette) permettait d'identifier les mécanismes d'hyperproduction de céphalosporinase (naturelle ou acquise). La production de carbapénémase a été systématiquement recherchée par un test d'hydrolyse, le Carba NP test⁷. Entre 2012 et 2017, les gènes codant les cinq principales carbapénémases produites par les entérobactéries (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP} et *bla*_{OXA-48}) étaient recherchés par PCR « maison », puis le variant était déterminé par séquençage du produit de PCR. Depuis 2018, un test immunochromatographique détectant ces cinq mêmes familles de carbapénémases (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like) est utilisé (NG Carba 5, NG biotech, France)⁸ et le séquençage du génome complet des EPC est ensuite réalisé (Technologie Illumina[®]) pour déterminer le variant exact de la carbapénémase.

Résultats

Épidémiologie des EPC

Entre l'année 2012 et l'année 2019, le nombre d'entérobactéries reçues chaque année au CNR est passé de 1 485 à 4 343 souches (+195%) (figure 1). Durant l'année 2020, une diminution du nombre de souches reçues au CNR a été observée, avec 3 289 isolats reçus (-24,3%). Cette baisse semble être en lien avec les vagues successives de l'épidémie de Covid-19, lesquelles ont fortement impacté le nombre de dépistages réalisés par les laboratoires, notamment lors des épisodes de forte tension hospitalière (printemps et automne 2020). En effet, la proportion de souches isolées de dépistage par rapport aux souches isolées de prélèvements à visée diagnostic a diminué en 2020 (65,3%) par rapport aux autres années (68,3%, 69,3% et 70,1% en 2017, 2018 et 2019, respectivement) (figure 2). En outre, l'augmentation du nombre de souches isolées de prélèvements à visée diagnostic en 2020

⁽¹⁾ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/articles/e-sin-signalment-externes-des-infections-nosocomiales>

écarte une hypothèse répandue faisant espérer une diminution de la circulation des EPC dans les hôpitaux suite aux mesures d'hygiène drastiques mises en place avec l'épidémie de Covid-19.

Parmi les souches reçues en 2020, 67,1% produisaient au moins une carbapénémase. Cette proportion d'EPC au sein des ERC reçues au CNR semble se stabiliser depuis 2018 (figure 1).

En 2020, 2 208 souches reçues produisaient une ou plusieurs carbapénémases (tableau). Ces enzymes appartenaient principalement aux types OXA-48-like (63,3%), NDM (20,1%), VIM (9,2%) et KPC (2,9%). Plusieurs carbapénémases étaient présentes dans 64 isolats (2,9%). Des carbapénémases plus rares ont également été identifiées, comme 22 souches d'*Enterobacter cloacae* complex produisant les carbapénémases de classe A IMI/NMC-A, 11 souches de *Proteus* spp. produisant OXA-23 et une souche de *K. pneumoniae* produisant GES-5 (tableau et figure 3).

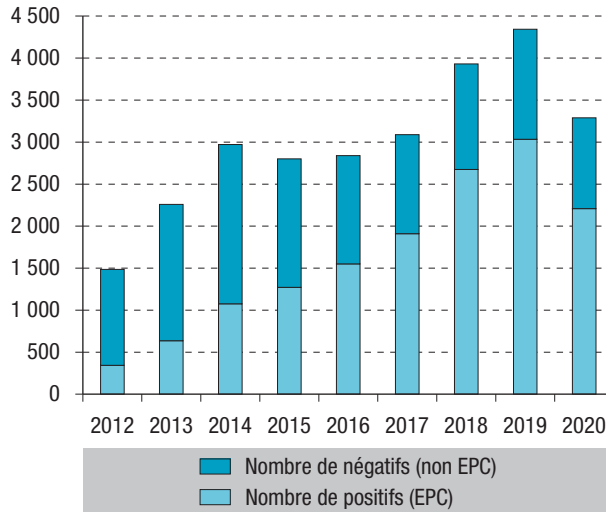
Les carbapénémases OXA-48-like restent majoritaires en France, cependant avec une diminution relative de leur fréquence (70,5% en 2019 ; 63,3% en 2020) au profit des métallob- β -lactamases de type NDM (16,6% en 2019 ; 20,1% en 2020) et VIM (6,0% en 2019 ; 9,2% en 2020). Au total, les métallob- β -lactamases représentaient 32,1% des

carbapénémases identifiées en 2020 (21,4% en 2017 ; 25,0% en 2018 ; 25,4% en 2019).

Alors que la carbapénémase KPC est majoritaire dans le monde, sa diffusion en France reste très contenue

Figure 1

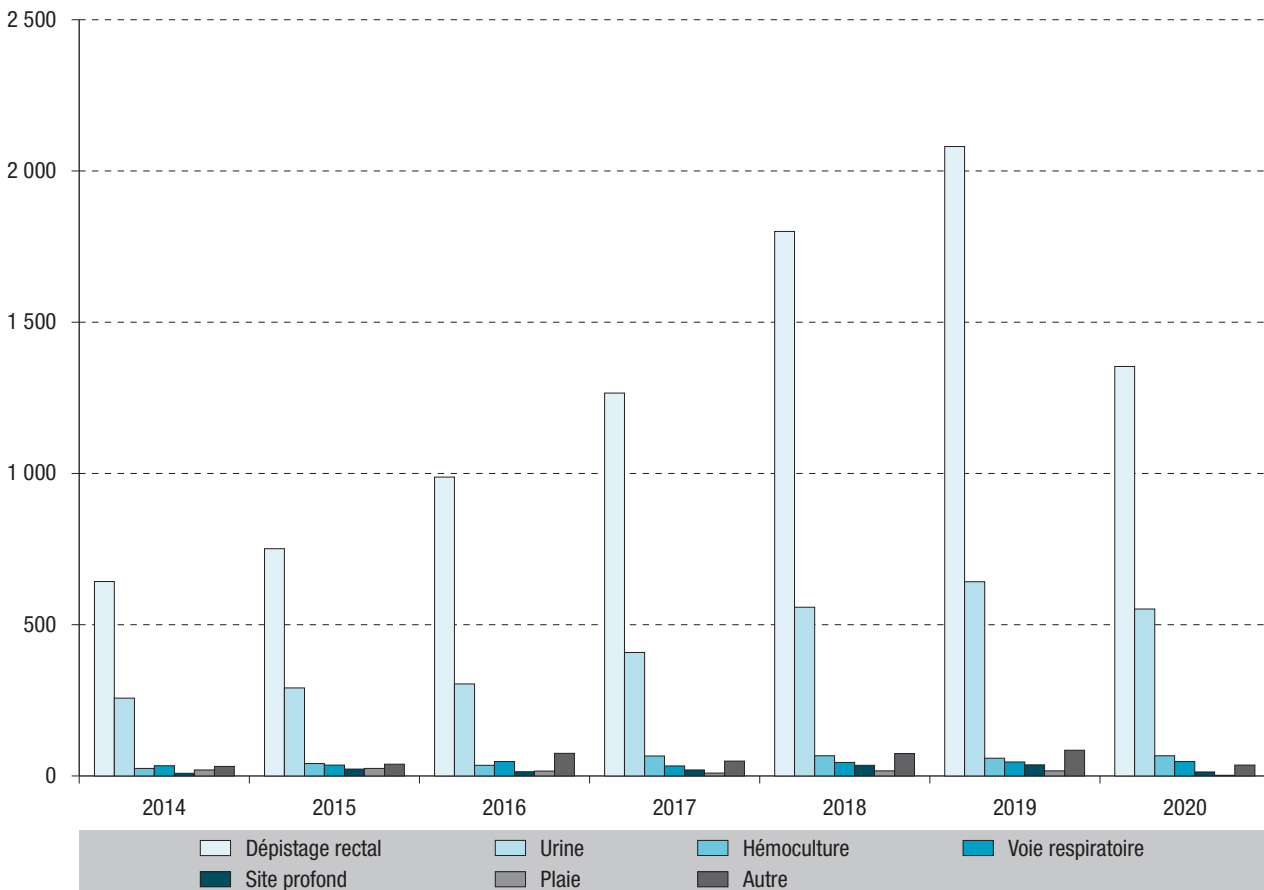
Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France



CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase

Figure 2

Origine des sites de prélèvements d'entérobactéries productrices de carbapénémases de 2014 à 2020, France



puisque cette carbapénémase représente 2 à 3% des EPC. Le nombre de souches produisant KPC, relativement stable depuis 2012 (20 à 40 souches par an), avait doublé en 2018 ($n=81$) en relation avec une dissémination intra-hospitalière dans le Nord et en Île-de-France. Cette augmentation s'est poursuivie en 2019 ($n=94$) avant une diminution en 2020 ($n=65$) (figure 4).

En 2020, 420 laboratoires différents ont envoyé au moins une souche au CNR. Parmi ces laboratoires expéditeurs, 70% sont en lien avec un hôpital public.

Tableau

Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020, France

| Classe de Ambler | Type de carbapénémase | Nombre de souches | % |
|----------------------------|------------------------|-------------------|------|
| Classe A | KPC | 65 | 2,9 |
| | GES-5 | 1 | 0,05 |
| | IMI | 20 | 0,9 |
| | NMC-A | 2 | 0,1 |
| Classe B | NDM | 443 | 20,1 |
| | VIM | 204 | 9,2 |
| | NDM + VIM | 6 | 0,3 |
| Classe D | OXA-48-like | 1 398 | 63,3 |
| | OXA-23 | 11 | 0,5 |
| Classe A + Classe D | KPC + OXA-48-like | 1 | 0,05 |
| Classe B + Classe D | NDM + OXA-48-like | 46 | 2,1 |
| | VIM+ OXA-48-like | 10 | 0,5 |
| | NDM + VIM+ OXA-48-like | 1 | 0,05 |
| TOTAL | | 2 208 | 100 |

* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

La répartition géographique des EPC est relativement stable depuis 2012. Elles sont principalement identifiées dans quatre régions à forte densité de population où des épidémies hospitalières ont été identifiées et où les transferts inter-hospitaliers de patients semblent plus fréquents (Île-de-France, Paca, Nord-Pas-de-Calais et Rhône-Alpes) (figure 5). Ce phénomène est particulièrement visible pour le Nord-Pas-de-Calais qui cumule les chiffres les plus importants pour KPC, NDM et OXA-48. Les souches produisant une carbapénémase de type NDM sont, elles, principalement isolées en Île-de-France, en Paca et en Rhône-Alpes. Quant aux EPC de type VIM leur prévalence est plus importante dans le Nord-Pas-de-Calais, en Rhône-Alpes.

Ainsi, au sein des entérobactéries produisant une carbapénémase de type OXA-48, nous observons une diversification des variants non-OXA-48 et notamment l'émergence du variant OXA-244 (3,4% en 2019 ; 4,2% en 2020) (figure 6). La proportion d'OXA-244 est vraisemblablement sous-estimée car le faible pouvoir hydrolytique de cette β -lactamase vis-à-vis des carbapénèmes et de la témocilline par rapport aux deux variants majoritaires, OXA-48 et OXA-181, empêche une détection efficace par la plupart des milieux de culture utilisés pour le dépistage des patients porteurs de BHR^e.

En 2014, nous avons pu constater une nette augmentation de la proportion du variant NDM-5 dont l'activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes est plus importante que celle de NDM-1 et dont la dissémination communautaire a été signalée en Inde¹⁰. Toutefois, sa prévalence s'est stabilisée autour de 35% depuis 2016 (figure 6).

Figure 3

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien, France

Mécanismes de résistances aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémase
Non-EPC = Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes mais non productrices de carbapénémase

BLSE = β -lactamase à spectre étendu + imperméabilité
Case = Céphalosporinase dérégulée ou acquise + imperméabilité

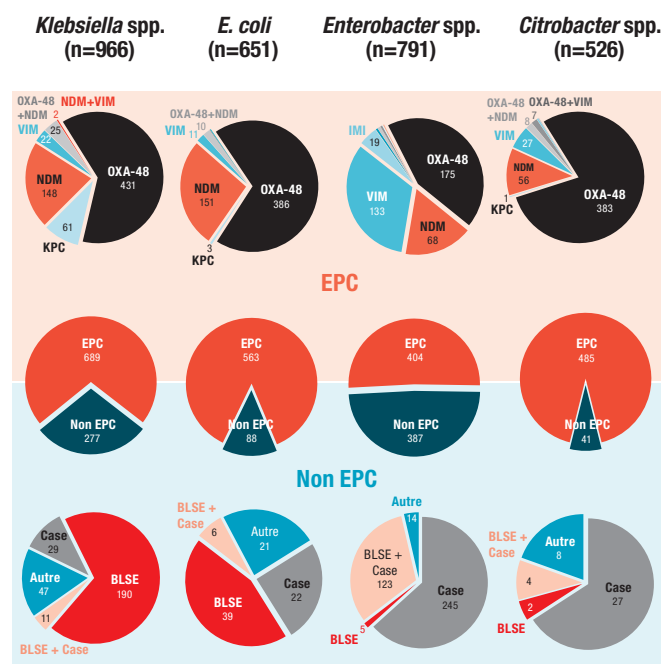
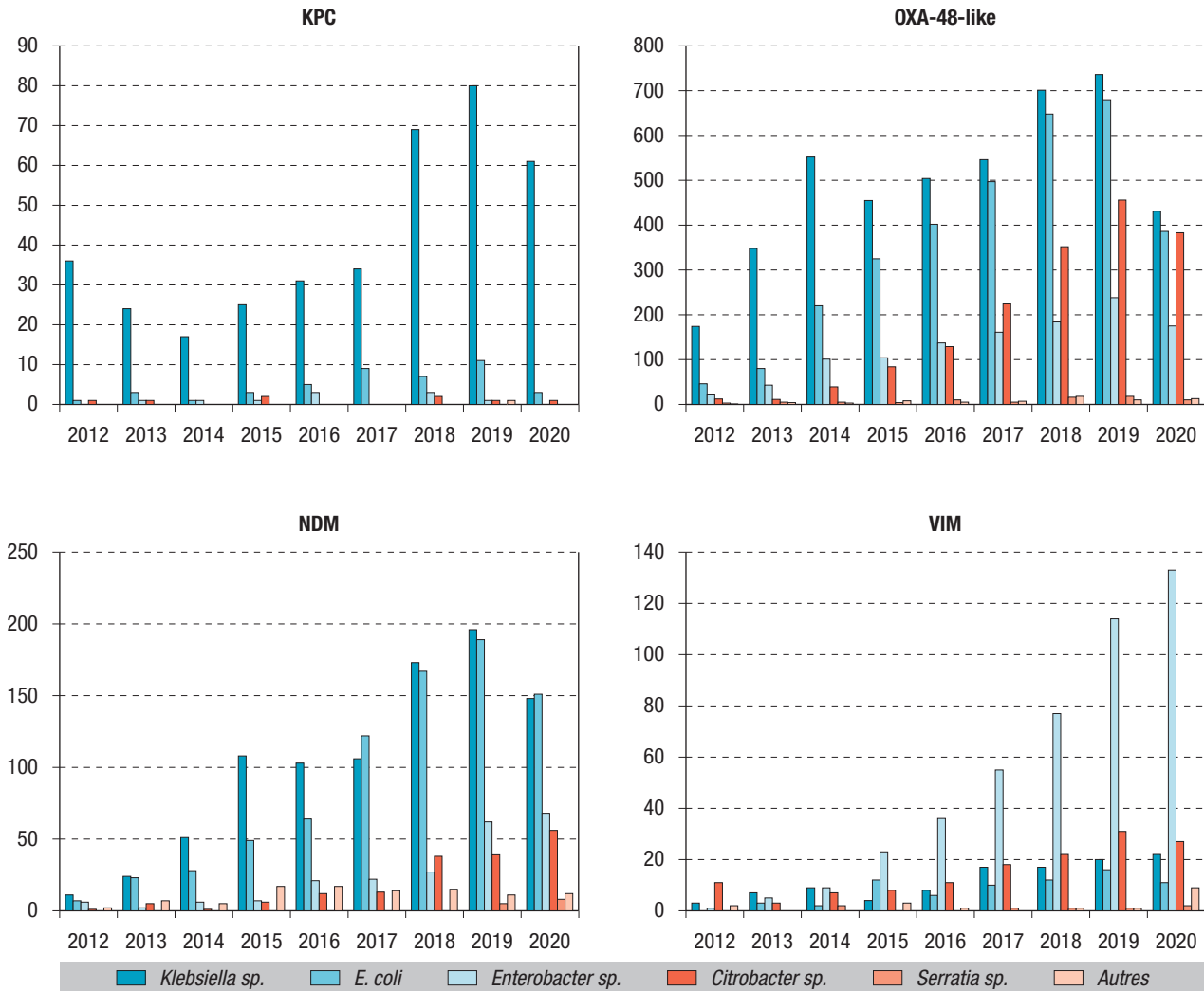


Figure 4

Évolution par espèces du nombre de souches reçues au CNR* produisant les carbapénémases KPC, OXA-48-like, NDM et VIM (2012 à 2020, France)



* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

Répartition des principales carbapénémases par genre bactérien

Il existe des associations préférentielles entre certains types de carbapénémases et certains genres bactériens. Classiquement la grande majorité (94%) des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase de type KPC appartiennent à l'espèce *K. pneumoniae* (figure 2). Nous avons également observé que 65% des EPC produisant VIM étaient des *Enterobacter* du complexe *cloacae*. En revanche, les souches productrices des carbapénémases OXA-48-like et NDM sont plus régulièrement réparties au sein des principales entérobactéries impliquées en pathologie humaine (figures 3 et 4).

Autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Au sein des ERC reçus au CNR, la proportion de souches produisant une carbapénémase est variable en fonction de l'espèce : forte proportion chez *Klebsiella* sp. (69,5%), *E. coli* (86,5%) et *C. freundii* (92,2%), proportion plus faible chez les *E. cloacae* (50,8%)

(figure 3). Cependant, ces taux de positivité restent en constante augmentation dans toutes les espèces considérées depuis 2012 (figure 1). Lorsqu'une ERC ne produit pas de carbapénémase, la résistance aux carbapénèmes s'explique principalement par la production d'une BLSE (chez *E. coli* et *K. pneumoniae*) ou par l'hyperproduction de la céphalosporinase naturelle (chez les entérobactéries du groupe III) (figure 3). Associées à des phénomènes d'imperméabilité membranaire, ces enzymes qui hydrolysent très faiblement les carbapénèmes conduisent à des phénotypes de résistance très variable, allant de la diminution de sensibilité à l'ertapénème *a minima* jusqu'à un haut niveau de résistance aux 3 carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème).

Colonisation vs infection

En 2020, 55% des EPC provenaient de prélèvements de dépistage (écouvillon rectal ou analyse de selles), une proportion en baisse par rapport à 2018 (67%) et 2019 (69%) (figure 2). Comme évoqué précédemment, il semble que la diminution globale du nombre

Figure 5

Répartition géographique des souches EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase, France

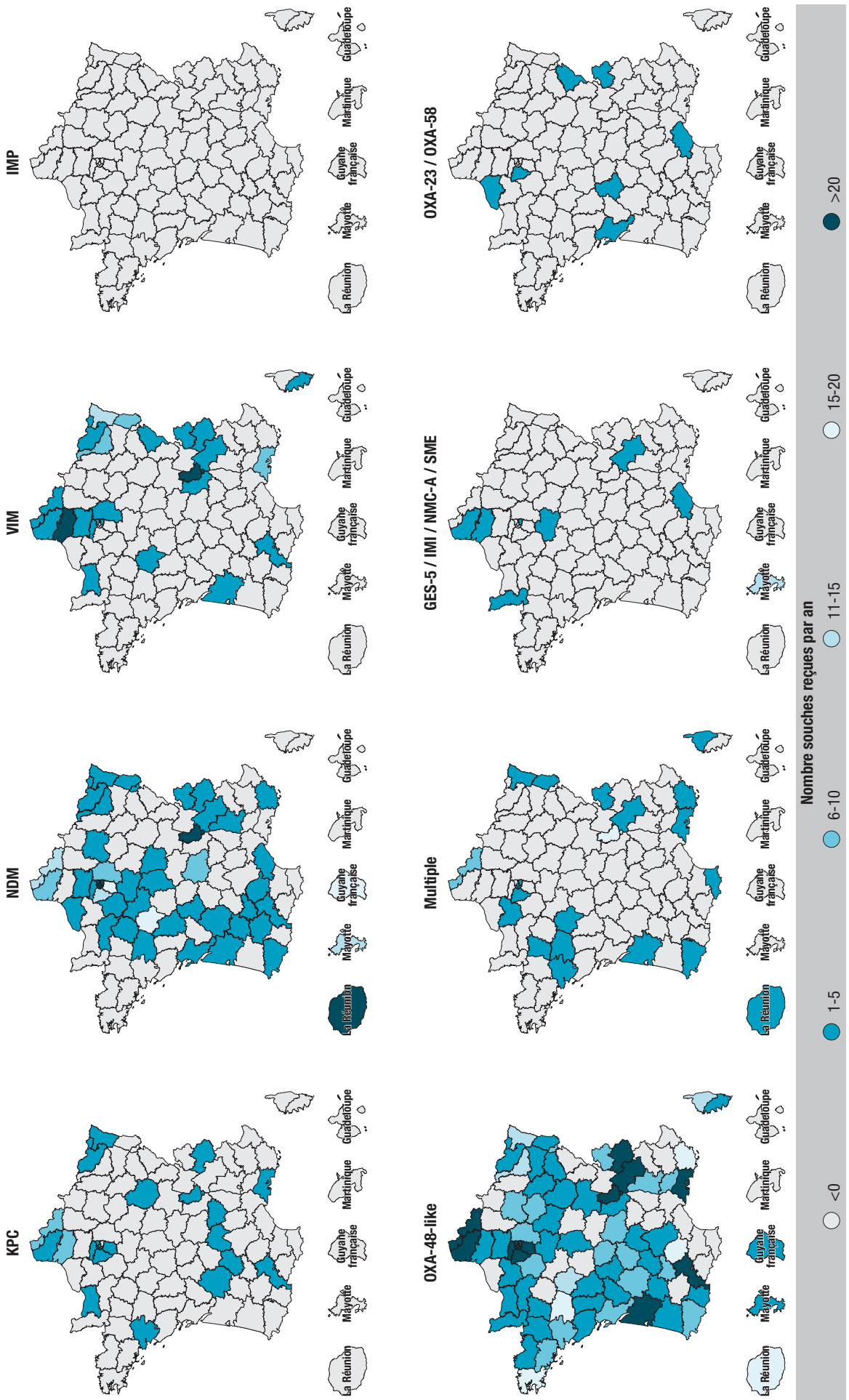
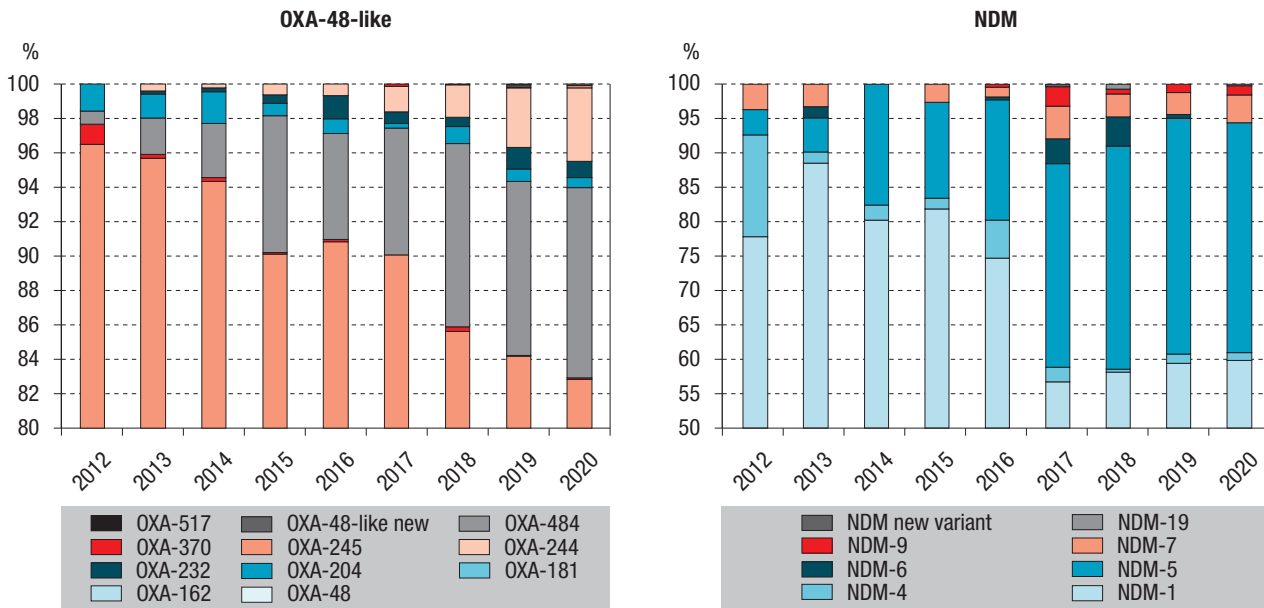


Figure 6

Diversification des variants d'OXA-48-like et de NDM entre 2012 et 2020, France



d'EPC reçues au CNR pendant l'épidémie de Covid-19 correspond plutôt à une réduction temporaire de l'activité de dépistage dans les services cliniques. Les prélèvements cliniques à partir desquels les EPC ont été isolées correspondent principalement à des échantillons urinaires (77% des prélèvements à visée diagnostique). Cependant, 9% des EPC reçues au CNR provenaient d'hémoculture (figure 2).

Analyse de la clonalité des EPC

Depuis 2018, l'accès au génome complet des EPC par séquençage haut débit a permis au CNR d'extraire des informations complémentaires. L'analyse *in silico* du profil MLST des EPC permet notamment d'étudier la circulation sur notre territoire de différents clones et d'identifier les foyers épidémiques.

L'analyse des 63 *K. pneumoniae* produisant KPC isolées en 2018 a permis d'identifier que seuls 8 isolats appartenaient au groupe-clonal 258, responsable de la dissémination de KPC aux États-Unis, en Grèce et Italie¹¹. En France, les 3 clones majoritaires sont le ST307 (n=15), le ST147 (n=12) et le ST13 (n=7). Ces 3 clones dits « à risques » d'acquérir de la résistance sont également responsables de la dissémination de KPC au Portugal. Le ST307 et ST147 sont également connus pour être des clones à risque de dissémination des gènes de résistance de façon générale (dont les gènes codant pour des BLSE)¹¹.

La forte proportion des EPC au sein de l'espèce *C. freundii* (92,2% en 2020) a également motivé l'analyse de la clonalité de ces souches. Trois clones à risques ont été identifiés, il s'agit du ST8, ST22 et ST91.

Chez les souches de *E. coli* productrices de carbapénémases, la distribution des STs est beaucoup plus

diversifiée. Cependant, certains semblent être des clones à risque de diffusion épidémique hospitalière comme les ST10, ST38, ST167 et ST410. Les clones ST10 et ST38 sont notamment les vecteurs majoritaires de la carbapénémase émergente OXA-244, tandis que le clone ST410 véhicule principalement les carbapénémases OXA-181 et NDM-5. Les souches du ST167 produisent quasi exclusivement la carbapénémase NDM-5.

Discussion

Malgré une année 2020 marquée par une diminution *a priori* « artéfactuelle » de l'incidence des EPC dans les structures de soin, l'analyse des souches reçues au CNR depuis 2012 révèle une dissémination préoccupante des carbapénémases au sein des entérobactéries.

Si le nombre de souches reçues au CNR pour expertise poursuit son augmentation, la proportion de souches produisant une carbapénémase semble se stabiliser autour de 68%, ce qui traduit une meilleure capacité des laboratoires français à analyser les mécanismes de résistance. Ceci a été favorisé par la mise sur le marché de tests immunochromatographiques permettant d'identifier en moins de 15 minutes les cinq principales carbapénémases, à partir d'une seule colonie et à moindre coût par rapport aux techniques de biologie moléculaire⁷. En effet, le typage de la carbapénémase produite par une entérobactérie est crucial afin (i) d'identifier au plus vite la possibilité d'une épidémie autour d'un patient et de la maîtriser et (ii) de choisir le traitement antibiotique le plus approprié en cas d'infection. De nouveaux inhibiteurs de β -lactamases actifs contre les carbapénémases des classes A, C et D de Ambler ont été récemment commercialisés¹². Cependant, ces nouveaux inhibiteurs restent inactifs vis-à-vis des carbapénémases de classe B¹².

L'analyse des données collectées par le CNR depuis 2012 a conduit à plusieurs observations :

- (i) l'augmentation des métallo- β -lactamases est régulière chaque année. En 2020, elles représentent 32,1% des souches reçues. Ceci est d'autant plus inquiétant que les nouvelles associations ceftazidime-avibactam, méropénème-vaborbactam et imipénème-relebactam restent inefficaces sur les EPC produisant ces enzymes.
- (ii) la diversification des enzymes de type OXA-48 se poursuit, avec une augmentation de la proportion des souches produisant OXA-244, carbapénémase particulièrement difficile à détecter par les laboratoires.
- (iii) Comme il avait déjà été anticipé dans une étude précédente menée par le CNR¹³, c'est dans l'espèce *E. coli* que l'évolution de la résistance aux carbapénèmes est la plus inquiétante, tant par le nombre total de souches reçues au CNR, que par la proportion d'EPC au sein de cette espèce (>90%). L'augmentation de la prévalence des EPC chez *E. coli* fait craindre une dissémination communautaire, avec laquelle la médecine de ville de demain devra composer. ■

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):e00047-19.
- [2] Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, *et al.* Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis.* 2017;66(8):1290-7.
- [3] Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, *et al.* Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9): 1900123.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

[5] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):30062.

[6] Jehl F (Coord.). Recommandations 2021. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / EUCAST. Paris: Société Française de Microbiologie; 2021. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM_2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf

[7] Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503-7.

[8] Boutal H, Vogel A, Bernabeu S, Devilliers K, Creton E, Cotellon G, *et al.* A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):909-15.

[9] Emeraud C, Biez L, Girlich D, Jousset AB, Naas T, Bonnin RA, *et al.* Screening of OXA-244 producers, a difficult-to-detect and emerging OXA-48 variant? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2120-3.

[10] Rahman M, Shukla SK, Prasad KN, Ovejero CM, Pati BK, Tripathi A, *et al.* Prevalence and molecular characterisation of New Delhi metallo- β -lactamases NDM-1, NDM-5, NDM-6 and NDM-7 in multidrug-resistant Enterobacteriaceae from India. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(1):30-7.

[11] Bonnin RA, Jousset AB, Chiarelli A, Emeraud C, Glaser P, Naas T, *et al.* Emergence of new non-clonal group 258 high-risk clones among *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1212-20.

[12] Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(5): 295-306.

[13] Dortet L, Cuzon G, Ponties V, Nordmann P. Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill.* 2017;22(6):30461.

Citer cet article

Jousset AB, Emeraud C, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):351-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_4.html