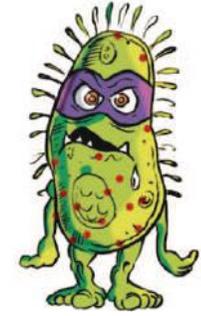


Les BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

Dr C. JOST
Microbiologiste
CHR Metz-Thionville

23 novembre 2018

M^{me} S. CANIVEZ
Technicien bactériologie
Hôpital Robert Debré, Paris



PARTIE I : Généralités



I. Distinction BMR/BHRe

BMR

- Bactérie Multi Résistante
- Résistance à un certain nombre d'antibiotiques habituellement utilisés en thérapeutique
- *Réservoir* : peau, muqueuses / tube digestif...
- *Voies transmission* : aérienne, orale, fécale, manuportage, matériel, environnement

- ✓ *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)
- ✓ Entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE)
- ✓ ...



I. Distinction BMR/BHRe

BMR

- Bactérie Multi Résistante
- Résistance à un certain nombre d'antibiotiques habituellement utilisés en thérapeutique
- *Réservoir* : peau, muqueuses / tube digestif...
- *Voies transmission* : aérienne, orale, fécale, manuportage, matériel, environnement

- ✓ *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)
- ✓ Entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE)
- ✓ ...

BHRe

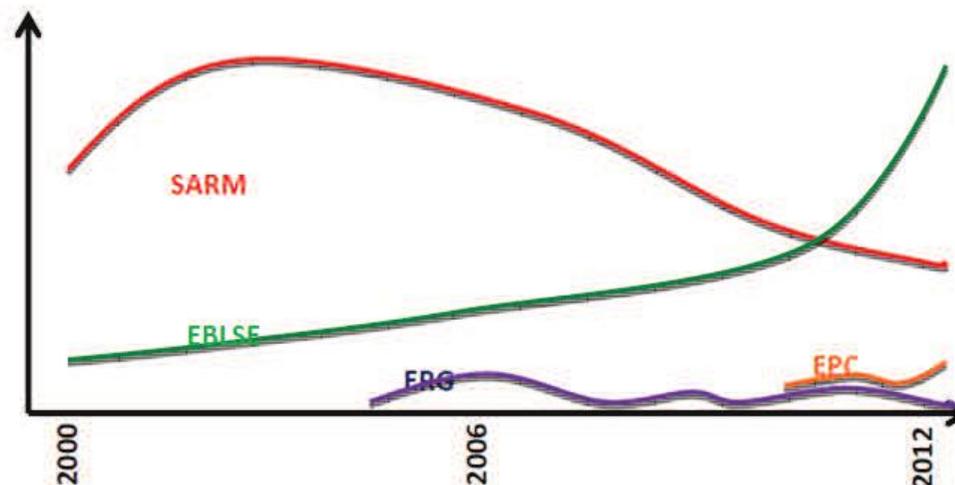
- Bactérie Hautement Résistante émergente
- Résistance à la plupart des ATB
- Résistance transférable entre bactéries
- *Réservoir* : tube digestif...
- *Voies transmission* : mains, matériel et environnement (transmission +++ si diarrhée/incontinence fécale)
- Problème majeur de santé publique
- Encore émergentes en France

- ✓ Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- ✓ Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

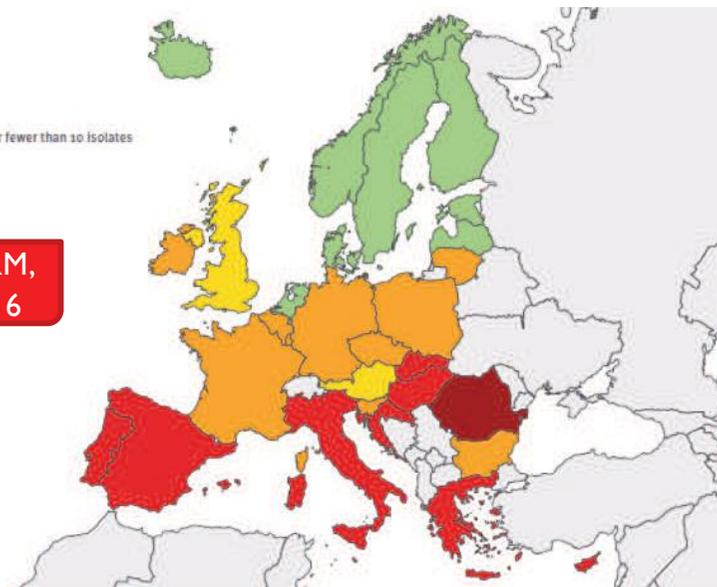
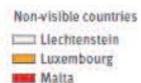




2. Evolution des BMR/BHRe

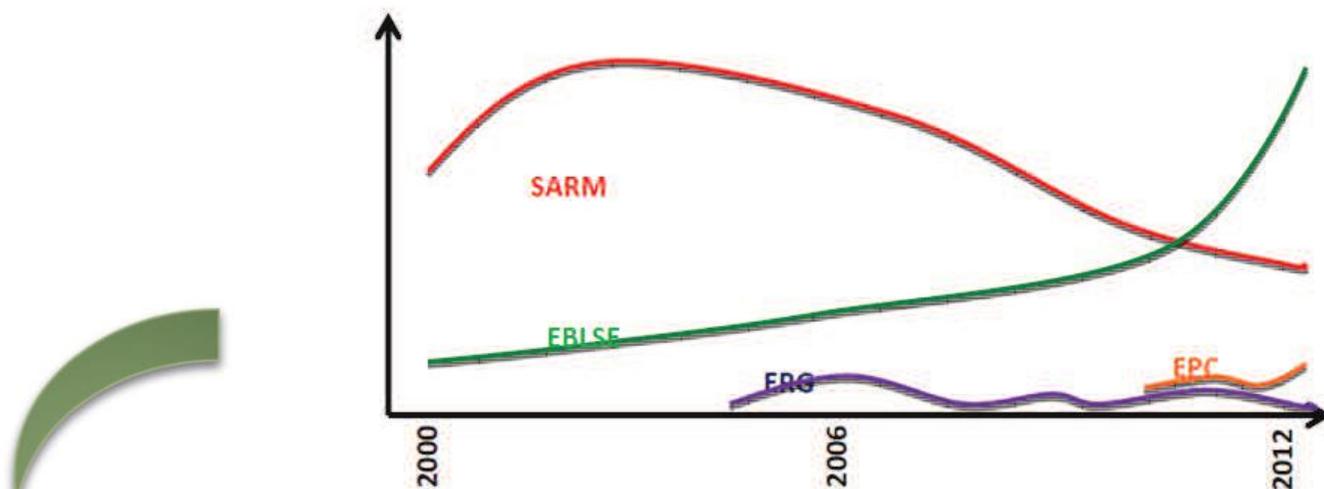


SARM,
2016



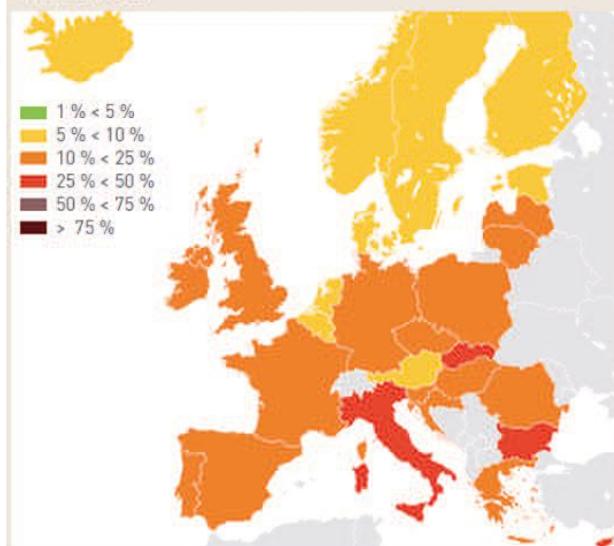


2. Evolution des BMR/BHRe



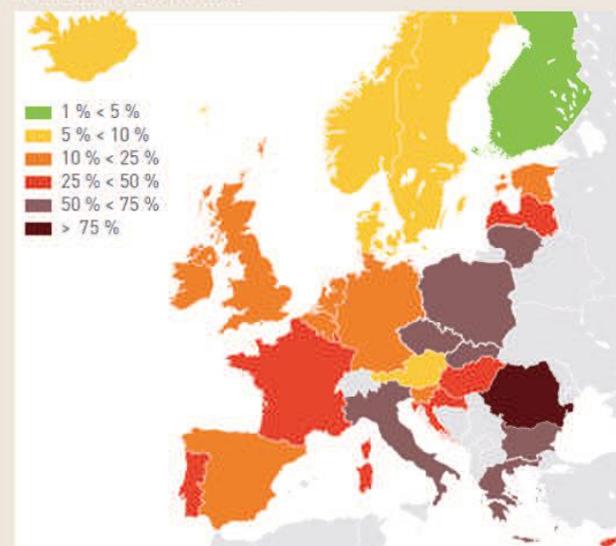
RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^e GÉNÉRATION EN SANTÉ HUMAINE EN 2017

CHEZ *E. COLI*



CHEZ *K. PNEUMONIAE*

Source : EARS-Net / Santé publique France





3. Impact BMR, BHRé

- Responsables

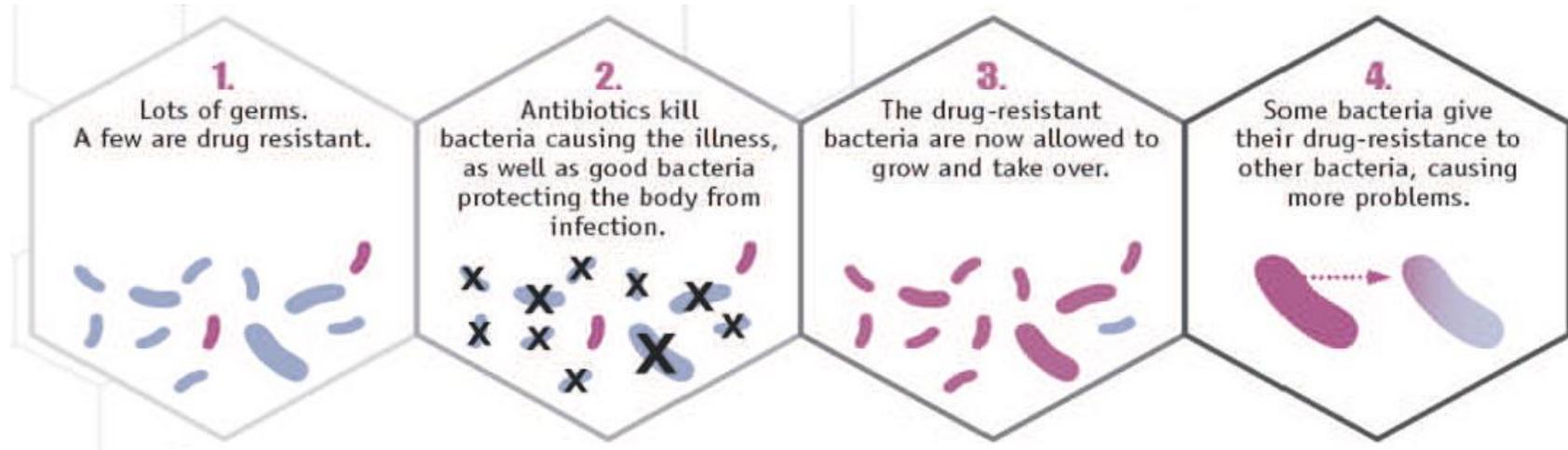
- d'infections : symptomatologie clinique → **ATB**
- de colonisations : présence de bactéries sur un prélèvement à visée diagnostique (ECBU, ECBC...), sans signe d'infection → **PAS d'ATB**

- de portages sains : présence de bactéries sur un prélèvement de dépistage (écouvillon rectal ou nasal), peut persister plusieurs mois → **PAS d'ATB**

4. Émergence BMR/BHRe liée à ...



- Transmission croisée → hygiène, séjour à l'étranger, hospitalisation
- Pression de sélection par les ATB → bon usage des ATB





5. Définition BHRé

- **Bactérie Hautement Résistante aux antibiotiques émergentes (BHRé) (HCSP, 2013)**
 - = Bactéries « multirésistantes » aux antibiotiques
 - = Sensible à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques



1. Bactéries commensales du tube digestif
2. Résistantes à de nombreux antibiotiques → risque d'impasses thérapeutiques
3. Mécanisme de résistance transférable entre bactéries
 - Gène de résistance porté par plasmides, transposons
 - Risque épidémique accru, transmission croisée
4. Emergentes selon l'épidémiologie connue
 - Ayant diffusé en France sous un mode sporadique ou épidémique limité
 - Pression de colonisation : lien avec un pays étranger

5. Définition BHRé



- ✓ Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases = EPC
- ✓ *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides = ERG

Ne sont pas des BHRé :

- *Acinetobacter baumannii* (ABRI) + *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants aux ATB
→ saprophytes non commensales du tube digestif, peu de risque de diffusion communautaire. diffusion dans les services à risque



Juillet 2013

Figure 3.17. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016

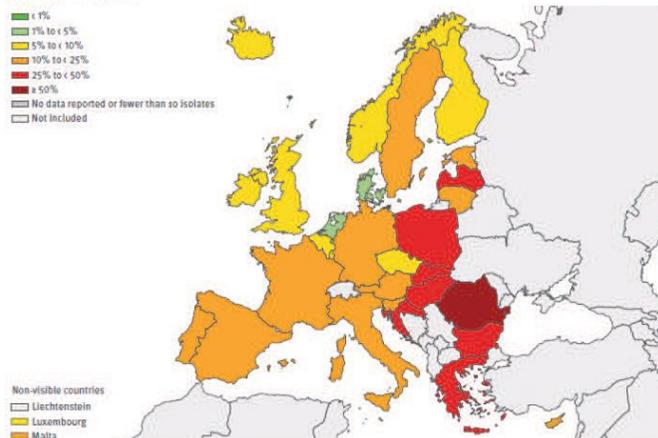


Figure 3.22. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



5. Définition BHRe



- ✓ Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases = EPC
- ✓ *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides = ERG

Ne sont pas des BHRe :

- *Acinetobacter baumannii* (ABRI) + *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants aux ATB
→ saprophytes non commensales du tube digestif, peu de risque de diffusion communautaire, diffusion dans les services à risque
- Bacilles Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénèmases
- BMR :
 - SARM
 - Entérobactéries BLSE
 - *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides
→ *E. faecalis* rarement impliqué dans les épidémies



Juillet 2013

5. Définition BHRe



- ✓ Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases = EPC
- ✓ *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides = ERG



Juillet 2013

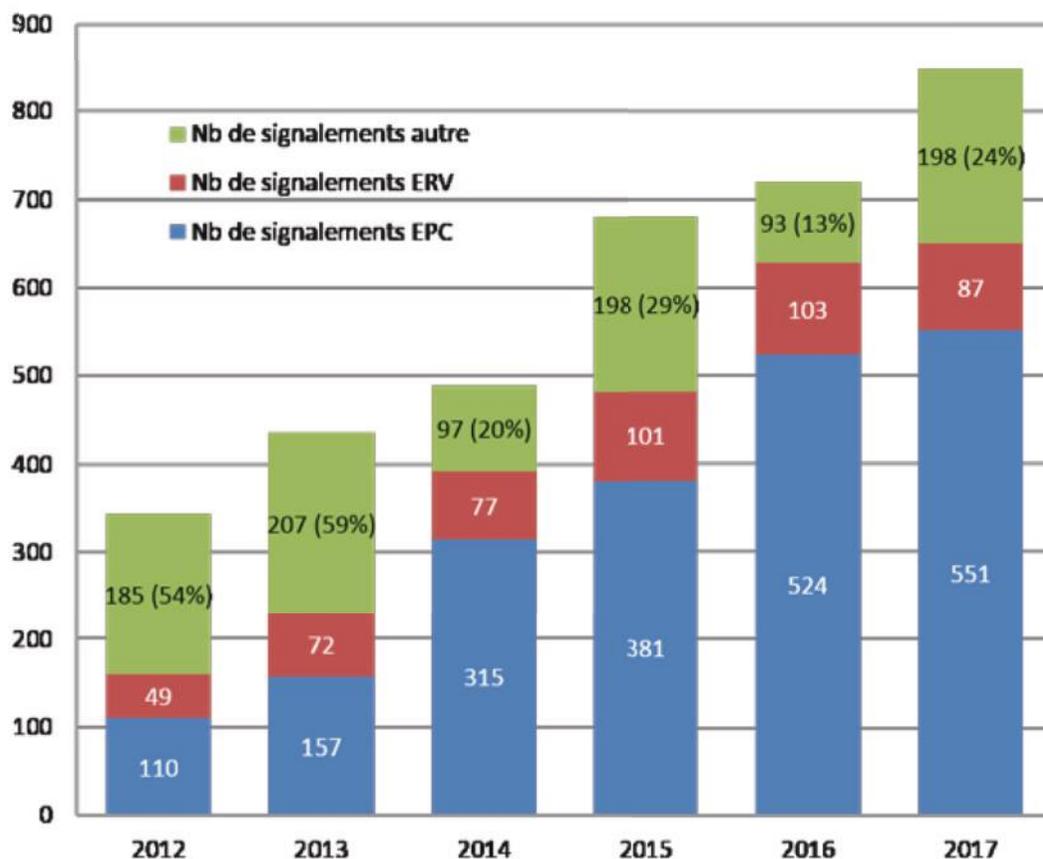
- ✓ Entérobactéries résistantes à la colistine porteuses du gène mcr-1



Septembre 2016



6. Epidémiologie des BHRé



Données Ile de France

10% des cas sont des infections :

- urinaires (42%)
- bactériémies (31%)
- pulmonaires (9%)
- autres...

	EPC	ERV	Total
Nb total d'épisodes	540 (86%)	87 (14%)	627
Nb total de cas	645	124	769
Nb d'épisodes épidémiques	47 (8,7%)	14 (16,1%)	61
Nb de cas secondaires	105 (16,3%)	37 (29,8%)	142

7. Impact des BHRe à l'hôpital



- Précautions complémentaires de type contact / bionettoyage
- Sectorisation / personnel dédié / dépistage des cas contacts
 - Patient contact
 - Patient hospitalisé à la même période que le patient porteur et entré en contact physique avec la même équipe médicale et soignante que le patient porteur
 - Indemne de portage si 3 écouvillons négatifs faits à 1 semaine d'intervalle
- Epidémie = cas index + au moins 1 autre cas (cas secondaire)

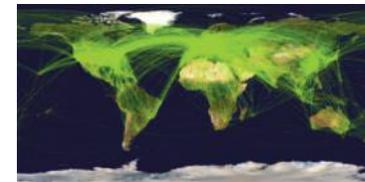
Contrôle d'une épidémie de BHRe

- Activer le plan local de maîtrise d'une épidémie
- Arrêter les transferts des porteurs et des contacts
- Arrêter temporairement les admissions
- Regrouper porteurs, contacts, indemnes en 3 secteurs distincts avec personnels dédiés
- Dépistage hebdomadaire des contacts
- Dépistage des contacts déjà transférés dans un autre établissement
- Alerte informatique pour repérer réadmission

8. Stratégie face à l'émergence des BHRe



- Sensibiliser professionnels + public
- Réduire utilisation ATB + encadrer utilisation des carbapénèmes
- Retarder l'évolution vers une situation endémique
 - Identifier tous les cas hospitalisés
 - Limiter la transmission croisée
- Dissémination :
 - Locale : mains des professionnels + objets contaminés
 - À distance : patients transférés (intra- et inter établissement)
 - Retour étranger, tourisme médical



CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)

INSTRUCTION N°DGS/DUS/RI/2011/224 du 26 août 2011 relative aux mesures de contrôle des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC).





9. Détection des BHRé

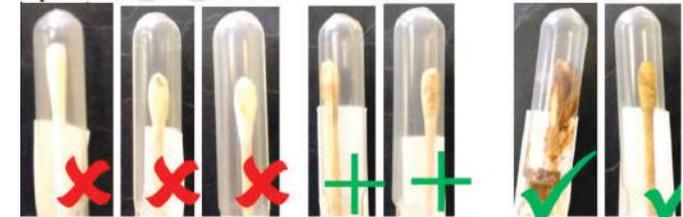
Prélèvement clinique : patient infecté/colonisé : antibiogramme

Dépistage des BHRé

- Recherche d'un portage digestif

- ✓ Prélèvement par écouvillonnage rectal (ER)
- ✓ Prélèvement de selles

- E-Swab ou écouvillon sec
- Qualité du prélèvement +++
- Conservation avant analyse



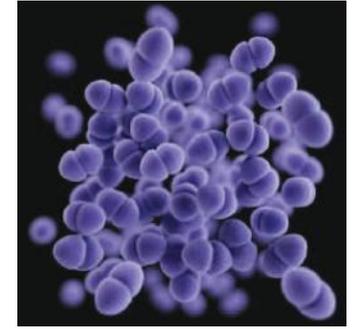
- Renseignements cliniques : ATCD d'hospitalisation à l'étranger / pays
- Ensemencement sur des géloses sélectives appropriées
 - Durée incubation 24 à 48 heures selon les milieux

I 0. Patients à risque de portage de BHRe?



- Qui et quand dépister ?
 - Tout patient rapatrié ou hospitalisé à l'étranger dans les 12 mois précédents
 - Patient « contact BHRe »
 - Porteur de BHRe
 - A l'admission ou en consultation avant l'hospitalisation programmée
 - A Répéter en cas de forte suspicion (notamment si prise ATB)
- Facteurs de risque ?
 - Immunodépression, âge, IRA
 - Traitement antérieur par ATB (céphalosporine/ glycopeptide)
 - Séjour hospitalier : durée, séjour multiples, certains services (soins intensifs, néphrologie, dialyse, gériatrie, hématologie ...)
 - Isolement possible dans les selles de personnes n'ayant jamais été hospitalisées ou reçu d'ATB récemment
- Durée de portage : plusieurs semaines ou mois...





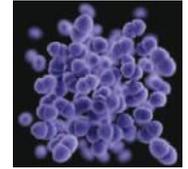
PARTIE 2 :

Enterococcus faecium

Résistants aux

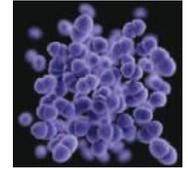
Glycopeptides (ERG)

I. Les entérocoques (rappels)



- 2 espèces majeures
 - *Enterococcus faecalis* +++
 - *Enterococcus faecium*
- 
- Réservoir : commensal du tube digestif (Homme et animaux)
 - 100% de porteurs - flore sous dominante ($\leq 10^9$ /g de selles)
 - Bactérie très peu pathogène (patients hospitalisés, fragilisés)
 - Infections urinaires (<10%)
 - Infections sur cathéter (<10%)
 - Endocardites (<10%)
 - Transmission
 - Croisée +++ : mains, matériel, environnement proche du porteur
 - Facilitée par la diarrhée, l'incontinence fécale et les suppurations
 - *E. faecium* = 5^{ème} rang des infections associées aux soins 2010
 - Survie dans l'environnement : > 1 semaine

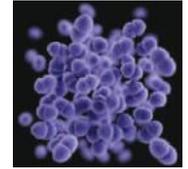
2. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)



- Entérocoque : R naturelle à de nombreux ATB : céphalosporines, SXT...
- Glycopeptides (GP) : vancomycine /teicoplanine
actif sur les Gram + → inhibiteur de la synthèse du peptidoglycane
- ERG : R non naturelle à au moins un GP
- Pouvoir pathogène faible = souches sensibles
- Rôle important de la pression de sélection antibiotique
- Plusieurs gènes de résistance
→ Modification de la cible : synthèse de précurseurs modifiés du peptidoglycane de faible affinité

	Van C	Van A	Van B	Van D	Van E
Résistance	Intrinsèque	Acquise			
	Bas niveau	Haut niveau	Variable	Moyen	Bas
Espèces	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. cassiliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , ...		<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
Expression	Chromosomique	Plasmidique, inductible et transférable par conjugaison			

3. Un peu d'histoire...

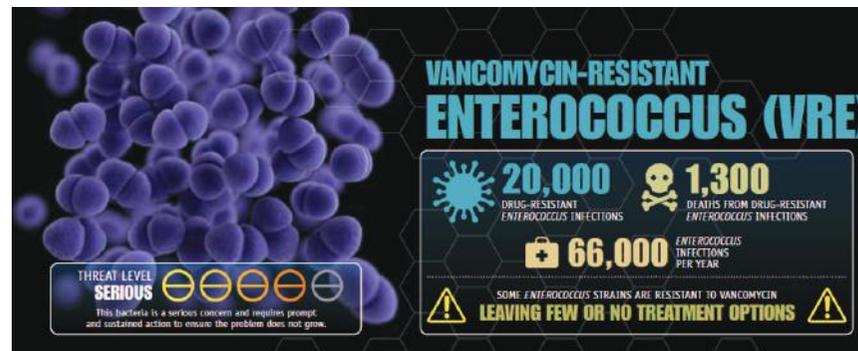


En Europe

- Apparition ERV en 1986 (UK), 1987 (France)
 - Origine communautaire
- Epidémies hospitalières à partir des années 2000
 - France : 2004

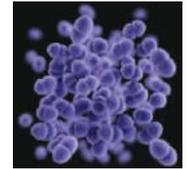
Aux USA

- Diffusion endémique ERV +++
 - < 1% (1989) → 28% (2008) en unité de soin intensif
 - Liée à une mise en œuvre tardive des mesures de prévention

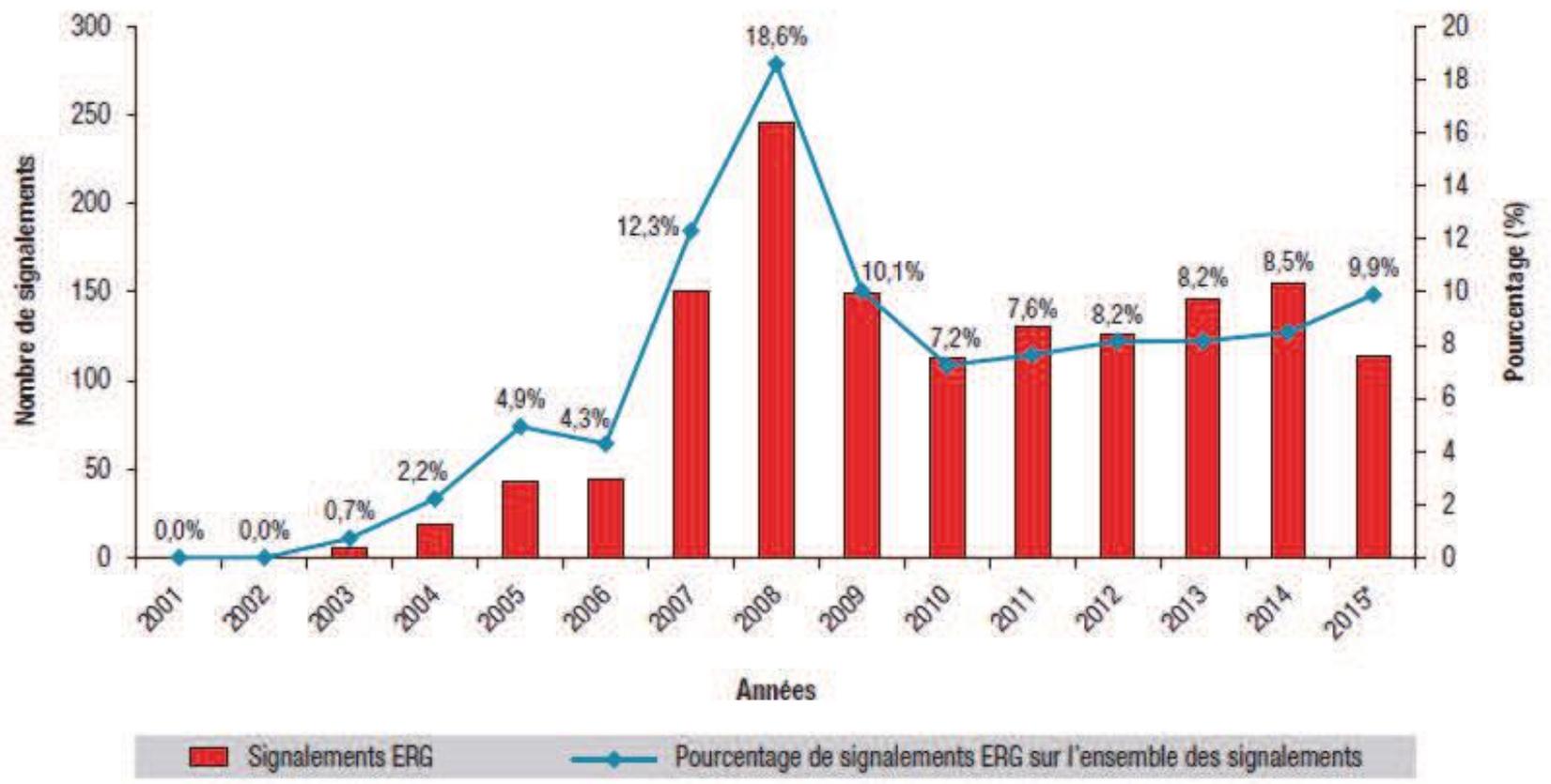


CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013

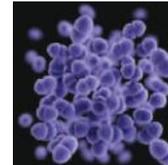
4. Epidémiologie ERG en France



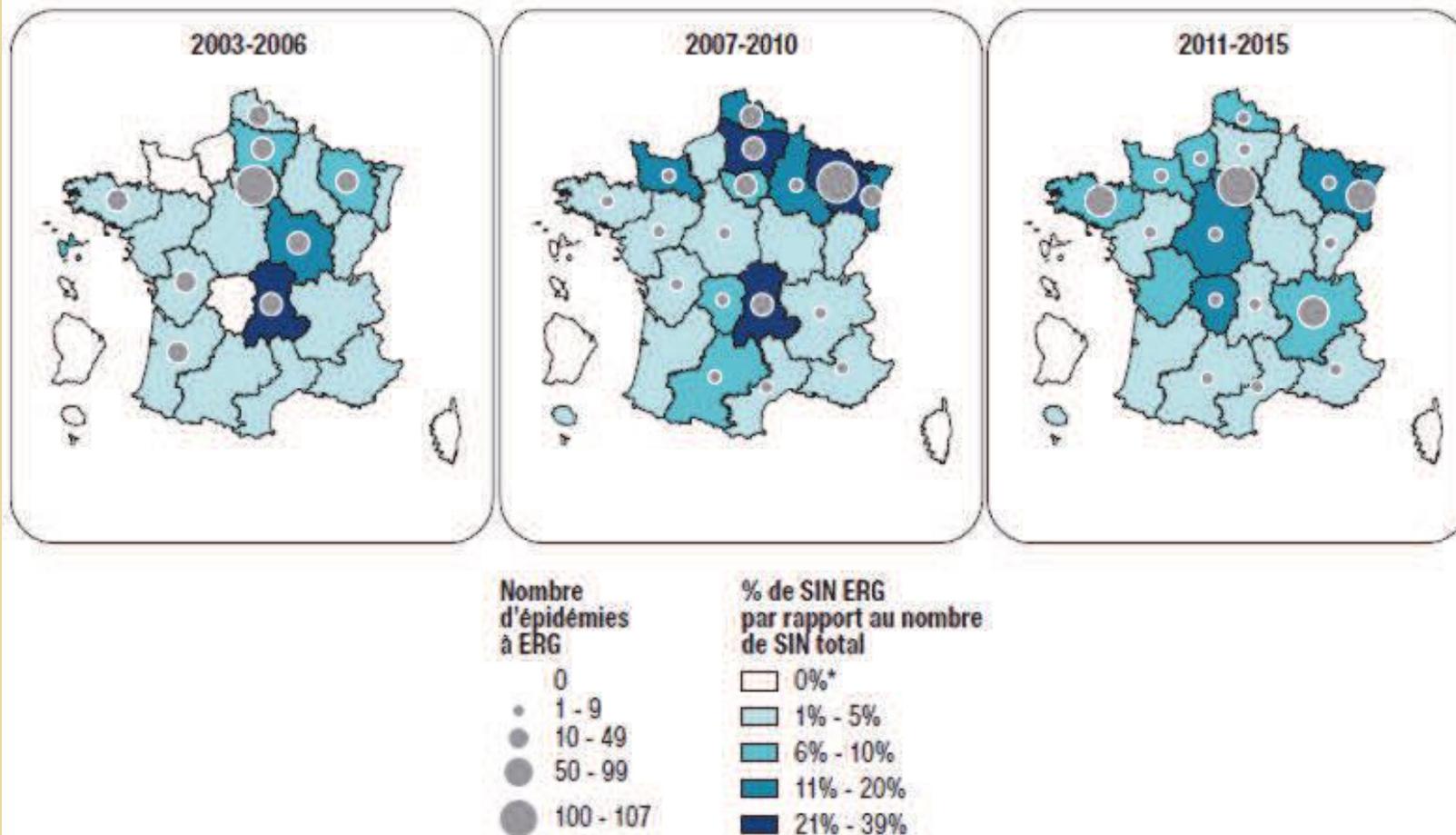
Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus *via* le dispositif de SIN, France, 2001-2015



4. Epidémiologie ERG en France



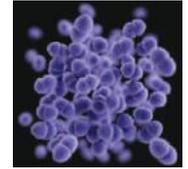
Distribution régionale des signalements pour infection ou colonisation à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) reçus dans le dispositif SIN (N=1 440), France, 2003-2015



* Absence de données pour la Corse, la Martinique et Mayotte sur la période 2003-2006.

Source : ¹IGN-GeoFLA[®], 2008 ; Base e-SIN, 2001-2015 ; InVS, 2015.

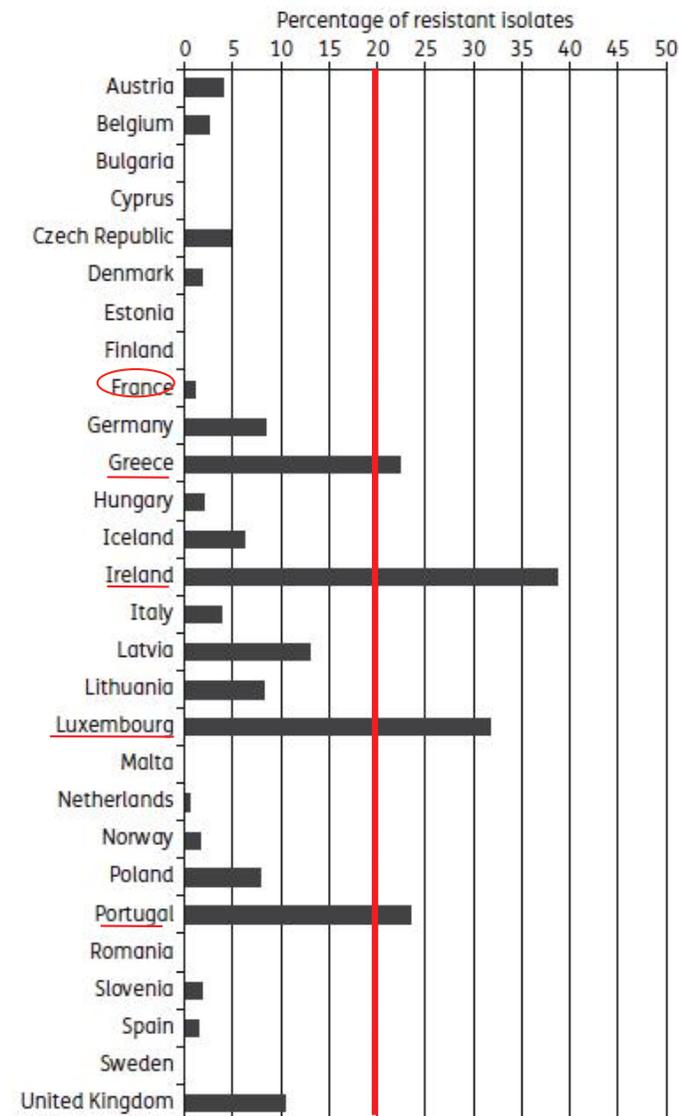
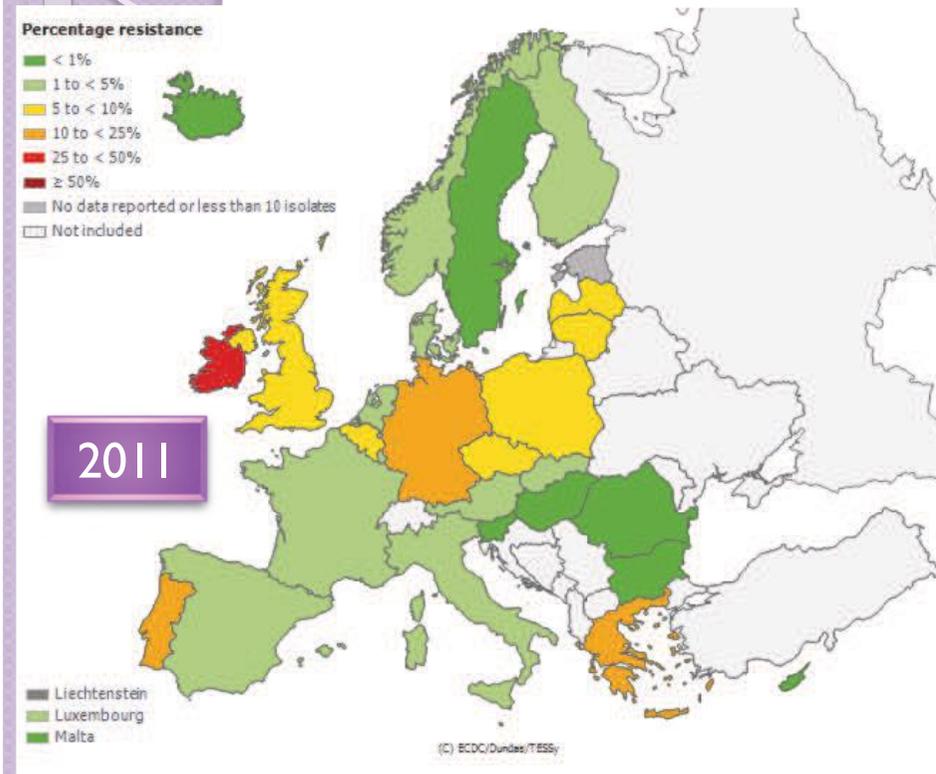
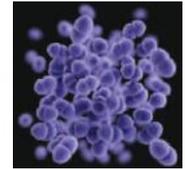
4. Epidémiologie ERG en France



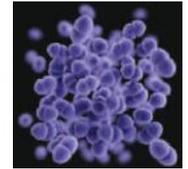
- Type d'établissements de santé ayant effectué au moins 1 signalement ERG (n=486), France, juillet 2001-juin 2015

Type d'établissement	Établissements ayant effectué au moins 1 signalement à ERG	
	N	%
Centre hospitalier régional / Centre hospitalier universitaire	129	54,4
Centre de lutte contre le cancer	14	41,2
Hôpital d'instruction des Armées	6	40,0
Centre hospitalier / Centre hospitalier général	179	21,9
Médecine Chirurgie Obstétrique	93	10,7
Soins de suite et de réadaptation	25	9,3
Hospitalisation à domicile	1	9,1
Hôpital local	20	8,8
Autre	13	4,5
Centre hospitalier spécialisé / Psychiatrie	6	4,1
Établissement de soins longue durée	0	0,0
	486	16,1

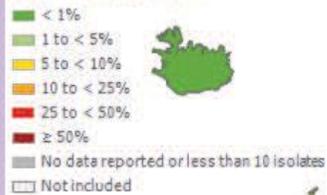
5. Epidémiologie *E. faecium* résistant à la vancomycine en Europe



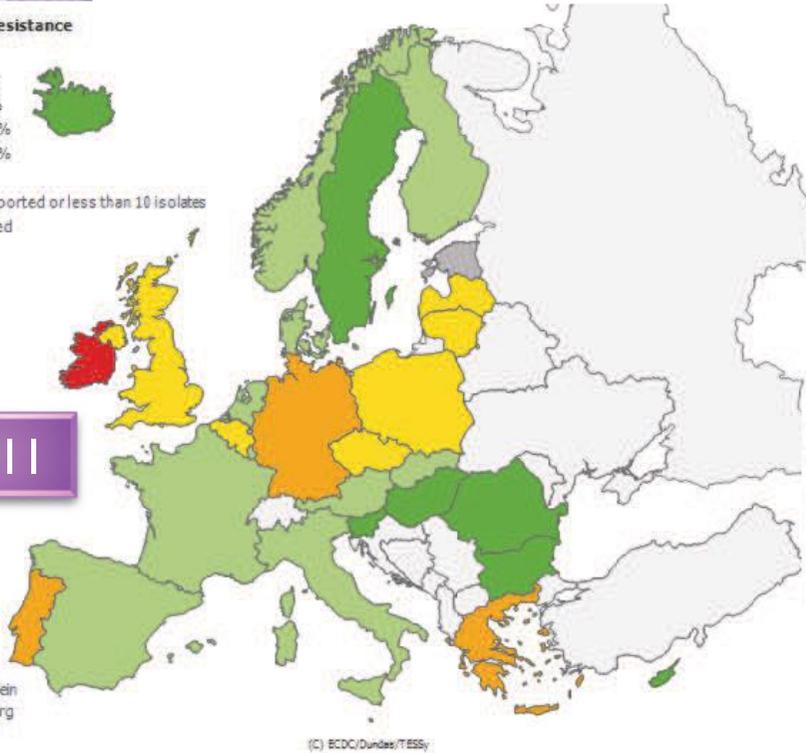
5. Epidémiologie *E. faecium* résistant à la vancomycine en Europe



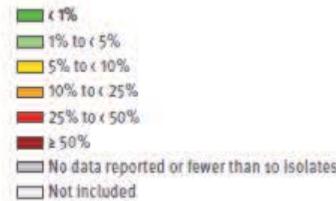
Percentage resistance



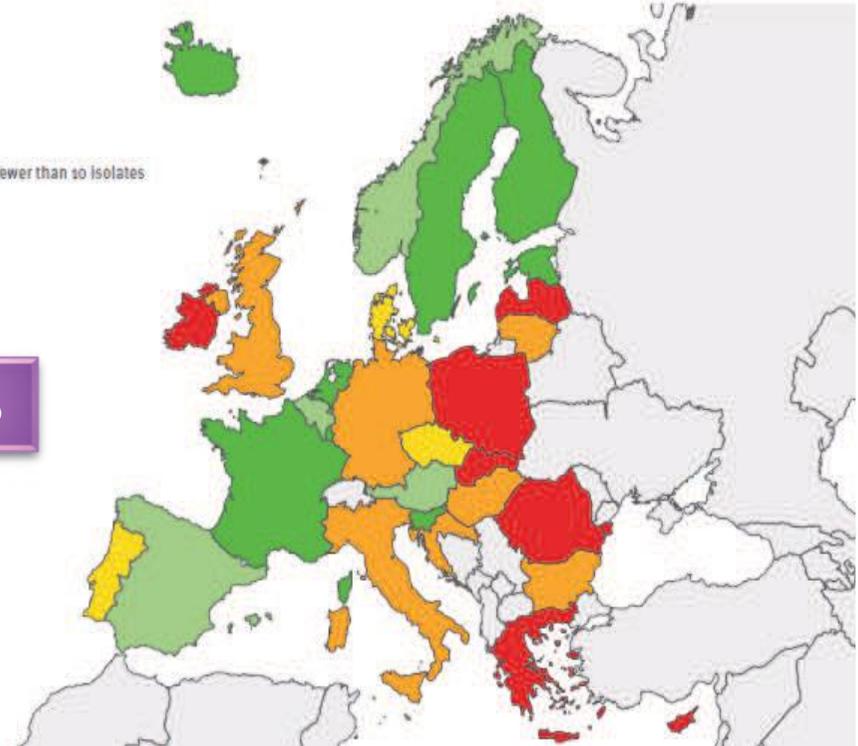
2011



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



2016



Non-visible countries
 Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

6. Epidémiologie ERG dans le monde

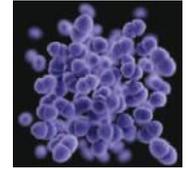


Table 2. Frequency of resistance to vancomycin in enterococci isolated in various continents (adapted from reference 39)

Species	Percentage resistance to vancomycin according to region (no. of isolates)			
	Asia/Pacific	Europe	Latin America	North America
<i>E. faecium</i>	14.1 (270)	31.5 (489)	48.1 (54)	76 (597)
<i>E. faecalis</i>	0.01 (440)	1.5 (919)	3 (195)	5.6 (945)
All	11.9 (710)	11.9 (1408)	12.9 (249)	32.8 (1542)

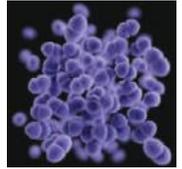
J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 731–742

Maghreb, Moyen Orient, Afrique noire: ????

Risques :

- Evolution en infection si portage digestif prolongé (risque infectieux faible)
- Difficulté thérapeutique en cas d'infection
- Ecologique : très épidémiogène
- Transmission des gènes de R à d'autres espèces (SARM)

7. Détection des ERG ?

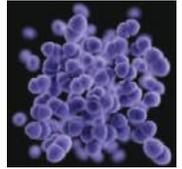


À partir d'un dépistage:



À partir d'un prélèvement clinique : ATBG

7. Détection des ERG ?



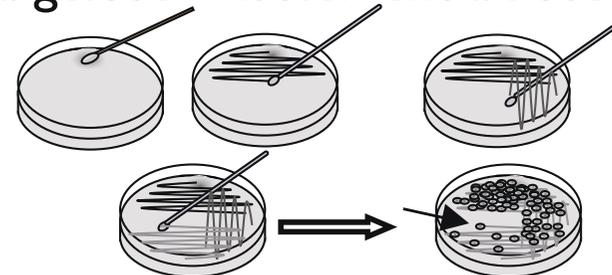
À partir d'un dépistage:

Milieu à ensemercer

- Milieu sélectif et chromogène
 - Mélange ATB/ATF : inhibition de la plupart des bactéries Gram -/+, levures/moisissures
 - Gélose chromID VRE™ (bioMérieux) : 8 mg/L de vanco
 - Gélose CHROMagar VRE™ (Chromagar) : 6 mg/L de vanco
 - Brillance VRE (Oxoid) : vanco
- (Milieu non chromogène + ATB)

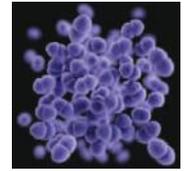
Mode opératoire

- Décharger écouvillon sur un bord de la gélose + isolement à l'öse
- Incuber à 37°C en aérobiose
- Lecture à 24-48 H

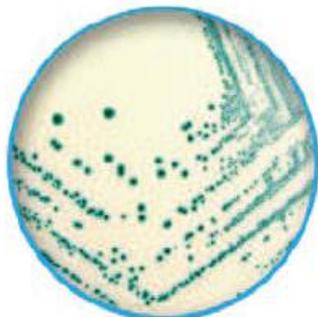


Interprétation

Gélose VRE + : colonies suspects



ChromID™ VRE



E. faecalis

(Bleu-vert → alpha-glucosidase)



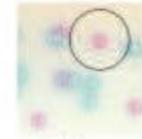
E. faecium

(Violet → bêta-galactosidase)

CHROMagar™ VRE



VRE *E. faecalis*
VRE *E. faecium*



Mauve

E. gallinarum
E. casseliflavus



Blue or inhibited

(naturellement
R vancomycine)

Brilliance™ VRE



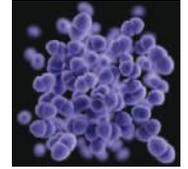
Indigo to Purple
E. faecium



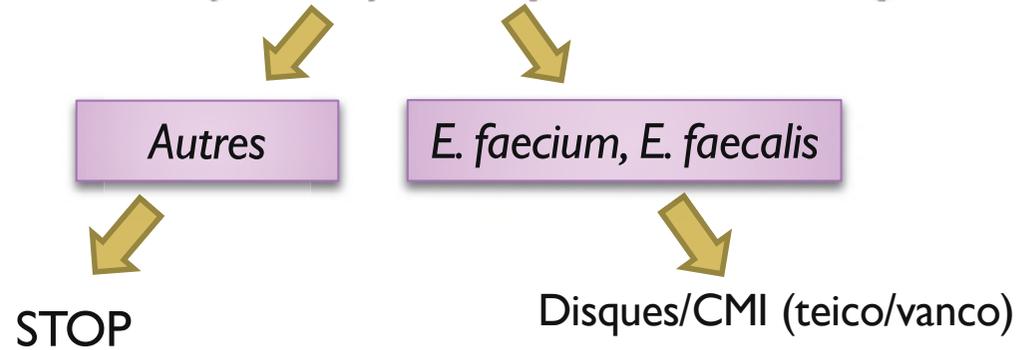
Light Blue
E. faecalis

Interprétation

Gélose VRE + : colonies suspects

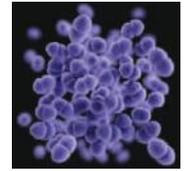


Identification (MALDI) de l'espèce d'entérocoque



Interprétation

Gélose VRE + : colonies suspects



Identification (MALDI) de l'espèce d'entérocoque



STOP

Disques/CMI (teico/vanco)



Diamètre < 12 mm ou contours flous, >24h

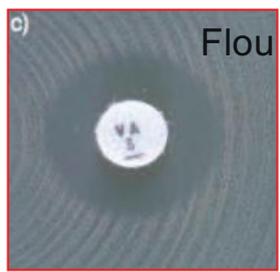
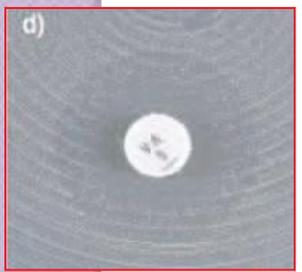
CMI Vanco > 4 mg/L ; CMI Teico > 2 mg/L

STOP



ERG

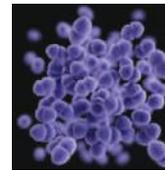
+/- PCR (gènes *vanA* et *B*)
+/- envoi CNR pour recherche des gènes *vanA*, *vanB*,
épidémio (typage si épidémie)



Interprétation

Ecouvillon rectal

Gélose VRE + : colonies suspects



↓
PCR

Identification (MALDI) de l'espèce d'entérocoque

Autres

E. faecium, E. faecalis

STOP

Disques/CMI (teico/vanco) PCR

Teico et/ou Vanco R

Teico et Vanco S

Diamètre < 12 mm ou contours flous, >24h

STOP

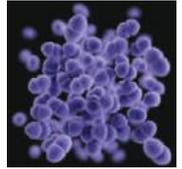
CMI Vanco > 4 mg/L ; CMI Teico > 2 mg/L

ERG

+/- PCR (gènes *vanA* et *B*)

+/- envoi CNR pour recherche des gènes *vanA*, *vanB*,
épidémio (typage si épidémie)

8. Questions diverses...



- **Durée de colonisation : longue et imprévisible**
 - En moyenne à 3 mois, 60 % des patients restent porteurs
 - Probablement favorisée par les antibiotiques...
- **Transmission**
 - Survie de ERV sur les surfaces inertes jusqu'à 4 mois
 - Mais sensible aux désinfectants usuels et PHA



Quizz ???



- Mr H, 55 ans
- Retour séjour en Grèce
- Hospitalisation pour infection urinaire à *E.coli* (en Grèce)
- Dépistage *BHRe* → gélose ERG +



→ Que faites vous ?

1. ERG : prévenir l'équipe d'hygiène
2. Identification (maldi)
3. Dépistage négatif (teicoplanine sensible)

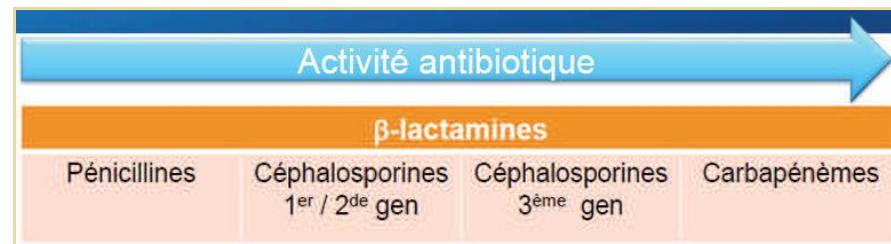


PARTIE 3 :
Entérobactéries
productrices de
carbapénémases (EPC)



I. Entérobactéries

- Bacilles Gram négatif (BGN)
- Réservoir
 - Commensales du tube digestif (Homme, animaux)
 - Environnement (eau, aliments, surfaces, plantes...)
- Inf nosocomiales respiratoires, urinaires, bactériémies, ISO...
 - *Escherischia coli* +++, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*...
- Transmission
 - Croisée (manuportage)
 - Indirecte par l'environnement
- Survie de plusieurs jours dans l'environnement
- ATB



2. Résistance des entérobactéries aux carbapénèmes

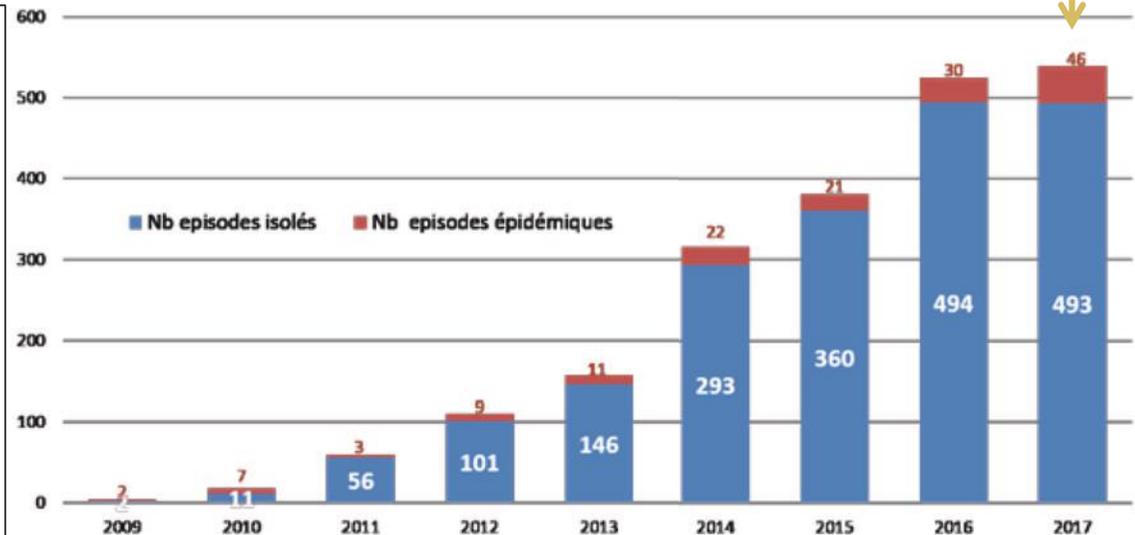
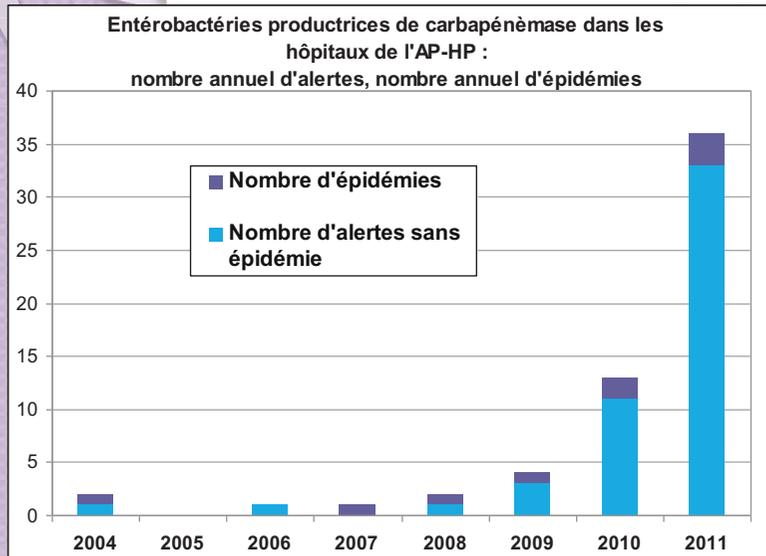


- Différents mécanismes
 - Différents niveaux de résistances
 - Caractère épidémiogène différent
- 3 mécanismes de résistance aux carbapénèmes
 - Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique naturelle ou plasmidique (AmpC) + imperméabilité
 - β -lactamase à spectre étendu (BLSE) + imperméabilité (porine/efflux)
 - Expression d'une β -lactamase hydrolysant les carbapénèmes = carbapénémase
 - Classes A, B et D

3. Epidémiologie EPC en France



Données Ile de France

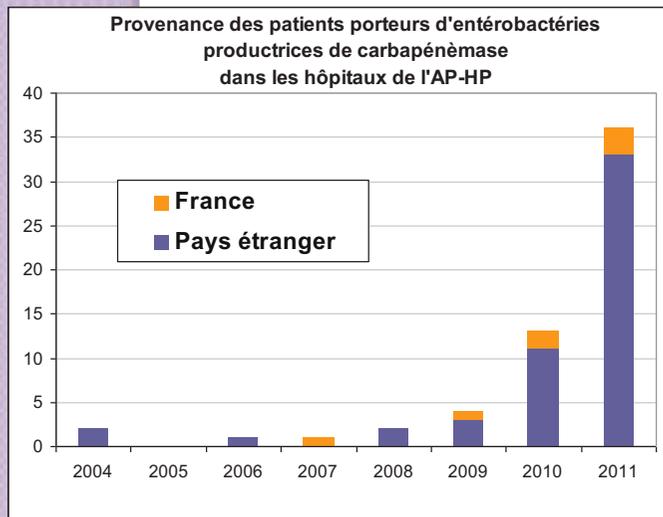
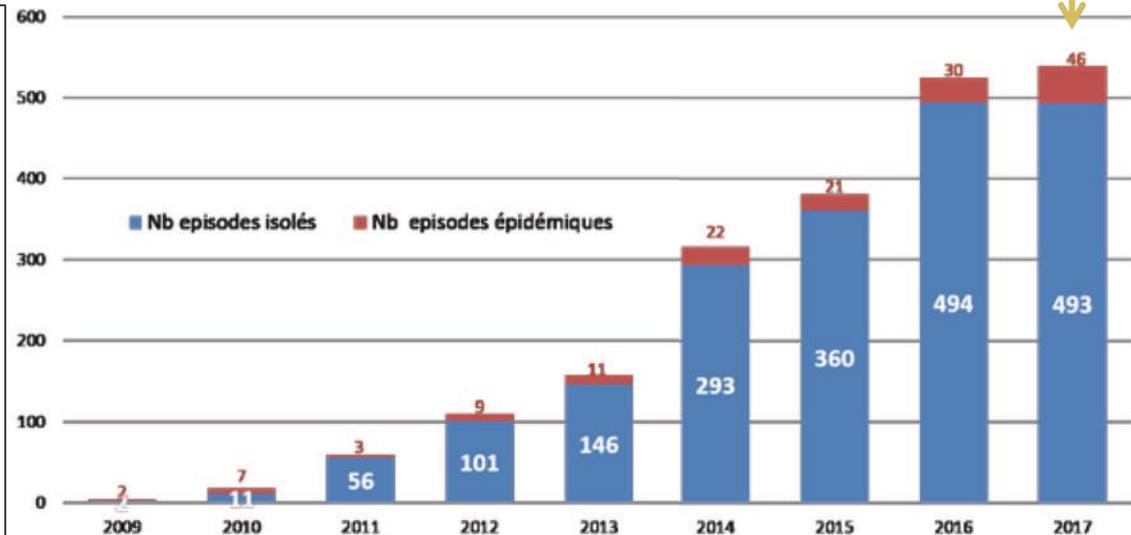
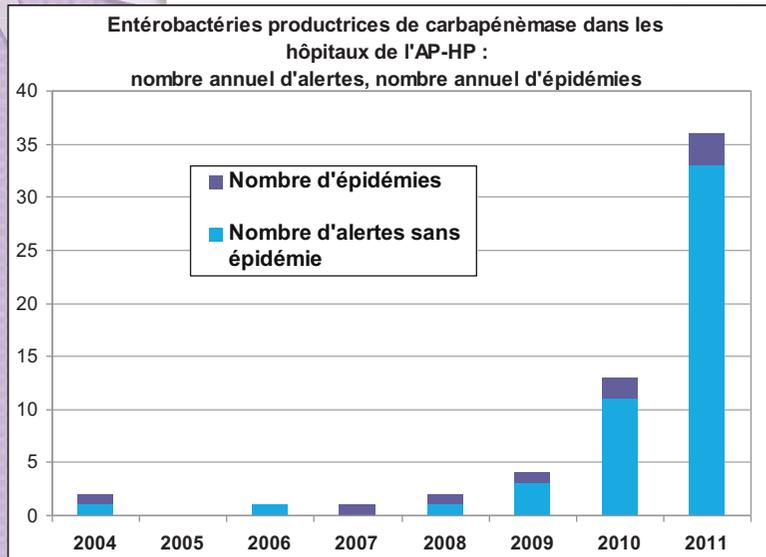


- Depuis 2009, 2048 épisodes signalés soit 48% des épisodes totaux proviennent de l'Ile-de-France
 - 2513 cas
 - 151 épidémies de 2 à 15 cas

3. Epidémiologie EPC en France

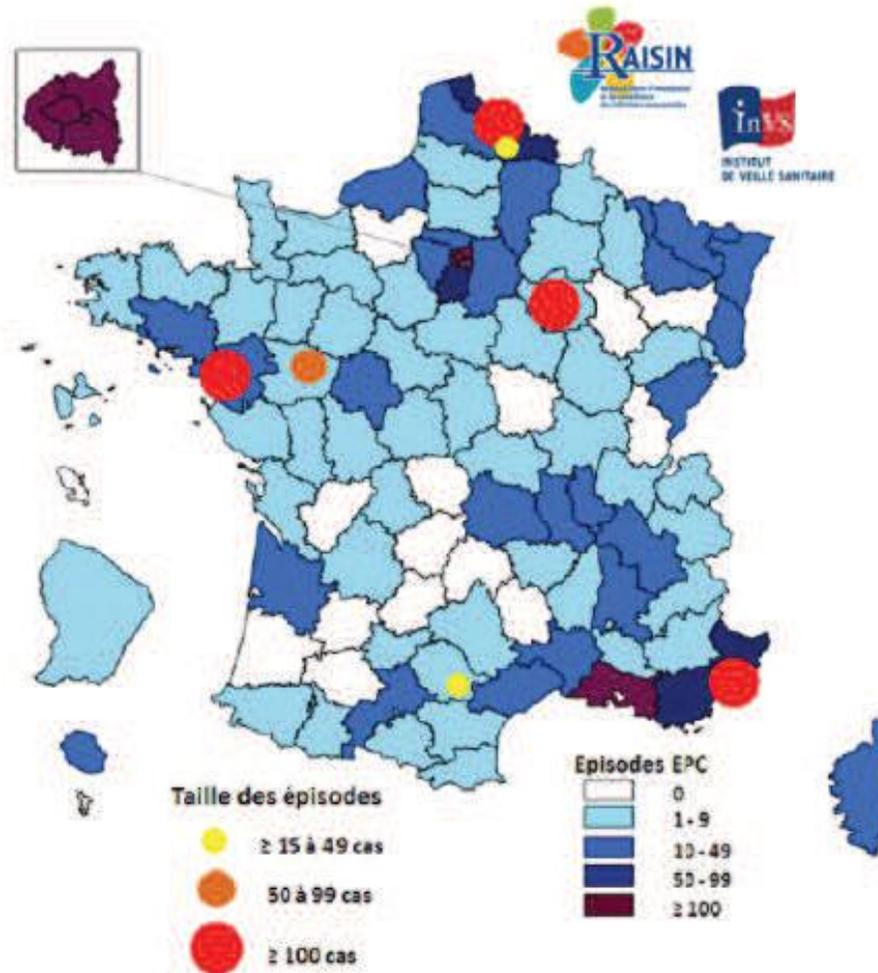


Données Ile de France



3. Epidémiologie EPC en France

Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2015, par département
Taille des épisodes les plus importants (N = 7)
Bilan au 4 septembre 2015 (N= 1 866 épisodes)



L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants (≥ 15 cas) avec une évolution récente (nouveaux cas < 6 mois)

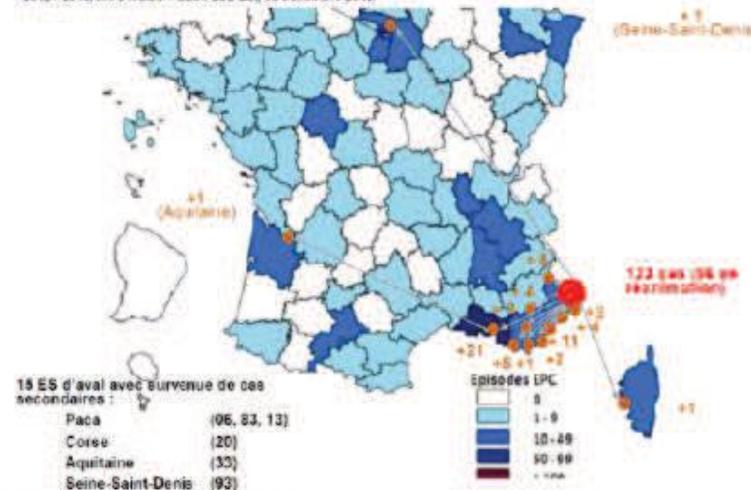
4. Epidémiologie EPC en France



Données PACA

Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en région Provence Alpes Côte d'Azur et Corse

Figure 1. Synthèse des cas d'EPC OXA-48 liés à l'épisode des Alpes Maritimes (N°107) : transfert des patients et cas secondaires dans les établissements d'aval, nombre d'épisodes impliquant des EPC OXA-48 sans lien avec l'étranger, 2012 - 2015, InVS-Raisin / CClin Sud-Est, 03 novembre 2015.



Début de l'alerte : octobre 2012 (signalement externe)

Septembre 2012 – novembre 2015 :

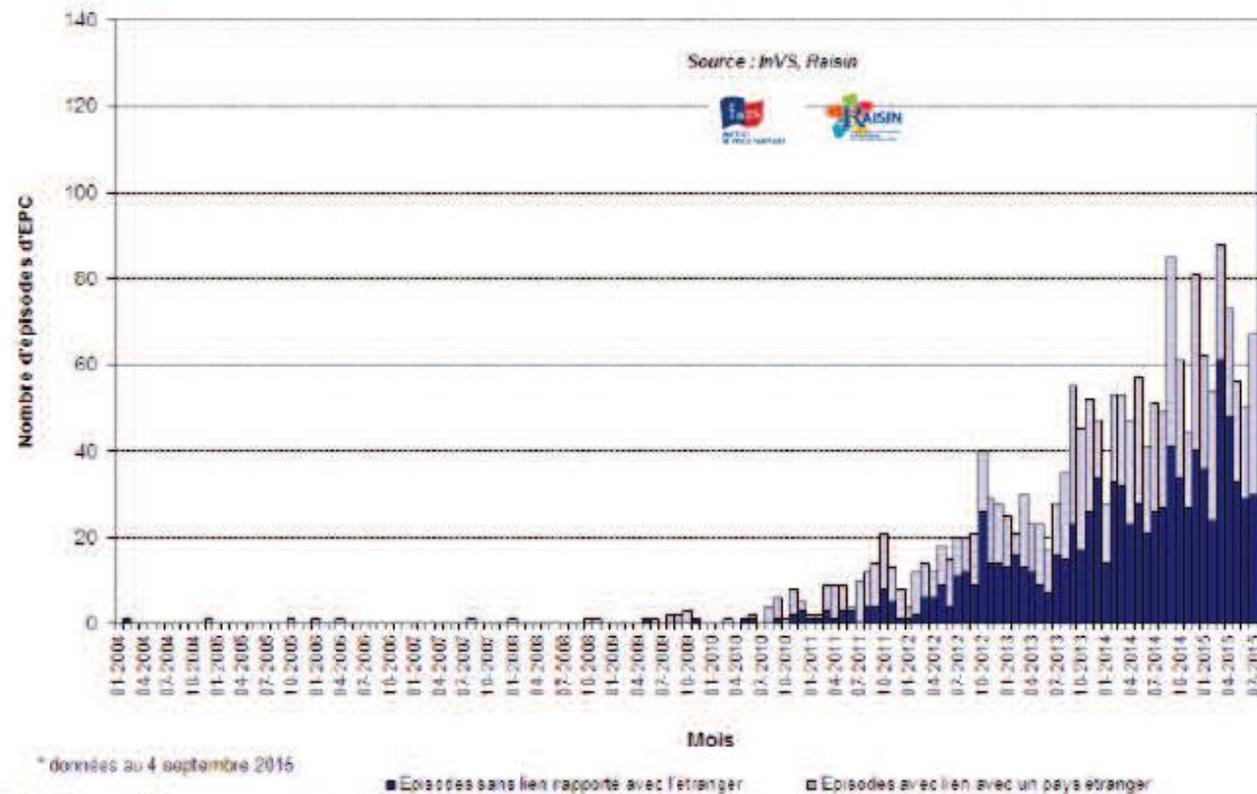
- ✓ un seul et même épisode
- ✓ 187 patients
 - ✓ 44 infectés
 - ✓ 143 colonisés
- ✓ 21 établissements de santé
- ✓ 6 départements
- ✓ 79 cas de transmission croisée (cas secondaires) ont été comptés dans 15 établissements d'aval (dont 10 en PACA).

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

3. Epidémiologie EPC en France



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par mois de signalement (Bilan au 04 septembre 2015)



* données au 4 septembre 2015

•2026 épisodes au total

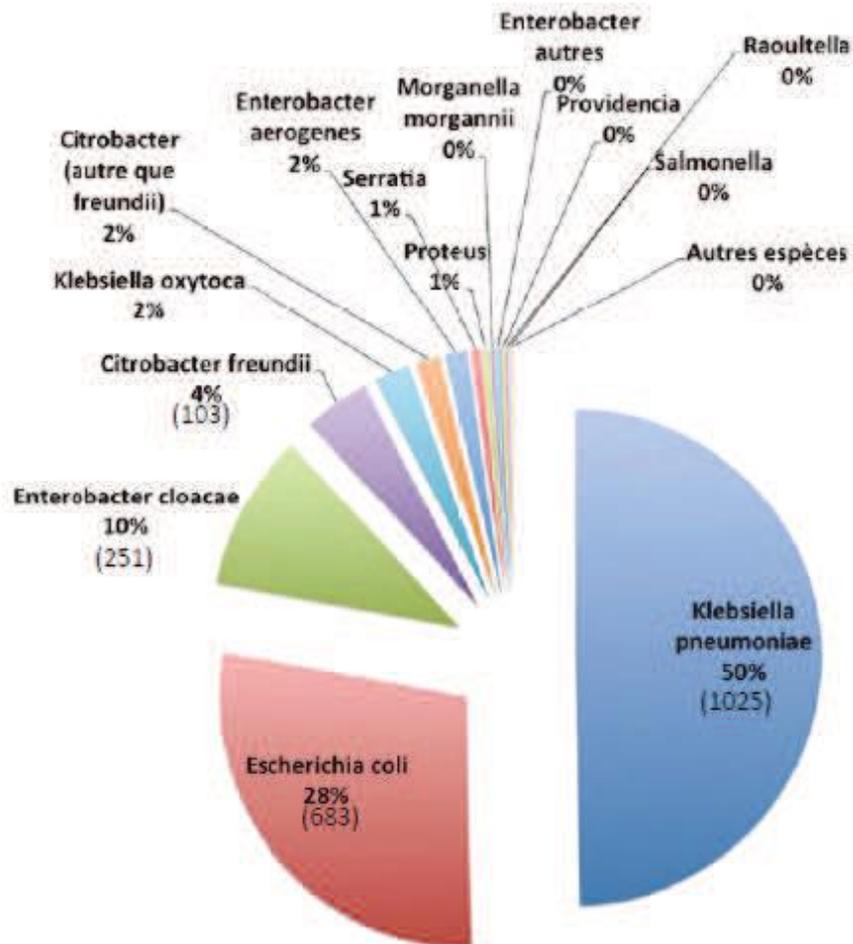
•2009 : 10, 2010 : 28, 2011 : 113, 2012 : 233, 2013 : 401, 2014 : 650, 2015 : 582

→ 3417 cas (20% infectés)

3. Epidémiologie EPC en France

Distribution des épisodes d'EPC par bactérie, d'après InVS (2004-15 septembre 2015)

N=2026 épisodes



Source :

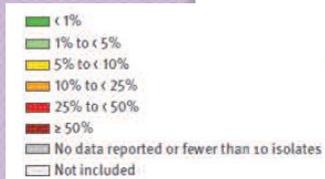


4. Epidémiologie en Europe

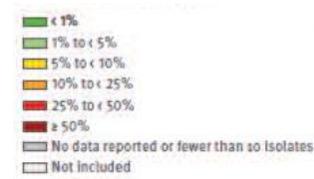


E.Coli R carbapénèmes, 2016

K.pneumoniae R carbapénèmes, 2016



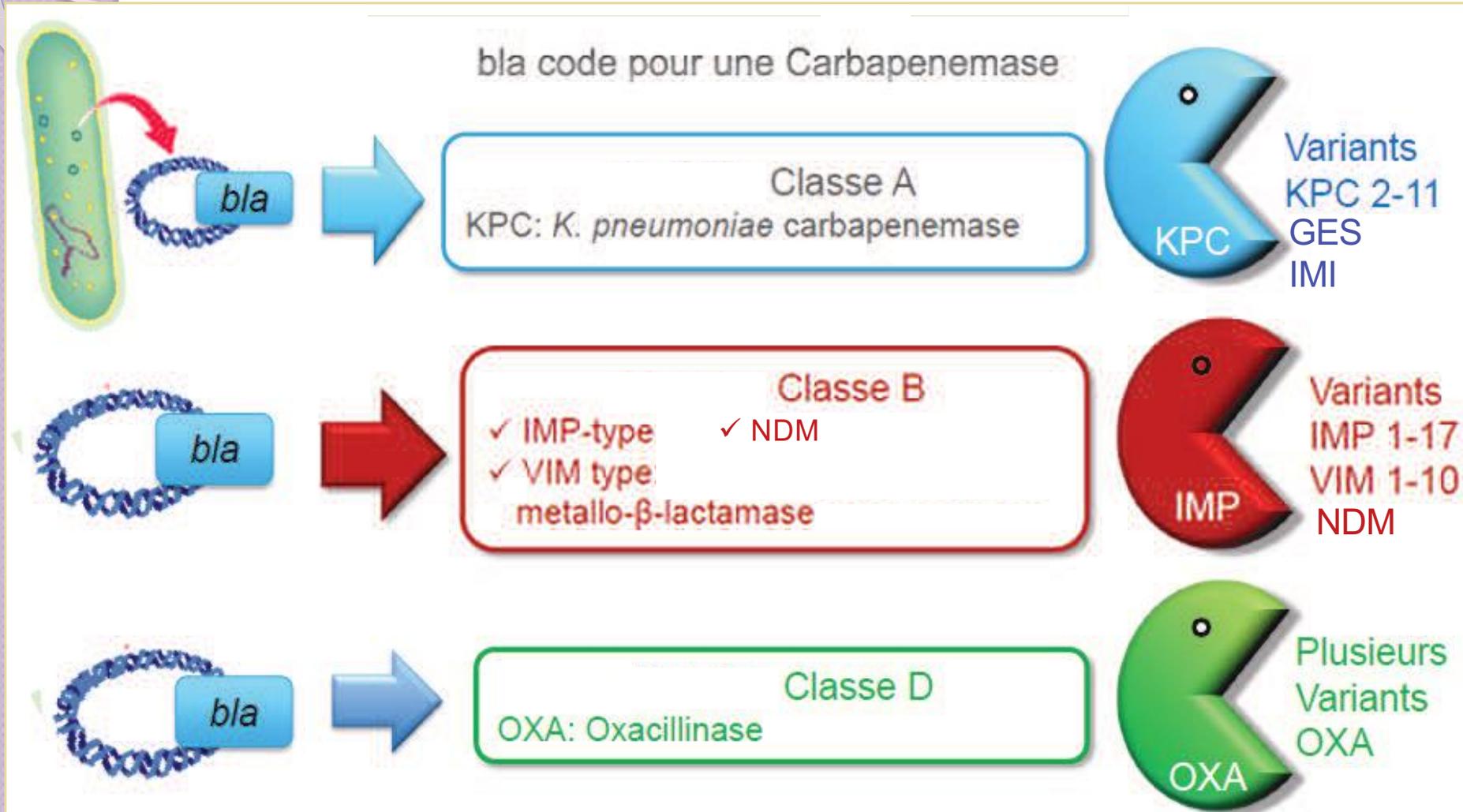
Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta



Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta

Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

5. Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)



6. Les carbapénémases



➤ KPC 1 – 8 (Classe A) :

→ Hydrolyse toutes les bêta-lactamines

→ Gène sur plasmides/transposons → Mobilité

Détection:

- Synergie Ac clavulanique et imipénème

- Aztréonam : R

- Synergie Ac boronique



ETP seul

ETP +
Ac Boronique

6. Les carbapénémases



➤ Métallo-bétalactamase (classe B) : VIM, IMP, NDM-1

→ Hydrolyse toutes les béta lactamines (sauf aztréonam)

→ Gène sur plasmides/transposons → Mobilité

- *NDM-1* : Inde, Pakistan

- *IMP* : Chine, Italie, Canada

Détection :

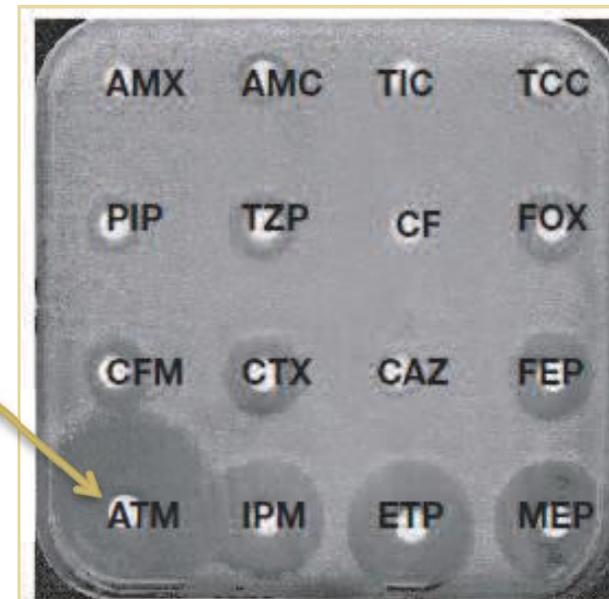
- Pas de synergie Ac clav

- Aztréonam : S

- Inhibé par EDTA, acide dipicolinique



Synergie IMP et EDTA



K.pneumoniae VIM 1

6. Les carbapénémases

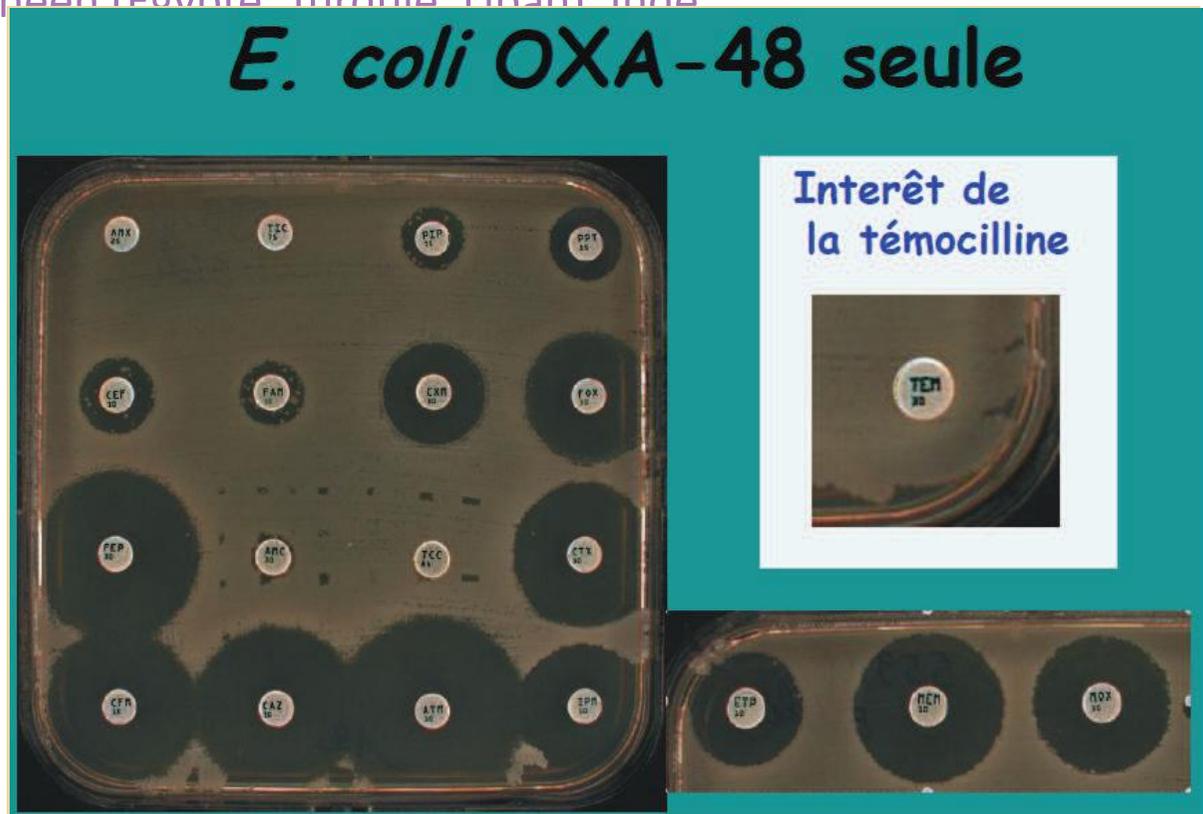


➤ OXA 48 (classe D) :

- Spectre restreint : pas d'hydrolyse des C3G : difficile à détecter
- Svt associé à BLSE
- Pourtour méditerranéen (Egypte, Turquie, Liban), Inde
- Oxa 48 like (181...)

Détection:

- Témocilline R



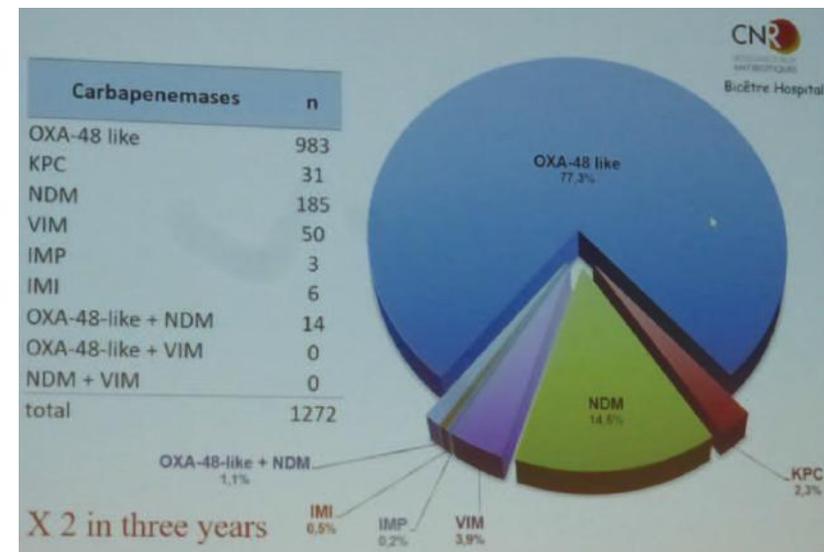
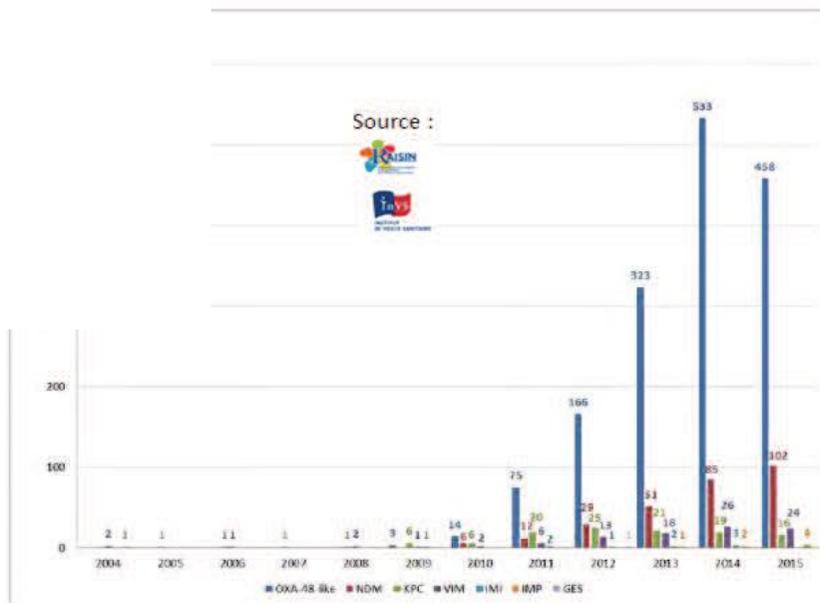
7. Epidémiologie des carbapénémases en France



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par mécanisme de résistance et année de signalement.

Bilan au 4 septembre 2015 (N= 2 026 épisodes)

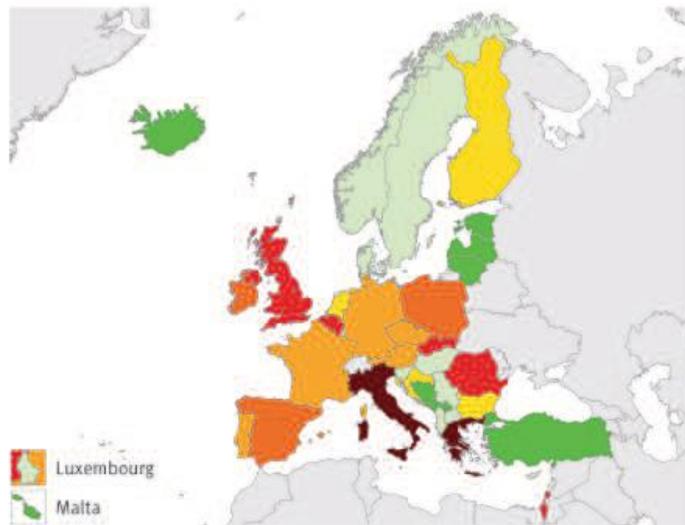
France, 2015



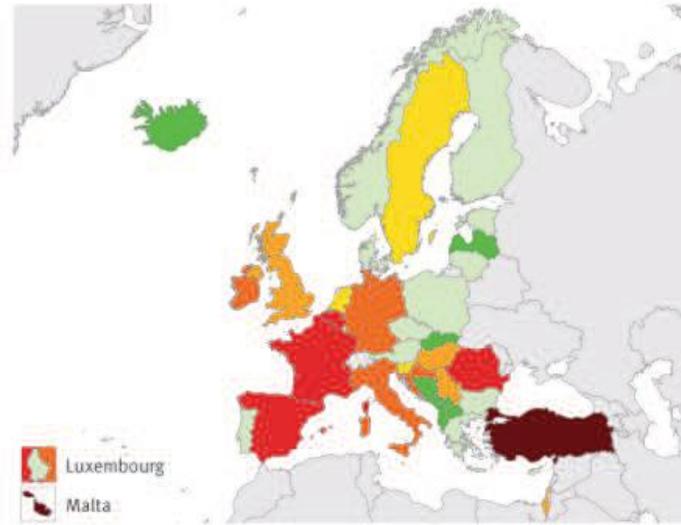
8. Epidémiologie des carbapénémases en Europe



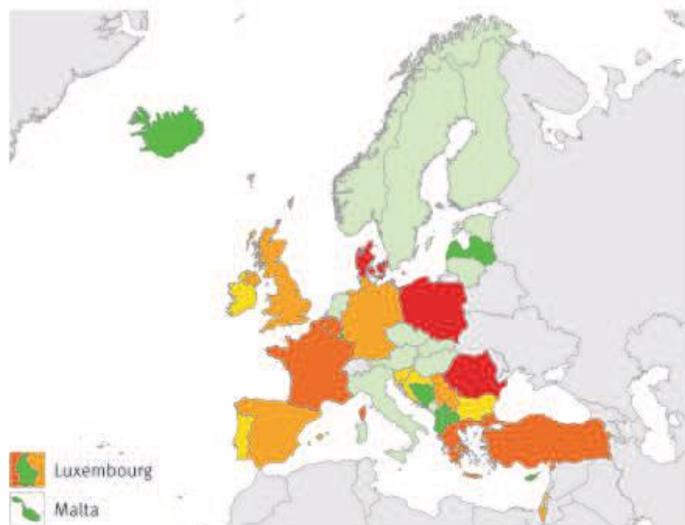
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



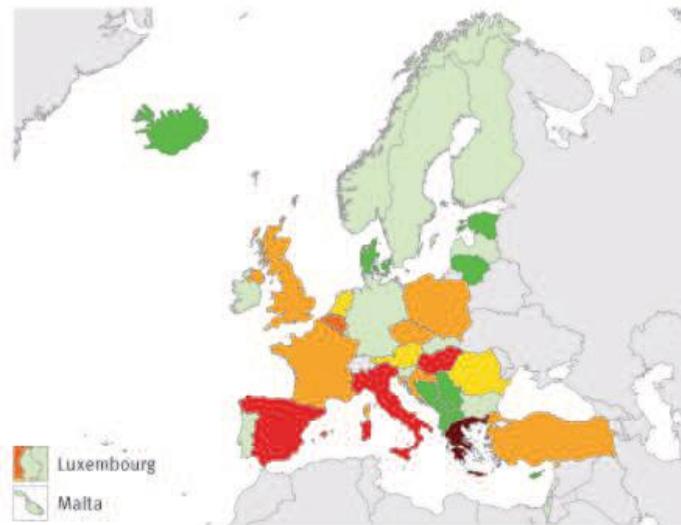
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



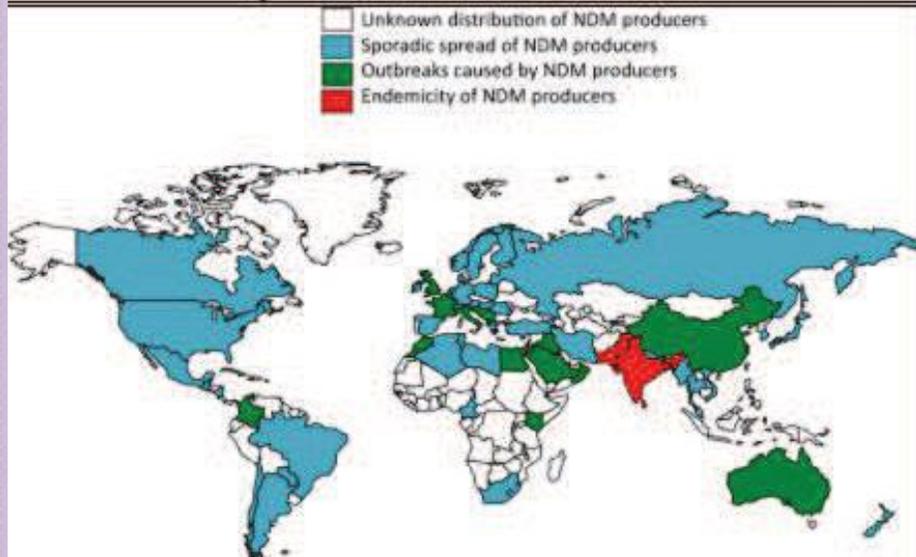
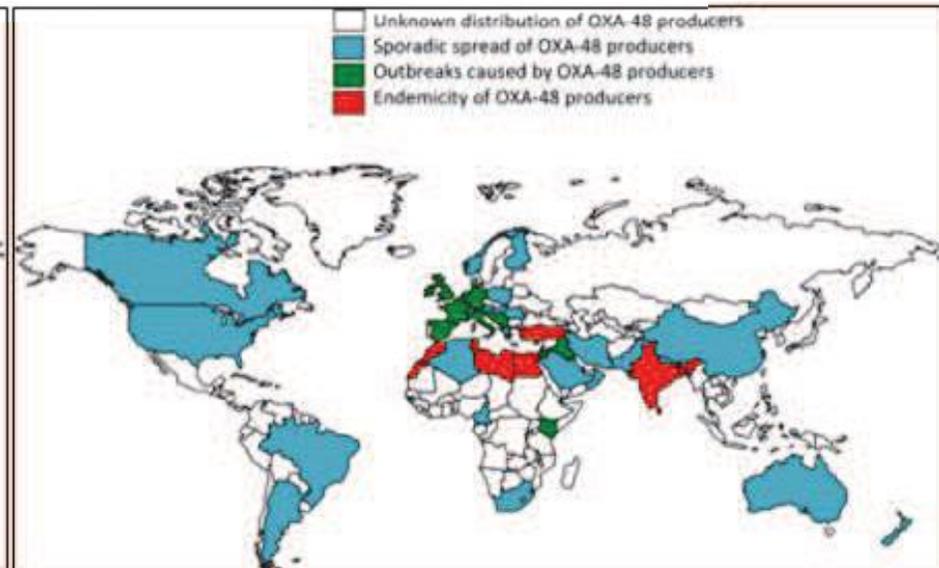
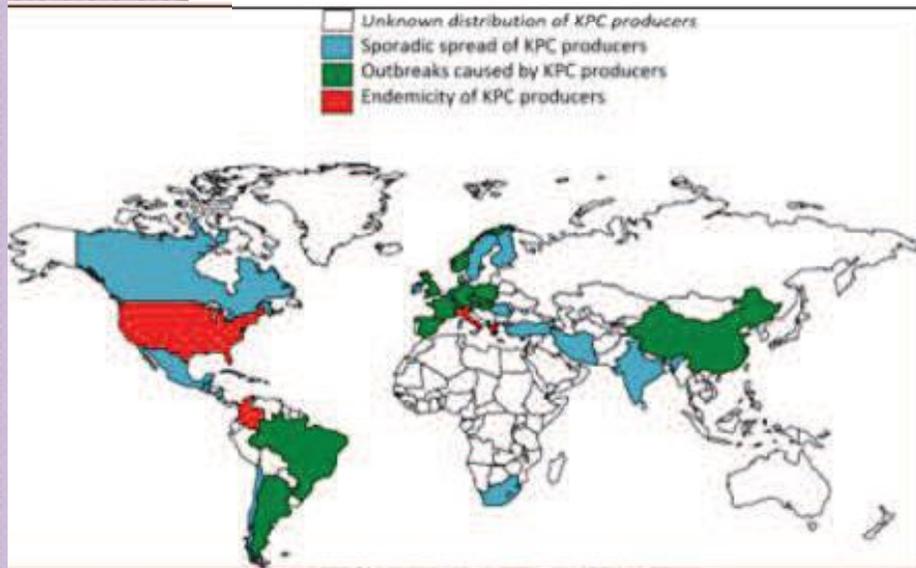
D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



2014-2015

- Countries not participating
- No case reported (Stage 0)
- Sporadic occurrence (Stage 1)
- Single hospital outbreak (Stage 2a)
- Sporadic hospital outbreaks (Stage 2b)
- Regional spread (Stage 3)
- Inter-regional spread (Stage 4)
- Endemic situation (Stage 5)

9. Epidémiologie des carbapénémases dans le monde



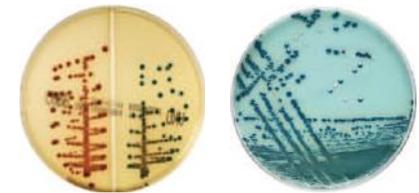
7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Milieux additionnés de carbapénèmes

- Gélose sélective chromogène
 - CHROMagar KPC (Chromagar) : méropénème forte concentration, non recommandé
 - ChromID Carba (bioMérieux) et Brilliance CRE (Oxoid) +++
 - ChromID OXA-48 (bioMérieux)
- Milieu non commercial
 - SUPERCARBA medium (erta/cloxa) → extemporanée



7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Milieux additionnés de carbapénèmes

- Gélose sélective chromogène
 - CHROMagar KPC (Chromagar) : méropénème forte concentration, non recommandé
 - ChromID Carba (bioMérieux) et Brilliance CRE (Oxoid) +++
 - ChromID OXA-48 (bioMérieux)
- Milieu non commercial
 - SUPERCARBA medium (erta/cloxa) → extemporanée



~~Milieu sans ATB~~

- Milieu sélectif BGN (Drigalski ou McConkey) + disque erta (2^{ème} quadrant)

~~Milieux additionnés de C3G~~

- Gélose sélective BLSE
 - ChromID ESBL (bioMérieux)/CHROMagar ESBL (Chromagar)/Brilliance ESBL (Oxoid)

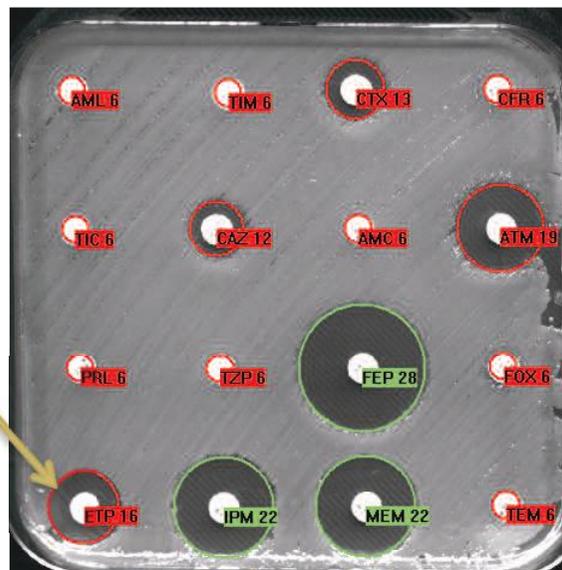
7. Détection des EPC ?



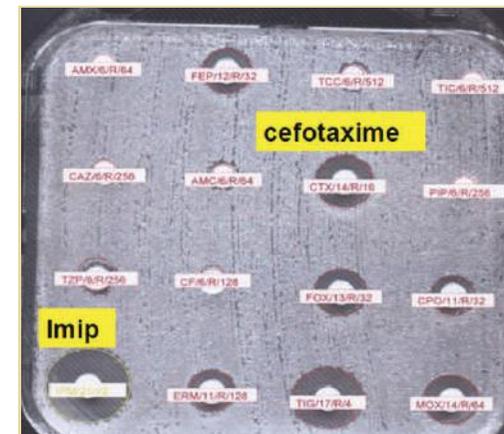
À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
 - Toute souche de SENSIBILITE DIMINUEE (I/R) à au moins l'un des carbapénèmes
 - Ertapénème +++
 - Certaines EPC (OXA-48) → CMI S mais production carbapénémase (détection par tests biochimiques)



K.pneumoniae Oxa-48



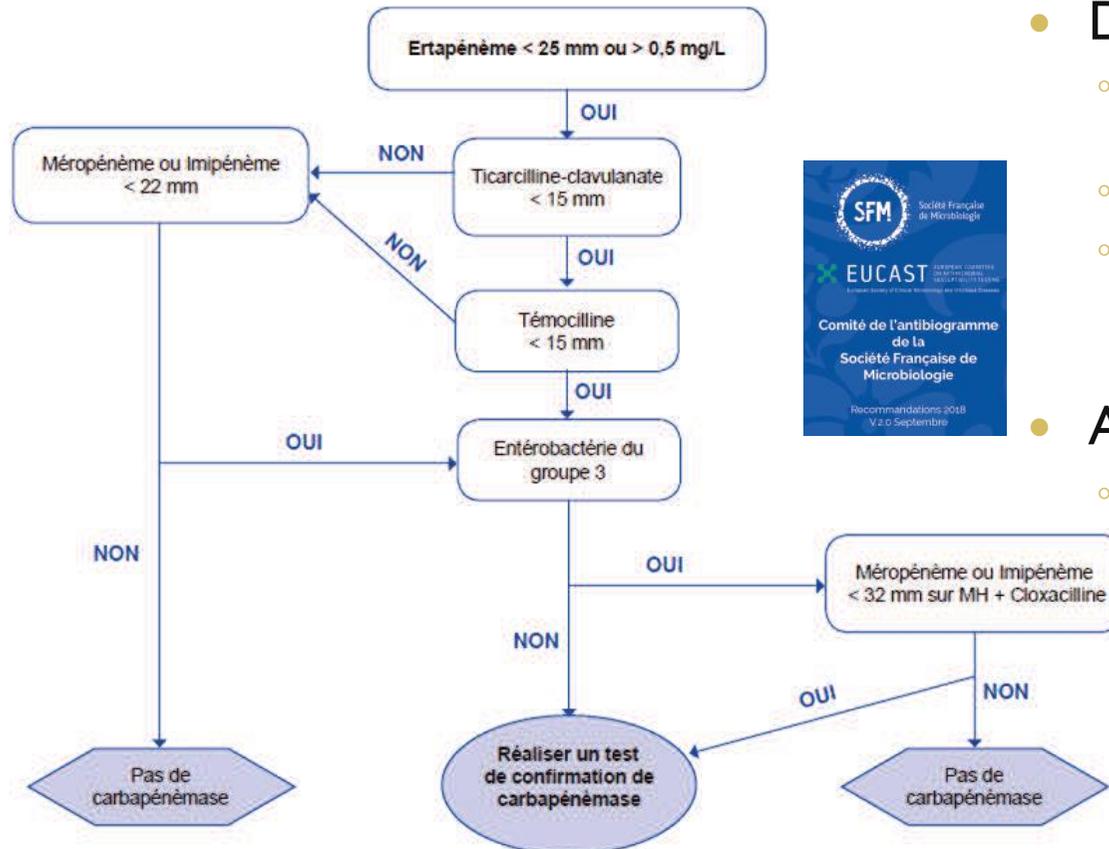
K.pneumoniae KPC-2

7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Algorithme CASFM/EUCAST 2018 v2



Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
 - Toute souche de SENSIBILITE DIMINUEE (I/R) à au moins l'un des carbapénèmes
 - Ertapénème +++
 - Certaines EPC (OXA-48) → CMI S mais production carbapénémase (détection par tests biochimiques)
- Algorithme faropénème-témocilline
 - CAT-ID, Mast Diagnostic

7. Détection des EPC ?

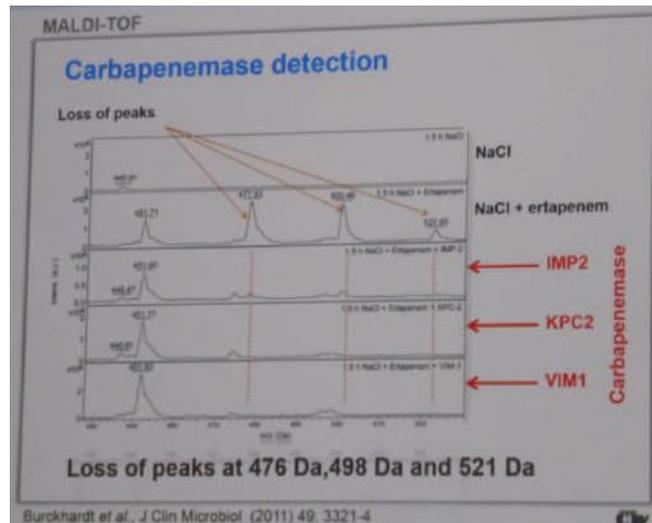


À partir d'un dépistage:

À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
- MALDI-TOF



7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage:

À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
- MALDI-TOF
- Tests biochimiques
 - Tests colorimétriques
 - Carba NP test (home test)
 - Rapidec Carba NP (Biomérieux) et Rapid Carb Screen (Rosco)
 - β -Carba test (Biorad)
 - Test immunochromatographique (Coris)

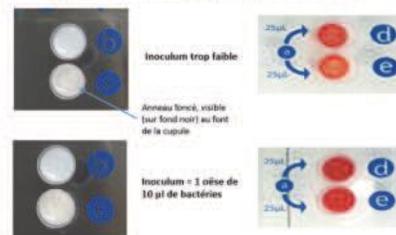


Préparation de l'inoculum bactérien nécessaire au bon fonctionnement du RAPIDEC CARBA NP (= une oïse de 10 μ l de bactéries)



Impact de l'inoculum bactérien sur les résultats du RAPIDEC CARBA NP

Souche de *K. pneumoniae* ATCC 705603 ne produisant pas de carbapénémase



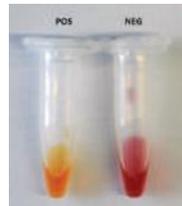
7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
- MALDI-TOF
- Tests biochimiques
 - Tests colorimétriques
 - Carba NP test (home test)
 - Rapidec Carba NP (Biomérieux) et Rapid Carb Screen (Rosco)
 - β -Carba test (Biorad)
 - Test immunochromatographique
 - Coris, Resist 3,4 ou 5



7. Détection des EPC ?

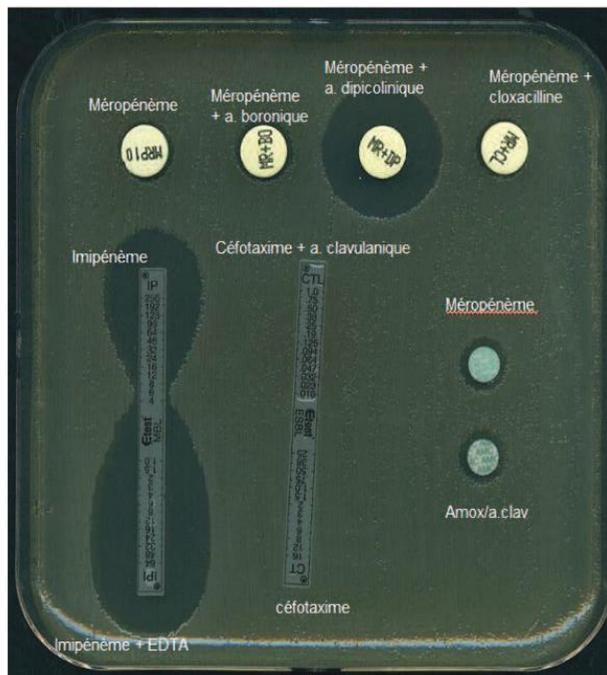


À partir d'un dépistage:

À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

Boîte de caractérisation d'une éventuelle carbapénèmase



- Diffusion en milieu solide
- MALDI-TOF
- Tests biochimiques
- Tests phénotypiques d'inhibition
 - KPC, MBL & OXA-48 confirm kit, ROSCO

Synergie avec l'acide dipicolinique et l'EDTA → Métallo Bêtalactamase

7. Détection des EPC ?

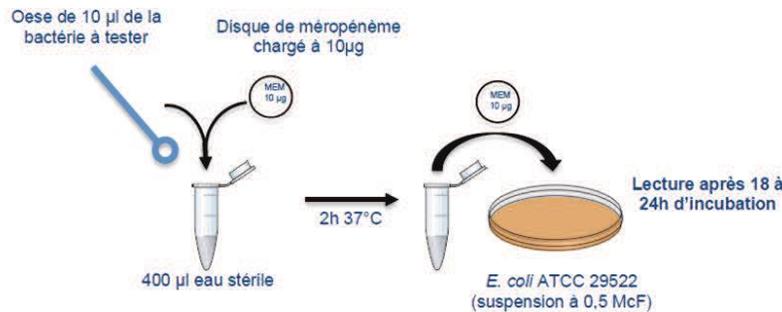


À partir d'un dépistage:

À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests phénotypiques

- Diffusion en milieu solide
- MALDI-TOF
- Tests biochimiques
- Tests phénotypiques d'inhibition
- CIM test et dérivés
 - CIM
 - mCIM (modified)
 - rCIM (rapid)
- Test de Hodge modifié (abandonné)



CIM+, présence d'une activité carbapénémase

CIM-, absence d'activité carbapénémase

7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage:

À partir d'un prélèvement clinique : colonies

Tests moléculaires

- PCR
- Kits commerciaux
 - Xpert® Carba-R, (Cepheid)
 - Amplidiag® CarbaR+VRE/MC (Mobidiag)
 - Check Direct CPE on BD MAX™ (Check-Points)
 - Eazyplex® SuperBug CRE (OptiGene)
 - Carbaplex® IVD PCR (Brucker)
 - CRE ELITe MGB® Kit (ELITech)

7. Détection des EPC ?



À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

3 Easy Steps
Total hands-on time: 1 Minute

- 1
Insert swab into Elution reagent vial and break at score
- 2
Vortex and dispense Sample into Port 5
- 3
Insert cartridge and start assay.

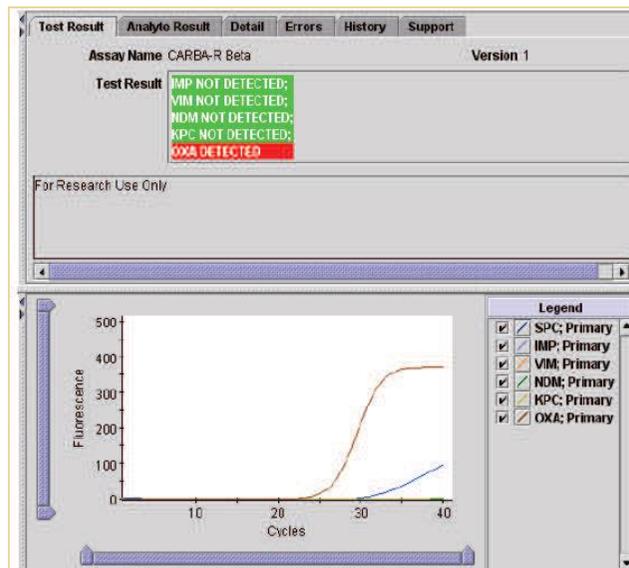
Ecouvillon Rectal Echantillon dans la cartouche Résultat en 48 mins

Tests moléculaires

- PCR
- Kits commerciaux

Xpert Carba-R, Cepheid

- Test qualitatif
- 5 classes de gènes de R : KPC, NDM, VIM, IMP-I et OXA-48 dont OXA-181/OXA-232
- Durée 48 min
- Ecouvillon rectal ou souche (0,5Mac F, 10 μ L)



7. Détection des EPC ?



↓ ↓
À partir d'un dépistage: À partir d'un prélèvement clinique : colonies

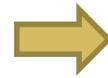
CNR de la résistance aux antibiotiques

Entérobactéries : résistance aux carbapénèmes (carbapénèmases)
Service de Bactériologie-Virologie -
CHU de Bicêtre- Paris

Quizz ???



- Mr H, 55 ans
- Retour séjour en Grèce
- Hospitalisation pour infection urinaire à *E.coli* (en Grèce)
- Dépistage *BHRe* → gélose ERG + EPC



CARBA5
(NG Biotech)
KPC, NDM,
VIM, IMP,
OXA48 like



OU



RESIST-4 O.K.N.V K-Set
(CORIS Bioconcept)
KPC, NDM, VIM,
OXA48 like

Test négatif

- Que faites vous ?
1. Tests complémentaires
 2. Envoi CNR
 3. Dépistage négatif



PARTIE 4 :

**Entérobactéries résistantes à
la colistine porteuses du
gène mcr-1**

I. Entérobactéries résistantes à la colistine porteuses du gène mcr-1 : définition

- DéTECTÉE pour la 1^{ère} fois en Chine fin 2015
 - Résistance à la colistine
 - Plasmidique
- Colistine = rare antibiotique encore actif sur les EPC

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Lancet Infect Dis 2016;
16: 161-68

Yi-Yun Liu^{*}, Yang Wang^{*}, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zheng, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Dameia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

Carbapenem- and Colistin-Resistant *Enterobacter cloacae*, Delta, Colorado, 2015

AAC 2016

Andrew P. Norgan,¹ Jarred M. Freese,² Patricia M. Tuin,²

Scott A. Cunningham,³ Patricio R. Jeraldo,⁴ and Robin Patel^{3,5,#}

Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015

Euro Surveill 2015

H Hasman¹, AM Hammerum¹, F Hansen¹, RS Hendriksen², B Olesen³, Y Agersø², E Zankari², P Leekitcharoenphon², M Stegger^{1*}, RS Kaas², LM Cavaco², DS Hansen³, FM Aarestrup², RL Skov¹

2. Entérobactéries résistantes à la colistine porteuses du gène mcr-I : épidémiologie

- Recherche rétrospective dès l'alerte nationale, par le CNR :
 - 4 cas à partir de collections de souches isolées en 2012, 2013 et 2014
 - 2 souches en Nouvelle-Calédonie
 - 1 souche à Marseille
 - 1 souche à Angers
- Après l'alerte (2016)
 - 4 souches / 4 patients hospitalisés / 4 établissements de santé de France métropolitaine
 - 4 dépistages digestifs, pas d'infection



- ✓ 2 cas confirmés en région Auvergne- Rhône-Alpes
 - *Klebsiella pneumoniae* BLSE et mcr-I +, ∅ de voyage, ∅ hospitalisation à l'étranger
 - *Escherichia coli* BLSE et mcr-I +, ∅ de voyage, ∅ hospitalisation à l'étranger
- ✓ 2 cas confirmés en région Ile-de-France
 - *E. coli* NDM-I et mcr-I +, hospitalisé en Côte d'Ivoire
 - *E. coli* OXA-48, KPC et mcr-I +, hospitalisé au Portugal



3. Entérobactéries résistantes à la colistine porteuses du gène mcr-I : détection

- Milieu chromogène
 - ChromID colistine (Biomérieux)
 - ...
- Méthode de dilution en milieu liquide
 - Mauvaise diffusion en milieu solide
 - UMIC, Biocentric
 - ...

Conclusion

- Détection rapide primordiale
 - Pour éviter la diffusion
 - Adapter l'antibiothérapie si infection
- Conséquences d'un portage à BHRe
 - Précautions complémentaires coûteuses
 - Fermeture possible de secteur
 - Risque d'infection : impact sur la morbi-mortalité et durée hospitalisation

→ Prévenir rapidement le service / EOH pour mettre en place les mesures permettant de **limiter la transmission + adapter ATB !**

o
Merci pour votre attention

