

# Multi-résistance aux antibiotiques chez les bacilles Gram négatif en 2016

*Ampleur du problème, impact clinique  
et moyens diagnostiques*

Cécile Meex et Julie Descy  
Service de Microbiologie clinique, CHU de Liège

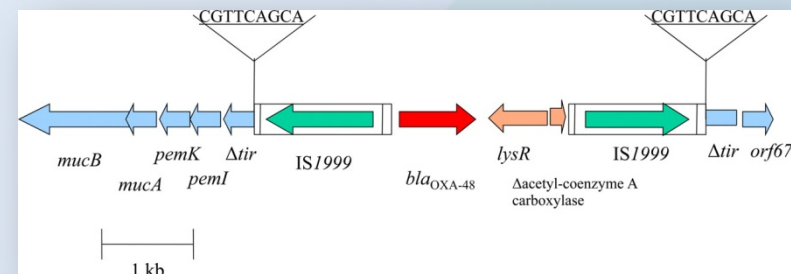
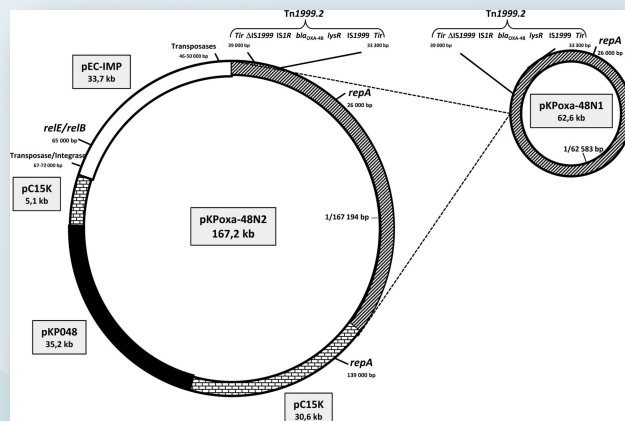
## **CPE = Carbapenemase producing *Enterobacteriaceae***

- Carbapénèmase = enzyme capable d'hydrolyser les carbapénèmes
  - **Résistance aux carbapénèmes**
    - AB de derniers recours pour traiter les infections à BGN multi-résistants (BLSE, céphalosporinases)
    - Multi-résistance associées
    - Alternatives limitées (colistine, tigécycline) ou absentes!! → impasse thérapeutique



# Dissémination des CPE

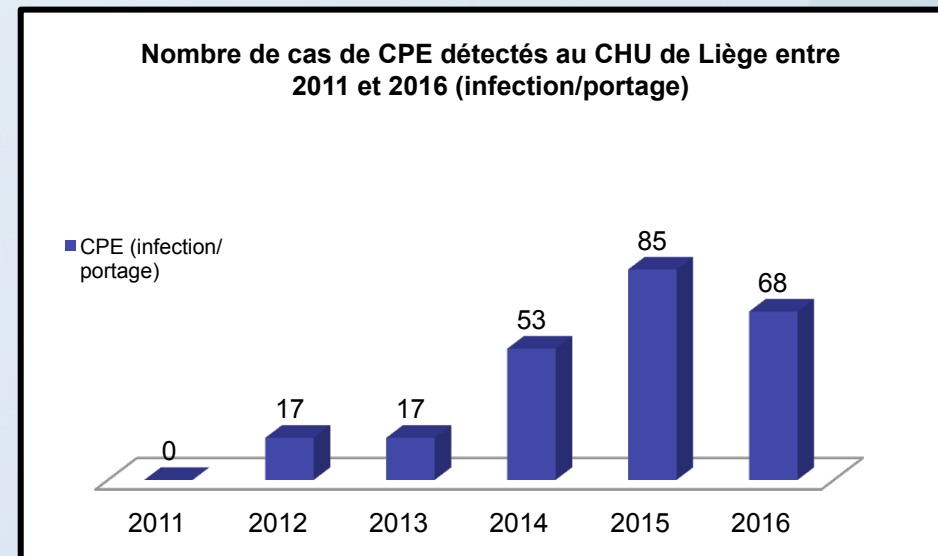
- Grande diversité des types de carbapénémases
  - KPC, OXA-48, VIM, NDM, IMP, ...
- Supports génétiques mobiles (intégrons, plasmides...)



# Transmission des CPE

- Essentiellement manuportée
- Services à haut risque (USI, transplantation...)
- Facteurs de risque:
  - Co-morbidités
  - Transplantation d'organes
  - AB à large spectre
  - Hospitalisations de longue durée

- Nombre de cas détectés en constante augmentation



# Ampleur du problème

- Epidémiologie et dissémination des CPE

- Dans le monde

**Symposium des GGA du  
CHU et du CHR de la  
Citadelle de Liège**

- En Europe

- En Belgique

- Dans notre hôpital

The image shows the cover of a scientific report. At the top left is the logo for 'Inserm U914 Résistance Émergente aux Antibiotiques'. At the top center is the logo for 'ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS'. At the top right is the logo for 'Hôpitaux universitaires Paris-Sud'. The main title is 'Emergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases' in blue text. Below the title is the author's name 'Dr Laurent DORTET'. Underneath that is the affiliation: 'Laboratoire de Bactériologie, Hôpital de Bicêtre', 'CNR Résistance aux antibiotiques', and 'INSERM U914 « Résistances émergentes aux antibiotiques »'. At the bottom right, the date 'Novembre 2013' is written in red.

# KPC : *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2001, p. 1151–1161  
0066-4804/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151–1161.2001  
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 45, No. 4

2001



## Novel Carbapenem-Hydrolyzing $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*

HESNA YIGIT,<sup>1</sup> ANNE MARIE QUEENAN,<sup>2</sup> GREGORY J. ANDERSON,<sup>1</sup>  
ANTONIO DOMENECH-SANCHEZ,<sup>3</sup> JAMES W. BIDDLE,<sup>1</sup> CHRISTINE D. STEWARD,<sup>1</sup>  
SEBASTIAN ALBERTI,<sup>4</sup> KAREN BUSH,<sup>2</sup> AND FRED C. TENOVER<sup>1\*</sup>

*Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333*<sup>1</sup>; *The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey 08869*<sup>2</sup>; *and Unidad de Investigacion, Hospital Son Dueta, Andrea Doria, Palma de Mallorca, 07014*,<sup>4</sup> *and Area de Microbiologia, Universidad de las Islas Baleares, Crta. Valldemosa, Palma de Mallorca, 07071*,<sup>3</sup> *Spain*

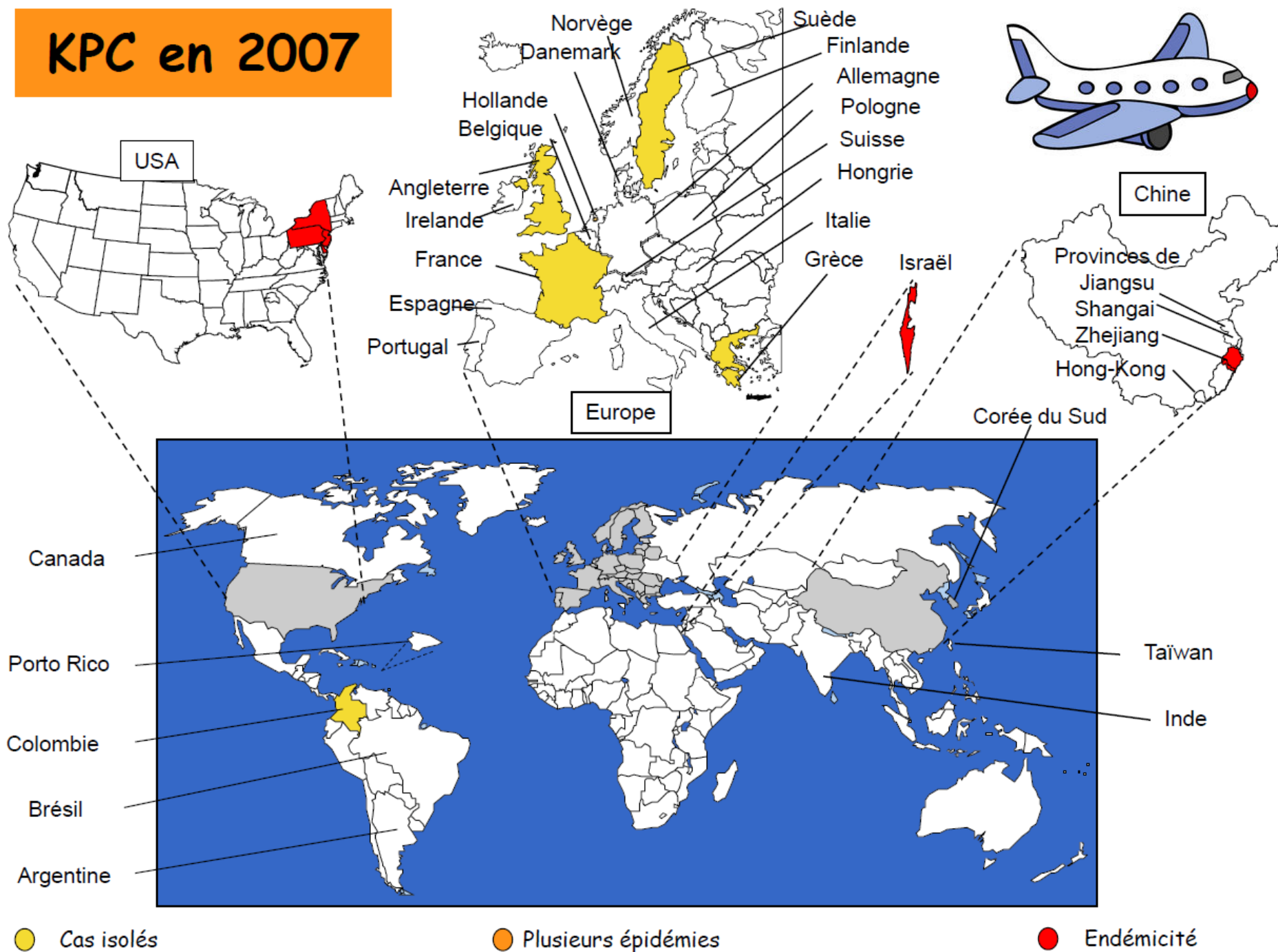
### ORIGINAL INVESTIGATION

## Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City

### *A New Threat to Our Antibiotic Armamentarium*

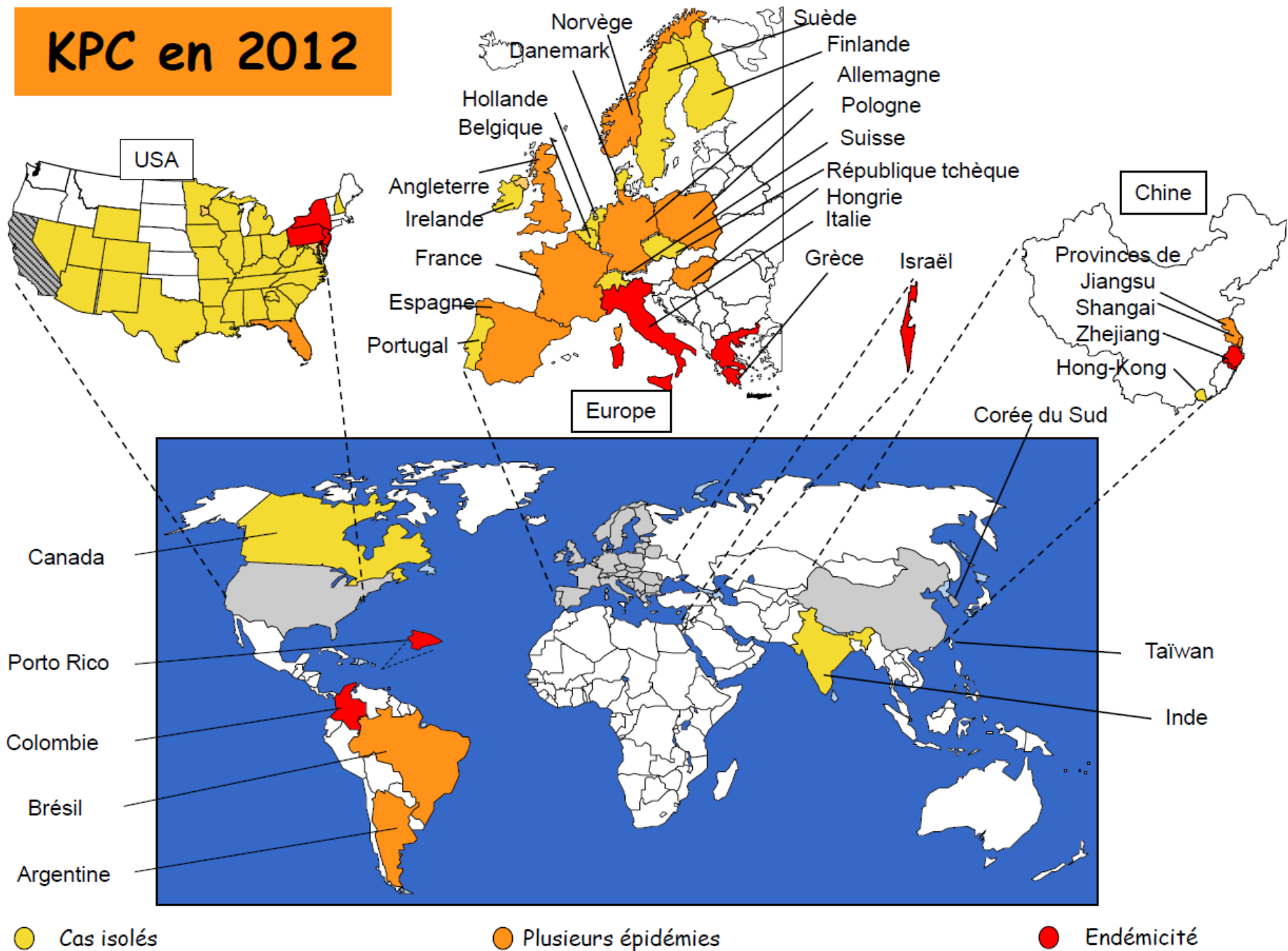
*Simona Bratu, MD; David Landman, MD; Robin Haag, RN; Rose Recco, MD; Antonella Eramo, RN; Maqsood Alam, MD; John Quale, MD*

# KPC en 2007





# KPC en 2012

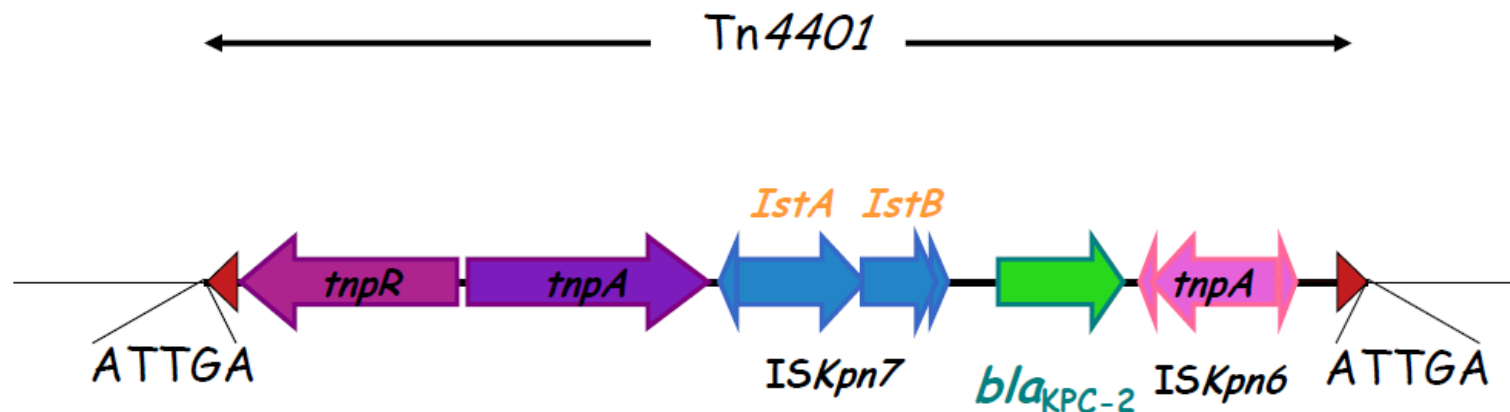






## Diffusion mondiale du clone ST 258

- *K. pneumoniae* KPC+ : 33% de ST-type 258 ⇒ Diffusion clonale
- Grande diversité de plasmides mais environnement génétique conservé (Tn4401)



# OXA-48 / OXA-181 / OXA-204

## 1ère description en 2004



Turquie

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2004, p. 15–22  
0066-4804/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.48.1.15–22.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 48, No. 1

### Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*

Laurent Poirel,<sup>1</sup> Claire Héritier,<sup>1</sup> Venus Tolün,<sup>2</sup> and Patrice Nordmann<sup>1\*</sup>

## Endémique en Turquie et des les pays du Maghreb

Anaïs Potron  
Laurent Poirel  
Florence Bussy  
Patrice Nordmann\*

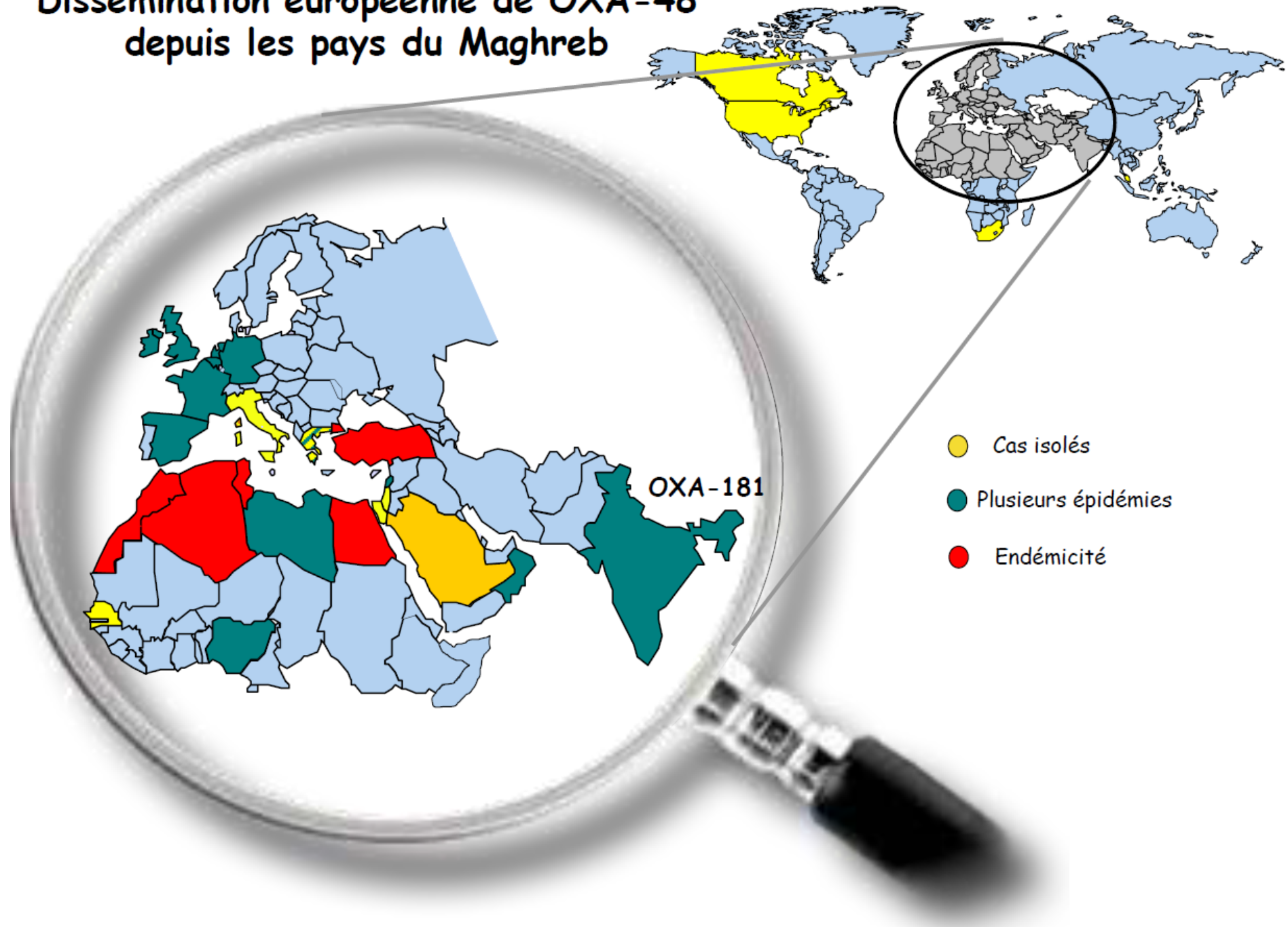
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2011, p. 5413–5414  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.05120-11  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 11

### Letter to the Editor

Occurrence of the Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase Gene *bla*<sub>OXA-48</sub> in the Environment in Morocco<sup>∇</sup>

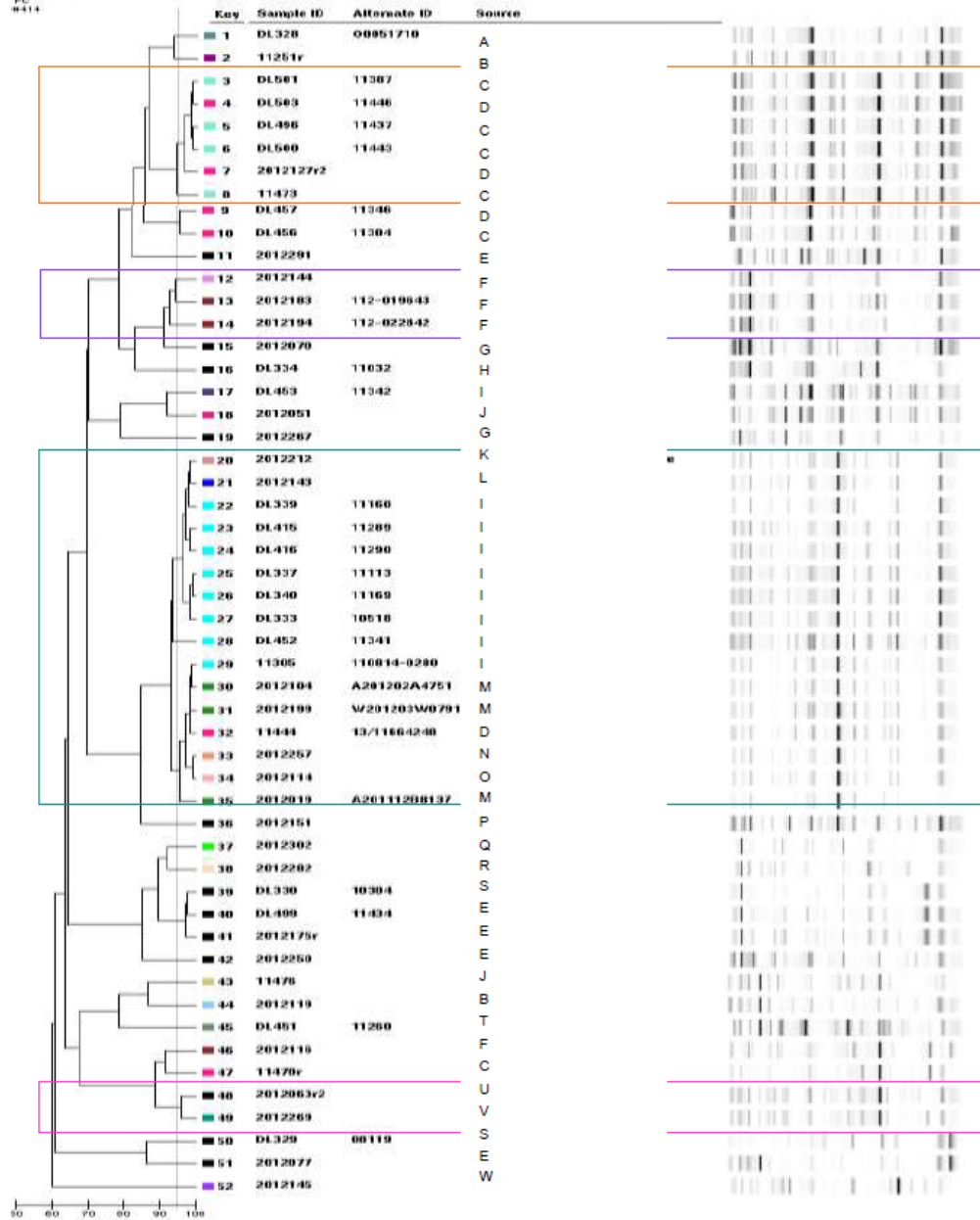
# Dissémination européenne de OXA-48 depuis les pays du Maghreb



# OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* in Belgian hospitals

Ocherateb034  
PC  
#414

Different clones  
Same plasmid  
(IncL/M 62 kb plasmid)  
Same transposon  
(Tn1999 or Tn1999.2)



DL type 5/B

DL type 12/AA /ST831

DL type 3/ZU /ST405

DL type 7/YA

# Metallo- $\beta$ -lactamases de type VIM, IMP et GIM



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 1999, p. 1584-1590  
0066-4804/99/504.00+0  
Copyright © 1999, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

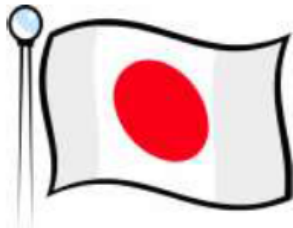
Vol. 43, No. 7

## Cloning and Characterization of *bla*<sub>VIM</sub>, a New Integron-Borne Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate

LAURA LAURETTI,<sup>1</sup> MARIA LETIZIA RICCIO,<sup>1</sup> ANNARITA MAZZARIOL,<sup>2</sup> GIUSEPPE CORNAGLIA,<sup>2</sup>  
GIANFRANCO AMICOSANTE,<sup>3</sup> ROBERTA FONTANA,<sup>2</sup> AND GIAN MARIA ROSSOLINI<sup>1\*</sup>

*Dipartimento di Biologia Molecolare, Sezione di Microbiologia, Università di Siena, 53100-Siena,<sup>1</sup> Istituto di Microbiologia, Università di Verona, 37134-Verona,<sup>2</sup> and Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche e Biometria, Università dell'Aquila, 67100-L'Aquila,<sup>3</sup> Italy*

**VIM** 1999



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1995, p. 824-829  
0066-4804/95/504.00+0  
Copyright © 1995, American Society for Microbiology

Vol. 39, No. 4

## Plasmid-Mediated Dissemination of the Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene *bla*<sub>IMP</sub> among Clinically Isolated Strains of *Serratia marcescens*

HIDEO ITO,<sup>1,2</sup> YOSHICHIKA ARAKAWA,<sup>1\*</sup> SHINJI OHSUKA,<sup>1</sup>  
ROCHAPORN WACHAROTAYANKUN,<sup>1</sup> NOBUO KATO,<sup>1</sup>  
AND MICHIO OHTA<sup>1</sup>

*Department of Bacteriology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya 466,<sup>1</sup> and College of Medical Technology, Nagoya University, Nagoya 461,<sup>2</sup> Japan*

**IMP** 1995



## Emergence of Metallo- $\beta$ -Lactamase GIM-1 in a Clinical Isolate of *Serratia marcescens*

Heime Rieber,<sup>a</sup> Andre Frontzek,<sup>a</sup> and Yvonne Pfeifer<sup>b</sup>

**GIM** 2012



# NDM : New Dehli Metallo- $\beta$ -lactamase



2009

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2009, p. 5046-5054  
0066-4804/09/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00774-09  
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 12

Characterization of a New Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene, *bla*<sub>NDM-1</sub>, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India<sup>∇</sup>

Dongeun Yong,<sup>1,2</sup> Mark A. Toleman,<sup>2</sup> Christian G. Giske,<sup>3</sup> Hyun S. Cho,<sup>4</sup> Kristina Sundman,<sup>5</sup> Kyungwon Lee,<sup>1</sup> and Timothy R. Walsh<sup>2\*</sup>

**Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study**

Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore, Mark A Toleman

Lancet Infectious Diseases 2011

**Portage intestinal  
prévalence = 18,5%**

**Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media**

John D. Perry<sup>1\*</sup>, Sakeenah Hussain Naqvi<sup>2</sup>, Irfan Ali Mirza<sup>2</sup>, Shehla Ambreen Alizai<sup>2</sup>, Aamir Hussain<sup>2</sup>, Sandrine Ghirardi<sup>3</sup>, Sylvain Orenge<sup>3</sup>, Kathryn Wilkinson<sup>1</sup>, Neil Woodford<sup>4</sup>, Jiancheng Zhang<sup>4</sup>, David M. Livermore<sup>4</sup>, Shahid Ahmad Abbasi<sup>2</sup> and Muhammad W. Raza<sup>1</sup>



# A successful story



Hygiene



Diarrhea



Population; overcrowded



Antibiotics; misuse and overuse, over-the-counter sale



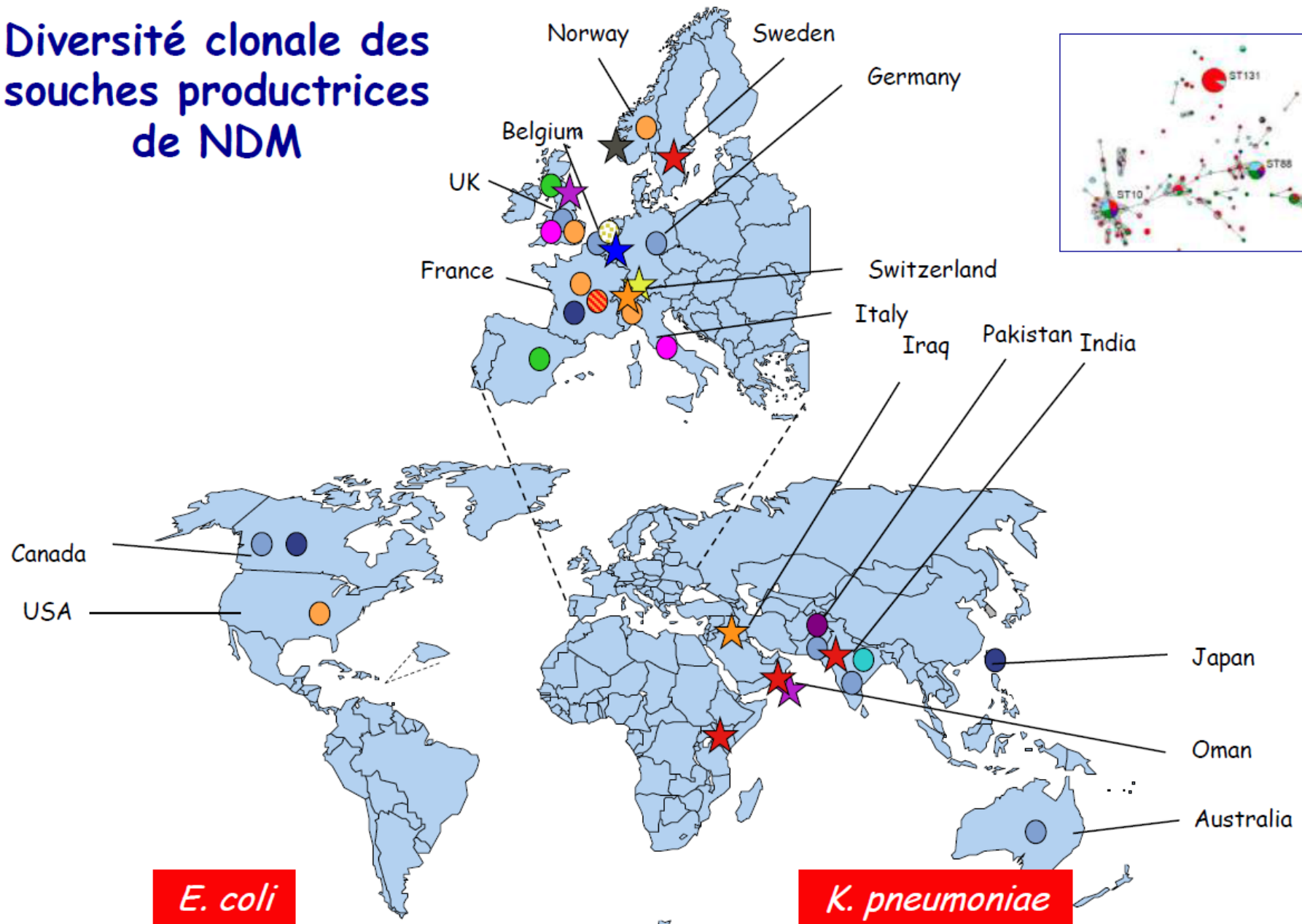
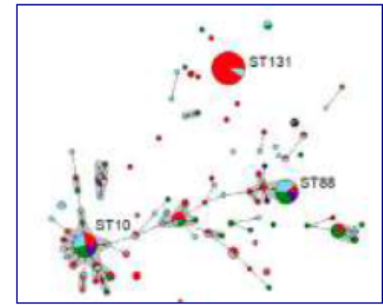
Spread of NDM-1 producers in *E. coli*, *K. pneumoniae*...



Subtropical continent

...and then higher mortality rate and length of hospitalization, overuse of broad-spectrum of antibiotics...

# Diversité clonale des souches productrices de NDM



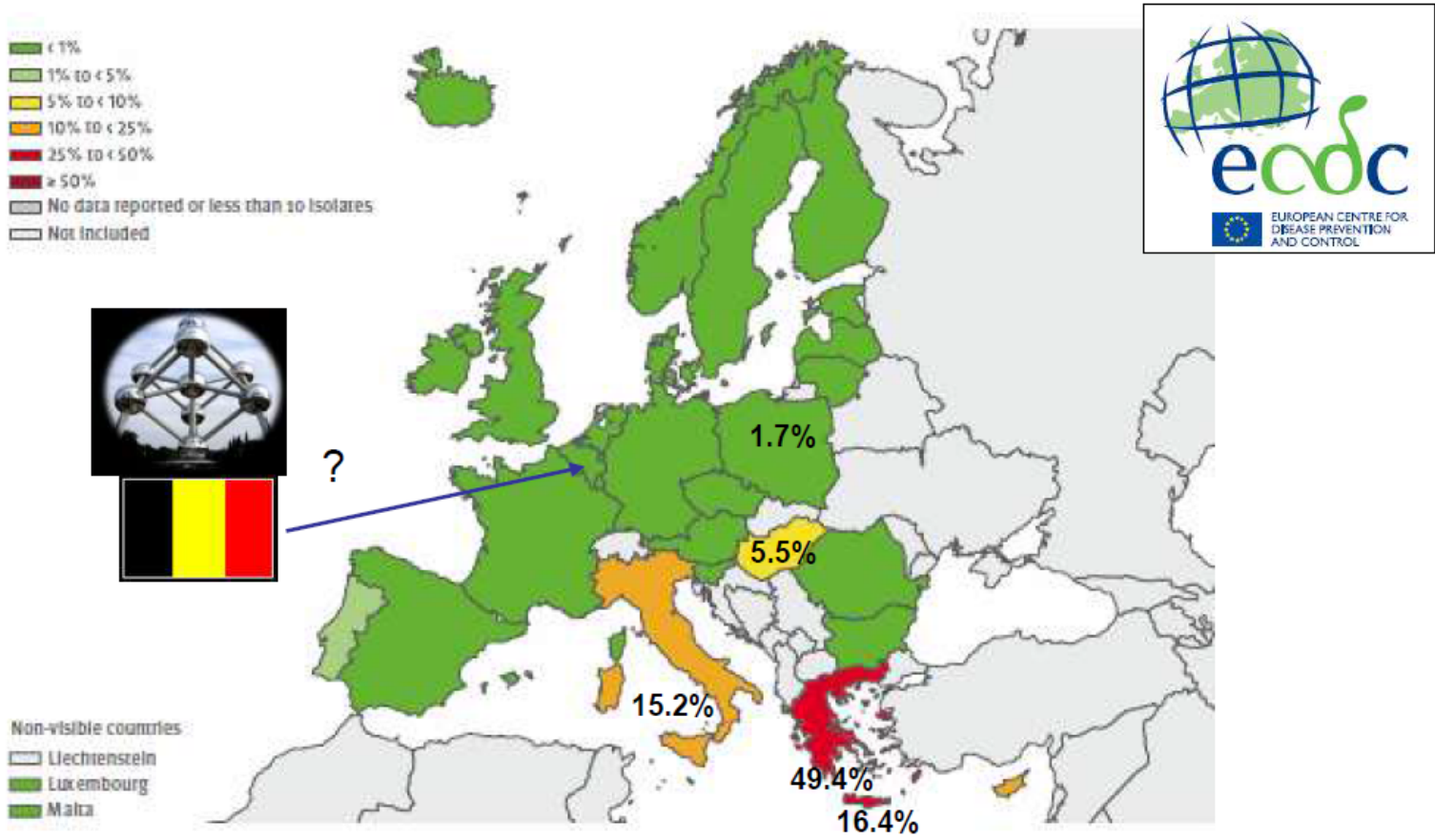
***E. coli***

***K. pneumoniae***

- ST10
- ST101
- ST156
- ST410
- ST782
- ST90
- ST131
- ST405
- ST648

- ★ ST11
- ★ ST15
- ★ ST147
- ★ ST14
- ★ ST25
- ★ ST340

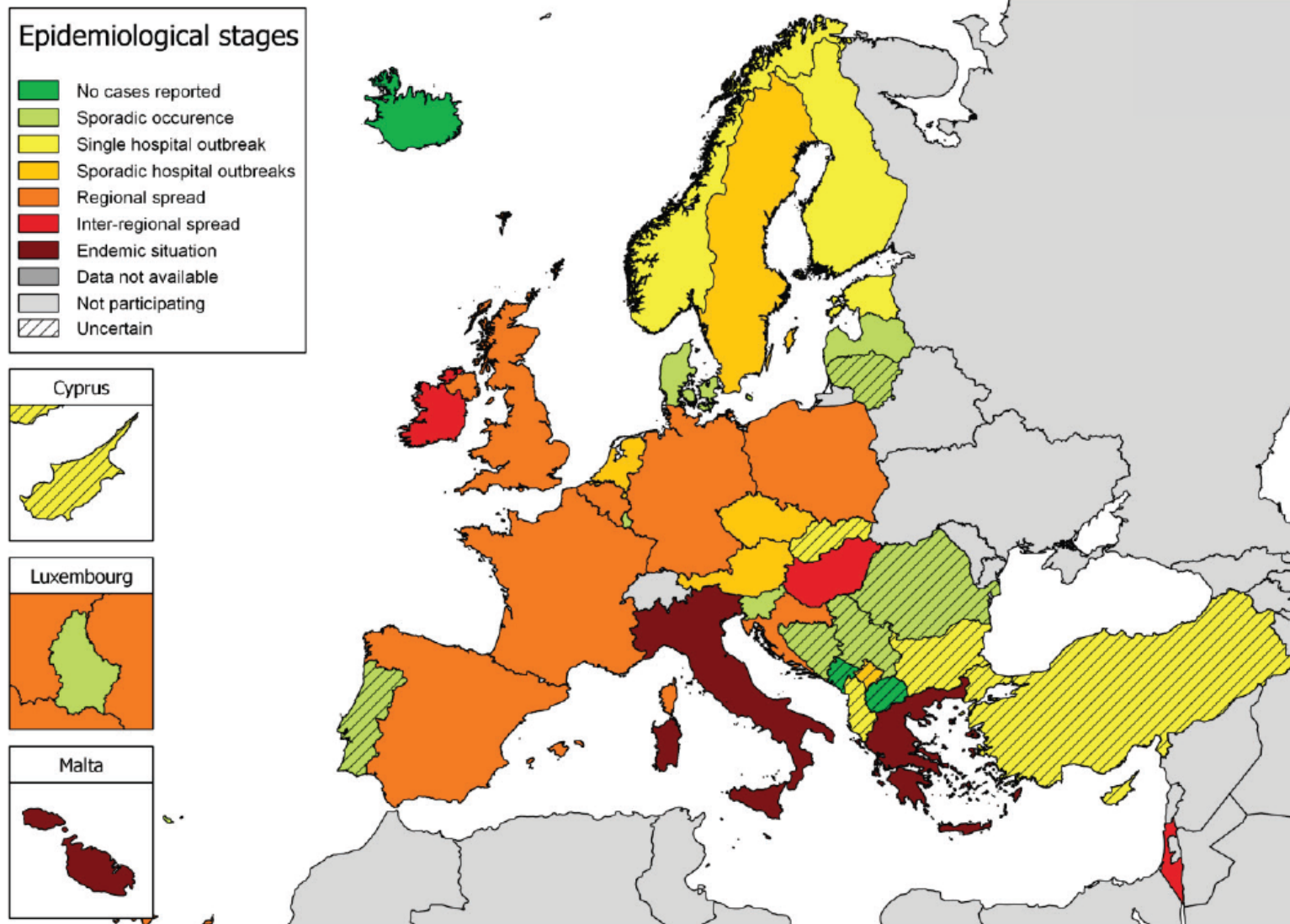
# *Klebsiella pneumoniae*: proportion of carbapenem-resistant invasive isolates in Europe in 2010



[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1012\\_SUR\\_annual\\_EARS\\_Net\\_2010.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1012_SUR_annual_EARS_Net_2010.pdf)



**Figure 3 Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in 38 European countries based on self-assessment by the national experts, March 2013**

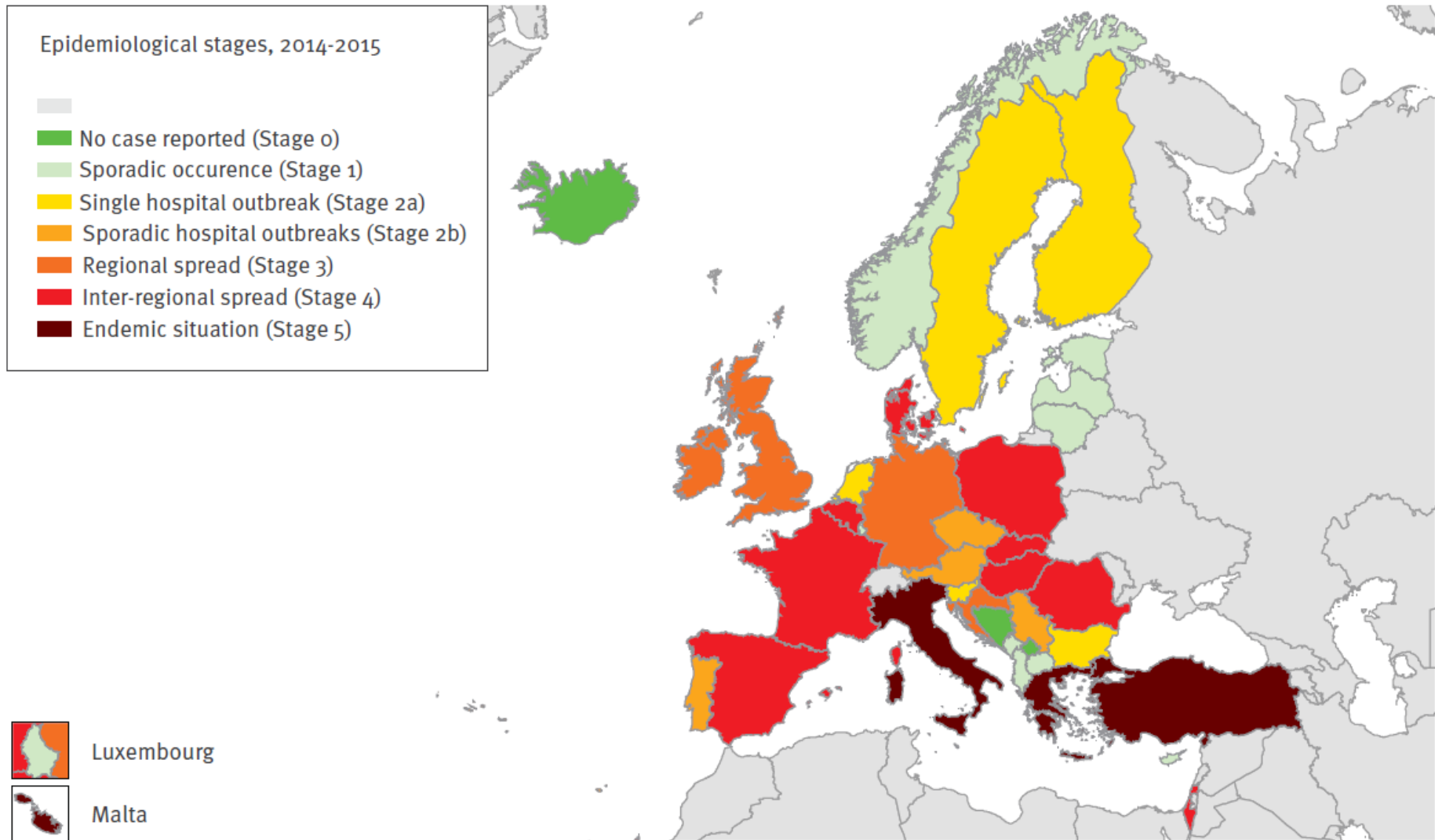


*In some countries, the epidemiological stage might not represent the exact extent of the spread of CPE as it is a subjective judgment by national experts. Results presented here reflect the uncertainty at the time of the survey.*

ECDC:  
Interim results from  
the European survey  
on  
carbapenemase-  
producing  
*Enterobacteriaceae*  
(EuSCAPE) project  
2013

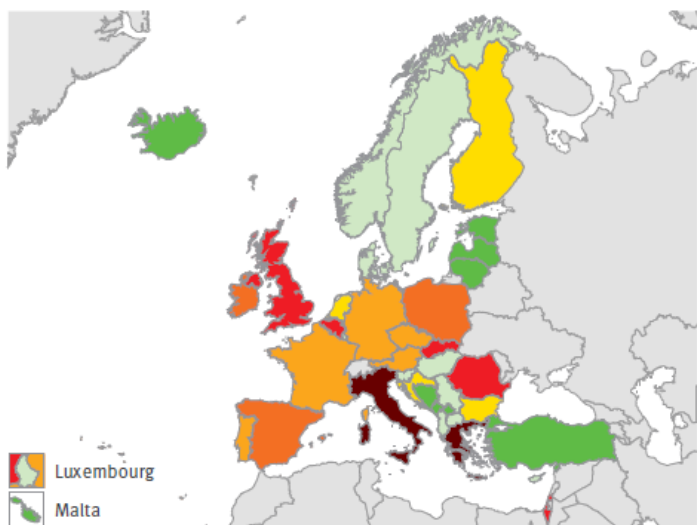
**FIGURE 1**

Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 2015

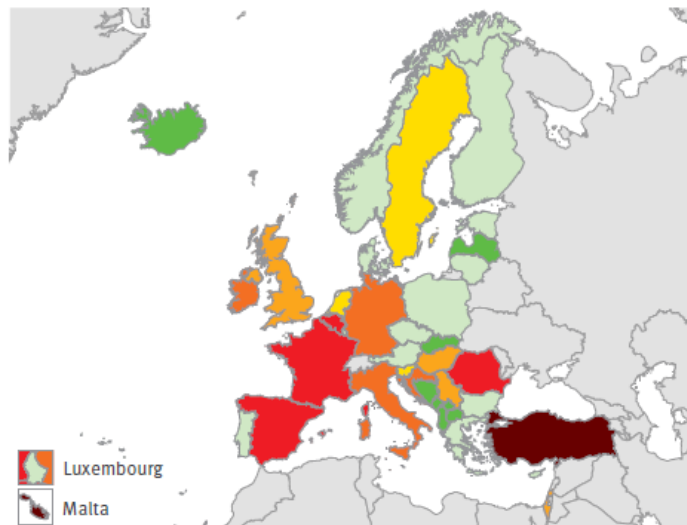


Geographic distribution of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by resistance mechanism, based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 2015

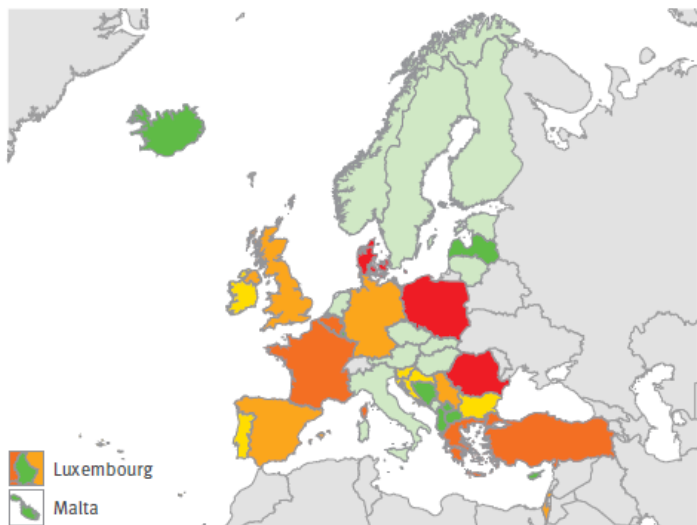
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



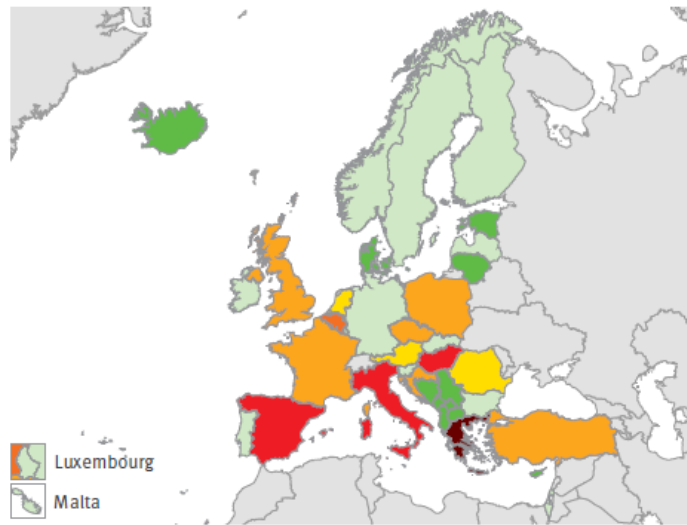
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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

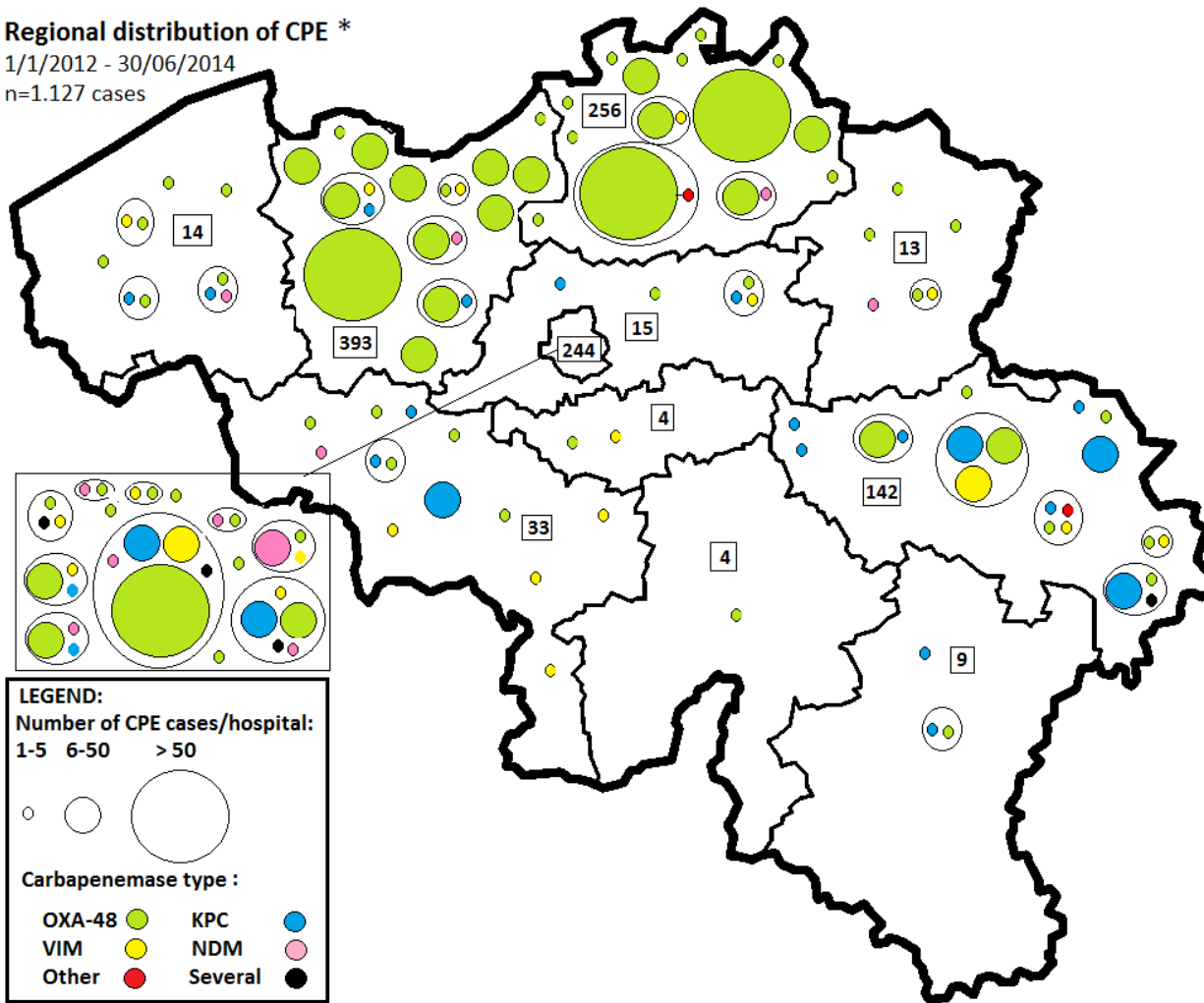


D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)





**Regional distribution of CPE \***  
1/1/2012 - 30/06/2014  
n=1.127 cases



**Remark:**

For confidentiality reasons, the locations of the bullets representing individual hospitals do not correspond to the real location of the hospitals in the province.

\*Données cumulées (30 mois de surveillance) 11

## Distribution des CPE selon leur appartenance à l'espèce

1/1/2012 – 30/6/2014  
(1127 patients CPE-positifs)

### Espèces bactériennes impliquées (%):

	n	%
○ <i>K. pneumoniae</i>	740	(65.7%)
○ <i>E. coli</i>	99	(8.8%)
○ <i>E. cloacae</i>	99	(8.8%)
○ <i>C. freundii</i>	83	(7.4%)
○ <i>K. oxytoca</i>	55	(4.9%)
○ autres espèces	19	(1.7%)
○ multi-espèces	32	(2.8%)

### Autres (n=19)

*E. aerogenes* (3), *E. asburiae* (3), *E. kobei* (1),  
*C. braakii* (2), *S. marcescens* (6), *H. alvei* (1),  
*M. morgani* (1), *P. rettgeri* (1), *R. ornithinolytica* (1)

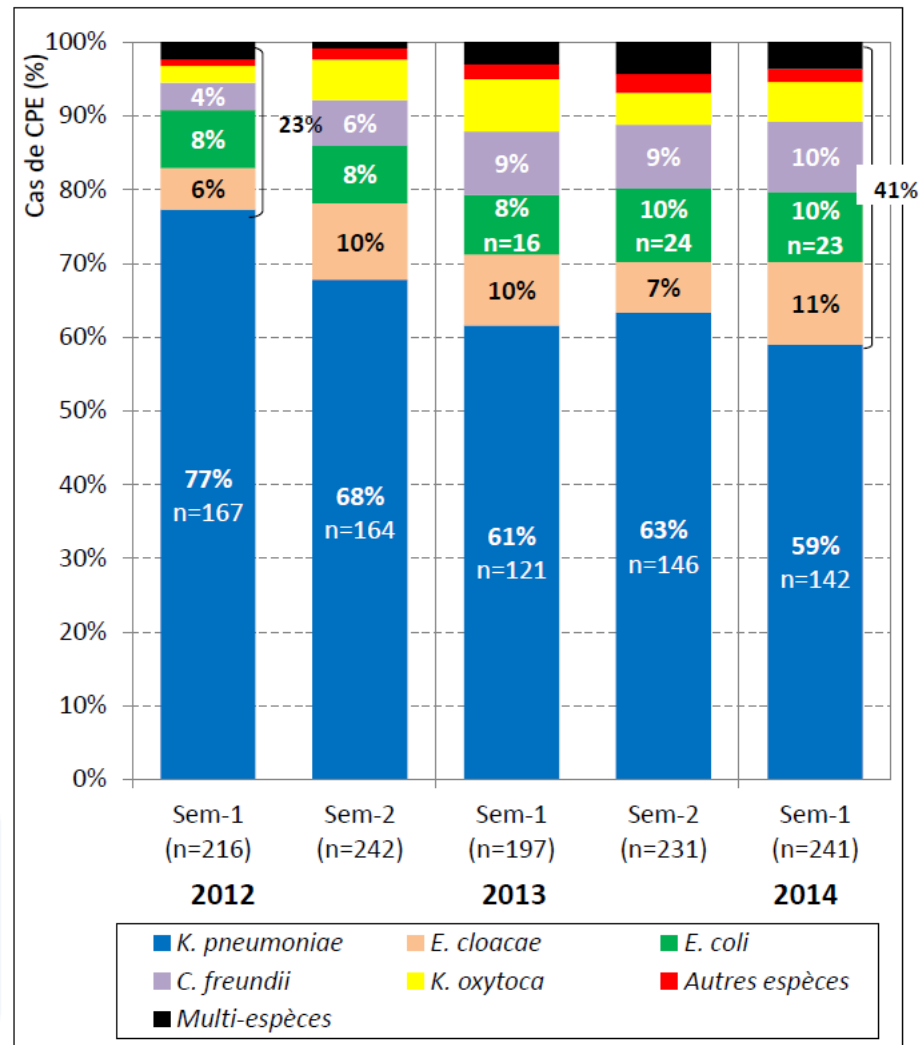
### Multi-espèces (n=32)

*K. pneumoniae* était associé à 20 des 32 cas pour lesquels plusieurs espèces différents sont impliqués, *E. coli* (18/32), *C. freundii* (10/32), *E. cloacae* (7/32),...

### Évolution de la proportion des espèces bactériennes: 2012 versus 2013 ( $\chi^2, 1dl$ ):

- *K. pneumoniae* ↘  $p=0.002$
- *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. oxytoca*: n.s.

### Diversification des espèces bactériennes impliquées.



## Distribution des CPE selon les types de carbapénémases

1/1/2012 – 30/6/2014  
(1127 patients CPE-positifs)

### Carbapénémases impliquées (%):

	n.	%
○ OXA-48	882	(78.3%)
○ KPC	138	(12.2%)
○ VIM	50	(4.4%)
○ NDM	50	(4.4%)
○ autres carbapénémases	2	(0.2%)
○ plusieurs carbapénémases	5	(0.4%)

### Autres carbapénémases (n=2)

GES (1),  
IMI (1)

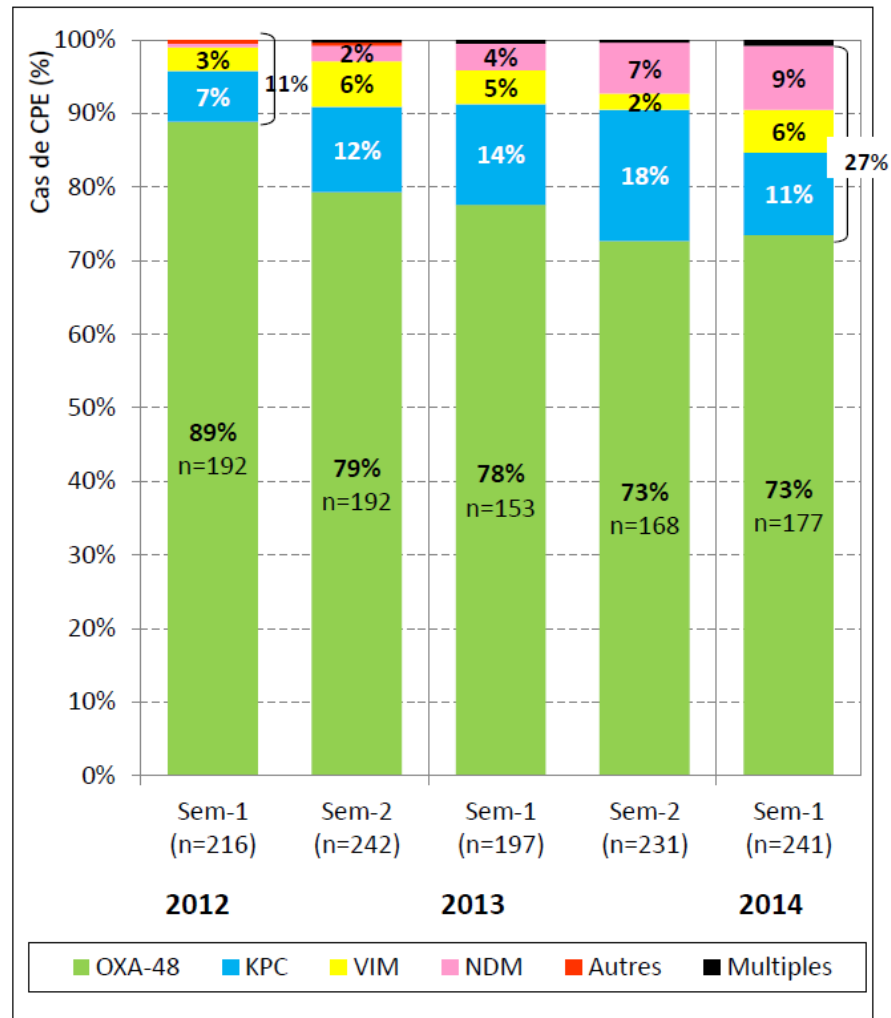
### Plusieurs carbapénémases (n=5)

OXA-48 + KPC (1),  
OXA-48 + VIM (3),  
et OXA-48 + NDM (1).

### Évolution de la proportion des carbapénémases: 2012 versus 2013 ( $\chi^2$ , 1dl):

○ OXA-48	↘	$p=0.002$
○ KPC	↗	$p=0.004$
○ NDM	↗	$p<0.001$

Diversification des types de carbapénémases impliqués.



# Détection des CPE au laboratoire

# Types de carbapénémases

ENZYME	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	$\beta$ -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
Classe de Ambler  <b>A</b>	Pénicillinases : <b>KPC, IMI, GES ...</b>				
<b>B</b>	Métallo- $\beta$ -lactamases : <b>VIM, IMP, NDM-1</b>				
<b>D</b>	Oxacillinases : <b>OXA-48, OXA-181, OXA-204</b>				

# Profil de résistances des CPE

	BLSE	Imperméabilité AmpC	OXA-48	KPC	VIM
AMC	R	R	R	I/R	R
CTX	± synergie avec AMC pour au moins une des trois céphalosporines à spectre étendu	R	S	R	R
FEP		S	S	R	R
CTZ		R	S	R	R
MEM	S	S si AmpC seul I/R si AmpC + imperméabilité	R de bas niveau	S/I/R	S/I/R
ERT	S			I/R	I/R
IMI	S			S/I/R	S/I/R
FOX	S	R	variable	variable	variable
ATM	R	R	S	R	S
TZP	variable	R	R	R	S/I
TEM	S	S	R de haut niveau	Variable	variable



## Sélection de critères pour la suspicion de CPE

- **Diminution de sensibilité à au moins un carbapénème sur base de l'utilisation de breakpoints de screening:**
  - 1) Systemes automatisés :
    - Ertapenem (Vitek2 > 0.5 /Phoenix > 0.25) OU
    - Meropenem (Vitek2 > 0.25 /Phoenix > 0.125)**→ Devraient être vérifiés par une méthode de diffusion (une des suivantes)**
  - 2) Méthodes par diffusion:
    - Diffusion des disques en gélose :
      - Ertapenem (10 µg) < 25 mm (Sensibilité de 98-99%) OU
      - Meropenem (10 µg) < 28 mm (Sensitivity de 95%)
    - OU
    - CMI par gradient de diffusion en gélose:
      - Ertapenem MIC > 0.12 mg/L
- **Si non-sensibilité aux carbapénèmes est confirmée:**
  - Effectuer un test de première intention (first-line) pour CPE**

## Recommandations pour la détection des CPE au laboratoire en Belgique – CNR 2016

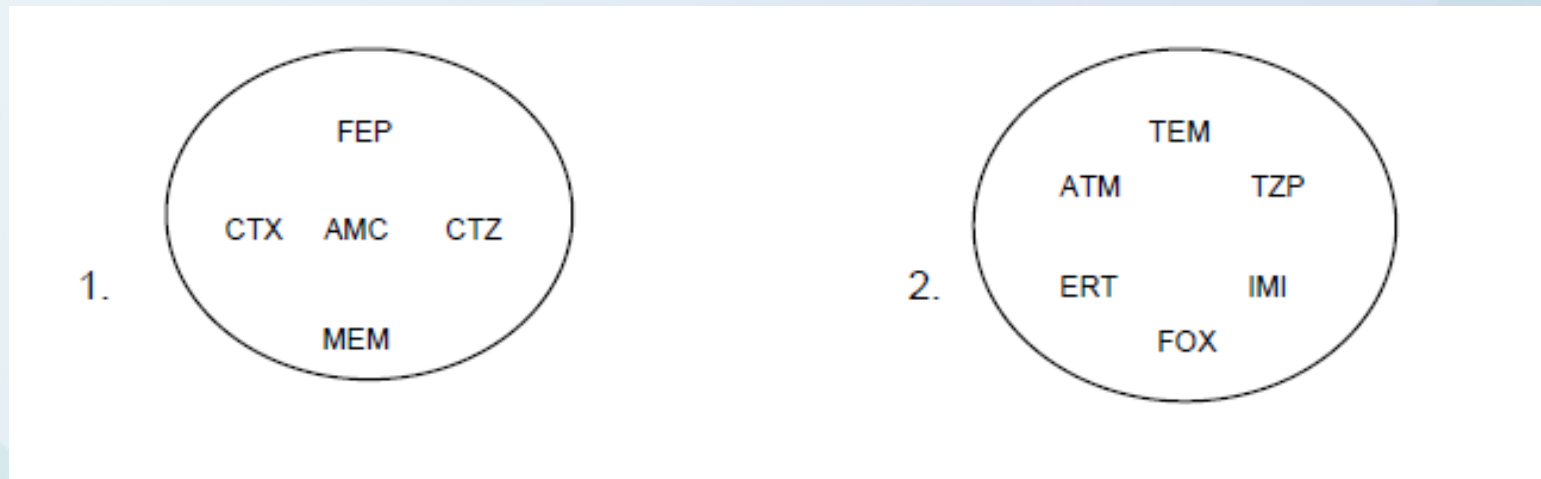
### Tests de première ligne pour le diagnostic des CPE réalisables localement dans les laboratoires

- **Recherche d'une résistance de haut niveau à la témocilline (OXA-48 !):**
  - Diffusion des disques en gélose : témocilline (30 µg) <12 mm OU
  - Méthode quantitative (CMI gradient de diffusion en gélose): témocilline  $\geq$  128 mg/L

# Au laboratoire (CHU Liège)

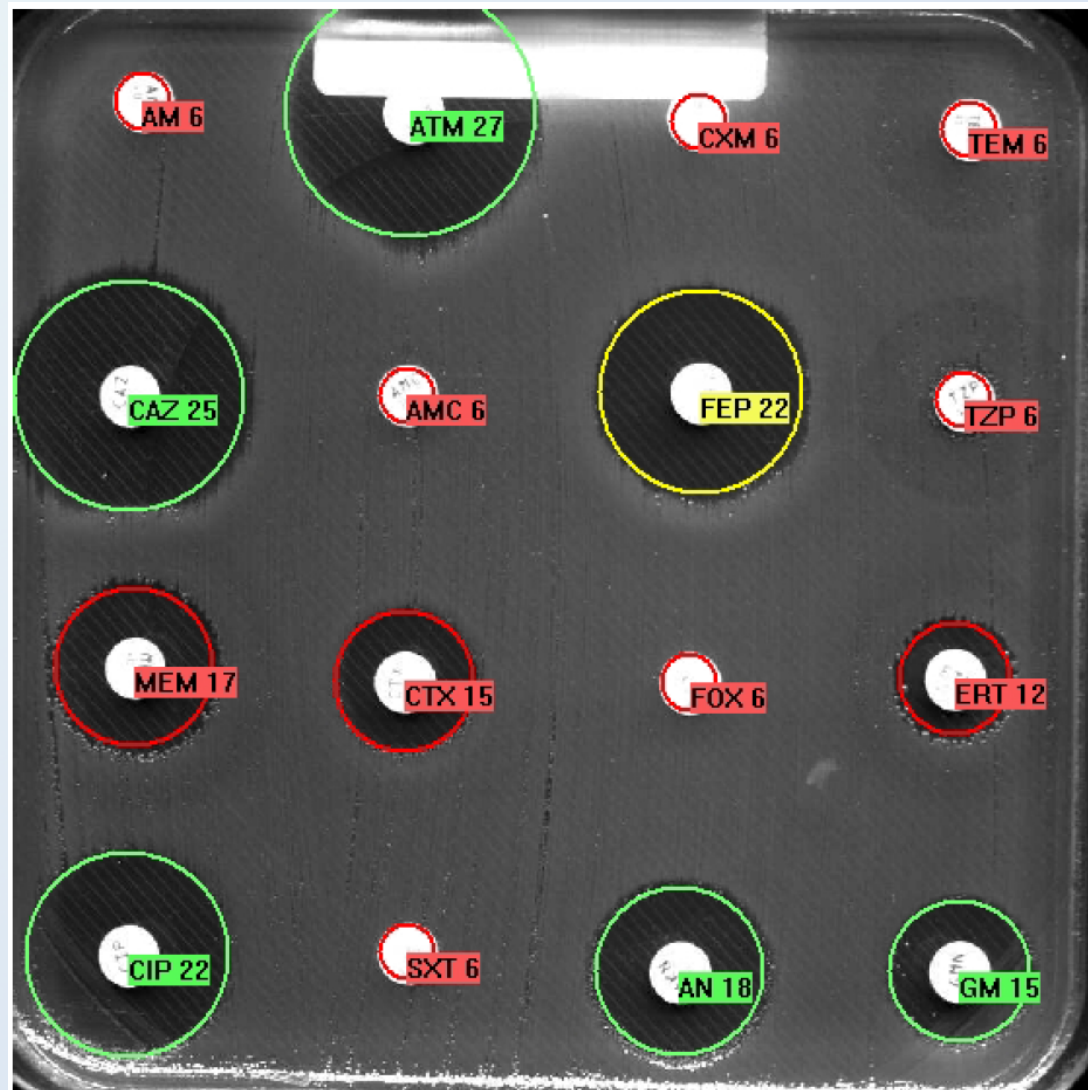
## Echantillons cliniques

- Vitek – Carte N236 (entérobactéries)
- Confirmation par diffusion de disques en gélose



# Exemples de suspicion (1)

*Enterobacter cloacae*  
complex



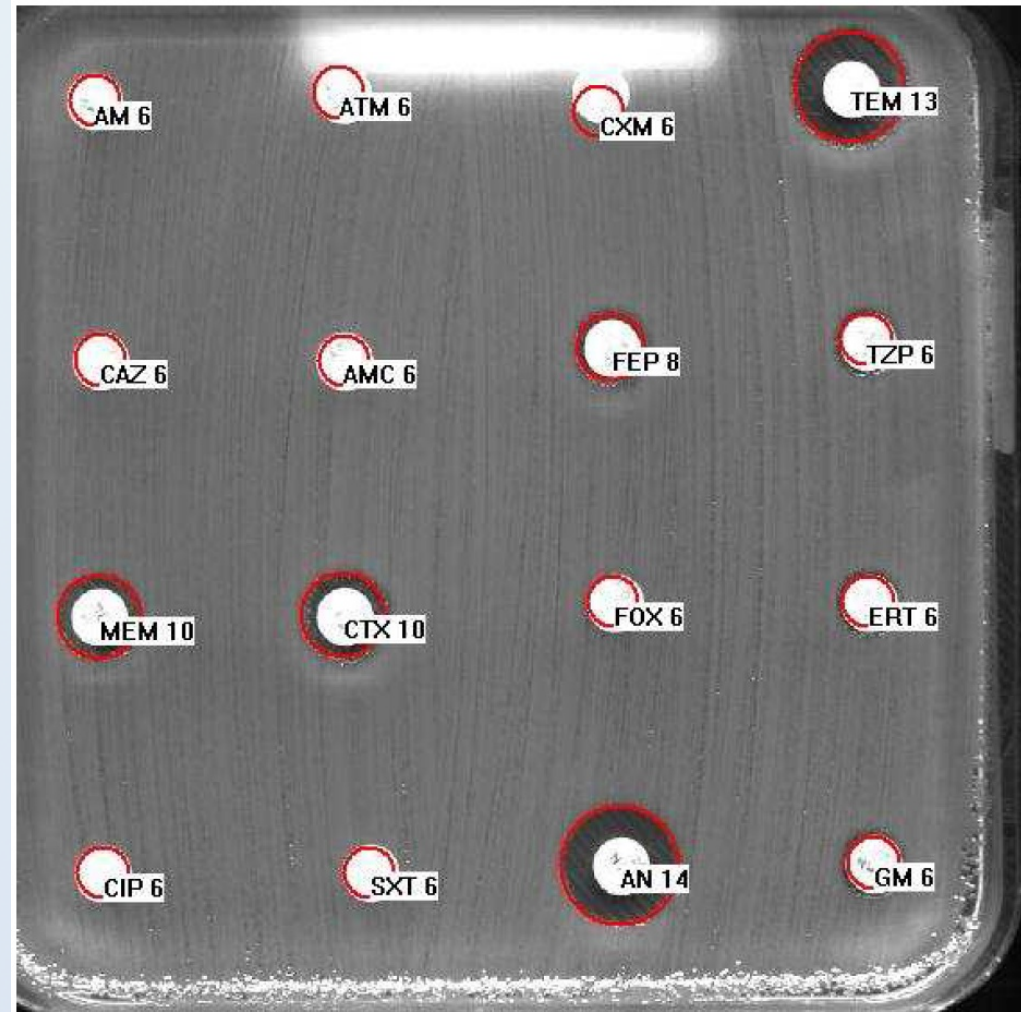
→ OXA-48 probable

## Exemples de suspicion (2)

### *Klebsiella pneumoniae*

	1.	klepne	
Ampicilline	>=	32	R
Amoxicilline/Ac.clav.	>=	32	R
Pipéracilline/Tazob.	>=	128	R
Céfuroxime-axétil	>=	64	R
Céfuroxime-sodium	>=	64	R
Céfotaxime	>=	64	R
Ceftazidime	>=	64	R
Céfépime	>=	64	R
Aztréonam			R
Imipénème			R
Méropénème	>=	16	R
Amikacine	>=	64	R
Gentamicine	>=	16	R
Ciprofloxacine	>=	4	R
Tigécycline	4		R
Nitrofurantoïne	256		R
Colistine	<=	0.5	S
Fosfomycine	128		R
Triméthoprim/sulfa.	>=	320	R

→ KPC probable



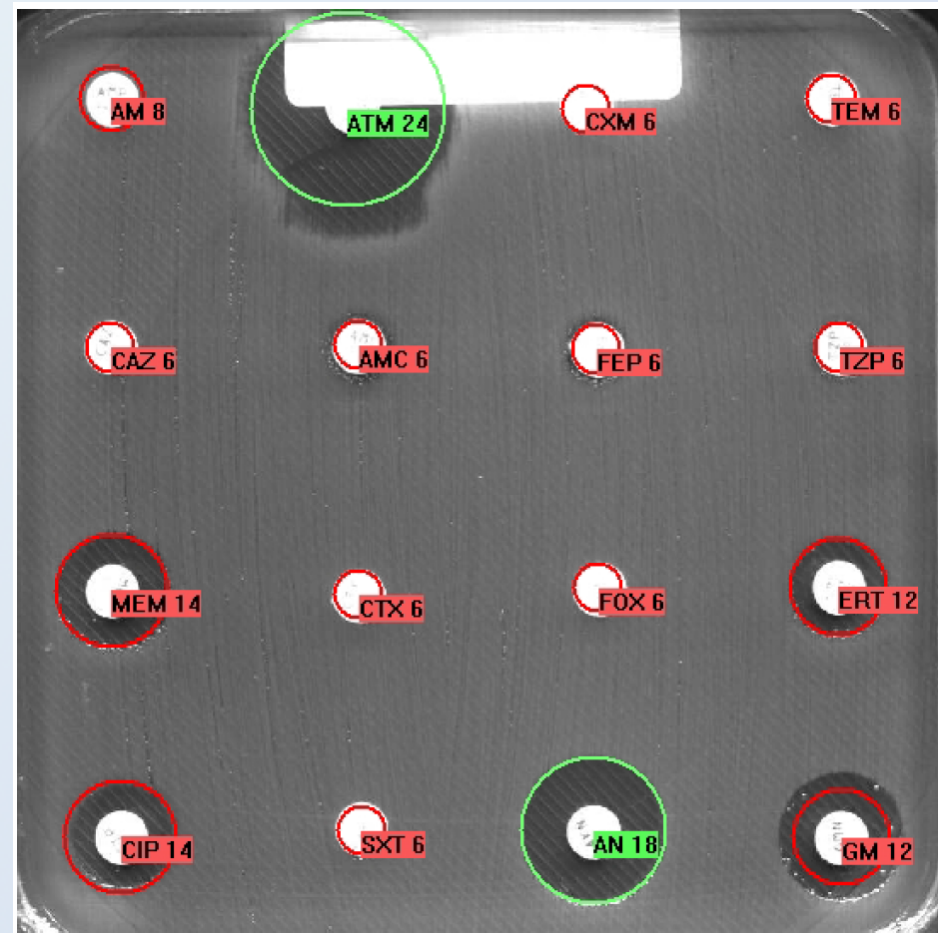


## Exemples de suspicion (3)

### *Enterobacter cloacae* complex

	1.	entcpx	
Ampicilline	>=	32	R
Témocilline	>=	32	R
Amoxicilline/Ac.clav.	>=	32	R
Pipéracilline/Tazob.	>=	128	R
Céfuroxime-axétil	>=	64	R
Céfuroxime-sodium	>=	64	R
Céfotaxime	>=	64	R
Ceftazidime	>=	64	R
Céfépime	>=	64	R
Méropénème	24		R
Amikacine	16		I
Gentamicine	8		R
Ciprofloxacine	>=	4	R
Tigécycline	2		I
Nitrofurantoïne	128		R
Colistine	<=	0.5	S
Fosfomycine	<=	16	S
Triméthoprime/sulfa.	>=	320	R

→ VIM probable



### Tests de première ligne pour le diagnostic des CPE réalisables localement dans les laboratoires

- **Recherche d'une résistance de haut niveau à la témocilline (OXA-48 !):**
  - Diffusion des disques en gélose : témocilline (30 µg) <12 mm OU
  - Méthode quantitative (CMI gradient de diffusion en gélose): témocilline  $\geq$  128 mg/L
- **Test d'hydrolyse des carbapénèmes (un test parmi les suivants):**
  - **Tests colorimétriques (In house):**
    - Carba NP test
    - Blue Carba test
  - **Tests colorimétriques (commerciaux):**
    - Rapid CARB Screen Kit, Rapid CARB Blue Kit (ROSCO)
    - RAPIDEC (BioMérieux)
    - Beta-CARBA test (BioRad)
  - **Spectrométrie de masse (métabolites, produit d'hydrolyse):**
    - MALDITOF MBT Star BL (Bruker)

# Tests d'hydrolyse des carbapénèmes

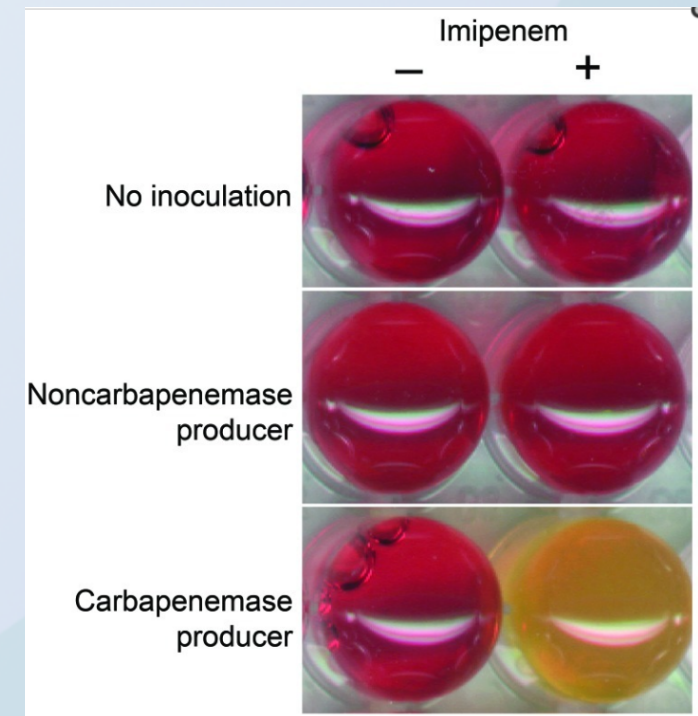
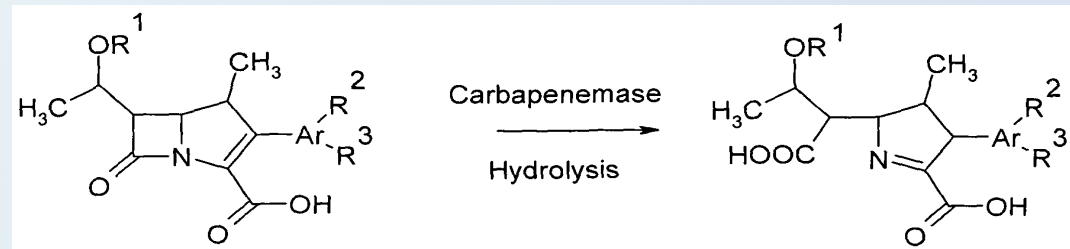
- **Carba-test**

- Test maison

- Solutions à préparer
- Imipénème à conserver
- Incubation de 15 à 120 minutes

- Limites

- Faux négatifs avec OXA-48
- Souches muqueuses



# Tests d'hydrolyse des carbapénèmes

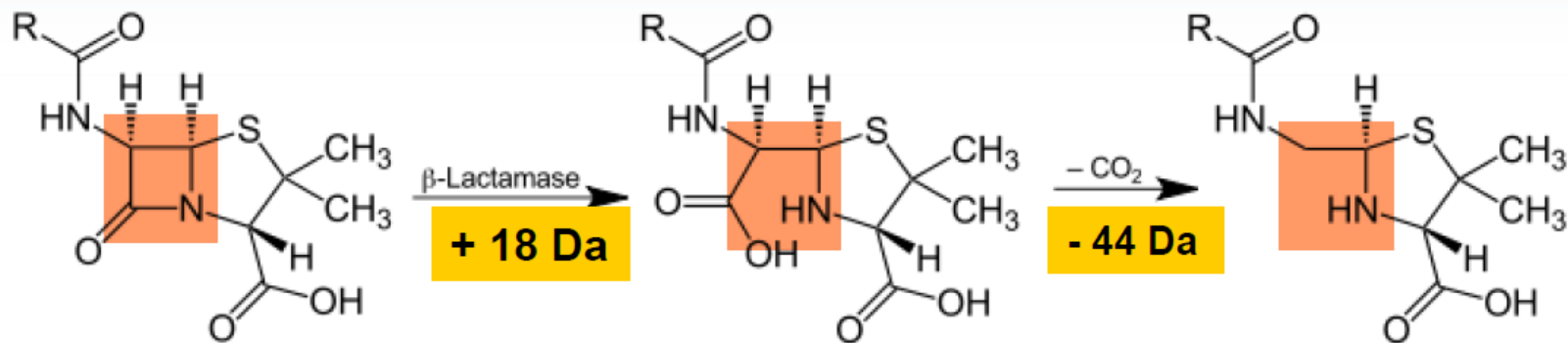
- **Beta-CARBA test (BioRad)**
  - Réactifs prêt à l'emploi
  - Incubation 30 minutes
  - Sensibilité 89.4%
    - Faux négatifs avec OXA-48



Absence de carbapénémase: jaune  
Présence de carbapénémase: orange/rouge

# Tests d'hydrolyse des carbapénèmes

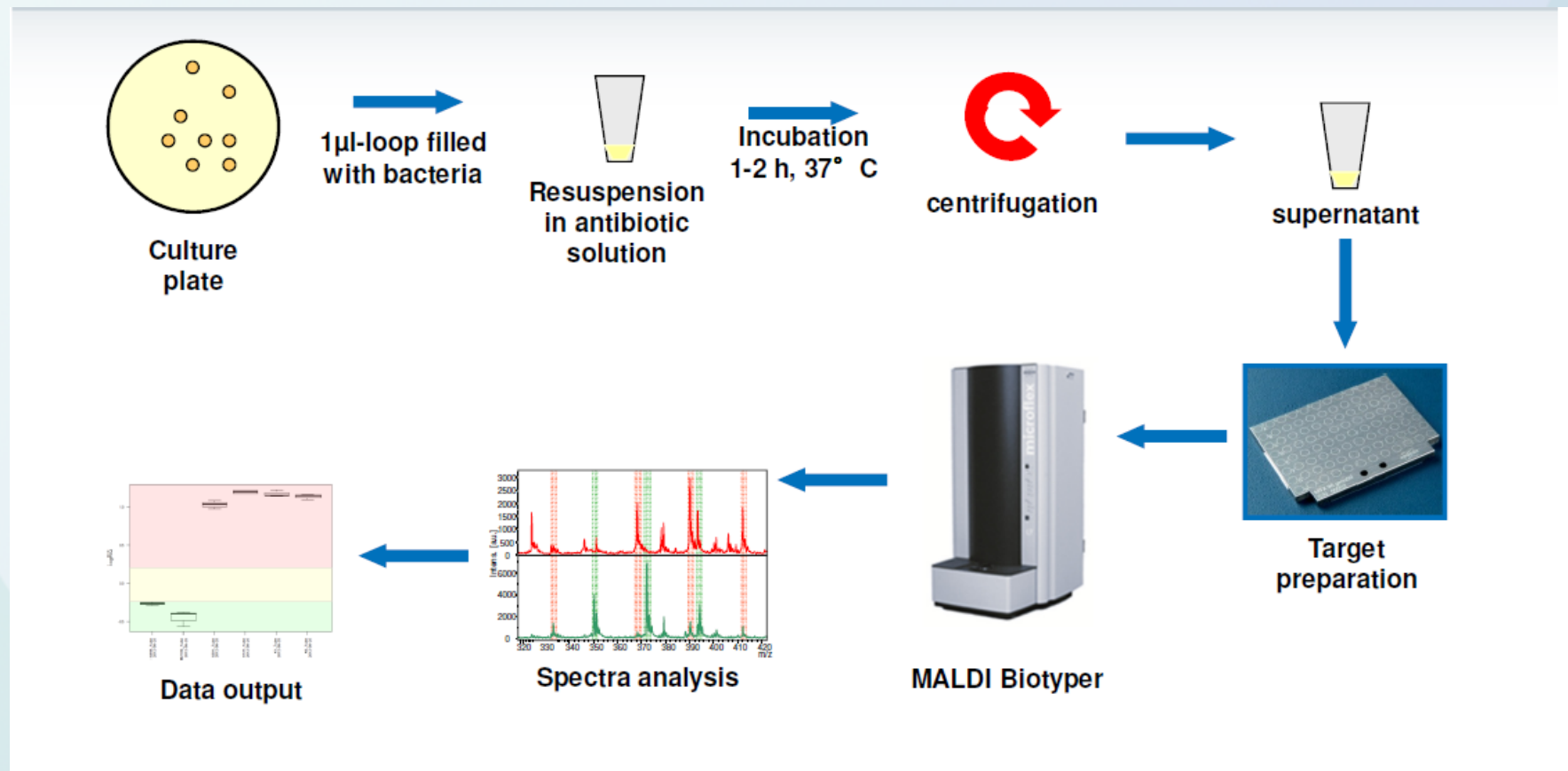
- Spectrométrie de masse MALDI-TOF
- Que cherche-t-on?
  - Produits de dégradation des antibiotiques par les bêta-lactamases





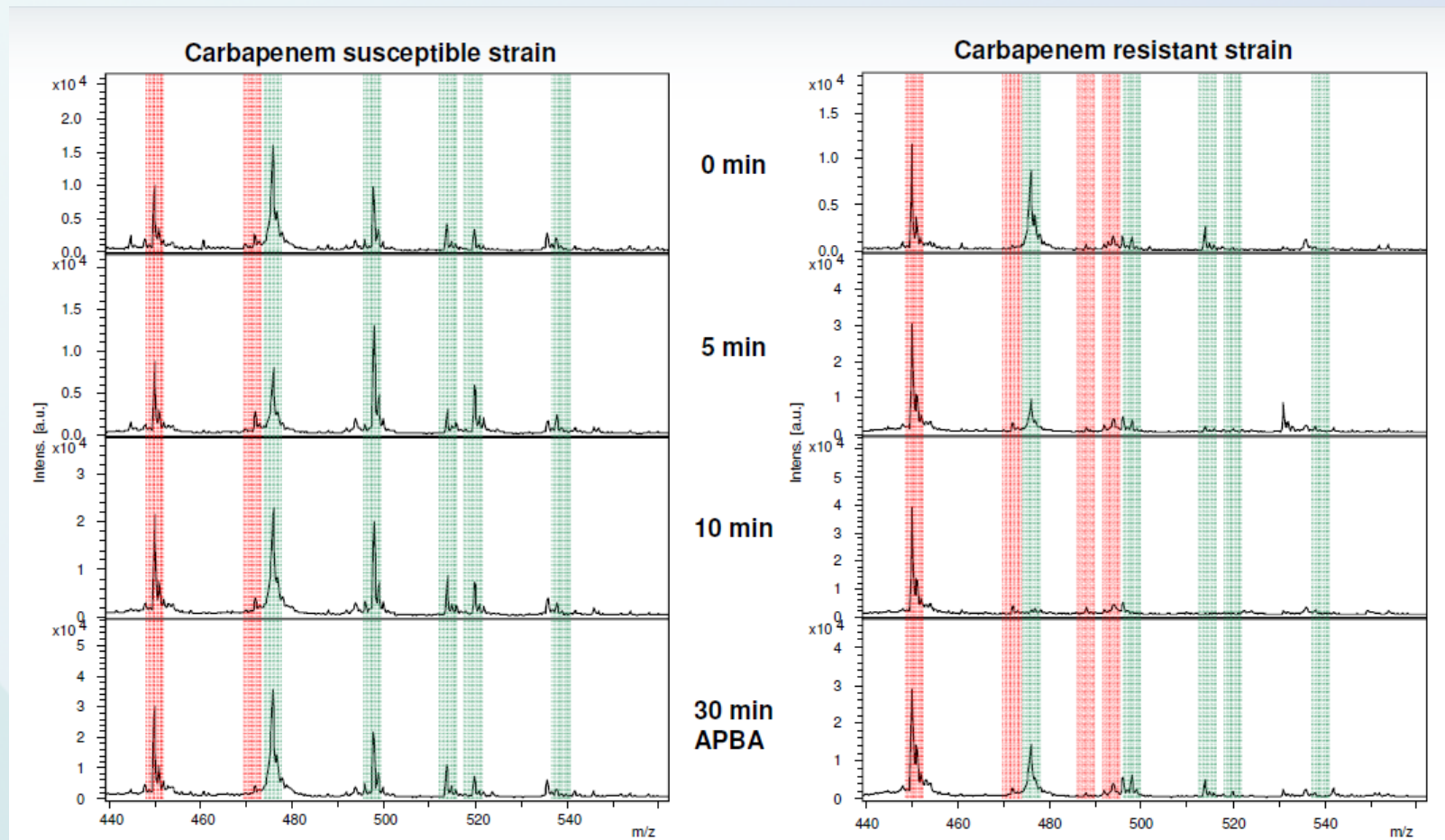
# Tests d'hydrolyse des carbapénèmes

- Spectrométrie de masse MALDI-TOF



# Tests d'hydrolyse des carbapénèmes

- Spectrométrie de masse MALDI-TOF



## Tests de confirmation (optionnels)

### 1) Détection d'antigène par test immunochromatographique avec anticorps monoclonaux (Coris Bioconcept):

- OXA-48 K-seT (ICTO48) → +/- 70% des isolats CPE en Belgique
- KPC K-seT (ICTKPC)

### 2) Tests de synergie avec inhibiteurs (IBT) (ou CMI par gradient de diffusion) pour détection de CPE de type metallo-beta-lactamases (MBL) (NDM/VIM/IMP):

- Disques papier: Imi +/- EDTA
- Tablettes Rosco : Mero +/- DPA
- Bandelette par gradient de diffusion: Imi +/- EDTA...

*Test de Hodge Modifié: utilisation fortement déconseillée (faux pos & faux neg, nécessité culture 18-24h, standardisation/reproductibilité et lecture/intéprétation difficiles)*

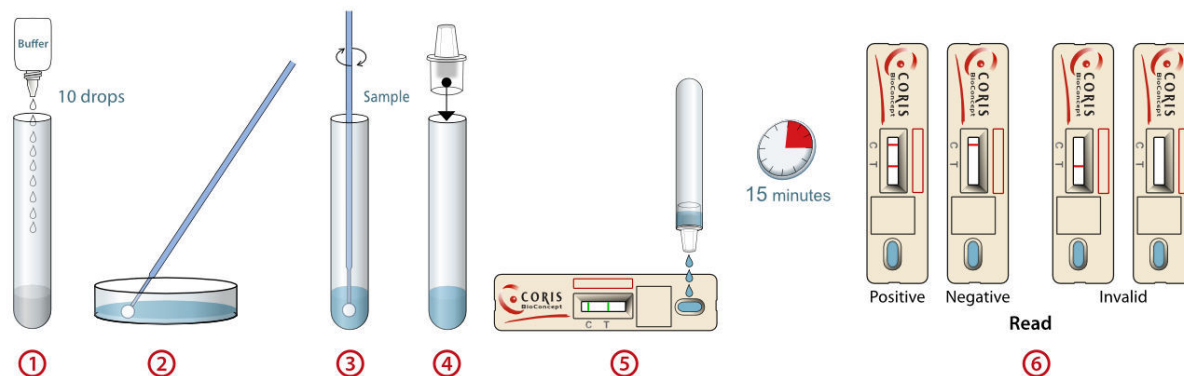
### 3) Tests moléculaires (PCR, biopuces à ADN, amplification par méthodes isothermes [LAMP],...)

# Détection d'antigène

- Tests Coris validés par le CNR (Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne)
  - OXA-48 et KPC
  - 100% sensibilité et spécificité

Evaluation of two new commercial immunochromatographic assays for the rapid detection of OXA-48 and KPC carbapenemases from cultured bacteria

Youri Glupczynski<sup>1\*</sup>, Stéphanie Evrard<sup>1</sup>, Isabelle Ote<sup>2</sup>, Pascal Mertens<sup>2</sup>, Te-Din Huang<sup>1</sup>, Thierry Leclipteux<sup>2</sup> and Pierre Bogaerts<sup>1</sup>



## Tests de confirmation (optionnels)

### 1) Détection d'antigène par test immunochromatographique avec anticorps monoclonaux (Coris Bioconcept):

- OXA-48 K-seT (ICTO48) → +/- 70% des isolats CPE en Belgique
- KPC K-seT (ICTKPC)

### 2) Tests de synergie avec inhibiteurs (IBT) (ou CMI par gradient de diffusion) pour détection de CPE de type metallo-beta-lactamases (MBL) (NDM/VIM/IMP):

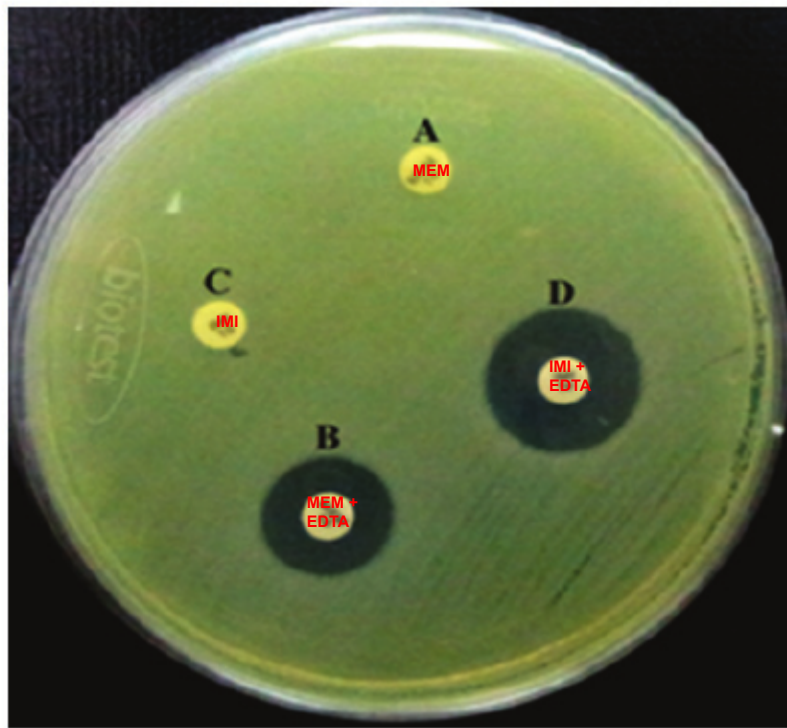
- Disques papier: Imi +/- EDTA
- Tablettes Rosco : Mero +/- DPA
- Bandelette par gradient de diffusion: Imi +/- EDTA...

*Test de Hodge Modifié: utilisation fortement déconseillée (faux pos & faux neg, nécessité culture 18-24h, standardisation/reproductibilité et lecture/intéprétation difficiles)*

### 3) Tests moléculaires (PCR, biopuces à ADN, amplification par méthodes isothermes [LAMP],...)



# Test de synergie avec inhibiteurs



## Tests de confirmation (optionnels)

### 1) Détection d'antigène par test immunochromatographique avec anticorps monoclonaux (Coris Bioconcept):

- OXA-48 K-seT (ICTO48) → +/- 70% des isolats CPE en Belgique
- KPC K-seT (ICTKPC)

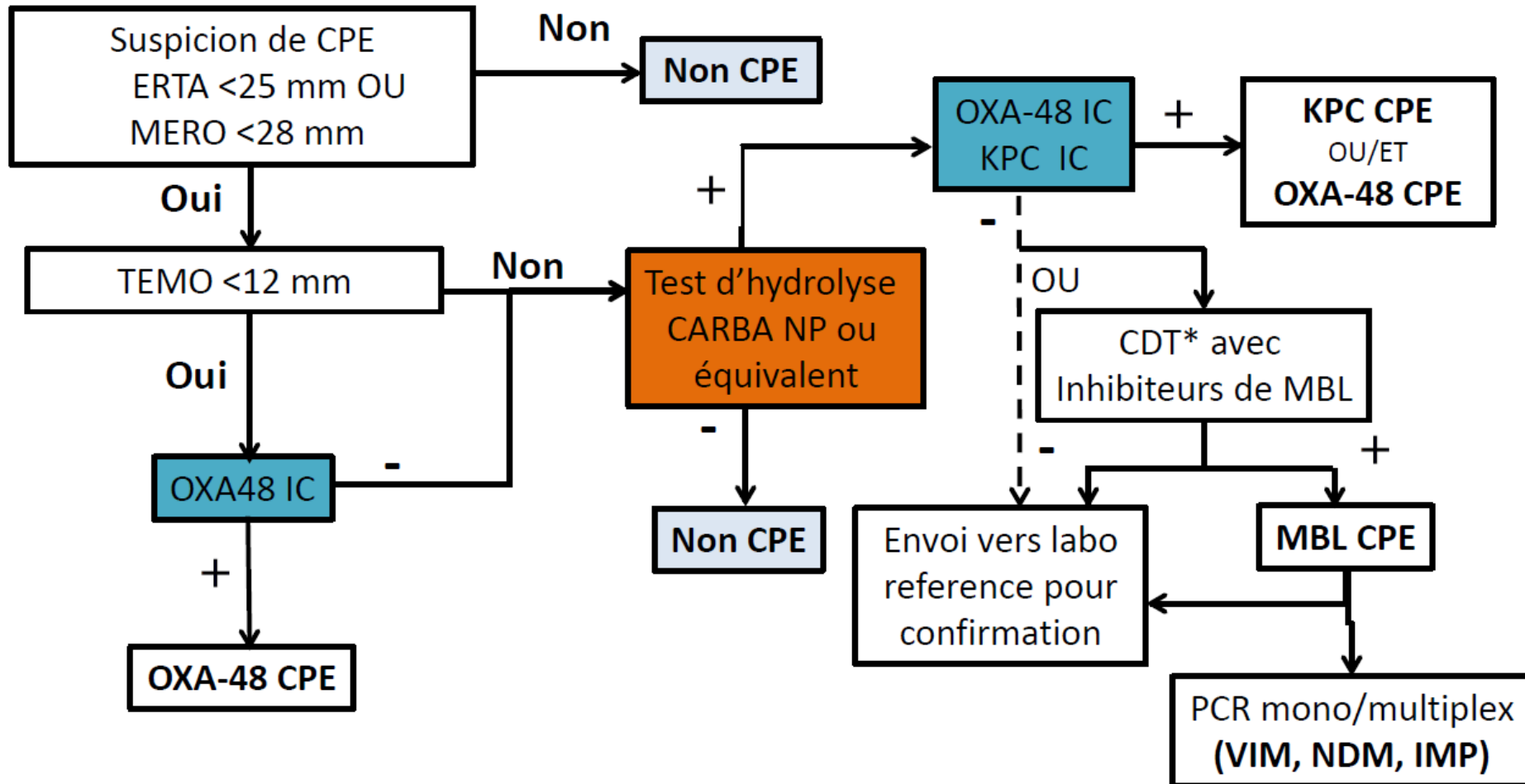
### 2) Tests de synergie avec inhibiteurs (IBT) (ou CMI par gradient de diffusion) pour détection de CPE de type metallo-beta-lactamases (MBL) (NDM/VIM/IMP):

- Disques papier: Imi +/- EDTA
- Tablettes Rosco : Mero +/- DPA
- Bandelette par gradient de diffusion: Imi +/- EDTA...

*Test de Hodge Modifié: utilisation fortement déconseillée (faux pos & faux neg, nécessité culture 18-24h, standardisation/reproductibilité et lecture/intepretation difficiles)*

### 3) Tests moléculaires (PCR, biopuces à ADN, amplification par méthodes isothermes [LAMP],...)

# Algorithme pour la détection de CPE dans des régions avec prévalence/incidence élevée de carbapénémase OXA-48



IC= immunochromatographic tests (depuis 11/2015: OXA-48 et KPC, Coris Bioconcept)

CDT= Combined disk tests avec inhibiteurs de MBL (commercialisés; plusieurs fabricants)

MBL= Metallo-beta-lactamases

# Au laboratoire (CHU Liège)

## Dépistage

- Critères actuels de prélèvement:
  - Dépistage de tous les patients transférés d'un autre hôpital (belge ou étranger) ou ayant été hospitalisés dans les 3 derniers mois ou ayant partagé la chambre d'un porteur connu.
  - Par frottis rectal (en utilisant un écouvillon sec ou en gélose) ou par analyse de selles



# Au laboratoire (CHU Liège)

## Dépistage

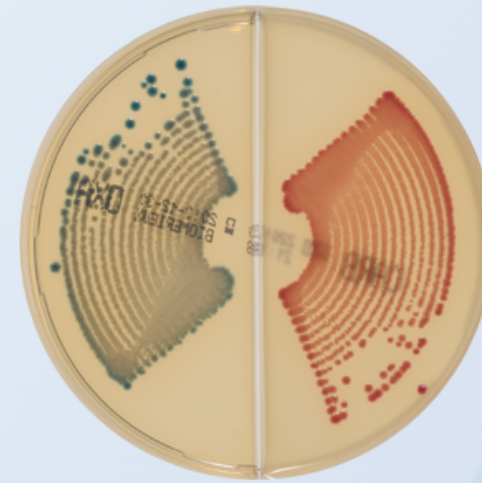
- Mise en culture
  - Gélose BLSE
  - Gélose MAC Conkey + disque TEM





# Milieux chromogènes sélectifs

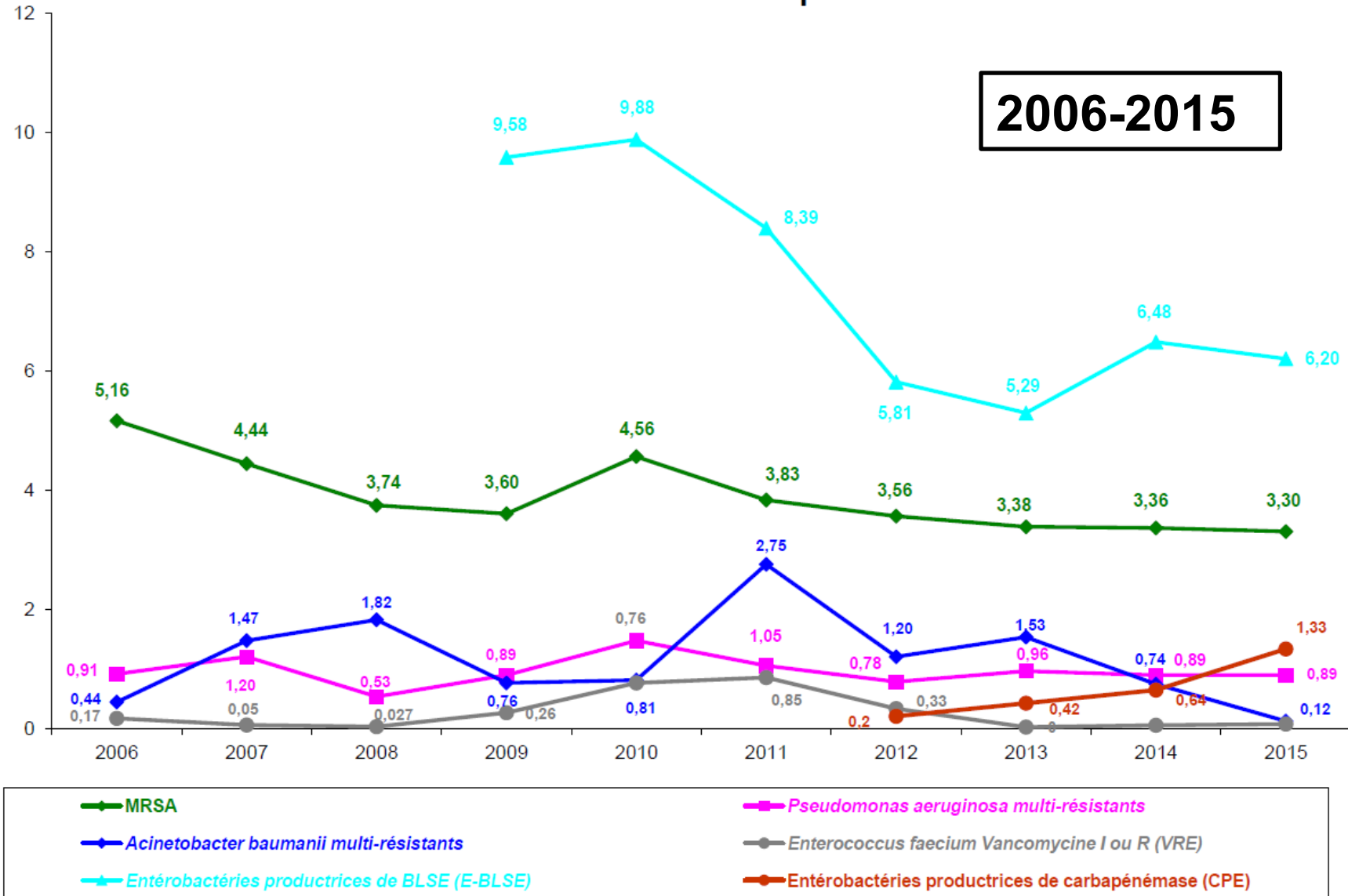
- Chrom ID CARBA/  
OXA-48 (BioMérieux)
- Brilliance CRE  
(OXOID)
- ...



# Epidémiologie au CHU de Liège

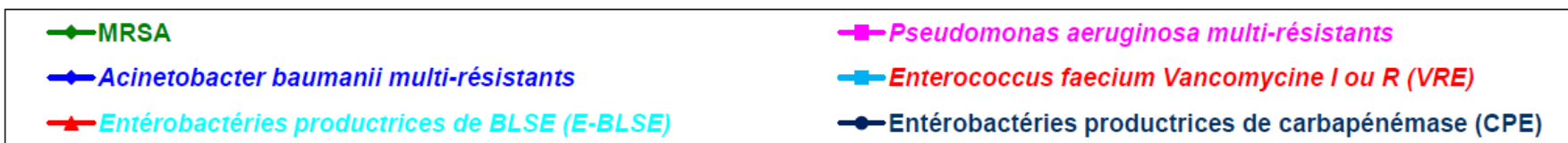
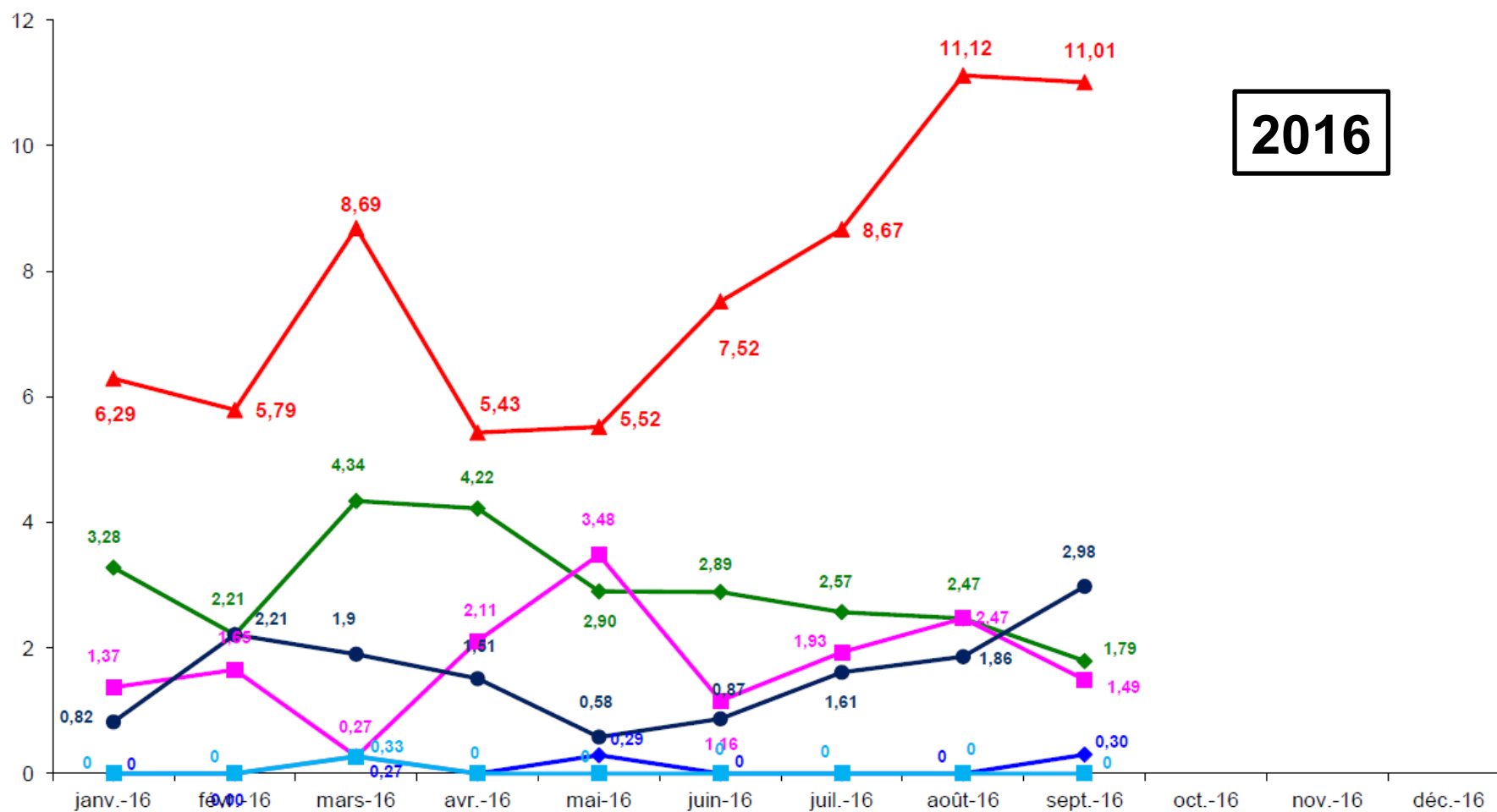
## Bactéries multi-résistantes

## Evolution de l'incidence des principaux agents infectieux d'origine nosocomiale probable nécessitant l'application de précautions additionnelles: nombre de nouveaux cas pour 1000 admissions



## Evolution de l'incidence des principaux agents infectieux d'origine nosocomiale probable nécessitant l'application de précautions additionnelles: nombre de nouveaux cas pour 1000 admissions

2016

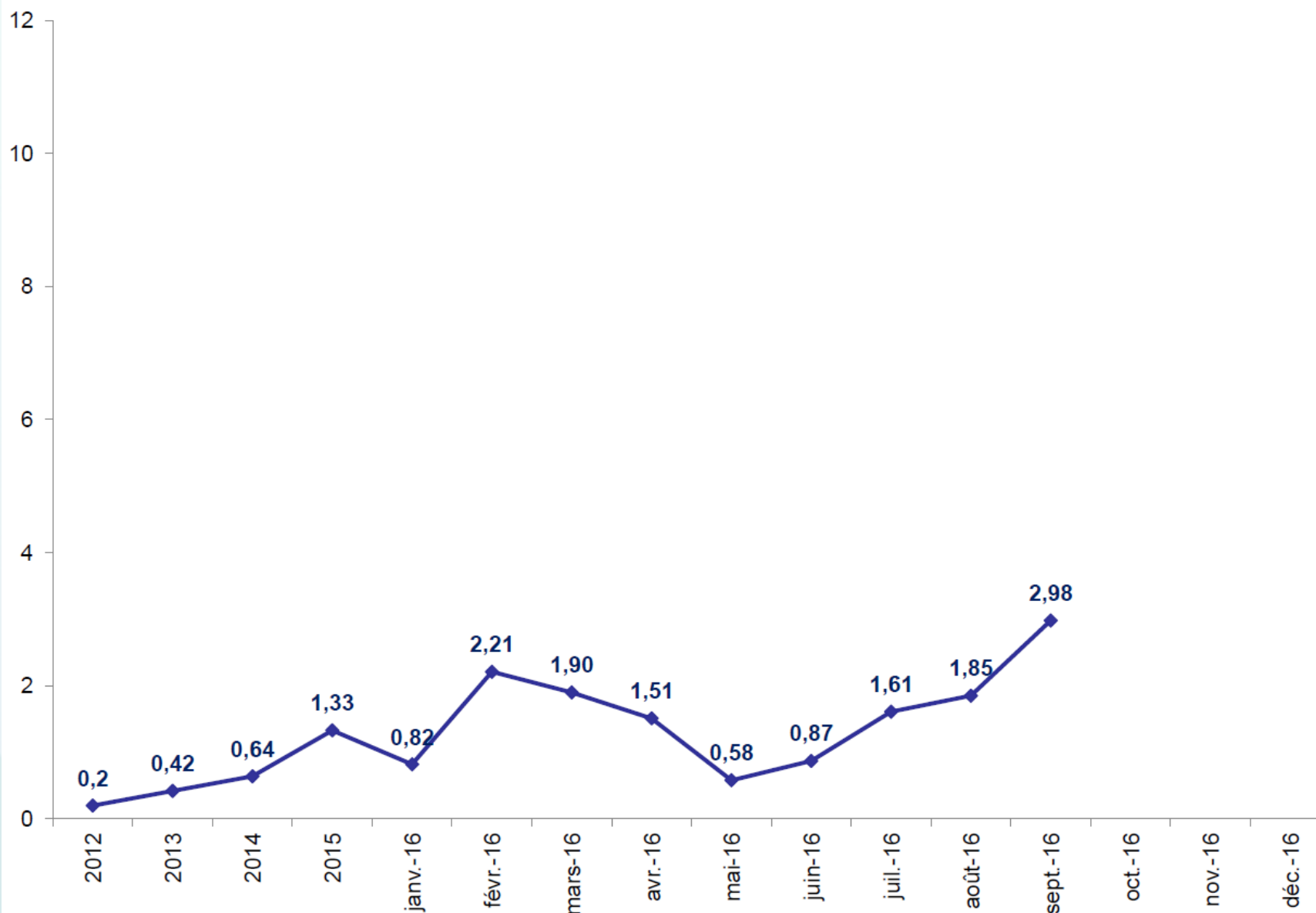


# Epidémiologie au CHU de Liège

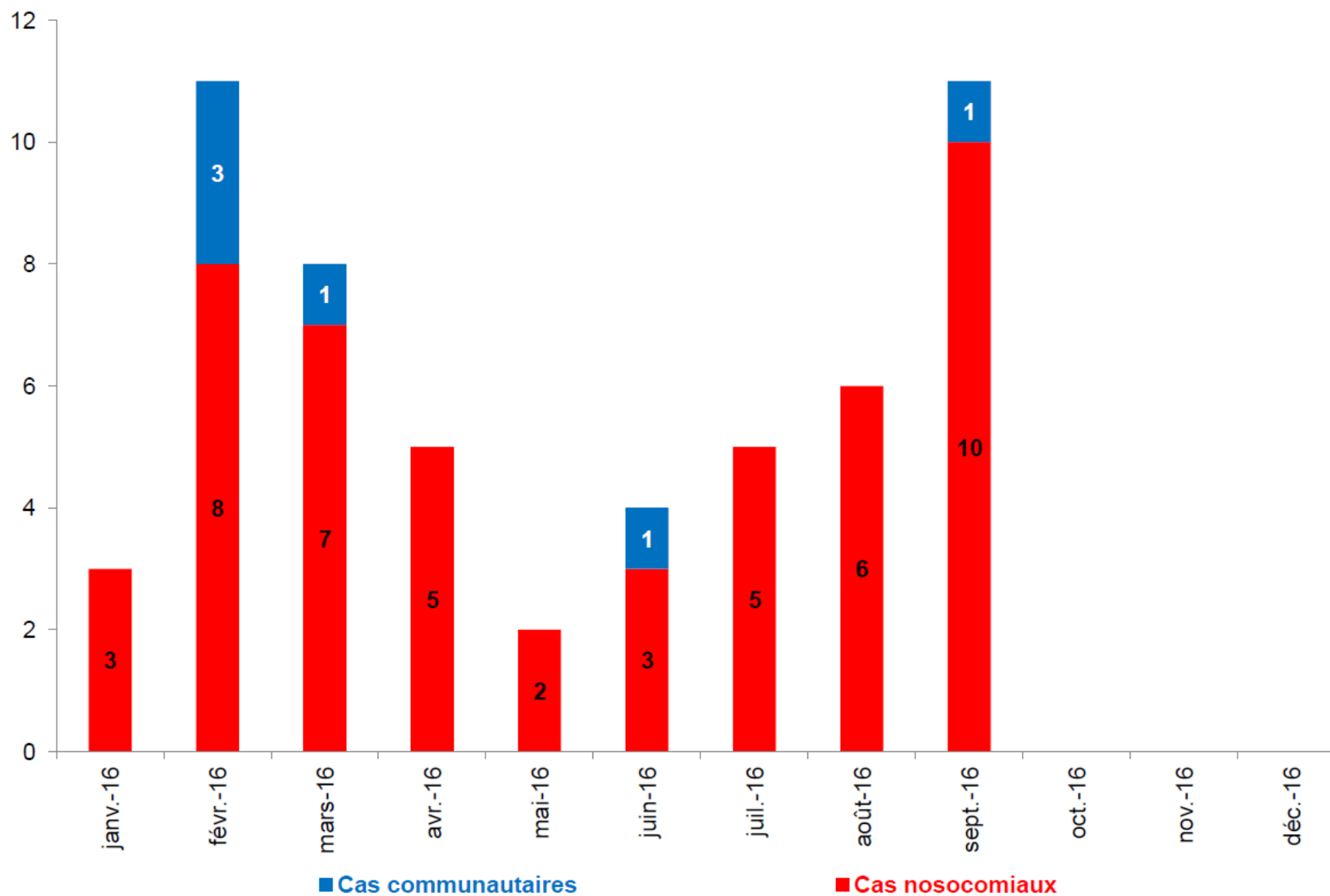
CPE



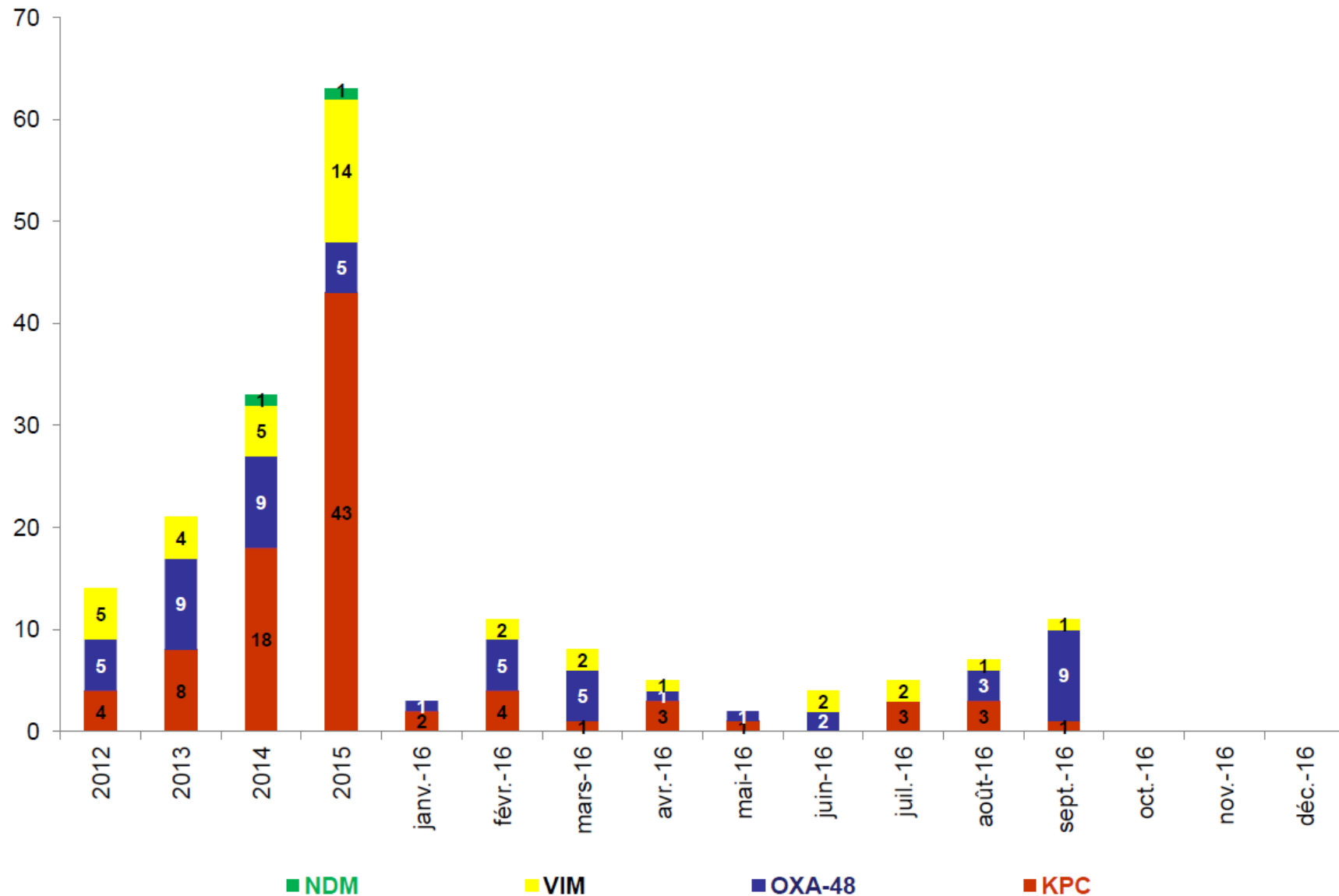
## Evolution de l'incidence des "acquisitions intra-hospitalières" de CPE au CHU de Liège: nombre de nouveaux cas pour 1000 admissions



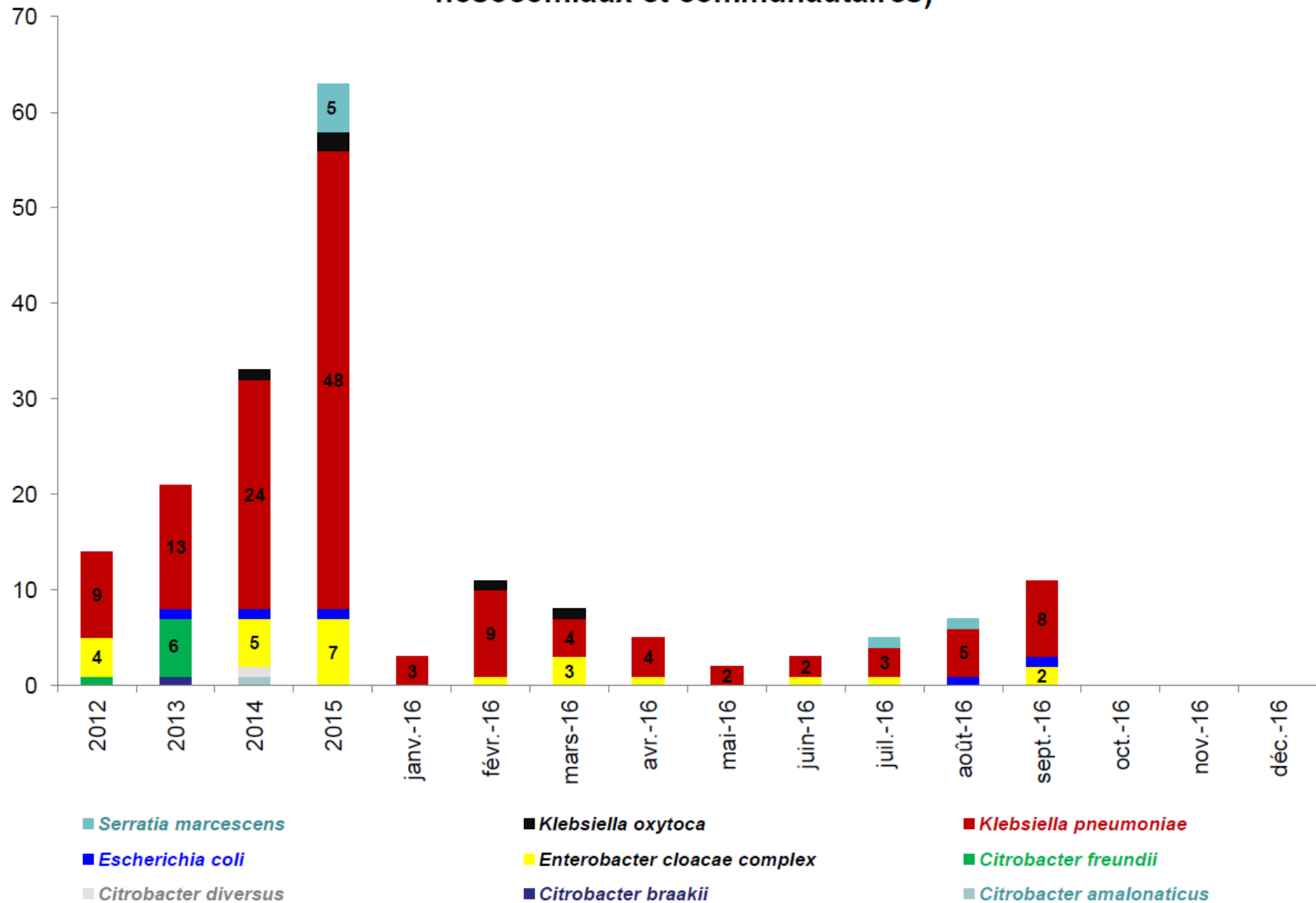
## Evolution des cas communautaires et d'acquisition nosocomiale de CPE au CHU de Liège: répartition par mois



## Répartition par type de CPE (cas nosocomiaux et communautaires)



## Répartition par type d'entérobactéries productrices de CPE (cas nosocomiaux et communautaires)



# Impact clinique des CPE



## Cas clinique

- Monsieur x, 64 ans
- Greffé rénal le 2/12/2015
- Dépistage BLSE/CPE sur frottis rectal négatif le 4/12/2015
- Contrôles urinaires négatifs (dernier le 26/1/2016)
  
- Admis le 27/01/2016 pour altération de la fonction rénale + cure d'éventration
- Fièvre le 31/1: HC prélevées
- Traitement instauré par **céfuroxime**

## Cas clinique

- Hémodcultures et urines positives le 1/2/2016:
  - *K.pneumoniae* KPC!!
- Instauration traitement par **colistine HD** (12000 000 en 1x puis 5 500 000 à 7 500 000 en 2 à 3x/j) + **tigécycline HD** 100mg 2x/j

	1. klepne	
Ampicilline	>= 32	R
Témocilline	>= 32	R
Amoxicilline/Ac.clav.	>= 32	R
Pipéracilline/Tazob.	>= 128	R
Céfuroxime-axétil	>= 64	R
Céfuroxime-sodium	>= 64	R
Céfotaxime	>= 64	R
Ceftazidime	>= 64	R
Céfépime	>= 64	R
Aztréonam	>= 64	R
Imipénème	>= 32	R
Méropénème	>= 32	R
Amikacine	>= 64	R
Gentamicine	>= 16	R
Ciprofloxacine	>= 4	R
Tigécycline	1	S
Colistine	0.5	S
Fosfomycine	>= 256	R
Triméthoprime/sulfa.	>= 320	R
Chloramphénicol		R

## Cas clinique

- Bonne évolution clinique, apyrétique, CRP diminue
- ABthérapie stoppée le 17/2/2016
- 18/2/2016: broncho-inhalation
- Foyer basal gauche débutant
- **Méropénème** 1g/24h +2g postdialyse

## Cas clinique

- Expectoration et HC du 18/2:
  - *K.pneumoniae*
- Reprise **colistine** 12 millions d'UI en dose de charge puis
  - 2,25 Millions d'U/jours les jours sans dialyse
  - 3 Millions d'U/jour les jours d'hémodialyse, à donner après la séance
  - + poursuite **méropénème**

## Cas clinique

Antibiogramme sur  
l'expectoration:  
*K.pneumoniae* KPC

→ Shift vers **Tigécycline**  
100mg/12h

	1. klepne	
Ampicilline	>= 32	R
Témocilline	>= 32	R
Amoxicilline/Ac.clav.	>= 32	R
Pipéracilline/Tazob.	>= 128	R
Céfuroxime-axétil	>= 64	R
Céfuroxime-sodium	>= 64	R
Céfotaxime	>= 64	R
Ceftazidime	>= 64	R
Céfépime	>= 64	R
Méropénème	>= 16	R
Amikacine	>= 64	R
Gentamicine	>= 16	R
Ciprofloxacine	>= 4	R
<b>Tigécycline</b>	1.5	I
<b>Colistine</b>	128	R
Fosfomycine	>= 256	R
Triméthoprim/sulfa.	>= 320	R



## Cas clinique

- Persistance des HC positives
  - 3/3/2016: abdomen aigu : cholécystite lithiasique et pancréatite
- Sensibilité au **ceftazidime-avibactam** testée au CNR par microdilution: CMI=4 (sensible)
- Impossible de se procurer le ceftazidime-avibactam en Belgique

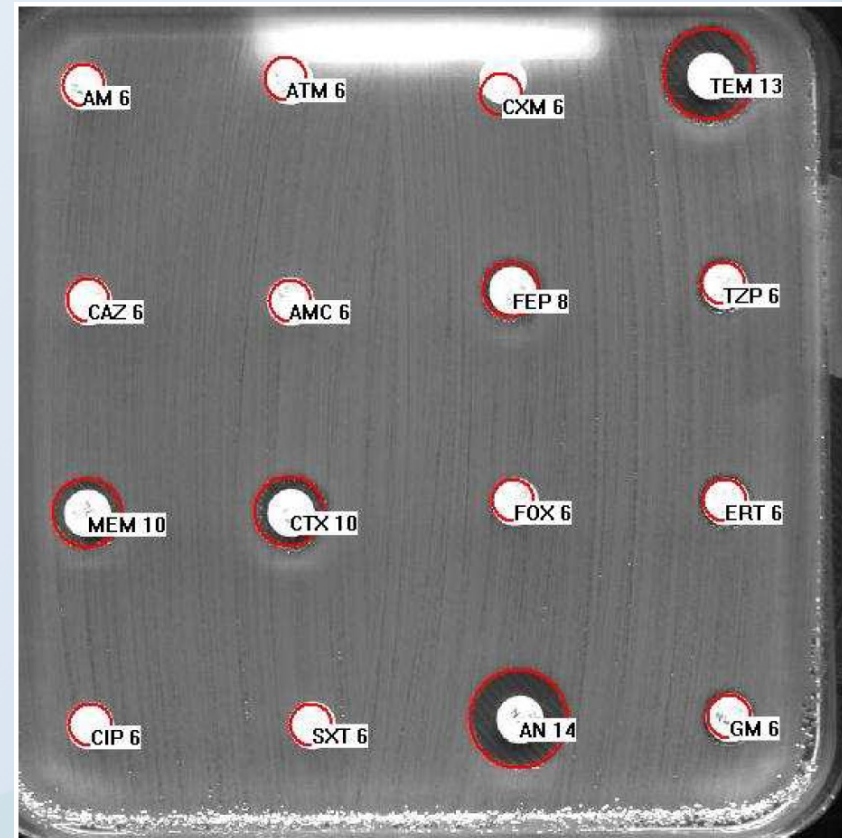
## Cas clinique

→ **ceftazidime** 2g en 30 min puis 6g/24h en perf continue + **amoxicilline-ac.clav.** 1g 3-4X/j

Décès du patient le 7/3/2016

## Traitement

- Résistance aux carbapénèmes + multi-résistance associée



## Traitement

- Bi-thérapie > Mono-thérapie

### Treatment Outcome of Bacteremia due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination of Antimicrobial Agents

Antimicrobial therapy after culture results and mortality in 17 patients who received combination therapy vs 19 patients who received monotherapy

Definite treatment	n	Mortality n (%)
<b>Combination therapy</b>	15	<b>2 (13.3)</b>
Colistin/polymyxin B combined with		
Carbapenem	5	1 (20)
Tigecycline	1	0
Tifecycline combined with		
Carbapenem	3	0
Aminoglycoside	2	0
Other combinations	4	1 (25)
<b>Monotherapy</b>	19	<b>11 (57.8)</b>
Colistin/polymyxin B	7	4 (80)
Tigecycline	5	4 (80)
Carbapenem	4	2 (50)
Other	3	1 (100)

Qureshi JA, et al. AAC, 17 January 2012

Problématique des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénémases Y. Glupczynski – CNR BGN multi-R -2012

# Traitement des infections à CPE

- Traitement combiné (PAS mono-thérapie)
- Perfusion continue ou prolongée + monitoring thérapeutique
- CMI méropénème
  - $\leq 8-16$  mg/L
    - Méro + colistine ou tigécycline ou aminoglycoside
  - $> 8-16$  mg/L
    - Bi- ou tri-thérapie
      - Colistine +/- tigécycline +/- aminoglycoside +/- fosfomycine



# Impact clinique

## Mortalité

- Facteurs de risque de mortalité chez les patients infectés avec une CPE
  - Sujet âgé
  - Sévérité des maladies sous-jacentes
  - Cancer
  - Ventilation mécanique
  - Greffe d'organes solides
  - Sepsis sévère et/ou choc septique
  - Résistance aux carbapénèmes
  - Antibiothérapie inappropriée
  - Courte durée d'antibiothérapie appropriées (<72h)
  - Absence d'éradication microbiologique à 7 jours

*Akova et al., CMI 2012*

Taux de mortalité au CHU (2016) chez patients infectés/colonisés par 1 CPE:  
24 patients sur 68 (35%)

## Augmentation des coûts:

### – Diagnostic de laboratoire

- Jusqu'à 45 euros de coûts réactifs + technicien par dépistage/prélèvement clinique positif!

### – Traitement antibiotique

- Bi-thérapie VS monothérapie
- AB coûteux
- Indisponibilité des nouveaux AB (ceftazidime-avibactam)
- Monitoring thérapeutique

## Augmentation des coûts:


- Prolongation de durée d'hospitalisation
- Isolement des patients porteurs

**CHU de Liège**

Pour le personnel :


**PRECAUTIONS CONTACT**

Avant contact physique avec le patient ou avec son environnement proche




**Rappel :**

- Avant d'entrer dans la chambre
- A la sortie de la chambre (après élimination de la surblouse et des gants)



**CHU de Liège**

Pour le personnel :



**Précautions CONTACT**

Chambre	<input checked="" type="checkbox"/> Commune, maintenir une distance de 1 m entre les patients <input checked="" type="checkbox"/> Individuelle si patient désorienté ou non collaborant
Porte de la chambre	<input checked="" type="checkbox"/> Ouverte
Affiche	<input checked="" type="checkbox"/> Sur la porte de la chambre <input checked="" type="checkbox"/> Sur le lit du patient
Tablier de protection	<input checked="" type="checkbox"/> Si contact physique avec le patient ou son environnement : surblouse à manches longues (référence SCA: L4370)
Gants non stériles	<input checked="" type="checkbox"/> Si contact physique avec le patient ou son environnement <input checked="" type="checkbox"/> Changement de gants et désinfection des mains entre un « soin sale » et un « soin propre » <input checked="" type="checkbox"/> Attention aux interruptions de soins (pour répondre au téléphone,...) : retrait des gants suivi d'une désinfection des mains
Hygiène des mains	<input checked="" type="checkbox"/> Friction avec une solution hydro-alcoolique avant d'entrer dans la chambre <input checked="" type="checkbox"/> Friction avec une solution hydro-alcoolique au retrait des gants et du tablier de protection <input checked="" type="checkbox"/> Friction avec une solution hydro-alcoolique à la sortie de la chambre
Matériel	<input checked="" type="checkbox"/> Chariot « précautions additionnelles » devant la chambre <input checked="" type="checkbox"/> Matériel si possible dédié au patient <input checked="" type="checkbox"/> Entretien classique du petit matériel
Vaisselle	<input checked="" type="checkbox"/> Suit le filière classique
Linge	<input checked="" type="checkbox"/> Suit la filière classique
Déchets	<input checked="" type="checkbox"/> Élimination en fût jaune (B2) se trouvant soit dans la chambre soit dans l'unité sale
Visiteurs	<input checked="" type="checkbox"/> Hygiène des mains à la sortie de la chambre
Transport	<input checked="" type="checkbox"/> Avertir le service qui reçoit le patient <input checked="" type="checkbox"/> Hygiène des mains du patient à la sortie de la chambre
Nettoyage	<input checked="" type="checkbox"/> Entretien journalier classique <input checked="" type="checkbox"/> Désinfection à la sortie du patient ou à la levée des précautions de contact

**RAPPEL :**  
**POUR TOUS LES PATIENTS :**  
**APPLICATION DES PRECAUTIONS GENERALES**

Hygiène des mains	<b>Sur « mains propres » :</b> Désinfection avec une solution hydro-alcoolique  <b>Sur « mains souillées » :</b> Désinfection hygiénique des mains (lavage avec un savon doux suivi d'une désinfection à la solution hydro-alcoolique)
Port de gants	<b>Avant tout contact avec des :</b> - liquides biologiques (prise de sang, gluco-test, placement et retrait d'un cathéter,...) - muqueuses - plaies
Port de masque, surblouse en plastique sans manche (référence SCA: L4300) et lunettes de protection	Avant toute activité présentant un risque de projection de liquides biologiques

Mise à jour juin 2011

## Impact clinique

- Porteur un jour = porteur toujours
  - Impact sur l'hospitalisation du patient
    - Isolement
    - Précautions additionnelles
    - Coûts additionnels
  - Impact sur les hospitalisations futures
    - Tentative de greffe de selles pour éradiquer le portage
    - Décolonisation du tube digestif par mixture d'AB: étude en cours au CHU Liège