



## Résultats du contrôle de qualité BMR 2010

### Information sur les carbapénémases

### CCLIN Sud Ouest Résultats, juin 2011

Pr N. MARTY, E. SOUSA, C. DUMARTIN

## Contrôle qualité BMR

2010

### Objectif :

- évaluer la détermination de la résistance aux antibiotiques en corrélation avec la surveillance CCLIN SO des BMR
- formation continue en matière de BMR

### Méthode :

- 3 souches lyophilisées (Elitech) choisies et fournies par N. Marty (CHU de Toulouse), identification donnée
- technique antibiogramme utilisée : milieu solide ou liquide
- lecture brute (diamètre ou CMI) et lecture interprétative
- phénotype détecté pour les bêta-lactamines, commentaires

## Résultats attendus

2010

### 1<sup>ère</sup> souche : *Staphylococcus aureus*

Résultat de l'antibiogramme : lecture interprétative biologiste

Antibiotiques testés	Résultat attendu S, I ou R
1 – Pénicilline G	R (penicillinase)
2 – Oxacilline ou céfoxitine	R (production PLP2a)
3 – Gentamicine	S
4 – Kanamycine / Amikacine	R
5 – Tobramycine	S
6 – Erythromycine	S
7 – Lincomycine	S
8 – Pristinamycine	S
9 – Ofloxacin ou Lévofloxacin	S
10 – Acide fusidique	R
11 – Tétracycline	R
12 – Triméthoprime-sulfaméthoxazole	S
13 – Vancomycine	S
14 – Teicoplanine	S

} suspicion PVL

## Résultats attendus

2010

### 2<sup>ème</sup> souche : *Escherichia coli*

Résultat de l'antibiogramme : lecture interprétative biologiste

Antibiotiques testés	Résultat attendu S, I ou R
1 – Ampicilline ou Amoxicilline	R
2 – Amoxicilline + Acide clavulanique	R
3 – Ticarcilline	R
4 – Pipéracilline-tazobactam	R ou I
5 – Céfaloine	R
6 – Céfoxitine	R
7 – Céfotaxime	I
8 – Ceftazidime	I (céphalosporinase AmpC)
9 – Imipénème	S
10 – Ertapénème	S
11 – Gentamicine	S
12 – Amikacine	S
13 – Acide nalidixique	S
14 – Norfloxacin	S
15 – Ciprofloxacin	S
16 – Triméthoprime-sulfaméthoxazole	S

# Résultats attendus

2010

## 3<sup>ème</sup> souche : *Klebsiella pneumoniae*

Résultat de l'antibiogramme : lecture interprétative biologiste

Antibiotiques testés	Résultat attendu S, I ou R
1 – Ampicilline ou Amoxicilline	R
2 – Amoxicilline + Acide clavulanique	R
3 – Ticarcilline	R
4 – Pipéracilline-tazobactam	R
5 – Céfaloine	R
6 – Céfoxitine	R
7 – Céfotaxime	R
8 – Ceftazidime	R
9 – Imipénème	R
10 – Ertapénème	R
11 – Gentamicine	I ou S
12 – Amikacine	R
13 – Acide nalidixique	R
14 – Norfloxacine	R
15 – Ciprofloxacine	R
16 – Triméthoprim-sulfaméthoxazole	R

} carbapénémase



# Contrôle de qualité analyse des résultats

2010

- 88 laboratoires de 116 établissements
- 1<sup>ère</sup> souche : *Staphylococcus aureus*
  - résistance Pénic : 100 %
  - résistance à la méticilline : 99 % détectée (1 labo ne la détecte pas !) (95 % commentaire PLP2a)
  - aminosides : Genta<sup>S</sup> 100 %, Kana<sup>R</sup> 98 %, Tobra<sup>S</sup> 94 %
  - macrolides : tous S 100 %
  - Fquinolones S 99 %
  - Ac fusidique R ou I : 98%, tetracyclines R : 89 % (28% évoquent PVL)
  - STX, Vanco et Teico S : 100 %



# Contrôle de qualité analyse des résultats

2010

- 87 laboratoires
- 2<sup>ème</sup> souche : *Escherichia coli* (commentaires : 93 % céphalosporinase)
  - résistance Amox, AMC : 100 %
  - résistance à la ticarcilline : 92 %
  - résistance (R ou I) à Piper-Tazo : 79 %
  - Céphalosporines : R céfalotine 100 %, R à cefoxitine : 93 %, Cefotaxime I 66% (S 23 %), Ceftazidime I 80 % (S 15 %)
  - IMP<sup>S</sup>, ERT<sup>S</sup> 100 %
  - aminosides S : 100 %
  - Ac nalidixique S : 99%, norflo S et cipro S : 100 %
  - STX S : 100 %



# Contrôle de qualité analyse des résultats

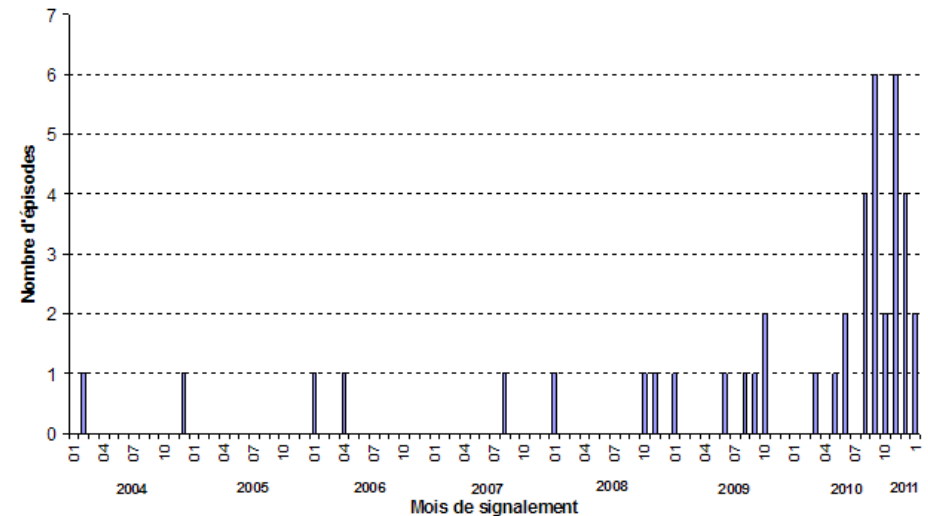
2010

- 87 laboratoires
- 3<sup>ème</sup> souche : *Klebsiella pneumoniae* (commentaires : 66 % carbapénémase)
  - résistance Amox : 100 %
  - résistance AMC : 99 %
  - résistance à la ticarcilline : 100 %
  - résistance à Piper-Tazo : 99 %
  - Céphalosporines : R céfalotine 99 %, R à cefoxitine : 88 %, R à cefotaxime 91%, R à ceftazidime 93 %
  - résistance à imipénème : 38 % ( I : 41 % et S 21 %), résistance à ertapénème : 92 % mais 44 % non testé
  - aminosides : genta I ou S 97 %, amikacine R 99 %
  - Ac nalidixique R : 99%, norflo R et cipro R : 99 %, STX R : 99 %
  - STX S : 100 %

# BMR émergentes chez Entérobactéries

- Deux problèmes actuellement :
  - *E. coli* BLSE (communautaire/nosocomial)
    - *E. coli* : 1<sup>ère</sup> pathogène responsable infection urinaire responsable de diarrhée
    - 1<sup>er</sup> responsable infections nosocomiales/communautaires
  - Carbapénémases
    - Difficiles à détecter
    - Associées à de nbx autres mécanismes de résistance
    - Pb de prise en charge thérapeutique

Figure 1. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre 2004 et 2011, bilan du 7 janvier 2011 (N=42)



Les bactéries en cause sont rapportées dans le tableau suivant :

Bactérie	Nombres d'épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28*
<i>Escherichia coli</i>	8*
<i>Enterobacter cloacae</i>	4*
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2*
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<b>Total</b>	<b>42</b>

\* Deux bactéries associées dans trois épisodes.

La répartition par mécanisme de résistance est rapportée dans le tableau suivant :

Mécanisme de résistance	Nombres d'épisodes
<b>OXA-48</b>	<b>16</b>
<b>KPC</b>	<b>15</b>
VIM	6*
NDM-1	5
IMP	1*
<b>Total</b>	<b>42</b>

\* Deux mécanismes de résistance identifiés pour un même épisode.

## Cas importés de l'étranger

Un lien avec un séjour en pays étranger a été retrouvé pour 33 (79 %) des 42 épisodes.

Les pays cités sont rapportés dans le tableau suivant :

Pays cité	Nombres d'épisodes
<b>Grèce</b>	<b>12</b>
Maroc	5
Italie	4
Inde	4
Algérie	3
Turquie	2
Etats-Unis	1
Egypte	1
Irak	1
<b>Total</b>	<b>33</b>

## Répartition géographique

Ces épisodes ont été signalés dans les interrégions suivantes :

Interrégions	Nombres d'épisodes
<b>Paris – Nord</b>	<b>32</b>
Sud – Est	6
Est	2
Ouest	1
Sud – Ouest	1
<b>Total</b>	<b>42</b>

## Signalement

Les épisodes ont été rapportés à l'**InVS** par le biais du signalement des **infections nosocomiales** pour 39 d'entre eux (**93%**).

Les trois épisodes supplémentaires ont été rapportés directement par les laboratoires ayant caractérisé le mécanisme de résistance.

Les épisodes signalés correspondent très majoritairement à des **cas sporadiques importés de l'étranger** dans un contexte de transfert direct d'hôpital à hôpital suite à un rapatriement sanitaire ou d'antécédent d'hospitalisation à l'étranger.

Un épisode a pu faire l'objet de plusieurs signalements.

**Au total, 55 signalements ont concerné ces épisodes.**

**1<sup>er</sup> axe de la prévention :**

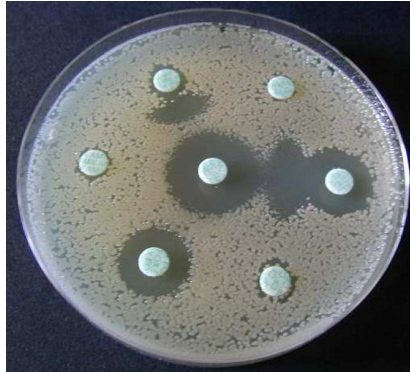
**veille épidémiologique**

**Surveillance des souches**

**responsables d'infections**

# L'antibiogramme

- **Analyse de l'antibiogramme**
  - Savoir détecter les principaux mécanismes de résistance
  - Mais : niveau d'expression très variable !!!



	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénèm	Ertapénème
KPC	0,5 à > 64	1 à 64	0,5 à > 64
MBL	0,5 à > 64	0,25 à > 64	0,5 à > 32
OXA48	1 à > 64	0,5 à 64	4 à > 64

Nordmann et al., Arch Ped, 2010

## 2<sup>ème</sup> axe de la prévention : dépistage et procédures d'hygiène

Approche multidisciplinaire

Rôle central laboratoire de

Bactériologie

## Objectifs

- Prévenir ou circonscrire les épidémies
- Détecter tous les porteurs
  - Sensibilité > Spécificité
  - Délai minimal de signalement
  - Mesures d'isolement adéquates
- En systématique
  - Patients transférés de zones d'endémie (**carbapénémases**)
  - Patients en contact avec des patients infectés/colonisés (**ERG**)
- Ou chez certains patients « à risque »
  - Réanimations, hématologie... (**SARM, EBLSE**)

## Recommandations

- **HSCP Février 2010**

Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour **prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE** et lutter contre leur dissémination

- **HCSP Mai 2010**

Recommandations relatives au **dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques** importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion

- EBLSE, EPC, ABRI, ERG, PPR

- **HCSP Novembre 2010**

**Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France** par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger

– **Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**

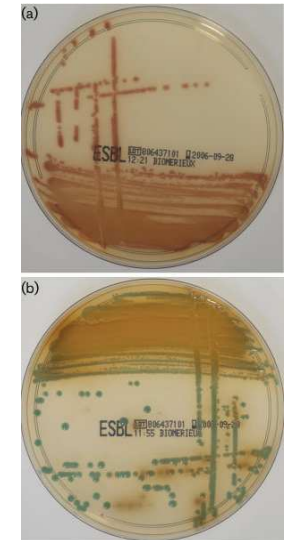
— Circulaire n° DGS/RI/DGOS/PF/2010/413, 6 décembre 2010

# Dépistage : principes

- Quel prélèvement ?
  - Écouvillonnage rectal : meilleur prélèvement BLSE/EPC
- Quelle technique ?
  - Milieux chromogènes sélectifs ?
  - **Meilleur marqueur : Ertapénème** ? Imipénème ? Méropénème ?
  - Techniques moléculaires ?
- Quel délai ?
  - Le plus rapidement possible (24 h)

# Milieux chromogènes

- **ChromID BLSE (bioMérieux)**
  - Détection souches résistantes aux C3G
  - Milieu le plus adapté
  - Attention souches OXA-48 non détectées !!!
- **CHROMagar KPC (Chromagar)**
  - Bonne détection des KPCs
  - A réserver aux épidémies (qd souche identifiée)



Carrer et al., JCM, 2010

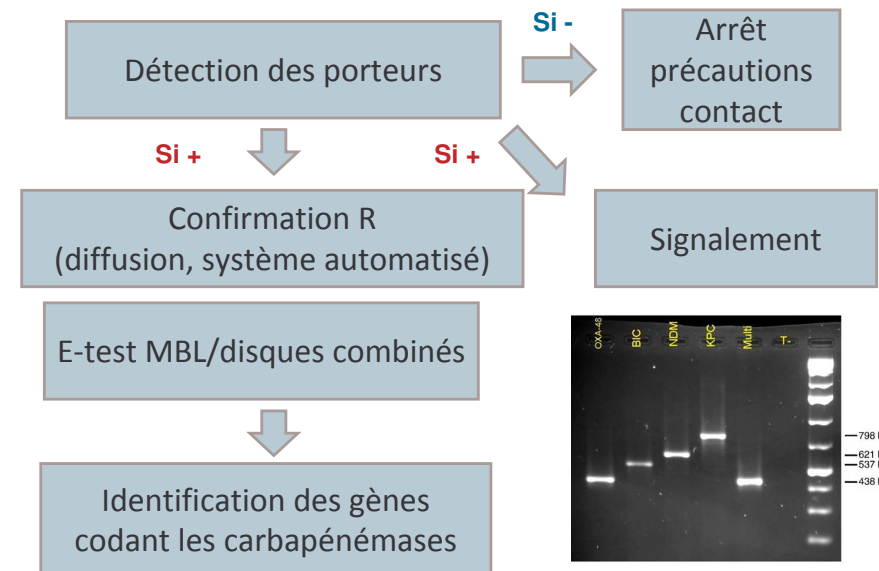


**E test IMP = 8 mg/l**

**E test ERT > 32 mg/l**

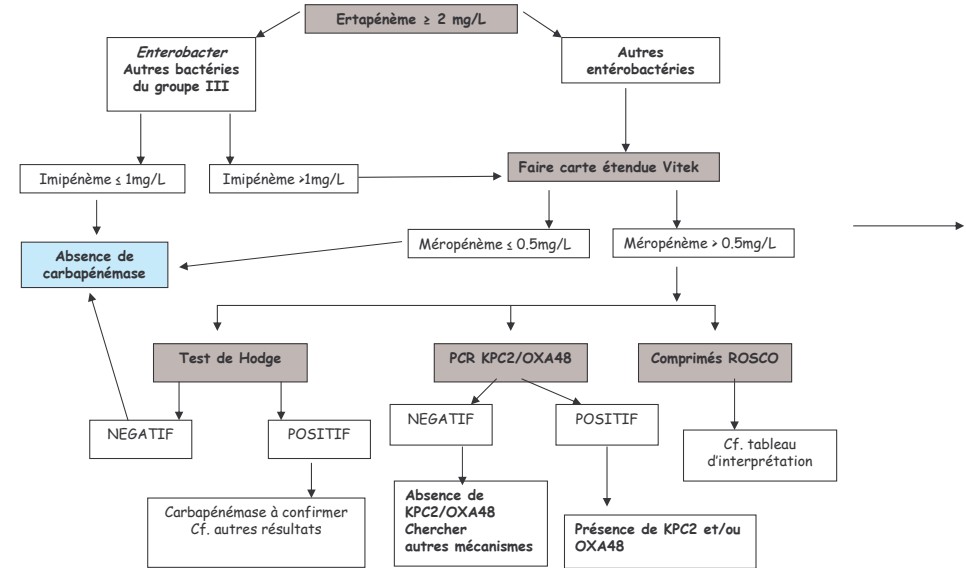
**Mécanisme ?  
Souche de R exceptionnelle à déclarer au CLIN  
Décret 2001**

# Confirmation moléculaire



Poirel et al., Diagn Microb Infect Dis, 2011 ; Nordmann et al., JCM, 2011

Détection Entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) fiche pratique CHU Toulouse



Différents cas de croissance/inhibition :

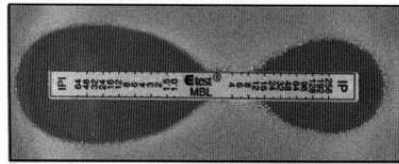


Figure 4. Cas typique d'une MBL positive, CMI IP/IPI = 16/<1 => 16



Figure 5. Zone fantôme entre IP/IPI, présence de MBL.

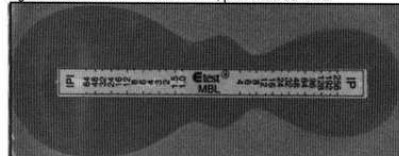


Figure 6 : Déformation de l'ellipse d'inhibition de l'IP ou l'IPI, présence de MBL.

E test MBL  
Metallo  
β-lactamase

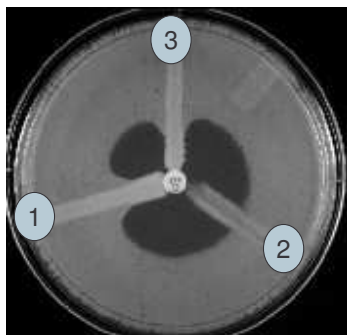
Test +  
IP/IPI >ou= 8  
ou zone fantôme ou  
déformation ellipse

Détection Entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) fiche pratique CHU Toulouse (suite)

Tableau d'interprétation des comprimés ROSCO

Mécanisme	Différence de diamètre	MR+BO Ac boronique	MR+DP Ac dipicolinique	MR+CX cloxacilline
AmpC + perte porines	Méropénème 10 µg	≥ 5 mm	< 3 mm	≥ 5 mm
KPC	Méropénème 10 µg	≥ 5 mm	< 3 mm	< 3 mm
MBL	Méropénème 10 µg	< 3 mm	≥ 5 mm	< 3 mm

Test de Hodge modifié



Souche révélatrice: *Escherichia coli* ATCC 25922

- 1: *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 (témoin positif)
- 2: *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706 (témoin négatif)
- 3: Souche testée

## **CARBAPENEMASES... le danger**

Profil de sensibilité des souches étudiées au CDC :

Résistance aux  $\beta$ -lactamines (toutes), aux quinolones, aux aminosides, au chloramphenicol, cotrimoxazole, colistine.

**Seul antibiotique actif: Tigecycline!**