

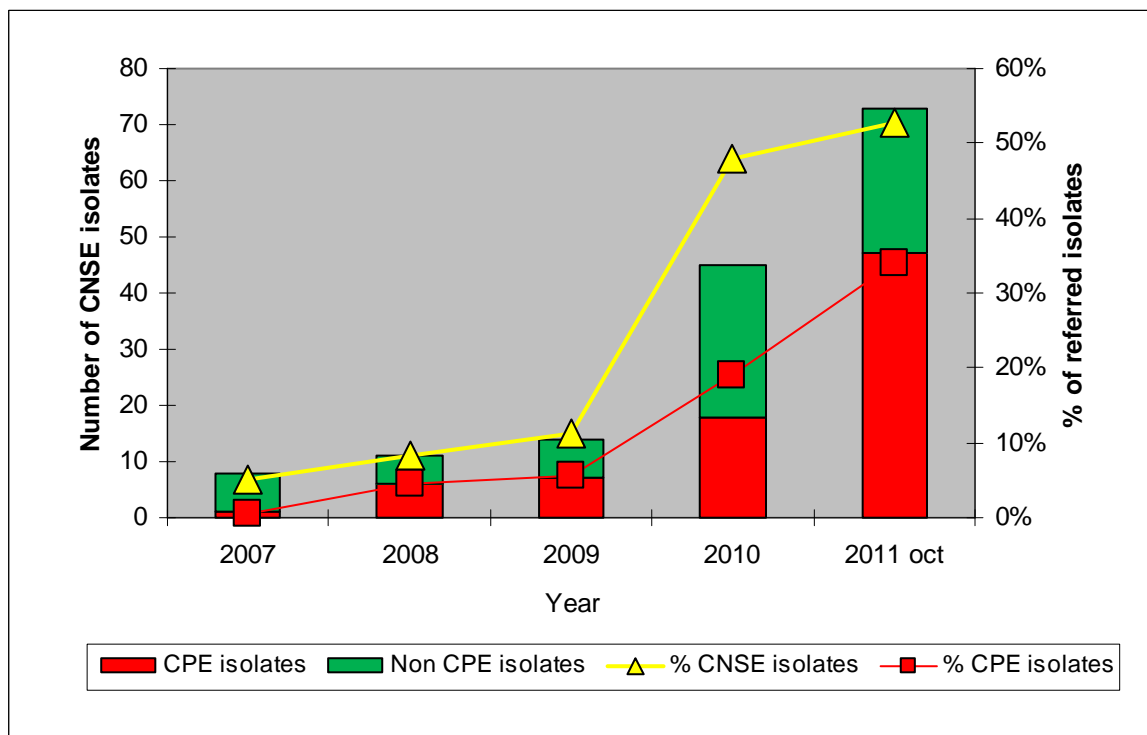
## Emergence rapide d'entérobactéries multi-résistantes, productrices de carbapénémases (CPE) en Belgique

**Rédacteurs:** Y. Glupczynski, O. Denis, M. Gérard, B. Gordts, H. Jansens, D. Pierard, A. Simon, B. Catry, M. Costers, B. Jans

### Introduction

Depuis le signalement dans les hôpitaux Belges des premiers cas de *Klebsiella pneumoniae* multi-résistant (MR), productrice de carbapénémase de type VIM-1, importés de Grèce (septembre 2008) et d'*Escherichia coli* multi-résistant, producteur d'une carbapénémase de type New Delhi Métallo- $\beta$ -Lactamase (NDM-1) importés du Pakistan et de plusieurs pays des Balkans (juin 2010), le laboratoire de référence nationale a recensé au cours des 10 premiers mois de 2011 un nombre croissant d'entérobactéries non-sensibles aux carbapénèmes ainsi qu'un nombre accru de souches productrices de carbapénémases (Figure 1).

**Figure 1.** Evolution du nombre et de la proportion d'entérobactéries non-sensibles aux carbapénèmes incluant les souches productrices de carbapénémases, Centre national de référence, Belgique, (souches référées par les laboratoires sur une base volontaire pour la période janvier 2007– octobre 2011).



CNSE: Enterobacteriaceae non-sensibles aux carbapénèmes, CPE: Enterobacteriaceae, productrices de carbapénémases

## 1 – La résistance aux carbapénèmes

### 1.1. Problème lié à la résistance aux carbapénèmes

Les carbapénèmes (imipénème, méropénème, doripénème) constituent actuellement la classe d'antibiotiques à large spectre de dernier recours vis-à-vis des bactéries à gram négatif multi-résistantes, en particulier celles qui produisent des Beta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE) et des céphalosporinases (AmpC). Ces antibiotiques ont une importance capitale dans le traitement des infections associées aux soins à germes multi-résistants.

L'émergence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, suite à l'acquisition de gènes de résistance codant pour des carbapénémases, est un phénomène inquiétant car de plus en plus fréquemment rencontré dans le monde entier au cours des dernières années. La diversité des carbapénémases, leur association fréquente avec d'autres mécanismes de résistances vis-à-vis de multiples classes d'antibiotiques (beta-lactamines, aminoglycosides, quinolones, cotrimoxazole...), la mobilité des supports génétiques sur lesquelles elles sont localisées, expliquent leur diffusion rapide dans diverses espèces bactériennes tant à l'hôpital que dans la communauté. Le nombre rapidement croissant d'infections causées par des Entérobactéries multi-résistantes et productrices de carbapénémases (**CPE, Carbapénémase Producing Enterobacteriaceae**) est préoccupant et constitue un risque majeur pour la Santé Publique à cause des impasses thérapeutiques qu'elles engendrent (seul un nombre très limité de molécules antibiotiques restent encore actives sur ces bactéries; p.ex. la tigécycline et la colistine).

### 1.2. Voies de transmission et facteurs de risque

La transmission des CPE est essentiellement manuportée et concerne actuellement surtout des services à haut risque (Soins intensifs, de transplantation d'organes, ...). Les facteurs de risque restent encore mal connus mais incluent la présence de pathologies lourdes telle la transplantation d'organe, les antibiothérapies prolongées, notamment (mais pas exclusivement) par carbapénèmes ainsi que des séjours de longue durée (en particulier dans les services de soins intensifs).

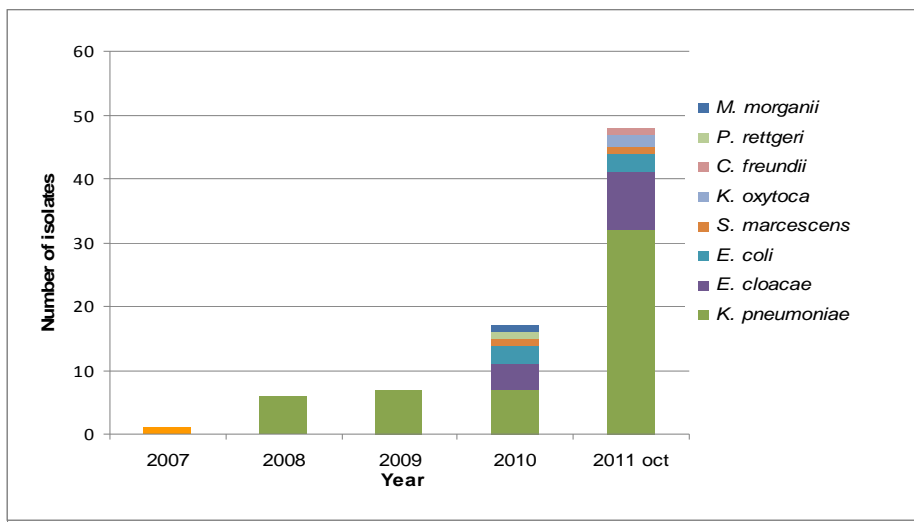
### 1.3. Type de bactéries et type de carbapénémases incriminées

La production de carbapénémases est associée à diverses espèces appartenant à la famille des entérobactéries: *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* (plus rarement *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* et *Morganella morganii*) mais également à d'autres familles (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*).

Les carbapénémases, ainsi que les autres résistances souvent associées à celles-ci, ont un haut potentiel de dissémination car elles sont véhiculées par des éléments génétiques mobiles diversifiés permettant un transfert horizontal dans différents clones d'une même espèce ainsi qu'au sein d'espèces bactériennes variées.

La figure 2 illustre les souches productrices de carbapénémases isolées au cours des 5 dernières années dans les hôpitaux Belges. La production de carbapénémase a été confirmée par le laboratoire de référence qui, en l'absence de tout programme de surveillance systématique organisé, a reçu ses souches sur base d'envoi volontaire. Les souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases détectées en Belgique pendant la période 2007-2009 appartenaient presque exclusivement à l'espèce *Klebsiella pneumoniae*. Depuis 2010, on assiste à une diversification des espèces incriminées (cas sporadiques ou épidémiques) de CPE (*Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*,...)

**Figure 2.** Evolution de la distribution des espèces d'entérobactéries productrices de carbapénémases (CPE), Centre national de référence, Belgique, janvier 2007- octobre 2011.



Les carbapénémases rencontrées appartiennent à trois classes de  $\beta$ -Lactamases: les classes A, B, D de la classification Ambler (basée sur la séquence primaire des acides aminés):

- les carbapénémases de classe A sont sensibles ou partiellement sensibles aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase (p.ex.: acide clavulanique),
- les enzymes de la classe B (Métallo- $\beta$ -Lactamases) utilisent le zinc comme cofacteur d'activité et sont inhibées par l'EDTA et l'acide dipicolinique (DPA) mais elles sont insensibles aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase.
- les carbapénémases de classe D (oxacillinasés) ne sont inhibées ni par l'EDTA ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam.

Les carbapénémases incriminées et les différentes espèces de CPE au niveau desquelles elles sont retrouvées sont reprises dans le Tableau 1. Ces enzymes ont maintenant une distribution mondiale, et le tableau renseigne uniquement les régions du globe où elles sont retrouvées à l'état endémique ou dans les pays où elles ont causé des épidémies majeures.

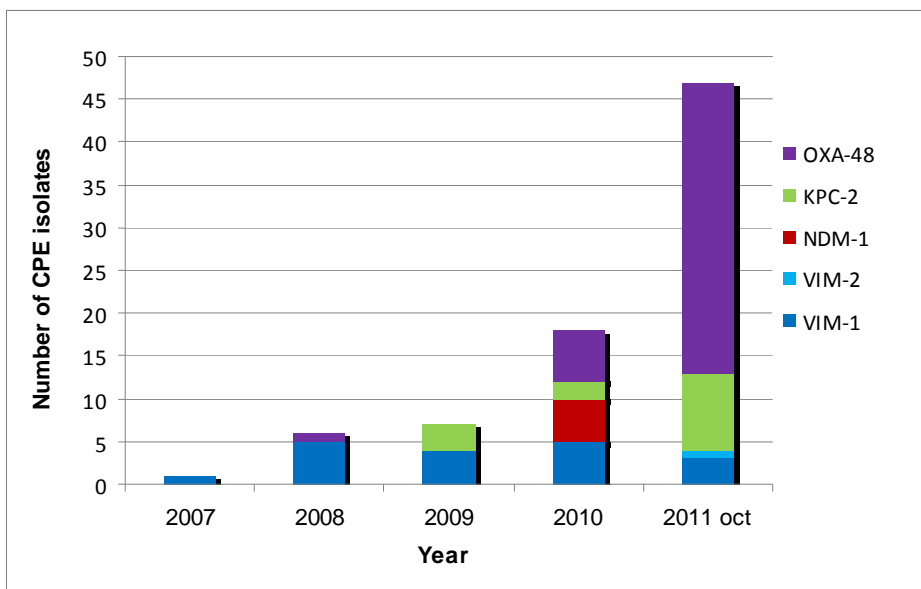
**Table 1.** Distribution géographique des différentes carbapénémases et des espèces bactériennes les plus souvent incriminées (tableau à titre indicatif, et non exhaustif)

Classification AMBLER	Enzyme	Bactéries les plus souvent incriminées	Principaux pays concernés
<b>CLASSE A:</b> Carbapénémases (partiellement) sensibles à l'acide clavulanique	KPC, GES, IMI-2 NmcA, SME, IMI-1, SFC-1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>  -Cas surtout associés aux soins (endémique en Israël et en Grèce), rares cas communautaires.	Etats-unis (1996), Israël, Grèce, Italie Colombie, Brésil, Argentine Europe: Pologne, Allemagne, France, UK, pays nordiques... Chine
<b>CLASSE B:</b> Métallo- $\beta$ -Lactamases	VIM, IMP, NDM	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et autres entérobactéries, ... (souvent associées à d'autres mécanismes de résistance.)	VIM/IMP ; Grèce, Italie, Espagne, France, Turquie, Moyen orient, Afrique Nord, SE Asie (Japon, Corée, Chine), Amérique Sud, Australie NDM (New Delhi), sous-continent Indien (Inde/Pakistan/Bengladesh), pays Balkans, Moyen Orient, autres...
<b>CLASSE D:</b> Oxacillinasés	OXA-48, OXA-181	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , autres... -Epidémies associées aux soins: cas importés (transfert) à partir de pays à endémicité élevée. -Fréquence croissante de cas isolés et épidémiques sans source d'importation reconnue.	Turquie, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Espagne, UK, France, Pays-Bas, Allemagne, Belgique,...

Jusqu'en fin 2010, les carbapénémases observées en Belgique étaient quasi exclusivement du type VIM-1 (Métallo- $\beta$ -Lactamase de classe B), KPC-2 (carbapénémase de classe A) et NDM-1 (Métallo- $\beta$ -Lactamase de classe B). La grande majorité de ces souches ont été détectées sous forme de cas isolés à partir de prélèvements cliniques ou à partir de dépistages effectués chez des patients préalablement hospitalisés dans des pays à endémicité élevée comme la Grèce (Grèce continentale, Crète, Rhodes, Chypre), l'Italie (Sicile), le Pakistan ou des pays de la région des Balkans (Serbie, Kosovo, Monténégro, Bosnie). Des épidémies à caractère local ou loco-régional (et affectant un nombre limité de patients) ont été documentées en 2008 et en 2009 pour des souches de *K. pneumoniae* de type VIM et KPC dont les cas index étaient importés de Grèce continentale, de Crète et de Rhodes.

Depuis 2011, on assiste à une éclosion spectaculaire du nombre de souches de CPE de type OXA-48 (Figure 3). Au cours des 10 premiers mois de 2011, des épidémies importantes ont été recensées dans plusieurs hôpitaux et des cas isolés ont été rapportés dans au moins une quinzaine d'établissements de soins. Les enquêtes effectuées sur le terrain ont montré que dans la majorité des cas, les patients affectés n'avaient effectué aucun séjour à l'étranger dans un des pays décrits comme à risque élevé, voire n'avaient pas été hospitalisés dans un établissement en Belgique dans les 12 mois qui avaient précédé l'isolement de la bactérie.

**Figure 3.** Evolution de la distribution des mécanismes de résistance d'entérobactéries productrices de carbapénémases, Centre national de référence, Belgique, janvier 2007- octobre 2011.



#### 1.4. Gravité du problème et risque au niveau de la Santé Publique

- **Il ne s'agit plus systématiquement de patients transférés** à partir d'hôpitaux de pays en situation endémique. Les souches de CPE récemment isolées (en particulier celles qui produisent une carbapénémase de type OXA-48) circulent maintenant dans nos hôpitaux et risquent de provoquer des épidémies, voire de devenir endémiques.
- Un nombre croissant de patients détectés (colonisés ou infectés) **semble avoir contracté la bactérie dans la communauté** (en l'absence de tout séjour préalable à l'hôpital).
- Par conséquent, il devient beaucoup plus difficile de **définir le profil des patients à risque** chez lesquels un **dépistage à l'admission** doit être effectué.
- Dès lors, les souches de CPE sont souvent **détectées tardivement**, alors que le patient séjourne déjà depuis un certain temps à l'hôpital et qu'une transmission croisée à un nombre potentiellement important d'autres patients a déjà pu se produire.
- Les CPE peuvent occasionner des **épidémies en milieu hospitalier**, très difficiles à maîtriser. On peut citer en exemple l'épidémie à *Klebsiella pneumoniae* (type OXA-48) décrite dans un hôpital au

Pays-Bas en 2011 qui a causé 70 cas de colonisation/infection (avec 3 causes de décès directement attribuables à cette infection) et qui a nécessité un dépistage chez 2000 patients ayant eu un contact potentiel avec des cas.

- Selon les types de carbapénémase et le type d'espèce (voire de souche), le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut être de très bas niveau notamment pour les oxacillines de classe D OXA-48 (à la limite du seuil de sensibilité voire parfois encore en dessous du seuil qu'il s'agisse des breakpoints de l'EUCAST (sensible:  $\leq 2$  mg/L) ou du CLSI (sensible:  $\leq 1$  mg/L). **La détection de CPE au laboratoire par des tests phénotypiques (cf. infra) demeure difficile** et il est important de faire appel au centre national de référence pour confirmation en cas de doute (cf. infra ; détection moléculaire par PCR ou par micropuces à ADN).
- **Les infections causées par les CPE s'accompagnent d'un taux de mortalité élevé** (plus de 50% pour les souches productrices de KPC; et de 20-60% pour les souches productrices de VIM. Les taux de mortalité attribuables aux infections causées par des souches productrices de NDM et d'OXA-48 ne sont actuellement pas connus. Ces taux de mortalité globalement très élevés semblent d'avantage liés aux comorbidités des patients affectés et aux traitements antibiotiques inappropriés (non actifs sur les germes responsables) qu'à des caractéristiques ou propriétés de virulence particulières des souches. **Les infections à CPE conduisent à des impasses thérapeutiques** et les seules molécules actives sont la colistine, la tigecycline (mais dont la sensibilité est inconstante) et parfois l'aztréonam (actif uniquement sur les carbapénémases de classe B (VIM/IMP, NDM) et seulement lorsque aucun autre mécanisme de résistance associée n'est présent).
- Les gènes codant pour des carbapénémases sont associés à des éléments génétiques mobiles variés (transposons, plasmides) à la base de leur dissémination efficace et rapide dans une même espèce et au sein de genres et d'espèces différentes.
- Bien que leur prévalence dans la population reste actuellement encore inconnue, la plupart des carbapénémases (NDM, KPC, OXA-48) sont maintenant rapportées chez *Escherichia coli*, germe faisant partie de la flore commensale intestinale et principal pathogène humain dans la population générale (infections urinaires, gastro-entérites,...). En outre, les carbapénémases NDM et KPC ont été associées à des infections communautaires par un clone de *E. coli* (ST-131) reconnu pour sa propension à disséminer largement les BLSE (CTX-M-15) dans le monde entier. Il est dès lors à craindre que **la problématique des CPE qui initialement affectait principalement les hôpitaux soit maintenant exportée vers la communauté** et constitue une menace beaucoup plus grande pour la Santé Publique.

Il est important d'agir précocement et d'appliquer des mesures de contrôle strictes et efficaces afin d'éviter que l'ampleur des CPE n'atteigne un niveau comparable à celui que nous avons connu dans le passé pour le MRSA dans les hôpitaux Belges, et que la situation ne devienne insurmontable.

Des recommandations nationales pour la maîtrise des bactéries multi résistantes (BMR), établies par un groupe d'experts sous l'égide du Conseil Supérieur de la Santé ainsi qu'un nouveau système centralisé d'enregistrement coordonné par l'ISP/WIV et le centre national de référence des Entérobactéries résistantes aux antibiotiques seront rapidement développés et mis en place.

Il est également primordial d'optimiser la communication avec les équipes médicales et de soins responsables dans les institutions d'accueil en cas de transfert de patients colonisés/infectés par des CPE, et d'appliquer strictement toutes les mesures nécessaires afin de protéger les autres patients des conséquences potentiellement graves d'une telle transmission. En cas de litige résultant de la non application des recommandations, l'équipe pourrait voir sa responsabilité civile engagée (principe de précaution).

## 2 – La détection de souches suspectées d'être productrices de carbapénémases

### 2.1. Le profil de résistance d'une souche suspectée d'être productrice de carbapénémases

#### DÉTECTION ET PROFIL DES RÉSISTANCES DES BACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES

Une souche d'entérobactérie productrice de carbapénémase, doit être suspectée par une diminution du niveau de sensibilité ou par une résistance aux carbapénèmes et par son caractère multi résistant, c.a.d.

Non-sensible (I/R) aux: - carbapénèmes: imipénème, méropénème, doripénème

Résistant: - bêta-lactamines (pénicillines avec et sans inhibiteurs de BL, céphalosporines, témocilline)

- aminoglycosides  
- quinolones  
- sulfamidés (cotrimoxazole).

Sensible (variable):

- colistine  
- tigécycline  
- aztreonam  
- gentamicine

Les souches productrices de carbapénémases, présentent **habituellement (mais pas toujours) un haut niveau de résistance à tous les antibiotiques classiques, incluant:**

- *les bêta-lactamines:* les pénicillines avec ou sans inhibiteurs, les céphalosporines (toutes les générations).

NB: la résistance à l'aztreonam est variable selon le type de carbapénémase. L'aztreonam conserve une activité vis-à-vis des métallo- $\beta$ -Lactamases de classe B; une résistance à cet antibiotique peut cependant être observée en cas de présence d'un autre type de  $\beta$ -Lactamase (p.ex.: une BLSE, une céphalosporinase AmpC). Des mécanismes de résistance associés multiples sont souvent présents.

Les souches productrices de carbapénémase de type OXA-48 présentent typiquement une résistance de haut niveau à la témocilline (pas de zone d'inhibition par diffusion en disque, CMI > 256 mg/L)

- *les aminoglycosides, les quinolones, les sulfamidés (cotrimoxazole).*

NB: les souches de type KPC-2, importées de Grèce (ST type 258) restent habituellement sensibles à la gentamicine.

- *les carbapénèmes:* les valeurs des CMIs (concentration minimale inhibitrice) aux carbapénèmes sont souvent augmentées, mais peuvent encore être catégorisées comme sensibles selon la technique utilisée même en utilisant les nouvelles valeurs de breakpoints abaissées de l'EUCAST ( $S \leq 2$ .mg/L pour méropénème et imipénème) ou du CLSI ( $S \leq 1$  mg/L pour méropénème et imipénème). Cette particularité peut rendre leur détection difficile tant par les méthodes automatisées (VITEK, Phoenix,...) que manuelles. La plupart des tests phénotypiques permettant la détection

de la présence d'une carbapénémase sont délicats à exécuter et/ou à interpréter (car non standardisés); ils pèchent parfois par manque de spécificité (cf. infra) et la présence d'un résultat négatif ne permet pas d'exclure la présence d'une carbapénémase (faible sensibilité des tests en cas de résistance de bas niveau aux carbapénèmes).

**Pour ces raisons il est préférable de considérer comme suspect de CPE toute souche de sensibilité diminuée ou NON-SENSIBLE (I/R) aux carbapénèmes.**

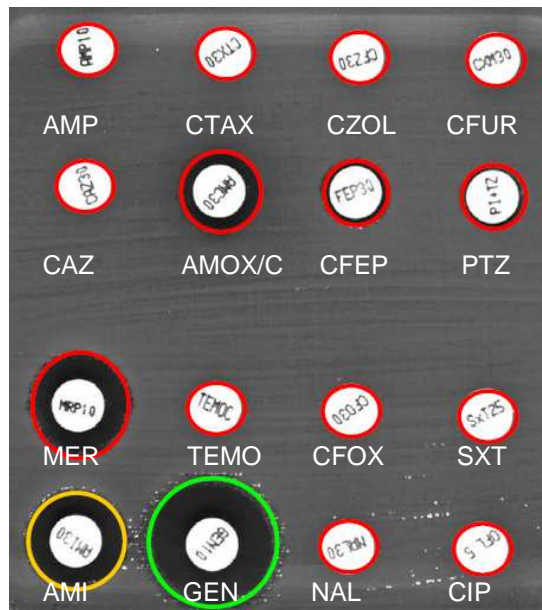
*Les polymyxines:* généralement les polymyxines (polymyxine B, colistine) restent souvent actives *in vitro*, mais leur efficacité clinique est mal documentée en particulier dans le cadre d'infections sévères.

(NB: les souches VIM et KPC importées de Grèce présentent fréquemment une résistance à la colistine)

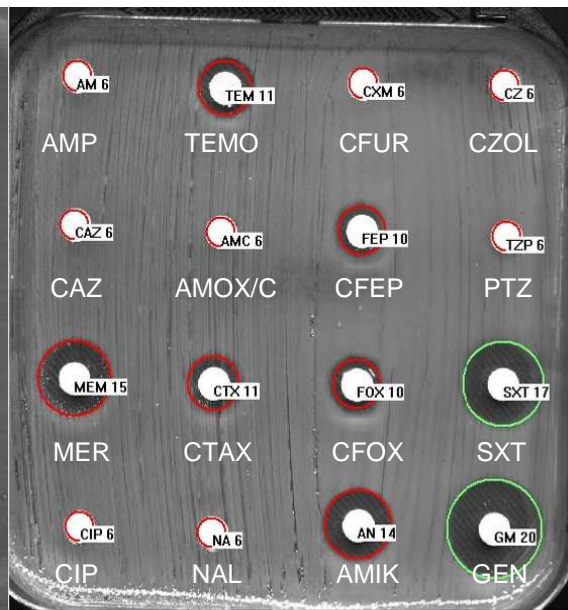
*Les tétracyclines:* la tigécycline conserve souvent une activité *in vitro* sur les souches de *K. pneumoniae* et *E. coli* (plus rarement sur *E. cloacae*), mais la posologie utilisée ne permet pas toujours l'obtention de concentrations sériques et tissulaires qui sont nécessaires pour le traitement d'infections systémiques sévères. Par ailleurs, la tigécycline n'est enregistrée que pour les infections de tissus mous ou digestives et de façon plus générale, son efficacité n'est pas démontrée dans le cas d'infections sévères causées par des CPE.

**EXEMPLES D'ANTIBIOGRAMMES DE QUELQUES SOUCHES DE CPE AVEC DES MÉCANISMES DE RESISTANCES DIFFERENTS**

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE VIM-1**



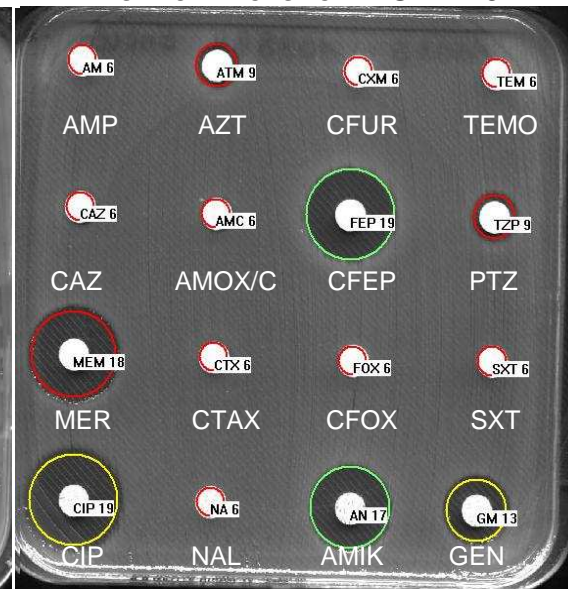
**KLEBSIELLA PNEUMONIAE KPC-2**



**ESCHERICHIA COLI NDM-1**



**ENTEROBACTER CLOACAE OXA-48**



Les principales ESPECES CONCERNEES sont les suivantes:

***Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae***

- Une diminution de sensibilité aux carbapénèmes chez *Enterobacter aerogenes* n'est aujourd'hui en Belgique qu'exceptionnellement associée à la présence de carbapénémase mais traduit la présence de BLSE/céphalosporinase AmpC + diminution de perméabilité de paroi aux carbapénèmes

- Le genre *Proteae* (particulièrement *Proteus mirabilis* et *Morganella morganii*) est naturellement moins sensible aux carbapénèmes (surtout à l'imipenem) et la présence de carbapénémases est très rare dans ce groupe de bactéries (excepté NDM).

La RECHERCHE DE CARBAPENEMASES doit être effectuée pour toute entérobactérie qui présente à l'antibiogramme une sensibilité diminuée aux carbapénèmes,

ç.a.d.: une CMI  $\geq 1$  mg/L au méropenem (ou une zone de  $\leq 23$  mm au meropenem (disque de 10  $\mu$ g) par test de diffusion en gélose).

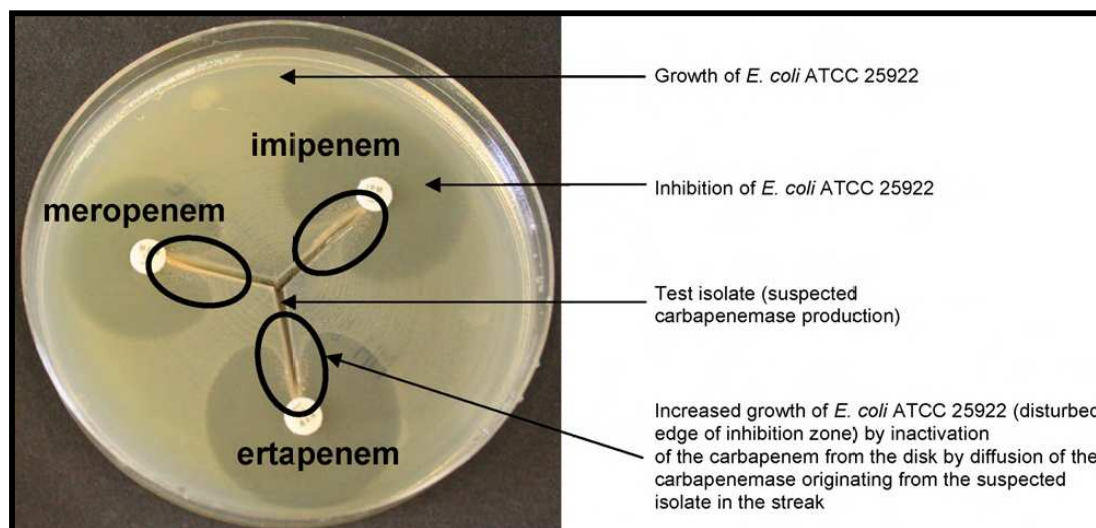
Le meropenem constitue un meilleur substrat que l'imipenem pour la détection de CPE (meilleure sensibilité pour la détection de carbapénémase). L'ertapenem peut également être utilisé comme carbapenem de screening mais il manque de spécificité (résultats faux-positifs fréquents en cas de BLSE et/ou céphalosporinase associés à une diminution de perméabilité de paroi par déficience de porine).

## 2.2. – Les tests phénotypiques pour la confirmation des carbapénémases

Plusieurs tests phénotypiques peuvent être utilisés au laboratoire pour la confirmation des carbapénémases:

### 1. Test de Hodge

Accroissement de la croissance d'une souche sensible (*E. coli* ATCC 25922) et distorsion de la zone d'inhibition autour de la strie d'une souche productrice de carbapénémase par inactivation des carbapénèmes. (test complexe à réaliser en routine et de lecture/et interprétation souvent difficile)



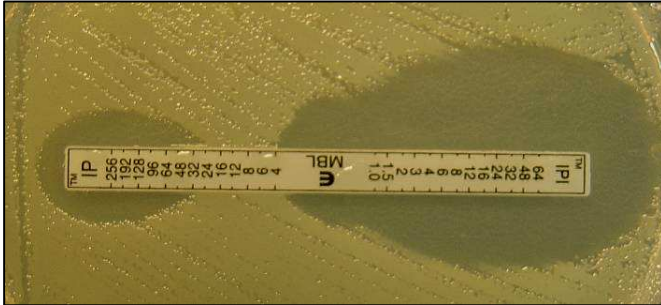
Des résultats faux positifs peuvent être observés (en cas d'hyperproduction de céphalosporinase et/ou de BLSE associées à la présence d'une diminution de perméabilité de paroi). Par ailleurs, un résultat positif ne permet pas d'identifier le type exact de carbapénémase.

Ce test convient pour la détection des carbapénémases de type KPC et OXA-48 mais manque de sensibilité pour la détection des MBL de type VIM et NDM (résultats souvent faussement négatifs).

## 2. Synergie en présence d'inhibiteurs

### a) EDTA ou d'acide dipicolinique (DPA)

- Disques combinés (p.ex.: ROSCO): Imipenem vs Imipenem/EDTA ou Meropenem vs Meropenem/DPA
- Etest MBL (Imipenem vs Imipenem/EDTA)



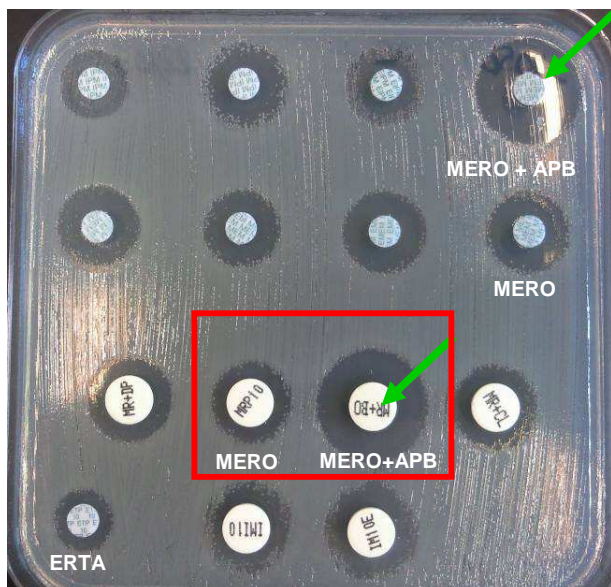
*K. pneumoniae* VIM-1  
IP = 32 µg/ml - IP+EDTA < 1 µg/ml  
≥ 8 ou ≥ 3 log<sub>2</sub>

L'EDTA et le DPA inhibent les MBL de classe B (VIM/IMP, NDM) ; ces tests manquent de sensibilité lorsque les souches présentent un bas niveau de résistance aux carbapénèmes.

### b) dérivés de l'acide boronique (phényl boronate (PB), aminophénylboronate (APB))

- Disques combinés (meropenem + APB)
- L'APB inhibe les carbapénémases de classe A (KPC)

#### KLEBSIELLA PNEUMONIAE KPC-2



Synergie meropenem + Acide phénylboronique (APB)

**Attention:** L'APB inhibe également les céphalosporinases AmpC; dès lors, ce test ne peut être utilisé à lui seul pour la détection de KPC chez les espèces qui produisent naturellement une céphalosporinase (p.ex. *Enterobacter* spp.). La présence d'une céphalosporinase peut être détectée en présence de cloxacilline (Cloxacilline =inhibiteur spécifique d'AmpC, sans effet inhibiteur sur KPC).

La confirmation et l'identification des carbapénémases repose sur des techniques moléculaires (PCR, technologie PCR-ligase de l'ADN sur microarray (Check-Points, séquençage). Ces tests de confirmation sur culture ont une excellente sensibilité et spécificité et sont réalisés quotidiennement au laboratoire de référence (résultats disponibles dans les 24-48 h après réception de la souche).

### 2.3. – Les tests de screening du portage asymptomatique de CPE

Le contrôle de la transmission et de la dissémination des carbapénémases repose sur le dépistage précoce des patients.

Les patients qui doivent faire l'objet d'un dépistage systématique sont ceux qui ont séjourné à l'hôpital dans un pays à l'étranger et qui sont ensuite transférés/rapatriés (quelque soit le service d'admission), ainsi que les patients admis dans des services spécifiques (soins intensifs, unités de transplantation, service d'onco-hématologie, service des grands brûlés) (cf. algorithme, page suivante)

#### Quel site de prélèvement?

- **échantillons de dépistage:** frottis rectal (éventuellement selles),

**Attention:** le frottis inguinal, périnéal ou urine ne constituent pas des prélèvements de choix pour la détection du portage des BLSE et des CPE

- **échantillons cliniques:** tout site clinique (plaies, liquide de drains, expectorations ou aspirations bronchiques, urines, etc. (des prélèvements systématiques à visée de screening peuvent être effectués au niveau de ces différents sites mais leur contribution pour la détection des CPE/BLSE reste difficile à établir).

#### Quels milieux?

- Plusieurs milieux chromogènes sélectifs (Brillance CRE agar, oxoid ; CHROMagar KPC ; CHROMagar, Paris; France) peuvent être utilisés pour la détection de CPE.
- Le milieu de culture chromogène (ChromID ESBL ; bioMérieux, France) préconisé pour la détection de BLSE peut également convenir. Bien que moins spécifique ce milieu s'est avéré plus sensible que le milieu CHROMagar KPC pour la détection de certaines CPE.
- En cas d'absence de disponibilité de ces milieux, une culture peut être réalisée sur milieu de MacConkey (milieu usuel pour la recherche de bacilles gram négatif), avec ajout de un ou plusieurs disques de carbapénèmes (imipenem, meropenem, ertapenem) dans la zone d'ensemencement.

Il est important que la prescription de l'analyse de laboratoire renseigne la recherche de germes particuliers (p.ex.: CPE) afin que les bons types de spécimens soient prélevés et aussi que les milieux de culture appropriés à leur détection soient utilisés.

Le problème majeur reste actuellement la détection des CPE de type OXA-48 qui présentent fréquemment une résistance de bas niveau aux carbapénèmes et qui restent sensibles aux céphalosporines lorsqu'elles ne co-produisent pas de BLSE. Aucun des milieux sélectifs actuellement disponibles ne permet de détecter de manière fiable les CPE productrices de OXA-48.

Le bénéfice d'une étape préalable de culture en bouillon d'enrichissement pour augmenter la sensibilité de détection des CPE n'est pas démontré. Il est important d'avoir présent à l'esprit qu'une telle procédure peut allonger le délai d'obtention du résultat du screening d'un à deux jours (24-48 h sont nécessaires pour le screening des CPE).

### 3 – Arbre de décision pour la prise en charge d'un cas suspect

#### ARBRE DE DECISION: SOUCHE D'ENTERPBACTERIE MULTI RESISTANTE SUSPECTE DE PRODUCTION DE CARBAPENEMASE (TOUT TYPE CONFONDU)

En attendant la publication de recommandations officielles par le Conseil Supérieur de la Santé pour la prise en charge des bactéries multi-résistantes (BMR) nous proposons les pratiques suivantes:

#### DÉPISTAGE A L'ADMISSION (frottis rectal)

##### DANS TOUT LES SERVICES

Tout patient transféré ou ayant séjourné dans un hôpital d'un pays à haute endémicité.

##### DANS LES SERVICES À RISQUE<sup>1</sup>

Tout patient admis, peu importe s'il a séjourné ou non dans un hôpital à l'étranger ou Belge.

##### ECHANTILLONS CLINIQUES (TOUT SITE, TOUT SERVICE)

UNE SOUCHE SUSPECTE = Entérobactérie multi-résistante, c.a.d.

- ✓ **non-sensible (I ou R) aux:**  
carbapénèmes: imipénème, méropénème, doripénème  
**ET** (le plus souvent)
- ✓ **résistante aux:**  
bêta-lactamines et aminoglycosides et quinolones et sulfa-midés (cotrimoxazole)

1. Envoyer **TOUTE SOUCHE SUSPECTE** répondant strictement aux critères cités ci-dessus, pour confirmation du mécanisme de résistance et typage moléculaire au:



Prof. Y. Glupczynski,  
Centre national de référence:  
Laboratoire de Microbiologie,  
Cliniques Universitaires de  
Mont-Godinne - UCL  
1, avenue Dr. G. Therasse  
5530 – Yvoir  
Tel: 081/42.32.06



2. Télécharger et compléter le document de demande de prise en charge ([www.nsih.be](http://www.nsih.be) sous l'onglet 'CPE') et l'envoyer à l'adresse mail suivante:

[CPE@wiv-isp.be](mailto:CPE@wiv-isp.be)

#### Attention:

En absence de ce document dûment complété, la souche ne sera pas analysée !

#### SANS ATTENDRE LA CONFIRMATION DU LABO DE REFERENCE

1. Prévenir l'équipe d'hygiène de votre établissement pour la mise en place immédiate de mesures de contrôle adaptées.
2. Renforcement des précautions générales vis-à-vis de tous les patients:
  - **hygiène des mains** par friction à l'aide d'une solution hydro-alcoolique,
  - en cas de risque de contact avec des liquides biologiques: port de l'**équipement de protection individuel** (gants, surblouse, lunettes de protection) adapté à l'évaluation du risque,
  - **désinfection des surfaces** fréquemment touchées dans l'environnement du patient
3. Précautions additionnelles vis-à-vis du patient colonisé/infecté avec la souche suspecte/confirmée:
  - **Isoler** le patient en chambre individuelle
  - **Précautions «de contact»**  
Blouse à manches longues et gants pour tout contact avec le patient et son environnement. Favoriser les soins intégrés ;
4. Réaliser un dépistage de tous patients et contacts proches en cours d'hospitalisation:  
**site:** frottis rectal (portage intestinal) + préciser sur le bon d'analyse le type de germe MR recherché.

<sup>1</sup> **services à risque:** service de soins intensifs, de transplantation, d'oncologie/hématologie, de grands brûlés.

#### 4 – Prise en charge en cas d'épidémie

##### PRISE EN CHARGE EN CAS DE CLUSTERS ( $\geq 1$ CAS SECONDAIRE) DANS UNE UNITÉ

En attendant la publication de recommandations officielles par le Conseil Supérieur de la Santé pour la prise en charge des bactéries multi-résistantes (BMR) nous proposons les pratiques suivantes:

- Créer une cellule de crise multi-disciplinaire responsable de la prise en charge de l'épidémie (microbiologiste, l'équipe d'hygiène hospitalière, chef de service des unités concernées, pharmacien, représentant du Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie, Médecin-chef, direction du département des soins Infirmier, Directeur de l'hôpital, ..). Cette cellule assure la coordination et prend les décisions nécessaires à la gestion de l'épidémie. Un responsable de la communication/information interne et externe doit être désigné.
- Dresser un registre des cas de colonisation/infection et réunir toutes les informations utiles: date d'admission, de prélèvement, service, origine du patient, etc...
- Envoyer toute nouvelle souche suspecte au laboratoire de référence pour confirmation et typage moléculaire.  
Afin de ne pas submerger le laboratoire de référence d'envois inutiles, n'envoyer que des souches **répondant strictement aux critères renseignés** à la page 6: Détection de *souche suspecte*,  
(NB: Lorsque le caractère épidémique est bien démontré ou en situation d'endémie, il est inutile d'envoyer systématiquement toutes les souches au laboratoire de référence).
- Application stricte des précautions générales et additionnelles avec vérification de leur mise en œuvre (et du degré d'observance aux recommandations) sur le terrain,
- Isolement strict des cas colonisés/infectés en chambre seul et suivi microbiologique
- Evaluation, suivi et adaptation éventuelle du choix de la prescription des antibiotiques: la politique d'utilisation des antibiotiques en général dans l'unité concerné et/ou dans l'hôpital (importance du rôle des GGA) ainsi que la prescription individuelle pour les patients porteurs de CPE (importance de l'infectiologue/microbiologiste).
- Limiter le plus possible tout transfert de cas tant à l'intérieur de l'hôpital ainsi que vers d'autres établissements de soins
- Limiter la prise en charge des patients colonisés/infectés par des travailleurs intérimaires, des élèves médecin/infirmiers
- Réaliser un dépistage:
  - de tous les patients ayant eu un contact potentiel avant confirmation
  - un dépistage récurrent (1 à 2 fois/semaine) auprès des patients hospitalisés dans l'unité concernée,
- Si malgré la mise en place de ces recommandations au moins un nouveau cas de CPE est identifié:
  - Appliquer un cohortage des équipes soignantes (équipe de soin dédiée aux soins des patients colonisés/infectés, et pas impliquées dans les soins aux autres patients (i.e.: ceux qui ne sont pas colonisés ou infectés),
  - arrêter momentanément les admissions dans le service concerné
  - en situation épidémique non contrôlée, pas de transferts des patients (ni en interne, ni vers une institution d'accueil extérieur).

## 5 – Communication interne et externe

### COMMUNICATION EN CAS DE CONFIRMATION DE BACTÉRIE MULTI RÉSISTANTE PRODUCTRICE DE CARBAPENEMASE

#### Communication interne à l'hôpital

- **L'équipe d'hygiène hospitalière:**  
dès que le transfert d'un patient colonisé /infecté est annoncé/connu,
- **L'équipe du service d'accueil,** y compris le personnel d'entretien ménager, le personnel intérimaire/stagiaires, les paramédicaux.
- **Le laboratoire:** dès que le laboratoire a identifié une souche suspecte de production de carbapénémase (avant confirmation).
- **Le personnel des services médico-techniques** si le patient doit être déplacé vers ces services pour un examen, un acte technique ou diagnostique. Limiter au strict nécessaire ce genre de déplacements + système d'alerte en cas de réhospitalisation.

#### Communication lors du transfert du patient vers un autre établissement de soins (hôpital, maison de repos,..)

Limitation stricte des transferts entre établissements de soins. Le cas échéant, la présence du germe MR doit être clairement signalée dans le rapport d'hospitalisation et dans la lettre de transfert.

Un contact téléphonique avant le transfert, permet de prévenir le service d'accueil avant l'arrivée du patient, afin de mieux organiser les mesures à prendre. Cette communication ne se substitue pas au rapport écrit de transfert mais est fondamentale afin que l'établissement d'accueil puisse appliquer les précautions «contacts» indiquées.

**Communication lors d'un retour à domicile,** signaler le caractère «porteur» du patient aux personnes susceptibles de réaliser des soins à domicile et conseiller les mesures à prendre lors de sa prise en charge (médecin traitant, infirmier, kinésithérapeute, ...).

**Le document de transfert ou de sortie** mentionnera au minimum les renseignements suivants:

- type de bactérie et mécanisme de résistance concerné
- le/les site(s) colonisé(s) et/ou infecté(s)
- les dates de derniers prélèvements positifs,
- le statut microbiologique du patient à sa sortie
- l'état du patient lors du transfert ou à la sortie

#### Information du patient et de sa famille

L'équipe d'hygiène hospitalière informe le patient et sa famille qu'il est porteur d'une bactérie multi-résistante et des mesures qui doivent être prises.

## **6 – Surveillance nationale des entérobactéries productrices de carbapénémases**

Une surveillance épidémiologique et microbiologique des cas de CPE au niveau national est nécessaire afin de:

- Quantifier l'importance du problème (nombre de nouveaux cas, nombre d'épidémies et leur étendue, morbidité et mortalité associée)
- Suivre l'évolution des taux de résistance et d'incidence dans le temps
- Suivre les tendances au niveau des types de bactéries et des types de carbapénémases incriminées,
- Permettre l'adaptation des stratégies/mesures nationales de prévention et de maîtrise de la transmission des CPE

### **6.1.- Méthode de surveillance proposée**

#### **6.1.1 - Type de surveillance**

Afin d'éviter l'évolution que nous avons connu pour les MRSA et les entérobactéries productrices de BLSE dans notre pays, et comme le nombre actuel de CPE n'est pas encore trop important, nous proposons une surveillance «patient-based» partant du laboratoire de microbiologie de l'hôpital mais effectué en étroite collaboration (anamnèse) avec l'équipe d'hygiène hospitalière.

#### **6.1.2 – Les numérateurs: chaque patient avec une entérobactérie non-sensible (I/R) aux carbapénèmes (méropénème)**

**Inclusion:** - chaque patient hospitalisé chez qui une souche d'entérobactérie non-sensible (I/R) aux carbapénèmes (méropénème) à été identifiée au laboratoire de votre hôpital même si pas encore confirmée par le laboratoire de référence.

**Exclusion:** - les patients en ambulatoire ou hospitalisés en one-day.

**Quand déclarer:** - en même temps que l'envoi de la souche au laboratoire de référence nationale.

#### **6.1.3 – Méthode**

- Devant l'urgence et en attendant qu'un formulaire 'en-ligne' soit développé par l'équipe-IT (base de données sur serveur SQL), une simple fiche de surveillance électronique a été créée. Pour la prise en charge de la souche suspecte par le laboratoire de référence, une fiche électronique (excel) téléchargeable sur le site [www.nsih.be](http://www.nsih.be) sous l'onglet 'CPE' (Carbapenemase producing Enterobacteriaceae) doit être complétée.
- Cette fiche dûment complétée est ensuite envoyée par e-mail à l'adresse suivante: [CPE@wiv-isp.be](mailto:CPE@wiv-isp.be)
- A partir de cette adresse mail, la fiche de déclaration est automatiquement envoyée vers le laboratoire de référence (Prof. Y. Glupczynski, CHU Mont-Godinne) et vers la responsable de la surveillance épidémiologique des CPE dans les hôpitaux Belges (Béatrice Jans, ISP/WIV).
- Au niveau du laboratoire de référence: après analyse de la souche suspecte, un protocole avec les résultats des analyses vous sera envoyé.
- Au niveau de l'ISP: les données épidémiologiques de la fiche seront automatiquement ajoutées à la base de données CPE nationale pour analyse et rapportage.

#### **6.1.4 – Variables récoltées dans la fiche électronique**

Un protocole de surveillance est actuellement en développement. Il donnera une description détaillée de chaque variable que contient la surveillance.

**Les données suivantes seront récoltées:**

- Code NSIH de votre hôpital ,
- Personne de contact dans votre hôpital , numéro de téléphone et adresse e-mail,

**a) données du dénominateur pour la surveillance:**

- cfr. surveillance nationale des bactéries multi-résistantes, productrices de BLSE:

Le nombre total: - d'*Enterobacteriaceae* (rubrique 1.8)

- de *Klebsiella pneumoniae* (rubrique 3.4 )

- d'*Enterobacter cloacae* (rubrique 1.6 )

- d'*Escherichia coli* (rubrique 2.4 )

isolés au cours de l'année calendrier précédente dans votre hôpital.

NB: Si l'hôpital a participé en continu à la surveillance des entérobactéries productrices de BLSE au cours de l'année précédente, ces données sont donc déjà disponibles.

- Le nombre total d'admissions et de journées d'hospitalisation au cours de l'année calendrier précédente. Ces données du dénominateur seront sans doute déjà disponibles. (surveillance MRSA, BLSE ou *Clostridium difficile*).

**b) Données du patient:** numéro d'identification unique du patient dans votre hôpital. Sexe et année de naissance du patient. S'agit-il de la première souche isolée pour ce patient au cours de l'année en cours ou est-ce une souche de contrôle?

**c) Données au sujet de l'hospitalisation du patient au sein de votre hôpital:** Date d'admission du patient dans votre hôpital. Origine du patient à l'admission (domicile, transfert d'un hôpital Belge/étranger, ....)

**d) Antécédents de contacts du patient avec des établissements de soins:**

Séjours à l'étranger, hospitalisations et/ou séjours dans une unité de soins intensifs dans un pays étranger et/ou en Belgique au cours des 12 derniers mois. Pays étranger dans lequel le patient a séjourné/ a été hospitalisé au cours des 12 derniers mois.

**e) Données au sujet de la souche de CPE**

Date et service hospitalier de prélèvement de la souche CPE, site anatomique où la souche a été isolée, but du prélèvement (dépistage ou clinique), statut infectieux (portage/colonisation ou infection), lien avec d'autres cas de CPE dans l'hôpital/service, souche envoyée au laboratoire de référence (si oui, votre numéro d'identification donné à la souche).

**f) Remarques ou informations supplémentaires**

Champ de texte libre pour informations complémentaires.

### 6.1.5 – Rapport de surveillance

La rapidité du rapportage sera modulée en fonction de l'évolution et de l'ampleur du problème dans notre pays. On pourrait mettre la courbe d'évolution épidémique (régulièrement mise à jour) 'en-ligne' (site [www.nsih.be](http://www.nsih.be)) et détailler les résultats de la surveillance des CPE dans un rapport annuel qui regrouperait les résultats des trois surveillances épidémiologiques nationales des germes résistants dans les hôpitaux Belges' (MRSA, BLSE, CPE). Les hôpitaux livreraient donc leurs données pour le MRSA et les bactéries BLSE+ annuellement, au lieu de chaque semestre.

## RÉFÉRENCES

- Bogaerts P, Montesinos I, Rodriguez-Villalobos H, Blairon L, Deplano A, Glupczynski Y. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing KPC-2 carbapenemase in Belgium. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):361-2.
- Bogaerts P, Bouchahrouf W, de Castro RR, Deplano A, Berhin C, Piérard D, Denis O, Glupczynski Y. Emergence of NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* 1 in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):3036-8.
- Borer, A., et al. "Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia." *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30.10 (2009): 972-76.
- Bush K, Jacoby GA. Minireview: Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2010: 969-976.
- Carrer A, Fortineau N, Nordmann P. Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1913-4.
- Cornaglia, G., and G. M. Rossolini. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):99–101.
- Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang TD, Nordmann P. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3463-4.
- ECDC, Technical report, Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, 2011.
- Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gerard M, Verbruggen AM, Deplano A, Denis O, Bogaerts P. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents*, 2011 (in press)
- Huang, T. D., et al. "Rapid emergence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in Belgium." *Euro.Surveill* 16.26 (2011).
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:597-602.
- Livermore, D., Woodford, N." New carbapenemase, NDM-1, linked to India and Pakistan". *ARMRL news, Health Protection Agency, Summer, Issue 23, 2009.*
- Livermore, DM, Woodford, N "The  $\beta$ -lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*". *Trends in Microbiology.* 2006; 14 (9): 413-420.
- Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L. "Global Spread of Carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*". *Emerg.Infect.Dis.* 17, 1791-98. 2011.
- Queenan, A. M., and K. Bush. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440–458.
- Schwaber, M. J., et al. "Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality." *Antimicrob.Agents Chemother.* 52.3 (2008): 1028-33.
- Souli, M.; Galani, I.; Giamarellou, H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Eurosurveillance*, Vol. 13. 2008.
- Struelens, M.J.; Monnet, D.L.; Magiorakos, A.P.; Santos, O'Connor F.; Giesecke, J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Eurosurveillance*, Vol. 15. 2010.
- Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in France, 2004 to 2011 . *Eurosurveillance*, 2011;16(22):pii=19880. Available on-line: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19880>.