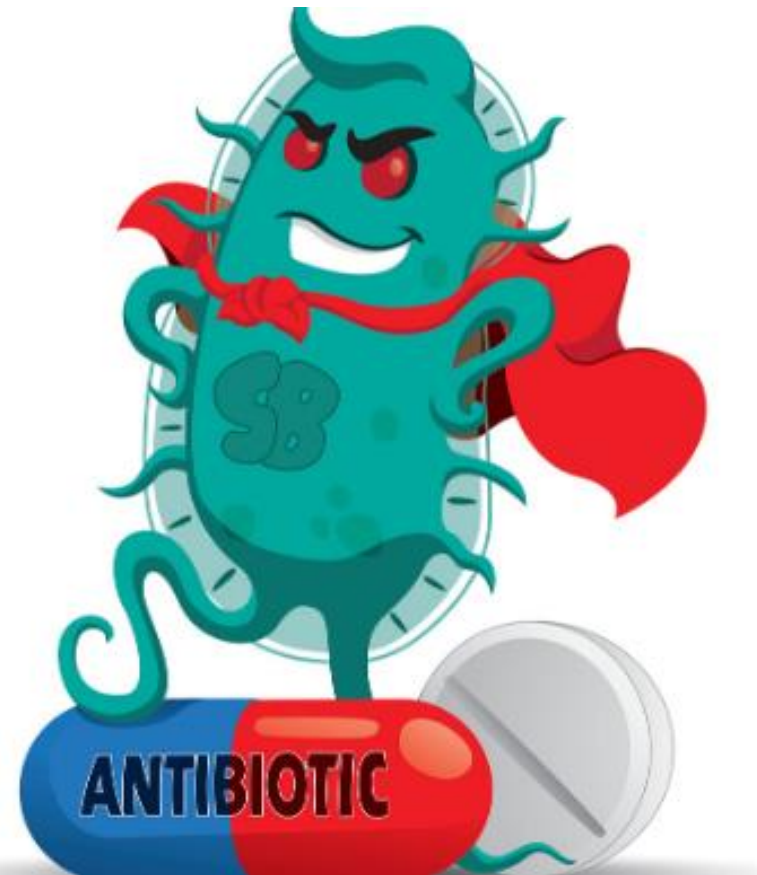


# EPC et +

Inès DELMERLE  
Labo CH Angoulême  
Avril 2024



# Monsieur Z.

- Homme, 68 ans, originaire d'Ukraine
- Avril-mai : **hospitalisation 2 mois en Ukraine** suite à une agression (laparotomie réopérée plusieurs fois)
  - Pneumopathie du LID avec abcès (*K. pneumoniae*, *C. albicans*)
    - traitée par **Tazobactam/Pipéracilline** + trachéostomie
- Juin : arrivé en France
- 04/01 : cure d'éventration en **chirurgie viscérale**
  - antibioprophylaxie par Cefazoline
- 12/01 : retour à domicile



# Monsieur Z.

- Dépistage BMR et BHRe :

✓ BLSE : culture positive à *K. pneumoniae* productrice de carbapénémases (NDM et OXA-48) → **BHRe**

✓ *Candida auris* : culture négative

✓ ABRI : culture négative

✓ ERG : culture négative

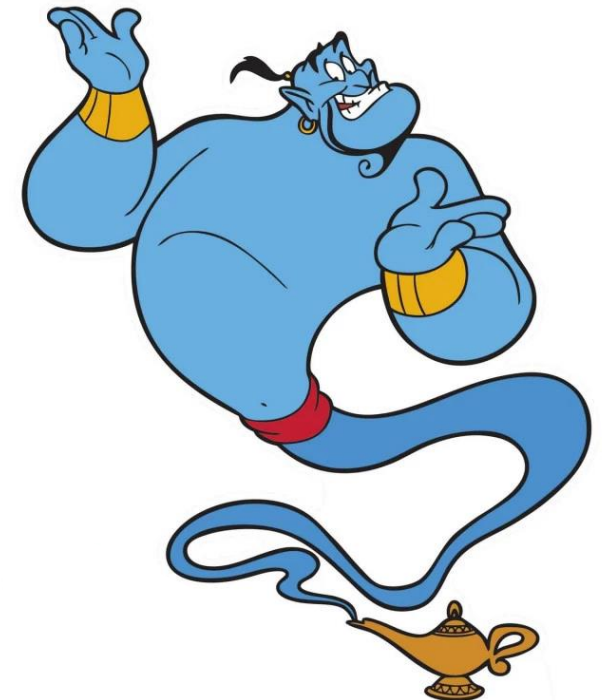
✓ EPC :

- Culture négative

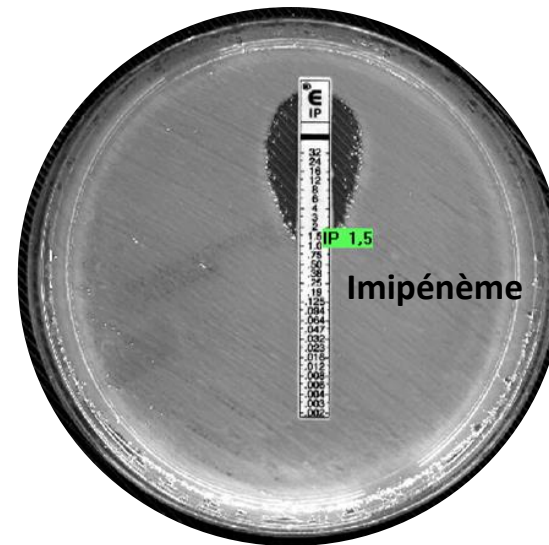
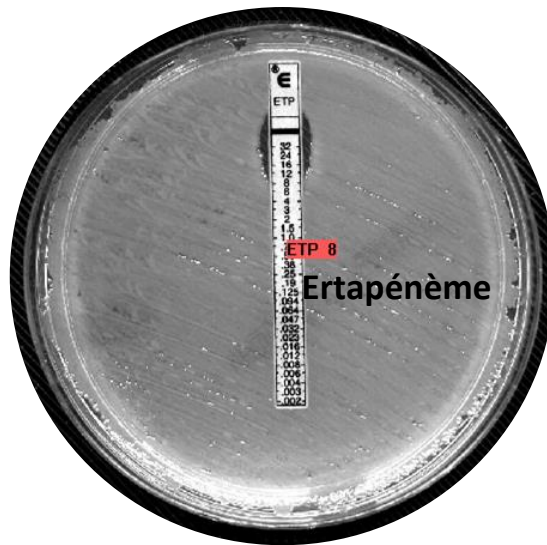
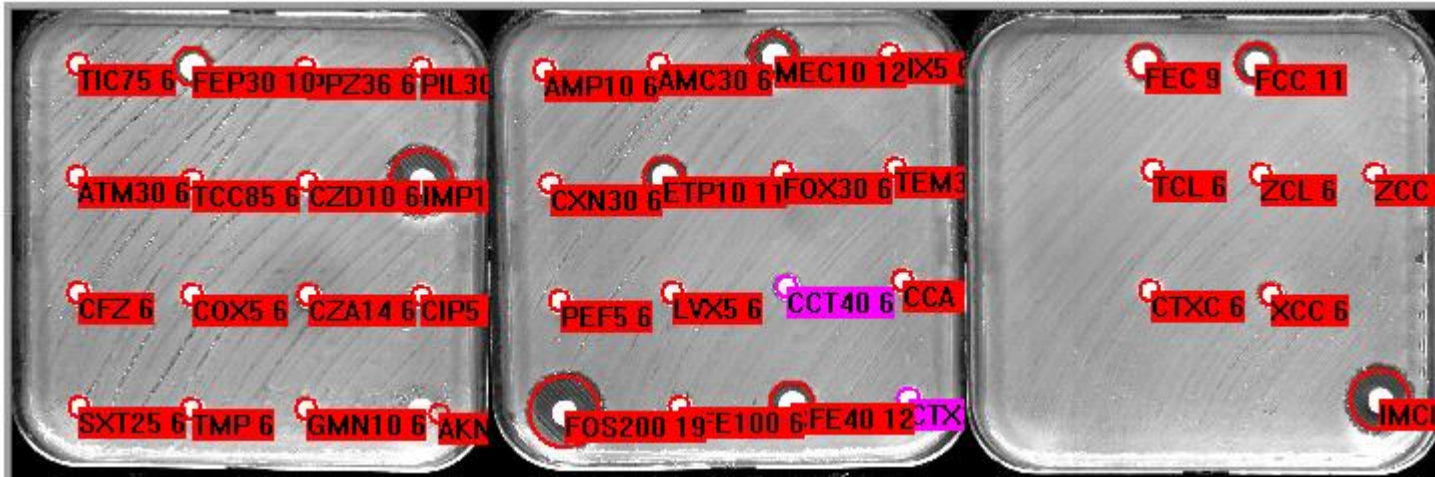
- PCR **EPC positive** : **NDM +** et **OXA-48 +**

03/01

05/01



## Antibiogramme rendu par le laboratoire



→ Germe multi-résistant

**Discordance de l'imipénème : disque (R) vs E-Test (CMI = 1,5 → S) vs micro-dilution (CMI = 4)**

## Antibiogramme rendu par le CNR

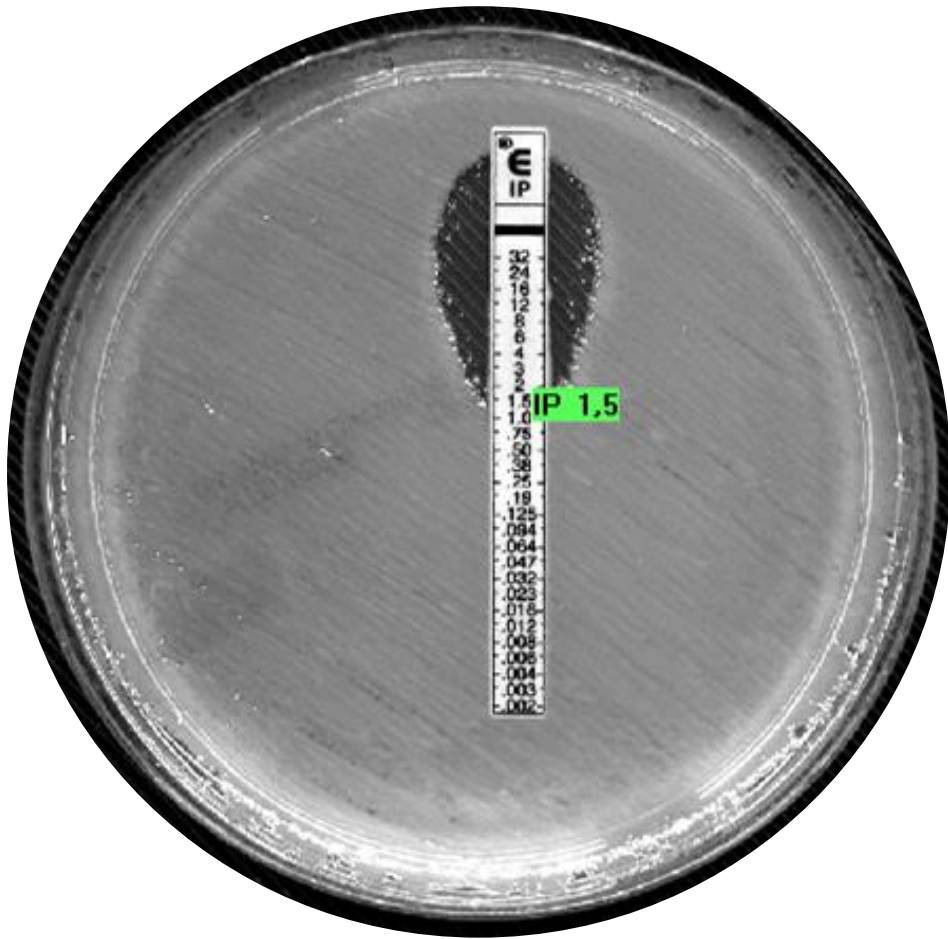
Micro-dilution en milieu liquide (Sensitrite, ThermoFisher)

### SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES (CMI en mg/L)

Ceftazidime	>16
Ceftazidime+avibactam CMI	>16
Aztréonam	>16
Aztréonam+avibactam	<=0.25
Céfépime	>16
Céfépime+enmétazobactam	>16
Ceftolozane+tazobactam	>16
<b>Imipénème</b>	<b>4</b>
Imipénème+relebactam	4
Méropénème	16
Méropénème+vaborbactam	16
Ertapénème	>16
Céfiderocol	2
Témocilline	>128
Tobramycine	>32
Gentamicine	>32
Amikacine	>32
Chloramphénicol	>32
Tigécycline	0.5
Eravacycline	0.5
Ciprofloxacine	>2
Lévofloxacine	>2
Méccillinam	32
Nitrofurantoïne	512
Fosfomycine	16
Colistine	0.5

Microdilution en milieu liquide, (Sensitrite, ThermoFisher)

Laboratoire :



CNR :

Imipénème

4

**SFP**

Différence de résultat de CMI imipénème entre le laboratoire et le CNR.

→ Selon le CASFM 2023 :

- Laboratoire : CMI imipénème = 1,5 → S
- CNR : CMI imipénème = 4 → SFP

On a décidé de modifier le compte rendu pour rendre la CMI du CNR.

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Ertapénème	0.5	0.5		10	25	25	
Imipénème	2	4		10	22	19	
Imipénème <sup>1</sup> , <i>Morganellaceae</i>	0,001	4		10	50	19	
Imipénème-relebactam <sup>2</sup> , <i>Enterobacterales</i> sauf <i>Morganellaceae</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>		10-25	22	22	20-22
Méropénème	2	8		10	22	16	
Méropénème (méningites)	2	2		10	22	22	
Méropénème-vaborbactam <sup>2</sup>	8 <sup>4</sup>	8 <sup>4</sup>		20-10	20	20	15-19

# Options thérapeutiques

## CNR : SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES (CMI en mg/L)

Ceftazidime	>16
Ceftazidime+avibactam CMI	>16
Aztréonam	>16
Aztréonam+avibactam	<=0.25
Céfépime	>16
Céfépime+enmétazobactam	>16
Ceftolozane+tazobactam	>16
Imipénème	4
Imipénème+relebactam	4
Méropénème	16
Méropénème+vaborbactam	16
Ertapénème	>16
Céfiderocol	2
Témocilline	>128
Tobramycine	>32
Gentamicine	>32
Amikacine	>32
Chloramphénicol	>32
Tigécycline	0.5
Éravacycline	0.5
Ciprofloxacine	>2
Lévofloxacine	>2
Méccillinam	32
Nitrofurantoïne	512
Fosfomycine	16
Colistine <small>Microdilution en milieu liquide. (Sensititre, ThermoFisher)</small>	0.5

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
<b>Aztréonam<sup>1</sup></b>	1	4		30	26	21	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Éravacycline, <i>E. coli</i>	0,5	0,5		20	17	17		<p>1. La posologie de tigécycline proposée pour le traitement des infections à <i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémases (EPC) est une posologie particulière (voir Annexe 7).</p> <p>2. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.</p> <p>A. Les diamètres critiques de la tigécycline sont validés pour <i>E. coli</i> uniquement. Pour <i>C. koseri</i>, déterminer la CMI.</p>
Tigécycline <sup>1</sup> , <i>E. coli</i> et <i>C. koseri</i>	0,5 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>		15	18 <sup>A</sup>	18 <sup>A</sup>		

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
<b>Chloramphénicol</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		30	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Colistine<sup>2</sup></b>	2	2			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	

CASFM 2023

Les CMI rendues S selon le CASFM 2023 pour cette *K. pneumoniae* sont celles de l'aztréonam + avibactam et de la colistine.

Les seuils pour l'éravacycline et la tigécycline ne sont pas validés pour ce germe.

# Carbapénémases

- Les + importantes cliniquement : types KPC, IMP/VIM, OXA-48 et NDM
- *K. pneumoniae* +++
- Association fréquente à d'autres bêta-lactamases (BLSE +++)
- EPC = **BHRe !!!**
  - ✓ Bactéries commensales du tube digestif
  - ✓ Résistantes à de nombreux ATB
  - ✓ Mécanismes de résistance plasmidiques = transférables

# Classification des carbapénémases

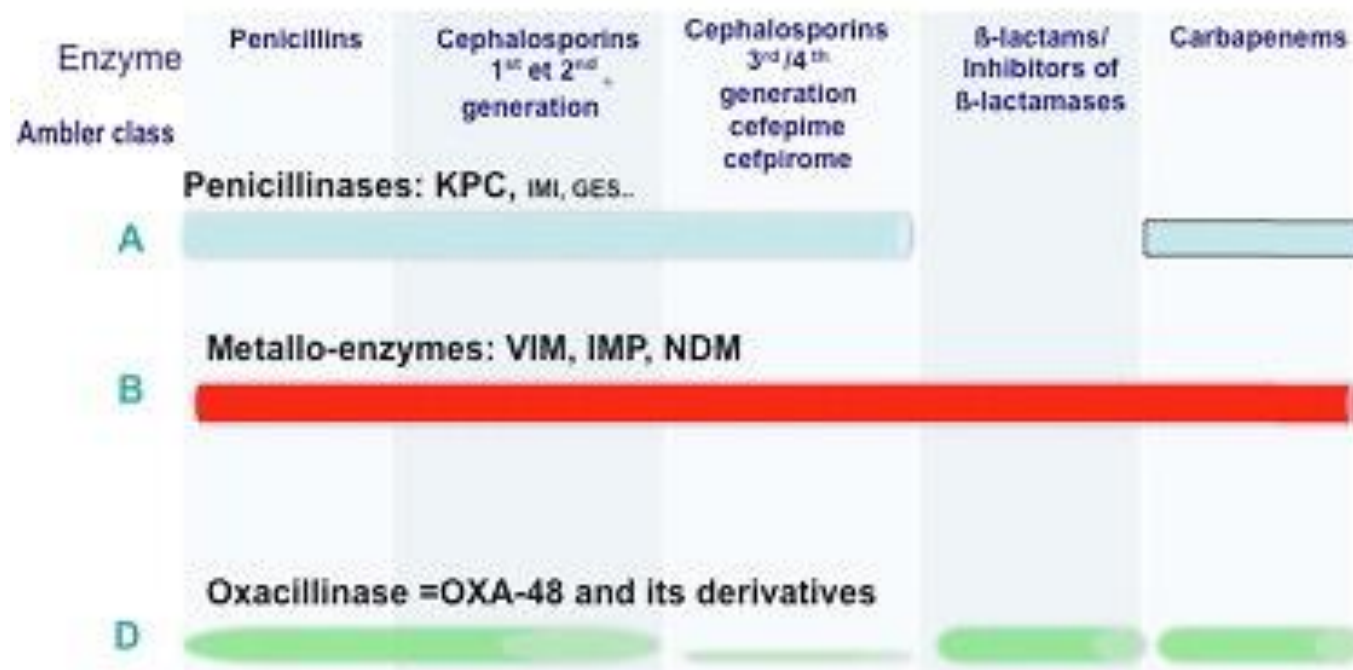
Résumé de la classification des carbapénémases

Classification	Type enzyme	Spectre d'activité	Germe
Type A Sérine	KPC	Toutes les $\beta$ -lactamines	Entérobactéries <i>P. aeruginosa</i>
Type A Sérine	SME	Carbapénème et aztréoname mais pas C3G	<i>S. marcescens</i>
Type A Sérine	NMC-A, IMI	Carbapénème et aztréoname mais pas C3G	<i>Enterobacter spp</i>
Type A Sérine	GES	Imipénème et C3G	<i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries
Type B Métallo- $\beta$ - lactamase	IMP, VIM NDM	Toutes les $\beta$ -lactamines sauf astréoname	Entérobactéries <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i>
Type D Sérine	OXA	carbapénèmes	<i>Acinetobacter sp</i>



# Spectre d'activité des carbapénémases

## Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*



→ Aztréonam S

\* Cephamycins excluded for most of class A

# Difficultés thérapeutiques différentes suivant le type de carbapénémases

Médicaments (en DCI)	Spectre d'activité							
	Mécanismes enzymatiques						Mécanismes non enzymatiques	
	Entérobactérales				Bacilles à Gram négatif non fermentants			<i>P. aeruginosa</i>
	Carbapénémases de classe A (ex KPC, GES)	Carbapénémases de classe B <sup>1</sup> (ex NDM, VIM, IMP)	β-lactamases de classe C (AmpC)	Carbapénémases de classe D (ex OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Altération porine OprD
Ceftazidime / avibactam	Oui	Non	Oui	Variable <sup>2</sup>	Oui <sup>4</sup>	Non	Non <sup>3</sup>	Oui <sup>6</sup>
Ceftolozane / tazobactam	Non (KPC, GES)	Non	Oui	Non (OXA-48)	Oui <sup>4</sup>	Non	Non	Oui <sup>6</sup>
Méropénème / vaborbactam	Oui	Non	Oui <sup>2</sup>	Variable	Pas d'activité supplémentaire par rapport au méropénème seul		Non	Non
Imipénème / relebactam	Oui	Non	Oui <sup>2</sup>	Variable	Oui	Pas d'activité supplémentaire par rapport à l'imipénème seul		Oui <sup>6</sup>
Céfiderocol	Oui	Variable pour NDM	Oui	Oui	Variable pour NDM	Variable pour NDM	Oui	Oui

<sup>1</sup> N'hydrolysent pas l'aztréonam ; <sup>2</sup> pas d'activité supplémentaire par rapport au carbapénème seul sauf si perte de porine, <sup>3</sup> intérêt sur les souches OXA-48 + BLSE classe A ou AmpC hyperproduite ; <sup>4</sup> β-lactamines hydrolysées par certains variants AmpC, associations hydrolysées par la plupart des carbapénémases et BLSE de *P. aeruginosa* ; <sup>5</sup> intérêt uniquement en association avec aztréonam sur souche ceftazidime résistante ; <sup>6</sup> intérêt si perte de porine + AmpC hyperproduite ou BLSE classe A (sauf PER, GES, BEL pour ceftolozane)

L'identification de la classe de la carbapénémase est indispensable pour définir les options thérapeutiques et la prise en charge du patient.

# Indications dépistages EPC

## Recommandations du HCSP 2019 relatives au repérage et au dépistage des patients cibles

**R1.** Il est recommandé de repérer et de dépister à la recherche de BHRé à l'admission, tout patient ayant été hospitalisé à l'étranger pendant au moins 24 heures dans les 12 derniers mois.

**R2.** Il est possible de dépister à nouveau les patients cibles dont le premier dépistage est négatif à l'admission selon une évaluation du risque liée au type d'hospitalisation à l'étranger.

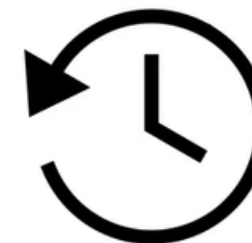
**R3.** Il est recommandé de repérer et de dépister à la recherche de BHRé à l'admission tout patient contact à risque élevé réhospitalisé ou transféré d'un établissement de santé français.

**R4.** Il est recommandé de repérer et de dépister à la recherche de BHRé à l'admission tout patient réhospitalisé aux antécédents de portage de BHRé.

**R5.** Il est possible de dépister à la recherche de BHRé les patients résidant à l'étranger ou ayant séjourné à l'étranger depuis moins de 3 mois sans hospitalisation sur des critères d'analyse de risque (durée de séjour, pays, prise d'antibiotiques, modalités de voyage, ...).

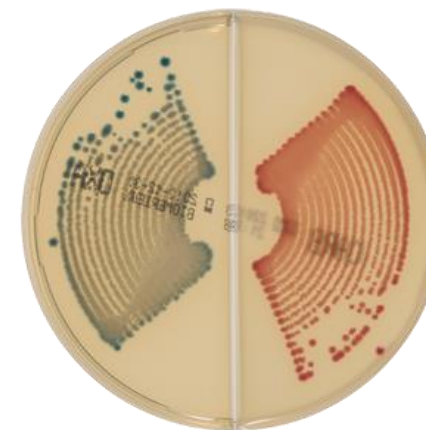
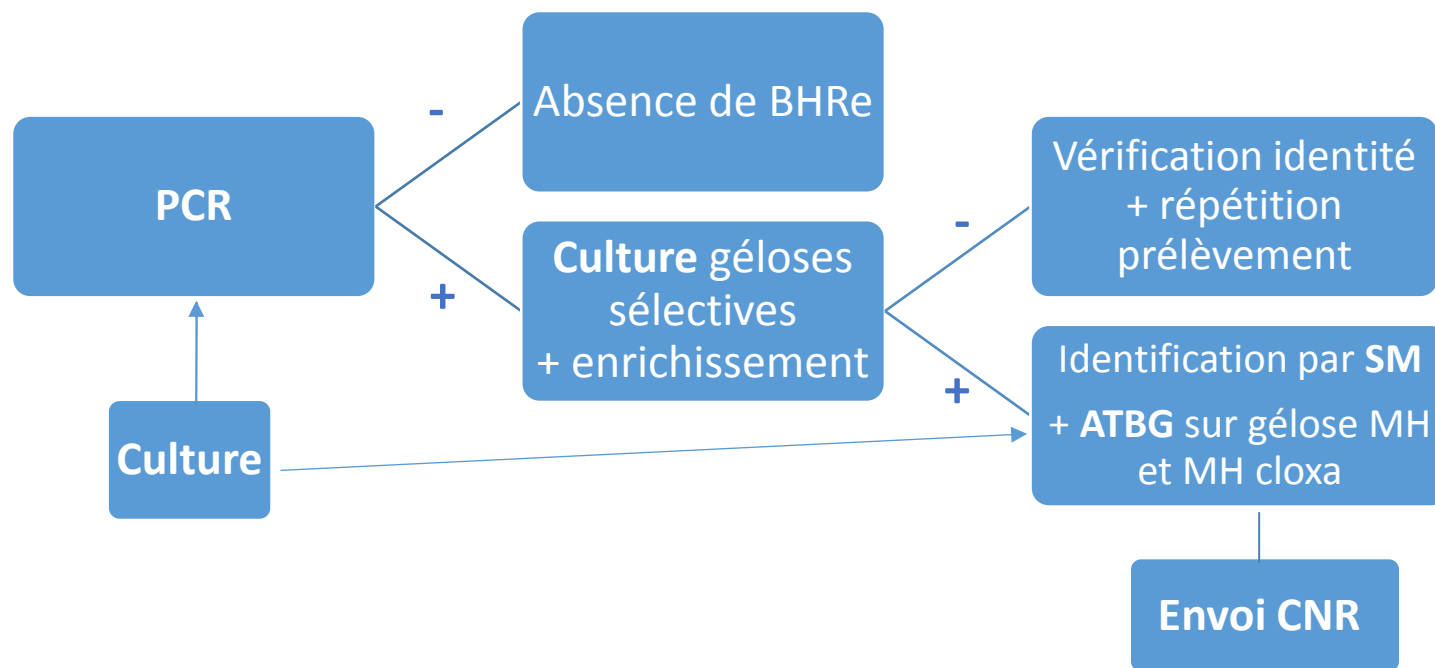
**R6.** Il n'est pas recommandé de dépister les résidents en EHPAD sauf situation particulière régionale et après avis d'experts.

**R7.** Il est recommandé de dépister à la recherche de BHRé à l'admission en service MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) tout résident en provenance d'un établissement médico-social (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes : EHPAD ; foyer d'accueil médicalisé : FAM ; maison d'accueil spécialisée : MAS) dans lequel une épidémie est active.



# Modalités de dépistage des EPC de l'hôpital

Echantillon : selles ou écouvillon rectal



ChromID® CARBA SMART  
(BioMérieux)

Géloses chromogènes sélectives :

- Milieu **OXA** : OXA-48
- Milieu **CARB** : KPC et métallocarbapénémase

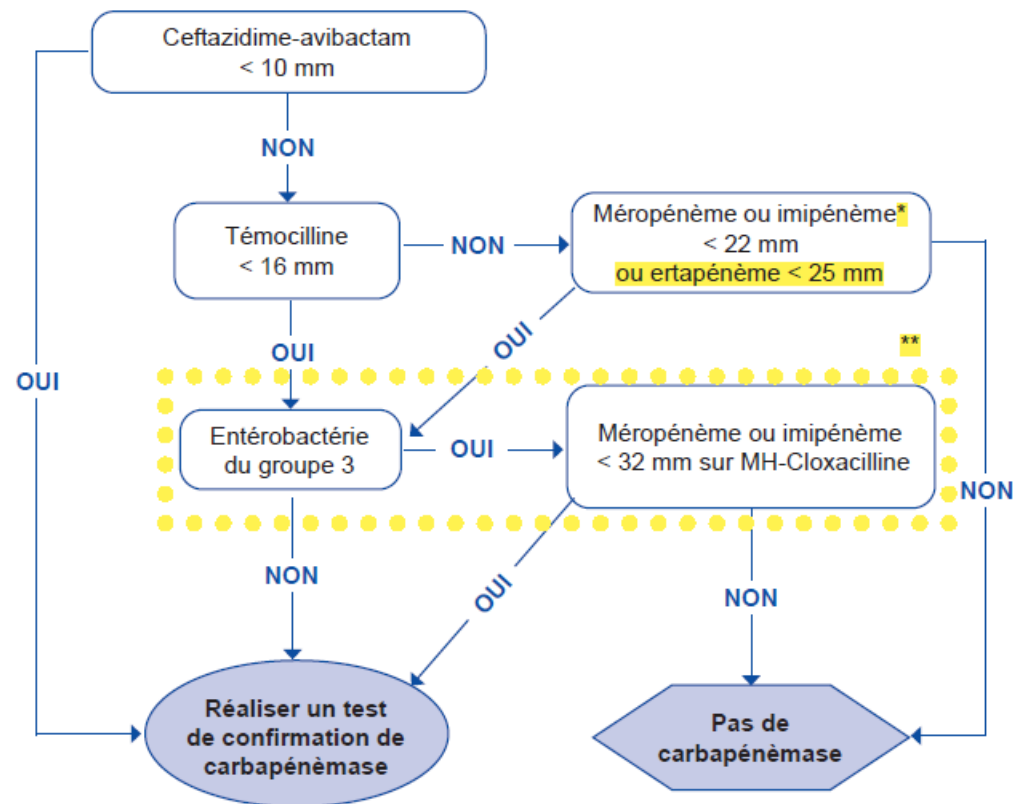
*E. Coli* : colonies roses à bordeaux (β-glucuronidase)

*Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter* : colonies bleues/vertes à vert-brun (β -glucosidase)



Bouillon Schaedler  
+ 1/2 disque ertapénème

# Modalités de dépistage des EPC



\* Ne pas tenir compte de l'imipénème pour la famille des *Morganellaceae* (genres *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, ...).

\*\* Partie optionnelle pour les laboratoires disposant de géloses MH-cloxaciline : si le test du méropénème et de l'imipénème sur gélose MH-cloxaciline est intégré à l'algorithme par le laboratoire, il doit alors être fait d'emblée (en première intention, en même temps que l'antibiogramme) pour ne pas retarder le diagnostic.

# Précautions BHRe

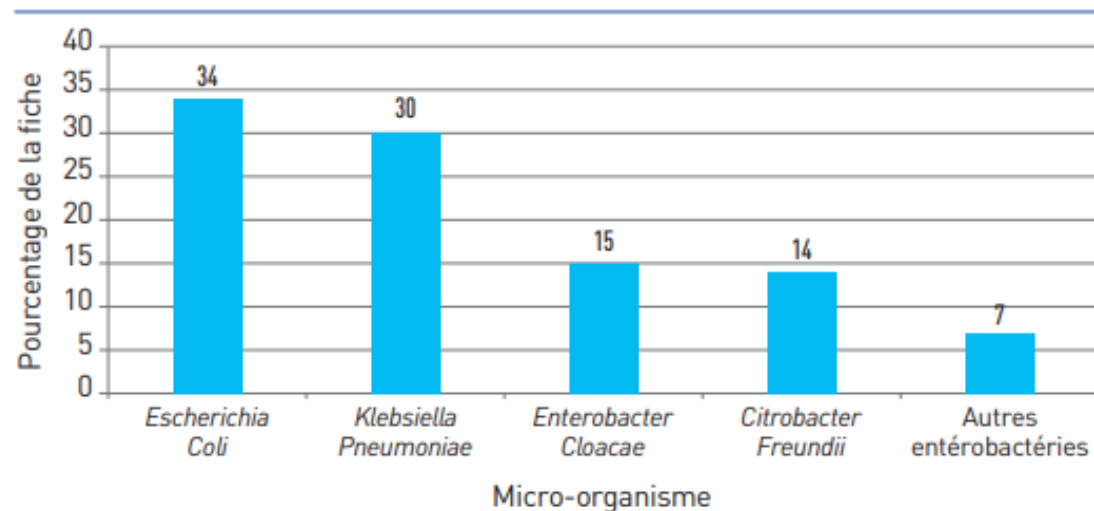
- **Dépistage précoce** des patients à risque d'être porteurs
- **Mesures d'hygiène** renforcées pour limiter la transmission croisée
  - Hospitalisation en chambre individuelle avec sanitaires individuels et en PCC
- **Limiter propagation** : dépistage hebdomadaire des cas contacts
- **Déclaration** des infections associées aux soins (IAS)



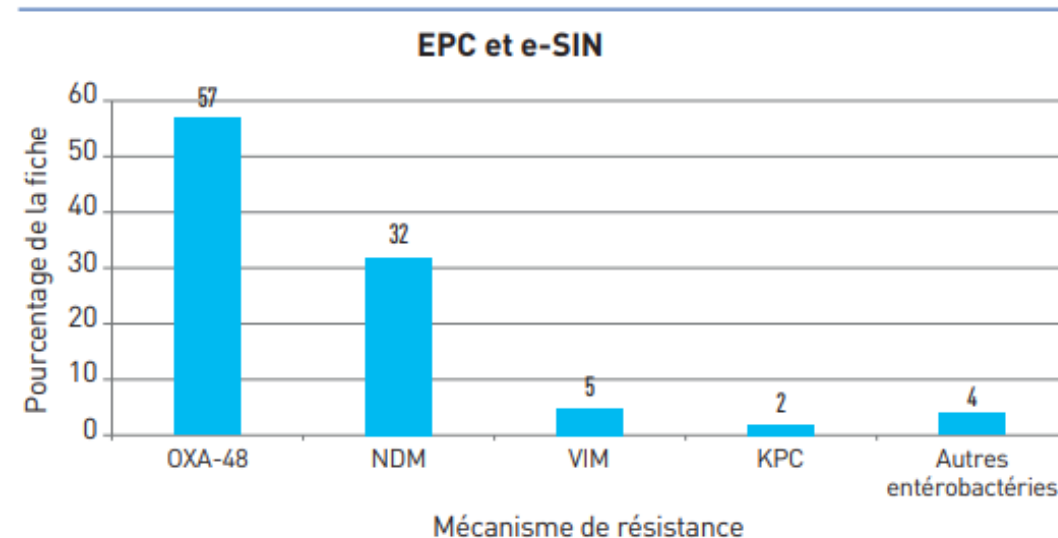
*Le lavage des mains, c'est toujours bien !*

# Epidémiologie des EPC

**Figure 2 | Répartition des principaux micro-organismes pour les EPC, e-SIN, France, 2022**

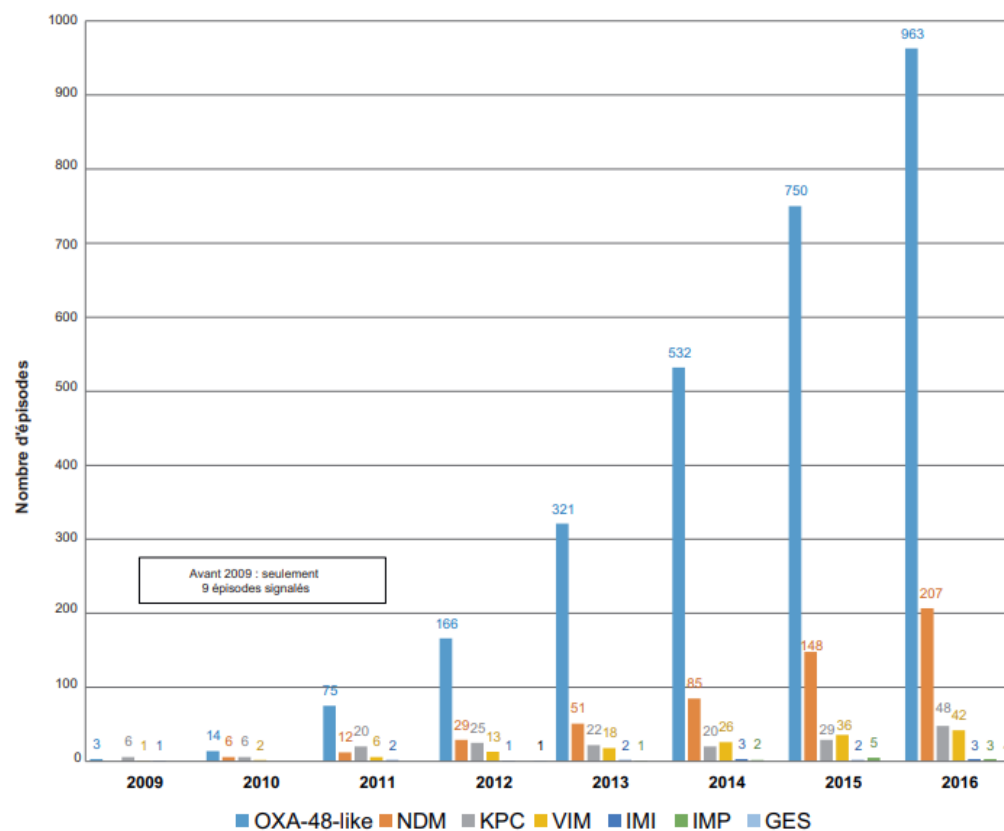


**Figure 3 | Répartition des principaux mécanismes de résistance pour les EPC et les ERG, e-SIN, France, 2022**



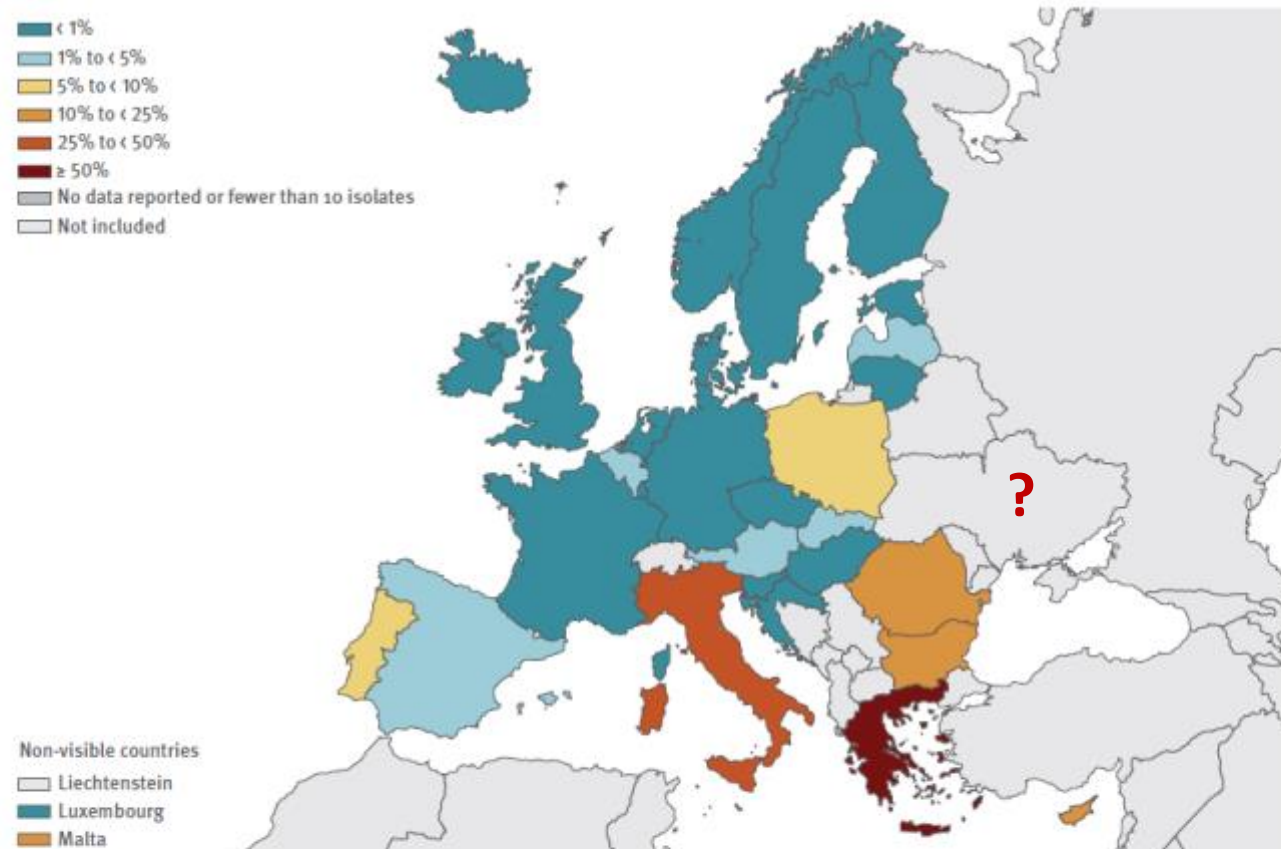
# Epidémiologie des EPC

Figure 2 | Répartition des épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon les mécanismes de résistance impliqués et l'année de signalement (N=3 595)





# L'épidémiologie des EPC est variable au sein de l'UE

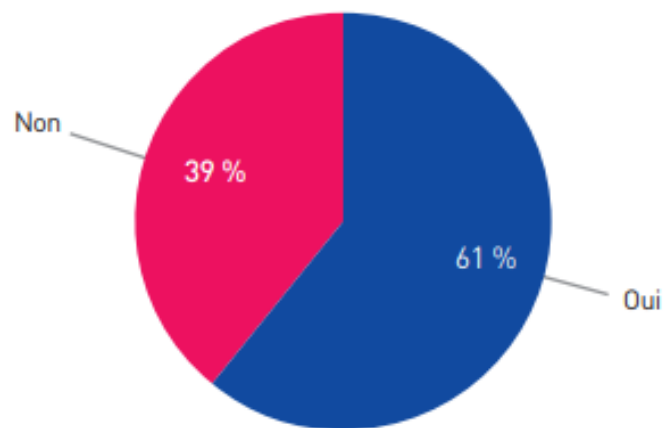


Epidémiologie inconnue  
pour certains pays  
comme l'Ukraine

**Figure 4.** Répartition géographique de la prévalence des EPC (Source eCDC : bilan 2017)

# Carbapénémases : cas de la guerre en Ukraine

**Figure 4 | Proportion de portage de BHRe parmi les militaires provenant d'Ukraine en France, 2022 (N = 31)**



## **Exposition aux BHRe +++ :**

- Prévalence élevée de portage de BHRe dans la population générale
- Spécificités des blessures de guerre
- Mauvais usage des ATB

# Carbapénémases : cas de la guerre en Ukraine

**Figure 5 | Répartition des BHRé et mécanismes de résistance parmi les 13 militaires et 17 civils porteurs de BHRé provenant d'Ukraine hospitalisés par mois en France, 2022**

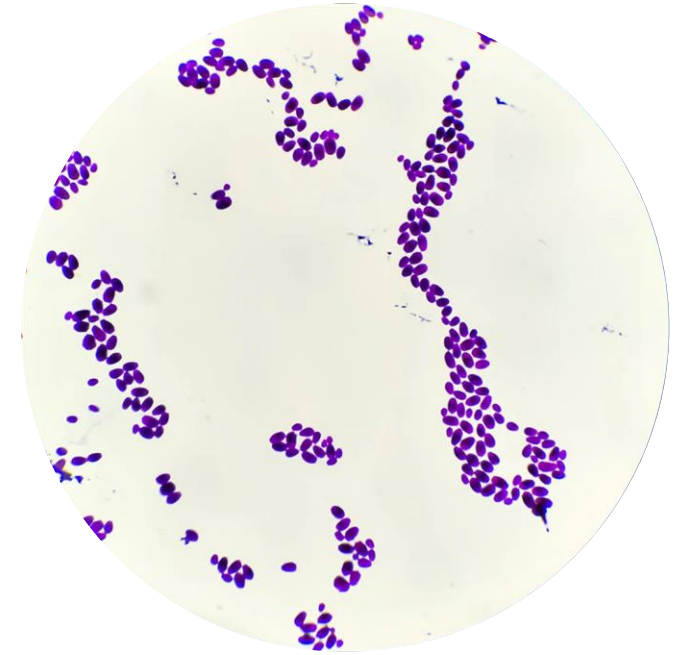


Germes isolés :  
65 % *K. pneumoniae*

Mécanismes de résistance impliqués :  
63% NDM  
29% Oxa 48 et Oxa 48 like

# Autre germe multirésistant émergent : *Candida auris*

- Levure émergente → 1<sup>ère</sup> description en 2009
- **Multi résistante** dans ¼ des cas → « LHRe » ?
- Capable de résister de manière prolongée dans l'environnement
- Nombreuses **épidémies hospitalières** décrites dans le monde
- Entre 2013 et 2021 :
  - ✓ Etats-Unis : 18 817 cas identifiés par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)
  - ✓ Europe : 1 812 cas identifiés par le *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)
  - ✓ France : 15 cas



# *Candida auris*

En France entre 2007 et 2022 :

- 14 centres hospitaliers en France
- 21 étaient importés de différents pays d'endémicité connue (Koweït, Inde, Dubaï, Egypte...)
- Seuls 2 épisodes de transmission avérée entre patients ont été observés
  - 1 épisode avec 1 cas secondaire en 2021
  - 1 épisode avec 2 cas secondaires en 2022

**Tableau 1 :** Nombre de cas d'infections et colonisations à *Candida auris* en France déclarés au CNRMA/SPF\* Définition d'un cas : patient colonisé ou infecté par *C. auris* avec **culture positive** des prélèvements.

Year	Cases* number	Infection cases	Colonisation cases
2007	1	1	0
2014	1	1	0
2015	2	1	1
2016	1	0	1
2017	1	0	1
2019	3	0	3
2020	3	2	1
2021	5	3	2
2022	7	2	5
All	24	10	14

# *Candida auris*

- Propositions CNRMA si colonisation ou d'infection à *Candida auris* :
  - ✓ Déclaration par le mycologue de l'hôpital au CNRMA
  - ✓ Envoi de la souche au CNRMA
  - ✓ Déclaration simultanée par l'hygiéniste de l'hôpital par e-SIN à SPF
- Indications de dépistage de *Candida auris* (recommandations de l'APHP):
  - Hospitalisé dans les 12 mois précédents, notamment pour les patients rapatriés d'une réanimation d'un pays étranger. Dépistage à réitérer si réadmission dans les 12 mois suivant le retour.
  - Antérieurement colonisé ou infecté par *C. auris*
  - Contact d'un cas
    - Ecouvillons **inguinal, axillaire et nasal**

# *Candida auris*

**Tableau 2** : Données de la sensibilité *in vitro* aux antifongiques des souches de *C. auris* reçues au CNRMA, testées par la méthode EUCAST. Les 22 isolats correspondent à 20 cas d'infections/colonisations.

	<b>Valeurs des CMI<sub>50</sub> / CMI<sub>90</sub> (mg/L) pour les antifongiques</b>							
	<b>AMB</b>	<b>5-FC</b>	<b>Fluco</b>	<b>Vori</b>	<b>Posa</b>	<b>Isavu</b>	<b>Caspo</b>	<b>Mica</b>
<i>Candida auris</i> (n=22)	0.25/0.5	≤0.12/≥64	≥64/≥64	0.25/1	≤0.01/0.12	0.015/0.12	0.03/0.03	0.015/0.03

- Tous les isolats recueillis en France ont une résistance au fluconazole (CMI ≥ 64 mg/L)
- 6 isolats ont aussi des valeurs de CMI très élevées à la 5FC (CMI ≥ 64 mg/L)
- Aucun isolat n'a présenté une CMI élevée aux échinocandines

# Take home message

- Augmentation des cas de BHRe en France et dans le monde
- Voyageurs/étrangers → penser BHRe + *Candida auris* !  
! Vigilance contexte de guerre
- Si BHRe ou *C. auris* :
  - Déclaration
  - Envoi CNR
  - Mesures d'hygiène renforcées
- Ne traiter que si infection avérée (risque impasse thérapeutique)





# Sources

- [BMR BHRe definition avril 2018 \(chu-st-etienne.fr\)](http://chu-st-etienne.fr)
- [Microsoft PowerPoint - lectureantibiogramme DESC2017 JCAILLON avec corrections \[Mode de compatibilité©\] \(infectiologie.com\)](http://infectiologie.com)
- [Entérobactéries productrices de carbap en emase \(CRE ou EPC\) | HPCi](#)
- [BHRE patients militaires 2022 poster.pdf](#)
- [Note technique v6.2 juillet2018 \(cnr-resistance-antibiotiques.fr\)](http://cnr-resistance-antibiotiques.fr)
- « Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge » - P. Nordmann, Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 44, Issue 2, pages 51-56, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.007>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X13003363>
- [ pid mie de Candida auris, retour d'expérience | HYGIENES](#)
- Note du CNR des Mycoses invasives & Antifongiques (CNRMA)/LA INuSuAI (Identification Numérique Surveillance Alerte)/ et de la Société Française de Mycologie Médicale (SFMM)/Société Francaise d'Hygiène Hospitalière (SF2H) sur l'épidémiologie et la surveillance des infections à Candida auris en France: Mise à jour du 17/04/2023
- « SARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC : des BMR à l'émergence des BHRe» -O. Meunier, J. Exinger, F. Kara - CH de HAGUENAU - 2016

Merci pour votre attention

Pour me contacter :  
[ines.delmerle@chu-poitiers.fr](mailto:ines.delmerle@chu-poitiers.fr)