

PROGRAMME FINAL

Nantes

4, 5 et 6 octobre 2021

XXXI<sup>e</sup> Congrès National de la Société  
Française d'Hygiène Hospitalière



CL 03

SP02 - Communications libres 1 - BMR – BHR  
mardi 5 octobre 2021

# Prévalence du portage des variants d'OXA-48 présentant un bas niveau de résistance aux antibiotiques

Océane JEAN, Audrey MAURAND,  
Florence CIZEAU, David DUCCELLIER,  
Camille GOMART, Frédéric FOURREAU,  
Jean-Winoc DECOUSSER



# Contexte local

- Mai 2019 : découverte fortuite chez une patiente d'une souche d'*E. coli* « OXA-48 » sur prélèvement urinaire
  - Retour CNR K. Bicêtre → **bla OXA-244**
- Septembre 2019 : **PCR positive OXA-48** (Xpert Carba-R®, Cepheid) mais **culture négative sur milieu sélectif commercialisé** (ChromID® CARBA SMART, BioMérieux)
  - Culture positive après enrichissement spécifique
  - **dépistage par PCR ET culture** pour patiente ET ses contacts
- Au total, en 2019 : 4 souches EPC OXA-244 identifiées sur l'ensemble de l'hôpital

# Contexte général

- Diversité des gènes de résistances de type  $\beta$ -lactamases
  - N = 7 279 au 23 septembre 2021
  - dont 1077 de classe D

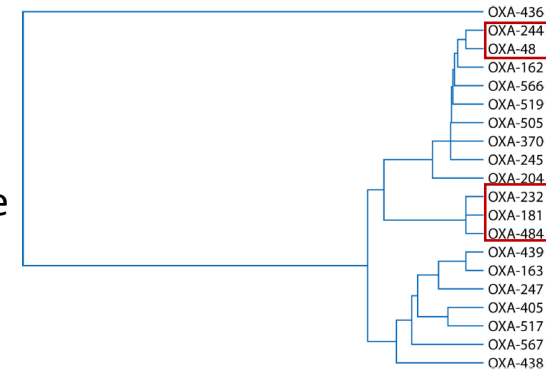
Naas, T et al. *Beta-Lactamase DataBase (BLDB)*. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017, 32, 917-919.

<http://www.blbd.eu/>

- Diversité des oxacillinases à activité carbapénémase :
  - Variants au sein des bla OXA-48 présentant des niveaux de résistances aux antibiotiques plus bas que OXA-48 :
    - ❖ Bla OXA-244
    - ❖ Bla OXA-232...

	Classe A Sérines (penicillinases)	Classe B Metallo	Classe C cephalosporinases	Classe D oxacillinases
chromosomiques	Penicillines <i>K. Pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i>		AmpC non inducibles <i>E. coli</i>  AmpC inducibles <i>Enterobacter sp</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Providencia stuartii</i>  AmpC déréprimées	
Éléments mobiles transférables (plasmides transposons)	Penicillines TEM SHV  BLSE TEM SHV & CTX-M (souvent associées à d'autres mécanismes de R)  Carbapénémases <i>E. Pneumoniae</i>	Carbapénémases VIM IM <sup>2</sup> & NDM	AmpC plasmidiques	OXA spectre étroit  BLSE OXA  Carbapénémases OXA 48 variants

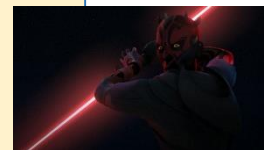
Classification d'Amber



Pitout et al. *CMR* 2020

La détection phénotypique des patients porteurs par dépistage à l'aide de milieux de culture commercialisée peut être mise en défaut :  
**risque de diffusion silencieuse** = « *la menace fantôme* »

Nordman et al, *JAC* 2012



# Contexte français et européen

- Malaga (Espagne), 2012 : identification OXA-244 chez *K. pneumoniae*
- Description d'un clone *E. coli* ST38 diffusant en France et en Europe

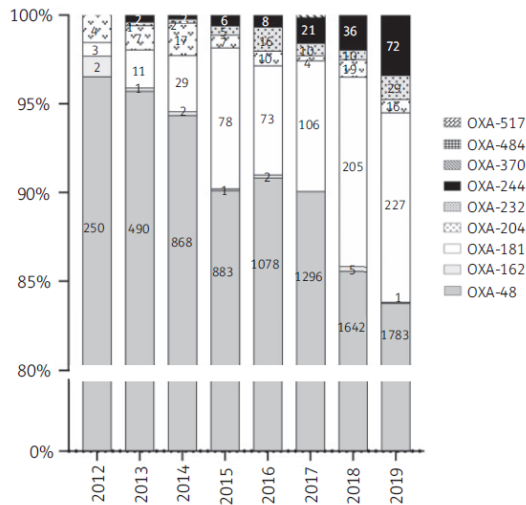
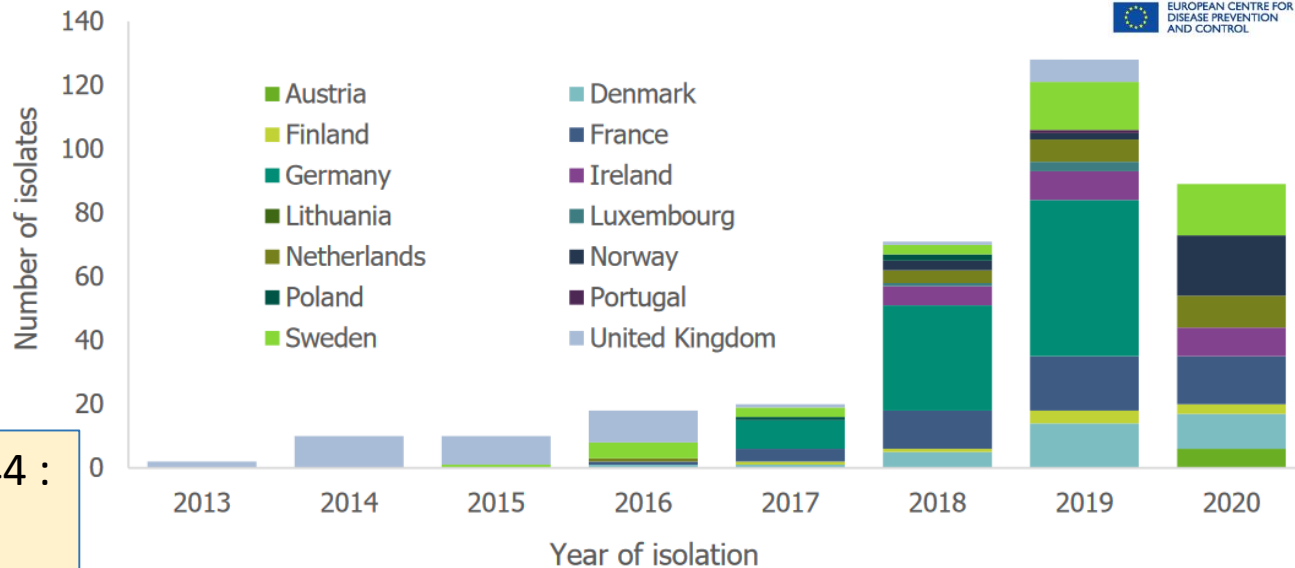


Figure 1. Relative abundance of OXA-48 variants in Enterobacteriales collected at the F-NRC from 2012 to 2019. The numbers within the bars correspond to the number of isolates of each variant.

*Emeraud et al, JAC 2020*

En France en 2019, OXA-244 :  
2,4 % des EPC  
3,4 % des OXA-48 like

*Emeraud et al. EID 2021, Kremer et al. Euro Surveill. 2020*



*Evolution du nombre de souche d'E. coli ST38 isolées en Europe de 2013 à 2020 (données 2020 incomplètes)*

# Objectif

- Déterminer la **prévalence du portage** des **EPC OXA-48** et de ses **variants de bas niveau de résistance** au sein d'une population à risque

# Matériel et Méthodes

- Étude **prospective** : tous les patients relevant d'un dépistage BHRe hospitalisés au sein des HU Henri Mondor entre le 05/11 et le 10/12/2019.
- Technique de référence : milieu sélectif commercialisé (ChromID® CARBA SMART, Biomérieux)

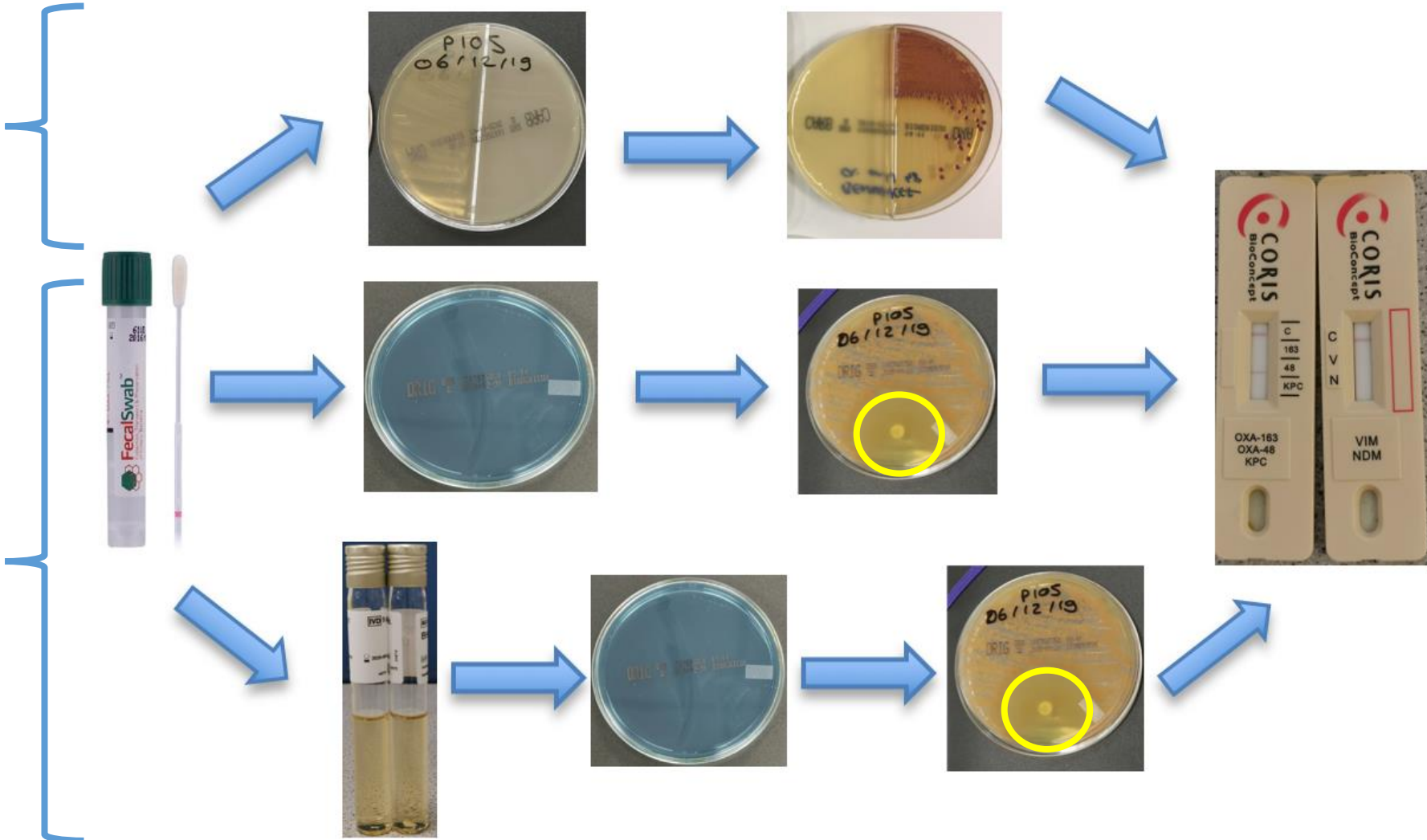


• Technique « élargie » :

- 1 gélose Drigalski avec un disque d'ertapénème,
- 2 bouillons cœur-cerveille dont un additionné d'un ½ disque d'ertapénème, repiqués à 18h d'incubation sur une gélose Drigalski avec disque ertapénème,
- Détection autour du disque d'ertapénème par test immunochromatographique (Resist-4 O.K.N.V. K-Set<sup>®</sup>, Coris BioConcept) **quel que soit le diamètre d'inhibition**

Technique de référence

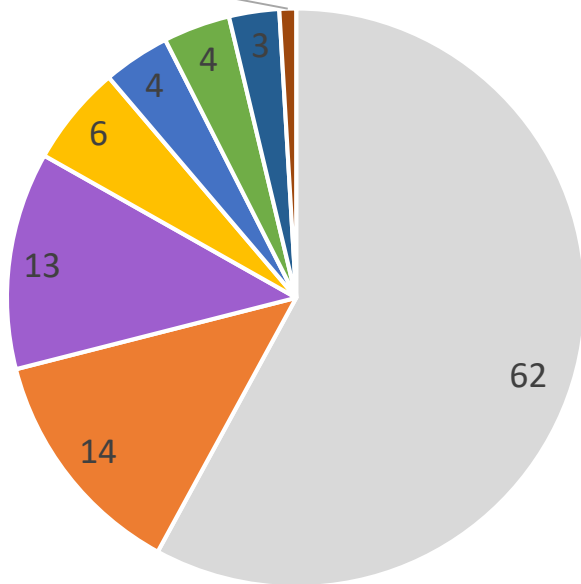
Technique « élargie »



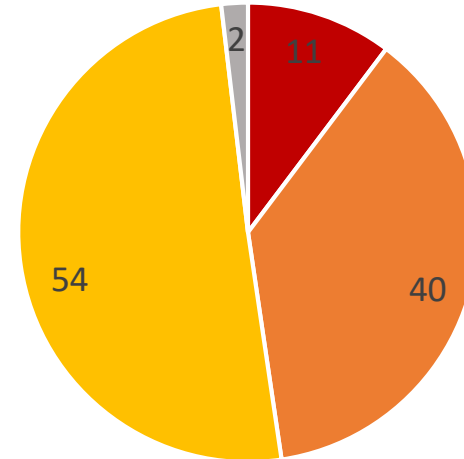
# Résultats (1)

- N = **107 patients** inclus dans l'étude

## 1 Provenance des patients



- provenance inconnue
- Afrique du nord
- Afrique sub-saharienne
- Moyen-Orient
- Asie
- DOM
- Europe
- Amérique



- hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente
- résident ou séjour à l'étranger > 1 mois dans l'année précédente
- retour de l'étranger
- situation inconnue

- N = **4 patients porteurs d'EPC OXA-48**  
= prévalence globale du portage des EPC dans cette population : **3,7%**

# Résultats (2)

- Parmi ces 4 cas, **1 souche détectée uniquement par l'approche élargie.**
- **bla OXA-181**
- **niveau de résistance plus bas** par rapport aux souches d'EPC OXA-48 habituellement rencontrées :

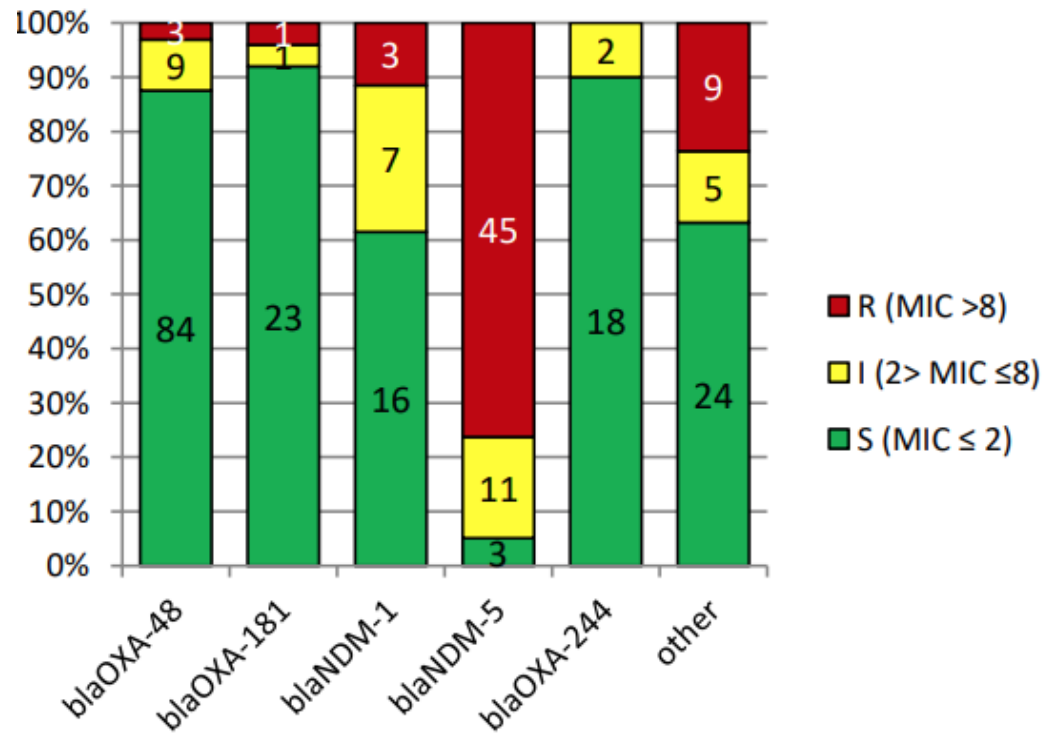
	<b>CMI EPC OXA-181 identifiée</b> (en mg/L)	CMI EPC OXA-48 (en mg/L)	Concentration critique dépistage (en mg/L) (EUCAST 2017)	Concentration critique thérapeutiques (en mg/L) (SFM 2021)
ertapénème	<b>0,25</b>	0,25	> 0,125	S ≤ 0,5
méropénème	<b>0,12</b>	1	> 0,125	S ≤ 2
piperacilline – tazobactam	<b>32</b>	64		S ≤ 8
témocilline	<b>96</b>	256		

- PCR Xpert Carba-R® positive sur le prélèvement



# Discussion (1)

- Souches porteuses de bla OXA-181 et bla OXA-244 présentent des CMI à l'ertapenem / temocilline / piperacilline - tazobactam inférieures aux souches historiques OXA-48



*CMI au méropénème des souches de E. coli*

*van der Zwaluw et al. CMI 2020*

- « OXA-48 like »: enzyme majoritaire en France chez EPC
- CMI peuvent être inférieures aux concentrations d'antibiotiques utilisés dans les milieux sélectifs prêt-à-l'emploi
  - 14 % et 54 % de sensibilité des milieux ChromID® CARBA SMART (bioMérieux) et Brilliance™ CRE (Thermo Fisher) sur 101 souches de EPC OXA-244

*Emeraud et al. JAC 2020*

# Discussion (2)

- Avant : **PCR mise en défaut par culture...**
  - Première génération de Xpert Carba-R® ne détectait pas les gènes bla OXA-181 et bla OXA-232
  
- Aujourd'hui : ... **culture mise en défaut par PCR !**
  - Faux négatif de la culture > faux positif de la PCR (présence de la bactérie progénitrice *Shewanella sp.*?)
  - « rattrapable » sur milieu BLSE si souche coproductrice d'une BLSE : environ 80 % des *E. coli* OXA-48

*Lafeuille et al. IJAA 2015*

*Decousser et al. CMI 2015.*

Vous avez aimé bla OXA-181 et bla OXA-244 ?

Vous adorerez bla OXA-484!

*Sommer et Al. Front Microbiol 2021*



# Conclusion et perspectives

- ❖ La prévalence du portage des variants d'OXA-48 de bas niveau de résistance est **faible** (< 1 %) **mais non nulle sur notre échantillon**.
- ❖ Y penser quand **PCR OXA-48 positive directement sur les écouvillons rectaux** et **culture négative sur milieu prêt à l'emploi**.
- ❖ Idéalement **mixer les approches** phénotypiques (culture) et génotypique (PCR) chez les patients à risque, sur **≥1 prélèvement** (et idéalement sous ATB).
- ❖ Réaliser des enquêtes prospectives multicentriques pour suivre la prévalence de ces variants.

PROGRAMME FINAL

Nantes



**4, 5 et 6 octobre 2021**

XXXI<sup>e</sup> Congrès National de la Société  
Française d'Hvgiène Hospitalière



**SF<sub>2</sub>H**

Risque infectieux et soin



Avez-vous des questions ?