



Rôle du CNR dans la maîtrise des BHRé

Lauraine Gauthier^{a,b,c}, Rémy A. Bonnin^{a,b,c}, Agnès B. Jousset^{a,b,c}, Valérie Pontières^d,
Laurent Dortet^{a,b,c}, Thierry Naas^{a,b,c}

^a Service de Bactériologie-Hygiène, APHP, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^b EA7361 : Structure, dynamique, fonction et expression des β -lactamases à large spectre, LabEX LERMIT, Université Paris-Sud

^c Centre National de Référence associé pour la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénèmase

^d Santé publique France, Saint-Maurice

thierry.naas@aphp.fr

L'identification rapide des patients colonisés ou infectés par des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) est essentielle pour limiter leur diffusion. Ces bactéries hautement résistantes sont de plus en plus fréquemment isolées en France (cas isolés ou épisodes épidémiques), mais il est important que l'ensemble des laboratoires de biologie médicale, publics ou privés, soit sensibilisé au risque de leur diffusion rapide ainsi qu'aux différents moyens existant pour les identifier.

Spectre et épidémiologie des EPC

On distingue trois classes de carbapénèmases (selon la classification de Ambler) différant par leur épidémiologie et le phénotype de résistance qu'elles confèrent.

Les enzymes de classe A (en premier lieu KPC, endémique en Italie, Grèce et aux Etats-Unis, et de façon plus anecdotique GES et IMI) sont rarement isolées en France (2,3 % des EPC en 2015). Elles hydrolysent toutes les β -lactamines (à l'exception de IMI n'hydrolysant que les aminopénicillines et l'imipénème) et leur activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique [1].

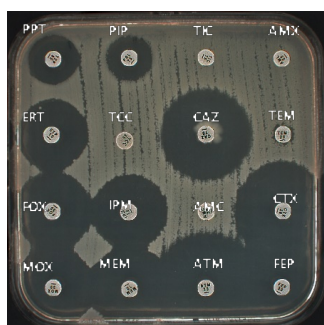
Les enzymes de classe B (ou métallo- β -lactamases) hydrolysent fortement toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique ni par le tazobactam. Parmi ces enzymes,

on peut citer VIM (endémique en Grèce), IMP, mais surtout NDM (endémique en Inde et ayant largement diffusé à travers le monde), deuxième carbapénèmase en France en termes de fréquence d'isolement (14,5 % des EPC en 2015).

Enfin, les enzymes de classe D (OXA-48 et ses variants : OXA-181, OXA-204, OXA-244...) n'hydrolysent que faiblement les carbapénèmes. Il en résulte des CMI aux carbapénèmes proches de la sensibilité. En outre, ces enzymes n'hydrolysent pas les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique.

A noter que la présence de la carbapénèmase OXA-48 sans aucune autre résistance associée n'est pas rare car le plasmide épidémique portant le gène *bla*OXA-48 ne contient aucun autre gène de résistance (Figure 1A). Ce sont paradoxalement ces souches apparaissant « relativement sensibles aux β -lactamines » sur l'antibiogramme qui peuvent poser problème au biologiste, car leur détection est alors plus difficile. De plus, si ces souches ne produisant que OXA-48 ne posent pas de problème en termes de traitement (sensible aux C3G, par exemple), elles favorisent la diffusion de la résistance, ce d'autant plus que le plasmide portant cette enzyme est facilement transféré d'une entérobactérie à une autre. L'acquisition de ce type de carbapénèmase par une entérobactérie

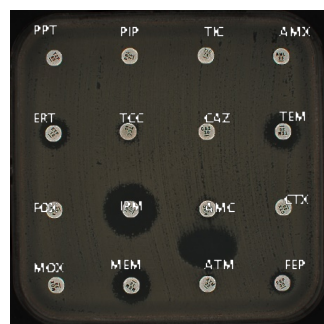
possédant d'autres mécanismes de résistance aux β -lactamines – notamment une β -lactamase à spectre élargi (BLSE) – peut rapidement mener à une situation d'impasse thérapeutique (Figure 1B). Il est donc essentiel de savoir identifier ces carbapénèmases, d'autant plus que OXA-48 et ses variants sont très majoritairement isolées en France (77% des carbapénèmases en 2015, valeur stable depuis 2012) [2]. Les autres carbapénèmases confèrent le plus souvent une résistance plus prononcée aux carbapénèmes, et posent de ce fait moins de problème de mise en évidence.



1-A



1-B



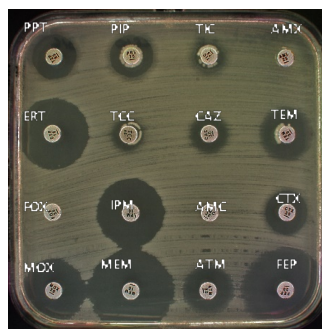
1-C

Figure 1 - Exemples d'antibiogrammes d'entérobactéries productrices de carbapénèmase (A) *K. pneumoniae* OXA-48 (B) *K. pneumoniae* OXA-48 + CTX-M-15 (C) *E. coli* NDM-1 + CTX-M-15

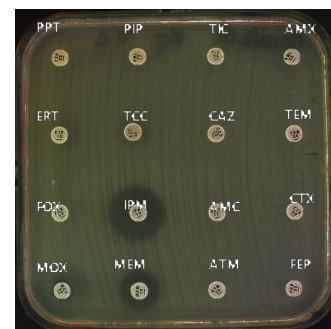
PPT : pipéracilline-tazobactam ; PIP : pipéracilline ; TIC : ticarcilline ; AMX : amoxicilline ; ERT : ertapénème ; TCC : ticarcilline-acide clavulanique ; CAZ : ceftazidime ; TEM : témocilline ; FOX : céfoxitine ; IPM : imipénème ; AMC : amoxicilline-acide clavulanique ; CTX : céfotaxime ; MOX : moxalactam ; ATM : aztréonam ; FEP : céfépime.

Autres mécanismes de résistance aboutissant à une diminution de sensibilité aux carbapénèmes

L'hyperproduction de la céphalosporinase naturelle associée à de l'imperméabilité membranaire est une cause fréquente de diminution de sensibilité aux carbapénèmes parmi les entérobactéries du groupe 3 (en premier lieu *Enterobacter cloacae*, figure 2A). Ainsi, sur 908 souches de *Enterobacter sp.* de sensibilité diminuée aux carbapénèmes reçues au CNR en 2015, 766 (84%) ne produisaient pas de carbapénèmase (contre 42% (447/1046) des *K. pneumoniae* par exemple). L'association de divers mécanismes enzymatiques à de l'imperméabilité membranaire peut conférer des résistances de haut niveau à toutes les β -lactamines (Figure 2B). Ainsi, l'antibiogramme ne permet pas d'orienter le biologiste sur le type de mécanisme en jeu (carbapénèmase ou autres) (Figure 1 et 2). Si ces souches peuvent présenter de hauts niveaux de résistances aux carbapénèmes, et de ce fait poser des problèmes de prise en charge thérapeutique, elles ne sont que très rarement responsables de transmission croisée à l'hôpital.



2-A



2-B

Figure 2 - Exemples d'antibiogrammes d'entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes sans carbapénèmase (A) *E. cloacae* hyperproducteur de céphalosporinase + imperméabilité (B) Imperméabilité

Confirmation de la production d'une carbapénèmase

Une des principales missions du CNR est de confirmer ou infirmer la production d'une carbapénèmase chez les souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes, afin de mettre en place au plus vite, s'il y a lieu, les mesures d'hygiène spécifiques BHR et le dépistage des patients contacts, tel que recommandé par le Haut Conseil de la santé publique [8]. Le résultat est transmis par courriel

en 48h à compter de la date de réception de la souche (il est donc indispensable d'indiquer l'adresse de messagerie de la personne responsable de l'envoi). Sur le compte-rendu figure le numéro CNR, numéro unique qui permet de bien identifier la souche tout en respectant l'anonymat du patient, qu'il faudra systématiquement renseigner pour toute déclaration sur e-SIN et pour toute demande de comparaison de souche.

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES
CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ASSOCIE
 AUX RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES
 CARBAPENEMASES - ENTEROBACTERIES

Hôpitaux universitaires Paris-Sud V3/2016

CHU de Bicêtre, Service de Bactériologie-Hygiène
 78 rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre

LES CHAMPS SURLIGNES SONT OBLIGATOIRES

Souche et formulaire à adresser :
 Contacts : cnr.carba@aphp.fr
 • Biologiste : 01 45 21 30 30
 • Secrétariat : 01 45 21 20 19
 • Fax : 01 45 21 63 40

Cadre réservé au CNR
 Date de réception

Cadre réservé au CNR
 N° souche CNR

1- L'EXPEDITEUR
 - Hôpital :
 - Laboratoire :
 - Nom, prénom :
 - E-mail :
 - Tel :
 - Adresse (complète):
 - Date de l'envoi :

2- LE PATIENT
 - n° signalement e-SIN :
 - Nom (complet):
 - Prénom (complet):
 - Sexe : H F
 - Date de naissance : / /
 - Hospitalisation : oui non inconnu
 - Nom de l'institution :
 - Service :
 - Séjour récent dans une autre institution à l'étranger :
 - en France :
 - Cas isolé : oui non
 - Suspicion d'épidémie : oui non si oui nom du patient contact :
 - Données cliniques :

3- LA SOUCHE ET SON ANTIBIOGRAMME
 - Votre identification de la souche
 E. coli *K. pneumoniae*
 E. cloacae *K. oxytoca*
 E. aerogenes *S. marcescens*
 C. freundii *M. organii*
 C. koseri *P. mirabilis*
 H. alvei *P. vulgaris*
 P. rettgeri *P. stuartii*
 Autre :
 - Origine de la souche
 - Date du prélèvement :
 - N° de souche :
 - Nature du prélèvement
 Ecouvillonnage rectal (dépistage)
 Hémo-culture
 Urine
 Voies respiratoires
 Plaie :
 Site profond (pus/liquide/biopsie)
 Autres :
 - AntibioGramme
 Tests réalisés et résultats obtenus :
 Joindre éventuellement les résultats de l'antibiogramme

Figure 3 - Formulaire de demande à joindre à la souche à expertiser (téléchargeable sur le site du CNR). Les données surlignées en jaune sont critiques pour la prise en charge de la souche

Le jour de la réception, la souche est ré-isolée sur milieu UriSelect™ 4 (BioRad) afin d'en contrôler la pureté (l'identification du germe n'est pas systématiquement faite par le CNR, sauf en cas de discordance apparente entre l'aspect des colonies et l'espèce renseignée sur la feuille de demande). A J1, un test phénotypique de dépistage des carbapénèmases – le Carba NP test [3] – est réalisé. Ce test possède une excellente valeur prédictive positive (100 %) (un carba NP test positif signe la

présence d'une carbapénèmase). Si le Carba NP test est positif, un résultat partiel est potentiellement disponible par téléphone dès le lendemain de l'envoi de la souche. Ce test possède également une très bonne valeur prédictive négative (>99 %) (un résultat négatif sera dans la grande majorité des cas en faveur d'une absence de carbapénèmase). En effet, dans de très rares cas (<1 %) (certains variants d'OXA-48 par exemple OXA-244), le Carba NP test peut être négatif malgré la production d'une carbapénèmase [4,5]. Un antibiogramme (non rendu au laboratoire expéditeur) est également réalisé à visée d'orientation et lu à J2. En fonction du phénotype de résistance et du résultat du Carba NP test, les gènes de carbapénèmases sont recherchés par biologie moléculaire (techniques de PCR maison) à J2. Ainsi à J2, le compte-rendu du CNR conclut sur la présence ou l'absence de production de carbapénèmase par la souche expertisée. Si la souche est effectivement une EPC, le type de carbapénèmase produite est renseigné. Le séquençage du gène, réalisé dans un but épidémiologique, est rendu dans un délai de 7 à 10 jours. Si la souche possède une diminution de sensibilité aux carbapénèmes sans production de carbapénèmase, la conclusion rend compte, lorsque cela est possible, du mécanisme expliquant cette diminution de sensibilité. Pour des raisons de charge de travail, le CNR ne peut réaliser d'études plus poussées des mécanismes de résistance autres que la production de carbapénèmases (notamment le CNR ne réalise pas de PCR spécifiques pour la mise en évidence des BLSE). Cependant, suite à une mise en place du séquençage haut débit des souches EPC, environ 1/3 des souches positives ont été séquencées. On dispose ainsi de l'ensemble du résistome de ces souches.

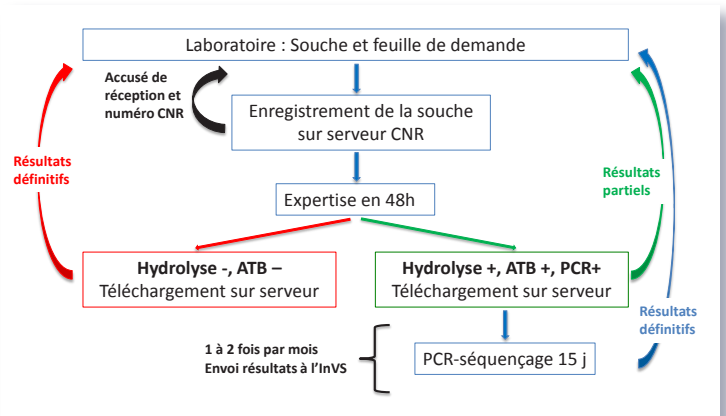


Figure 4 - CNR associé : Schéma global de fonctionnement

Aide à la mise en place d'outils de dépistage des EPC dans les laboratoires de biologie médicale

Il convient de considérer comme suspecte d'EPC toute souche de sensibilité diminuée (I/R) à au moins l'un des carbapénèmes (imipénème, méropénème et ertapénème). Le plus souvent, le carbapénème affecté sera l'ertapénème, qui est la molécule la plus sensible pour la détection des EPC. L'EUCAST propose des valeurs de CMI ou de diamètres critiques à partir desquelles la présence d'une carbapénémase doit être suspectée (Tableau 1). Dans les régions endémiques pour OXA-48, l'EUCAST propose une valeur de dépistage pour le suivi des épidémies.

Carbapénème	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	Valeur critique (S/I)	Valeur de dépistage	Valeur critique (S/I)	Valeur de dépistage
Méropénème (10 µg) ¹	≤ 2	> 0.125	≥ 22	< 25 ²
Imipénème (10 µg) ³	≤ 2	> 1	≥ 22	< 23
Ertapénème (10 µg) ⁴	≤ 0.5	> 0.125	≥ 25	< 25

Tableau 1 - Valeurs critiques cliniques et de dépistages pour le EPC selon l'EUCAST (EUCAST Clinical breakpoints (v 6.0) (2016-01-01))

¹ Meilleur ratio sensibilité/spécificité.

² Dans certains cas les producteurs de OXA-48 peuvent avoir des diamètres allant jusqu'à 26 mm, ainsi, la valeur <27 mm peut être utilisée comme valeur de criblage pendant un épisode épidémique avec des bactéries productrices de OXA-48, avec néanmoins une réduction de la spécificité.

³ Avec l'imipénème, la séparation entre la souche sauvage et productrice de carbapénémase est relativement mauvaise. Ce qui conduit l'EUCAST à ne pas recommander l'utilisation de l'imipénème comme seul carbapénème pour la détection des carbapénémases.

⁴ Excellente sensibilité mais faible spécificité.

Le CASFM a proposé, en 2015, un algorithme phénotypique de criblage des EPC, basé sur les diamètres d'inhibition de la ticarcilline/acide clavulanique et de la témocilline, en plus des diamètres aux carbapénèmes (Figure 5). Cet algorithme cible particulièrement les carbapénémases de classe D (les plus prévalentes en France), ces enzymes n'étant pas inhibées par l'acide clavulanique et conférant une résistance souvent « contact » au disque de témocilline. La restauration d'une sensibilité de l'ertapénème sur un milieu Muller-Hinton additionné de cloxacilline (250 mg/L) permet d'exclure la production

d'une carbapénémase par des entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase (mécanisme fréquent de diminution de sensibilité aux carbapénèmes).

En l'absence d'outil spécifique de dépistage des EPC, l'application de cet algorithme permet ainsi de réaliser un tri fiable parmi les souches suspectes d'EPC.

Si un doute persiste quant à l'opportunité de réaliser des tests complémentaires, les membres du CNR sont joignables par téléphone (01 45 21 30 30) ou par mail (cnr.carba@aphp.fr) en semaine pour conseiller les laboratoires sur la base des résultats déjà obtenus.

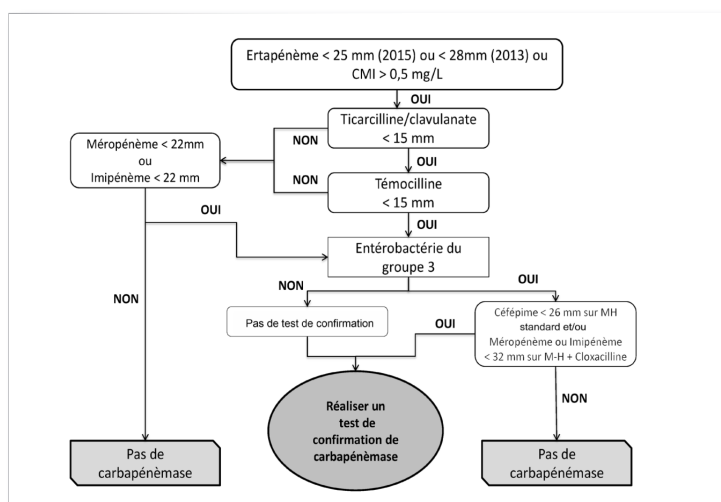


Figure 5 - Algorithme de criblage des souches d'EPC au sein des souches non sensibles aux carbapénèmes (CAS-FM 2015)

Pour les laboratoires souhaitant disposer d'outils de diagnostic des EPC, le CNR a pour mission de les conseiller dans le choix et le « bon usage » de ces outils. Dans ce but, une note technique relative à la détection des souches d'EPC et actualisée régulièrement est disponible sur le site internet du CNR [6]. Les différentes techniques disponibles – allant de méthodes phénotypiques peu coûteuses mais nécessitant une confirmation, à des méthodes de biologie moléculaire, coûteuses mais très sensibles et spécifiques – y sont détaillées avec leurs avantages et leurs inconvénients. Il convient d'être conscient qu'aucun de ces outils n'est parfait et qu'il est impératif de garder un regard critique sur les résultats obtenus.

Notre CNR étant adossé à une équipe de recherche, nous testons également, dans le cadre d'une amélioration de la détection de ces isolats, les nouveaux tests publiés dans la littérature ainsi que les tests commerciaux. Nous sommes actuellement en train d'évaluer différents tests phénotypiques, enzymatiques et moléculaires.

Parmi les tests phénotypiques, nous avons évalué l'efficacité du test CIM pour « carbapenem-inactivation method ». Ce test repose sur la mise en contact d'un disque de méropénème avec une culture bactérienne de la souche à tester (productrice de carbapénèmase ou non), suivi d'un test de sensibilité en milieu solide avec ce même disque de méropénème et une souche de *E. coli* sensible au méropénème. Si la souche à tester produit une carbapénèmase, le méropénème est hydrolysé et la souche de *E. coli* sensible poussera au contact du disque de méropénème.

Les résultats de cette évaluation sont en cours de publication et montrent une sensibilité et une spécificité tout à fait acceptables pour un test de détection. Concernant les tests enzymatiques, deux tests sont actuellement en évaluation, le β -CARBA test (Biorad) et le MBT STAR-BL (Bruker). Nos résultats préliminaires montrent que le β -CARBA test possède une sensibilité/spécificité comparable à celles du Carba NP test avec une plus faible détection des carbapénèmases de classe A hors KPC. Cette note technique rapporte également les performances des dernières méthodes de détection moléculaire telle que la nouvelle cartouche Xpert Carba-R V2 Kit de Cepheid [7]. Cette dernière a été modifiée pour détecter tous les variants d'OXA-48 y compris OXA-181 ou OXA-232.

Etude épidémiologique

Un des rôles du CNR est de réaliser une surveillance épidémiologique des souches d'EPC. Pour mettre en évidence une augmentation du nombre d'EPC isolées témoignant d'une diffusion accrue, ou encore identifier des phénomènes épidémiques ou émergents, il est important de recevoir de manière la plus exhaustive possible les souches isolées en France. Ainsi, le CNR souhaite recevoir la première souche d'EPC isolée chez chaque patient, y compris des laboratoires de biologie médicale disposant de techniques de biologie moléculaire et ne nécessitant pas de confirmation de la production d'une carbapénèmase. Le séquençage du gène codant pour la carbapénèmase apporte une information supplémentaire que ne fournissent pas les outils de biologie moléculaire automatisés (type GeneXpert Carba-R de Cepheid). Par exemple, en 2015, le CNR a pu constater une nette progression des souches productrices de OXA-181 et de NDM-5

Comparaison de souches

Devant l'augmentation du nombre de demandes de comparaison, un circuit a été mis en place pour permettre de ne traiter que les demandes ayant une réelle pertinence. Le laboratoire souhaitant comparer 2 souches d'EPC (ou davantage) doit se rapprocher de son Arlin ou Cclin qui, si la demande est justifiée, la fera remonter à Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire). Après validation de la demande par Santé publique France, la comparaison des souches proprement dite sera réalisée.

A noter qu'il est important d'être conscient de la limite de ces comparaisons. En effet, la diffusion des carbapénèmases de type OXA-48 est liée à une épidémie de plasmide bien plus qu'à une épidémie de souche. Ainsi, 2 souches de *E. coli* productrices d'OXA-48, isolées chez deux patients différents, qui s'avèreraient différentes par comparaison, ne permettraient en rien d'exclure un lien épidémiologique entre ces deux patients. C'est l'enquête de l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement qui permettra bien plus efficacement de mettre en évidence ce lien.

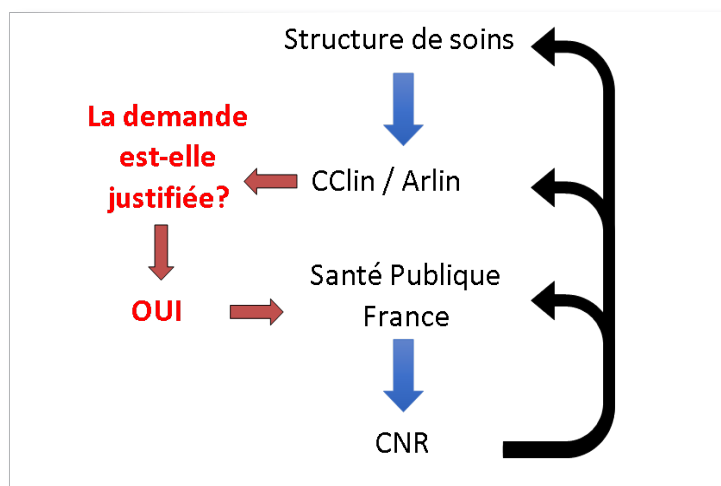


Figure 6 - Circuit des demandes de comparaison de souches

Conseils sur la prise en charge thérapeutique et la mise en place des mesures d'hygiène

En cas d'impasse thérapeutique liée à une infection par souche d'EPC, il est possible de s'adresser au CNR pour un conseil sur l'antibiothérapie. Cependant, il s'agit de situations heureusement rares, pour lesquelles l'antibiothérapie relève en général du « cas par cas », en fonction des antibiotiques restant sensibles sur l'antibiogramme

ou après réalisation de CMI. Les microbiologistes de l'établissement, ainsi que les infectiologues et les référents antibiotiques, seront donc en première ligne pour conseiller les cliniciens. En cas de moyens limités du laboratoire, le CNR peut tester des antibiotiques susceptibles d'être actifs sur le germe incriminé, mais ce service sera facturé au laboratoire demandeur contrairement à l'expertise des souches.

Depuis le début de l'année, le CNR réalise sur toutes les souches d'EPC des CMI colistine en milieu liquide (Sensitre Thermo scientifique, France), ceci afin de surveiller l'évolution de la résistance à la colistine, antibiotique souvent de dernier recours lors de la production d'une carbapénémase. Pour rappel, la détection de la résistance à la colistine par une méthode en milieu gélosé (antibiogramme et E-test) n'est pas recommandée. Ceci nous a permis de mettre en évidence une prévalence de l'ordre de 1% de cette résistance chez les EPC.

Nous pouvons communiquer sur demande cette CMI mais qui a pour but l'information et non le traitement car la méthode que nous utilisons ne possède pas encore de marquage CE-IVD (Conformité Européenne de diagnostic in vitro). De plus, depuis le 1^{er} janvier 2016 nous recherchons de façon systématique la présence des gènes *mcr-1/-2* (et autres variants à venir) responsables de la résistance plasmidique à la colistine sur toutes les EPC. Nous avons ainsi pu mettre en évidence les premières EPC possédant le gène *mcr-1* en France.

Une demande récurrente adressée au CNR est de tester la sensibilité des souches d'EPC à l'association ceftazidime-avibactam. Il est à noter que nous ne disposons pas encore des moyens de tester cette sensibilité, le laboratoire Astra-Zeneca ne fournissant de disque d'antibiotiques qu'à l'occasion d'une autorisation temporaire d'utilisation de Zavicefta[®], concomitamment à la délivrance des flacons. Nous sommes cependant en train de mettre en place des tests de détection de la sensibilité à cet antibiotique afin de pouvoir répondre au mieux aux demandes qui nous sont adressées.

Enfin, le CNR est en mesure de répondre à toute question relative aux mesures d'hygiène à mettre en place autour d'un patient porteur d'EPC. Cependant, le CNR n'a pas vocation à se substituer à l'équipe d'hygiène de l'établissement.

Activités supranationales

Dans le but de mieux comprendre la diffusion des gènes de carbapénémases, nous utilisons différents outils de biologie moléculaire dont le séquençage de nouvelle génération (NGS). Ce développement aura pour but final de remplacer les méthodes de typage actuelles et d'avoir une meilleure vue d'ensemble du résistome (ensemble des gènes de résistance) ainsi que la diffusion des carbapénémases en France.

Nous collaborons avec plusieurs laboratoires CNR en Europe (Belgique, Angleterre, Espagne) afin de mieux comprendre les flux de bactéries et de gènes circulant au sein de l'Europe, ce d'autant que de la dissémination autochtone est largement suggérée par les données des différents CNR. Finalement, nous développons nos collaborations avec les pays d'Afrique du Nord et centrale, afin de les aider à évaluer la prévalence et de leur proposer des outils de détection et de contrôle. Ainsi, le CNR s'est engagé dans une enquête de prévalence du portage digestif des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE) chez des patients admis au CHU d'Oran.

Le but de cette étude est non seulement épidémiologique, mais aussi éducatif. En effet, un de ces objectifs principaux est de pouvoir mettre en place des méthodes de dépistage efficaces et peu onéreuses pour la recherche des EPC afin d'aider au contrôle de la diffusion des EPC dans ce pays endémique pour OXA-48.

Références

- 1 Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and functional aspects of class A carbapenemases. *Current drug targets* 2016; 17(9): 1006-28.
- 2 Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R, *et al.* Rapport d'activité 2014. CNR résistances aux antibiotiques. 2014. 123 pages.
http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/resources/pages/Rapport_CNR_2014.pdf
- 3 Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging infectious diseases* 2012; 18(9): 1503-7.
- 4 Tijet N, Boyd D, Patel SN, *et al.* Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudo-*

monas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy 2013; 57(9): 4578-80.

- 5 Tijet N, Patel SN, Melano RG. Detection of carbapenemase activity in *Enterobacteriaceae*: comparison of the carbapenem inactivation method versus the Carba NP test. Journal of antimicrobial chemotherapy 2016; 71(1): 274-6.
- 6 Dortet L, Cuzon G, Naas T. Note technique : détection des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). CNR résistances aux antibiotiques. 2016. 19 pages.
<http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/expertise-des-souches-1.html>
- 7 Dortet L, Fusaro M, Naas T. Improvement of the Xpert Carba-R kit for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2016; 60(6): 3832- 7.
- 8 Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). 2013. 79 pages. ([réf 370319](#))

