

Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan des signalements, Raisin, 2004 – 2010

Sophie Vaux

pour le Raisin et les laboratoires experts sollicités

Réunion des PH en hygiène hospitalière, CCLin Paris Nord

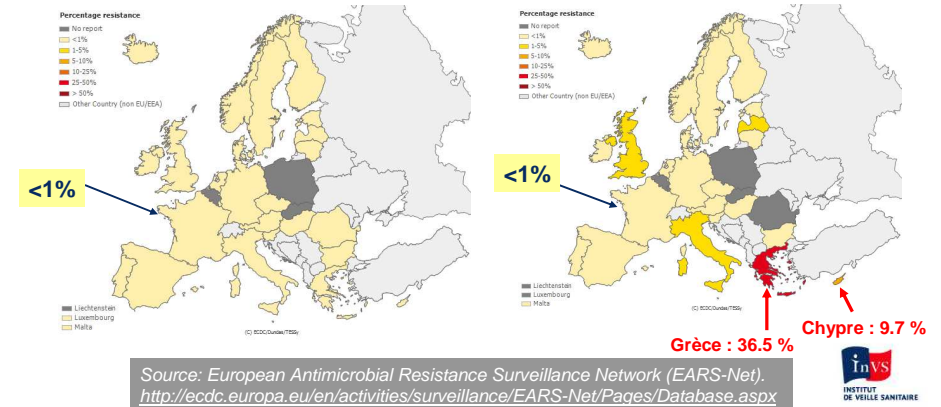
Paris. 10 décembre 2010



Contexte : *E. coli* et *K. pneumoniae* – proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2008

% d'isolats de *E. coli* résistants aux carbapénèmes, 2008

% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, 2008



Objectifs

- Quantification du nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France
- Suivi des tendances
- Description synthétique des épisodes
- Lien avec un pays étranger ?



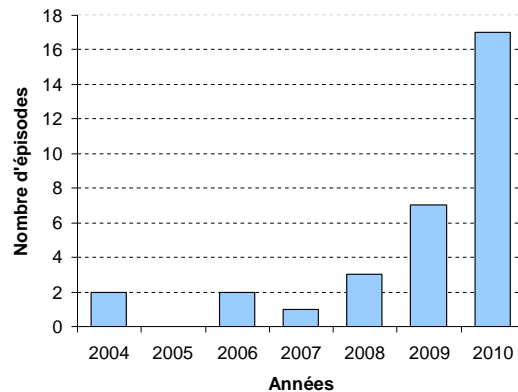
Méthodes

- Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)
 - notifiés via le signalement des infections nosocomiales (CCLin, ARS, InVS)
 - rapportés par des laboratoires de bactériologie à l'InVS
- Etude rétrospective : avant août 2010
prospective : depuis août 2010
- Carbapénémase identifiée et confirmée par le CNR ou un laboratoire expert
- Un épisode = un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique
- Bilan actualisé au 22 novembre 2010



Résultats : nombre d'épisodes impliquant des EPC signalés à l'InVS, par année

32 épisodes au total



Source : InVS, signalement des infections nosocomiales.
<http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/enterobacteries/index.htm>



Espèces impliquées dans les épisodes impliquant des EPC (N=32)

Bactérie	Nombres d'épisodes	(%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21	(66%)
<i>Escherichia coli</i> *	6	(19%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	(13%)
<i>Enterobacter aerogenes</i> *	1	(3%)
<i>Citrobacter freundii</i> *	1	(3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1	(3%)
Total	34	

* 2 entérobactéries associées dans 2 épisodes



Mécanismes de résistance impliqués dans les épisodes impliquant des EPC

Mécanisme de résistance	Nombres d'épisodes
KPC	13
OXA-48	10
VIM *	5
NDM-1	4
IMP *	1
Total	32

* 2 mécanismes impliqués dans 1 épisode



Description des épisodes impliquant des EPC

- **112 cas identifiés**
 - Infectés : 33 patients (38%) - 87 cas renseignés
 - Colonisés : 54 patients (62%)
- **1 à 24 cas recensés par épisode**
 - Nombre médian de cas par épisode : 1
 - Nombre moyen de cas par épisode : 3,5
 - Co-primaires (2) : 1 épisode
- **Cas secondaires : 11 épisodes (34%)**
- **Décès : 34**
 - Létalité brute observée : 30% (non nécessairement imputable à l'infection)





Des épisodes multicentriques

- **2003/2004, *K. pneumoniae*, VIM** [1,2]
 - 8 cas, durée 6 mois
 - Dépistage de 277 contacts, 4 établissements concernés
- **2009, *K. pneumoniae*, KPC** [3]
 - 13 cas, endoscope contaminé
 - Dépistage de 341 contacts, 5 établissements concernés
- **2010, *K. pneumoniae*, OXA-48**
 - 12 cas
 - Dépistage de plus de 60 contacts, 15 établissements concernés
- **2009/10, *K. pneumoniae*, OXA-48**
 - 23 cas
 - Environ 10 établissements concernés

[1] Kassis-Chikhani N et al. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital. J Antimicrob Chemother 2006;57:142-5
 [2] Kassis-Chikhani N et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003-2004. Eurosurveillance 2010; 15:35-40.
 [3] Naas T et al. Endoscopy-associated transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2010;65:1305-6.



Lien avec un pays étranger

- **28 épisodes (88%)**

Contexte

Rapatriement sanitaire (transfert)	20
Hospitalisation pendant le séjour	4

Délaï avant hospitalisation en France

<i>Quelques jours</i>	1
<i>Quelques semaines</i>	1
<i>Dans le mois</i>	1
<i>Dans l'année</i>	1

Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	2
Résident en France, voyage 15 jours - 2 mois à l'étranger	2

Total	28
--------------	-----------



Mécanismes de résistance & pays à l'origine du cas index importé

Mécanismes de résistance des carbapénèmases

Pays	KPC	OXA-48	VIM	NDM-1	VIM + IMP	Total
Grèce	10	-	2	-	-	12
Maroc	-	5	-	-	-	5
Inde	-	-	-	4	-	4
Italie	1	-	1	-	-	2
Algérie	-	1	1	-	-	2
Etats-Unis	1	-	-	-	-	1
Egypte	-	1	-	-	-	1
Turquie	-	1	-	-	-	1
Aucun	1	2	-	-	1	4
Total	13	10	4	4	1	32

Source : InVS, signalement des infections nosocomiales



Recommandations dans le cadre de rapatriement de patients en provenance de l'étranger

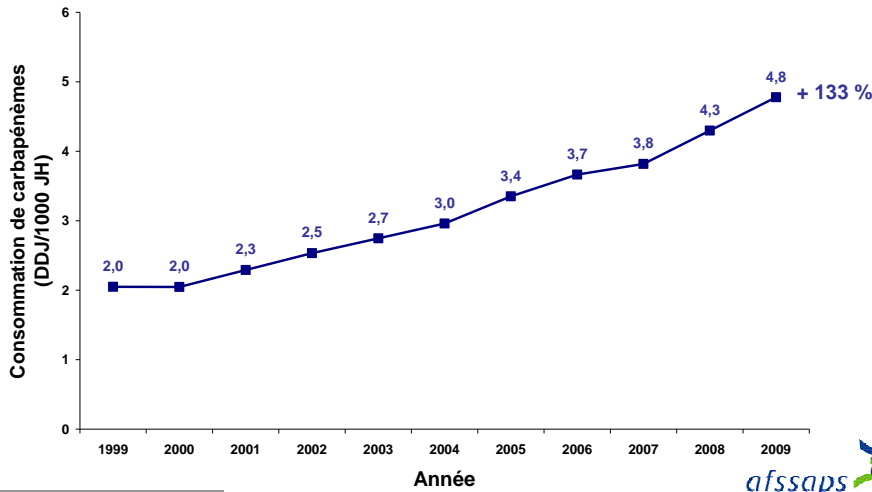
- **Patient rapatrié de l'étranger**
 - Dépistage par écouvillonnage rectal ou coproculture
 - Identification du mécanisme de résistance
 - Mise en place des précautions « contact »
 - Signalement cas suspect d'EPC ou d'ERG à l'ARS et au CClin
- **Cas confirmé d'EPC ou d'ERG**
 - Renforcement des précautions standard et contact
 - Mesures « ERG »
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20090219_ERG.pdf
 - Signalisation, sectorisation, dépistage des contacts du cas, suivi du portage

Haut Conseil de la Santé Publique. Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. Mai 2010. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518_bmrimportees.pdf





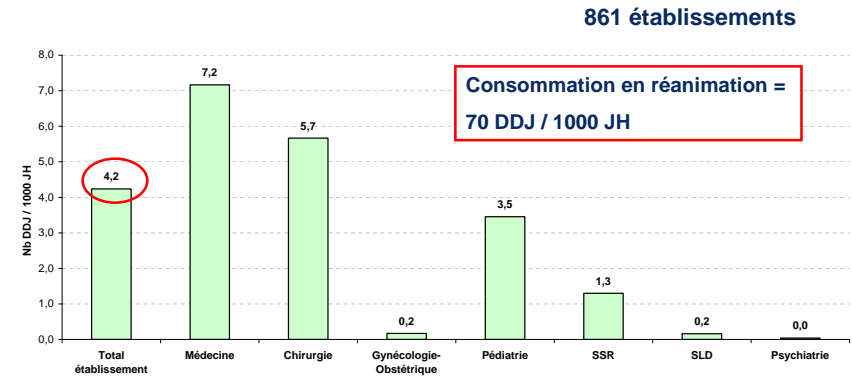
Consommation des carbapénèmes à l'hôpital, France, 1999 – 2009 (source : Afssaps)



Source : Afssaps (P. Cavalie)



Consommation des carbapénèmes par secteurs d'activité en nombre de DDJ pour 1000 JH

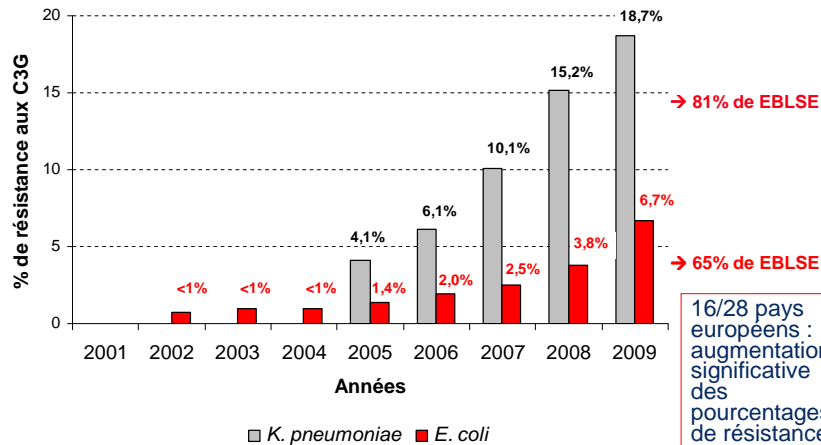


Données source : Réseau ATB-RAISIN, 2008

http://www.invs.sante.fr/publications/2010/atb_raisin/atb_raisin.ppt



E.coli - K. pneumoniae : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération, France, 2001 – 2009

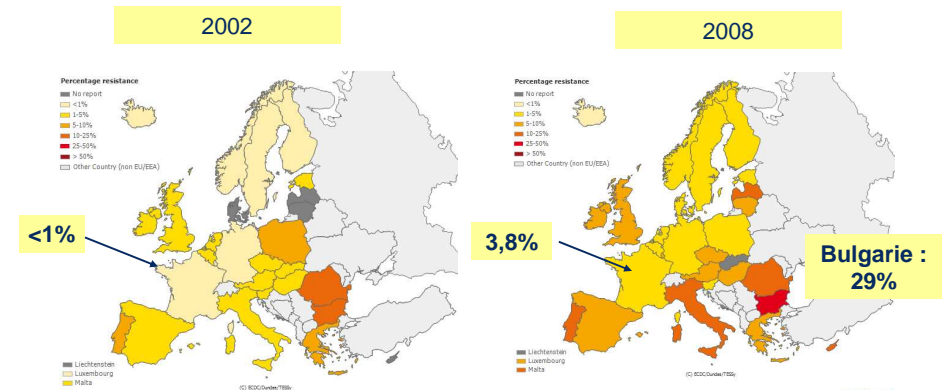


Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>



E. coli : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération, Europe, 2002 – 2008

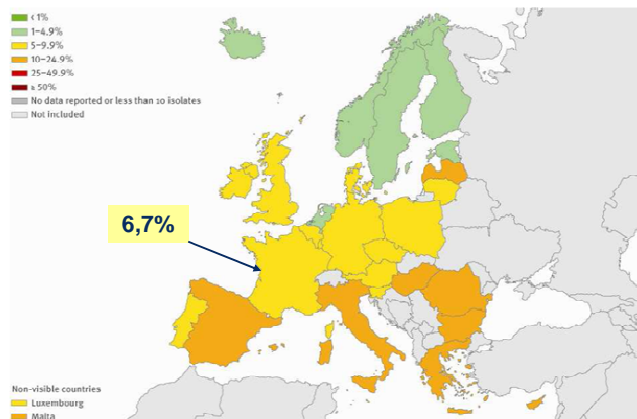
- Disparités importantes entre pays européens
- Nette augmentation en France entre 2002 et 2008



Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>



E. coli : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération, Europe, 2009



Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>



Entérobactéries BLSE

- EBLSE en ville
 - études ponctuelles : Onerba, 2006:
 - prévalence EBLSE parmi 6771 Entérobactéries isolées d'ECBU : 1.1%
 - prévalence E. coli BLSE : 0.9%
 - Augmentation des E. coli BLSE en ville
 - Données de surveillance en ville restent rares
- E. coli
 - impliqué dans les infections urinaires = la plus fréquente des infections bactériennes communautaires
 - espèce commensale en forte concentration dans le tube digestif (~10⁸/g de fèces)



Multirésistance aux antibiotiques

- Schémas thérapeutiques des infections graves à entérobactéries :
 - Céphalosporines de 3^{ème} génération
 - Aminosides
 - fluroroquinolones

- E. coli BLSE (France, 2008)

Résistance : (aminosides, fluoroquinolones, ...)
 tobramycine (75%) gentamycine (35%)
 amikacine (25%) ciprofloxacine (70%)

= Résistance aux bêta-lactamines + multirésistance

- utilisation accrue des carbapénèmes (molécules de dernier recours)
- risque majeur d'impasse thérapeutique



Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts

H Grundmann (Hajo.Grundmann@rivm.nl)*, D M Livermore¹, C G Giske², R Canton^{3,4}, G M Rossolini⁵, J Campos⁶, A Vatopoulos⁷, M Gniadkowski⁸, A Toth⁹, V Pfeiler¹⁰, V Jarlier¹¹, V Carmeli¹², the CNSE Working Group¹³

Eurosurveillance, Weekly issue 46, 18 November 2010

TABLE 3

Expansion of healthcare-associated carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: epidemiological scale and stages by country, as of July 2010

Country	Stage	Epidemiological scale	Documented introduction from abroad	Dominant class	Underreporting
Greece				KPC/VIM	
Israel ^a	5	Endemic	Yes	KPC	
Italy					
Poland	4	Interregional spread	Yes	KPC	Likely
France				KPC	
Germany	3	Regional spread	Yes	OXA-48/VIM	Likely
Hungary				KPC	Likely
Belgium				VIM	Likely
Spain	2b	Independent hospital outbreaks	Yes	KPC/VIM/IMP	Likely

TABLE 2

Epidemiological scale and stages of nationwide expansion of healthcare-associated carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae*

Epidemiological scale	Description	Stage
No cases reported	No cases reported	0
Sporadic occurrence	Single cases, epidemiologically unrelated	1
Single hospital outbreak	Outbreak defined as more than two epidemiologically related cases in a single institution	2a
Sporadic hospital outbreaks	Unrelated hospital outbreaks with independent, i.e. epidemiologically unrelated introduction or different strains, no autochthonous inter-institutional transmission reported	2b
Regional spread	More than one epidemiologically related outbreak confined to hospitals that are part of a regional referral network, suggestive of regional autochthonous inter-institutional transmission	3
Inter-regional spread	Multiple epidemiologically related outbreaks occurring in different health districts, suggesting inter-regional autochthonous inter-institutional transmission	4
Endemic situation	Most hospitals in a country are repeatedly seeing cases admitted from autochthonous sources	5



Conclusions (1)

- Nombre d'épisodes impliquant des EPC encore limité en France
- Augmentation significative du nombre d'épisodes signalés ces 2 dernières années
- Entérobactérie la plus fréquemment mise en cause : *Klebsiella pneumoniae*
- Carbapénèmes les plus fréquemment retrouvés : KPC puis OXA-48
- Majorité des cas importés de l'étranger



Conclusions (2)

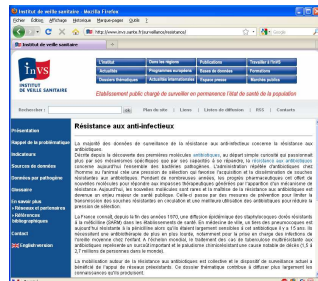
- Limites de l'analyse
 - Exhaustivité
 - Incitation récente au signalement de ces épisodes : peut accentuer l'augmentation observée en 2010
- Signalement des infections nosocomiales
 - 28/32 (88%) épisodes EPC
 - Capacité à détecter les événements inhabituels et émergents
- Communication
 - Bilan mis sur le site de l'InVS (04 octobre 2010)
 - Mise à jour trimestrielle prévue



Merci pour votre attention !

Remerciements : JM. Thiolet, A. Carbonne, C. Bernet, H. Sénéchal, AG. Venier, L. Simon, I. Poujol, S. Alleaume, P. Nordmann, V. Jarlier, B. Coignard pour le Raisin et les laboratoires experts sollicités

G. Arlet (Laboratoire de Bactériologie, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Site Saint-Antoine, UPMC Université Paris VI, France), P. Courvalin (National Reference Center for Antimicrobial Resistance, Institut Pasteur, Unité des agents antibactériens, France), A. Andremont (National Reference Center for Antimicrobial Resistance, « Resistance in commensal flora » Associated Laboratory, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France), W. Sougakoff (INSERM UMRs 872-12, Site Pitié-Salpêtrière, LRMA, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, UPMC Université Paris VI, France), MH. Nicolas-Chanoine (Service de Microbiologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France), JM. Rolain (URMITE CNRS-IRD UMR 6236, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marseille, France), R. Bonnet (Laboratoire de Microbiologie, CHU Clermont-Ferrand, France), C. de Champs (Laboratoire de Microbiologie, CHU Reims, France), A. Lozniewski (Laboratoire de virologie, CHU de Nancy, Vandœuvre, France), S. Corvec (Laboratoire de Microbiologie, CHU Nantes, France), JP. Lavigne (Laboratoire de Microbiologie, CHU Nîmes, France), C. Quentin (Laboratoire de Microbiologie, Université de Bordeaux 2 - UMR CNRS 5234, France)



Dossier thématique résistance aux antibiotiques de l'InVS :

<http://www.invs.sante.fr/ratb>

