

## Situation épidémiologique – Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) en France Données du 16 septembre 2013

### 1 – Rappel Méthodologiques

Sont pris en compte dans ce bilan les épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) notifiés via le signalement des infections nosocomiales ou rapportés par le CNR ou des laboratoires de bactériologie à l'InVS et pour lesquels la production d'une carbapénémase a été confirmée et son mécanisme identifié.

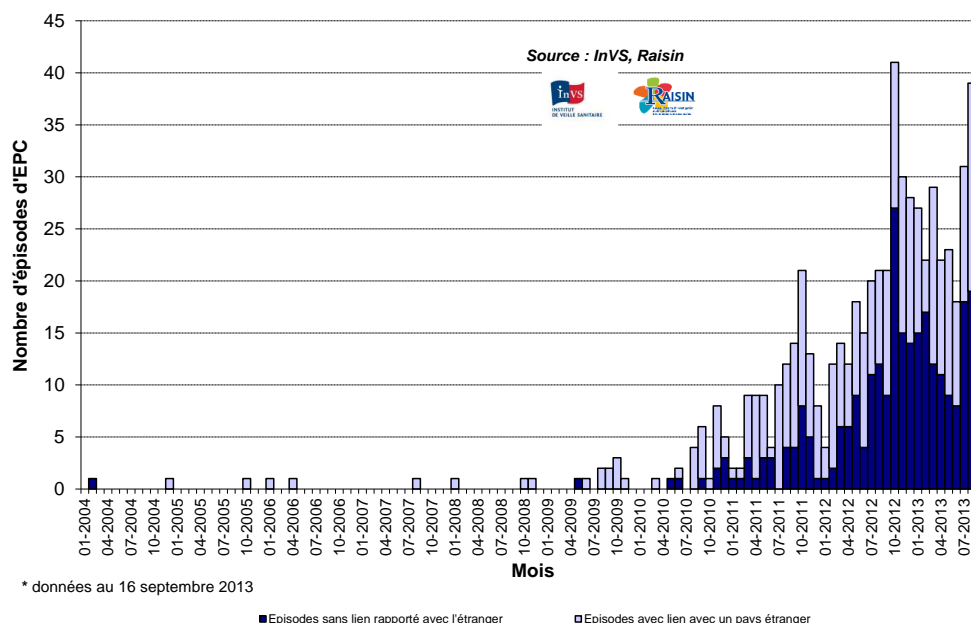
On entend par épisode, un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique. Un épisode est défini comme présentant un lien avec un pays étranger si, dans l'année qui précède son hospitalisation en France, le cas index a été hospitalisé dans un pays étranger, a résidé à l'étranger ou a rapporté un voyage à l'étranger.

### 2- Nombre et évolution des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes

Le premier épisode impliquant des EPC a été signalé à l'InVS en 2004. A ce jour, 627 épisodes de ce type ont été signalés par les établissements de santé et/ou le CNR Résistance aux antibiotiques ou d'autres laboratoires experts. Le nombre d'épisodes impliquant des EPC est en augmentation très nette depuis 2009 (Figure 1).

On compte 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 236 en 2012 et 231 sur les 8 premiers mois de 2013.

**Figure 1. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=627).**



### 3- Bactéries et mécanismes de résistance

Les bactéries en cause sont rapportées dans le tableau 1. Dans la majorité des épisodes, seule une bactérie est impliquée. Pour 76 épisodes (12%), il a été rapporté plus d'une bactérie impliquée. *K. pneumoniae* est impliquée dans 67% des épisodes et *E. coli* dans 24% des épisodes.

**Tableau 1 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les bactéries impliquées (N=627 épisodes).**

Bactérie	Episodes dans lesquels la bactérie est impliquée	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	420	67
<i>Escherichia coli</i>	151	24
<i>Enterobacter cloacae</i>	79	13
<i>Citrobacter freundii</i>	27	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	1
<i>Proteus</i>	6	1
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	5	1
<i>Salmonella</i>	5	1
<i>Morganella morganii</i>	3	< 1
<i>Serratia</i>	3	< 1
<i>Providencia</i>	2	< 1
<b>Total des épisodes</b>	<b>627*</b>	<b>**</b>

\* Deux bactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance associées dans 76 épisodes.

\*\* Total supérieur à 100% car plusieurs bactéries associées dans 76 épisodes

La répartition par mécanisme de résistance est rapportée dans le tableau 2. Dans la majorité des épisodes, seul un type de mécanisme est impliqué. Pour 10 épisodes (1,6% des épisodes), il a été rapporté plus d'un mécanisme (ex : deux mécanismes de résistance retrouvés pour un même patient). Le mécanisme OXA-48 et OXA-48 like est le plus fréquent et retrouvé dans 69% des épisodes.

**Tableau 2 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les mécanismes de résistance impliqués (N=627).**

Mécanisme de résistance	Episodes dans lesquels le mécanisme est impliqué	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
OXA-48 et OXA-48 like	439	69
NDM-1 ou NDM (sans précision)	78	12
KPC	76	12
VIM	35	6
IMI	6	1
IMP	2	< 1
GES-6	1	< 1
<b>Total des mécanismes</b>	<b>627*</b>	<b>**</b>

\* Deux mécanismes de résistance associés dans 10 épisodes

\*\* Total supérieur à 100% car deux mécanismes de résistance associés dans 10 épisodes

Il convient de noter la situation particulière de l'île de la Réunion où 9 des 11 épisodes d'EPC signalés impliquent le mécanisme NDM.

#### 4- Répartition géographique

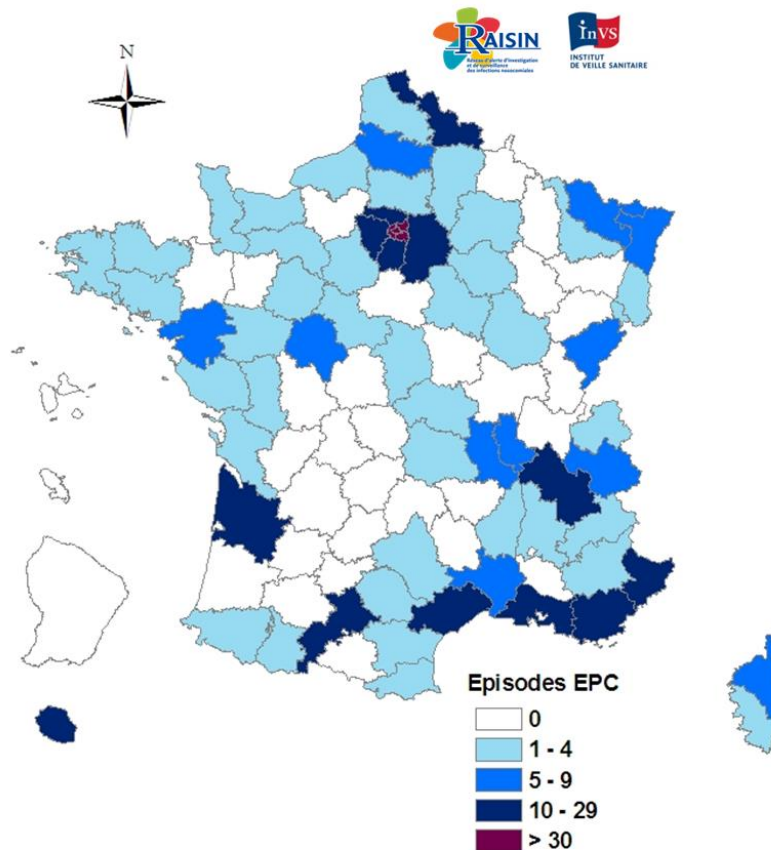
La répartition de ces épisodes par interrégion ou département est la suivante (Tableau 3, Figure 2).

**Tableau 3 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon l'interrégion de signalement (N=627 épisodes).**

Interrégions	Nombre d'épisodes	
	N	%
Paris – Nord	372	59
Sud – Est *	162	26
Est	32	5
Sud – Ouest	31	5
Ouest	30	5
<b>Total des épisodes</b>	<b>627*</b>	<b>100</b>

\* Dont onze épisodes sur l'île de la Réunion

**Figure 2 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, par départements (N=627 épisodes)**



## 5- Lien avec un pays étranger

### 5-1 Episodes présentant un lien avec un pays étranger

Un tel lien a été rapporté pour 345 épisodes.

Un transfert direct d'hôpital à hôpital du cas index dans le cadre d'un rapatriement sanitaire a été retrouvé pour 165 (48%) de ces 345 épisodes. Pour 102 autres (30%), le cas index avait été hospitalisé dans un pays étranger dans l'année précédant l'hospitalisation en France. Pour 58 autres (17%), le cas index avait voyagé à l'étranger sans hospitalisation dans les semaines qui ont précédé son hospitalisation en France. Pour les 19 autres (6%), le cas index était résident du pays étranger sans antécédent d'hospitalisation rapporté. Pour le dernier épisode, le contexte du lien avec l'étranger n'est pas décrit.

Les pays les plus fréquemment cités (au moins deux fois) et les mécanismes de résistance correspondants sont rapportés dans le tableau 4. La date entre parenthèse correspond à l'année au cours de laquelle ce mécanisme a été identifié pour la première fois chez un patient de retour du pays correspondant.

**Tableau 4 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en lien avec l'étranger en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les principaux pays cités et le mécanisme de résistance.**

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	83 (2010)	2 (2011)	3 (2012)		86 <sup>b</sup>
Algérie	31 (2010)	2 (2010)	1 (2013)	1 (2008)	35
Inde	4 (2011)	1 (2011)	33 (2010)		34 <sup>c</sup>
Tunisie	30 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	32
Grèce		20 (2007)		7 (2004)	26 <sup>a</sup>
Italie	1 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	20
Egypte	11 (2009)	1 (2011)	2 (2012)	2 (2010)	16
Libye	14 (2011)				14
Turquie	10 (2010)				10
Israël	1 (2011)	5 (2011)			6
Sénégal	5 (2011)				5
Roumanie	3 (2012)		2 (2012)		5
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		4 <sup>a</sup>
Koweït	2 (2011)	1 (2012)		1 (2012)	4
Espagne	4 (2011)				4
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			3 (2011)		3
Bénin	2 (2012)				2
Nigéria	2 (2012)				2
Russie	2 (2012)				2
Liban	2 (2013)				2
Île Maurice			2 (2011)		2
Syrie	1 (2012)		1 (2013)		2

<sup>a</sup> deux mécanismes associés pour un même épisode

<sup>b</sup> deux mécanismes associés pour deux épisodes

<sup>c</sup> deux mécanismes associés pour quatre épisodes

La date entre parenthèse correspond à l'année la plus ancienne au cours de laquelle ce mécanisme a été identifié

Les autres pays cités sont l'Argentine, la Belgique, la Birmanie, le Brésil, le Cameroun, la Chine, le Congo, la Côte d'Ivoire, l'Equateur, le Gabon, la République de Guinée, la Guinée équatoriale, l'Irak, le Luxembourg, Madagascar, la Mauritanie, le Népal, la Pologne, le Portugal, les Seychelles, Singapour, le Sri Lanka et le Yemen. Au total, 46 pays différents ont été cités.

## 5-2 Episodes sans lien rapporté avec un pays étranger

Pour 282 épisodes, il n'a pas été rapporté de lien avec un pays étranger (pas d'hospitalisation ou de voyage à l'étranger du cas index). Ces épisodes correspondaient à des situations où les investigations menées auprès du cas index n'ont pas permis de mettre en évidence un tel lien, ou à celles où la possibilité d'un tel lien n'a pas été rapportée.

Pour 223 (79%) de ces 282 épisodes, le mécanisme de résistance impliqué était une carbapénémase OXA-48 (Tableau 5). Le premier épisode impliquant une carbapénémase OXA-48 sans lien avec un pays étranger a été signalé en milieu d'année 2010, puis le nombre d'épisodes a fortement augmenté au fil des années (Figure 3). La part du mécanisme OXA-48 par rapport à la part des autres mécanismes était de 75% en 2010, 76% en 2011, 76% en 2012 et est de 85% sur les 8 premiers mois de 2013.

Ces épisodes sont survenus dans les 5 inter-régions et dans 44 départements différents (Figure 4).

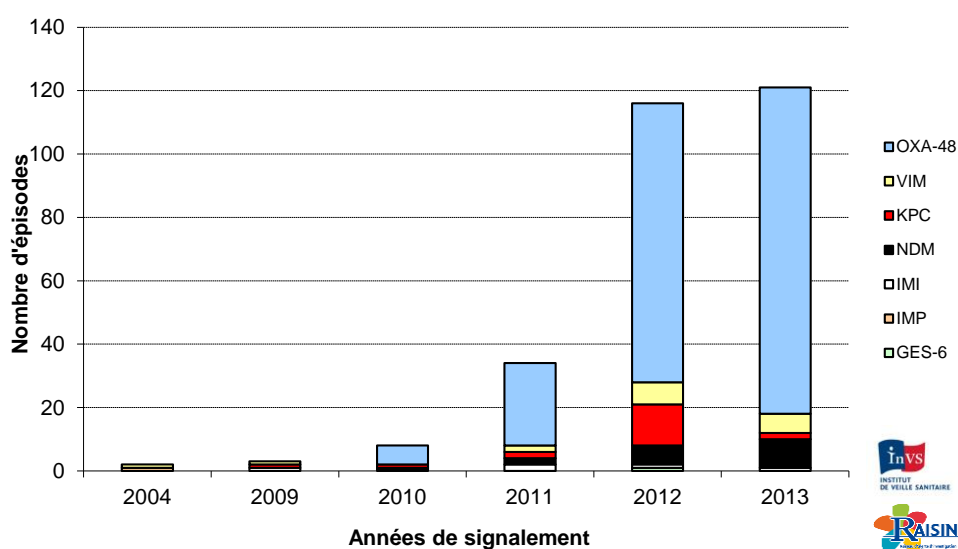
**Tableau 5 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases sans lien rapporté avec l'étranger en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon le mécanisme de résistance (N=282).**

	Carbapénémase						Total	
	OXA-48	KPC	NDM	VIM	IMI	IMP		GES
<b>Pas de lien rapporté avec l'étranger*</b>	223 (2010)	19 (2009)	18 (2010)	17 (2004)	5 (2011)	1 (2004)	1(2012)	<b>282<sup>a</sup></b>

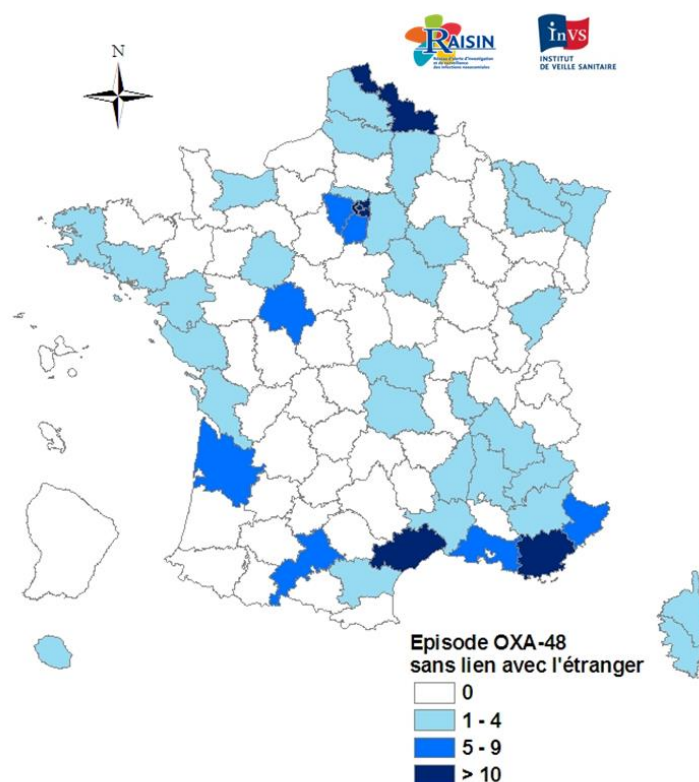
<sup>a</sup> deux mécanismes associés dans deux épisodes

\* lien avec l'étranger = hospitalisation ou voyage à l'étranger du cas index

**Figure 3 - Carbapénémases impliquées dans les épisodes sans lien rapporté avec l'étranger, entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, par année de signalement (N=282 épisodes).**



**Figure 4 – Episodes impliquant des carbapénémases OXA-48 et sans lien rapporté avec l'étranger, entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, par département de signalement (N=223 épisodes).**



Ces 282 épisodes correspondent à 45% de l'ensemble des épisodes signalés. Cependant ce pourcentage peut surestimer la réalité car il inclut des épisodes pour lesquels un lien du cas index avec l'étranger n'a pas été recherché ou rapporté. Pour mieux estimer la part des épisodes sans lien avec l'étranger, nous avons ainsi exclu les épisodes (n=51) signalés uniquement par le CNR ou les laboratoires, pour lesquels l'hospitalisation ou le voyage du cas index dans un pays étranger n'est quasiment jamais rapporté. Cette analyse porte donc sur 576 épisodes avec 231 épisodes sans lien avec l'étranger. La part de ces épisodes est ainsi estimée à 40%.

Cette même analyse réalisée par année montre que cette proportion d'épisodes sans lien retrouvé avec un séjour dans un pays étranger est croissante : elle était de 29% en 2010, 30% en 2011, 44% en 2012 et de 46% pour les 8 premiers mois de 2013.

## 6- Description des épisodes

Les 627 épisodes recensés ont concerné au total 1 131 patients, dont 1 038 (92%) pour lesquels le statut infecté / colonisé était rapporté : 286 (28%) étaient infectés et 752 (72%) colonisés.

En 2012, 236 épisodes ont été signalés correspondant à 406 cas ; sur les huit premiers mois de 2013, 231 épisodes ont été signalés correspondant à 306 cas.

De 1 à 67 cas étaient recensés par épisode. Des cas secondaires ont été rapportés dans 88 (14%) épisodes ; en moyenne, 6,5 cas par épisode étaient recensés (médiane : 3 cas). Le nombre d'épisodes avec cas secondaires était de 11 (10%) en 2011, 37 (16%) en 2012 et 28 (12%) sur les 8 premiers mois de 2013.

Au total, 184 décès ont été rapportés chez ces patients : la létalité brute observée (non nécessairement imputable à l'infection) était de 16%.

La mise en place des mesures de contrôle (dépistage précoce des patients rapatriés de l'étranger, maintien des précautions complémentaires contact, signalisation, sectorisation, dépistage éventuel des sujets contacts et suivi du portage) a permis de maîtriser la grande majorité des épisodes signalés (les épisodes les plus récents restant en cours de gestion).

Une analyse réalisée sur les cas d'EPC survenus en 2013 et suffisamment documentés a permis de décrire les sites d'infection et de colonisation des cas à EPC. Les infections à EPC décrites (109) étaient principalement des infections urinaires (39%), des pneumopathies (22%) ou des bactériémies (12%). Les infections invasives (bactériémie et méningites) correspondaient à 13% des infections d'EPC décrites en France.

Les colonisations à EPC décrites (271) étaient principalement digestives (72%), urinaires (19%) ou pulmonaires (6%).

## **7- Episodes significatifs récents (focus)**

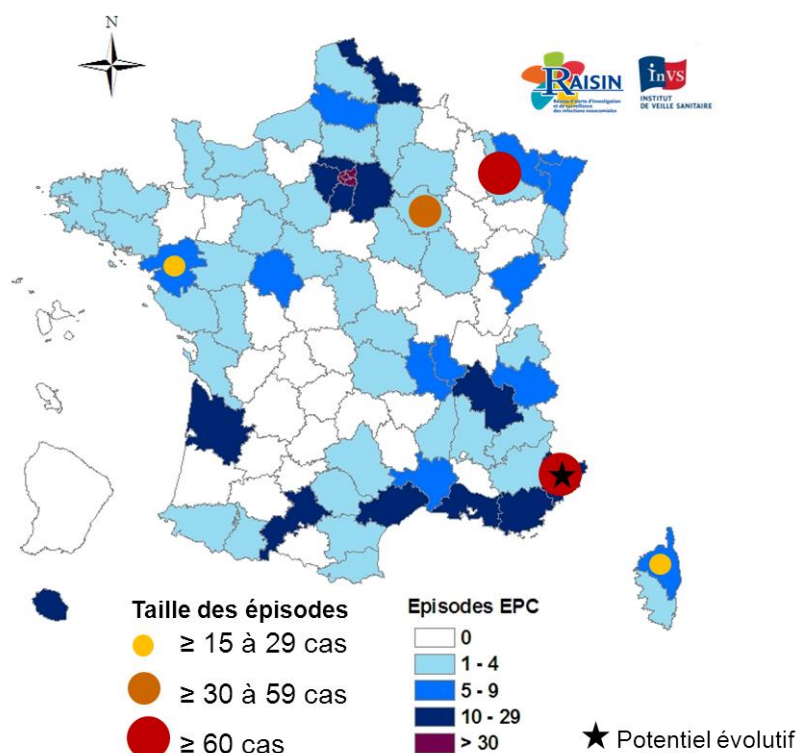
Sont aujourd'hui recensés en France, 5 épisodes de taille importante (15 cas et plus) pour lesquels de nouveaux cas sont survenus au cours des 6 derniers mois (figure 5). Ces 5 épisodes impliquent le mécanisme OXA-48.

L'épisode situé en région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) est remarquable par son caractère récent (2013), sa taille (plus de 60 cas recensés à ce jour), son évolution, la diffusion clonale d'une même souche au niveau régional voir interrégional et le nombre d'établissements d'aval avec des cas secondaires (n= 8). Les investigations réalisées et la comparaison des souches par le CNR ont notamment permis de relier plusieurs épisodes initialement considérés comme distincts. La souche concernée a diffusé à ce jour vers plusieurs établissements d'aval de 4 départements des régions PACA et Corse ainsi que vers un autre établissement en région Aquitaine. Le potentiel évolutif de cet épisode est jugé important et fait l'objet d'un suivi étroit en lien avec l'ARS, le CCLin et son antenne régionale ; il a motivé un bilan spécifique qui complète ce bilan national.

Un deuxième épisode en région Pays-de-la-Loire a été signalé au cours de l'été 2013. Cet épisode a connu une ampleur (une vingtaine de cas) et une diffusion plus limitée (pas de cas secondaires dans les établissements d'aval) ; il est en voie d'être contrôlé.

Enfin, deux autres épisodes (en Lorraine et en Champagne-Ardenne) sont plus anciens (début des épisodes respectifs en 2010 et 2011 ; plus de 60 et plus de 30 cas respectivement) mais restent évolutifs avec de nouveaux cas rapportés au cours des derniers mois.

**Figure 5 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, par départements (N = 627 épisodes) et épisodes d'évolution récente les plus importants (N = 5 épisodes)**



## 8- Signalement

Les épisodes ont été rapportés à l'InVS par le biais du signalement des infections nosocomiales pour 527 d'entre eux (84%). Il est à souligner que la part des signalements impliquant des EPC parmi l'ensemble des signalements d'infection nosocomiale reçus à l'InVS augmente régulièrement : 17% en 2012 et 22% en 2013.

Les épisodes supplémentaires ont été rapportés directement par le CNR Résistance aux antibiotiques et son laboratoire associé « Entérobactéries : résistance aux carbapénèmes (carbapénémases) » (CHU de Bicêtre) ou le laboratoire ayant caractérisé le mécanisme de résistance, ou encore ont fait l'objet de publications sans signalement. Trente-quatre épisodes ont été signalés après analyse dans des laboratoires d'analyses médicales de ville.

Pour 40 épisodes (6%), les investigations n'ont pas permis de mettre en évidence une acquisition hospitalière ou ont été identifiés par des laboratoires de ville sans information sur une hospitalisation éventuelle du cas. Ces épisodes ont été signalés directement par le laboratoire de ville à l'ARS ou par le laboratoire (CNR ou autre) ayant confirmé le mécanisme de résistance. L'hospitalisation antérieure des cas n'est cependant pas rapportée systématiquement dans les signalements.



## 9- Conclusion

Le nombre d'épisodes impliquant des EPC reste encore limité en France. Cependant, si des biais de signalement ne peuvent être exclus, la progression du nombre d'épisodes signalés sur les trois dernières années est très nette et constante.

Les bactéries les plus fréquemment en cause restent *Klebsiella pneumoniae* puis *Escherichia coli*. Le mécanisme de résistance OXA-48 est le plus fréquemment rapporté suivi par les mécanismes NDM et KPC à parts égales. En tenant compte de l'ensemble des épisodes rapportés, la part du mécanisme OXA-48 est en augmentation (69% vs. 66%, 62% et 58% dans les trois précédents bilans). En revanche, pour les épisodes signalés sur l'île de la Réunion, le mécanisme NDM est le plus fréquemment rapporté. Ces résultats sont cohérents avec la position géographique de l'île et les échanges avec les autres pays de l'Océan Indien où la circulation de ce mécanisme a été rapportée.

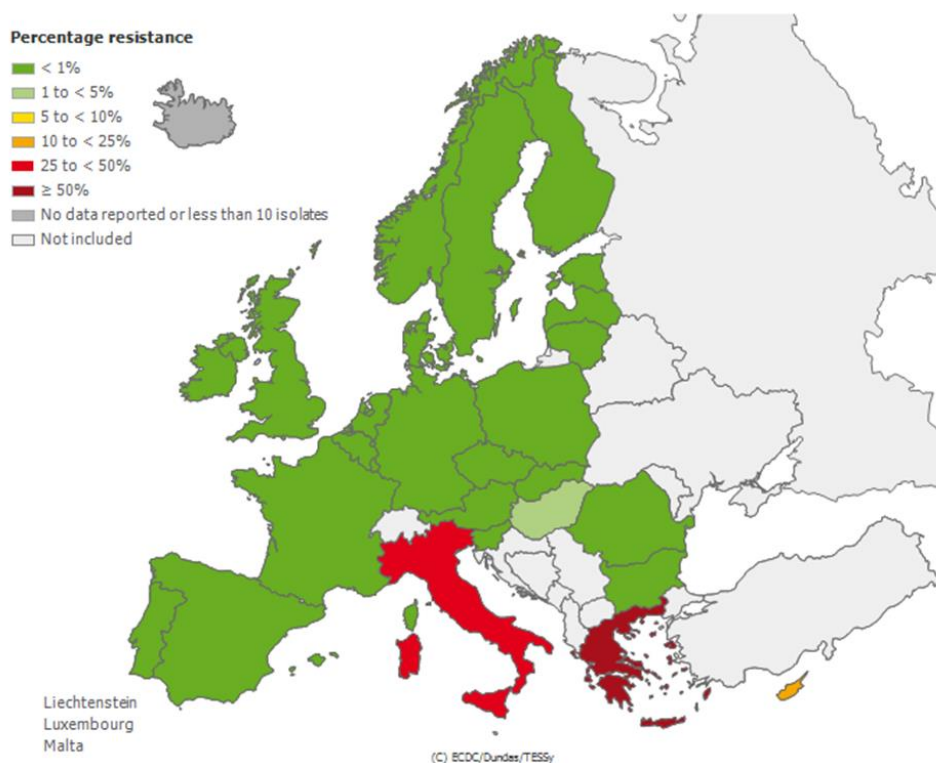
La majorité des épisodes signalés à ce jour reste liée à un pays étranger, principalement dans un contexte de transfert direct d'hôpital à hôpital suite à un rapatriement ou d'antécédent d'hospitalisation à l'étranger. Les pays les plus fréquemment rapportés sont le Maroc, l'Algérie et l'Inde. L'Italie, qui présente une frontière commune avec la France, est de plus en plus souvent citée (20 épisodes rapportés). La proportion d'épisodes sans lien rapporté avec un pays étranger (sans notion d'hospitalisation ou de voyage du cas index à l'étranger) est toutefois en nette augmentation (autour de 30% en 2010 et 2011, 44% en 2012 et 46% pour les épisodes signalés depuis le début de 2013). Il ne peut cependant être exclu une surestimation de cette proportion car le lien éventuel avec l'étranger du cas index lors des signalements n'est pas systématiquement rapporté.

La grande majorité de ces épisodes fait intervenir le mécanisme de résistance OXA-48 et sa part est croissante. Ces résultats sont en faveur d'une diffusion progressive et autochtone des EPC de type OXA-48 en France métropolitaine, qui peut être favorisée par une reconnaissance parfois difficile de ces souches. Ce mécanisme de résistance est systématiquement impliqué dans les épisodes significatifs recensés à ce jour en France. Parmi ces épisodes, l'épidémie impliquant actuellement une souche de *K. pneumoniae* OXA-48 en région PACA invite à une vigilance renforcée.

La situation de la France peut être comparée à celle d'autres pays grâce aux données du réseau EARS-Net qui rassemble les données de résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections invasives (bactériémies, méningites). Selon les données de ce réseau, la proportion de souches issues de prélèvements invasifs et résistantes aux carbapénèmes était stable et <1% en 2011 en France pour *Klebsiella pneumoniae* (figure 6) et pour *Escherichia coli*. En comparaison, cette proportion pour *Klebsiella pneumoniae* était en forte augmentation et supérieur à 25% dans deux pays : Grèce (68,2%) et Italie (26,7%) (rapport EARS-Net 2011, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>).

Le réseau EARS-Net et les données de signalement n'ont cependant ni le même périmètre ni la même temporalité. En effet, les données EARS-Net ne ciblent que certaines infections sévères et sont issues d'un réseau de cinquante-deux laboratoires en 2011, alors que 73% des cas d'EPC rapportés dans notre bilan correspondent à des colonisations détectées par des actions de dépistage ciblées dans tous les établissements de santé français (visant donc à l'exhaustivité).

**Figure 6. Pourcentage de résistance au carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net, 2012.**



Malgré la relative stabilité des données EARS-Net, l'augmentation du nombre d'épisodes recensés dans ce bilan témoigne d'une diffusion croissante des EPC en France. Elle se situe encore en amont d'une traduction majeure sur le plan clinique telle qu'observée en Grèce ou en Italie, où ces souches sont devenues endémiques. Toutefois, la survenue récente d'un épisode dépassant le cadre d'une seule région est une évolution significative qui laisse craindre, selon une échelle et des critères proposés en 2010 par un groupe international d'experts, que la France passe prochainement à un stade de diffusion interrégionale des EPC, dernière étape avant le stade d'endémie (1).

S'il est toujours pertinent, afin de contenir la diffusion des EPC en France, de poursuivre les actions de dépistage pour les patients ayant été hospitalisés dans un pays étranger, les établissements de santé et les laboratoires de biologie médicale doivent rester vigilants devant tout isolement au laboratoire d'une entérobactérie suspecte d'être productrice de carbapénémase, même en l'absence de notion de rapatriement ou de séjour à l'étranger.

Dans ce contexte, la diffusion large des recommandations pour la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), récemment mises à jour par le Haut Conseil de la Santé Publique (2), et la préparation des équipes hospitalières à leur mise en œuvre sont d'une grande importance. Ces mesures ciblées sur les rapatriements sanitaires doivent être associées au sein de chaque ES à des mesures plus générales de détection et de surveillance des BMR, de lutte contre leur transmission croisée (application stricte des précautions d'hygiène) et de promotion du bon usage des antibiotiques (notamment celui des carbapénèmes).

## Références

(1 ) Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Cantón R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem -non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 2010;15(46):pii=19711. Disponible sous : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711>.

(2) Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé). Juillet 2013. Disponible sous : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>

## Remerciements

*Aux équipes d'hygiène et laboratoires ayant signalé ces épisodes, aux CCLin, Arlin, ARS et Cires ayant apporté leur support aux investigations, au CNR Résistance aux antibiotiques et aux autres laboratoires experts ayant caractérisé les mécanismes de résistance en cause.*

### **Rappel : CNR de la Résistance aux Antibiotiques**

*Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012, le CNR de la Résistance aux Antibiotiques est hébergé par le laboratoire de bactériologie du CHU de Besançon (Pr Patrick Plésiat).*

*Ce CNR est doté de trois laboratoires associés dont un dédié aux EPC, hébergé par le service de bactériologie-hygiène du CHU de Bicêtre. Les souches suspectes d'être productrices de carbapénémases peuvent être transmises à ce laboratoire) dont l'adresse mail est la suivante : [cnr.carba@bct.aphp.fr](mailto:cnr.carba@bct.aphp.fr)*

*Pour toute information sur le CNR de la Résistance aux Antibiotiques : <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>*