

Bactéries hautement résistantes et émergentes (BHRé) état des lieux dans le monde et en France

Sophie Vaux

Unité Infections Associées aux Soins et Résistance aux Antibiotiques
Département Maladies Infectieuses (DMI), Institut de veille sanitaire

Journée annuelle de prévention des infections associées aux soins
Paris, 16 juin 2014



Bactéries hautement résistantes et émergentes (BHRé)

- Bactéries commensales du tube digestif
- Bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques
- Mécanismes de résistance transférables entre bactéries
- Bactéries émergentes en France : diffusion sporadique ou épidémique limité

= Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

= Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes, Juillet 2013



Contexte : Entérobactéries

- La plus grande famille de bactéries
 - *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*...
 - Bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif (*E. coli* : 10⁸ par gramme de fèces)
- Résistances aux antibiotiques
 - Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) :
 - Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques
 - Les carbapénémases : inefficacité partielle ou totale des carbapénèmes
 - imipénème, méropénème, ertapénème et doripénème
 - Molécules de réserve, traitement de « dernier recours »
 - Risque majeur d'impasse thérapeutique
- Prévalence : (ENP 2012)
 - *E. coli* : 26% des micro-organismes (MO) 1^{ère} position des MO
 - *K. pneumoniae* : 5% des MO 4^{ème} position des MO

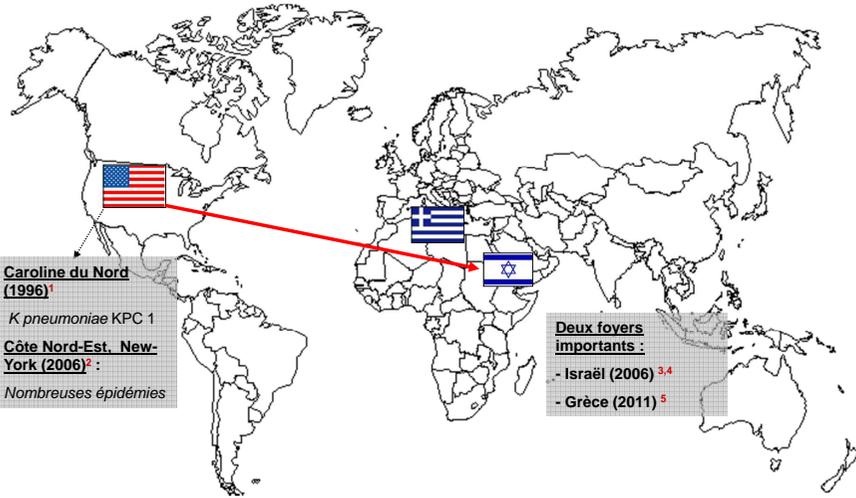


Principales carbapénémases

Classification de Ambler	Type d'enzyme	Principales enzymes
A	Sérine - protéases	KPC, GES
B	Métallo-béta-lactamases	IMP, VIM, NDM
D	Sérine - protéases type oxacilline	OXA



Diffusion des entérobactéries productrices de carbapénèmes KPC



Sources : 1) Yigit H. AAC (2001) 2) Landman D. JAC (2007). 3) Navon-Venezia S. AAC (2009)
4) Lewitt A. AAC (2007) 5) Giakkoupi. JAC (2011)



Diffusion des entérobactéries productrices de carbapénèmes KPC de Grèce vers d'autres pays européens



Belgique : Bogaert et al. 2010, **Danemark** : Hammerum et al. 2010, **France** : Cuzon et al. 2008, **Finlande** : Osterblad et al. 2010, **Allemagne** : Wendt et al. 2010, **Hongrie** : Toth et al. 2010, **Norvège** : Samuel et al. 2009, **Suède** : Tegmark Wissel et al. 2007, **Suisse** : Babouee, 2011, **Pays-Bas** : Meessen et al. 2010, Cohen Stuart et al. 2010.



Diffusion des entérobactéries productrices de carbapénèmes KPC (3)

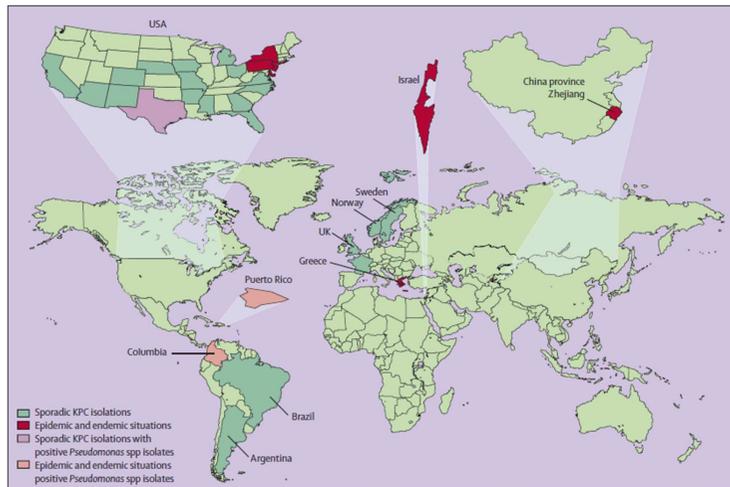
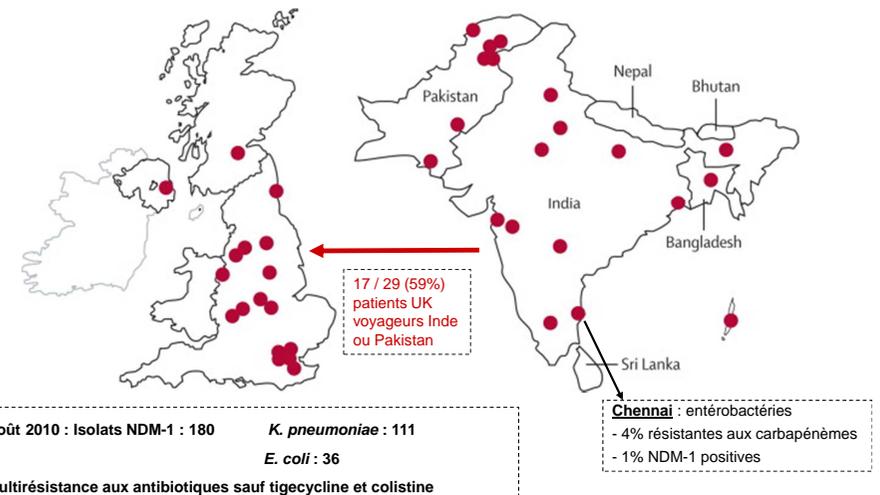


Figure 2: Geographic distribution of KPC worldwide

P. Nordmann et al. Lancet Infect Dis 2009; 9: 228-36



Diffusion de la métallo-β-lactamase NDM-1 (1)



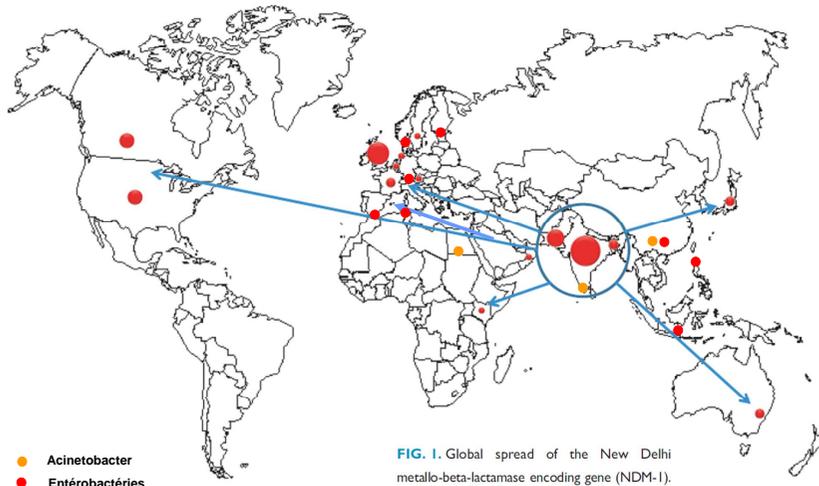
Août 2010 : Isolats NDM-1 : 180 **K. pneumoniae** : 111
E. coli : 36
Multirésistance aux antibiotiques sauf tigecycline et colistine

Chennai : entérobactéries
- 4% résistantes aux carbapénèmes
- 1% NDM-1 positives

Kumarasamy KK et al. The Lancet Infectious Diseases, Volume 10, Issue 9, September 2010 Pages 597-602



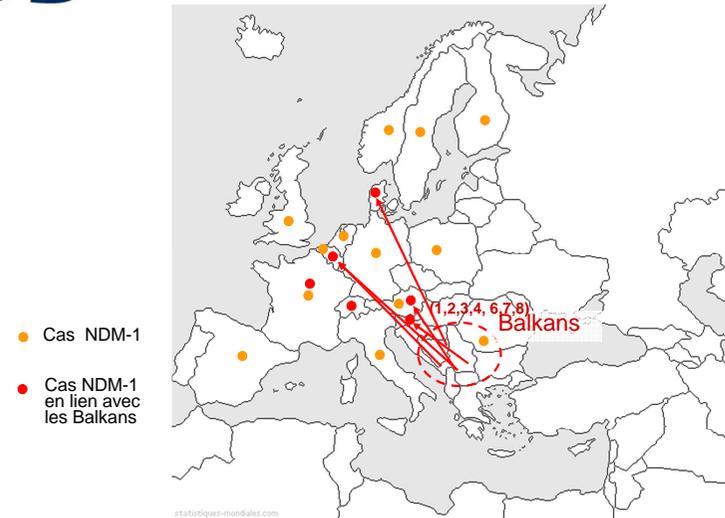
Diffusion de la métallo-β-lactamase NDM-1 (2)



Sources : Adapté de JM Rolain et al. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 16, 12, December 2010.
Kumarasamy KK et al. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 10, Issue 9, September 2010 Pages 597-602
Struelens JM et al. *Euro Surveill.* 2010;15(46):pii=19716
Cornaglia. *Review. Lancet infectious disease*. Vol 11; May 2011.



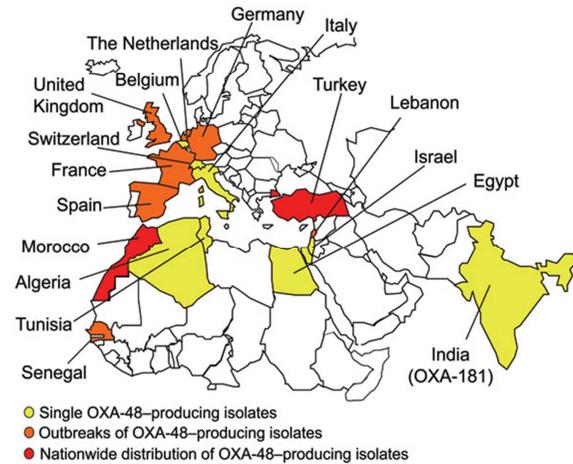
Diffusion de la métallo-β-lactamase NDM-1 (3)



Sources : Cornaglia. *Review. Lancet infectious disease*. Vol 11; May 2011.
(1) Bogaert P. *AAC* 2011. (2) Zarfel G. *EID* 2011 (3) Hammerum. *Lancet infec. Dis.* 2010.
(4) Struelens JM et al. *Euro Surveill.* 2010 (5) HPA : <http://www.hpa.org.uk> (mars 2011)
(6) <http://www.invs.sante.fr/epc> (7) Poirel, *JAC* 2011 (8) Nordmann, *JAC* 2011



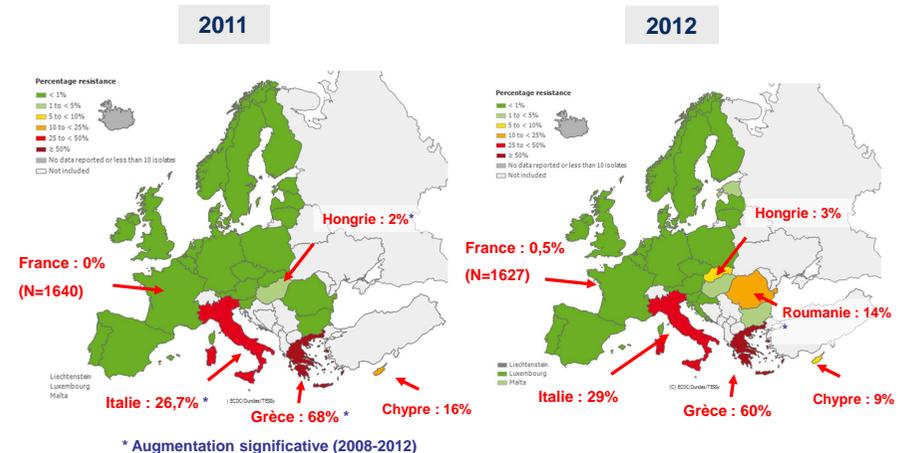
Diffusion des carbapénémases - OXA-48



Nordmann P. *Emerging Infectious Diseases* • Vol. 17, No. 10, October 2011



K. pneumoniae : proportion de souches d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2011 et 2012



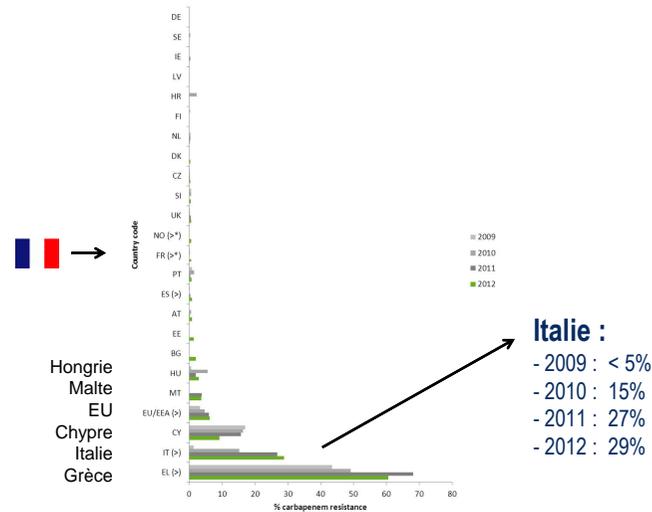
European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>





K. pneumoniae : proportion de souches d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2009-2012



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



Surveillance des épisodes d'EPC en France Méthodes



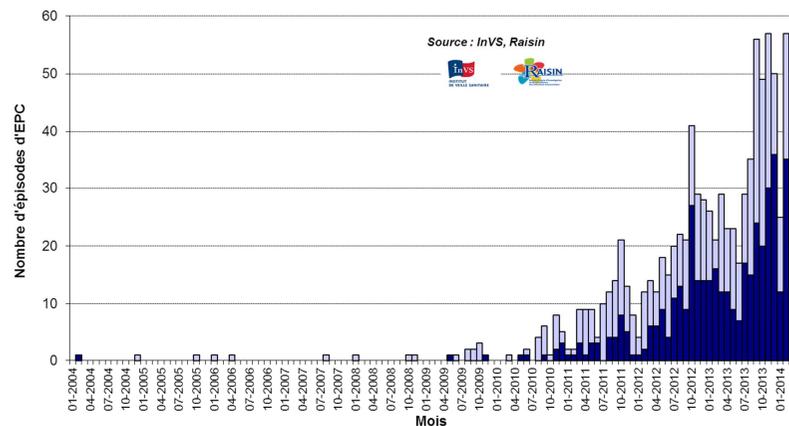
- Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
 - notifiés via le signalement des infections nosocomiales (CClin, ARS → InVS)
 - rapportés par des laboratoires de bactériologie à l'InVS*
- Etude rétrospective : avant août 2010
 prospective : depuis août 2010
- Production d'une carbapénémase confirmée et mécanisme identifié 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 au 14 mars 2014



* Des épisodes publiés non signalés ont également été pris en compte



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par mois de signalement Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)



* données au 14 mars 2014

■ épisodes sans lien rapporté avec l'étranger

■ épisodes avec lien avec un pays étranger

913 épisodes au total

2009 : 10 , 2010 : 28 , 2011 : 113 , 2012 : 236 , 2013 : 415 , 2014 : 102



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par bactéries Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

Bactérie	Episodes dans lesquels la bactérie est impliquée	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	599	66
<i>Escherichia coli</i>	233	25
<i>Enterobacter cloacae</i>	109	12
<i>Citrobacter freundii</i>	36	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	16	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	14	2
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	11	1
<i>Proteus</i>	7	<1
<i>Salmonella</i>	3	<1
<i>Morganella morganii</i>	5	<1
<i>Serratia</i>	5	<1
<i>Providencia</i>	3	<1
Total des épisodes	913*	**



* 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 111 épisodes

** Total supérieur à 100% car plusieurs bactéries associées dans 111 épisodes





Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par mécanisme Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

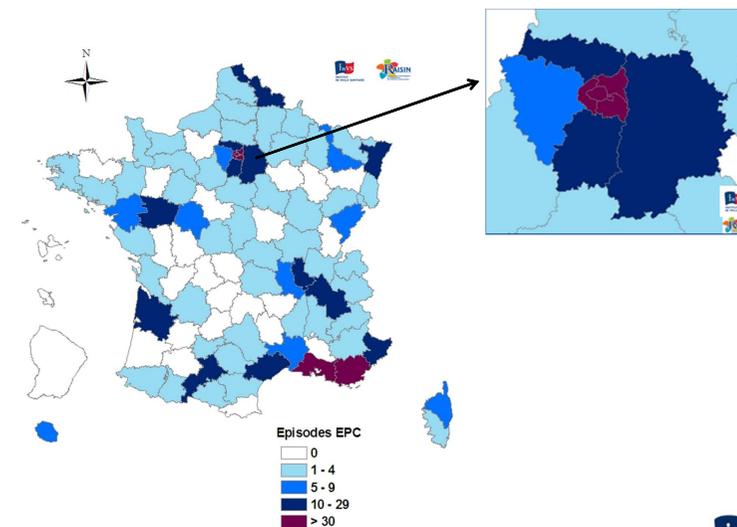
Mécanisme de résistance	Episodes dans lesquels le mécanisme est impliqué	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
OXA-48 et OXA-48 like	677	74
NDM-1 ou NDM (sans précision)	111	12
KPC	87	10
VIM	50	5
IMI	5	<1
IMP	2	<1
GES-6	1	<1
Total des mécanismes	913*	**

* 2 mécanismes de résistance associés dans 21 épisodes

** Total supérieur à 100% car deux mécanismes de résistance associés dans 21 épisodes



Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2014, par département Bilan au 14 mars 2014 (N= 753 épisodes)



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, description Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

- 1644 cas identifiés
 - Infectés : 402 (26%) - 1560 cas renseignés
 - Colonisés : 1158 (74%)
- 1 à 118 cas par épisode
- Survenue de cas secondaires : 111 épisodes (12%)

Dans ces épisodes :

 - Nombre moyen de cas : 7 cas
 - Nombre médian de cas : 2 cas
- Décès : 256
 - Létalité brute observée : 16% (non nécessairement imputable à l'infection)



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, lien avec un pays étranger*, Bilan au 14 mars 2014 (N= 481 épisodes)

- 481 épisodes

Contexte	Nombre d'épisodes	%
Rapatriement sanitaire (transfert)	199	42
Hospitalisation pendant le séjour	177	37
Résident en France, voyage à l'étranger	83	17
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	21	4
Total	344*	100

* 1 épisode pour lequel le contexte n'a pas été décrit



* Hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger





Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	116 (2010)	2 (2011)	6 (2012)		120 ^b
Tunisie	47 (2009)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	50
Algérie	45 (2010)	2 (2010)	1(2013)	1 (2008)	49
Inde	11 (2011)	1 (2011)	40 (2010)		44 ^c
Grèce		22 (2007)		7 (2004)	28 ^a
Egypte	17 (2009)	1 (2011)	4 (2012)	2 (2010)	24
Italie	4 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	23
Turquie	15 (2010)			1 (2014)	16
Libye	15 (2011)				15
Roumanie	6 (2012)	1 (2013)	2 (2012)	1 (2013)	11
Sénégal	9 (2011)				9
Israël	1 (2011)	6 (2011)	1 (2013)		8
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		5 ^a
Koweït	2 (2011)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	5
Espagne	4 (2011)			1 (2013)	5
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			4 (2011)		4



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

^a deux mécanismes impliqués pour un même épisode ; ^b deux mécanismes impliqués pour deux épisodes
^c deux mécanismes impliqués pour quatre épisodes



INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	116 (2010)	2 (2011)	6 (2012)		120 ^b
Tunisie	47 (2009)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	50
Algérie	45 (2010)	2 (2010)	1(2013)	1 (2008)	49
Inde	11 (2011)	1 (2011)	40 (2010)		44 ^c
Grèce		22 (2007)		7 (2004)	28 ^a
Egypte	17 (2009)	1 (2011)	4 (2012)	2 (2010)	24
Italie	4 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	23
Turquie	15 (2010)			1 (2014)	16
Libye	15 (2011)				15
Roumanie	6 (2012)	1 (2013)	2 (2012)	1 (2013)	11
Sénégal	9 (2011)				9
Israël	1 (2011)	6 (2011)	1 (2013)		8
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		5 ^a
Koweït	2 (2011)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	5
Espagne	4 (2011)			1 (2013)	5
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			4 (2011)		4



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

^a deux mécanismes impliqués pour un même épisode ; ^b deux mécanismes impliqués pour deux épisodes
^c deux mécanismes impliqués pour quatre épisodes



INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases Bilan au 14 mars 2014 (N= 913 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	116 (2010)	2 (2011)	6 (2012)		120 ^b
Tunisie	47 (2009)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	50
Algérie	45 (2010)	2 (2010)	1(2013)	1 (2008)	49
Inde	11 (2011)	1 (2011)	40 (2010)		44 ^c
Grèce		22 (2007)		7 (2004)	28 ^a
Egypte	17 (2009)	1 (2011)	4 (2012)	2 (2010)	24
Italie	4 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	23
Turquie	15 (2010)			1 (2014)	16
Libye	15 (2011)				15
Roumanie	6 (2012)	1 (2013)	2 (2012)	1 (2013)	11
Sénégal	9 (2011)				9
Israël	1 (2011)	6 (2011)	1 (2013)		8
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		5 ^a
Koweït	2 (2011)	1 (2012)	1 (2014)	1 (2012)	5
Espagne	4 (2011)			1 (2013)	5
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			4 (2011)		4



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

^a deux mécanismes impliqués pour un même épisode ; ^b deux mécanismes impliqués pour deux épisodes
^c deux mécanismes impliqués pour quatre épisodes



INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2014, sans lien avec un pays étranger* et type de carbapénémases Bilan au 14 mars 2014 (N= 432 épisodes)

- 432 épisodes sans voyage du cas index à l'étranger
(pas de voyage retrouvé ou pas de voyage signalé)

	Carbapenemase						Total	
	OXA-48	NDM	VIM	KPC	IMI	IMP		
Pas de lien identifié avec l'étranger	350 (2010)	30 (2010)	27 (2004)	24 (2010)	5 (2011)	1 (2004)	1(2012)	432^a

^a deux mécanismes associés dans six épisodes



Source : InVS, Raisin

- 350 épisodes (81%) sans voyage du cas index à l'étranger impliquent OXA-48

* Lien avec l'étranger : hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger



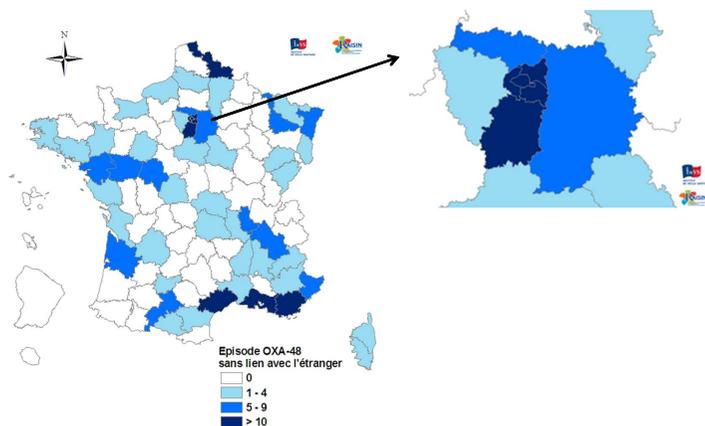
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE



INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE



Episodes d'EPC OXA-48, France, 2012 – 2014, sans lien avec un pays étranger*, par département de signalement Bilan au 14 mars 2014 (N= 318 épisodes)



52 départements concernés



* Lien avec l'étranger : hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger



Proportion des épisodes d'EPC sans lien avec un pays étranger*, France, 2004 – 2013, Bilan au 14 mars 2014

- 432 épisodes sans lien du cas index avec l'étranger rapporté
(pas de lien retrouvé ou pas de lien signalé)

Exclusions des épisodes signalés uniquement par le CNR ou les laboratoires de bactériologie et pour lesquels la notion d'hospitalisation ou de voyage du cas index n'est quasiment jamais rapportée

Analyse sur : 757 épisodes (323 sans lien du cas index avec l'étranger)

Proportion des épisodes d'EPC sans lien du cas index avec l'étranger estimée à : **43%**

Proportion en augmentation :

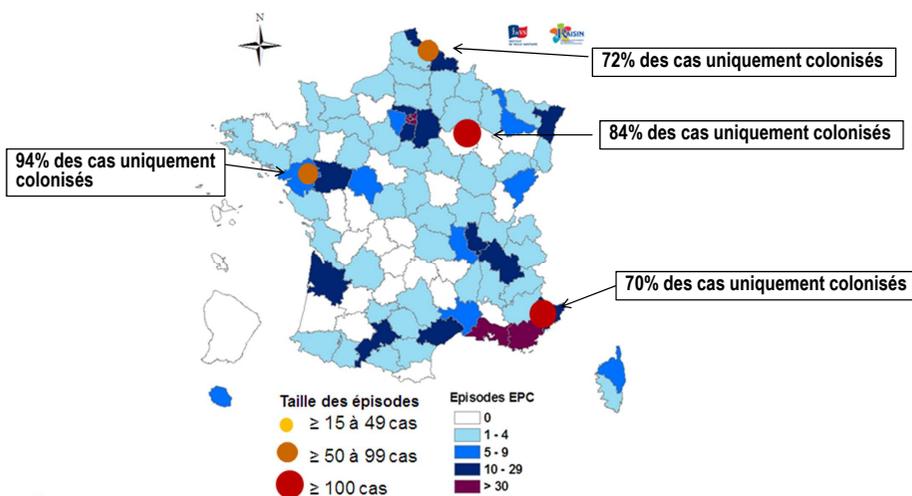
2010 : 29% 2011 : 30% 2012 : 44% 2013 : 46% 2014 : 53%



* Lien avec l'étranger : hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger



Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2014, par département Taille des épisodes les plus importants (N = 4) Bilan au 14 mars 2014 (N= 753 épisodes)



L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants (≥ 15 cas) avec une évolution récente (nouveaux cas < 6 mois)



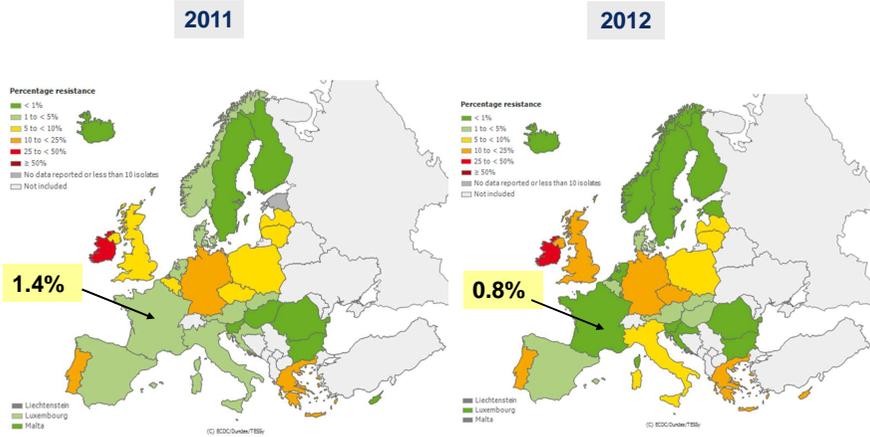
Episodes d'EPC en Italie – exemple d'un hôpital Italien

- Etude sur la détection et la diffusion des EPC dans un établissement italien (472 lits)
 - 2011 :
 - 157 isoléments de *K. pneumoniae*
 - 32,5% d'EPC
 - 94% d'infections
 - 33% de décès (patients atteints d'infections nosocomiales)
 - 2012 :
 - 33,7% d'EPC (+15,7% par rapport à 2011)
 - 95% d'infections
 - 24% de décès (patients atteints d'infections nosocomiales)

ML Cristina et al. Propagation de la résistance de la classe des carbapénèmes dans les isolats cliniques de *K. pneumoniae* dans un hôpital italien.
Communication affichée. SF2H, Marseille, 4 – 6 juin 2014



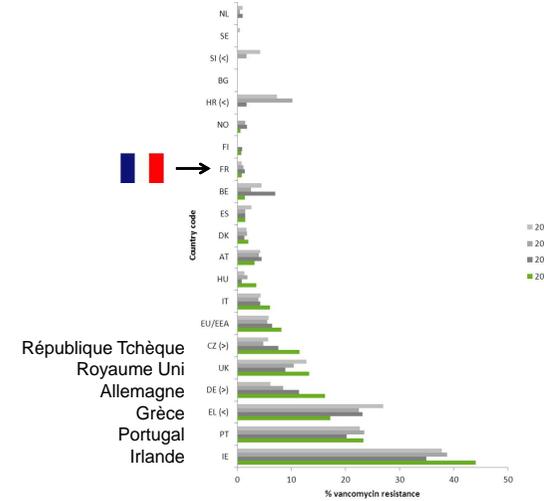
E. faecium : proportion de souches d'infections invasives résistantes à la vancomycine, Europe, 2011 - 2012



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



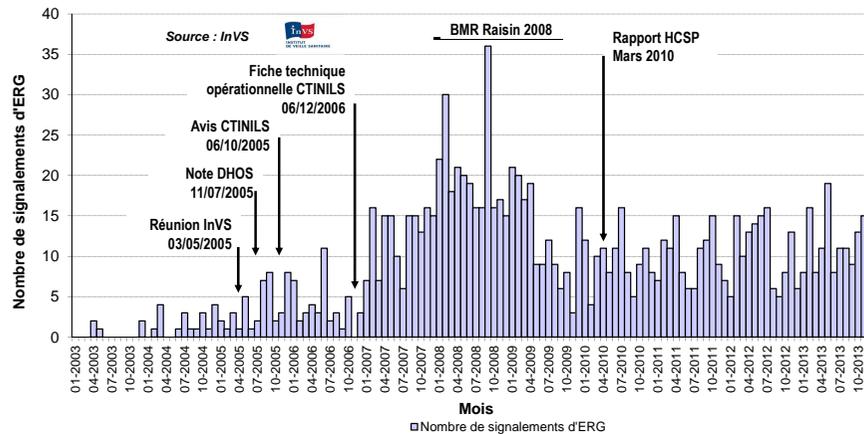
E. faecium : Evolution de proportion de souches invasives résistantes à la vancomycine, Europe, 2019 - 2012



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

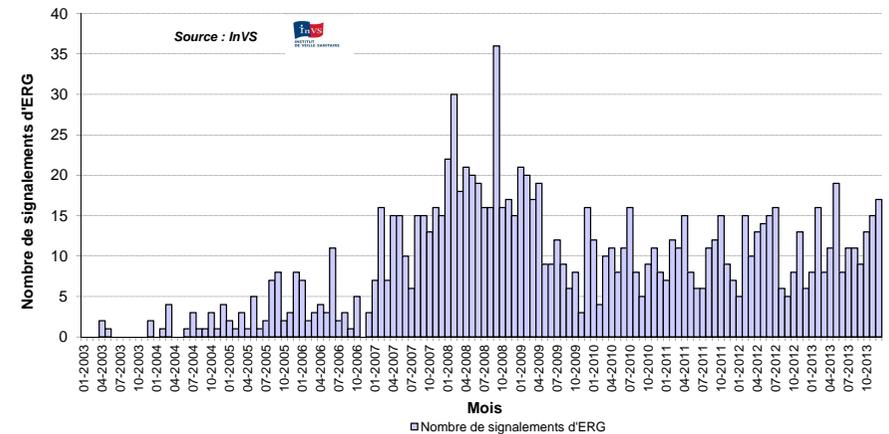


Nombre de signalements d'ERG par mois de signalement, 2003 - 2013 (N = 1160)



Nombre de signalements d'ERG par mois de signalement, 2003 - 2013 (N = 1160)

Données EARS-Net	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ERG (<i>E. faecium</i>)	2.6%	3.2%	1.2%	0.6%	0.8%	1.1%	1.4%	0.8%	



Description des signalements d'ERG

- 1 160 signalements de
 - 2 560 cas *
 - Répartition des infections ou colonisations en fonction des sites (1 198 sites décrits)
 - Colonisation : 945 (79%)
 - Infection : 253 (21%)
 - Ratio infection / colonisation : 0,27
- Répartition par espèce (en nombre de signalements) :
 - *E. faecium* : 1060 (91%)**
 - *E. faecalis* : 106 (9%)**
- 289 épisodes de cas groupés (> 1 cas) * : 25% des signalements
 - Etendue : de 2 à 55 cas

* Données obtenues lors du signalement

** 6 signalements impliquent *E. faecium* et *E. faecalis*

ERG

- Enquêtes nationales de prévalence (ENP) :
 - Prévalence des *E. faecium* résistant glycopeptides : (1718 ES)
 - ENP 2006 : 8,6% → ENP 2012 : 4,4% : - 49%
- Bilan :
 - Données EARS-net : % de résistance dans l'espèce est stable autour de 1% depuis 2007
 - Signalements : Augmentation jusqu'en 2008 , diminution à compter de 2009, stabilité depuis 2010

→ **Emergence à ce jour contrôlée mais efforts à poursuivre**



Merci de votre attention

- Pour en savoir plus :
 - Bilan EPC : <http://www.invs.sante.fr/epc>
 - Bilan ERG : <http://www.invs.sante.fr/erg>
 - La résistance aux antibiotiques, synthèse des données Françaises : <http://www.invs.sante.fr/ratb>
 - Données BMR Raisin : <http://www.invs.sante.fr/bmr-raisin>
 - Enquêtes nationales de prévalence et des traitements anti-infectieux (2006- 2012) : <http://www.invs.sante.fr/raisin/enp/>
 - Réseau EARS-Net France. Synthèse des données. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese>
 - Réseau European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Données disponibles sous : <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>.



Remerciements

- Aux équipes opérationnelles d'hygiène,
- Aux laboratoires ayant signalé les épisodes ou prenant part aux réseaux de surveillance
- 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.