

ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÈMASES (EPC)

Publié le 02/05/2013

Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Situation épidémiologique du 1er avril 2013.

Voir aussi

- Résistance aux anti-infectieux. Dossier
- Entérobactéries productrices de carbapénèmases. Dossier.
- Nosobase. Site d'information et de documentation des 5 CClin.

Nombre et évolution des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases

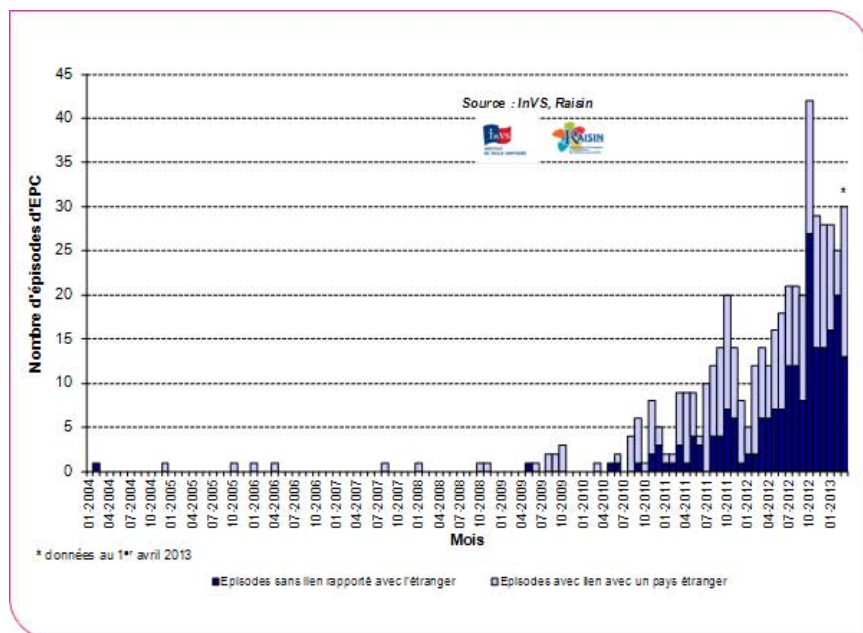
Le premier épisode impliquant des EPC a été signalé à l'InVS en 2004.

A ce jour, 482 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, 238 en 2012 et 84 sur les 3 premiers mois de 2013.

Figure 1

Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1^{er} avril 2013, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=482).



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 48 épisodes (10% des épisodes), il a été rapporté plus d'une bactérie impliquée.

Tableau 1 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1^{er} avril 2013, selon les bactéries impliquées (N=482 épisodes).

Bactérie	Nombre d'épisodes	
	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	322	60
<i>Escherichia coli</i>	112	21
<i>Enterobacter cloacae</i>	57	11
<i>Citrobacter freundii</i>	18	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	2
<i>Serratia</i>	5	<1

<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	4	<1
<i>Proteus</i>	3	<1
<i>Salmonella</i>	3	<1
<i>Providencia</i>	2	<1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	<1
<i>Morganella morganii</i>	1	<1
Total des bactéries	540*	100

* Deux bactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance associées dans 48 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 6 épisodes (1,2% des épisodes), il a été rapporté plus d'un mécanisme (ex : deux mécanismes de résistance retrouvés pour un même patient).

Tableau 2 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1^{er} avril 2013, selon les mécanismes impliqués (N=482).

Mécanisme de résistance	Nombres d'épisodes	
	N	%
OXA-48 et OXA-48 like	325	67
KPC	66	14
NDM-1 ou NDM (sans précision)	59	12
VIM	31	6
IMI	4	<1
IMP	2	<1
GES-6	1	<1
Total	488*	100

* Deux mécanismes de résistance associés dans 6 épisodes

Il convient de noter la situation particulière de l'île de la Réunion où 8 des 10 épisodes d'EPC signalés impliquent le mécanisme NDM.

Répartition géographique

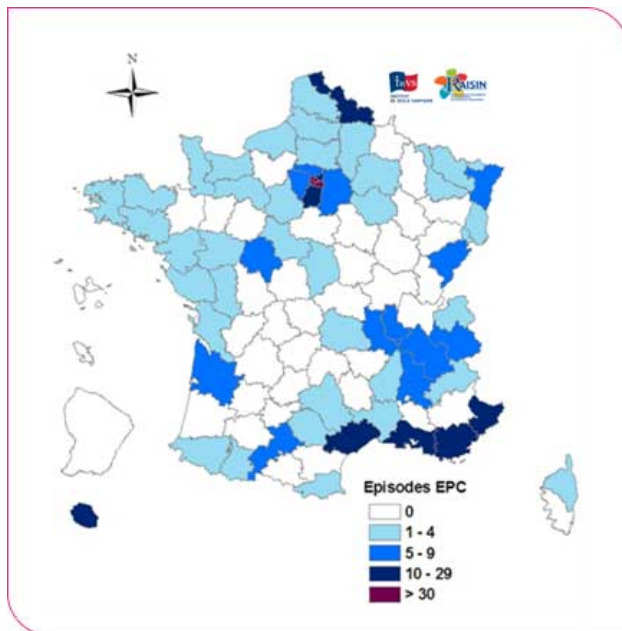
La répartition de ces épisodes par interrégion ou département est la suivante (Tableau 3, Figure 2).

Tableau 3 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1^{er} avril 2013, selon l'inter-région de signalement (N=482 épisodes).

Interrégions	Nombres d'épisodes	
	N	%
Paris - Nord	292	61
Sud - Est*	124	26
Ouest	25	5
Est	22	5
Sud - Ouest	19	4
Total	482*	100

Figure 2

Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1^{er} avril 2013, par départements (N=482 épisodes).



Lien avec un pays étranger

Episodes présentant un lien avec un pays étranger

Un lien avec un séjour du cas index en pays étranger a été rapporté pour 271 (56%) des épisodes.

Un transfert direct d'hôpital à hôpital du cas index dans le cadre d'un rapatriement sanitaire a été retrouvé pour 138 (51%) de ces 271 épisodes. Pour 75 autres (28%), le cas index avait été hospitalisé dans un pays étranger dans l'année précédant l'hospitalisation en France. Pour 46 autres (17%), le cas index avait voyagé à l'étranger sans hospitalisation dans les semaines qui ont précédé son hospitalisation en France. Pour les 11 autres (4%), 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 1^{er} avril 2013, selon les principaux pays cités et le mécanisme de résistance.

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	60 (2010)	2 (2011)	1 (2012)		63
Algérie	26 (2010)	1 (2010)		1 (2008)	28
Inde	2 (2011)	1 (2011)	27 (2010)		28 ^b
Tunisie	25 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	27
Grèce		19 (2007)		6 (2004)	24 ^a
Italie	1 (2013)	12 (2010)		5 (2008)	18
Egypte	9 (2009)	1 (2011)	2 (2012)	2 (2010)	14
Lybie	10 (2011)				10
Turquie	6 (2010)				6
Israël	1 (2011)	4 (2011)			5
Sénégal	5 (2011)				5

Koweït	2 (2011)	1 (2012)		1 (2012)	4
Espagne	3 (2011)				3
Serbie			3 (2011)		3
Roumanie	2 (2012)		1 (2012)		3
Vietnam		1 (2012)	3 (2011)		3 ^a
Bénin	2 (2012)				2
Nigéria	2 (2012)				2
Etats-Unis		2 (2005)			2

^a deux mécanismes associés pour un même épisode

^b deux mécanismes associés pour deux 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 Birmanie, le Brésil, le Cameroun, la Chine, l'Equateur, l'île Maurice, l'Irak, le Luxembourg, Madagascar, la Mauritanie, le Népal, la Pologne, le Portugal, la Russie, les Seychelles, Singapour, le Sri Lanka et la Syrie.

Au total, 38 pays différents ont été cités.

Episodes sans lien rapporté avec un pays étranger

Pour 211 épisodes (44%) des 482 épisodes, il n'a pas été rapporté de lien avec un séjour dans un pays étranger. Ces épisodes correspondaient à des situations où les investigations menées auprès du cas index n'ont pas permis de mettre en évidence de lien avec l'étranger, ou à celles où la possibilité d'un lien avec l'étranger n'a pas été rapportée.

Cette proportion d'épisodes sans lien retrouvé avec un séjour dans un pays étranger était de 29% en 2010, 30% en 2011, 49% en 2012 et de 58% pour les 3 premiers mois de 2013.

Pour 163 (77%) de ces 211 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, 77% en 2012 et est de 84% sur les 3 premiers mois de 2013.

Ces épisodes sont survenus dans les 5 inter-régions et dans 37 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 1^{er} avril 2013, selon le mécanisme de résistance (N=211).

	Carbapénémase							
	OXA-48	KPC	VIM	NDM	IMI	IMP	GES	Total
Pas de lien identifié avec l'étranger	163 (2010)	17 (2010)	14 (2010)	13 (2010)	4 (2011)	1 (2004)	1 (2012)	211*

* deux mécanismes associés dans deux épisodes

Le premier épisode impliquant une carbapénémase OXA-48 sans lien avec un pays étranger a été signalé en milieu d'année 2010.

Figure 3

Carbapénémases impliquées dans les épisodes sans lien rapporté avec l'étranger, de janvier 2004 au 1^{er} avril 2013, par année de signalement (N=211 épisodes).

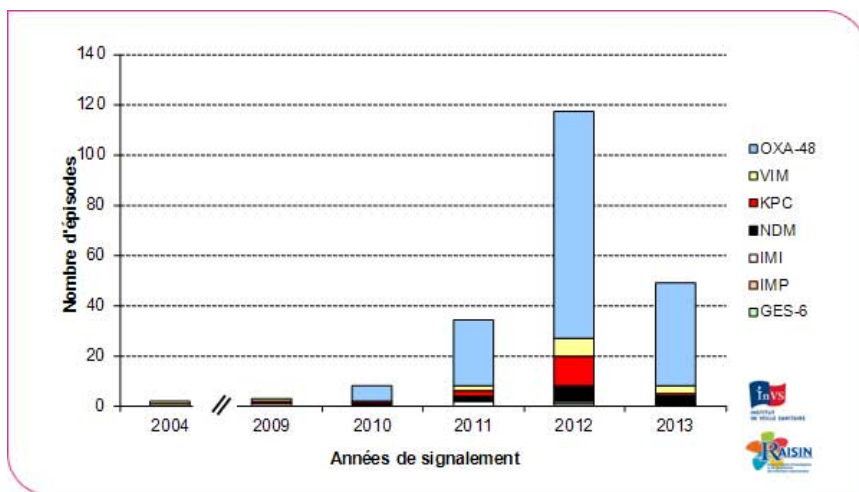
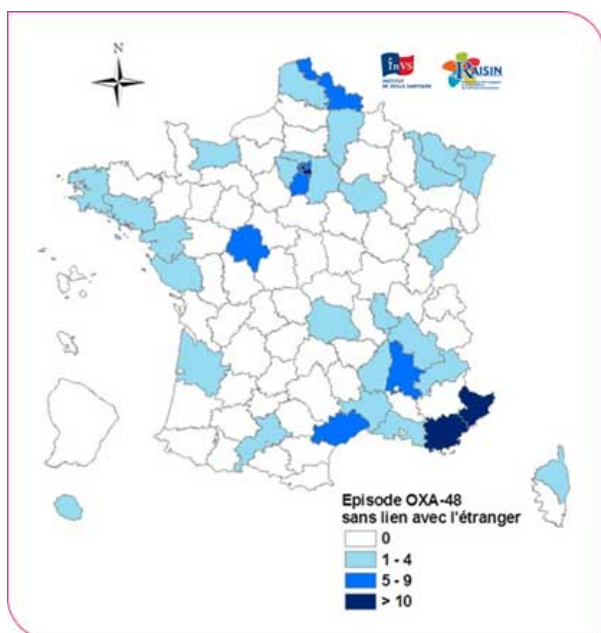


Figure 4

Episodes impliquant des carbapénémases OXA-48 et sans lien rapporté avec l'étranger, de janvier 2004 au 1^{er} avril 2013, par département de signalement (N=163 épisodes).



Description des épisodes

Les 482 épisodes recensés ont concerné au total 857 patients, dont 770 (90%) pour lesquels le statut infecté / colonisé était rapporté : 209 (27%) étaient infectés et 561 (73%) colonisés.

En 2012, 238 épisodes ont été signalés correspondant à 345 cas ; sur les trois premiers mois de 2013, 84 épisodes ont été signalés correspondant à 105 cas.

De 1 à 59 cas étaient recensés par épisode. Des cas secondaires ont été rapportés dans 74 (15%) épisodes ; en moyenne, 5,9 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 11 (13%) sur les 3 premiers mois de 2013.

Au total, 133 décès ont été rapportés chez ces patients : la létalité brute observée (non nécessairement imputable à l'infection) était de 15%.

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 plus de 90% des épisodes signalés (les épisodes les plus récents restant en cours de gestion, deux épisodes anciens se poursuivent).

Signalement

Les épisodes ont été rapportés à l'InVS par le biais du signalement des infections nosocomiales pour 404 d'entre eux (84%). 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. Dix épisodes ont été signalés après analyse dans des laboratoires d'analyses médicales de ville.

Pour 24 épisodes (5%), 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.

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 le mécanisme KPC. En tenant compte de l'ensemble des épisodes rapportés, la part du mécanisme OXA-48 est en augmentation (66% vs. 62% et 58% sur les deux 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 (56%), 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 (18 épisodes rapportés).

La proportion d'épisodes sans lien rapporté avec un pays étranger est toutefois en nette augmentation (autour de 30% en 2010 et 2011, 49% en 2012 et 58% pour les épisodes signalés au premier trimestre 2013). Il ne peut cependant être exclu une surestimation de cette proportion en raison de l'absence de mention systématique d'un lien éventuel avec l'étranger du cas index lors des signalements et notamment pour les cas d'EPC rapportés par le CNR ou les laboratoires. La grande majorité de ces épisodes fait intervenir le mécanisme de résistance OXA-48 et la part de ce mécanisme 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.

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* 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 correspondant à des colonisations détectées par des actions de dépistage ciblées dans tous les établissements de santé français (visant donc à l'exhaustivité).

L'augmentation du nombre d'épisodes impliquant des EPC signalés à l'InVS témoigne donc d'une diffusion croissante de ces souches en France, qui se situe toutefois encore en amont d'une traduction majeure sur le plan clinique telle qu'observée dans certains pays tels que la Grèce ou l'Italie.

Ce bilan actualisé montre qu'il reste 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. Cependant, 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.

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^{er} janvier 2012, le CNR de la Résistance aux Antibiotiques a changé. Il est maintenant 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 (Pr Patrice Nordmann). Les souches suspectes d'être productrices de carbapénémases peuvent dorénavant être transmises à ce laboratoire dont l'adresse mail est la suivante : cnr.carba@bct.aphp.fr.