

Situation épidémiologique

Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France, de 2004 à 2015

Données du 31 décembre 2015

Auteurs :

Valérie PONTIÈS, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Sophan SOING-ALTRACH, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Yann SAVITCH, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Laurent DORTET, CNR de la résistance aux antibiotiques, laboratoire associé des EPC, Le Kremlin-Bicêtre, France
Thierry NAAS, CNR de la résistance aux antibiotiques, laboratoire associé des EPC, Le Kremlin-Bicêtre, France
Claude BERNET, CCLin Sud-Est, Lyon, France
Hervé BLANCHARD, CCLin Paris-Nord, Paris, France
Loïc SIMON, CCLin Est, Nancy, France
Hélène SÉNÉCHAL, CCLin Ouest, Rennes, France
Anne-Gaëlle VENIER, CCLin Sud-Ouest, Bordeaux, France
Bruno COIGNARD, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Anne BERGER-CARBONNE, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Sommaire

Introduction	5
1. Matériel et méthodes	6
1.1. Sources de données.....	6
1.2. Définition d'un épisode	7
1.3. Données recueillies	7
1.4. Analyse	7
2. Résultats	8
2.1. Source des épisodes d'EPC	8
2.2. Nombre et évolution des épisodes EPC	9
2.3. Lien avec l'étranger et évolution.....	10
2.4. Répartition géographique des épisodes EPC	10
2.5. Description des cas et des sites infectieux	12
2.6. Données microbiologiques	13
2.6.1. Bactéries et mécanismes de résistance	13
2.6.2. Microbiologie et lien avec l'étranger	17
2.6.3. Microbiologie des épisodes sans lien rapporté avec l'étranger ...	23
3. Données européennes	24
4. Discussion	27
Conclusion et perspectives	29
Remerciements	30
Références	31

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2004 et 2015, selon la région de signalement.....	10
Tableau 2 : Description des épisodes de cas groupés entre 2011 et 2015	12
Tableau 3 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2004 et 2015, selon les bactéries impliquées	14
Tableau 4 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2004 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués.....	14
Tableau 5 : Répartition par région des épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2004 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués.....	15
Tableau 6 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC en lien avec l'étranger, signalés en France entre 2004 et 2015, selon les principaux pays cités et les mécanismes de résistance	17
Tableau 7 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC sans lien rapporté avec l'étranger, signalés en France entre 2004 et 2015, selon les mécanismes de résistance.....	23
Tableau 8 : Classification épidémiologique et stades de dissémination des EPC en milieu hospitalier, selon l'étude européenne EuSCAPE	25

Figures

Figure 1 : Sources de données permettant de réaliser les bilans nationaux des épisodes impliquant une EPC en France	6
Figure 2 : Évolution du nombre de signalements d'IN et d'EPC entre 2002 et 2015	8
Figure 3 : Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2015, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger.....	9
Figure 4 : Évolution par région du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2004 et 2015	11
Figure 5 : Répartition des épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués et l'année de signalement	16
Figure 6 : Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type OXA-48-like en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015	19
Figure 7 : Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type NDM en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015.....	20
Figure 8 : Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type KPC en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015.....	21

Figure 9 : Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type VIM en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015.....	22
Figure 10 : Mécanismes de résistance impliqués dans les épisodes sans lien rapporté avec l'étranger, entre 2004 et 2015, par année de signalement	24
Figure 11 : Présence d'entérobactéries productrice de carbapénémase dans 38 pays européens, selon la classification de l'étude EuSCAPE de l'ECDC, 2014-2015	26
Figure 12 : Pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez <i>K. pneumoniae</i> dans les infections invasives, données EARS-Net, 2015	26

Introduction

Les entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) sont des bacilles à Gram négatifs qui regroupent de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc.). On y retrouve des bactéries commensales du tube digestif dont *Escherichia coli* qui représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin à raison de 10^8 unités formant colonie (UFC) par gramme de fèces.

Les mécanismes de résistance acquise et transférable se sont développés ces dernières décennies et les années 1980 ont vu les premières épidémies à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE), enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes, considérés comme des traitements de dernier recours. La surveillance nationale des BMR a permis d'observer une augmentation régulière et inquiétante de l'incidence des EBLSE dans les établissements de santé en France, principalement *Escherichia coli*, mais aussi *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* puis *Enterobacter cloacae* [1]. En parallèle, la consommation des carbapénèmes a également augmenté [2]. Au cours des années 2000, sont apparus en France les premiers cas d'infection à entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) [3]. Initialement, ces cas étaient quasi-constamment en lien avec une hospitalisation à l'étranger. De plus, cette résistance émergente impliquant une diminution de sensibilité à l'ensemble des β -lactamines est généralement associée à d'autres mécanismes de résistance touchant la plupart des familles d'antibiotiques (aminoglycosides, quinolones, sulfamides, triméthoprim, tétracycline, etc.). Ainsi les EPC possèdent un caractère hautement résistant aux antibiotiques (BHRe), de même que pour les entérocoques *faecium* résistants aux glycopeptides. Bien que majoritairement retrouvée dans des prélèvements de dépistage, les EPC peuvent être responsables d'infections difficiles à traiter et potentiellement à l'origine d'impasses thérapeutiques. Les phénomènes épidémiques étant de plus en plus nombreux et difficiles à contrôler avec les moyens recommandés pour les bactéries multirésistantes (BMR), le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a élaboré, en 2013, des recommandations concernant la prévention de la transmission croisée des BHRe [4].

En 2001, le signalement des infections nosocomiales (IN) a été mis en place par décret [5]. Dès 2004, les infections ainsi que les colonisations à EPC ont fait partie des événements à signaler [6]. Depuis 2012, ces signalements sont dématérialisés via l'application e-SIN. Le Centre National de Référence (CNR) Résistance aux antibiotiques réalise également une veille de ces résistances émergentes. Depuis 2010, un bilan régulier des épisodes signalés est produit par Santé publique France (anciennement Institut de Veille Sanitaire, InVS) et les 5 CClin dans le cadre du Raisin (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) [7].

1. Matériels et méthodes

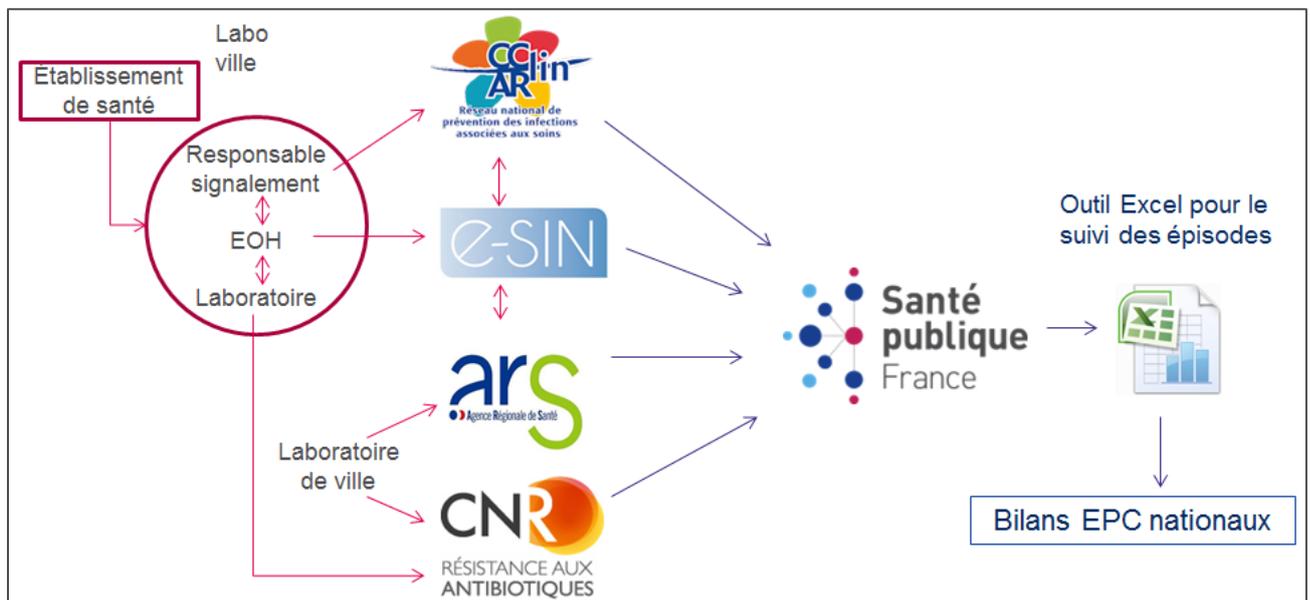
1.1. Sources de données

Dans ce bilan épidémiologique national, sont pris en compte les épisodes impliquant des EPC signalés en France métropolitaine et Outre-Mer par les établissements de santé via le signalement des infections nosocomiales (IN), ou bien rapportés directement par les agences régionales de santé (ARS) ou par le CNR, à Santé publique France (SpFrance) et pour lesquels la production d'une carbapénèmase a été confirmée et caractérisée.

Ces deux sources de données (signalements des IN et signalements du CNR) sont analysées et confrontées à la recherche d'un lien épidémiologique afin de repérer et éliminer les doublons, tel que décrit dans la Figure 1.

Les données analysées portent sur les données reçues à Santé publique France au 31 décembre 2015.

Figure 1. Sources de données permettant de réaliser les bilans nationaux des épisodes impliquant une entérobactérie productrice de carbapénèmases (EPC) en France.



1.2. Définition d'un épisode

Les signalements reçus permettent de définir des épisodes. Lorsqu'un lien épidémiologique est mis en évidence entre plusieurs signalements différents, ces signalements sont regroupés dans un même épisode. Un épisode peut donc correspondre à un seul ou plusieurs signalements. De la même façon, un épisode peut se définir par un seul ou bien plusieurs cas infectés ou colonisés par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique.

1.3. Données recueillies

Les données recueillies pour le bilan national sont de type épidémiologique et microbiologique. Sont recensés pour chaque épisode :

- le lieu d'identification du premier cas (établissement de santé ou laboratoire de ville, département) ;
- la date du signalement (signalement des IN ou du CNR) et la date d'identification du premier cas (si disponible) ;
- le ou les microorganisme(s) identifié(s) (un même patient pouvant être infecté ou colonisé par plusieurs espèces différentes) ;
- le ou les type(s) de carbapénémase identifié(s) (une même bactérie pouvant être productrice de plusieurs carbapénémases différentes) ;
- la confirmation ou non par le CNR de la présence de carbapénémase pour au moins une souche ;
- le lien éventuel avec l'étranger pour le premier cas identifié ainsi que le pays concerné : un épisode est défini comme présentant un lien avec un pays étranger si, dans l'année qui précède son hospitalisation en France, le cas présumé « index » a été hospitalisé dans un pays étranger, a résidé à l'étranger ou a rapporté un voyage à l'étranger ;
- le nombre de cas infectés et/ou colonisés et donc la survenue ou non de cas secondaires ;
- le nombre de décès imputables à l'infection par une EPC ;
- les sites d'infection et/ou de colonisation pour chaque cas identifié : données disponibles depuis 2013 uniquement.

1.4. Analyse

Les données relatives aux signalements par e-SIN ou du CNR ont été centralisées dans une base de données sous Excel. Leur analyse a été effectuée sous Stata®12.

Les dates des épisodes correspondent à la date du signalement.

2. Résultats

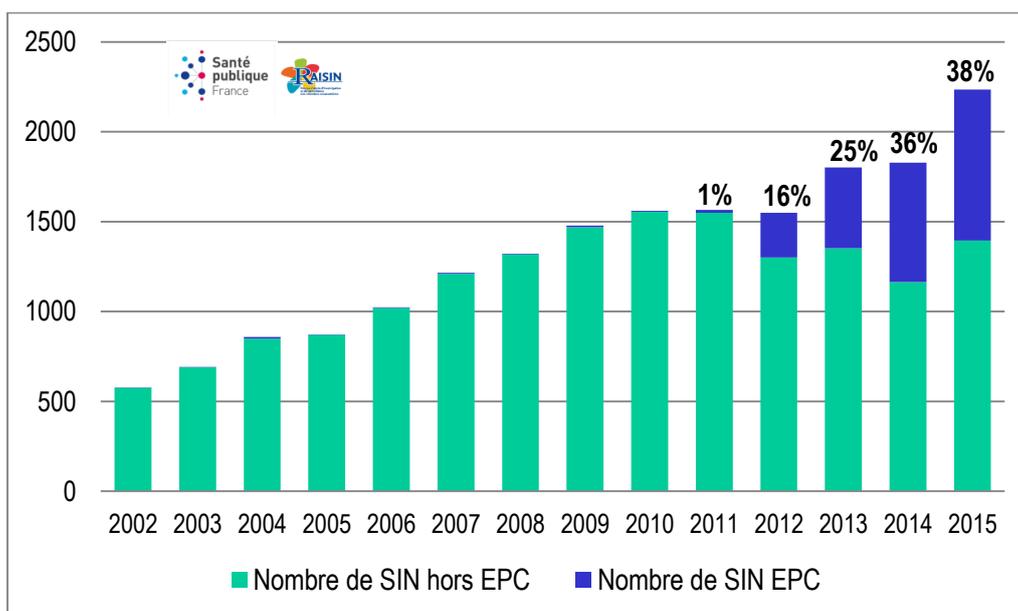
2.1. Source des épisodes d'EPC

Depuis 2004 et jusqu'au 31 décembre 2015, un total de 2 385 épisodes ont été signalés par les établissements de santé et/ou le CNR. La majorité de ces épisodes (N = 1 895 soit 79%) ont été reçus via le système de signalement des IN, les autres provenant du CNR. Parmi l'ensemble des 2 385 épisodes répertoriés dans ce bilan, 77% ont fait l'objet d'un envoi au CNR d'au moins une souche. Concernant les 1 895 épisodes rapportés par le signalement des IN, 71% d'entre eux fait l'objet d'un envoi au CNR d'au moins une souche. Ce même chiffre calculé par année était de 50% en 2011, 70% en 2012, 77% en 2013, 75% en 2014 et de 71% en 2015.

Pour 11% des 2 385 épisodes, les investigations n'ont pas permis de mettre en évidence une acquisition hospitalière ; ces épisodes avaient été signalés spontanément par un laboratoire d'analyses de biologie médicale (LABM) de ville à l'ARS ou au CNR. Pour ces épisodes il est cependant difficile d'affirmer l'origine communautaire de l'infection ou la colonisation car certains LABM prennent en charge les examens microbiologiques de petits établissements de santé ou de patients récemment sortis d'hospitalisation. En outre les données recueillies auprès de ces LABM sont généralement moins complètes que celles provenant d'un établissement hospitalier.

Concernant le système de signalement des IN, la part des signalements impliquant des EPC parmi l'ensemble des signalements reçus à Santé publique France a augmenté régulièrement chaque année : 16% en 2012, 25% en 2013, 36% en 2014 et 38% en 2015, tels que décrits dans la Figure 2. En 2015, les 38% de signalements EPC reçus via e-SIN correspondaient à 841 signalements (soit 713 épisodes).

Figure 2. Évolution du nombre de signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactéries productrices de carbapénèmases entre 2002 et 2015.



SIN : Signalement d'Infection Nosocomiale

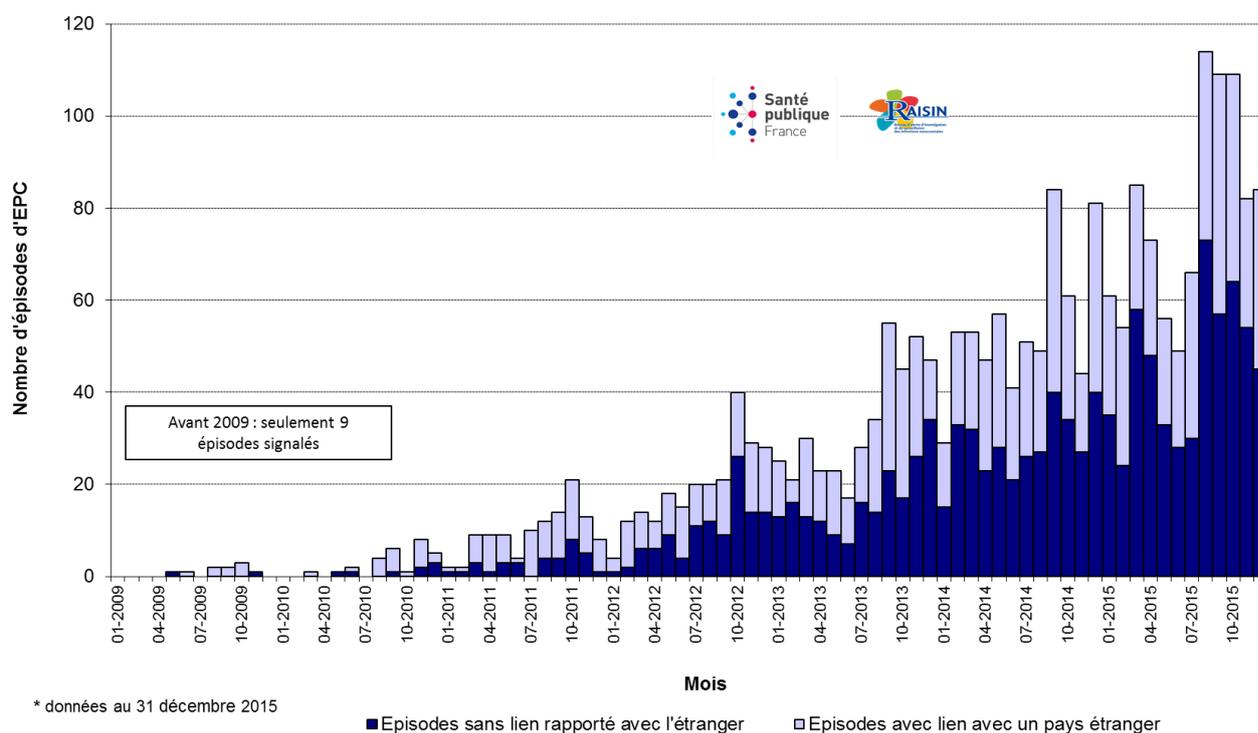
EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénèmase

2.2. Nombre et évolution des épisodes EPC

Le premier épisode impliquant une EPC a été signalé à Santé publique France en 2004. Au 31 décembre 2015, 2 385 épisodes de ce type ont été signalés par les établissements de santé et/ou le CNR. Le nombre d'épisodes impliquant des EPC a connu une augmentation très nette entre 2009 et 2013 (Figure 3). Une tendance à la stabilisation a été observée entre l'été 2013 et l'été 2014 avec une moyenne d'environ 50 épisodes signalés chaque mois. Cependant, une forte augmentation du nombre d'épisodes est observée pour l'année 2015 (135% entre 2013 et 2015). La répartition des épisodes signalés par année depuis 2009 est la suivante : 10 en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 400 en 2013, 650 en 2014 et 942 en 2015.

Depuis 2013, une saisonnalité est observée avec nombre d'épisodes signalés qui augmente pendant les mois d'août, septembre et octobre. Ainsi en 2015, plus de 100 épisodes ont été signalés chaque mois sur cette période, avant une diminution en fin d'année.

Figure 3. Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés entre 2009 et 2015, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=2 376)



2.3. Lien avec l'étranger et évolution

Depuis 2004, un lien avec l'étranger a été rapporté pour 1 131 (47%) des épisodes signalés. Un transfert direct d'hôpital à hôpital du cas index dans le cadre d'un rapatriement sanitaire a été retrouvé pour 370 (33%) de ces 1 131 épisodes. Pour 456 (40%), le cas index avait été hospitalisé dans un pays étranger dans l'année précédant l'hospitalisation en France. Pour 199 (18%), le cas index avait voyagé à l'étranger sans hospitalisation dans les semaines qui ont précédé son hospitalisation en France. Pour 71 (6%), le cas index était résidant du pays étranger sans antécédent d'hospitalisation rapporté. Pour les 35 autres épisodes (3%), le contexte du lien avec l'étranger était rapporté mais non décrit.

Une diminution de la proportion des épisodes en lien avec l'étranger est observée depuis 2009 : 80% en 2009, 71% en 2010, 70% en 2011, 51% en 2012, 50% en 2013, 47% en 2014 et 42% en 2015. La distribution des pays concernés est présentée ci-après en lien avec les mécanismes de résistance concernés (§2.6.2).

2.4. Répartition géographique des épisodes EPC

La répartition par région des épisodes EPC sur la période 2004 – 2015, est présentée dans le Tableau 1. La région la plus fortement impactée est l'Île-de-France avec 1 156 épisodes (48%), suivie de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur avec 290 épisodes (12%).

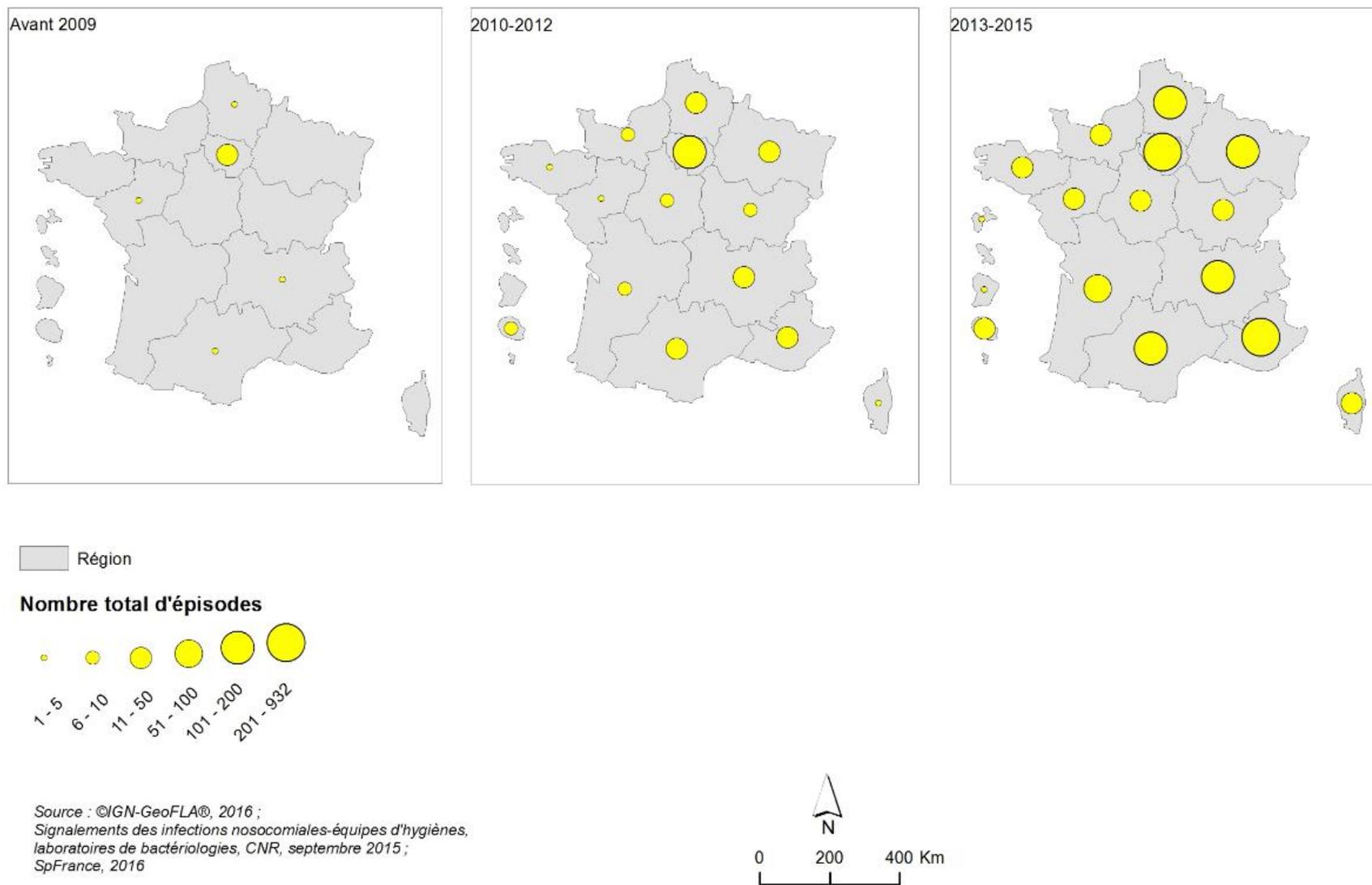
Tableau 1. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2004 et 2015, selon la région de signalement (N=2 385 épisodes).

Régions	Nombre d'épisodes	
	N	%
Île-de-France	1 156	48
Provence-Alpes-Côte d'Azur	290	12
Auvergne-Rhône-Alpes	177	7
Hauts-de-France	173	7
Occitanie	144	6
Grand-Est	121	5
Nouvelle-Aquitaine	66	3
Centre-Val-de-Loire	54	2
Bourgogne-Franche-Comté	37	2
Pays-de-la-Loire	35	1
Corse	33	1
La Réunion	32	1
Bretagne	27	1
Normandie	26	1
Tahiti et Nouvelle-Calédonie	11	<1
Guadeloupe	2	<1
Guyane	1	<1
Total des épisodes	2 385	100



L'évolution du nombre d'épisodes par région, sur trois périodes de temps (avant 2009, de 2010 à 2012 et de 2013 à 2015) est présentée dans la Figure 4. Il est observé une augmentation progressive du nombre d'épisodes dans toutes les régions françaises, en métropole mais également dans les DOM-TOM.

Figure 4. Évolution, par région, du nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2004 et 2015 (N=2 385 épisodes)



2.5. Description des cas et des sites infectieux

Les cas

Les 2 385 épisodes recensés depuis 2004 ont concerné au total 3 948 patients, dont 3 916 (99%) pour lesquels le statut infecté ou colonisé était rapporté : 773 (20%) patients étaient infectés et 3 143 (80%) colonisés.

En 2012, les 233 épisodes signalés correspondaient à 651 cas ; en 2013, les 400 épisodes signalés correspondaient à 712 cas ; en 2014, les 650 épisodes signalés correspondaient à 915 cas ; et en 2015, les 942 épisodes signalés correspondaient à 1 187 cas.

Depuis 2004, le nombre de cas par épisode varie de 1 à 190 cas ; des cas secondaires ont été rapportés dans 292 (12%) épisodes. Parmi ces 292 épisodes de cas groupés, la moyenne est de 6 cas, la médiane est de 2,5 cas. Le nombre d'épisodes initiés en 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015 pour lesquels des cas secondaires ont été décrits est respectivement de 14 (12%), 36 (15%), 39 (10%), 89 (14%) et de 97 (10%). Entre 2011 et 2015, le nombre de cas médian par épisode a diminué, il est passé de 3,5 à 2. De la même façon le nombre moyen de cas par épisode est passé de 14 en 2011 à 3,5 en 2015. Ces chiffres sont décrits de façon plus détaillée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Description des épisodes de cas groupés entre 2011 et 2015 (N=275)

Année	Nombre et proportion d'épisodes de cas groupés*	Nombre moyen de cas par épisode	Nombre médian de cas par épisodes
2011	14 (12%)	14	3,5
2012	36 (15%)	13	3
2013	39 (10%)	9	3
2014	89 (14%)	4	2
2015	97 (10%)	3,5	2



* Un épisode de cas groupés correspond à un épisode avec au moins un cas secondaire identifié

Un total de 8 épisodes de taille importante (plus de 15 cas) sont suivis depuis plusieurs années (dont 4 épisodes présentant plus 100 cas) : le premier dure depuis 2011, 3 durent depuis 2012, 3 autres depuis 2013 et un depuis 2014. Ces épisodes étaient toujours actifs en 2015 avec plusieurs nouveaux cas rapportés. Pour certains de ces épisodes, des analyses de souches ont permis de confirmer que la souche épidémique était toujours en circulation en 2015.

Les 97 épisodes de cas groupés initiés en 2015 correspondaient à 342 cas dont 245 cas secondaires. Ces 245 cas correspondent à 21% des 1 187 cas identifiés en 2015 et ce pourcentage est sous-estimé car il ne prend pas en compte les cas secondaires survenus suite aux épidémies débutées avant 2015.

Les sites infectieux

A partir de 2013, l'analyse des cas d'EPC a permis de décrire les sites d'infection et de colonisation de ces cas. Les infections à EPC décrites sur cette période (N=453) étaient principalement

des infections urinaires (46%), des bactériémies (24%) ou des pneumopathies (14%). Ces sites infectieux sont les sites préférentiels des infections causées par des entérobactéries quel que soit leur profil de résistance aux antibiotiques. En effet, les données de la littérature indiquent que les EPC ne sont pas plus virulentes que les souches sensibles aux antibiotiques [8].

Le nombre d'épisodes présentant au moins un cas d'infection invasive (bactériémie ou méningite) est en augmentation mais la part de ces épisodes reste stable (entre 5 et 6%) par rapport au nombre total d'épisodes qui augmente également. On comptait 24 épisodes présentant au moins un cas d'infection invasive en 2013; 34 épisodes en 2014 et 50 en 2015.

Les colonisations à EPC décrites depuis 2013 (N=1 624) étaient principalement digestives (77%), urinaires (26%) ou pulmonaires (3%). A noter que pour un même épisode, les cas peuvent présenter différents sites de colonisation simultanément (exemple : double portage digestif et urinaire). De plus, un cas peut être à la fois colonisé et infecté par une EPC.

2.6. Données microbiologiques

2.6.1. Bactéries et mécanismes de résistance

Bactéries

Les bactéries en cause sont rapportées dans le Tableau 3. Dans la majorité des épisodes (83%), seule une bactérie est impliquée, mais pour 413 épisodes (18%), plusieurs espèces différentes ont été décrites. En effet, 2 bactéries différentes ont été rapportées dans 324 épisodes, 3 bactéries différentes dans 69 épisodes, 4 bactéries différentes dans 16 épisodes et 5 bactéries différentes dans 4 épisodes.

Sur la période 2004-2015, l'espèce *Klebsiella pneumoniae* est impliquée dans 58% des épisodes et *Escherichia coli* dans 36% des épisodes. On peut cependant noter une augmentation des épisodes impliquant l'espèce *Escherichia coli* au cours du temps (24% en 2012, 29% en 2013, 37% en 2014 et 42% en 2015).

Mécanismes de résistance (types de carbapénèmases)

La répartition des épisodes par mécanisme de résistance est rapportée dans le Tableau 4. Dans la majorité des épisodes (97%), seul un type de mécanisme est impliqué. Pour 76 épisodes (3% des épisodes), deux mécanismes de résistance différents sont rapportés (ex : deux mécanismes de résistance retrouvés pour un même patient). Les mécanismes OXA-48 et OXA-48-like sont les plus fréquents et sont retrouvés dans 78% des épisodes. Les données du CNR indiquent une diversification des enzymes de type OXA-48 avec notamment l'émergence du variant OXA-181 (environ 6% des OXA-48-like en 2015) [9].

Tableau 3. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2004 et 2015, selon les bactéries impliquées (N=2 385 épisodes).

Bactéries	Épisodes dans lesquels la bactérie a été décrite pour au moins un cas	
	N *	% **
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 373	58
<i>Escherichia coli</i>	847	36
<i>Enterobacter cloacae</i>	298	12
<i>Citrobacter freundii</i>	147	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	71	3
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	48	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	2
<i>Serratia</i>	18	<1
<i>Proteus</i>	11	<1
<i>Morganella morganii</i>	11	<1
<i>Enterobacter autres</i>	10	<1
Espèces inconnues	8	<1
<i>Raoultella</i>	7	<1
<i>Providencia</i>	5	<1
Autres espèces	5	<1
<i>Salmonella</i>	4	<1

* Pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes (N=2 385), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées



Tableau 4. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2004 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués (N=2 385).

Mécanismes de résistance (carbapénémases)	Épisodes dans lesquels le mécanisme de résistance est impliqué	
	N *	% **
OXA-48 et OXA-48-like	1 863	78
NDM	333	14
KPC	132	6
VIM	107	5
IMI	11	<1
IMP	9	<1
GES	1	<1

* Pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes (N=2 385), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués



Lorsque l'on regarde la répartition des mécanismes de résistance en fonction des différentes régions françaises (Tableau 5), la même tendance est observée avec le mécanisme OXA-48 qui prédomine dans toutes les régions métropolitaines. Il convient cependant de noter la situation particulière de l'île de la Réunion où 28 des 32 épisodes d'EPC signalés impliquent le mécanisme NDM. A noter également le mécanisme VIM qui est plus fortement représenté dans la région Grand-Est avec 14% des épisodes de cette région qui présentent ce mécanisme, ainsi que le mécanisme KPC que l'on retrouve fréquemment en Corse avec 15% des épisodes de cette région.

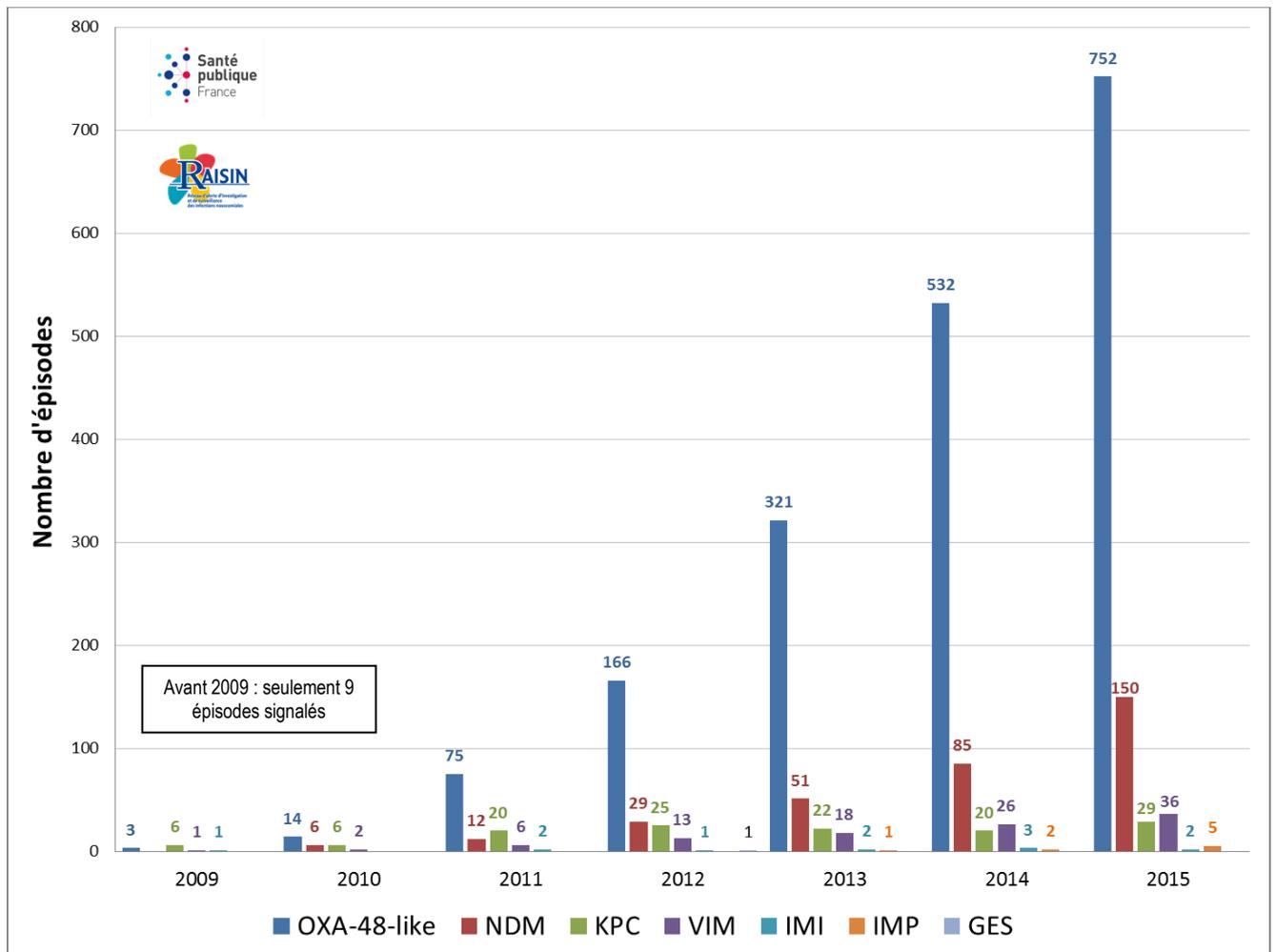
Tableau 5. Répartition par région des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2004 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués (N=2 385).

Régions	Mécanismes de résistances (carbapénémases)*													
	OXA-48-like		NDM		KPC		VIM		IMI		IMP		GES	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Auvergne-Rhône-Alpes	136	77	22	12	14	8	4	2	1	<1	0	-	0	-
Bourgogne-Franche-Comté	31	84	3	8	1	3	2	5	0	-	0	-	0	-
Bretagne	21	78	4	15	1	4	1	4	0	-	0	-	0	-
Centre-Val-de-Loire	42	78	7	13	2	4	2	4	1	2	0	-	0	-
Corse	26	79	2	6	5	15	0	-	0	-	0	-	0	-
Grand-Est	89	74	8	7	6	5	17	14	1	<1	0	-	0	-
Hauts-de-France	146	84	16	9	5	3	4	2	1	<1	1	<1	0	-
Ile-de-France	873	76	164	14	69	6	46	4	2	<1	2	<1	0	-
Normandie	23	88	2	8	0	-	1	4	0	-	0	-	0	-
Nouvelle-Aquitaine	50	76	8	12	7	11	0	-	1	2	0	-	0	-
Occitanie	104	72	26	18	7	5	4	3	2	1	0	-	1	<1
PACA	227	78	28	10	10	3	22	8	2	<1	1	<1	0	-
Pays-de-La-Loire	28	80	3	9	3	9	1	3	0	-	0	-	0	-
Guadeloupe	1	50	1	50	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Guyane	0	-	1	100	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
La Réunion	3	9	28	87	0	-	1	3	0	-	0	-	0	-

* Les dénominateurs utilisés sont les nombres totaux d'épisodes par région (N= 2 385) tels que décrits dans le Tableau 1. Certains totaux peuvent être supérieurs à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués.

L'évolution des mécanismes de résistance par année est présentée dans la Figure 5. Le mécanisme OXA-48 / OXA-48-like est en constante augmentation depuis 2010 et est présent dans la grande majorité des épisodes. Le mécanisme NDM croît également de façon moindre qu'OXA-48 mais constante depuis 2010, tout comme le mécanisme VIM. Le mécanisme KPC semble quant à lui se stabiliser.

Figure 5 : Répartition des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés entre 2009 et 2015, selon les mécanismes de résistance impliqués et l'année de signalement (N=2 376).



Concernant les 292 épisodes de cas groupés identifiés depuis 2004, le mécanisme de résistance le plus fréquent est l'OXA-48-like, rapporté dans 81% de ces épisodes.

Pour les 8 épisodes de taille importante qui perdurent depuis plusieurs années, le mécanisme OXA-48 est impliqué pour 5 d'entre eux, le mécanisme NDM pour 2 et le mécanisme KPC pour un. Un seul de ces épisodes importants ne concerne qu'une seule espèce, il s'agit d'une *Morganella morganii* de type NDM-1, et pour les 7 autres plusieurs espèces différentes sont rapportées.

2.6.2. Microbiologie et lien avec l'étranger

Pour les 1 131 épisodes (47%) présentant un lien du cas index avec un pays étranger, les pays les plus fréquemment cités (au moins 9 fois) et les mécanismes de résistance correspondants sont rapportés dans le Tableau 6. Les pays les plus fréquemment cités sont le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, l'Égypte, la Turquie et le Sénégal avec le mécanisme OXA-48-like, puis l'Inde avec le mécanisme NDM, et la Grèce et l'Italie avec le mécanisme KPC. A noter que le mécanisme NDM est de plus en plus souvent rapporté pour les pays du bassin méditerranéen. Au total, ce sont 84 pays différents qui ont été cités, répartis sur les 5 continents.

Tableau 6. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes en lien avec l'étranger signalés en France entre 2004 et 2015, selon les 21 principaux pays cités et le mécanisme de résistance (N = 971).

Pays	Mécanismes de résistance (carbapénèmes)					Nombre total d'épisodes*
	OXA-48 et OXA-48-like	NDM	KPC	VIM	IMI	
Maroc	237	19	2			246
Algérie	159	4	2	1		166
Tunisie	87	21	1	1		105
Inde	19	63	2			73
Égypte	44	16	1	3		59
Turquie	44	2	1	2		47
Sénégal	39	5				43
Grèce	1	1	28	10		39
Italie	5	1	27	6		39
Libye	22	1				22
Roumanie	14	2	1	1		18
Koweït	11	5	2	2		17
Cambodge	12	4				14
Congo	9	5				13
Ile Maurice	3	10				12
Vietnam	3	8	2		1	12
Espagne	7	1		2		10
Cameroun	8	1				9
Côte d'Ivoire	8				1	9
Israël	2	1	6			9
Liban	9					9

* Nombre total d'épisodes pour lesquels le pays a été cité.

NB : pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués.



Le premier épisode en lien avec un pays étranger a été identifié en France en 2004, il s'agissait d'un patient en provenance de Grèce, présentant une EPC de type VIM. Le mécanisme KPC en lien avec l'étranger a ensuite été décrit en 2006 chez un patient en provenance des Etats-Unis. Pour le mécanisme OXA-48-like il s'agissait d'un patient en provenance de Tunisie en 2009. Pour le mécanisme NDM il s'agissait d'un patient en provenance d'Inde en 2010. Les mécanismes IMI et IMP, en lien avec l'étranger, ont été décrits pour la première fois en 2013 chez des patients en provenance, respectivement, de Côte d'Ivoire et du Portugal.

Les cartes des Figures 6 à 9 permettent de visualiser la provenance des épisodes impliquant des EPC pour lesquels un lien du cas index avec un pays étranger a été rapporté, en fonction du mécanisme de résistance et des principaux pays cités. L'année indiquée sur les cartes correspond à l'année la plus ancienne au cours de laquelle le mécanisme de résistance a été identifié pour le pays cité.

Figure 6. Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type OXA-48-like en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015 (N = 778 épisodes).

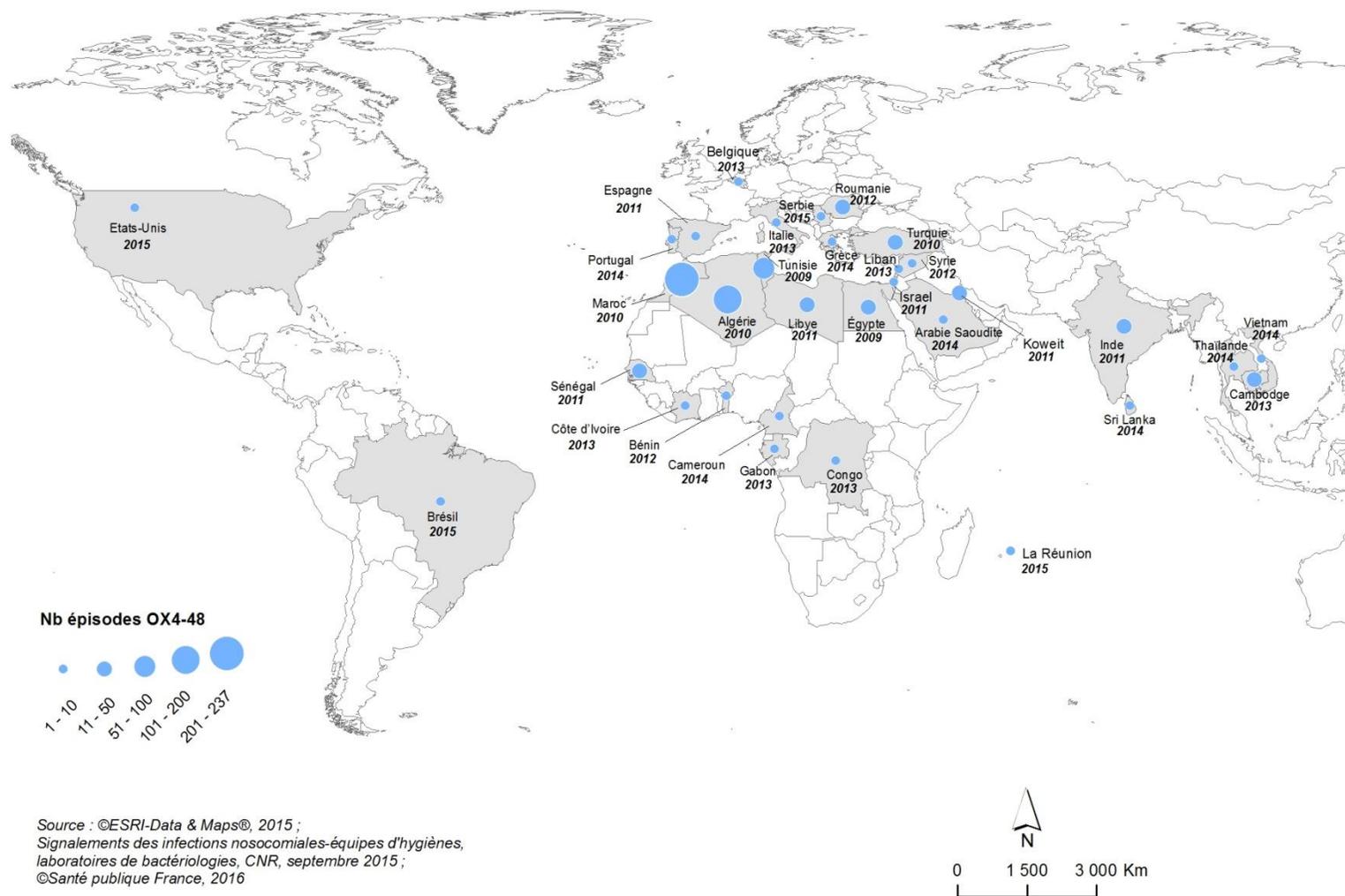


Figure 7. Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type NDM en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015 (N = 191 épisodes).

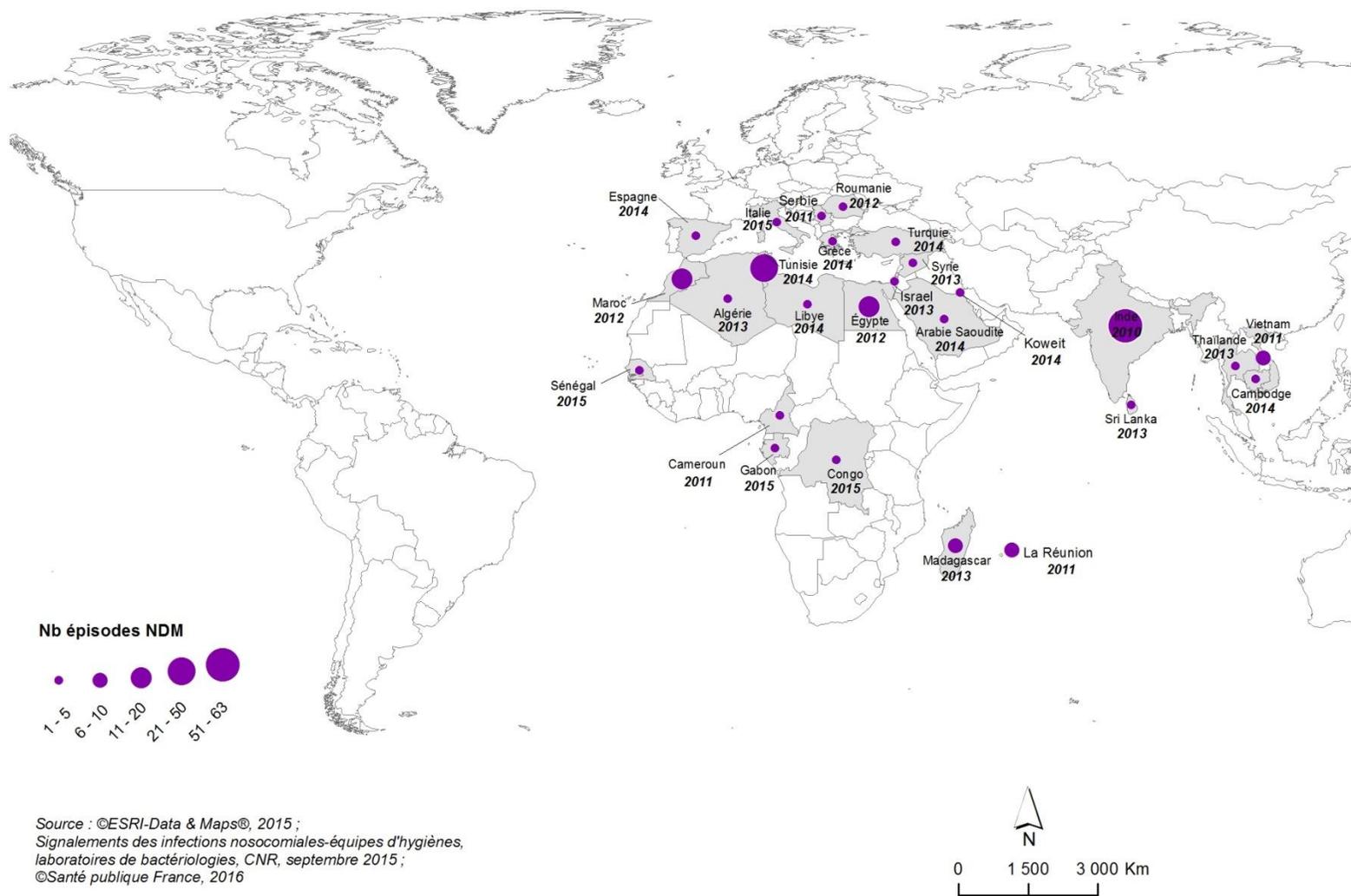


Figure 8. Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type KPC en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015 (N = 87 épisodes).

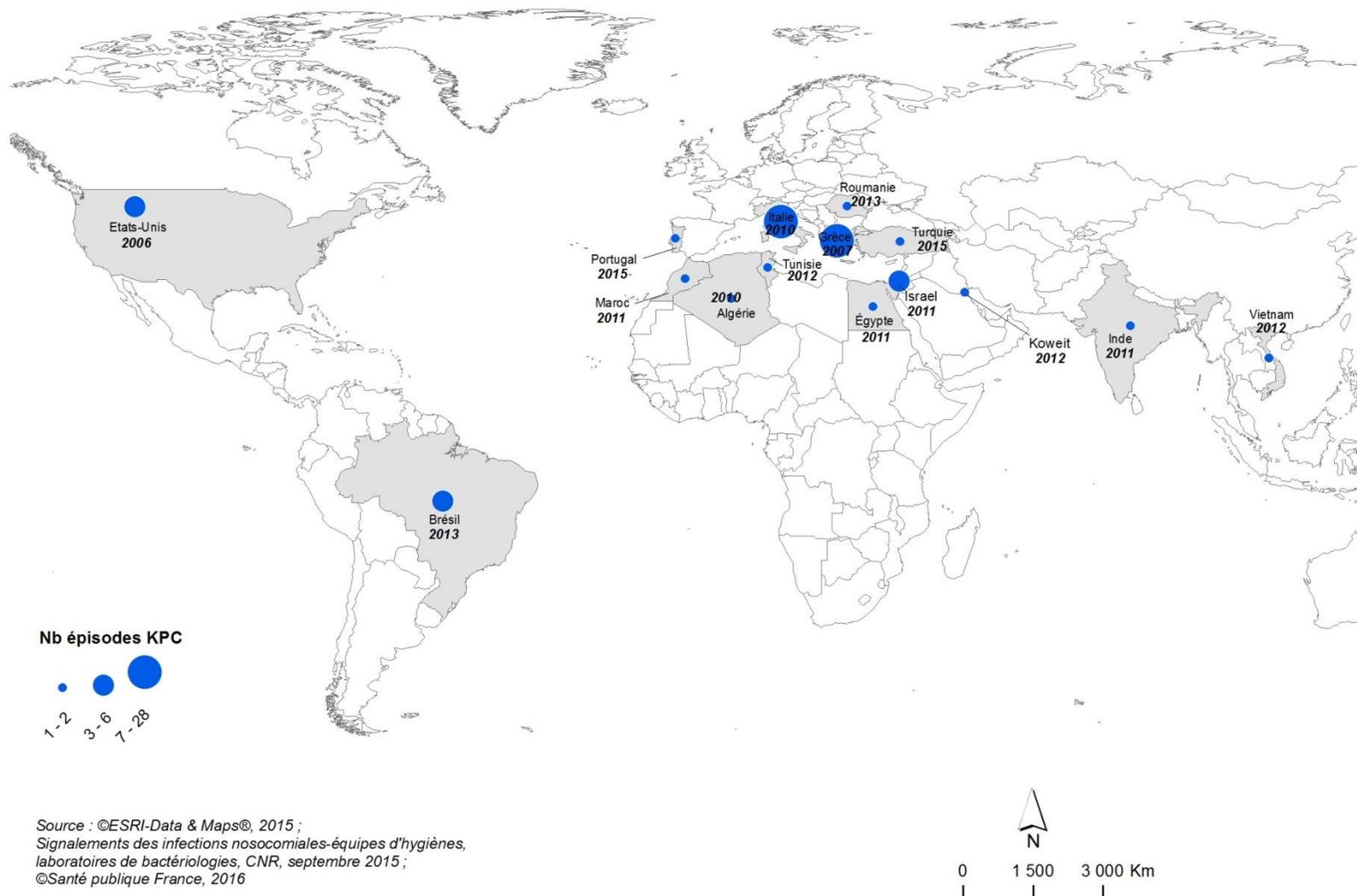
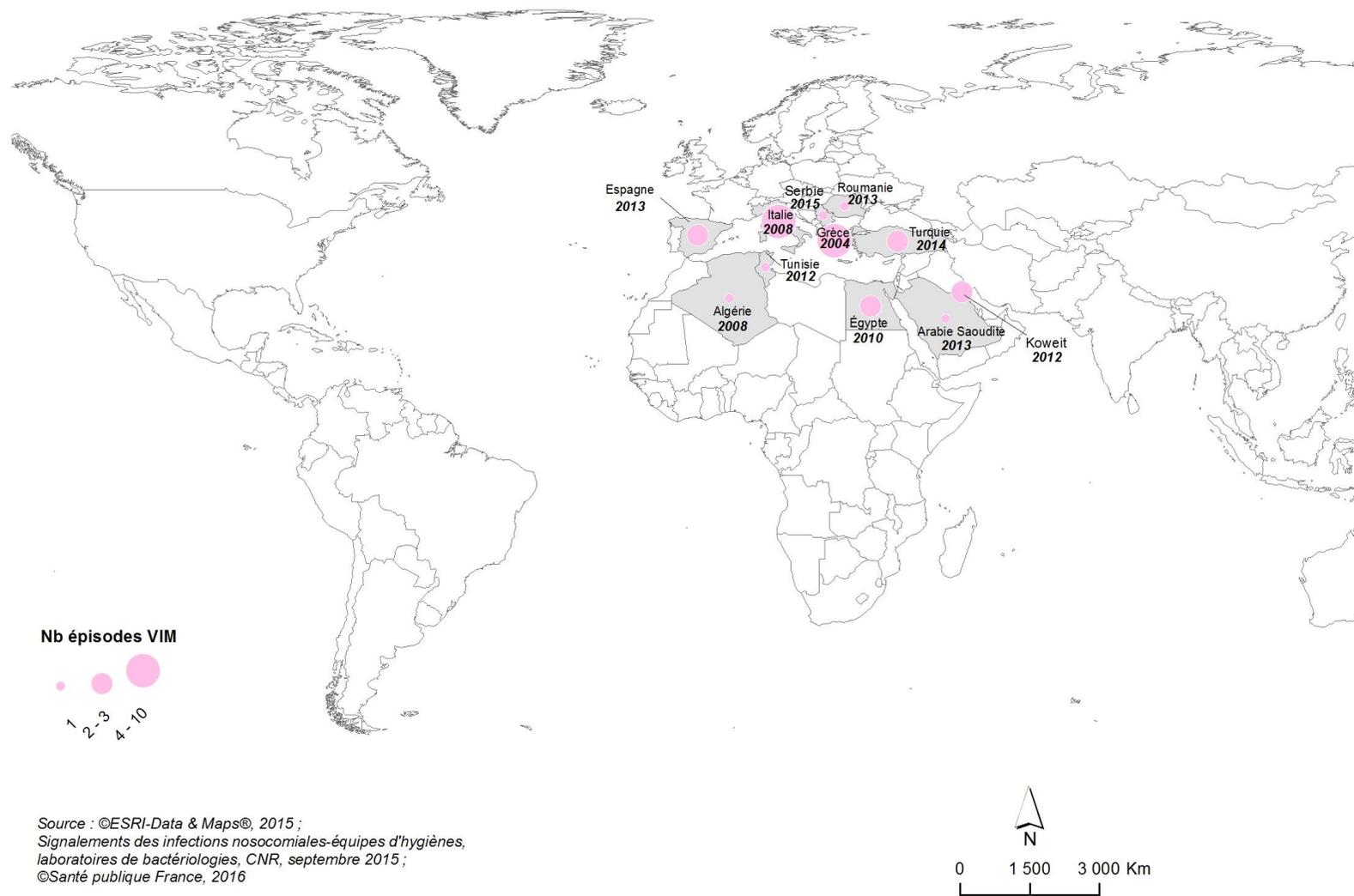


Figure 9. Origine géographique du cas index des épisodes EPC de type VIM en lien avec un pays étranger, et année de première identification en France, 2004 – 2015 (N = 30 épisodes).



2.6.3. Microbiologie des épisodes sans lien rapporté avec l'étranger

Pour 1 254 épisodes (53%), il n'a pas été rapporté de lien avec 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 un tel lien, ou à celles où la possibilité d'un tel lien n'a pas été rapportée. Ce total inclus donc des épisodes pour lesquels l'information est manquante. Les premiers épisodes sans lien rapporté avec l'étranger ont été décrits en 2004 avec des mécanismes de résistance de type VIM et IMP. En 2009 les mécanismes KPC et IMI sont apparus, puis les mécanismes OXA-48-like et NDM en 2010. Enfin, le mécanisme GES est apparu en 2012.

Pour 1 028 (82%) de ces 1 254 épisodes, le mécanisme de résistance impliqué était une carbapénémase de type OXA-48-like (Tableau 7). Le premier épisode impliquant une carbapénémase OXA-48 sans lien rapporté 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 10). La part du mécanisme OXA-48-like par rapport aux autres mécanismes était de 75% en 2010, 76% en 2011, 76% en 2012, 82% en 2013, de 82% en 2014 et est de 81% pour l'année 2015. Ces épisodes OXA-48-like sans lien rapporté avec l'étranger, au cours des dernières années (de 2012 à 2015), ont été signalés dans les 13 régions métropolitaines et dans 75 départements différents.

Tableau 7. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases, sans lien rapporté avec l'étranger, signalés en France entre 2004 et 2015, selon le mécanisme de résistance (N=1 254).

	Mécanismes de résistance (carbapénémases)						
	OXA-48-like	NDM	VIM	KPC	IMI	IMP	GES-6
Nombre d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger *	1 028	115	74	39	8	7	1
% **	82%	9%	6%	3%	<1%	<1%	<1%

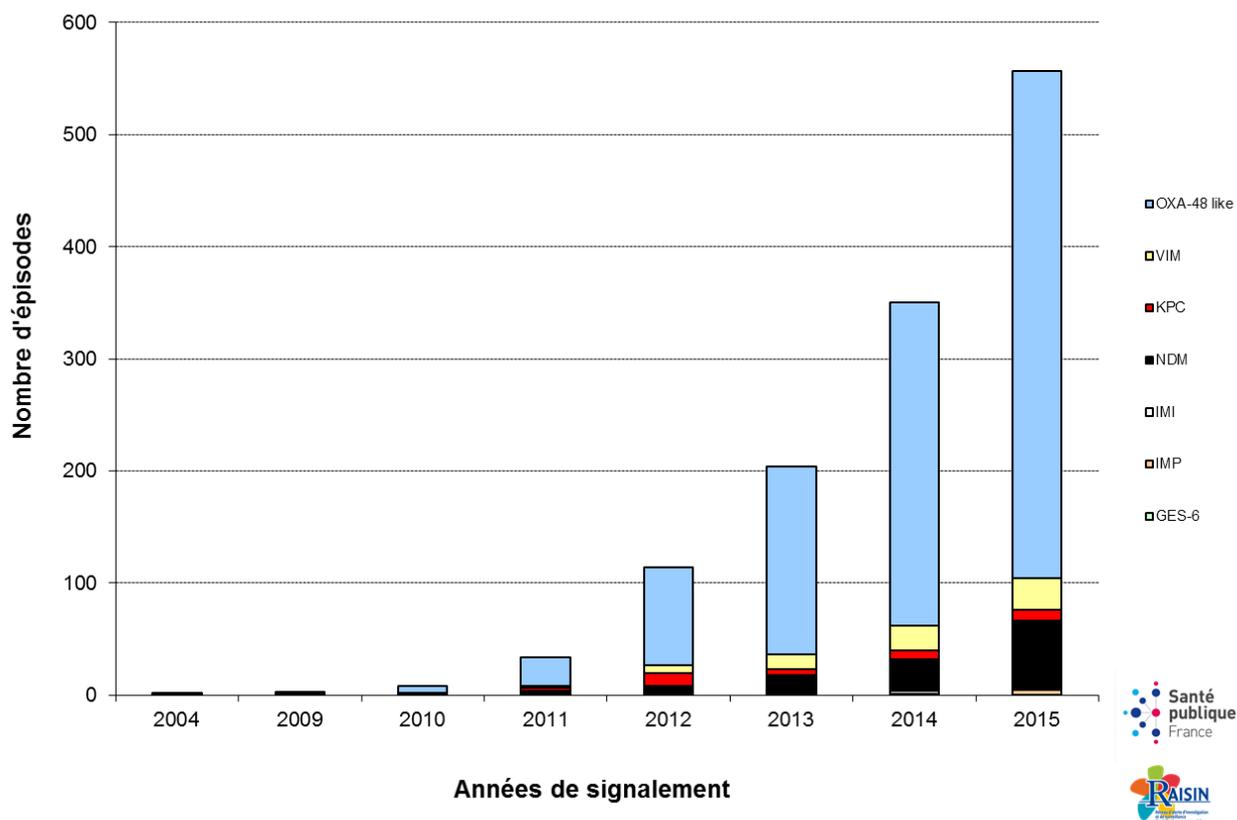
* Pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

** Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger (N=1 254), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

En excluant les épisodes (n=500) 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 même analyse porte sur 1 895 épisodes dont 848 épisodes (45%) sont sans lien avec l'étranger. Cette proportion reste probablement surestimée étant donné les épisodes où ces informations ne sont pas rapportées.

Cette même analyse réalisée par année montre que la proportion d'épisodes sans lien retrouvé avec un séjour dans un pays étranger est croissante : 32% en 2010, 29% en 2011, 44% en 2012, 45% en 2013, 46% en 2014 et 48% en 2015.

Figure 10. Mécanismes de résistance impliqués dans les épisodes sans lien rapporté avec l'étranger, entre 2004 et 2015, par année de signalement (N=1 254 épisodes).



3. Données européennes

La situation de la France peut être comparée à celle d'autres pays européens grâce à certaines études et publications du Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des Maladies (ECDC) [10-12] et aux données du réseau EARS-Net qui rassemble les données de résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections invasives (bactériémies, méningites).

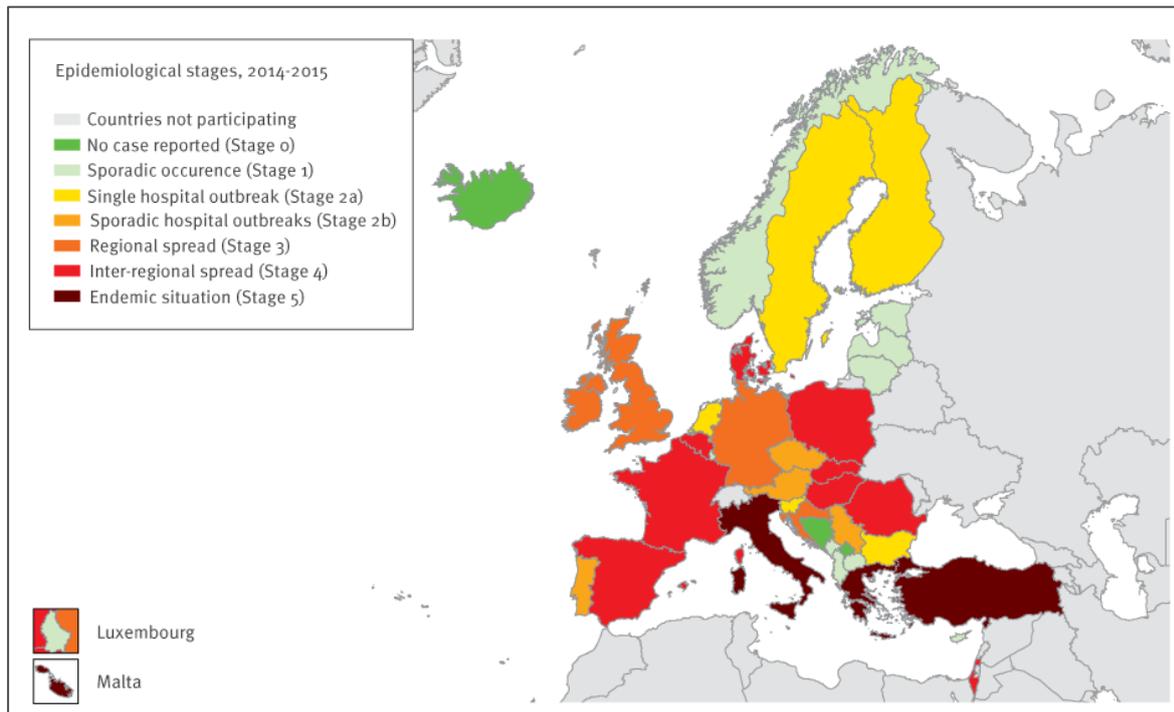
Selon l'étude européenne de surveillance des EPC (EuSCAPE) [10, 11, 13] menée par l'ECDC, la France est passée du stade 3 de dissémination régionale en 2013 au stade 4 de dissémination interrégionale en 2015. Le stade 4 correspond à la survenue d'épidémies dans différents secteurs de soins avec une dissémination inter-hospitalière et interrégionale autochtone (Figure 11). Les différents stades de la classification de l'étude EuSCAPE sont décrits dans le Tableau 8.

Tableau 8. Classification épidémiologique et stades de dissémination des entérobactéries productrices de carbapénèmases en milieu hospitalier, selon l'étude européenne EuSCAPE [13].

Classification épidémiologique	Description	Stade
Aucun cas rapporté	Aucun cas rapporté	0
Cas sporadiques	Cas isolés, sans lien épidémiologique entre eux	1
Une seule épidémie hospitalière	Épidémie définie comme 2 cas ou plus, reliés par une chaîne de transmission épidémiologique, dans un seul établissement de santé	2a
Épidémies hospitalières isolées	Épidémies hospitalières indépendantes (sans lien épidémiologique entre elles et/ou avec des souches différentes), et sans transmission autochtone inter-établissements rapportée	2b
Diffusion régionale	Plus d'une épidémie rapportée dans une même région, touchant plusieurs établissements d'un même réseau, suggérant une dissémination régionale autochtone inter-établissements	3
Diffusion inter-régionale	Nombreuses épidémies présentant des liens épidémiologiques entre elles, survenant dans différents secteurs de soins, suggérant une dissémination inter-régionale autochtone inter-établissements	4
Situation endémique	Des cas autochtones sont admis de façon répétée, dans la majeure partie des hôpitaux du pays	5

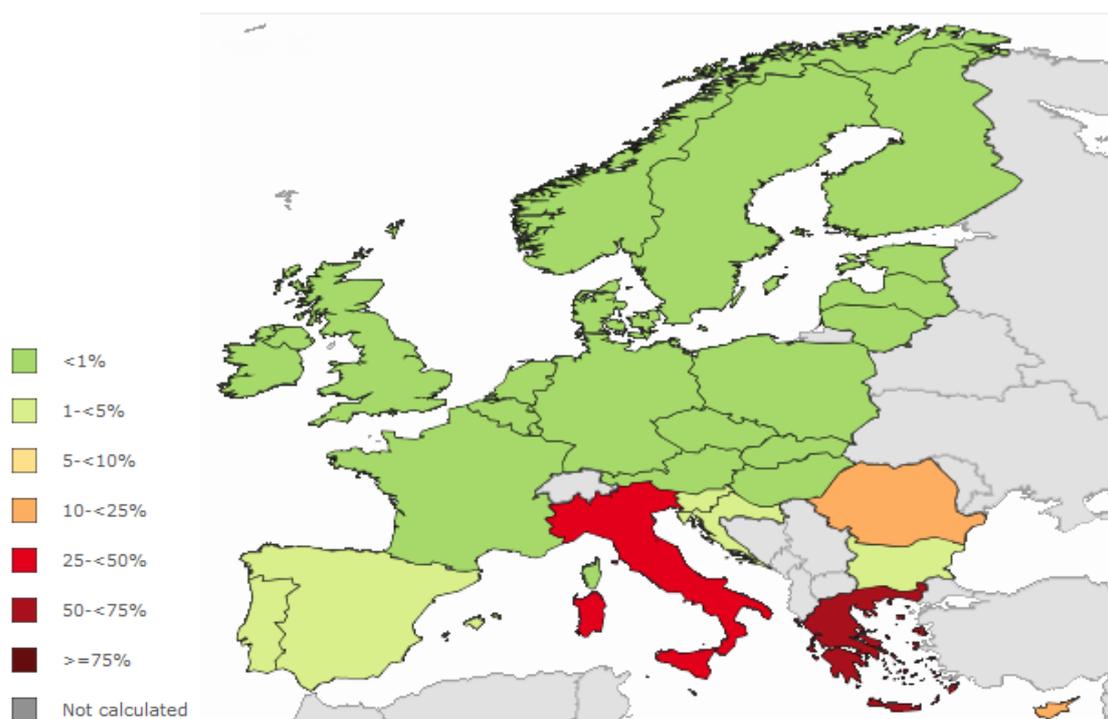
Selon les données du réseau européen de surveillance de l'antibiorésistance (EARS-Net) [14], la proportion de souches issues de prélèvements invasifs et résistantes aux carbapénèmes était stable et <1% en 2015 en France pour *Klebsiella pneumoniae* (Figure 12) et pour *Escherichia coli*. En comparaison, cette proportion pour *Klebsiella pneumoniae* était en forte augmentation et supérieur à 30% dans deux pays : Grèce (61,9%) et Italie (33,5%).

Figure 11. Présence d'entérobactéries productrices de carbapénémase dans 38 pays européens, selon la classification de l'étude EuSCAPE de l'ECDC, 2014-2015 [10].



Source : Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45):pii=30062. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>

Figure 12. Pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net, 2015 [14].



4. Discussion

Évolution du nombre d'épisodes

Le nombre d'épisodes d'EPC signalés en France reste encore limité mais croît chaque année. Malgré un plateau observé en 2013/2014, il est reparti à la hausse en septembre 2014 et cette tendance s'accroît au 2^{ème} semestre 2015 (564 épisodes contre 378 au premier semestre 2015). Cette augmentation progressive du nombre d'épisodes impacte toutes les régions françaises, en métropole et également dans les DOM-TOM, témoignant d'une diffusion croissante des EPC en France. Cependant, d'après les données EARS-Net, la situation de la France est encore en amont d'une traduction importante sur le plan clinique, tel qu'observée en Grèce ou en Italie où ces souches sont devenues endémiques, mais nécessite une grande vigilance. Malgré la relative stabilité des données EARS-Net, l'augmentation du nombre d'épisodes recensés dans ce bilan confirme ceux de l'étude européenne EuSCAPE [10, 11, 13] menée par l'ECDC, qui montre que la France est passée, en seulement 2 ans, du stade 3 de dissémination régionale au stade 4 de dissémination interrégionale. La France se situe donc, selon l'échelle de l'ECDC, au dernier stade avant l'endémie.

Par ailleurs, depuis 2013 est observée une saisonnalité dans le nombre d'épisodes signalés chaque année : celui-ci augmente en août, septembre et octobre. Cette saisonnalité pourrait s'expliquer par les retours des congés d'été, période pendant laquelle les personnes sont plus susceptibles de voyager à l'étranger. L'interprétation reste toutefois difficile en raison du biais que constitue le signalement qui n'est pas un outil de surveillance.

Bactéries et mécanismes de résistance

Les bactéries les plus fréquemment en cause restent *Klebsiella pneumoniae* (58%) puis *Escherichia coli* (36%). Le mécanisme de résistance OXA-48 est le plus fréquemment rapporté (78%) suivi par les mécanismes NDM (14%) et KPC (6%). Depuis 2009, la part du mécanisme OXA-48 est en augmentation.

Le mécanisme de résistance OXA-48 est presque systématiquement impliqué dans les épisodes de taille importante (au moins 15 cas reliés épidémiologiquement) recensés à ce jour en France. En 2015, 2 épidémies impliquaient le mécanisme NDM-1 et une le mécanisme KPC. Pour ces épisodes, le nombre de cas était moins important.

L'épidémiologie des EPC dans les régions ultra-marines présente des particularités liées à leur situation géographique. Par exemple, pour les épisodes signalés sur l'île de la Réunion, le mécanisme NDM est le plus fréquemment rapporté. Ces résultats sont cohérents avec les échanges avec les autres pays de l'Océan Indien où la circulation de ce mécanisme a été décrite. Il est également à noter que la part du mécanisme NDM pour l'ensemble des épisodes augmente depuis 2010 et est passé devant le mécanisme KPC, qui semble se stabiliser.

De la même façon, la plus forte représentation du mécanisme KPC en Corse, pourrait s'expliquer par la proximité de l'Italie, pays pour lequel ce mécanisme est endémique [10].

Lien avec l'étranger

Près de la moitié 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 sanitaire ou d'antécédent d'hospitalisation à l'étranger. Les pays les plus fréquemment concernés sont le Maroc, l'Algérie, la Tunisie et l'Inde. L'Italie, qui présente une frontière commune avec la France, est de plus en plus souvent citée (39 épisodes).

La proportion d'épisodes sans lien identifié avec un pays étranger (sans notion d'hospitalisation ou de voyage du cas index à l'étranger), même si elle est surestimée car le lien avec l'étranger du cas index n'est pas toujours rapporté, est en augmentation. La grande majorité de ces épisodes sont liés au mécanisme de résistance OXA-48 dont la part est croissante au fil des années. Ces résultats sont en faveur d'une diffusion autochtone progressive des EPC de type OXA-48 en France métropolitaine. Cette diffusion reste à ce jour essentiellement liée aux soins, mais on peut craindre une diffusion communautaire de ces souches, comme en atteste les 9% de signalements réalisés par des LABM pour lesquels une acquisition hospitalière n'a pas pu être mise en évidence. L'augmentation du nombre d'EPC chez l'espèce *E. coli* corrobore cette hypothèse [9].

Objectifs nationaux

Le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) a défini en 2015 des objectifs en matière de contrôle des EPC en France [15] : au niveau national, la proportion de *K. pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes doit rester inférieure à 1%, la proportion d'épisodes avec cas secondaires inférieure à 10% et la proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas de BHRé inférieure à 20%. Si les deux premiers objectifs sont atteints en 2015, ce n'est pas le cas du dernier puisque les cas secondaires représentent plus de 20% des cas de BHRé recensés. Cependant, il est important de noter que de ce dernier objectif dépend fortement des efforts de dépistages au sein des établissements de santé, qui peuvent être très différents d'un établissement à un autre.

Compte tenu de ce bilan, les recommandations pour la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé), mises à jour par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2013 [4], restent plus que jamais d'actualité. En effet, la mise en place des mesures de contrôle (dépistage précoce des patients à risque (rapatriés de l'étranger, patients « contact »...), application stricte des précautions complémentaires contact (PCC), sectorisation, personnel dédié, informatisation pour l'aide au repérage des porteurs ré-hospitalisés et des patients contacts...) a permis de maîtriser la grande majorité des épisodes signalés et de réduire le nombre de cas secondaires.

Ces mesures doivent être associées au sein de chaque établissement de santé à la poursuite des efforts pour la surveillance des BMR, la prévention de la transmission croisée (application stricte des précautions standard d'hygiène et PCC) et de promotion du bon usage des antibiotiques (notamment celui des carbapénèmes).

Conclusion et perspectives

Les EPC restent émergentes en France en comparaison avec d'autres pays et le nombre d'infections est encore limité. La France reste encore dans les pays d'Europe qui ont la plus faible incidence au sein des infections invasives. Ceci est très probablement lié à la sensibilisation importante des établissements de santé français au risque lié à la diffusion de ces souches (impasses thérapeutiques) et à la qualité du respect des mesures prises par les équipes soignantes et les EOH. Ce constat positif est cependant à nuancer, notamment au vue de la dissémination interrégionale de plus en plus importante des EPC, qui situe la France au dernier stade avant l'endémie, selon l'échelle de l'ECDC.

L'augmentation de plus en plus importante des épisodes signalés est associée à un phénomène de saisonnalité depuis 2013. Des études spécifiques seraient intéressantes afin d'étudier ce phénomène et ses déterminants (retour de voyages, reprise d'activité...).

L'apparition en santé humaine de nouveaux mécanismes de résistance contre les quelques antibiotiques encore actifs sur les EPC, comme la colistine (mécanisme transférable *mcr-1* [16]) est un enjeu de santé publique pour les années à venir.

En 2015, les EPC représentaient le premier motif de signalement externe des infections nosocomiales (via l'application e-SIN principalement) avec 38% des signalements reçus. De la même façon les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) représentaient en 2015 9% des signalements. Cette augmentation a conduit SpFrance et le CNR de la résistance aux antibiotiques, en lien avec les acteurs régionaux (ARS, CClin-Arlin), à réfléchir à la mise en place de nouvelles modalités de signalement et de suivi des épisodes de BHRé, avec notamment la création d'un outil spécifique dédié aux BHRé, qui sera rendu disponible au cours de l'année 2017.

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 de la 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 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

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

** Responsables des Arlin :*

Ludwig Serge Aho-Glélé
Catherine Avril
Olivier Baud
Gabriel Birgand
Karine Blanckaert
France Borgey
Jean-Cristophe Delarozière
Pascal Fascia
Nathalie Floret
Anne-Marie Gallerand
Christophe Gautier
Stéphane Gayet
Jeanne-Marie Germain
Evelyne Grandgeorge
Laurence Guet
Bruno Jarrige
Zoher Kadi
Catherine Laland
Marie-Estelle Leccia-Merlenghi
Serge Marie
Cécile Mourlan
Émilie Poirier
Élise Seringe
Vincent Stoeckel
Nathalie van der Mee-Marquet
Sophie Vandesteene

Références

1. Réseau BMR-Raisin, *Surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Résultats 2015*. 2016.
2. Réseau ATB-Raisin, *Surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé en France - Résultats 2015*. 2016.
3. 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*. Euro Surveill, 2010. **15**(46).
4. Haut Conseil de la Santé Publique, *Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe)*. 2013.
5. *Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) modifié par les articles R.6111-12 à R.6111-17 du code de la santé publique*. 2001.
6. Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C n° 2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. 2004.
7. Vaux, S., et al., *Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011*. Euro Surveill, 2011. **16**(22).
8. Pitout, J.D., P. Nordmann, and L. Poirel, *Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(10): p. 5873-84.
9. *Rapport du Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques*. 2015.
10. Albiger, B., et al., *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015*. Euro Surveill, 2015. **20**(45).
11. Glasner, C., et al., *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013*. Euro Surveill, 2013. **18**(28).
12. Grundmann, H., et al., *Occurrence of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study*. Lancet Infect Dis, 2016.
13. Grundmann, H., et al., *Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts*. Euro Surveill, 2010. **15**(46).
14. *Rapport EARS-Net*. 2015.
15. *Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias)*. 2015.

16. Liu, Y.Y., et al., *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study*. *Lancet Infect Dis*, 2016. **16**(2): p. 161-8.