Epidémiologie des carbapénémases en France et en Europe

Sophie Vaux

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

Journée Maurice Rapin, 9 novembre 2012

Les entérobactéries productrices de carbapénémases en Europe

INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Réseau EARS - Net

- Réseau Européen
- Création : 1998
- Coordination : ECDC depuis 2010 (RIVM – avant)

- Participation : - 2010 : 28 pays
  - 658 laboratoires, 1 173 hôpitaux européens

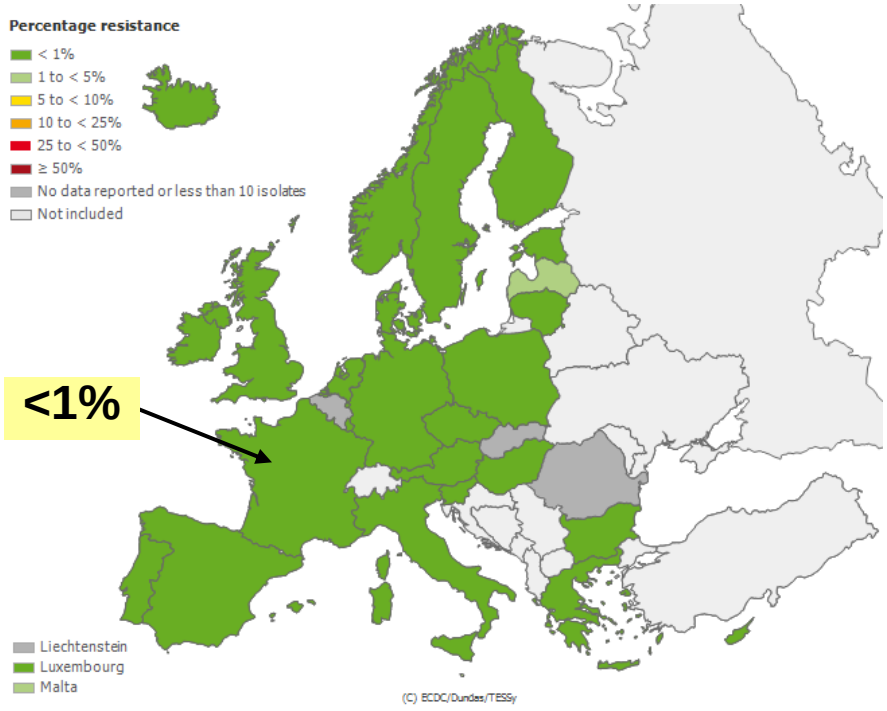
- Surveillance : 7 espèces bactériennes isolées d'hémoculture et de LCR
  - *Staphylococcus aureus* (1999) – *hémoculture seulement*
  - *Streptococcus pneumoniae* (1999)
  - *Escherichia coli (2001)*
  - *Enterococcus faecalis* et *faecium* (2001) – *hémocultures seulement*
  - *Klebsiella pneumoniae* (2005)
  - *Pseudomonas aeruginosa* (2005)

- Données Françaises : InVS / Onerba / CNRP-ORP

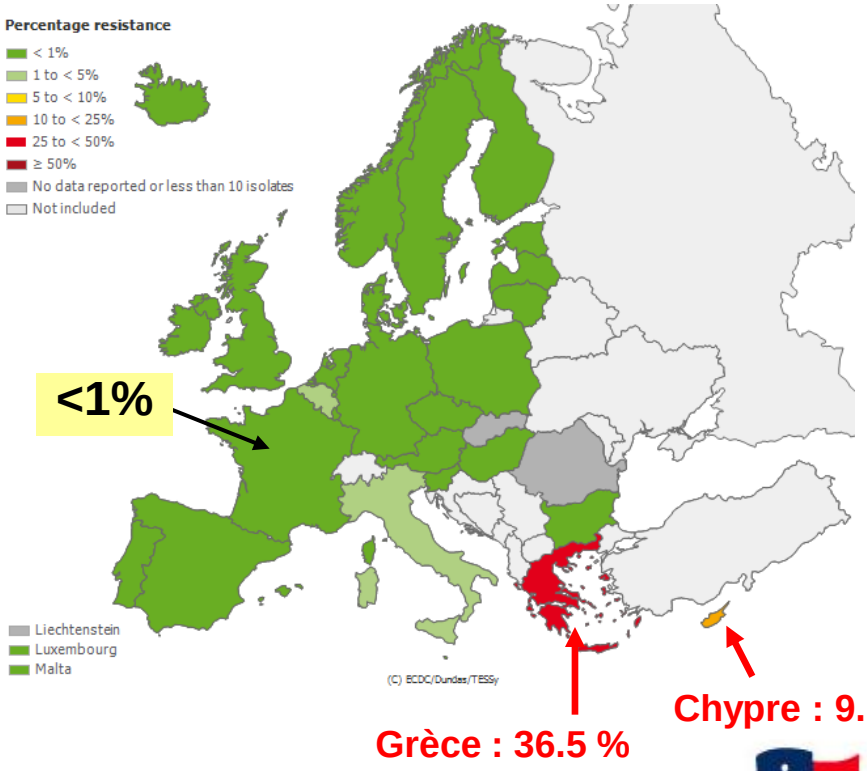
Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx

E. coli et *K. pneumoniae* : proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2009

% d'isolats de *E. coli* résistants aux carbapénèmes, 2009



% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, 2009

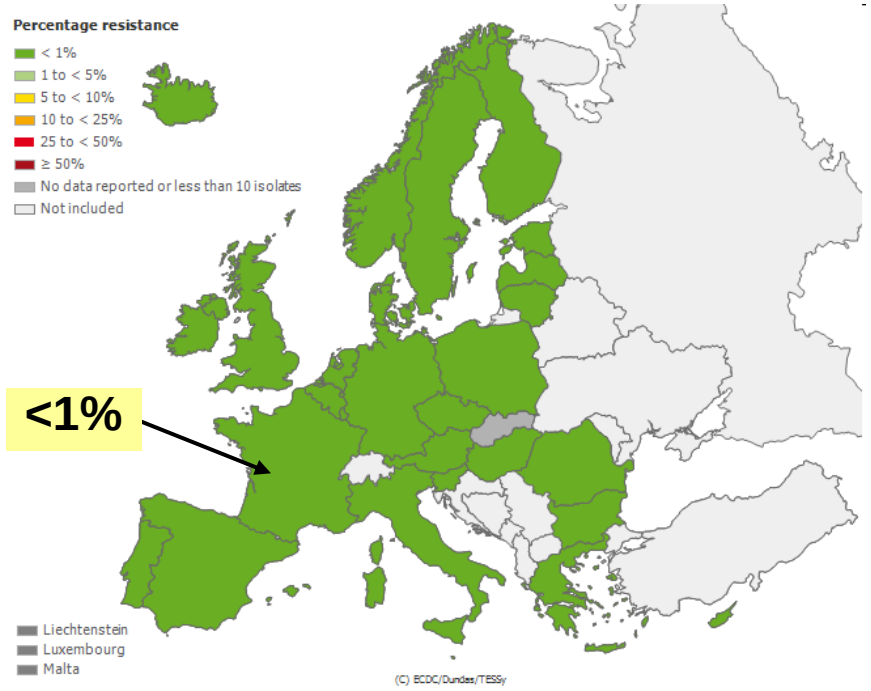


Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx

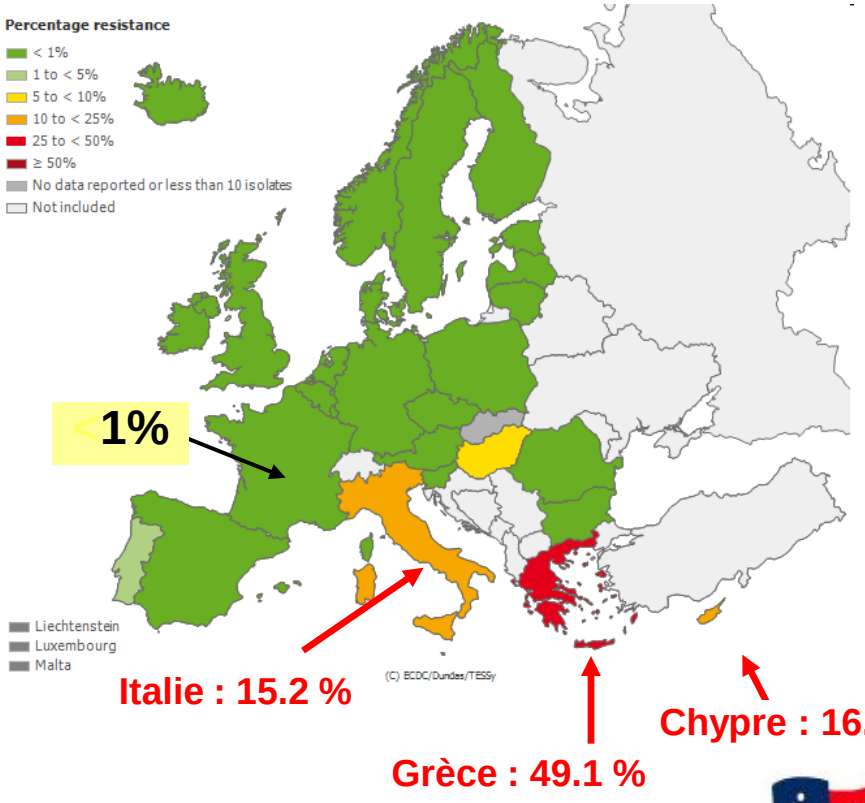
InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

E. coli et *K. pneumoniae* : proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2010

% d'isolats de *E. coli* résistants aux carbapénèmes, 2010



% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, 2010

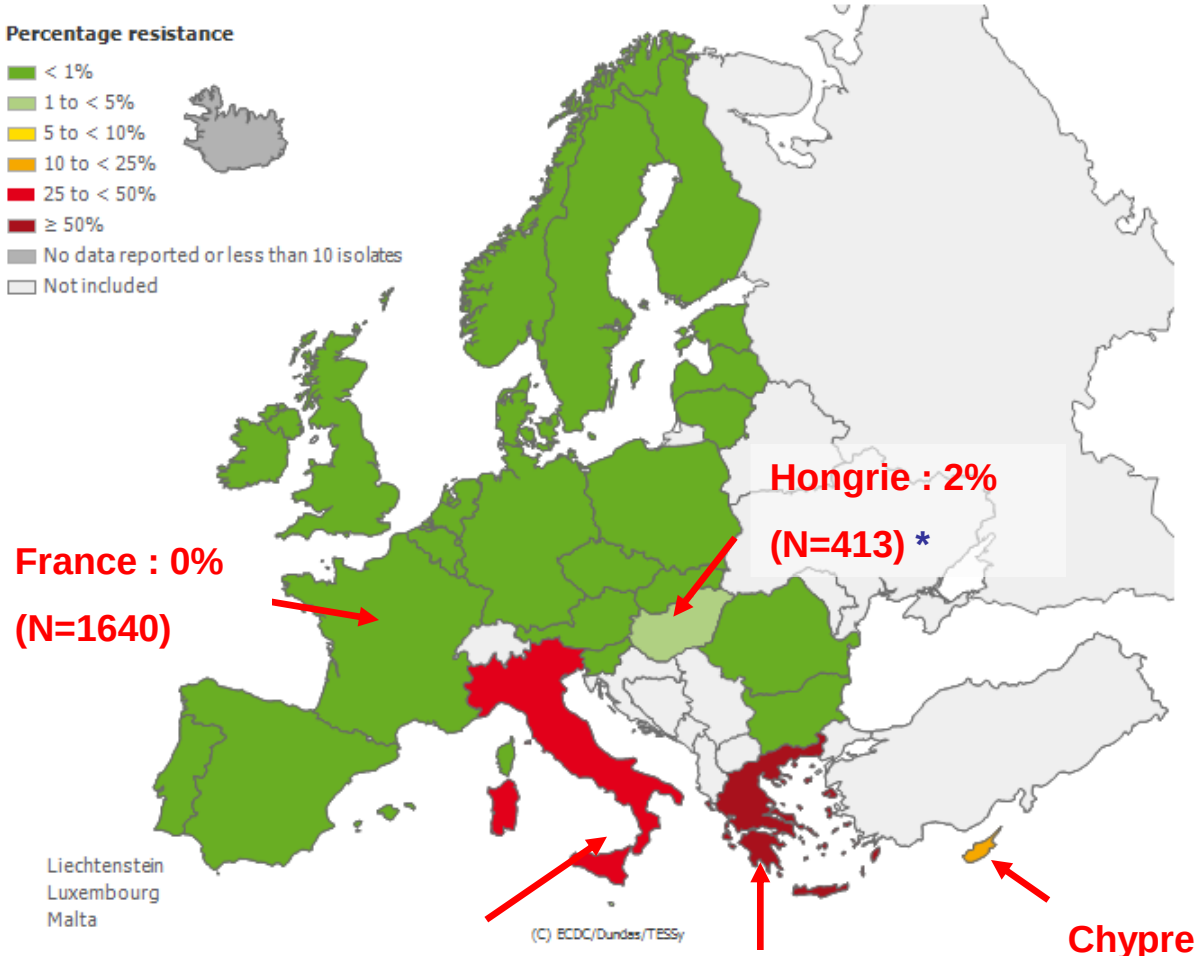


Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

K. pneumoniae : proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2011

(rapport EARS-Net à paraître)



France : 0%

(N=1640)

Hongrie : 2%

(N=413) *

Italie : 26,7%

(N=615) *

Grèce : 68%

(N=1640) *

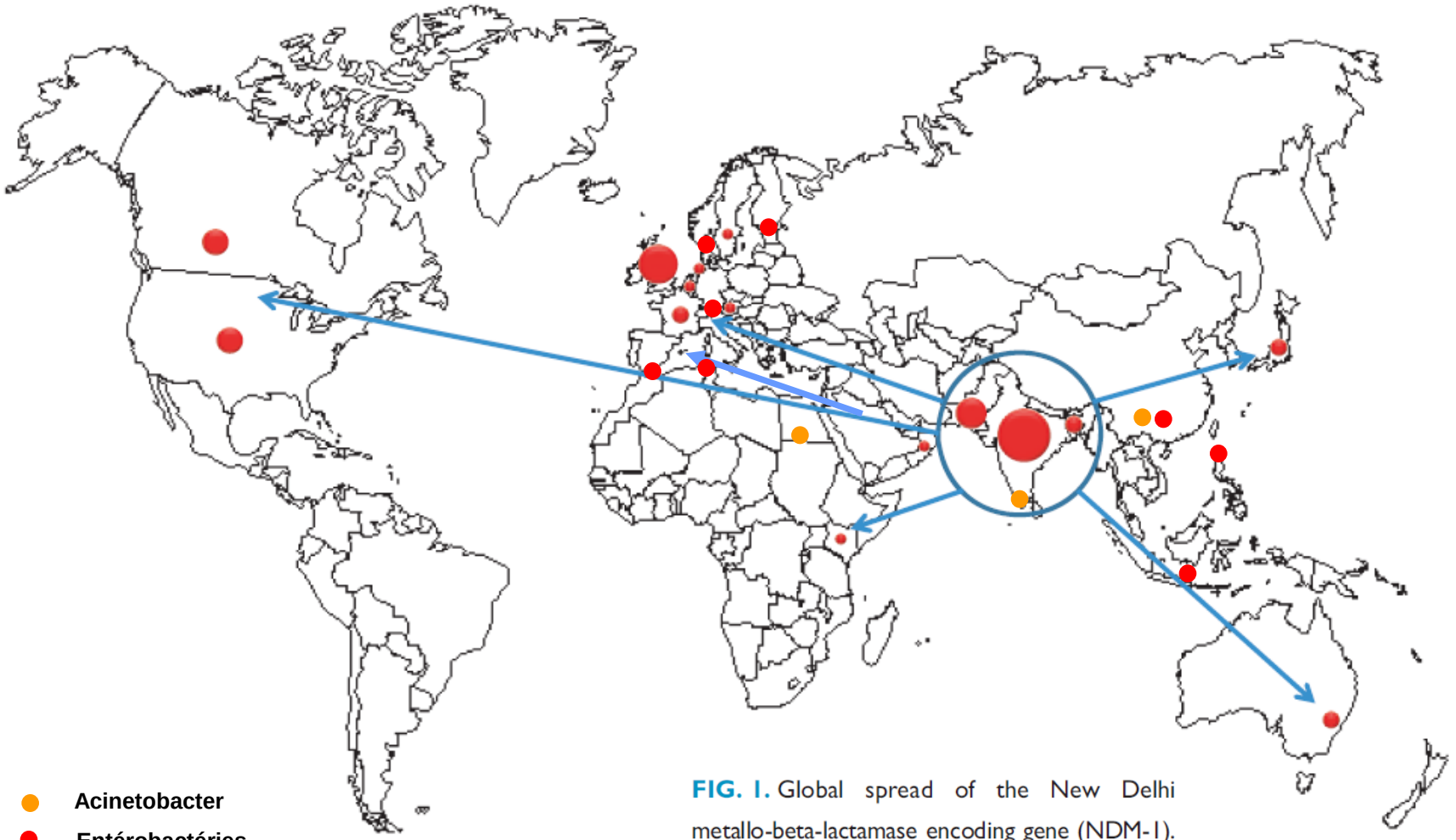
Chypre : 16%

(N=83)

* Augmentation significative (2008-2011)

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Diffusion de la métallo-β-lactamase NDM-1



- Acinetobacter
- Entérobactéries

FIG. 1. Global spread of the New Delhi metallo-beta-lactamase encoding gene (NDM-1).

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.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

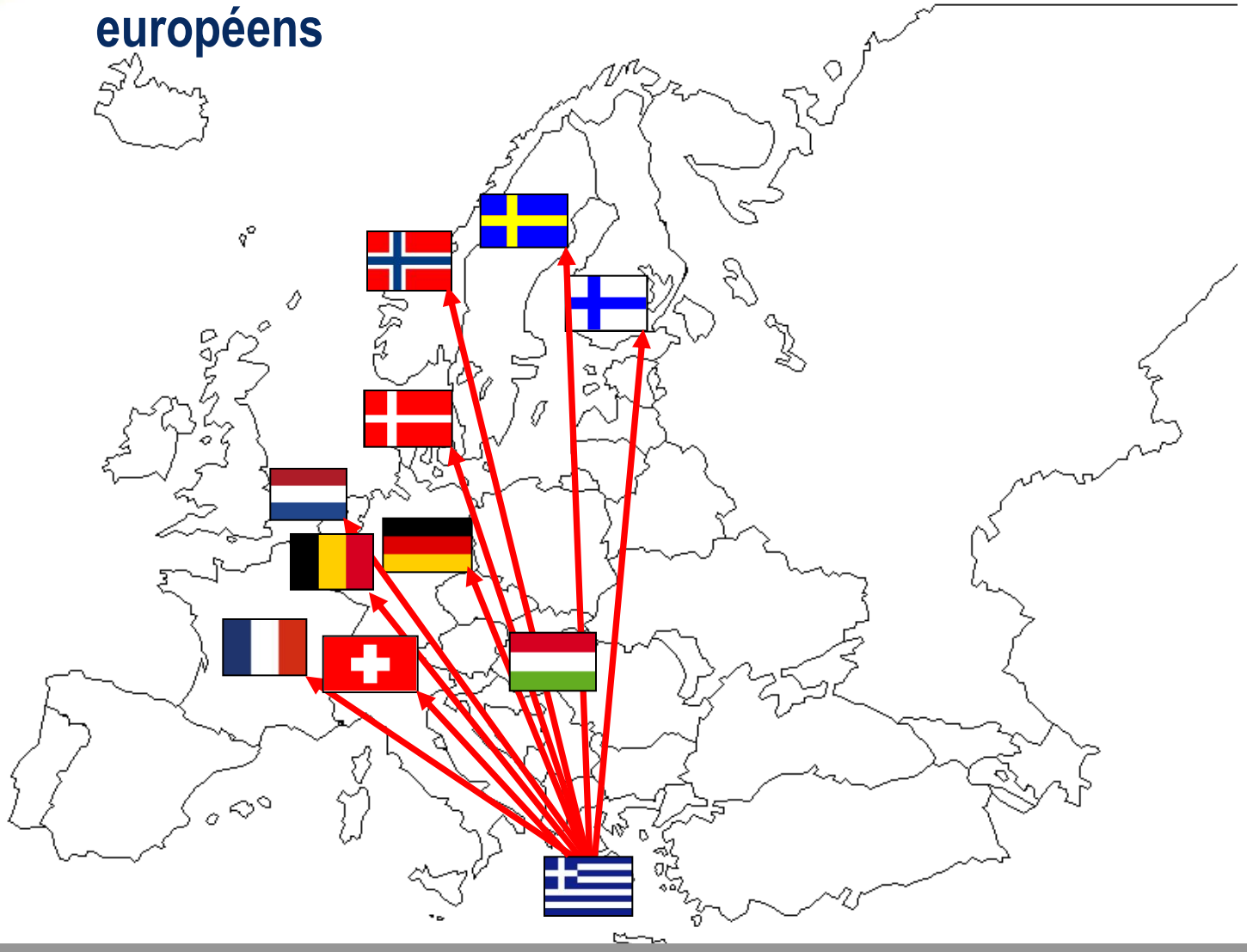
Diffusion de la métallo-β-lactamase NDM-1 (2)

- Cas NDM-1
- Cas NDM-1 en lien avec les Balkans

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

INVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Diffusion des *K, pneumoniae* resistantes aux carbapénèmases 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.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

EPC en Italie (1)

- KPC : - premières identifications : 2008
  - signalements de plusieurs épidémies hospitalières
  - situation endémique

- A Sisto, Eurosurveillance , vol.17, Août 2012
  - *K. pneumoniae* non sensible aux carbapénèmes (imipénème / meropéneme)
  - Sang, lavage bronchoalvéolaire, aspiration trachéale, LCR, pus, urine
  - Données de 14 ES de janvier 2009 au 30 avril 2012

***K. pneumoniae* non susceptibles aux carbapénèmes (%)**

	2009	2010	2011
Tous prélevements	**2,2**	**9,4**	**16,7**
Prel. Respiratoires	5,3	26,9	**40,2**
Sang	5,4	22,6	**32,6**
Pus	3,0	13,0	**29,3**
Urine	1,6	5,5	10,0
Unit. de soins intensifs	7,1	24,1	**42,1**

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

EPC en Italie (2)

- A. Capone, Clinical Microbiology and Infectious Diseases, oct. 2012
  - Etude prospective, patients avec *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes
  - 9 hôpitaux à Rome, Décembre 2010 – Mai 2011
  - 97 patients inclus :
    - EPC : 92 (94%) : KPC3 : 89 ; VIM : 3
    - Infections : 91 patients Colonisations seules : 6 patients

% d'antibiorésistance	
imipénème	95,9
méropéneme	89,8
gentamicine	79,6
colistine	36,1
tigecycline	20,4

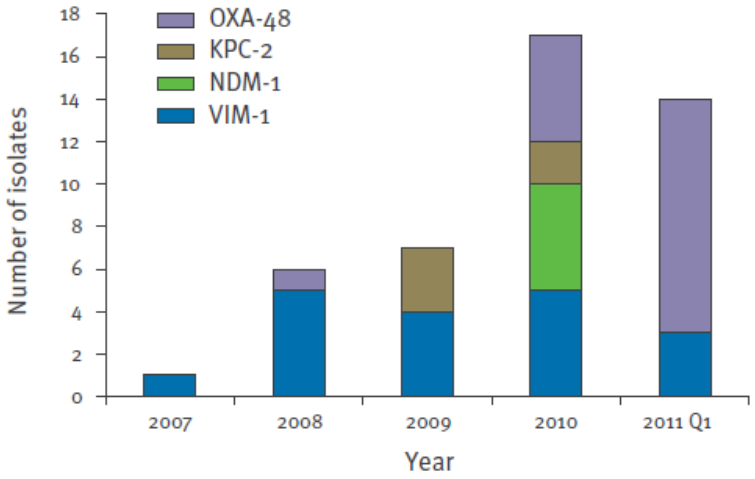
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

EPC en Belgique

- TD Huang, Eurosurveillance, Juin 2011

FIGURE 2

Evolution of the distribution of resistance mechanisms of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates, National Reference Centre, Belgium, January 2007–April 2011 (n=44)



KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA: oxacillinase; Q1: first quarter; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase.

VIM-1 (n=18) OXA-48 (n=16)

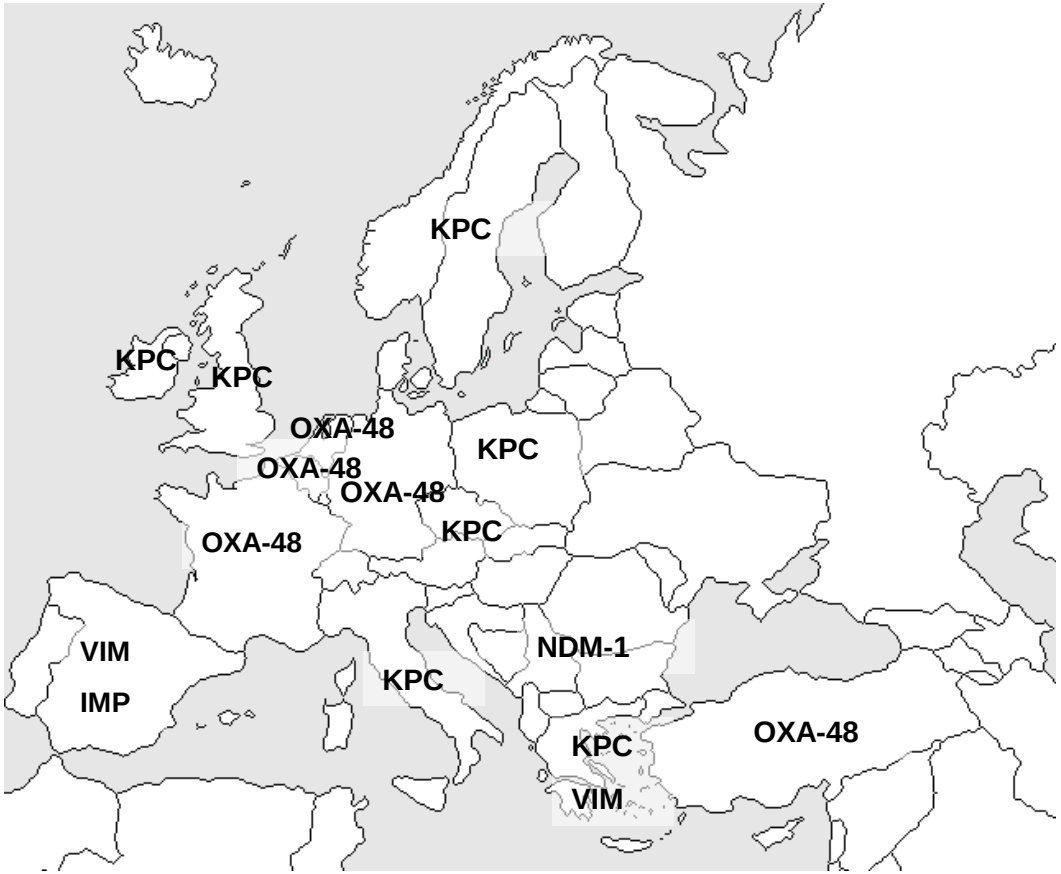
K. pneumoniae : 50% des isolats – *E. cloacae* : 25%

39 patients infectés ou colonisés

16 (41%) ont rapporté un voyage récent à l'étranger

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Carbapénémases majoritaires chez entérobactéries en fonction des pays européens



Adapté de : Canton et al. Rapide evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clinical Microbiology and infection. May 2012 18(5)

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France

Données du 03 octobre 2012

RAISIN
HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Méthodes

- Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)
  - notifiés via le signalement des infections nosocomiales (CClin, ARS → InVS)
  - rapportés par des laboratoires de bactériologie à l'InVS*
- Etude rétrospective : avant août 2010

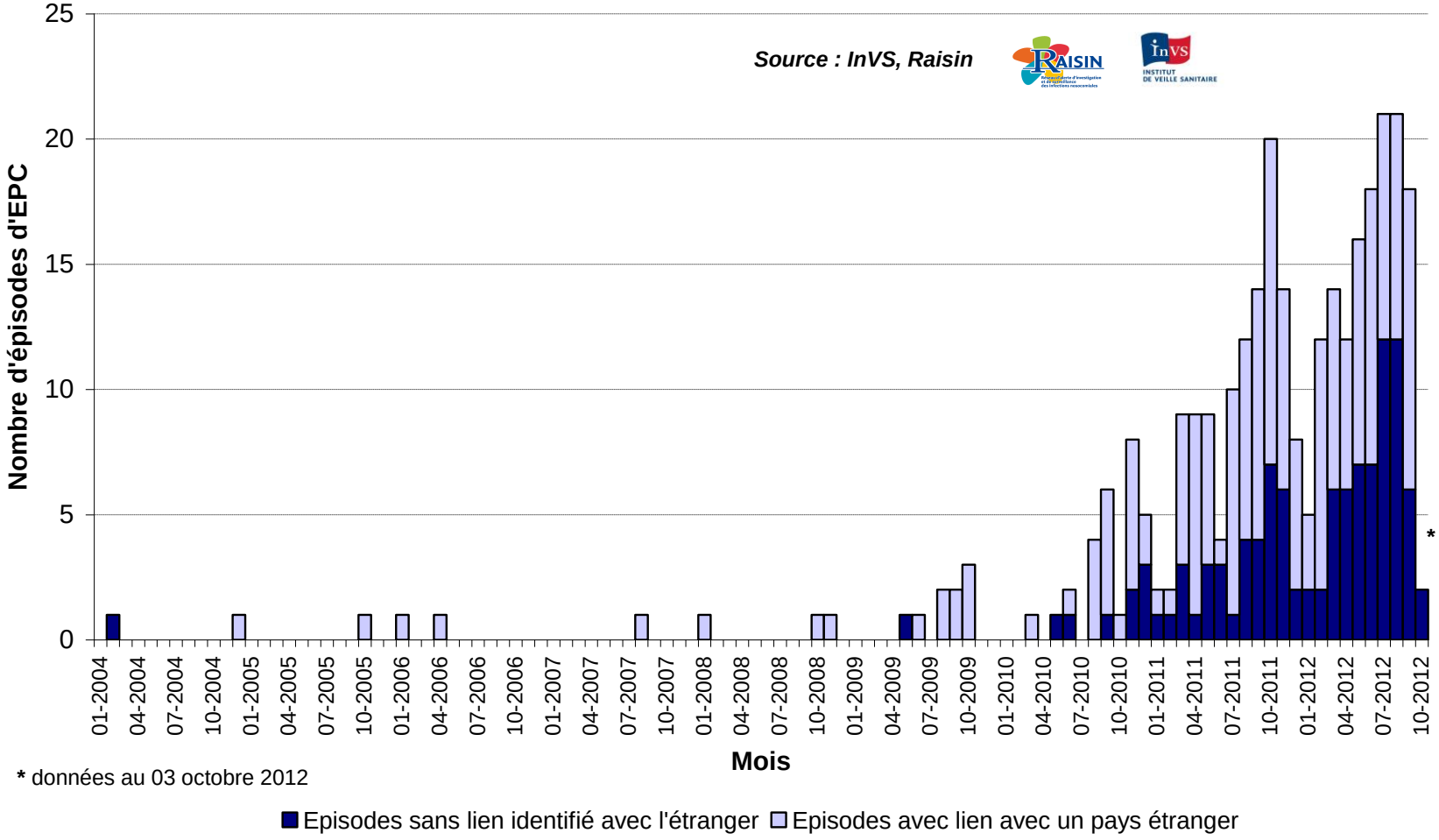
  prospective : depuis août 2010
- Carbapénèmase identifiée et confirmée par le CNR ou un laboratoire expert
- Un épisode = un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique
- **Bilan au 3 octobre 2012**

RAISIN HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

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

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement – Bilan au 03 octobre 2012 (N= 299)



* données au 03 octobre 2012

299 épisodes au total

2009 : 10 2010 : 28 2011 : 113 2012 : 139

Espèces impliquées dans les épisodes signalés
Bilan au 03 octobre 2012 (N= 299 épisodes)

	Nombre d'épisodes	
	N	%
Klebsiella pneumoniae	204	62
Escherichia coli	67	20
Enterobacter cloacae	36	11
Citrobacter	9	3
Enterobacter aerogenes	6	2
Proteus	3	<1
Salmonella	2	<1
Serratia marcescens	1	<1
Providencia stuartii	1	<1
Klebsiella oxycata	1	<1
Total	**331***	**100**

RAISIN
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

**** 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 27 épisodes***

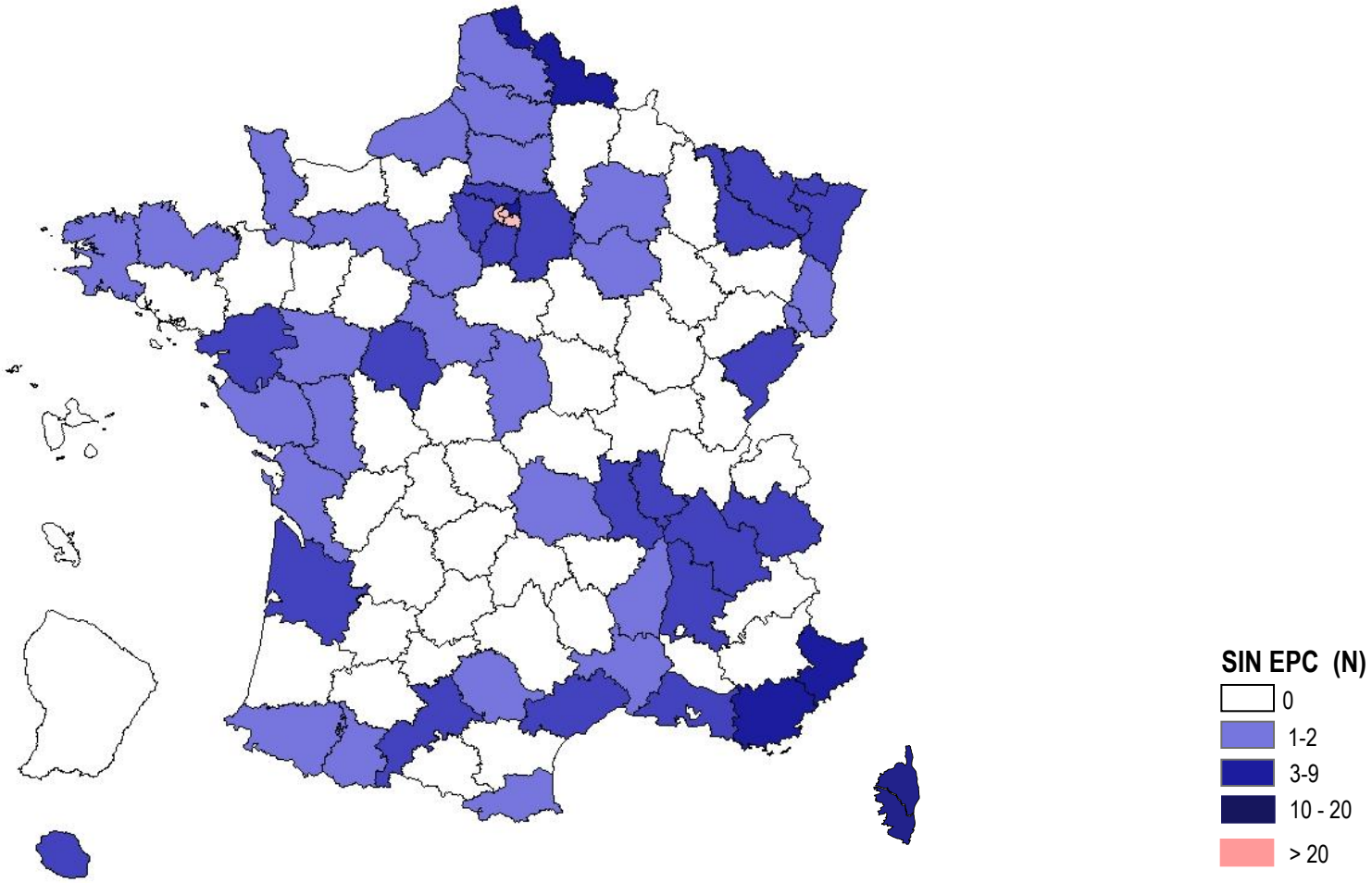
InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Mécanismes impliqués dans les épisodes signalés – Bilan au 03 octobre 2012 (N= 299 épisodes)

Mécanisme de résistance	Nombre d'épisodes N	%
OXA-48 (ou OXA-48 like)	194	64
KPC	51	17
NDM-1 et NDM sans précision	31	10
VIM	23	8
IMI	3	1
IMP	1	<1
GES-6	1	<1
Total	**304***	**100**

** 2 mécanismes de résistance associés dans 5 épisodes*

Signalements d'épisodes d'EPC en France (N=299)



RAISIN
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Répartition par inter-région des épisodes impliquant des EPC
Bilan au 03 octobre 2012 (N= 299 épisodes)

	Nombre d'épisodes	
Inter-régions	**N**	**%**
Paris – Nord	180	60
Sud – Est *	70	23.5
Sud – Ouest	18	6
Ouest	18	6
Est	13	4.5
Total	**299**	**100**

* Quatre épisodes sur l'Ile de la Réunion

Description des épisodes (N= 299 épisodes)
Bilan au 03 octobre 2012

- 582 cas identifiés
  - Infectés : 143 (27%) - 540 cas renseignés
  - Colonisés : 397 (73%)
- 1 à 58 cas par épisode
- Survenue de cas secondaires : 49 épisodes (17%)

  Dans ces épisodes :
  - Nombre moyen de cas : 6 cas
  - Nombre médian de cas : 3 cas
- Décès : 109
  - Létalité brute observée : 19% (non nécessairement imputable à l'infection)

Lien avec un pays étranger
Bilan au 03 octobre 2012 (N= 299 épisodes)

- 191 épisodes (64%) *versus 68 % précédent bilan*

Contexte	Nombre d'épisodes	(%)
Rapatriement sanitaire (transfert)	104	(54%)
Hospitalisation pendant le séjour	50	(26%)
Résident en France, voyage à l'étranger	28	(15%)
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	9	(5%)
Total	191	(100%)

Episodes impliquant des EPC, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases
Bilan au 3 octobre 2012 (N= 191 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM (1 ou sp)	VIM	Total
Maroc	44 (2010)	2 (2011)	1 (2012)		**47**
Grèce		19 (2007)		5 (2004)	**23**[a]
Inde	2 (2011)	1 (2011)	18 (2010)		**19**[b]
Algérie	16 (2010)	1 (2010)		1 (2008)	**18**
Tunisie	16 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	**18**
Egypte	6 (2009)	1 (2011)	1 (2012)	2 (2010)	**11**
Italie		8 (2010)		4 (2008)	**12**
Lybie	8 (2011)				**8**
Turquie	6 (2010)				**6**
Sénégal	4 (2011)				**4**
Israël	1 (2011)	2 (2011)			**3**
Koweit	2 (2011)	1 (2012)			**3**
Etats-Unis		2 (2005)			**2**
Serbie			2 (2011)		**2**
Espagne	2 (2011)				**2**

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 un même épisode ; sp : sans précision

RAISIN HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases
Bilan au 3 octobre 2012 (N= 191 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM (1 ou sp)	VIM	Total
Maroc	44 (2010)	2 (2011)	1 (2012)		**47**
Grèce		19 (2007)		5 (2004)	**23[a]**
Inde	2 (2011)	1 (2011)	18 (2010)		**19[b]**
Algérie	16 (2010)	1 (2010)		1 (2008)	**18**
Tunisie	16 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	**18**
Egypte	6 (2009)	1 (2011)	1 (2012)	2 (2010)	**11**
Italie		8 (2010)		4 (2008)	**12**
Lybie	8 (2011)				**8**
Turquie	6 (2010)				**6**
Sénégal	4 (2011)				**4**
Israël	1 (2011)	2 (2011)			**3**
Koweit	2 (2011)	1 (2012)			**3**
Etats-Unis		2 (2005)			**2**
Serbie			2 (2011)		**2**
Espagne	2 (2011)				**2**

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 un même épisode ; sp : sans précision

RAISIN HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

INVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases
Bilan au 3 octobre 2012 (N= 191 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM (1 ou sp)	VIM	Total
Maroc	44 (2010)	2 (2011)	1 (2012)		**47**
Grèce		19 (2007)		5 (2004)	**23**[a]
Inde	2 (2011)	1 (2011)	18 (2010)		**19**[b]
Algérie	16 (2010)	1 (2010)		1 (2008)	**18**
Tunisie	16 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	**18**
Egypte	6 (2009)	1 (2011)	1 (2012)	2 (2010)	**11**
Italie		8 (2010)		4 (2008)	**12**
Lybie	8 (2011)				**8**
Turquie	6 (2010)				**6**
Sénégal	4 (2011)				**4**
Israël	1 (2011)	2 (2011)			**3**
Koweit	2 (2011)	1 (2012)			**3**
Etats-Unis		2 (2005)			**2**
Serbie			2 (2011)		**2**
Espagne	2 (2011)				**2**

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 un même épisode ; sp : sans précision

RAISIN HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC sans lien avec un pays étranger, par type de carbapénémases
Bilan au 03 octobre 2012 (N= 108 épisodes)

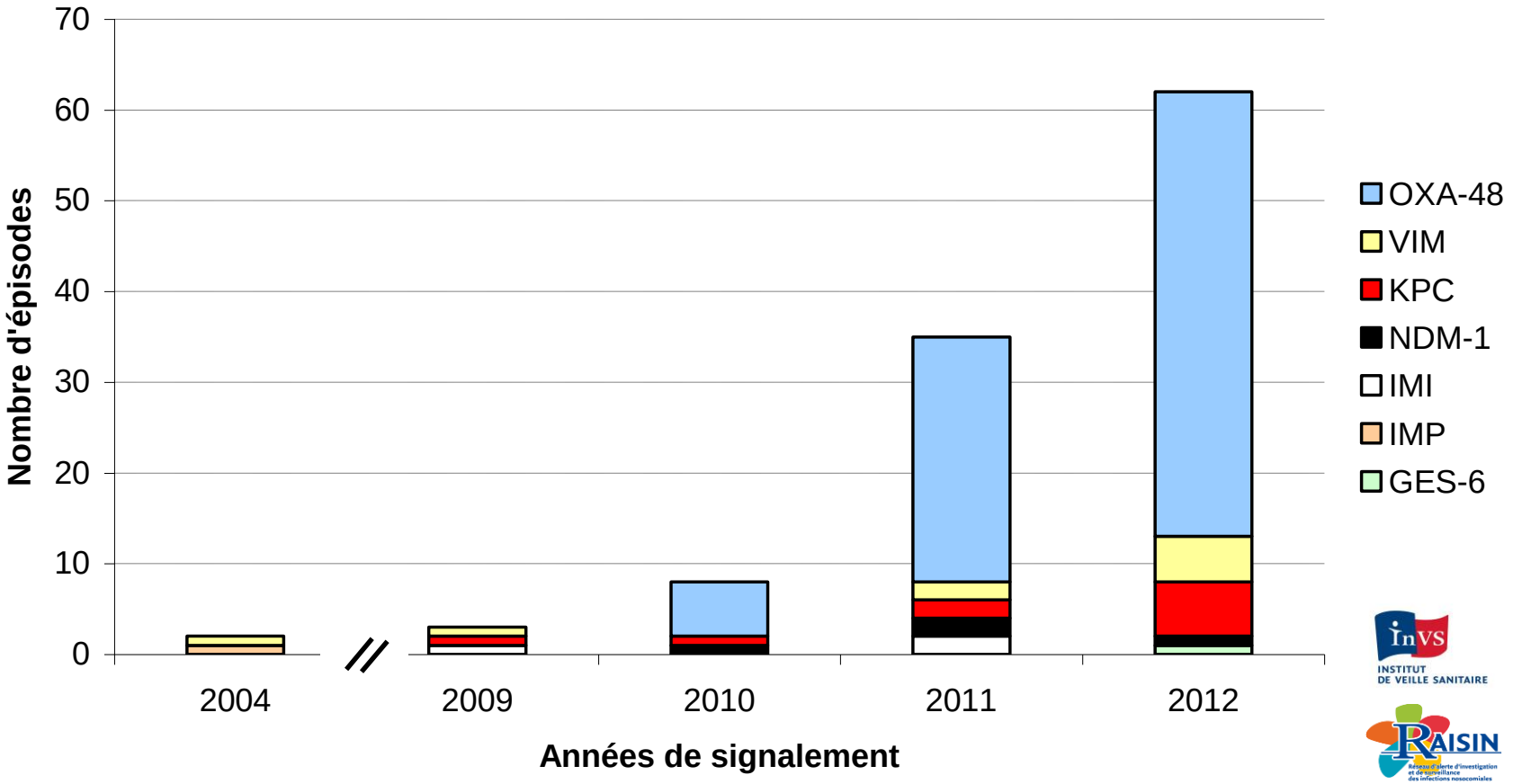
	Carbapenemase							
	OXA-48	**VIM**	**KPC**	**NDM-1**	**IMI**	**IMP**	**GES**	**Total**
Pas de lien identifié avec l'étranger	82 (2010)	9 (2004)	10 (2010)	4 (2010)	3 (2011)	1 (2004)	1(2012)	**110[a]**

[a] deux mécanismes impliqués pour un même épisode

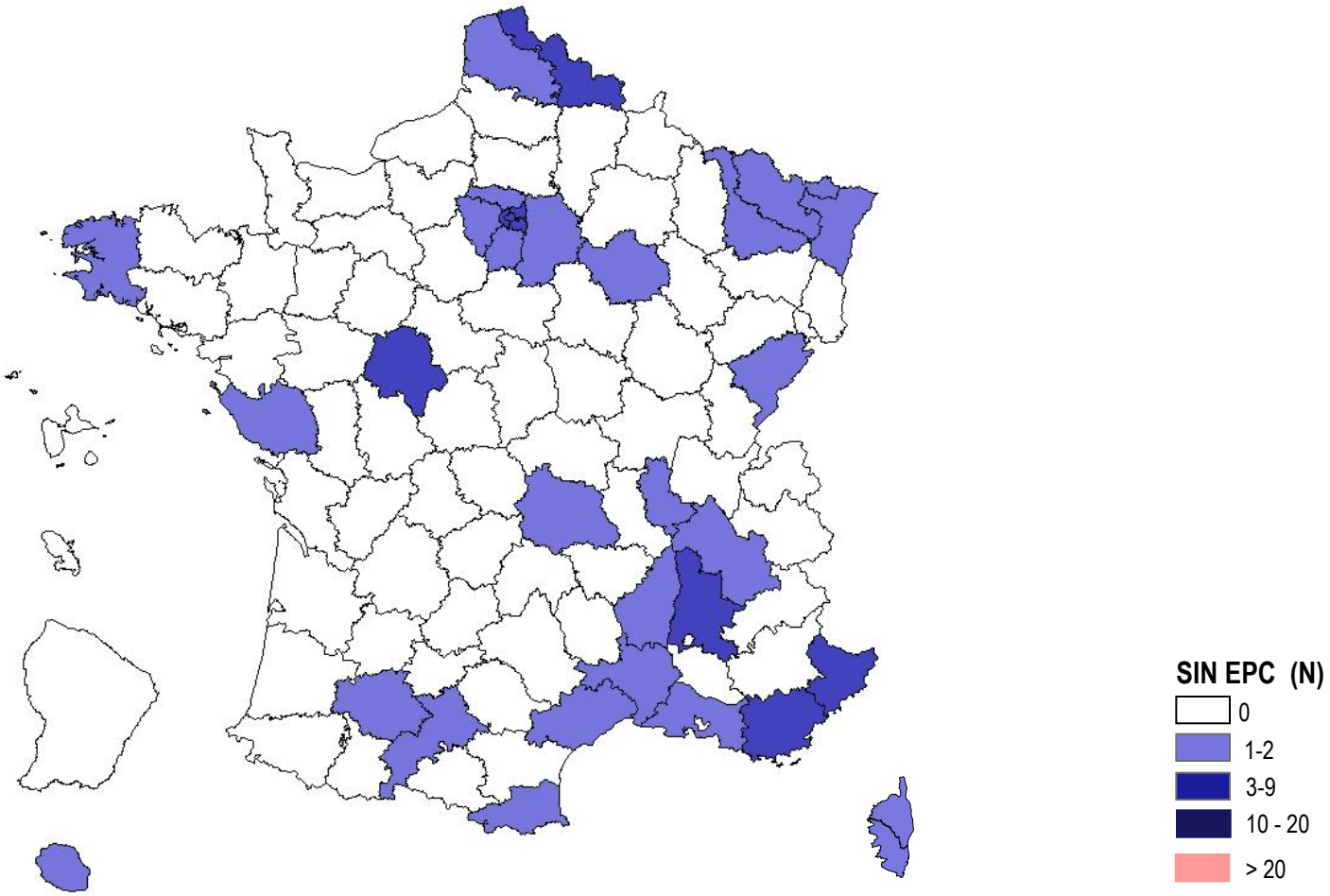
- 108 épisodes (36%) sans lien retrouvé avec un pays étranger
  - 76% de ces épisodes impliquent OXA-48.

    survenus dans les 5 inter-régions et 37 départements différents
- Episodes sans lien avec un pays étranger en augmentation :
  - 2009 : 10%
  - 2010 : 28%
  - 2011 : 31%
  - 2012 : 45%

Episodes sans lien avec un pays étranger, par type de carbapénèmases – Bilan au 03 octobre 2012 (N= 108 épisodes)



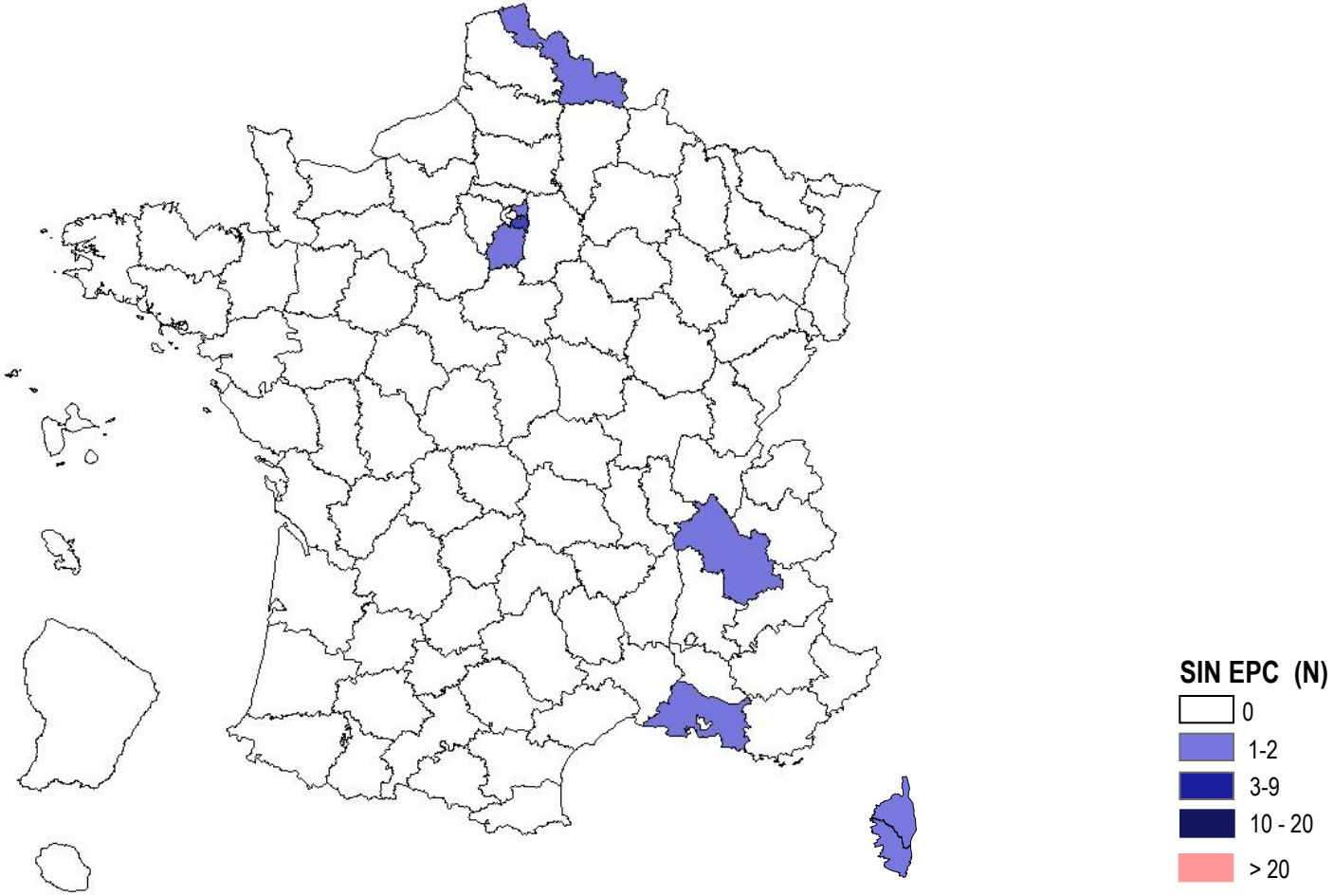
Signalements d'épisodes d'EPC OXA-48 sans lien avec l'étranger en France (N=82)



RAISIN
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Signalements d'épisodes d'EPC KPC sans lien avec l'étranger en France (N=10)



RAISIN
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC en France – Conclusions (1)

- Nombre d'épisodes impliquant des EPC encore limité en France
- Augmentation significative du nombre d'épisodes signalés ces 3 dernières années
- Entérobactéries les plus fréquemment mises en cause : toujours *Klebsiella pneumoniae* puis *Escherichia coli*
- Carbapénèmase la plus fréquemment retrouvée : OXA-48
- Majorité des cas encore associés avec un cas index hospitalisé dans un pays étranger
  - Pays les plus fréquemment cités : Maroc, Grèce et Inde
  - Nombre de pays listés : en augmentation constante

RAISIN HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

INVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC en France – Conclusions (2)

- Limites de l'analyse
  - Données probablement non exhaustives
  - Incitation au signalement de ces épisodes depuis 2010 : peut accentuer les tendances observées

- Signalement des infections nosocomiales (SIN)
  - 90% des épisodes EPC ont été signalés à l'InVS par le SIN
  - Capacité de ce système à détecter et suivre les évènements inhabituels et émergents

RAISIN HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC en France – Conclusions (3)

- Majorité des cas importés de l'étranger, mais
  - 108 épisodes (36%) sans lien retrouvé avec un pays étranger
  - Proportion en augmentation au fil des ans
- Début de circulation autochtone des EPC OXA-48 en France
- Signalement de cas identifiés par des laboratoires d'analyse médicale de ville ou non hospitalisés (N=11)
- Nécessité de rester vigilant devant tout isolement au laboratoire d'une entérobactérie suspecte d'être productrice de carbapénèmase.

RAISIN HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Episodes impliquant des EPC en France – Conclusions (4)

- Importance de la surveillance des bactéries multirésistantes, de la lutte contre leur transmission croisée et du bon usage des antibiotiques

- Rétro-information et communication
  - Bilan mis à jour tous les trimestres depuis octobre 2010
  - http://www.invs.sante.fr/epc

RAISIN HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

InVS INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Bilan des signalements pour acinetobacter résistant à l'imipénème (ABRI) en France, 2002 - 2011

RAISIN
Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

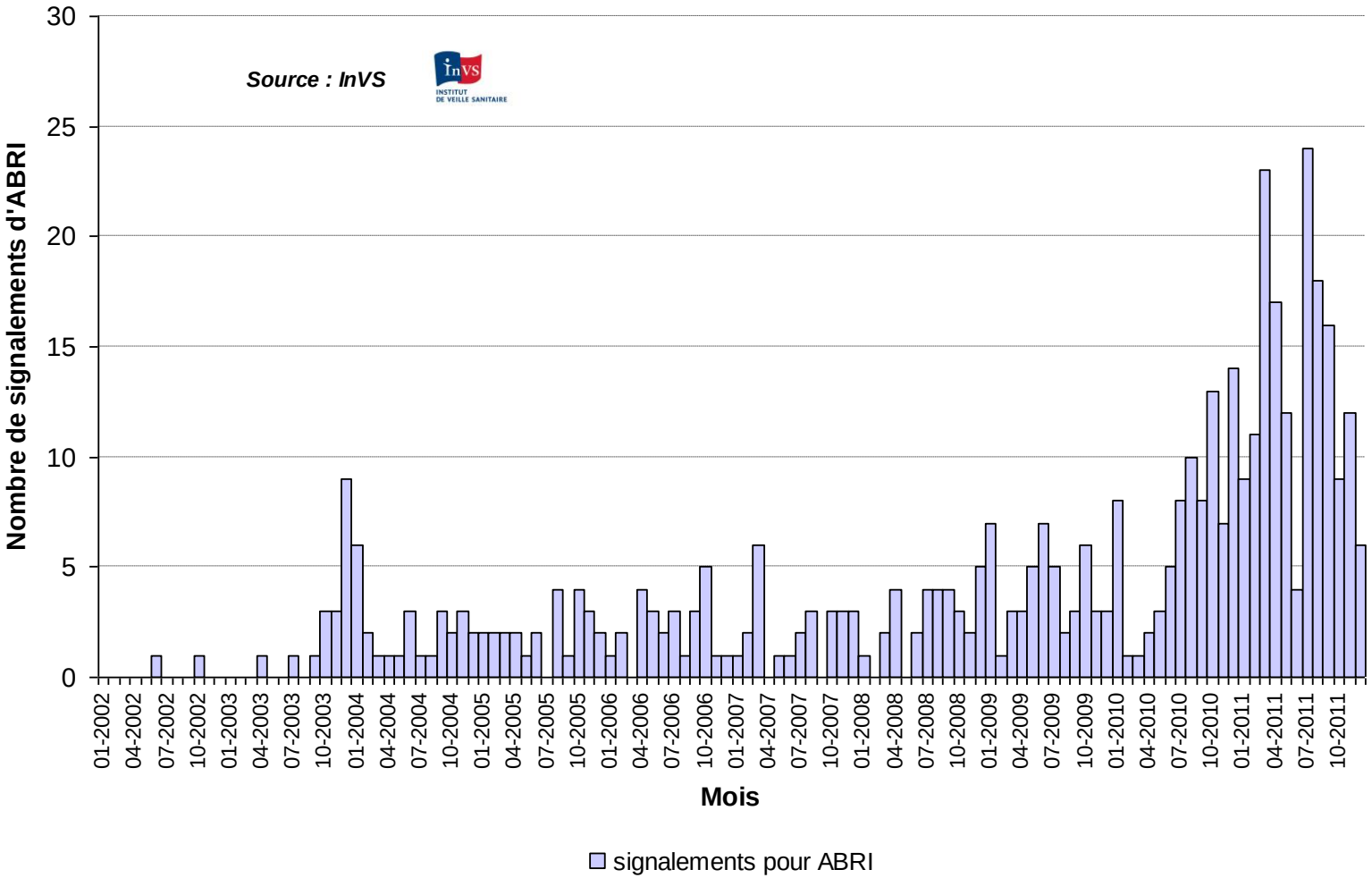
InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

ABRI

- Enquête nationale de prévalence 2006 :
  - *Acinetobacter baumanii* < 1% des infections nosocomiales
  - Résistance à l'imipénème : 14/120 : 12%

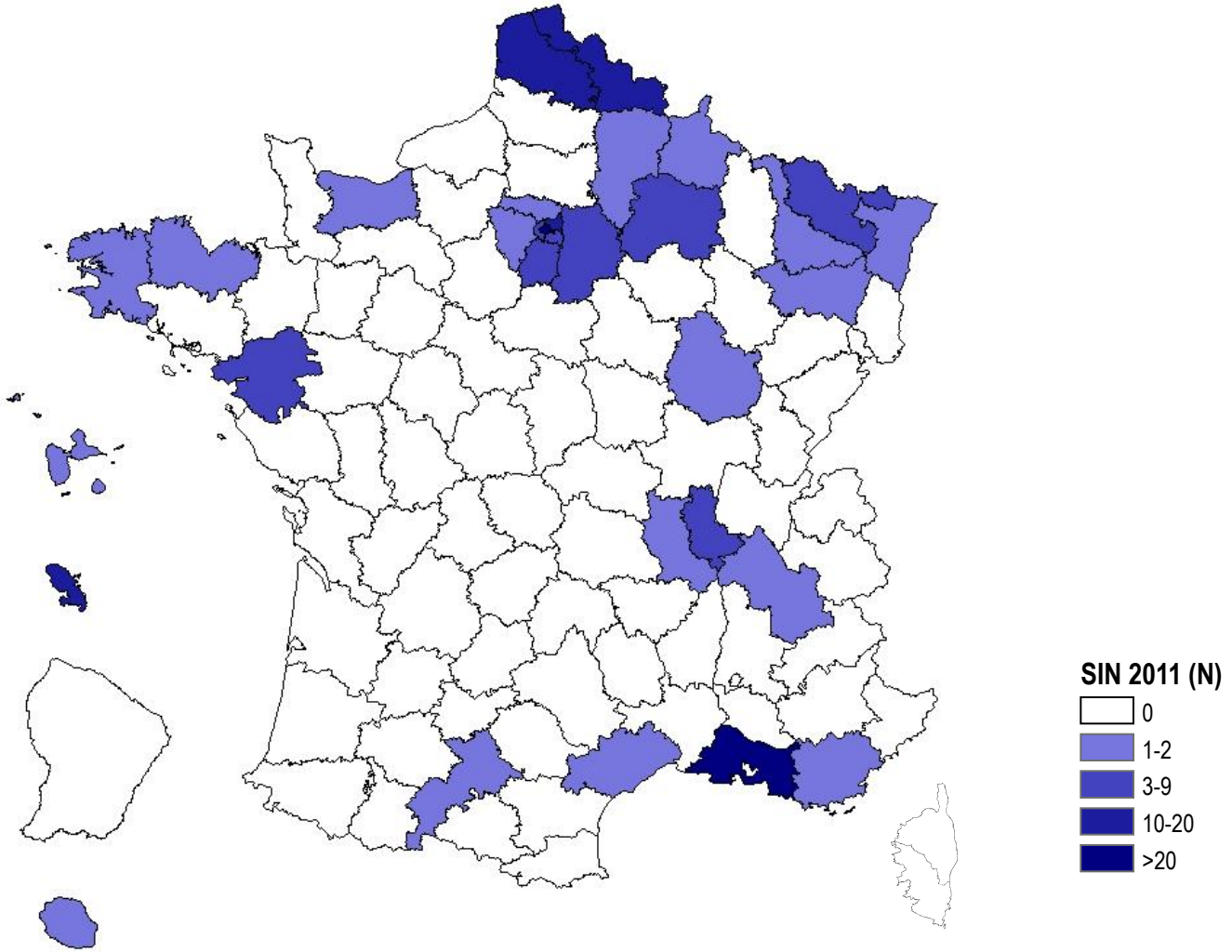
- Description des signalements reçus à l'InVS
  - Analyse rétrospective des signalements d'infections nosocomiales (SIN) pour *Acinetobacter baumanii* résistant à l'imipénème (ABRI)
  - Période d'étude : janvier 2002 à décembre 2011

Nombre de signalements d'Acinetobacter résistant à l'imipénème (ABRI) par mois de signalement, 2002 - 2011 (N = 442)



CNR RATB : carbapénèmases : OXA-23, OXA-58 et OXA-24

Signalements d'ABRI, France, 2011 (N=161)



RAISIN
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING, INVESTIGATION AND SURVEILLANCE NETWORK

www.invs.sante.fr/abri

InVS
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

En vous remerciant pour votre attention

INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE