

# Epidémiologie des EBLSE et des EPC dans le monde et en France

Sophie Vaux

Unité Infections Associées aux Soins et Résistance aux Antibiotiques

Département Maladies Infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

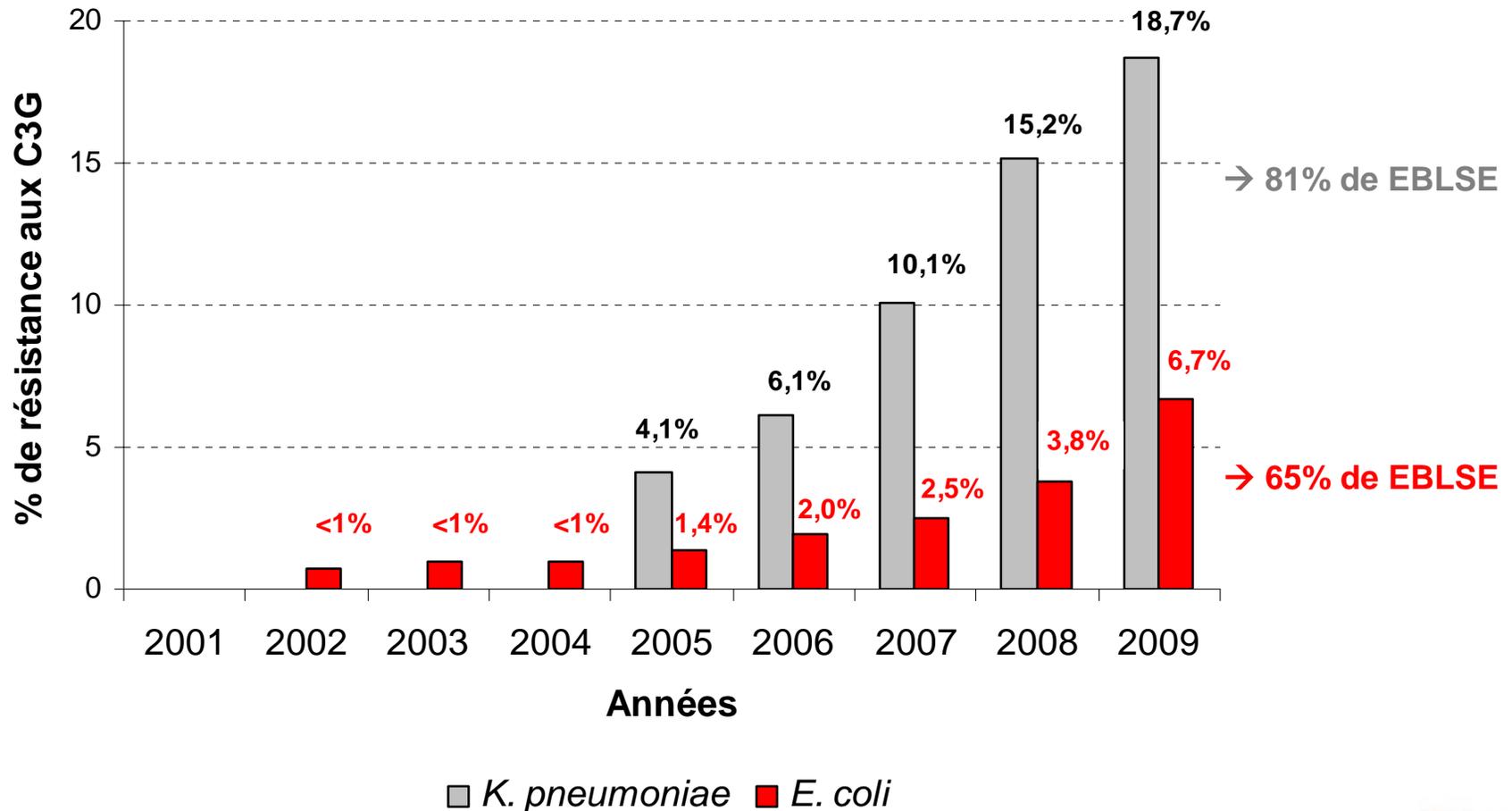
Journées Nationales d'infectiologie  
9 Juin 2011, Toulouse



# Béta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

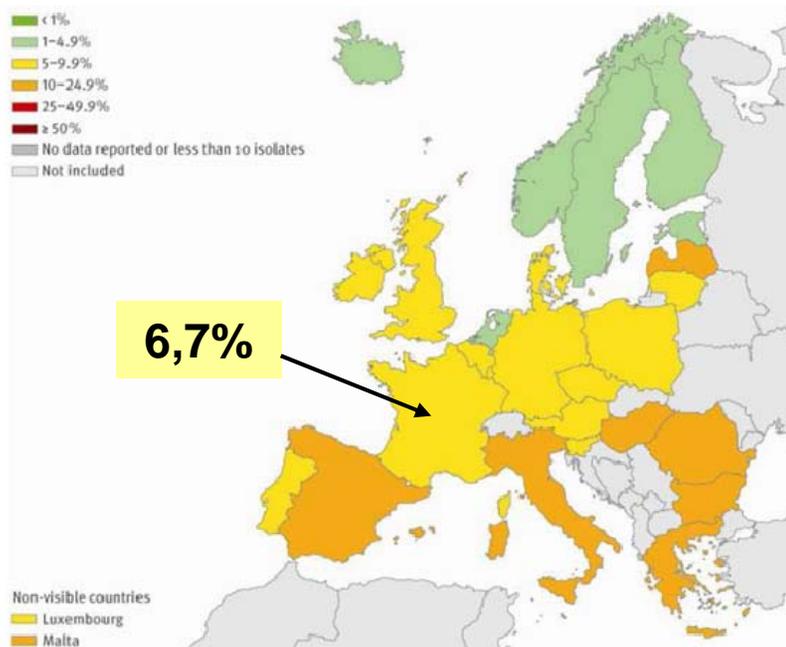
- Dans les années 1980 : Premières BLSE (Allemagne, France)
  - dérivées de pénicillinases de type SVH-1 ou TEM
  - décrites principalement chez *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp*
    - responsables essentiellement d'infections nosocomiales
- Dans les années 1990 : émergence de bêta-lactamases de type CTX-M
  - *E. coli* espèce la plus impliquée

# *E. coli* - *K. pneumoniae* : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, France, 2001 – 2009

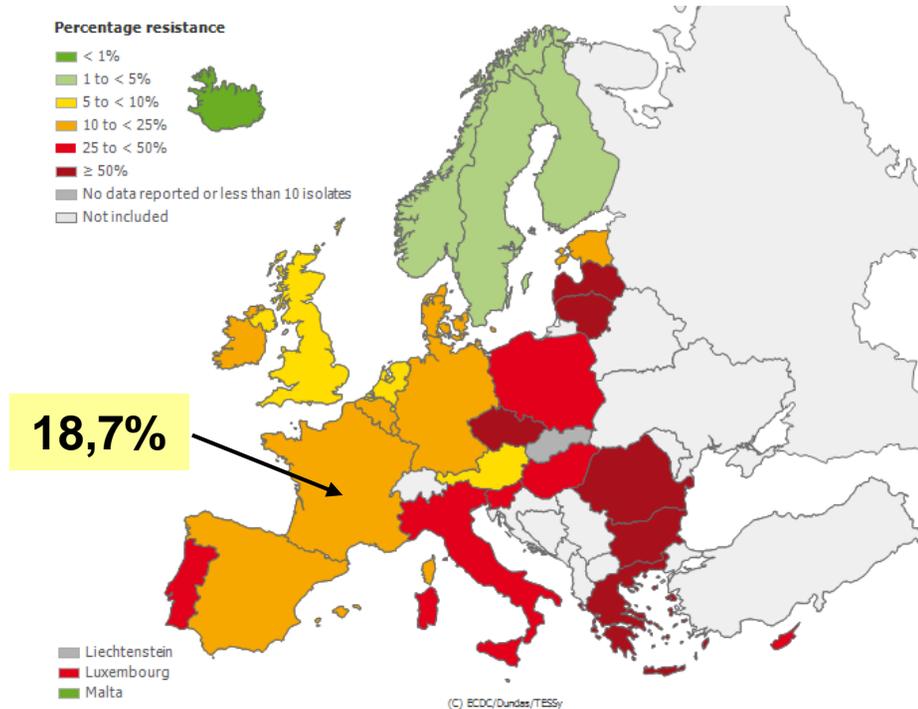


# *E. coli* et *K. pneumoniae* : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, Europe, 2009

% d'isolats de *E. coli* résistants aux C3G, 2009



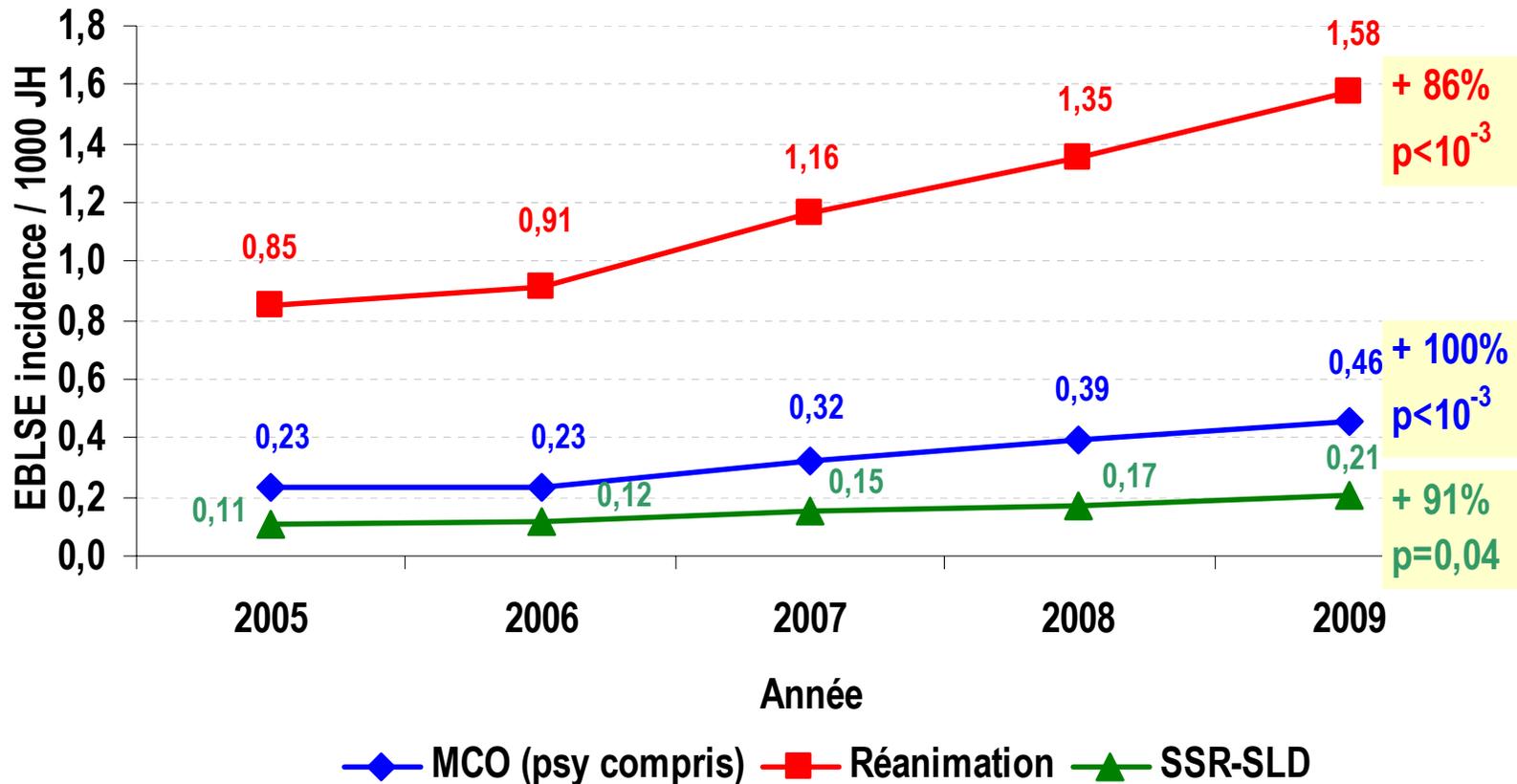
% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants aux C3G, 2009



16/28 pays : augmentation significative des pourcentages de résistance

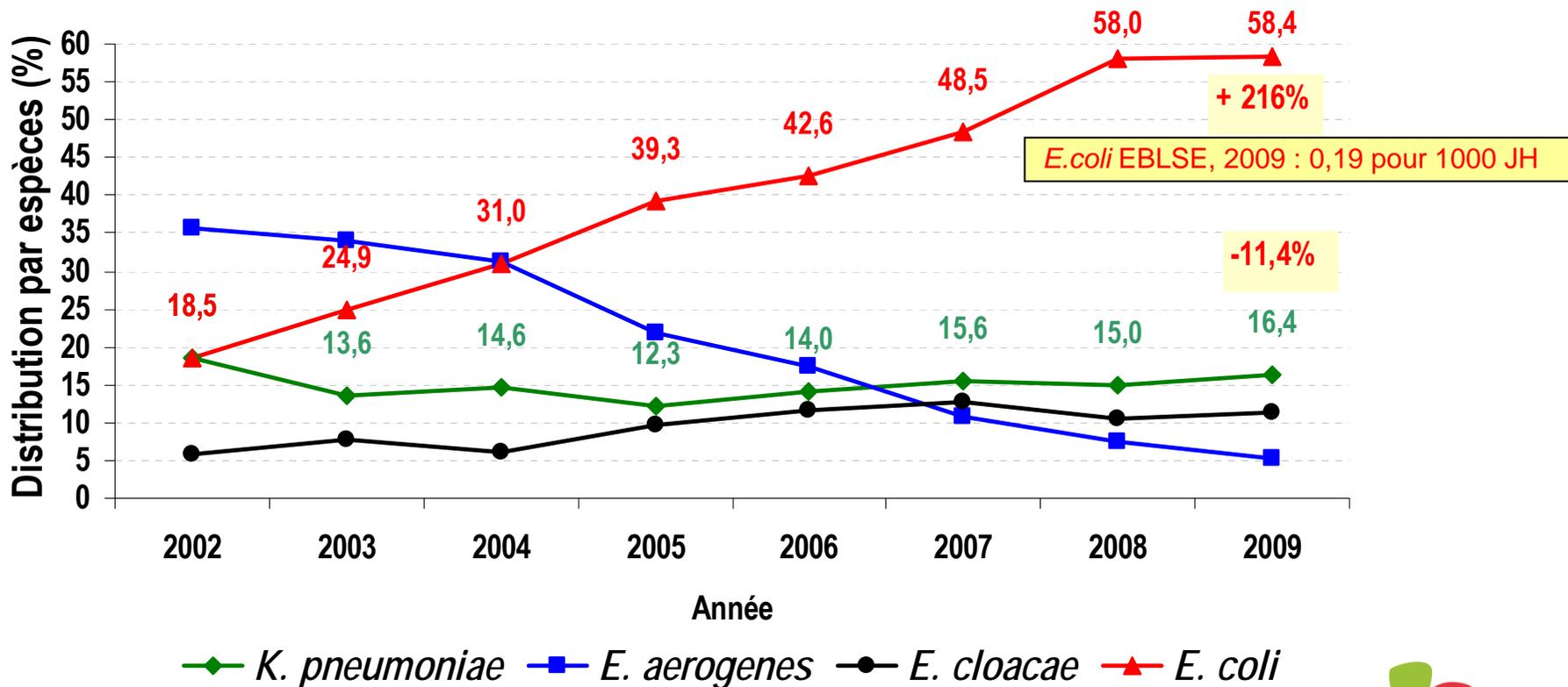
Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).  
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

# Evolution de l'incidence des Entérobactéries BLSE par type de service, France, 2005 – 2009, BMR-Raisin



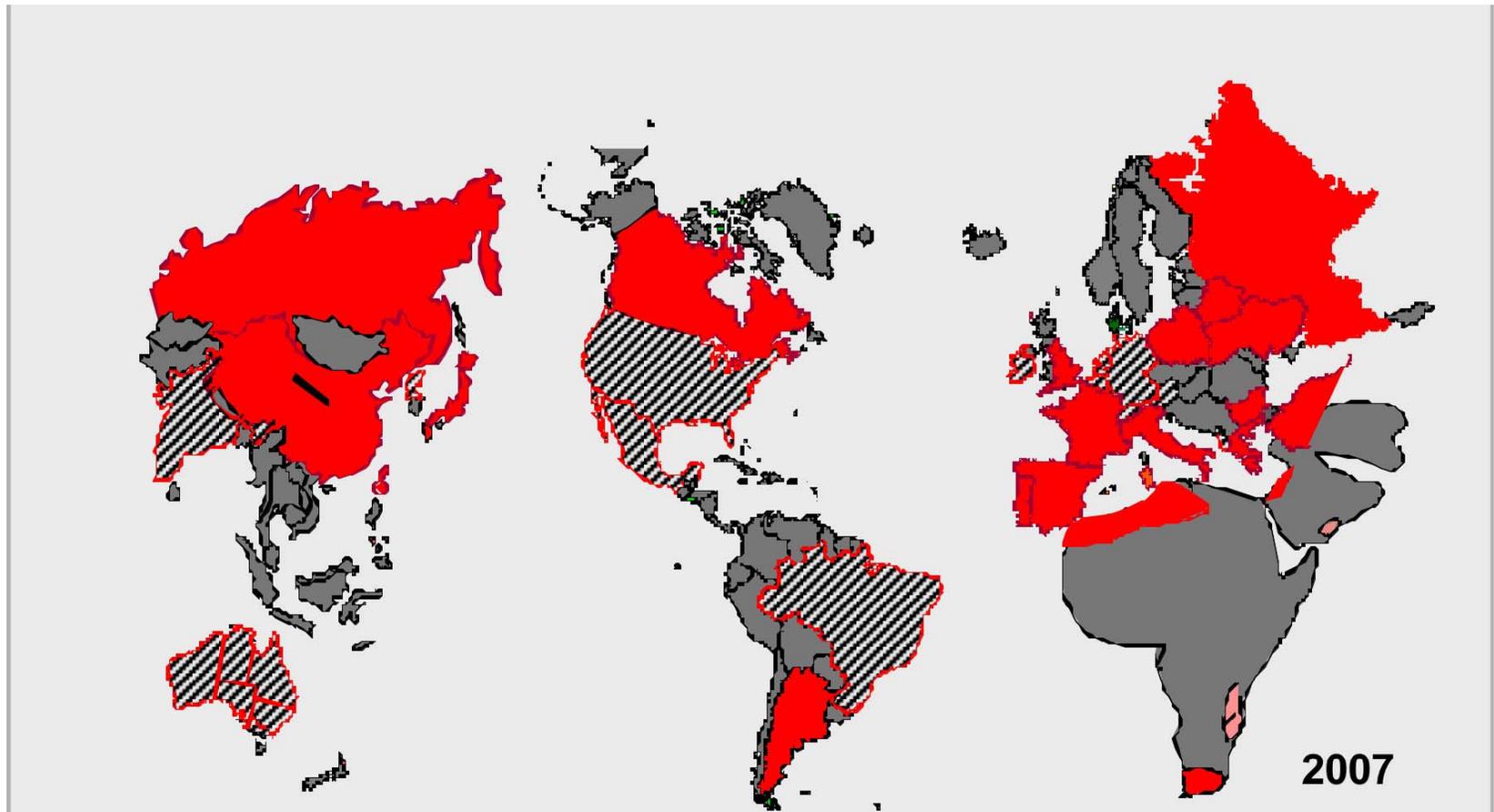
Source : Réseau BMR Raisin / InVS – Rapport 2009  
Cohorte de 333 établissements

# Répartition par espèces bactériennes au sein des Entérobactéries BLSE, France, 2002 – 2009, BMR-Raisin



Source : InVS / BMR-Raisin Rapport 2009 ;  
données globales : de 478 ES (2002) à 929 ES (2009)

# Entérobactéries BLSE dans le monde



Endémique



Sporadique

Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination; Rapport du HCSP. Février 2010.  
Adapté de R. Canton and T.M. Coque Curr Opin Microbiol. Oct. 2006

# EBLSE dans le monde. Distribution globale des génotypes CTX-M

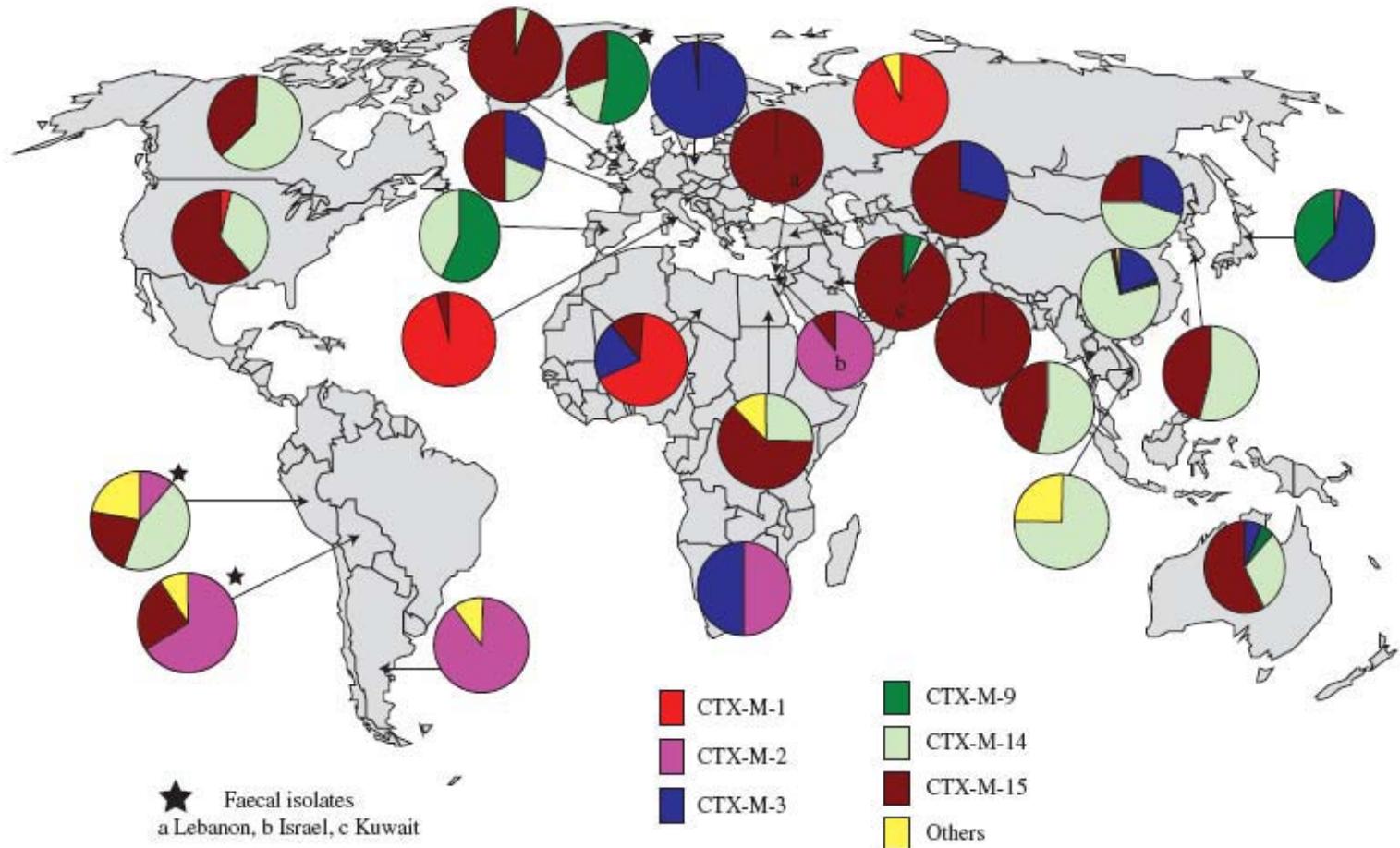


Figure 1. Global distribution of CTX-M genotypes.<sup>11,13,16,62-84</sup>

# EBLSE dans le monde

- Voyageurs Suédois hors Europe du Nord :
  - écouvillonnage rectal avant le départ et au retour (Nov 2007-2008)
  - Durée moyenne de séjour : 2 semaines (étendue : 1 à 26 semaines)
  - 24 / 100 voyageurs colonisés par *E.coli* BLSE pendant le voyage
  - CTX-M-15 (13), TEM (11), SHV (3)

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Central America	6	0 (0)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

5/10 : CTX-M14

7/7 : CTX-M15

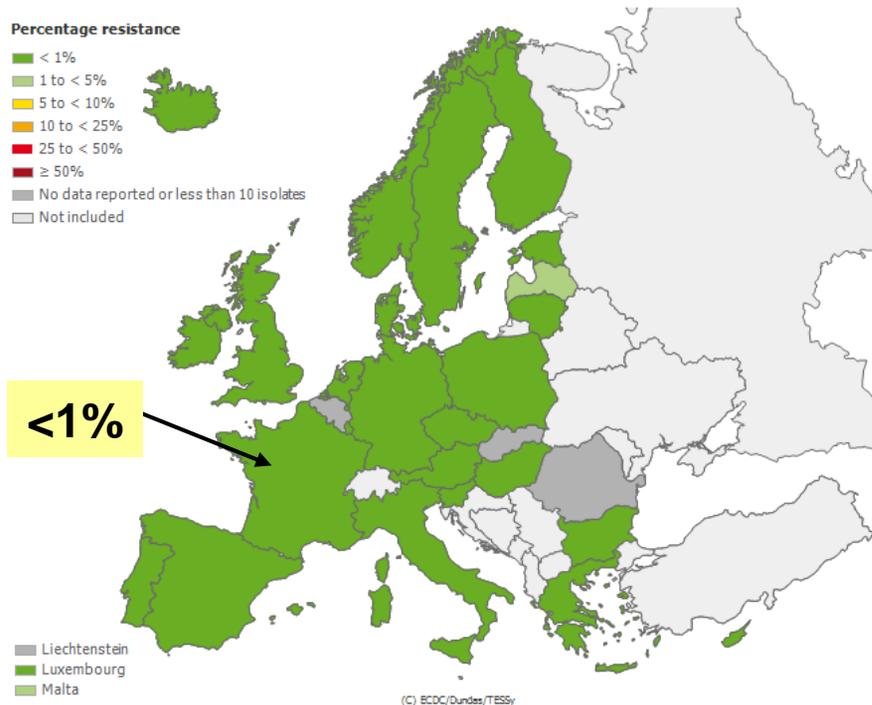
2/4 : CTX-M15

2/4 : CTX-M 9

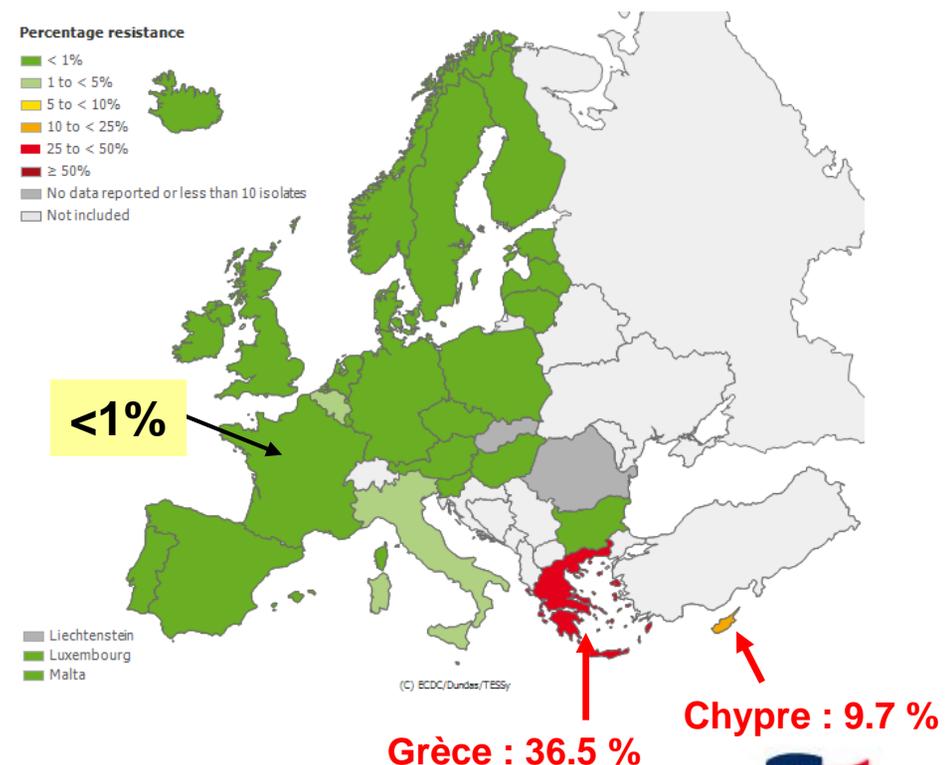
<sup>a</sup> The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ( $P < 0.001$ ). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

# *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

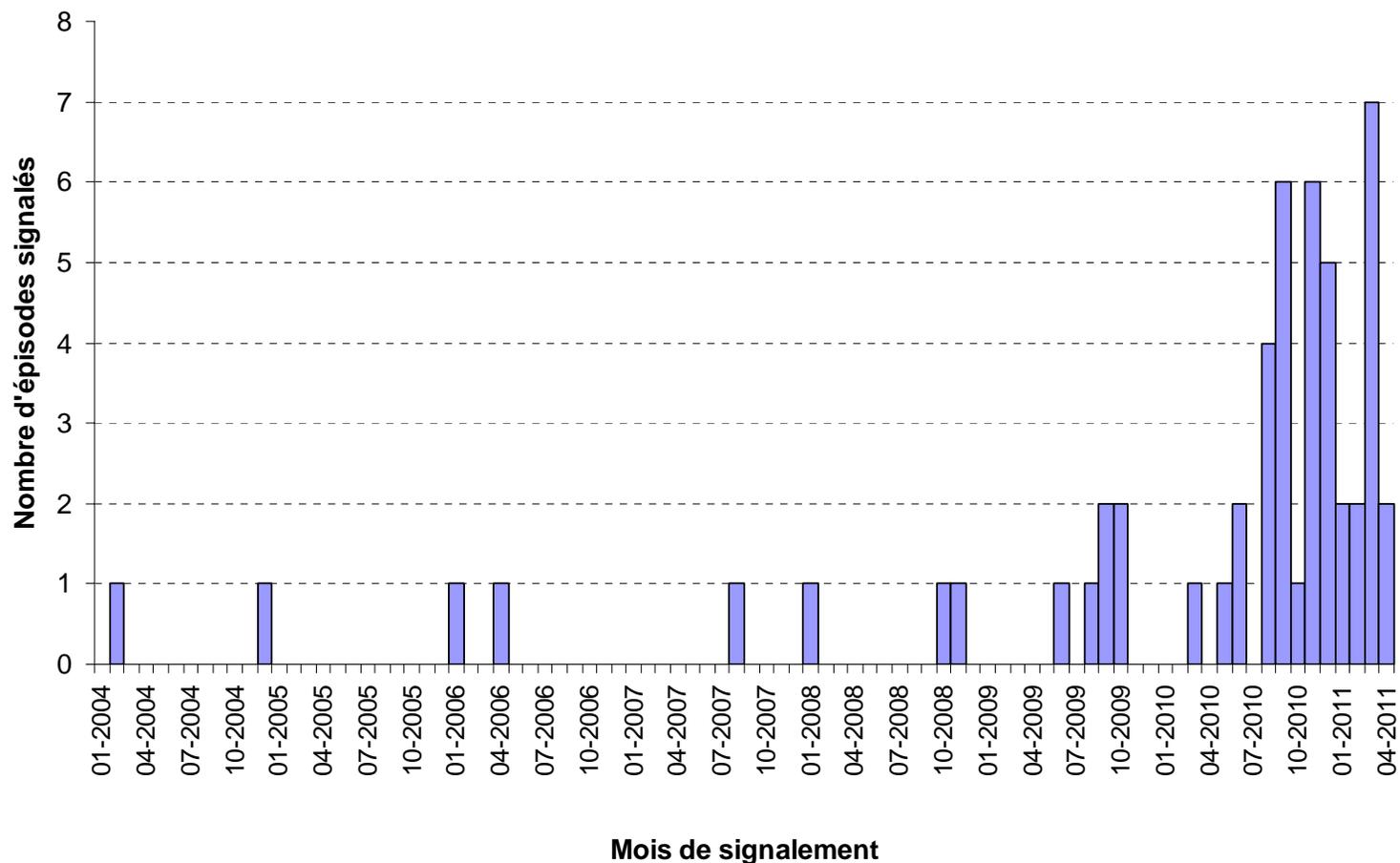




# Bilan des épisodes impliquant des EPC en France : Méthode

- 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
- Carbapénémase identifiée
- Un épisode = un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique
- Bilan au 11 avril 2011

# Résultats (1) : Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement



**53 épisodes**

**2009 : 6**

**2010 : 26**

**2011 : 13**

Source : Adapté de

Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011 . Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19880.



## Résultats (2) : Espèces et mécanismes impliquées dans les épisodes signalés (N=53)

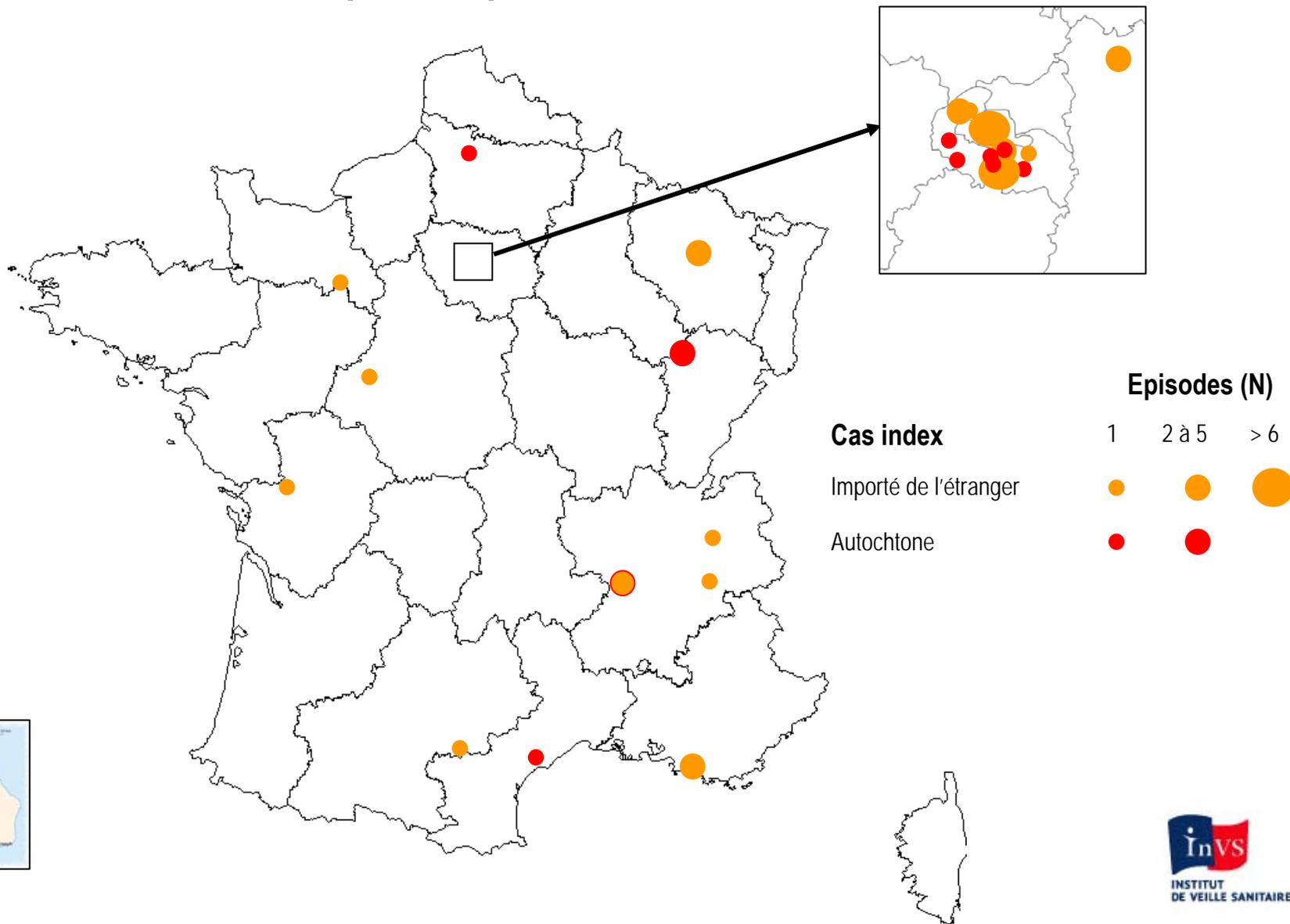
Bactérie	Nombre d'épisodes	(%)	Mécanisme de résistance	Nombre d'épisodes	(%)
<i>K. pneumoniae</i>	33	62 %	OXA-48	23	43 %
<i>E. coli</i>	14	26 %	KPC	16	30 %
<i>E. cloacae</i>	6	11 %	NDM-1	7	13 %
<i>E. aerogenes</i>	3	6 %	VIM	6	11 %
<i>C. freundii</i>	2	4 %	VIM + IMP	1	2 %
<i>P. mirabilis</i>	1	2 %			
<i>S. marcescens</i>	1	2 %			
<b>Total</b>	<b>53*</b>	<b>100 %</b>	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100 %</b>

\* 2 ou 3 entérobactéries présentant le même mécanisme de résistance impliquées dans 6 épisodes

## Résultats (4) : description des épisodes

- 169 cas identifiés
  - Infectés : 52 (32%) - 164 cas renseignés
  - Colonisés : 112 (68%)
- 1 à 32 cas par épisodes
- Clusters (>1 cas) : 19 épisodes (36%)
  - Nombre moyen de cas par cluster : 7 cas
  - Nombre médian de cas par cluster : 3 cas
  - 1 cluster avec deux cas co-primaires
- Décès : 43
  - Létalité brute observée : 25% (non nécessairement imputable à l'infection)

# Répartition des épisodes impliquant des EPC en France (N=53)



## Résultats (5) : Lien avec un pays étranger

- 42 épisodes (79%)

<b>Contexte</b>	<b>Nombre d'épisodes</b>	<b>(%)</b>
Rapatriement sanitaire (transfert)	27	(64%)
Hospitalisation pendant le séjour	7	(17%)
<i>Délai avant hospitalisation en France</i>		
<i>Quelques jours</i>	1	
<i>Quelques semaines</i>	1	
<i>Dans les 1 à 6 mois</i>	4	
<i>Dans l'année</i>	1	
Résident en France, voyage à l'étranger	5	(12%)
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	3	(7%)
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>(100%)</b>

# Episodes impliquant des EPC ayant un lien avec un pays étranger, France, 2004 – 2011

## Type de Carbapénémase

N Année du premier signalement

Pays	KPC	OXA-48	VIM	NDM-1	Total
Grèce	11 <sup>2007</sup>		3 <sup>2004</sup>		14
Maroc		7 <sup>2010</sup>			7
Inde				6 <sup>2010</sup>	6
Italie	2 <sup>2010</sup>		2 <sup>2008</sup>		4
Algerie	1 <sup>2010</sup>	1 <sup>2010</sup>	1 <sup>2008</sup>		3
Tunisie		2 <sup>2011</sup>			2
Egypte		2 <sup>2009</sup>			2
Turquie		2 <sup>2010</sup>			2
Irak				1 <sup>2010</sup>	1
USA	1 <sup>2006</sup>				1
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>42</b>

Source : Adapté de

Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011 . Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19880.



# Episodes impliquant des EPC ayant un lien avec un pays étranger, France, 2004 – 2011

## Type de Carbapénémase

N Année du premier signalement

Pays	KPC	OXA-48	VIM	NDM-1	Total
Grèce	11 <sup>2007</sup>		3 <sup>2004</sup>		14
<b>Maroc</b>		<b>7<sup>2010</sup></b>			<b>7</b>
Inde				6 <sup>2010</sup>	6
Italie	2 <sup>2010</sup>		2 <sup>2008</sup>		4
<b>Algerie</b>	<b>1<sup>2010</sup></b>	<b>1<sup>2010</sup></b>	<b>1<sup>2008</sup></b>		<b>3</b>
<b>Tunisie</b>		<b>2<sup>2011</sup></b>			<b>2</b>
<b>Egypte</b>		<b>2<sup>2009</sup></b>			<b>2</b>
<b>Turquie</b>		<b>2<sup>2010</sup></b>			<b>2</b>
Irak				1 <sup>2010</sup>	1
USA	1 <sup>2006</sup>				1
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>42</b>

Source : Adapté de

Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19880.



# Episodes impliquant des EPC ayant un lien avec un pays étranger, France, 2004 – 2011

## Type de Carbapénémase

N Année du premier signalement

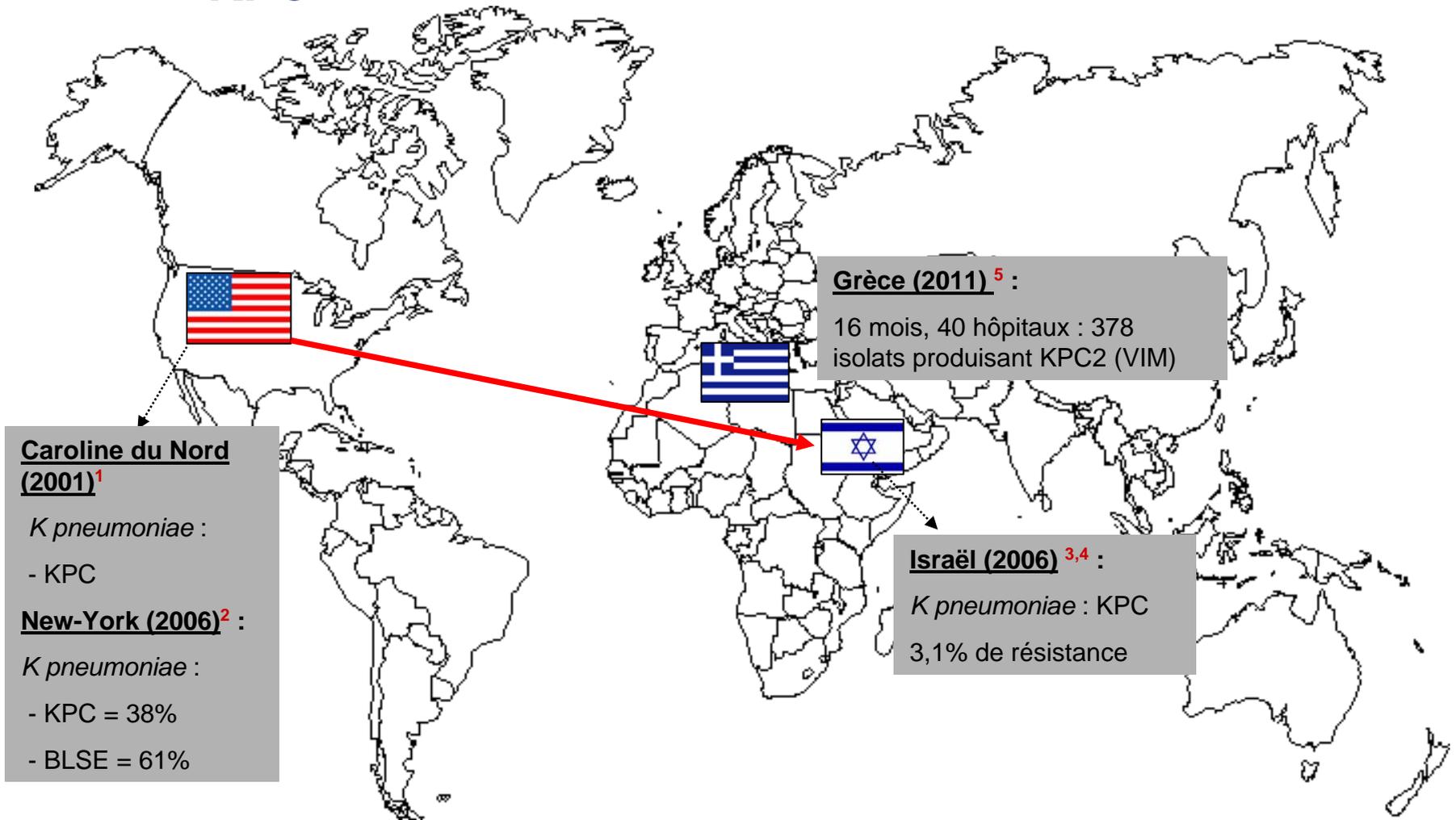
Pays	KPC	OXA-48	VIM	NDM-1	Total
Grèce	11 <sup>2007</sup>		3 <sup>2004</sup>		14
Maroc		7 <sup>2010</sup>			7
<b>Inde</b>				<b>6 <sup>2010</sup></b>	<b>6</b>
Italie	2 <sup>2010</sup>		2 <sup>2008</sup>		4
Algerie	1 <sup>2010</sup>	1 <sup>2010</sup>	1 <sup>2008</sup>		3
Tunisie		2 <sup>2011</sup>			2
Egypte		2 <sup>2009</sup>			2
Turquie		2 <sup>2010</sup>			2
<b>Irak</b>				<b>1 <sup>2010</sup></b>	<b>1</b>
USA	1 <sup>2006</sup>				1
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>42</b>

Source : Adapté de

Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011 . Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19880.

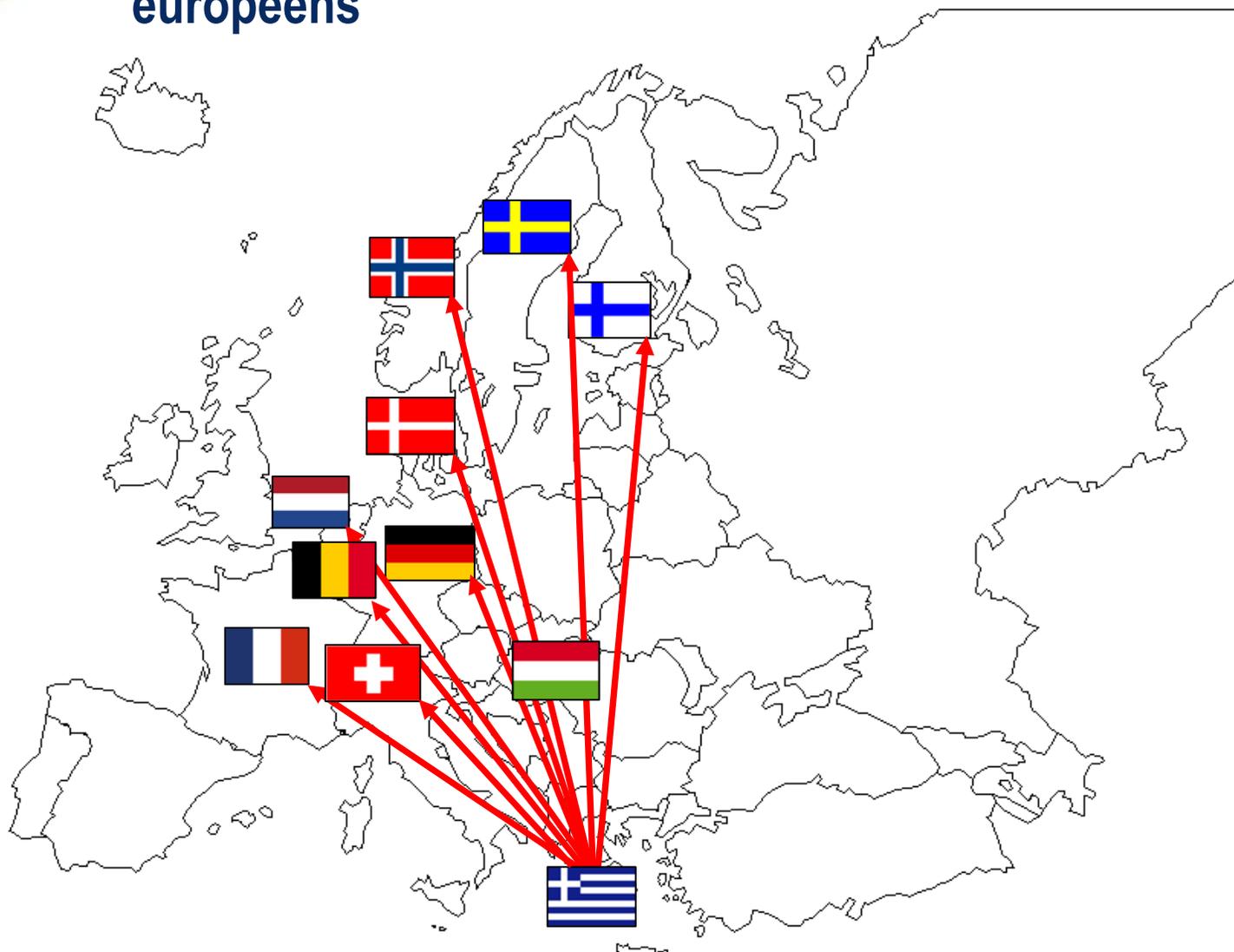


# Enterobactéries productrices de carbapénèmases KPC



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 Klebsiella pneumoniae productrices de carbapénèmases KPC de Grèce vers d'autres Pays européens

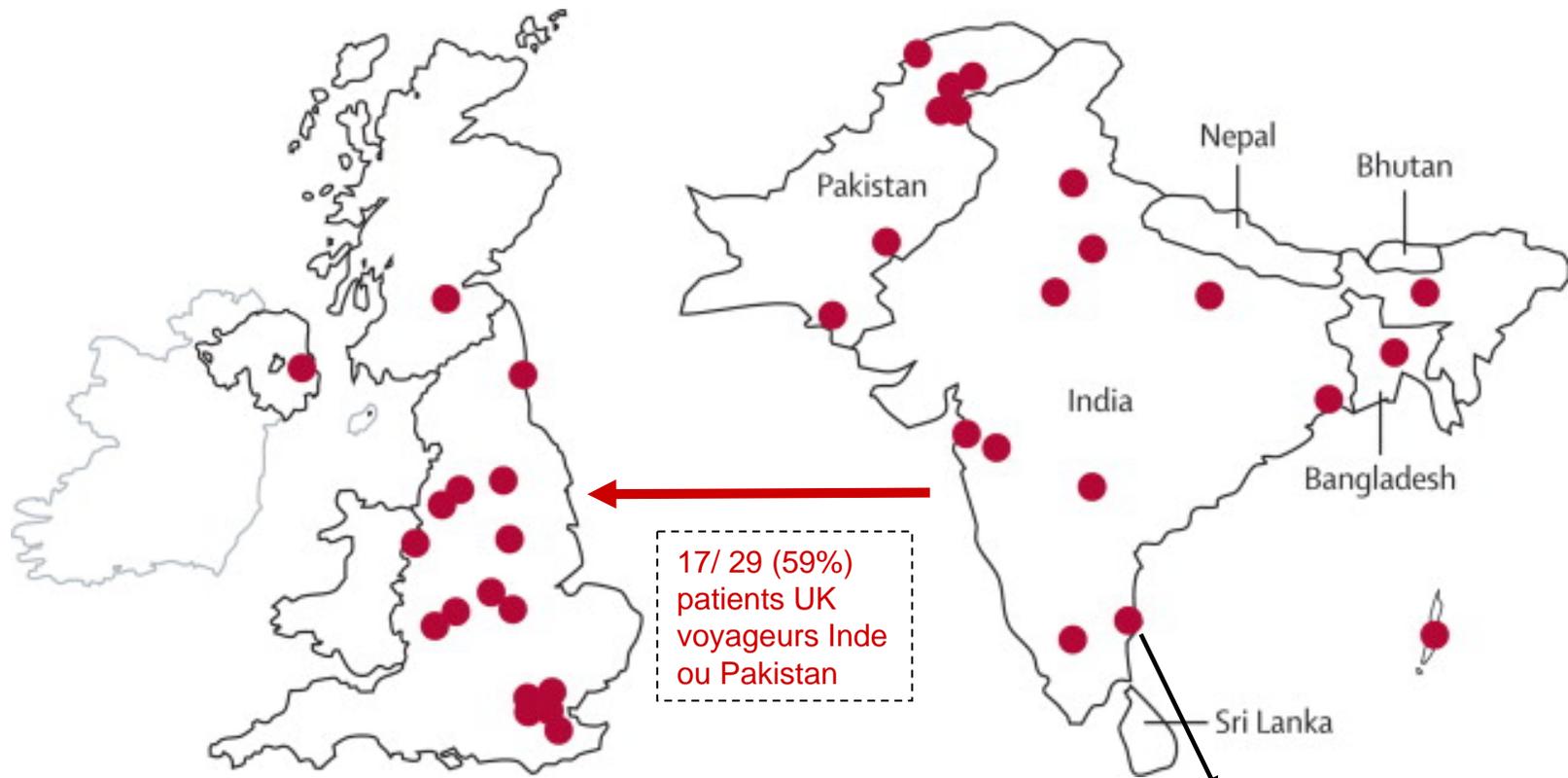


**Belgique** : Bogaert et al. 2010, **Danemark** : Hammerum et al, 2010, **France** : Cuzon et al. 2008, **Finlande**, Osterblad et al, 2010, **Allemagne**, Wendt et al, 2010, **Hongrie** : Toth et al, 2010, **Norvège** : Samuel et al, 2009, **Suède** : Tegmark Wissel et al, 2007, **Suisse** : Babouee,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



# Dissémination de la métallo-β-lactamase NDM-1

## Août 2010



17/ 29 (59%)  
patients UK  
voyageurs Inde  
ou Pakistan

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

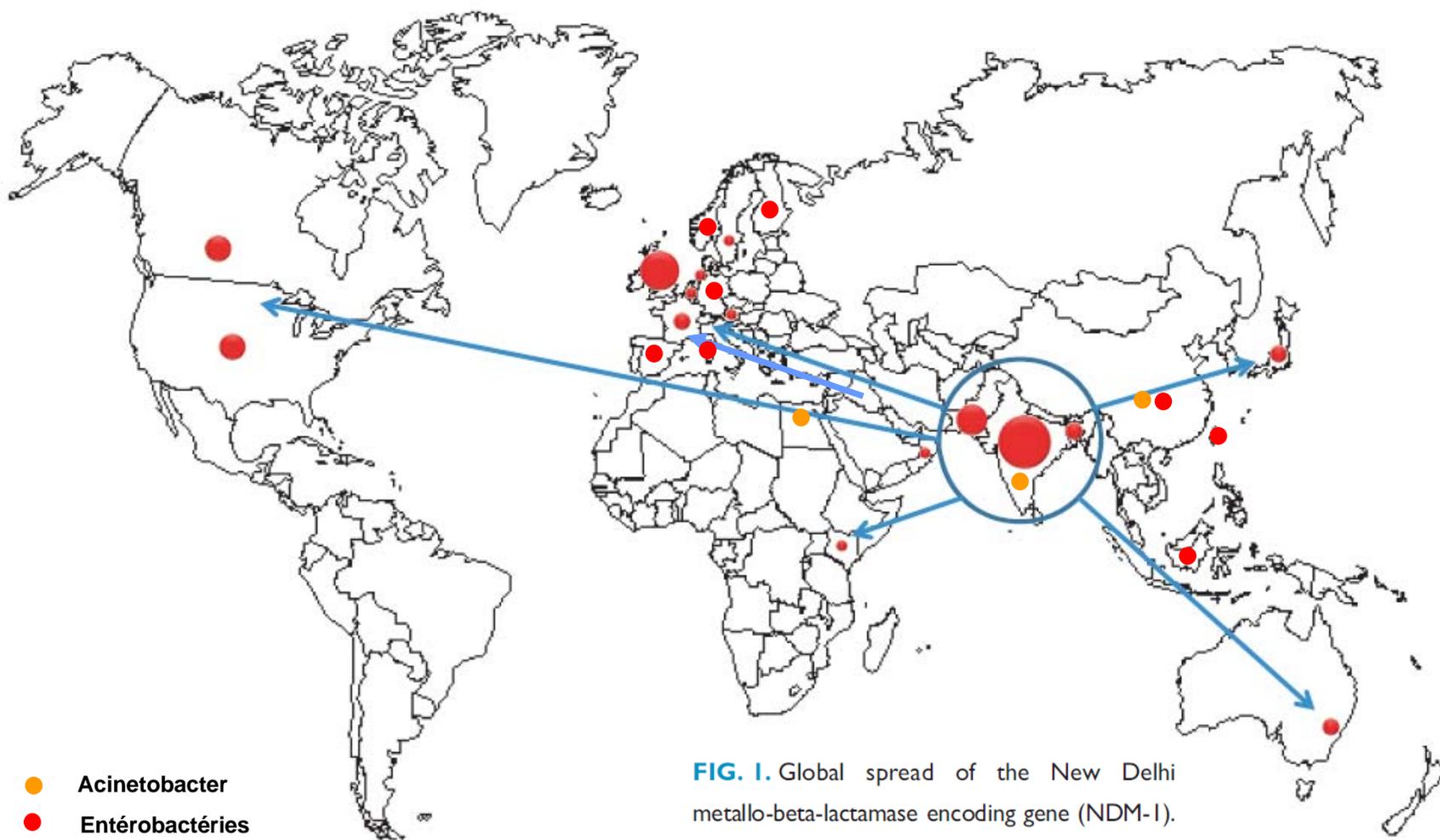
# Dissémination de bactéries NDM-1 positives dans l'environnement à New Delhi, Sept – Oct 2010



- Enquête environnementale à New Dehli (12 km autour du centre)
  - *bla*<sub>NDM-1</sub> détecté :
    - Echantillons d'eau de rigole : 51 / 171
    - Echantillons d'eau de boisson : 2 / 50
  - Culture positive à bactérie NDM-1
    - Echantillons d'eau de rigole : 12 / 171
    - Echantillons d'eau de boisson : 2 / 50

= 20 bactéries NDM-1 positives dont *C freundii*, *E coli*, *K pneumoniae*, *Shigella boydii* et *Vibrio cholerae*

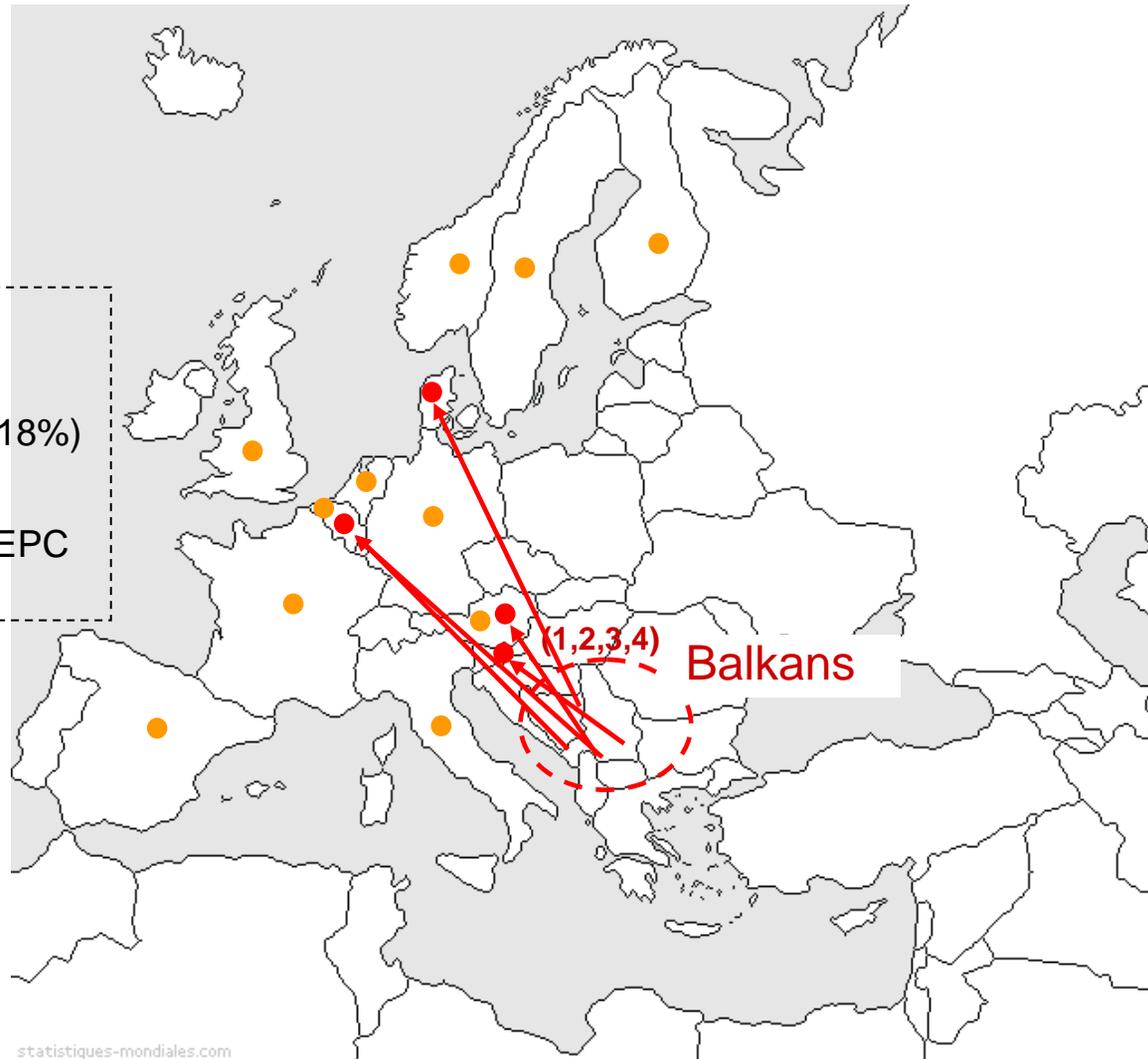
# Diffusion de la métallo- $\beta$ -lactamase NDM-1



Sources : Adapté de

JM Rolain et al. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 16, 12, December 2010.  
Struelens JM et al. *Euro Surveill*. 2010;15(46):pii=19716  
Cornaglia. Review. *Lancet infectious disease*. Vol 11; May 2011.

# Diffusion de la métallo- $\beta$ -lactamase NDM-1 (2)



## Grande Bretagne (mars 2011)<sup>5</sup>

NDM -1 : 88 / 482 (18%)  
isolats d'EPC

KPC = 283 / 482 d'EPC  
(59 %)

- 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 infectious disease 2010. (4) Struelens JM et al. Euro Surveill. 2010 (5) HPA : <http://www.hpa.org.uk> (mars 2011)

# Episodes sans lien retrouvé avec un pays étranger

## Type de carbapénèmase

	KPC	OXA-48	IMP + VIM	NDM-1	Total
Episodes <b>sans</b> lien retrouvé avec un pays étranger	1 2010	<b>9</b> 2010	1 2004	0	11

→ Début de circulation autochtone des EPC en France ?

# Conclusions

- EBLSE
  - en augmentation
  - *E coli* CTX-M
- EPC
  - Pourcentage de résistance aux carbapénèmes restent faibles en France
  - Augmentation des signalements d'épisodes impliquant des EPC
  - Cohérence avec les données internationales
  - Début de circulation autochtone d'EPC en France ?

**Bilan situation en France disponible sur le site internet de l'InVS**

**Mise à jour trimestrielle**

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/enterobacteries/default.htm>

# Remerciements

**RAISIN** : **JM Thiolet**, S. Alleaume, **I. Poujol** et **B. Coignard** (InVS, Saint-Maurice), **V. Jarlier** (Pierre et Marie Curie (Paris 6)), **A. Carbonne** (CCLin Paris Nord, Paris), **C. Bernet** (CCLin Sud-Est, Lyon), **H. Sénéchal** (CCLin Ouest, Rennes), **L. Simon** (CCLin Est, Nancy), **AG. Venier** (CCLin Sud-Ouest, Bordeaux)

**Laboratoires de bactériologie** : **A. Andremont** (CNR laboratoire associé, Hôpital Bichat, Paris), **G. Arlet** (Laboratoire de Bactériologie, Pierre et Marie Curie, Paris), **R. Bonnet** (Laboratoire de Microbiologie, CHU, Clermont-Ferrand), **C. de Champs** (Laboratoire de Microbiologie, CHU, Reims), **S. Corvec** (Laboratoire de Microbiologie, CHU, Nantes), **P. Courvalin** et **K. Jeannot** (CNR de la résistance aux antibiotiques, Institut Pasteur, Paris), **J.P. Lavigne** (Laboratoire de Microbiologie, CHU, Nîmes), **A. Lozniewski** (Laboratoire de Microbiologie, CHU, Nancy), **M.H. Nicolas-Chanoine** (Service de Microbiologie, Hôpital Beaujon, Clichy), **I. Podglajen** (Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris), **C. Quentin** (Laboratoire de Microbiologie, Université de Bordeaux 2, Bordeaux), **J.M. Rolain** (Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marseille), **W. Sougakoff** (Pierre et Marie Curie, Paris)

Nous remercions les professionnels de santé et des équipes opérationnelles d'hygiènes et **P. Nordmann** (Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Inserm U914, Le Kremlin-Bicêtre).



Traffic aerien international (simulation sur 24h). Source: ZHAW School of Engineering.  
<http://radar.zhaw.ch/>



Source:  
<http://www.youtube.com/watch?v=gEwzDydcIWc>