



UNIVERSITÉ DE NANTES



# Risque d'émergence de la multirésistance en France à partir de patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger

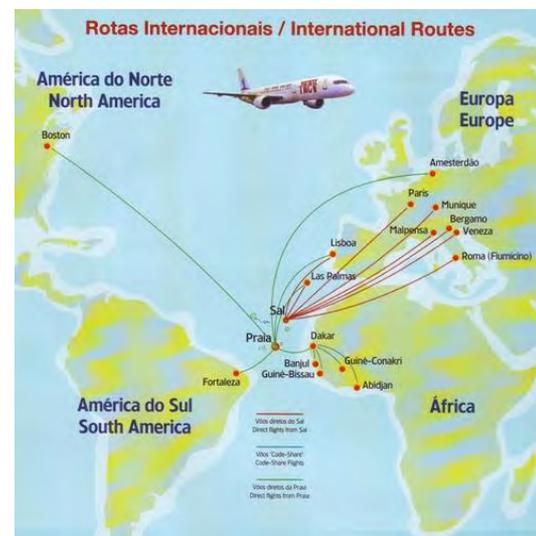
*Dr Didier Lepelletier*

*Unité de Gestion du Risque Infectieux*

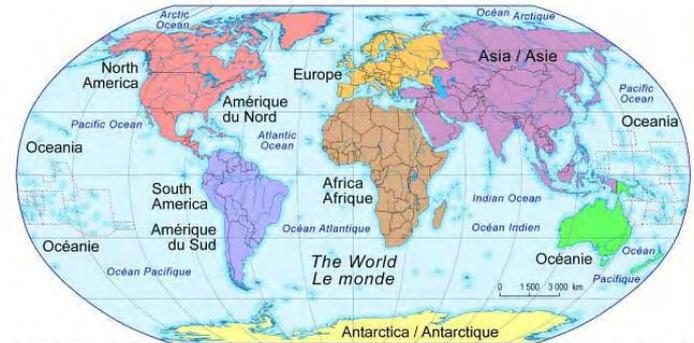
*Service de Bactériologie-Hygiène*

# Contexte

- Exposition mondiale des populations humaines et animales aux ATB
- Evolution de la multirésistance
  - Zones de haute prévalence
  - Diffusion mondiale
    - Tourisme
    - **Voyages d'affaires**
    - Expatriation
    - **Hospitalisation à l'étranger**
    - Rapatriement sanitaire



# Contexte



- En 2008, 924 millions de touristes dans le monde  
(source : Organisation Mondiale du Tourisme, OMT)
- La France reste en tête des pays au titre des arrivées de touristes internationaux avec plus de 80 millions de voyageurs étrangers chaque année, devant les Etats-**Unis et l'Espagne** (Source INSEE 2007)
- **1,4 millions de français vivent à l'étranger**
  - dont 48% en Europe, 20% en Amérique, 15% en Afrique, 8,5% en Asie-Océanie et 6,6% aux Proche et Moyen Orients  
(Source Ministère des Affaires Etrangères 2008)

# Contexte

- **19,4 millions de français voyagent à l'étranger chaque année, principalement en Europe** (*Source INSEE 2007*)
  - 15 à 17000 rapatriés sanitaires par an en France
    - 50% hospitalisés au retour
  - 5% des voyageurs ont des contacts avec le système de santé
  - 0.1% à 0.5% sont hospitalisés

*Stephen et al J Infect Dis 1987; J Travel Med 2008*

*Van Herck et al J Travel Med 2003 et 2004*

*Hill J Travel Med 2000*

*BEH 25-26 2007*

# Contexte



- Inefficacité des mesures
  - Contrôle aux aéroports
  - Limitation des voyages
  - Autres mesures communautaires de mitigation
- Non étanchéité des frontières vis-à-vis des pathogènes
- Emergence de MDR, XDR, PDR



*Falagas. J Med Microbiol 2006, Clin Infect Dis 2008*

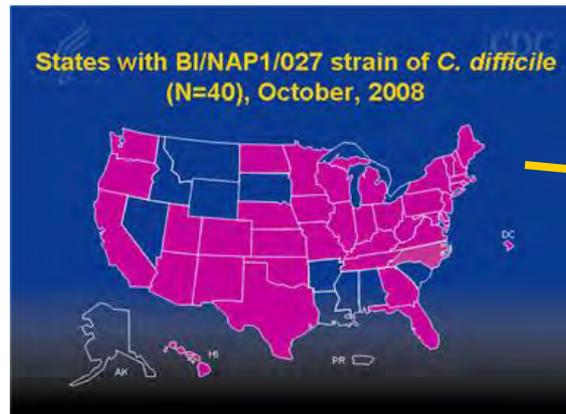
*Souli. Euro Surveill 2008*

*Paterson. Clin Infect Dis 2007*

# Pathogènes émergents à risque d'importation en France

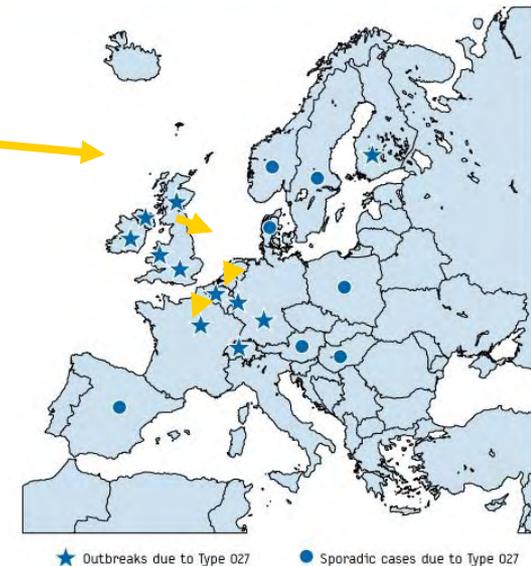
- **Présents à l'état épidémique limité**
  - Entérocoques résistants aux glycopeptides
  - *Clostridium difficile* O27
  - *Acinetobacter baumannii*
- **Présents à l'état sporadique**
  - *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémase
  - SARM communautaires producteurs de LPV

# Clostridium difficile



FIGURE

Distribution of *Clostridium difficile* Type 027 by country in Europe\* as of June 2008

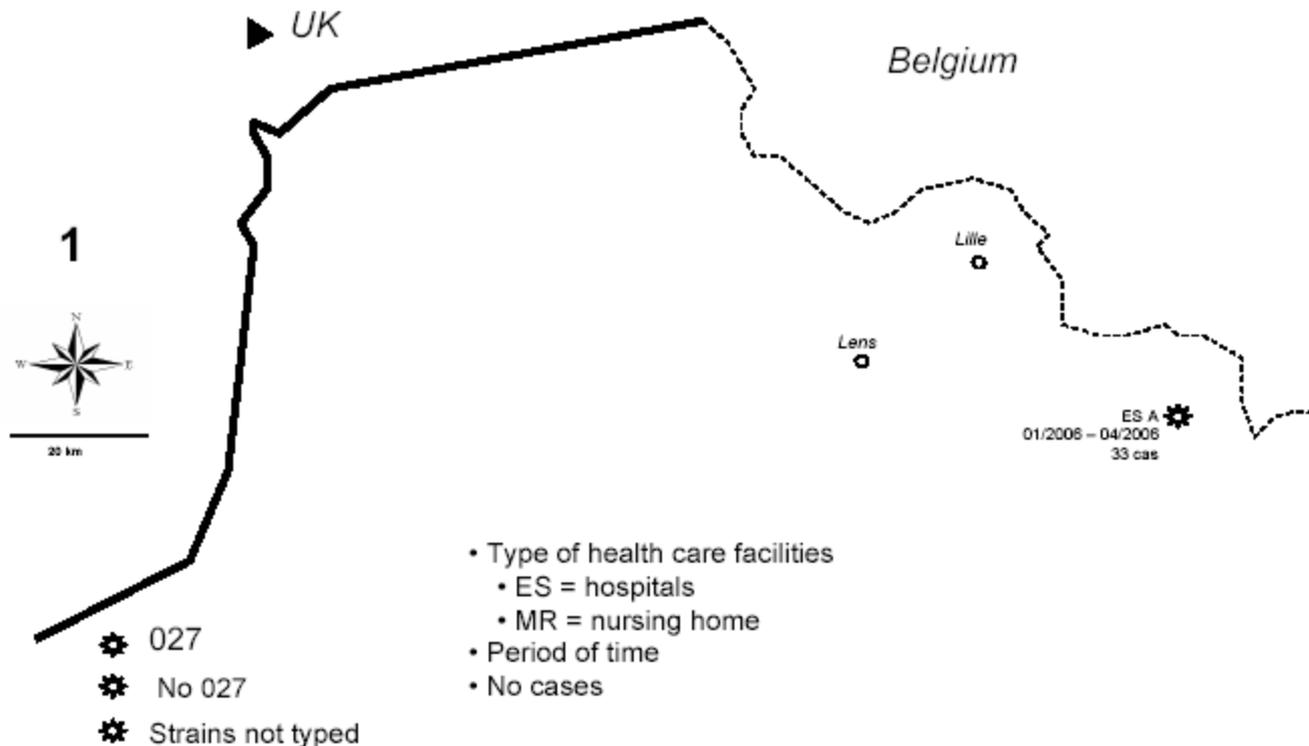


\* Not all countries have performed surveillance studies to *C. difficile* type 027 and this figure may underestimate the number of affected countries.

- Émergence d'une souche de *C. difficile* hypervirulente 027 en mars 2003 aux Etats-Unis + Canada
- Augmentation de l'incidence et de la mortalité chez les >65 ans

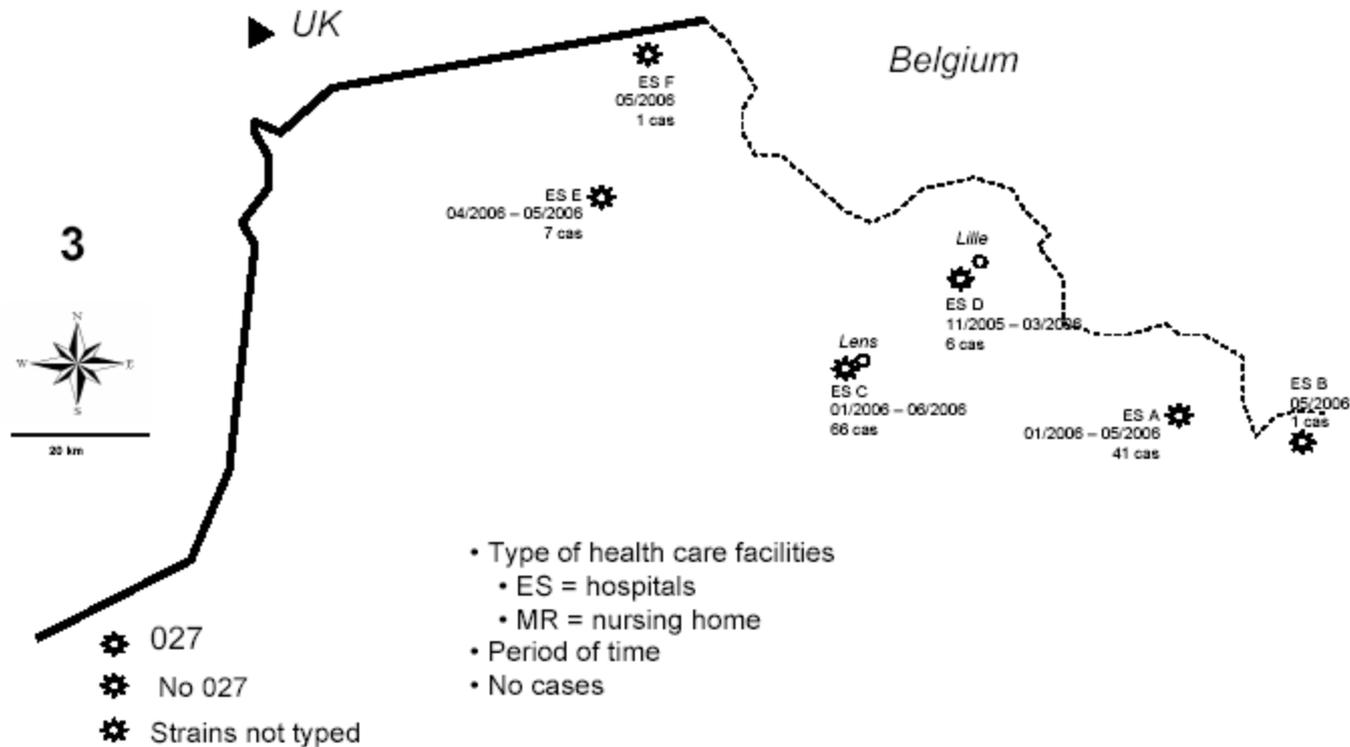
- Émergence de la souche épidémique nord-américaine en Europe
  - Octobre 2003 : Royaume-Uni (Smith *et al.*, 2005)
  - Juillet 2005 : Pays-Bas (Kuijper *et al.*, 2005)
  - Septembre 2005 : Belgique (Joseph *et al.*, 2005)
  - Mars 2006 : Nord de la France (Tachon *et al.*, 2006)
- Capacité épidémique +++

# Episodes of CDAD, Nord – Pas de Calais, April 2006 (n=1)



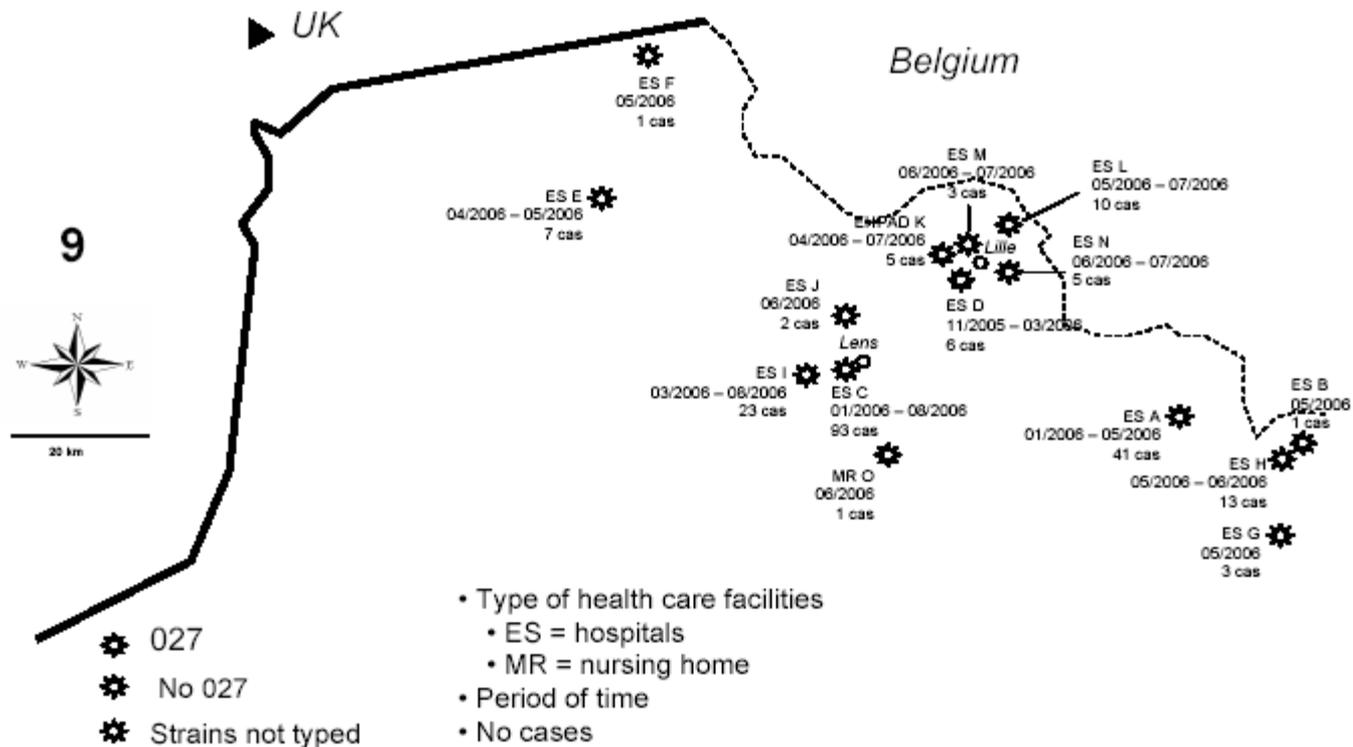
Data from InVS / CClin Nord / Hôpital Saint-Antoine (21/04/2006)

# Episodes of CDAD, Nord – Pas de Calais, June 2006 (n=6)



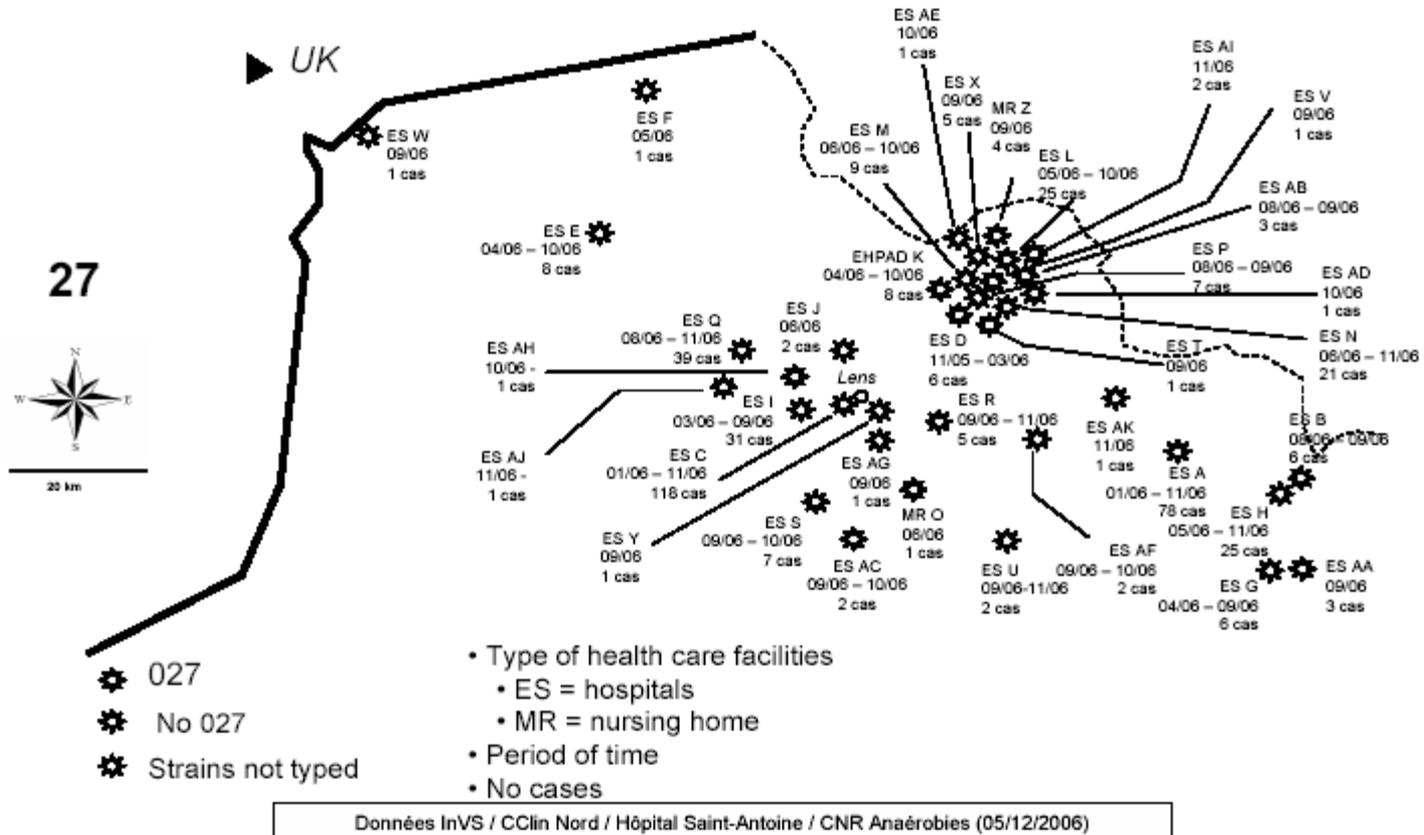
Données InVS / CClin Nord / Hôpital Saint-Antoine (06/06/2006)

# Episodes of CDAD, Nord – Pas de Calais, August 2006 (n=15)



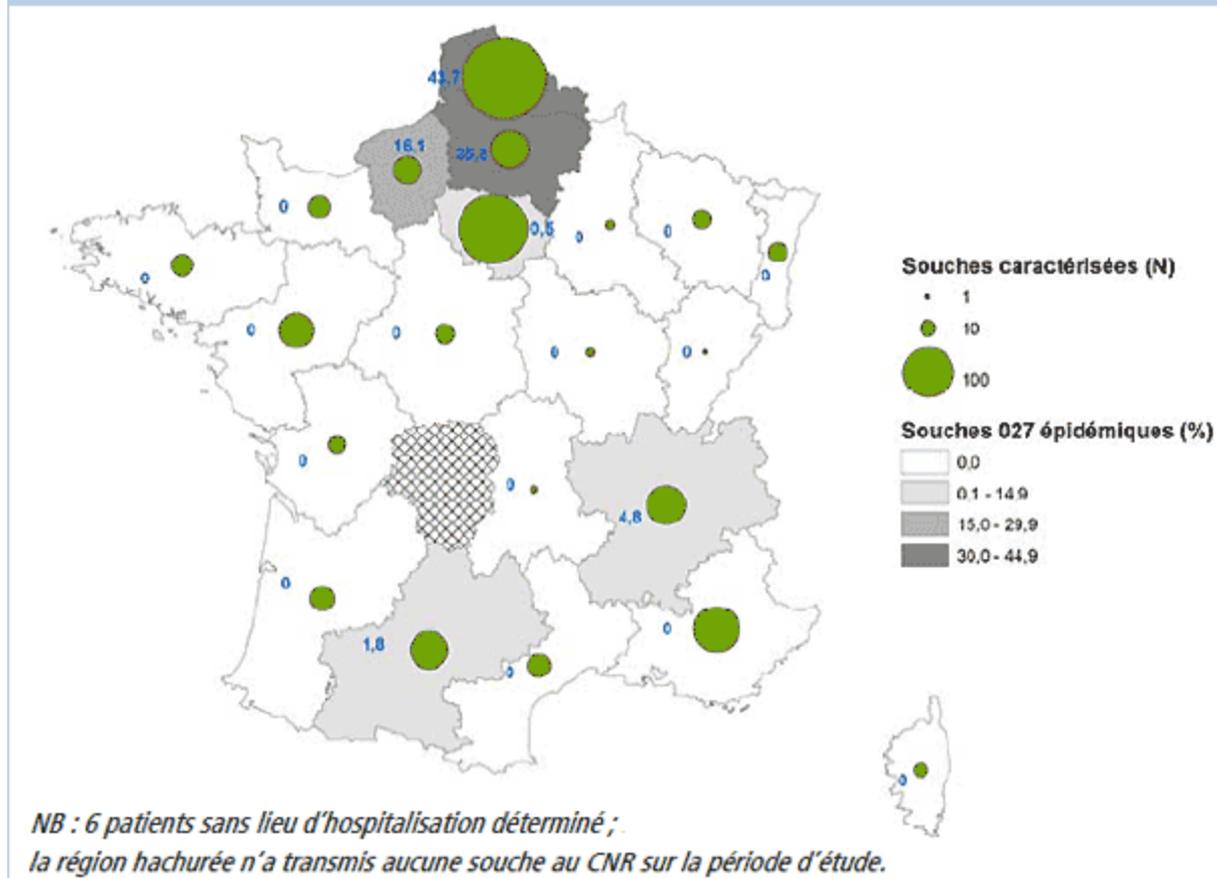
Données InVS / CCLin Nord / Hôpital Saint-Antoine / CNR Anaérobies (11/08/2006)

# Episodes of CDAD, Nord – Pas de Calais, December 2006 (n=37)



# *Clostridium difficile*

**Figure 3** – Souches de *Clostridium difficile* caractérisées par le CNR, par région d'origine, France, avril 2007 à décembre 2008 (N=949)

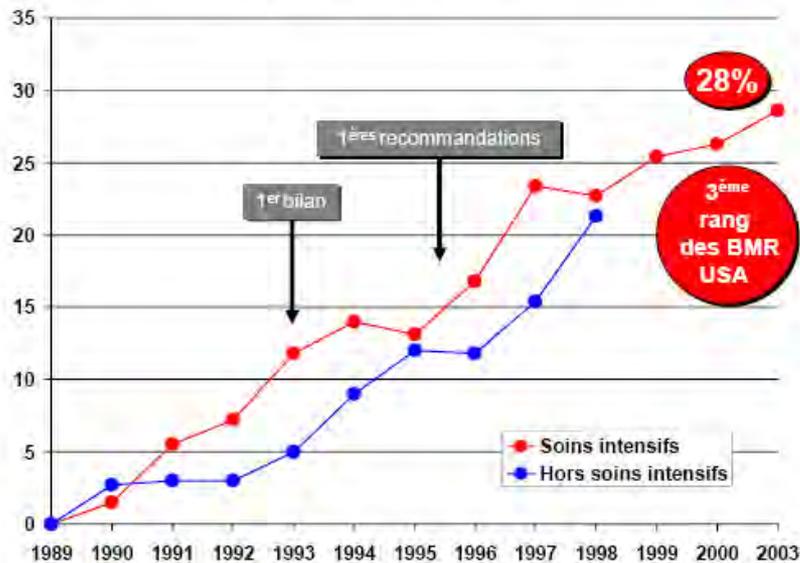


# Entérocoques résistants aux glycopeptides

## Le péril ERV du nouveau monde

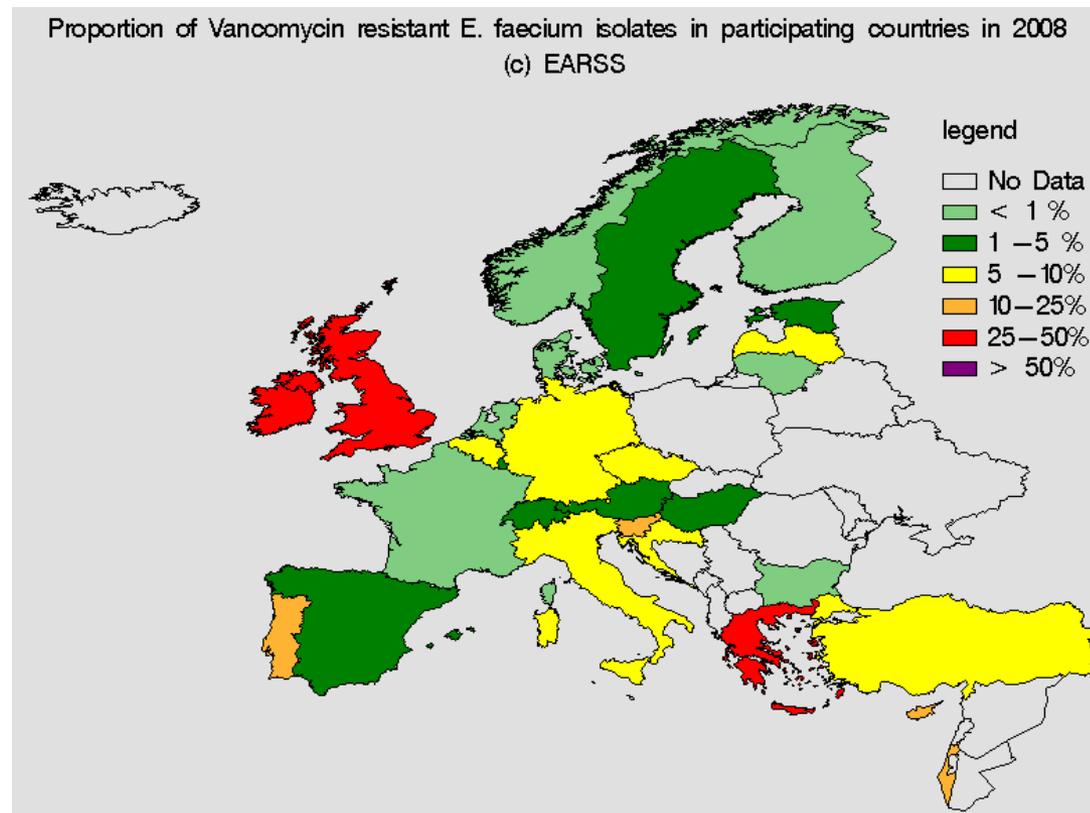
### Evolution de la résistance à la vancomycine des entérocoques aux Etats-Unis

source CDC dans BEH 13/2006 - R. Leclercq



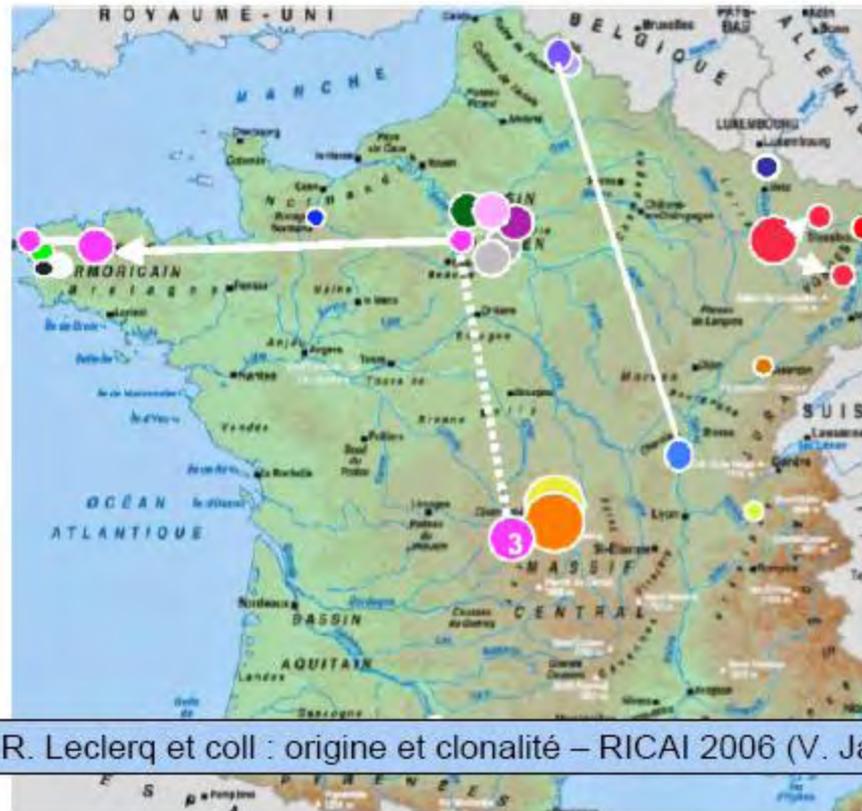
- Enjeux de santé publique
  - Transmission des gènes de la résistance vers le SARM
  - Diffusion épidémique imprévisible
  - Potentiel épidémique +++ avec risque de régionalisation par le transfert des malades
  - Recommandations pour le contrôle de la diffusion lourdes et coûteuses
  - Infections rares et peu sévères
  - **Risque d'importation à partir de zones de haute prévalence +++**
- Capacité du système sanitaire français à éviter la diffusion des ERG

# Entérocoques résistants aux glycopeptides



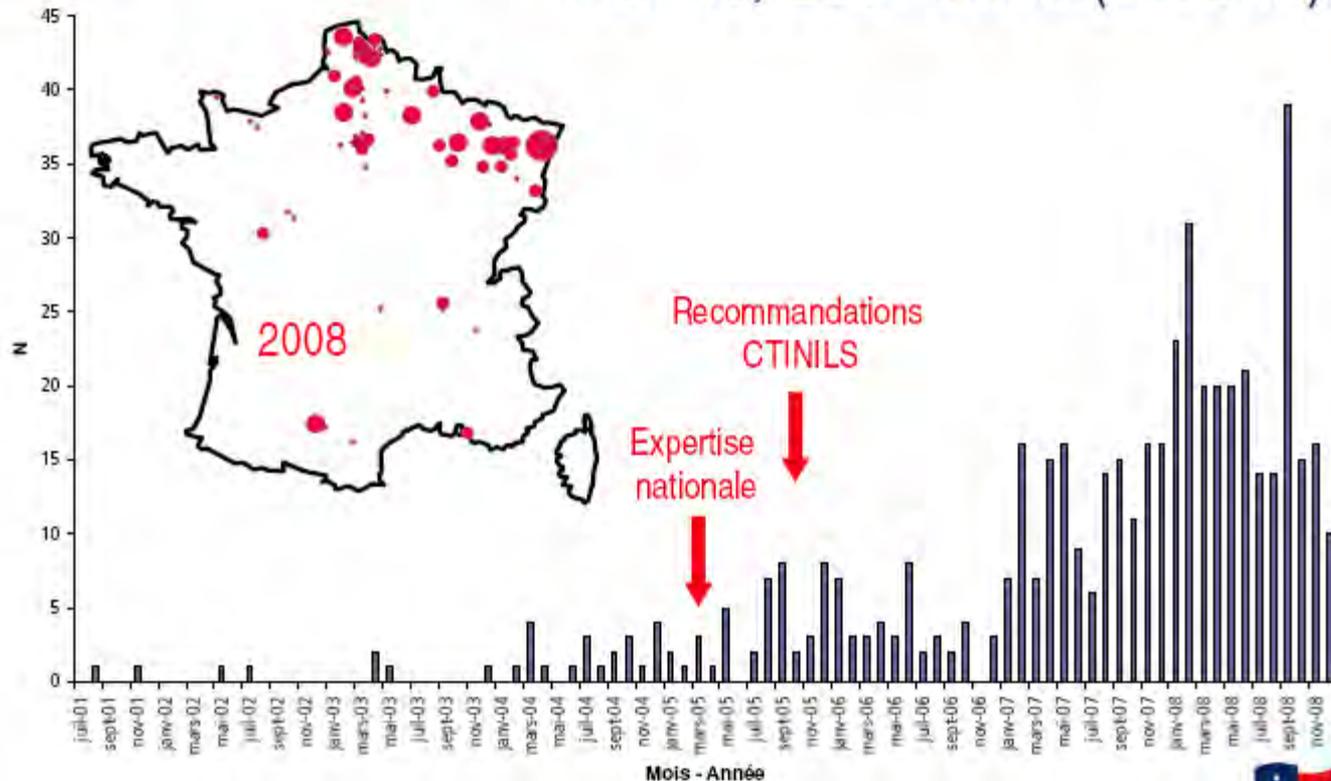
Source : <http://www.rivm.nl/earss/database/>

# Entérocoques résistants aux glycopeptides





# Signalements à ERG, par mois, France, 2001-2008 (N= 502)



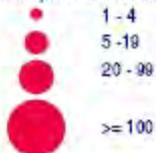


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2003



Signalements (N)	3
Cas signalés (N)	4

Nombre actualisé d'infections / colonisations  
rapportées par établissement de santé



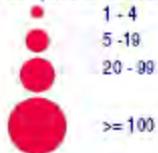


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2004



Signalements (N)	13
Cas signalés (N)	50

Nombre actualisé d'infections / colonisations  
rapportées par établissement de santé



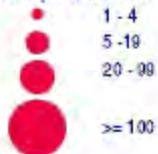


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2005



Signalements (N)	34
Cas signalés (N)	157

Nombre actualisé d'infections / colonisations rapportées par établissement de santé



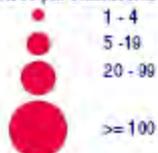


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2006



Signalements (N)	34
Cas signalés (N)	83

Nombre actualisé d'infections / colonisations  
rapportées par établissement de santé



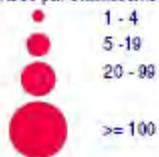


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2007



Signalements (N)	130
Cas signalés (N)	224

Nombre actualisé d'infections / colonisations rapportées par établissement de santé



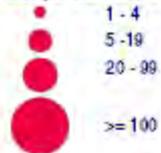


## ERG (*E. faecium*), répartition géographique des cas (infections et colonisations) rapportés, France, 2008



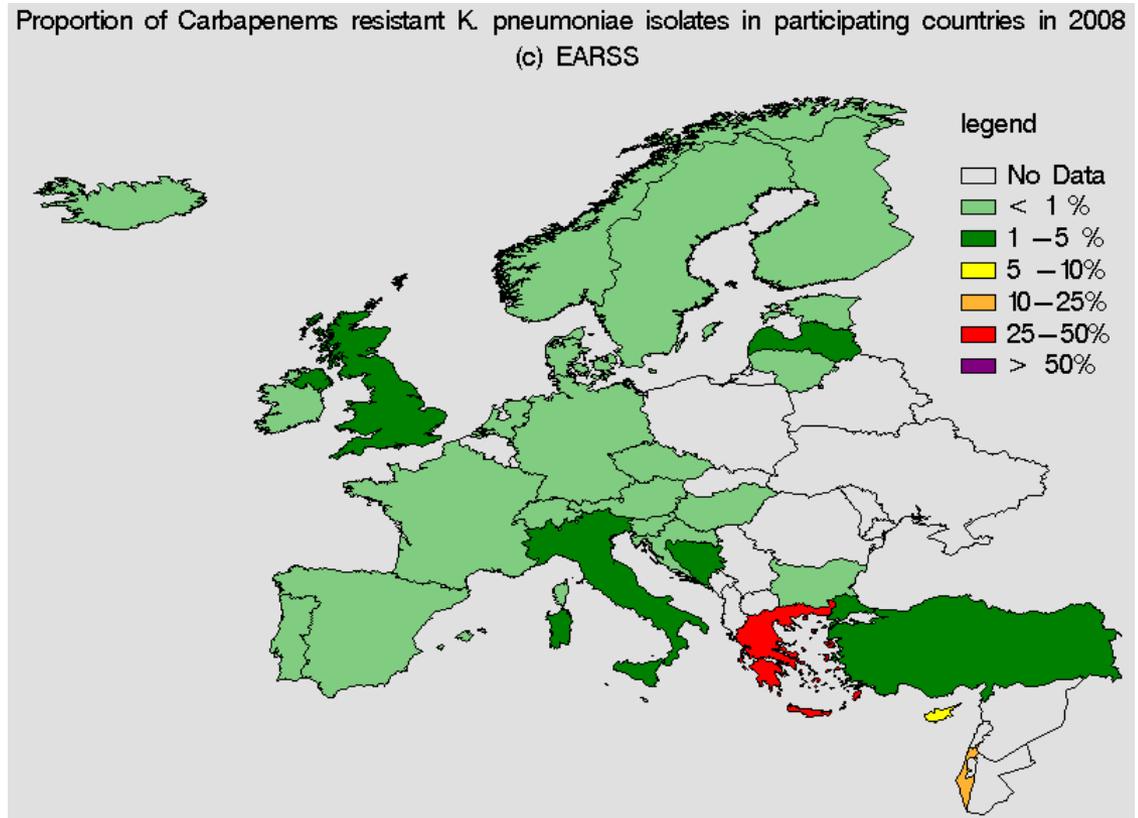
Signalements (N)	222
Cas signalés (N)	567

Nombre actualisé d'infections / colonisations  
rapportées par établissement de santé



# *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmase

- Bactérie commensale
- Pathogènes + + +
- Risque importation à partir de patients rapatriés de zones de haute prévalence + + +
- **Risque d'impasse thérapeutique**
- Cas sporadiques importés de patients hospitalisés à **l'étranger (USA, Grèce) et rapatriés en France**



Source : <http://www.rivm.nl/earss/database/>

# *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmase

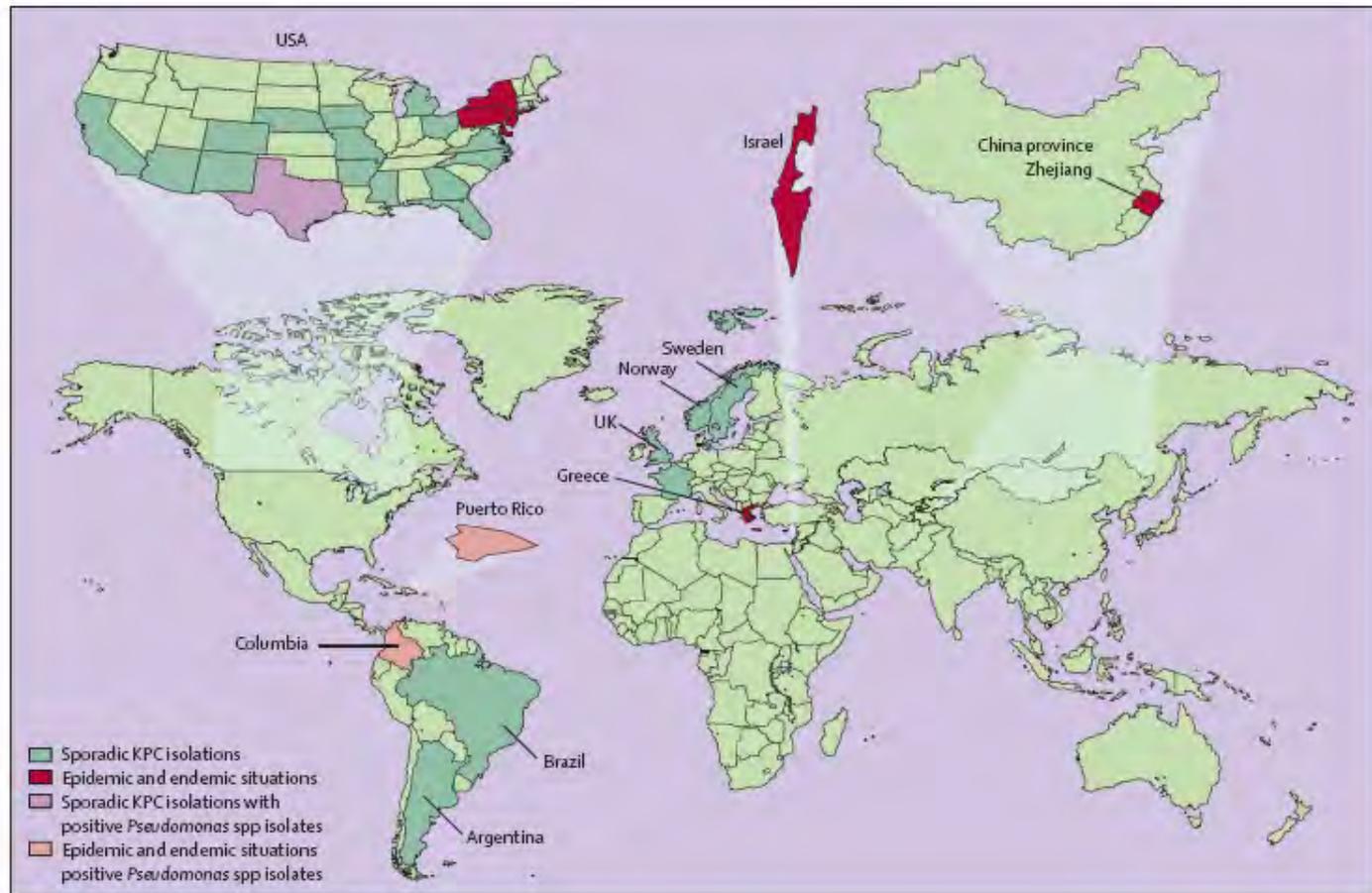


Figure 2: Geographic distribution of KPC worldwide

Nordmann Lancet Infect Dis 2009

# *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmase

## Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study



Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandavam A Thirunaravan, Lane Turton, Sunriva Unadthav, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

[www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published online August 11, 2010 DOI:10.1016/S1473-3099(10)70143-2

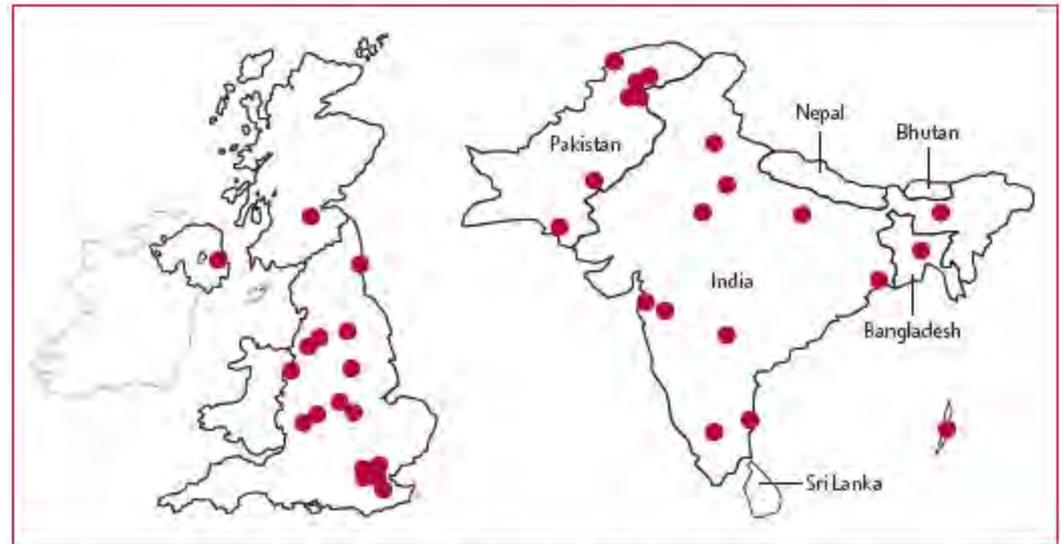


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK



Bactérie	Nombres d'épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28*
<i>Escherichia coli</i>	8*
<i>Enterobacter cloacae</i>	4*
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2*
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<b>Total</b>	<b>42</b>

Mécanisme de résistance	Nombres d'épisodes
OXA-48	16
KPC	15
VIM	6*
NDM-1	5
IMP	1*
<b>Total</b>	<b>42</b>

<b>Pays cité</b>	<b>Nombres d'épisodes</b>
Grèce	12
Maroc	5
Italie	4
Inde	4
Algérie	3
Turquie	2
Etats-Unis	1
Egypte	1
Irak	1
Total	33

<b>Interrégions</b>	<b>Nombres d'épisodes</b>
Paris – Nord	32
Sud – Est	6
Est	2
Ouest	1
Sud – Ouest	1
Total	42

# *Acinetobacter baumannii*

- Bactérie saprophyte
- Réservoir mal identifié
- Pathogènes + + +
- Risque épidémique localisé + + + (USI)
- Risque épidémique régional + + +
- Risque importation à partir de patients rapatriés de zones de haute prévalence + + +
- Soldats en zone de guerre (Iraq, Afghanistan)

ARTICLE IN PRESS

Journal of Hospital Infection (2009) ■, 1–9  
Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

 ELSEVIER  ScienceDirect 

[www.elsevierhealth.com/journals/jhin](http://www.elsevierhealth.com/journals/jhin)

REVIEW

**Acinetobacter: an old friend, but a new enemy**

K.J. Towner\*

*Department of Clinical Microbiology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK*



FIG. 2. Countries that have reported an outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Red signifies outbreaks reported before 2006, and yellow signifies outbreaks reported since 2006.

# Acinetobacter baumannii



The Wars Come Home

Coming to a hospital near you!

Mapping the spread of Acinetobacter baumannii

Multiple, Extremely and Completely Drug Resistant  
**Acinetobacter baumannii**

Three Canadian Soldiers sick with Superbug

"as many as 40 percent of soldiers returning from the NATO mission in Afghanistan carry the bacteria"

Necrotizing factiitis



# *Acinetobacter baumannii*

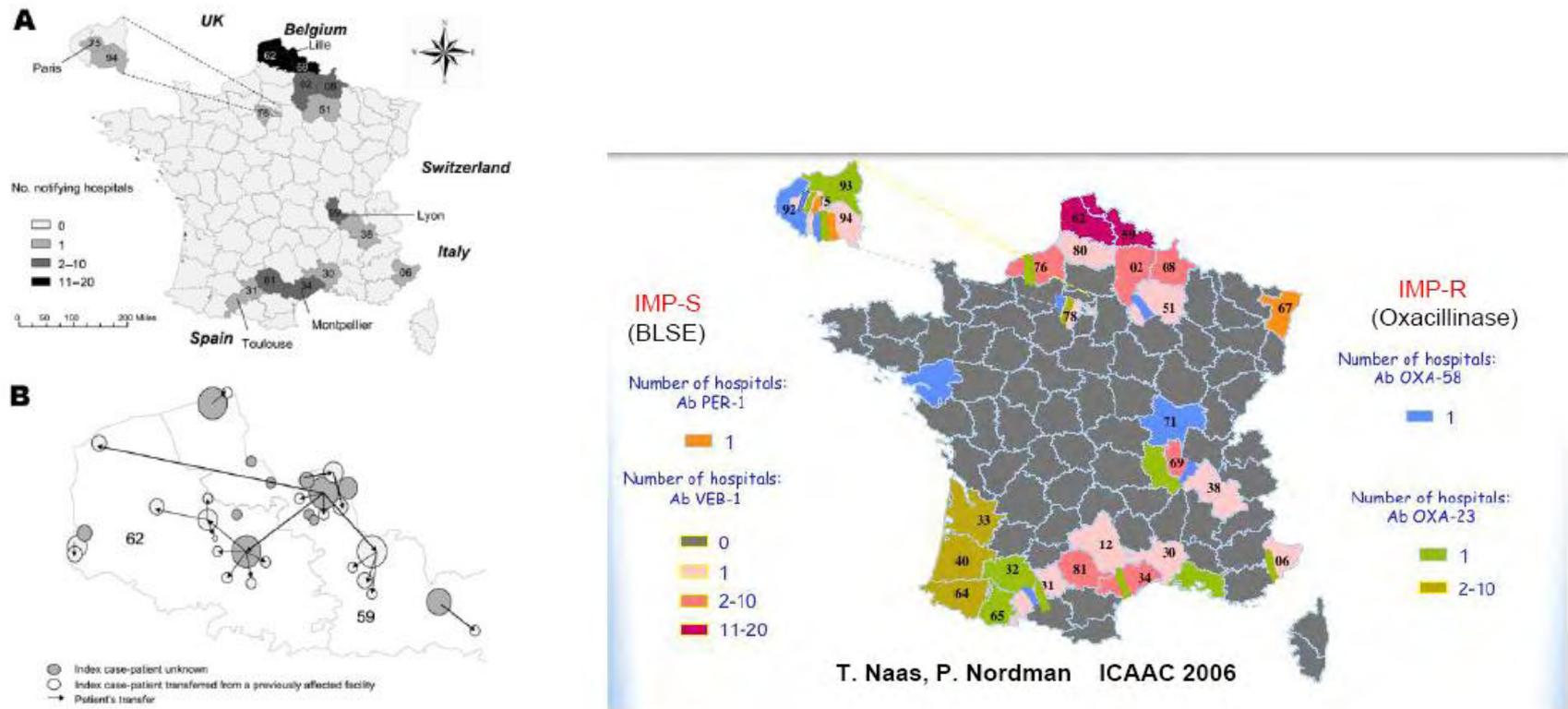


Figure 2. A) Hospitals reporting VEB-1-producing *Acinetobacter baumannii*, by district, France, April 2003–May 2004 (N = 53). Each district is identified with a number (same numbers used in Table 1). B) Interhospital spread in northern France. Circles represent affected hospitals; the sizes are proportional to the number of reported cases.



## REVIEW

# Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control<sup>☆</sup>

I. Uçkay<sup>a</sup>, H. Sax<sup>a</sup>, S. Harbarth<sup>a</sup>, L. Bernard<sup>b,c</sup>, D. Pittet<sup>a,\*</sup>



Figure 1 Village destroyed by the 2004 tsunami. Aceh, Indonesia.

**Maîtrise de la diffusion des bactéries  
multirésistantes aux antibiotiques  
importées en France**  
par des patients rapatriés  
ou ayant des antécédents  
d'hospitalisation  
à l'étranger

Collection  
*Asis et Rapports*

## CONTEXTE DE LA SAISINE DE LA DIRECTION GENERALE DE LA SANTE DU 25 FEVRIER 2009

- Rapatriement de patients, multiples infections, souches bactériennes hautement résistantes aux antibiotiques. Pays connus pour leur épidémiologie **souches d'espèces fréquentes et/ou émergentes.**
- Mesures nécessaires pour la prise en charge de ces patients **afin d'éviter la dissémination des souches à d'autres patients**

# Groupe de travail

- Dr Bruno Grandbastien (Président de la CsSP du HCSP) Lille
- Pr Antoine Andremont (Coordinateur du groupe de travail) Bichat, Paris
- Dr Didier Lepelletier (rapporteur national auprès de la CsSP) Nantes
  
- Pr Vincent Jarlier Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Patrice Nordmann Bicêtre, Paris
- Pr Christian Brun-Buisson Créteil
- Pr Christian Rabaud Nancy
- Pr Michel Dupon Bordeaux
- Dr Bruno Coignard InVS
- Dr Sandra Fournier AP-HP, Paris

# Groupe de relecteurs

- Pr Jean-Christophe Lucet Bichat, Paris
- Pr Patrick Pléziat Besançon
- Pr Marie-Hélène Nicolas-Chanoine Beaujon, Paris
- Pr Roland Leclerc Caen
- Pr Eric Caumes Paris
- Pr Stephan Harbarth Genève

# Caractéristiques des patients

- Les recommandations concernent
  - tous les **patients transférés** ou **rapatriés** d'un établissement de santé étranger
  - **quel que soit le mode d'admission** dans l'établissement de santé en France
  - que ce soit pour un séjour ou des séances répétées (hors consultation)
- Les patients de consultation ont été exclus pour des raisons pratiques de faisabilité du cadre de ces **recommandations bien qu'ils puissent aussi être** porteurs de bactéries multi-résistantes

# Caractéristiques des patients

- Ces recommandations sont élargies aux **patients (présentation du 21 sept 2010)**
  - **ayant des antécédents d'hospitalisation récent (dans l'année) à l'étranger**
- Ces patients sont admis dans les établissements de santé français
  - sans rapatriement sanitaire au sens strict du terme
- Ces recommandations s'appliquent
  - à la **métropole**
  - aux **Département** et **Régions d'Outre Mer** (DOM-ROM)
  - et aux **Pays** et **Collectivités d'Outre Mer** (POM et COM)

# Caractéristiques des séjours à l'étranger

- Tous les patients
  - hospitalisés **au moins 24 heures**
  - dans un **service de soins** dans un établissement de santé à l'étranger
    - pas seulement les services de réanimation ou de chirurgie

# Les bactéries concernées prioritairement

- **bactéries commensales émergentes**, ayant déjà diffusés en France sur un mode sporadique ou épidémique limité, *en opposition à des bactéries dont la diffusion sur le territoire nationale est déjà installée.*
- **Prioritairement**
  - entérobactéries productrices de carbapénémases (pas les ESBL),
  - entérocoques résistants aux glycopeptides.

# En deuxième ligne

- Quand des **bactéries saprophytes** multi-résistantes aux antibiotiques sont isolées sur les milieux de culture utilisés
  - telles que ***P. aeruginosa*** et ***A. baumannii***
- Il conviendra de mettre en oeuvre les mesures de prise en charge et de prévention adaptées, **habituelles de l'établissement**

# Les pays concernés

- Pas de liste de pays pour lesquelles la résistance bactérienne aux antibiotiques est élevée :
  1. la constitution d'une liste nominative de pays devrait, en permanence, être remise à jour.
  2. La prévalence de la résistance bactérienne n'est pas connue dans de nombreux pays.
  3. L'ensemble des pays par zones de haute prévalence sont à considérer à risque.

# *Détection des souches d'entérocoques résistants à la vancomycine*

Pas trop de problème !

- Recommandations du CASFM
  - Milieux gélosés chromogènes commerciaux
  
- Recours au CNR Streptocoques (Caen)
  - Détermination du génotype

# *Entérobactéries productrices de carbapénèmases*

Beaucoup plus difficile !

- **Aucun milieu n'a fait preuve d'une excellente spécificité et sensibilité de détection**
- **En pratique, il est recommandé d'utiliser un milieu BLSE.**
  - Les carbapénèmases KPC et les métallo- $\beta$ -lactamases hydrolysent les C3G. Mauvaise sensibilité pour les OXA-48
  - Recherche de gènes de carbapénèmases directement dans les prélèvements et matériels biologiques pas été évaluées de façon extensive
  - Après sélection de ces souches suspectes, recours aux centres spécialisés (INSERM) et/ou aux CNR (Paris, Besançon)

# Recommandations

**A l'admission** du patient transféré de l'étranger par rapatriement sanitaire ou par une compagnie d'assurance directement ou indirectement d'une structure de soins localisée dans un pays autre que la France

**En cas de positivité** du dépistage

# A l'arrivée du patient rapatrié ou ayant des ATCD d'hospitalisation à l'étranger

1. Notifier dans le système d'information hospitalier
2. Transmettre l'information a été transmise à l'EOH
3. Mise en place d'un signalement à l'EOH des entrants venant de l'étranger (dénominateur)
4. Réaliser un dépistage des EPC et ERG
5. Mettre en place les mesures de prévention complémentaires contact, réévaluées après le résultat microbiologique.
6. Il n'est pas recommandé de réaliser à l'admission un dépistage des patients contacts

# Une fois que le patient est détecté positif

- 1. Alerter l'E0H (numérateur)**
2. Identifier le mécanisme de résistance
3. Mettre en oeuvre les recommandations nationales développées pour les ERG relatives au maintien des PCC, de la signalisation, du dépistage éventuel des contacts, du suivi du portage
- 4. Réaliser un signalement externe à la l'ARS et au CCLIN de tous cas**

# Conclusions

- Un boulot collectif + + +
- Des recommandations indispensables
- Certainement très insuffisantes pour endiguer le flux des transferts
  - Voyageurs sains
  - Animaux
  - Produits alimentaires
- Ne pas baisser les bras

# Des recommandations permettant 3 actions

## 1. De décrire le flux

- Son intensité
- Ses facteurs de risque

## 2. De décrire le devenir des patients

- **Survenue d'infections**
- Dissémination secondaire
- Chiffrer les conséquences et le bénéfice des recos
  - Économiques
  - Médicaux (consommation antibiotiques)

## 3. D'imaginer de « faire mieux »

- En terme de dépistage (puces ?, meilleure phénotypie ,)
- En terme de prise en charge
  - Place exacte des PCC
  - Décontamination ?

# Au total,

- Un formidable challenge
- Un premier temps indispensable
- Certainement pas suffisant
- De nature à stimuler la recherche et **l'innovation**
- Bienvenues en ces temps de « pauvreté antibiotique »