

Étude épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion de 2010 à 2015

Anne-Marie Holman

▶ **To cite this version:**

Anne-Marie Holman. Étude épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion de 2010 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01452602

HAL Id: dumas-01452602

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452602

Submitted on 2 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. SCIENCES MEDICALES

Année 2016 thèse n° 80

Thèse pour l'obtention

Du DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juin 2016 par

Anne-Marie Holman

née le 22 novembre 1986 à Vannes

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASE A LA REUNION DE 2010 A 2015

Directeur de thèse

Docteur Nicolas Allou

Rapporteur de thèse

Docteur Bernard-Alex Gaüzère

Jury

Professeur Xavier Combes	**président**
Professeur Didier Gruson	jury
Docteur Bénédicte Roquebert	jury
Docteur Jérôme Allyn	jury
Docteur Olivier Belmonte	jury
Docteur Nicolas Allou	jury

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement Docteur Nicolas Allou, mon directeur de thèse, pour son investissement, sa patience, son efficacité et sa gentillesse, et à lui attester, en plus de ma gratitude, toute mon amitié.

J'aimerais également remercier Docteur Jérôme Allyn pour son aide précieuse durant tout ce travail et d'avoir accepté d'être membre du jury de thèse.

Je remercie Docteur Bernard-Alex Gaüzère, mon rapporteur de thèse, d'avoir relu et corrigé ma thèse avec autant de rigueur que de rapidité, et de m'avoir prêté main forte pour les à-côtés administratifs relatifs à celle-ci.

Je remercie Professeur Xavier Combes de m'avoir aiguillée sur mon sujet de thèse et d'accepter aujourd'hui d'être le président de jury. Je le remercie en tant que chef de service des urgences et du SAMU de Saint-Denis de la confiance qu'il me témoigne en m'offrant un poste d'assistante dans son service.

Je remercie Professeur Didier Gruson et Docteur Bénédicte Roquebert de l'intérêt qu'ils portent à ma thèse et d'avoir accepté d'être membres du jury.

Je remercie Docteur Olivier Belmonte pour sa disponibilité et son aide, ainsi que pour le travail et les recherches que ma thèse lui a demandés. Je le remercie également d'avoir accepté d'être membre du jury.

Je voudrais exprimer toute ma reconnaissance au Docteur Nathalie Lugagne pour son engagement dans ce travail et son aide primordiale lors de mon recueil de données.

Je remercie bien évidemment mes parents pour leur soutien et leur confiance durant ces longues années d'étude.

Je remercie mes sœurs pour leurs bons conseils et mes amis pour leurs mauvais, que j'ai mis un point d'honneur à suivre avec une égale persévérance.

Je remercie toute ma famille, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à ma grande amie Sarah Francis, qui m'a sauvée à de multiples reprises de catastrophes informatiques durant l'élaboration de ma thèse et qui en a supporté les conséquences fâcheuses sur mon humeur avec beaucoup d'humour.

Merci à tous.

TABLE DES MATIERES

LEXIQUES DES ABREVIATIONS 6

INTRODUCTION 7

PREREQUIS 9

A. HISTORIQUE DES RESISTANCES : DES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ELARGI AUX CARBAPENEMASES. 9
B. CARBAPENEMASES 10
C. EMERGENCE MONDIALE 18
D. LES STRATEGIES DE SURVEILLANCE ET ENDIGUEMENT DE L'EMERGENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASE 24
E. LA SITUATION GEOPOLITIQUE DE LA REUNION 25

MATERIEL ET METHODE 27

A. TYPE D'ETUDE 27
B. POPULATION DE L'ETUDE 29
C. RECUEIL DES DONNEES 29
D. PROCEDURES ET TECHNIQUES DE MICROBIOLOGIE 29
E. ANALYSES STATISTIQUES 30
F. ASPECT ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE 30

RESULTATS 31

A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS : 31
B. CARACTERISTIQUES DES SOUCHES : 38

DISCUSSION 43

CONCLUSION 47

ANNEXES 48

BIBLIOGRAPHIE 57

INDEX TABLEAUX ET GRAPHIQUES

TABLEAU 1.

Phenotypes de resistance (sensible, intermediaire, resistante) aux beta-lactamines chez les enterobacteries, lies a l'expression des differents carbapenemases (kpc, imi, vim, ndm, oxa 48) 14

TABLEAU 2

Variabilite des concentrations minimales inhibitrices (mg/l) aux carbapenemes des souches cliniques d'enterobacteries exprimant une carbapenemase. 16

FIGURE 1

Distribution geographique des enterobacteries productrices de carbapenemase kpc (8) 19

FIGURE 2

Distribution geographique des epc productrices de carbapenemase ndm dans le monde (8) 21

FIGURE 3

Distribution geographique des enterobacteries productrices de carbapenemase oxa-48 dans le monde (8) 23

TABLEAU 3

Nombre de lits par service. Donnees de l'agence regionale de sante de l'ocean indien au 31/12/2014 28

TABLEAU 4

Caracteristiques de la population etudiee 33

FIGURE 4

Repartition des pays d'origine pour les patients en cas en lien avec l'etranger 34

FIGURE 5

Nombre de cas en lien avec etranger et nombre de cas sans lien avec l'etranger parmi les cas d'enterobacteries productrices de carbapenemase a la reunion entre 2010 et 2015. 35

TABLEAU 5

Etude des comorbidites des patients porteurs d'enterobacteries productrices de carbapenemase 36

TABLEAU 6

Traitements antibiotiques prealablement administres aux patients porteurs d'enterobacteries productrices de carbapenemase a la reunion entre 2010 et 2015 37

TABLEAU 7

Caracteristiques des cas d'enterobacteries productrices de carbapenemase a la reunion entre 2010 et 2015. 39

TABLEAU 8

Caracteristiques des souches d'enterobacteries productrices de carbapenemase a la reunion entre 2010 et 2015. 40

FIGURE 6

Repartition des enterobacteries productrices de carbapenemase en fonction de leur typage genetique a la reunion entre 2010 et 2015. 41

TABLEAU 9

Consommation d'antibiotiques au chu felix guyon de 2012 a 2015, en nombre d'unites commandees 49

FIGURE 7

Consommation d'antibiotique au chu nord de 2012 a 2015 en unites 50

TABLEAU 10

Nombre de patients porteurs de bacteries multi-resistantes lors des evacuations sanitaires a la reunion entre 2010 et 2015 51

FIGURE 8

Incidence en pourcentage des bacteries multi-resistantes lors des evacuations sanitaires vers la reunion de 2010 a 2015 54

FIGURE 9

Incidence en pourcentage des souches porteuses de beta-lactamase a spectre etendu lors des evacuations sanitaires vers la reunion de 2010 a 2015 55

TABLEAU 11

Nombre d'analyses bacteriologiques de prelevements rectaux au chu felix guyon de la reunion de 2010 a 2015. 56

LEXIQUES DES ABREVIATIONS

ARS	agence régionale de santé
BGN	bacille Gram négatif
BHR	bactérie hautement résistante
BHRe	bactérie hautement résistante émergente
BLSE	bêta-lactamase à spectre élargi
BMR	bactérie multirésistante
C3G	céphalosporine de 3ème génération
CCLIN	comité de lutte contre les infections nosocomiales
CHM	centre hospitalier de Mamoudzou
CHU	centre hospitalier universitaire
CMI	concentration minimale inhibitrice
CNR	centre national de référence
CTNI	comité technique national des infections nosocomiales
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
EHPAD	établissement hébergement pour personne âgée dépendante
EPC	entérobactérie productrice de carbapénèmase
FéLIN	fédération de lutte contre les infections nosocomiales
InVS	institut national de veille sanitaire
MBL	metallo-bêta-lactamase
OMS	organisation mondiale de la santé
ONERBA	obeservatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
PCR	polymerase chain reaction
PLP	protéïnes liants les pénicillines
SARM	*Staphylococus aureus* résistant à la méticilline
SF2H	société française d'hygiène hospitalière
SHA	solution hydro-alcoolique
SLD	soins de longue durée
SSR	soins de suite et réadaptation

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pneumopathies infectieuses représentaient la quatrième cause de mortalité en 2012, après les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les broncho-pneumopathies obstructives. Leur mortalité a régressé, en grande partie grâce à la découverte des antibiotiques.

Cependant, les bactéries ont su s'adapter et ont développé des mécanismes de résistance envers les antibiotiques. Lorsque ceux-ci conféraient un avantage sélectif sur les autres bactéries, ils étaient transmis, donnant ainsi naissance à de grandes épidémies mondiales de résistance aux antibiotiques. Chaque introduction d'un nouvel antibiotique est systématiquement suivie de l'émergence de souches résistantes à cet antibiotique. Aussi a-t-on vu se succéder différentes épidémies : dès 1940 avec la production d'une pénicillinase chez un *Bacterium coli(1)*, puis en 1944 avec la première souche de *Staphylocoque aureus* résistante à la pénicilline G, les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM), les pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) et plus récemment les bactéries multi-résistantes (BMR), regroupant les bactéries sécrétant une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) qui hydrolysent les carbapénèmes.

Les carbapénèmes sont les bêta-lactamines dont le spectre d'activité est le plus large, notamment vis-à-vis des entérobactéries. Un des deux mécanismes de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression d'une bêta-lactamase qui est une enzyme à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes : la carbapénèmase. Ce mécanisme de résistance est très important d'un point de vue clinique car il confère dans la grande majorité des cas à la bactérie une résistance à toutes les bêta-lactamines (2). De plus, il est stable, et est souvent associé à d'autres mécanismes de résistances à d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, quinolones…) en raison de la localisation plasmidique des gènes de résistance (2). Le premier épisode qui correspond à un ou plusieurs patients infectés ou colonisés impliquant une EPC en France a été signalé en 2004 à l'Institut national de Veille Sanitaire chez un patient venant de Grèce (3). Depuis, il y a une forte augmentation en France (4) et dans le monde du nombre d'épisodes impliquant un EPC. Un des principaux facteurs expliquant l'augmentation alarmante des épisodes impliquant des EPC est la pression de sélection exercée par les antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes (5, 6). L'autre facteur favorisant la dissémination des épisodes impliquant un EPC dans le monde est l'augmentation du nombre de voyageurs (7, 8). Le danger des EPC est qu'ils sont résistants à tous les antibiotiques les plus efficaces (9) et que le fait d'être

simplement colonisé à EPC (sans infection) est un facteur de risque indépendant de mortalité (10). Comme l'a déclaré le Dr Keiji FUkuda, sous-directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire, «à moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer».

En cas de survenue d'un épisode à EPC, le patients porteur de l'EPC et les sujets contacts doivent être l'objet de mesures d'isolement (8) afin d'éviter des épidémies catastrophiques étant donné la quasi impossibilité à traiter les patients infectés. C'est en 2010 que le premier cas d'EPC a été déclaré à La Réunion. La Réunion est idéalement placée pour recevoir des patients nécessitant une évacuation sanitaire des autres iles (Madagascar, Maurice, Comores, Seychelles), en raison de sa proximité et du haut niveau d'équipement des infrastructures médicales (coronarographie, tous types de chirurgies, assistance circulatoire).

Le but de cette étude est de faire le point épidémiologique sur l'émergence des EPC à La Réunion et de décrire la prise en charge des épisodes à EPC afin d'en éviter ou d'en retarder la dissémination

PREREQUIS

A. Historique des résistances : des bêta-lactamases à spectre élargi aux carbapénèmases.

Les β-lactamines sont un groupe d'antibiotiques comprenant les pénams (pénicillines, carbapenems et clavams), les céphems (céphalosporines de 1ère, de 2ème, de 3ème et de 4ème générations) et les monobactams (azactams). Les cibles des β-lactamines sont les protéines liants les pénicillines (PLP). Ces protéines sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane qui est une protéine formant la paroi bactérienne, laquelle maintient la forme des cellules et assure une protection mécanique contre la pression osmotique. La fixation des β-lactamines sur les PLP entraîne l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane par inhibition compétitive avec le dipeptide d'alanine qui entre dans la composition du peptidoglycane. Les PLP sont insérées dans la membrane cytoplasmique et leur site enzymatique se situe dans l'espace périplasmatique.

Les bactéries possèdent plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques : imperméabilité membranaire envers l'antibiotique; inactivation enzymatique de l'antibiotique, expulsion de l'antibiotique par un mécanisme dit d'efflux ; modification de la cible afin qu'elle ne soit pas reconnue par l'antibiotique. Il existe des résistances naturelles de certaines bactéries à certaines classes d'antibiotiques, on parle alors de phénotype sauvage. Il existe des résistances acquises à certaines classes d'antibiotiques, qui résultent de modifications génétiques telles que des mutations de gènes endogènes ou de l'acquisition de gènes exogènes. Ces résistances acquises ont un caractère évolutif et leur émergence est due à la pression de sélection antibiotique, c'est-à-dire à l'utilisation répétée d'un antibiotique en médecine humaine, vétérinaire ou dans l'industrie agro-alimentaire.

Les gènes codant les résistances peuvent être situés sur les chromosomes ; la transmission de cette résistance est alors dite « verticale» (elle se transmet aux bactéries issues de la réplication de cette souche modifiée) et stable. Les gènes codant peuvent également être situés sur des éléments génétiques mobiles comme les plasmides, les intégrons et les transposons ; la transmission est alors dite « horizontale » (c'est-à-dire non issue d'une réplication) et instable.

Les résistances peuvent être acquises à l'hôpital, elles sont dites nosocomiales, ou dans un environnement non médicalisé, elles sont alors dites communautaires. Les multi-résistances sont acquises à l'hôpital où l'on utilise les antibiotiques à large spectre, et elles diffusent ensuite en milieu communautaire.

Après la découverte de la Pénicilline G en 1928 par Flemming et sa mise en circulation en 1940, a été mise en évidence la première pénicillinase en 1940 sur une souche de *Staphylocoques aureus*. En 1953, Abraham et Newton découvrirent la céphalosporine C puis en 1961 fut produite l'ampicilline. C'est dans les années 1960, en Grèce, que fut décrite la première pénicillinase plasmidique, appelée TEM-1 (11), découverte sur une souche d'*Escherichia coli*. Les années 1980 ont vu se développer les céphalosporines de 3ème génération (C3G), les monobactams, les oxyimino-céphalosporines, les inhibiteurs de β-lactamases, mais en contrepartie, ont vu progresser les souches productrices de céphalosporinase hyerproduite ainsi que les souches productrices de BLSE.

Avant de faire le point sur les BLSE, il convient de présenter les différentes classes de β-lactamases. Il y a tout d'abord la classification d'Ambler, crée dans les années 1975, qui est une classification structurale basée sur la séquence peptidique du site enzymatique ; la classe A comprend les pénicillinases, inhibées par l'acide clavulanique, la classe B, les métallo-β-lactamases, inhibées par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), la classe C, les céphalosporinases, non inhibées par l'acide clavulanique, et enfin la classe D, les oxacillinases, de sensibilité variable à l'acide clavulanique. Les BLSE constituent un groupe hétérogènes enzymes capables d'hydrolyser la plupart des pénicillines et des céphalosporines, appartenant à la classe A et au groupe fonctionnel 2be. Ainsi les traitements par carbapénèmes, céphamycines et les bêta-lactamines associées à des inhibiteurs enzymatiques restent habituellement actifs. Les trois types de BLSE prédominants sont TEM, SHV et CTX-M. Les BLSE sont décrites depuis une vingtaine d'années, d'abord lors d'épidémies d'infections nosocomiales de *K. pneumoniae* (12) dans des unités de soins intensifs mais l'inquiétude vient de sa diffusion à d'autres germes, notamment l' *E. coli*, en milieu communautaire (13, 14, 15).

L'émergence de la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes par la production de carbapénèmases est une étape supplémentaire vers la pan-résistance des entérobactéries aux antibiotiques.

B. Carbapénèmases

1. Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont à l'heure actuelle les β-lactamines ayant le spectre d'action le plus étendu. Ils sont actifs sur de très nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif (BGN), dont les entérobactéries et certains BGN non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumanii).* Ils agissent également sur les bactéries Gram positif, aérobies et anaérobies. Leur prescription est limitée à l'usage hospitalier et ils sont essentiellement utilisés lors d'infections nosocomiales.

Ils ont une activité bactéricide plus rapide que celle des autres β-lactamines, en raison de leur excellente pénétration transmembranaire au travers de la paroi externe des BGN. Mais leur grand intérêt thérapeutique provient surtout de leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β-lactamases naturelles ou acquises, y compris les céphalosporinases, qu'elles soient chromosomiques ou plasmidiques, et des BLSE.

Les carbapénèmes ont une activité temps-dépendante comme toutes les β-lactamines, mais également une activité concentration-dépendante, avec une augmentation des effets pour des concentrations allant de 5 à 10 fois leur concentration minimale inhibitrice (CMI), contrairement aux autres β-lactamines qui ont un effet plafond pour des concentrations au-delà de 4 à 5 fois la CMI (15). Les carbapénèmes possèdent également un effet post-antibiotique prolongé (huit à dix heures *in vivo* sur *P. aeruginosa*).

2. Mécanisme de résistance aux carbapénèmes

Il existe deux types de résistances aux carbapénèmes.

La première est une combinaison d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique ou d'une BLSE avec une diminution quantitative ou qualitative des porines au travers desquelles traversent les carbapénèmes. Ce mécanisme de résistance peut être retrouvé chez des bactéries ayant une céphalosporinase naturelle comme *Serratia spp., Morganella morganii, Citrobacter freundii,* mais également chez des bactéries ayant acquis une céphalosporinase plasmidique (DHA-1, cmY-2...) ou une BLSE (TEM, SHV, CTX-M...)(16), tels *Klebsiella pneumoniae, Proteux mirabilis, Escherichia coli, Salmonella spp*...

Le second mécanisme de résistance repose sur les carbapénèmases, c'est-à-dire sur des β-lactamases à fort pouvoir hydrolytique contre les carbapénèmes. Il est bien plus préoccupant, car il est stable et qu'il compromet l'efficacité de presque toutes les β-lactamines.

Ces carbapénèmases appartiennent aux quatre classes connues de β-lactamases : classes A, B, C et D d'Ambler (9).

Classe A

Elles ont la particularité d'hydrolyser une variété importante de β-lactamines, incluant les carbapénèmes, les céphalosporines, les pénicillines et l'aztréonam, et d'être inhibées par le clavulanate et le tazobactam, ce qui les place dans le sous-groupe fonctionnel 2f des β-lactamases. Leur mécanisme hydrolytique est dû à la présence d'une sérine à la place 70 de la β-lactamase.

Il y a tout d'abord le sous-groupe des enzymes codées chromosomiquement : SME, NMC et IMI. SME-1 a été la première à être détectée en Angleterre en 1982 sur deux

souches de *Serratia marcescens*.

Le second sous-groupe est celui des enzymes codées par les plasmides : KPC et GES. De tout le groupe de résistance fonctionnelle 2f, KPC est la plus à même de diffuser rapidement pour deux raisons ; tout d'abord parce qu'elle est codée par des plasmides très mobiles, et ensuite parce qu'elle est fréquemment retrouvée chez *Klebsiella pneumoniae*, bactérie connue pour accumuler et transmettre des résistances. Elle a été mise en évidence pour la première fois en 1996 en Caroline du Nord sur une souche de *K. pneumoniae* (17).

La famille des β-lactamases GES/IBC, décrite pour la première fois en 2000 (IBC-1 sur un *Enterobacter cloacae* en Grèce (18) et GES-1 sur une *K. pneumoniae* en Guyane française (19), est, elle, codée par des gènes localisés sur des intégrons de plasmides. Bien que rares, ces enzymes ont été identifiées partout dans le monde.

Classe B

Les enzymes de la classe B, aussi appelées Metallo-β-lactamases (MBLs) du fait de la présence d'un ion Zn+ sur leur site d'action, sont caractérisées par leur capacité à hydrolyser les carbapénèmes et bien souvent également les céphalosporines et les pénicillines, ainsi que par leur résistance aux inhibiteurs des β-lactamases.

Les premières MBLs détectées étaient des enzymes chromosomiques issues de germes pathogènes opportunistes tels que *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

Cependant, depuis une trentaine d'années, se développe l'émergence de résistances acquises et transmissibles de ces MBLs, due à des enzymes plasmidiques : NDM, VIM, IMP, GIM et SIM. Ces MBLs sont, souvent associées à des BLSE.

Les MBLs plasmidiques sont préoccupantes pour trois raisons (20) : premièrement, leur spectre d'action très large englobant la majorité des β-lactamines, deuxièmement, leur transmission est horizontale et troisièmement en raison de l'absence de molécule inhibitrice utilisable en pratique clinique. De plus, de nombreux gènes codant des MBLs sont présents dans l'environnement qui constitue donc un réservoir permanent.

Classe D

La classe D regroupe également des enzymes dont le mécanisme d'hydrolyse est dû à la présence d'une sérine sur son site d'action. On les appelle les OXA, pour « Oxacilline-Hydrolyzing ». C'est en 1993 que la première OXA β-lactamase avec une action carbapénèmase a été isolée dans une souche *d'Acinetobacter baumanii* multi-résistante prélevée chez un patient écossais en 1985 (21).

Les OXA seules ont une faible résistance pour les carbapénèmes, à l'exception d'OXA 48, identifiée pour la première fois sur une souche de *K. pneumoniae* (22) en Turquie, qui a une activité hydrolytique carbapénèmase intense. L'OXA 48 n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. Elle n'hydrolyse pas les céphalosporines de 3ème génération mais est souvent associée à des BLSEs, ce qui contribue à la multirésistance de ces souches (23, 24, 25). Le réservoir naturel de ce gène OXA-48 est *Shewanella sp*., ce qui suggère le transfert de ce gène de résistance en milieu aqueux (24).

Tableau 1.

Phénotypes de résistance (sensible, intermédiaire, résistante) aux bêta-lactamines chez les entérobactéries, liés à l'expression des différentes carbapénèmases (KPC, IMI, VIM, NDM, OXA 48)

	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S/I/R	I/R	R
IMI/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/R	I/S	I/R	S

AMX : Amoxicilline ; AMC : Amoxicilline Acide clavulanique ; PIP/TZB : Pipéracilline-tazobactam ; CTX : Céfotme, CAZ : Ceftazidime ; IMP : Imipénème ; ERT : Ertapénème, AZT : Aztréonam ; I : intermédiaire ; R : résistante, S : sensible

3. Détection des carbapénèmases

Les méthodes de diagnostic de la présence d'une carbapénèmase repose sur plusieurs tests que nous allons détailler.

3. a. Concentration minimale inhibitrice

La CMI des carbapénèmes est variable d'une espèce à une autre. A titre de comparaison, parmi les souches de *P. aeruginosa* porteurs de carbapénèmases (VIM, IMP, GIM, SIM, et SPM), la CMI de l'imipénème est comprise entre 8 mg/L et 128 mg/L, alors qu'une souche de *E. coli* porteur d'une telle enzyme a une CMI de l'imipénème inférieure à 0,5 mg/L (9). Ceci démontre qu'il existe chez *P. aeruginosa* d'autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes, tels qu'une imperméabilité intrinsèque ou un mécanisme d'efflux. C'est pourquoi ont été créées des abaques de référence par espèce (*European committee on antimicrobial suspectibility testing EUCAST 2016 (25) et Clinical and laboratory standards institute CLSI 2015 (26)*.

Doit donc être suspecte d'EPC toute souche ayant une sensibilité diminuée (intermédiaire/résistante) à au moins une carbapénème, c'est-à-dire ayant une CMI élevée pour l'un de ces antibiotiques.

De tous les carbapénèmes, l'ertapénème est celui qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème par test de diffusion en gélose est à considérer comme suspecte d'EPC. Cependant la détection des carbapénèmases peut être améliorée par l'utilisation d'au moins 2 carbapénèmes différents (ex : imipénème et ertapénème) (27).

Tableau 2

Variabilité des concentrations minimales inhibitrices (mg/L) aux carbapénèmes des souches cliniques d'Entérobactéries exprimant une carbapénèmase.

Entérobactéries	imipénème (mg/L)	méropénème (mg/L)	ertapénème (mg/L)
Entérobactéries KPC	0,5 à 64	1 à 64	0,5 à 64
Entérobactéries MBL	0,5 à 64	0,25 à 64	0,5 à 32
Entérobactérie OXA-48	1 à 4	0,5 à 64	4 à 64

3.b. Tests phénotypiques de détection des entérobactéries productrices de carbapénémase

Il existe plusieurs tests phénotypiques de détection des EPC du centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques (27).

Test de l'horloge

Ce test compare la souche suspecte à la souche sauvage. Il est peu coûteux mais doit être abandonné à cause de son manque de fiabilité vis-à-vis des EPC productrices de NDM (qui représentent la deuxième souche d'EPC en terme de prévalence en France métropolitaine après l'OXA-48 et avant les KPC).

Tests biochimiques de détection de la production de carbapénèmases.

1. MALDI-TOF

Il correspond à la recherche d'une modification du spectre d'un carbapénème sous l'effet d'une carbapénèmase par spectrométrie de flux. Cette technique n'a pas encore été évaluée en pratique courante.

2. CARBA-NP TEST

Le principe de ce test de détection rapide est la mise en évidence d'une acidification du milieu lors de l'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénèmase. Ce test a de multiples avantages, tout d'abord parce qu'il est peu coûteux mais également parce qu'il a d'excellentes sensibilité et spécificité (100%), qu'il détecte toutes les carbapénèmases et qu'il est très rapide (<2h sur souches isolées) (28, 29, 30).

3c. Les tests phénotypiques d'inhibition

Ces tests sont basés sur les propriétés inhibitrices de l'acide dipicolinique ou de l'EDTA vis-à-vis des MBLs, de de l'acide boronique vis-à-vis des carbapénèmases KPC, de la cloxacilline vis-à-vis des céphalosporinases ainsi que la témocilline pour les carbapénèmases OXA-48. Ce n'est pas une méthode rapide puisqu'elle nécessite un délai de 24-48h après obtention de l'antibiogramme.

3d. Les méthodes moléculaires

Ces méthodes se basent sur la technique PCR qui peut être complétée par un séquençage ADN à des fins épidémiologiques.

C. Emergence mondiale

Comme pour les BLSE il y a 20 ans, nous assistons à une véritable épidémie mondiale d'EPC. Elle fait suite de façon logique à cette épidémie de BLSE par un fait très simple ; ayant à traiter de plus en plus de BLSE, soit de façon documentée, soit en probabiliste, par des carbapénèmes, les bactéries ont acquis par pression de sélection antibiotique des résistances aux carbapénèmes qui leur confèrent un avantage sélectif sur les autres bactéries, lors d'une antibiothérapie large spectre. Les patients porteurs constituent alors un réservoir à EPC, et c'est ainsi qu'émerge leur diffusion.

Plusieurs facteurs concourent à favoriser cette transmission (8). Tout d'abord, le réservoir initial. En effet, les entérobactéries étant des germes digestifs, on comprend aisément que le réservoir humain idéal est une population à forte densité, vivant dans des conditions d'hygiène précaire et ayant un mésusage des antibiotiques. La deuxième condition est que le support génétique de la carbapénèmase soit facilement transmissible d'une bactérie à une autre (transmission horizontale). Ce qui est le cas des enzymes les plus représentées dans le monde (OXA-48, NDM, KPC), puisqu'elles sont codées par des éléments mobiles tels que les plasmides, les intégrons et les transposons (cf. supra). Et enfin, la dissémination mondiale est avantagée par le déplacement de la population réservoir (notamment nomadisme médical, tourisme, importante diaspora au travers du monde).

Nous présenterons ici les foyers épidémiques des principales carbapénèmases mondiales.

1. KPC

C'est la plus inquiétante des carbapénèmases de classe A, rappelons-le, de par sa grande résistance clinique aux carbapénèmes. A l'heure actuelle, 19 variants ont été identifiés mais la première mise en évidence aux Etats-Unis en 1996, KPC-2, reste la plus courante.

Les pays les plus touchés sont les USA, Israël, la Grèce et l'Italie. La figure 1 est une carte représentant la distribution géographique des EPC KPC dans le monde.

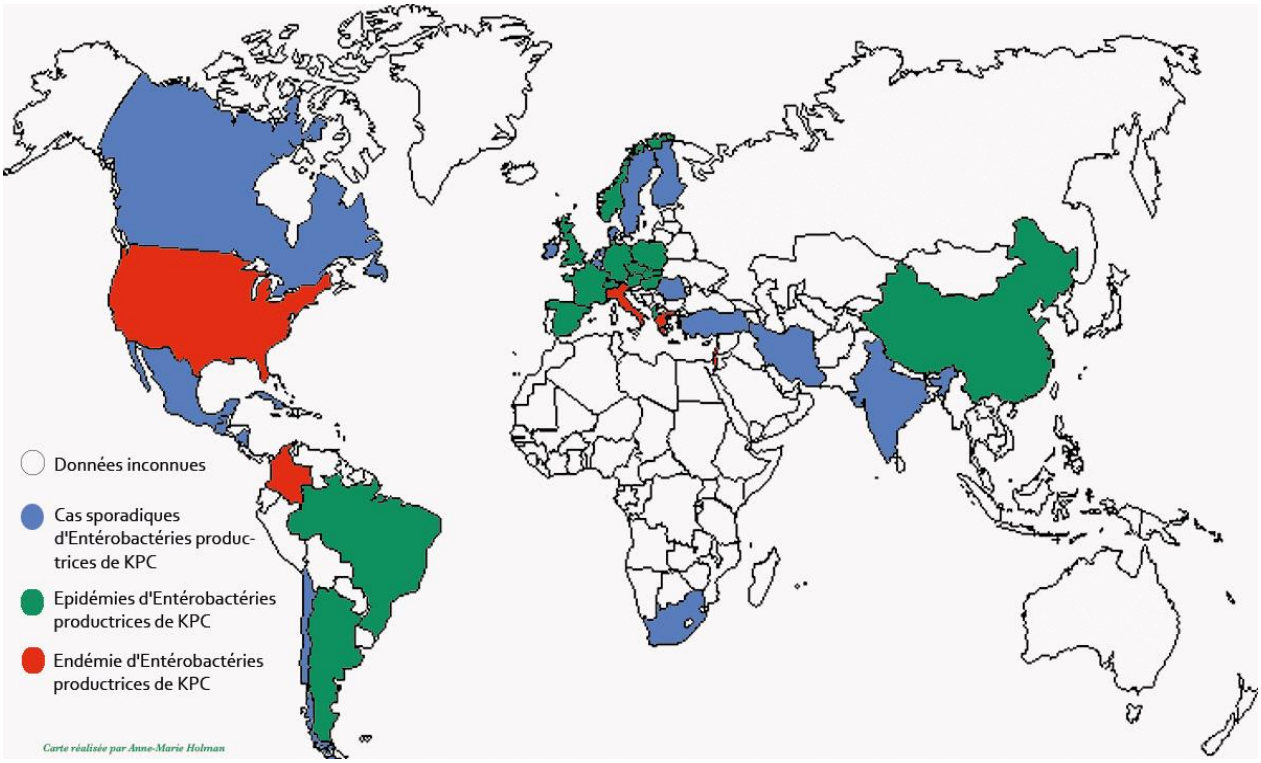


Figure 1. Distribution géographique des entérobactéries productrices de carbapénèmase KPC (8)

2. NDM

La NDM ayant le plus d'impact clinique est la NDM-1, identifiée la première fois en 2009 en Suède chez un patient de retour d'Inde. En effet, la partie du monde la plus affectée par cette enzyme est le sous-continent Indien avec un portage dans la population estimée de 5 à 15% (30)(31) et un réservoir environnemental, mis en évidence dans les échantillons d'eau de ville de New-Dehli (35). La figure 2 est une carte représentant la distribution géographique des EPC NDM dans le monde.

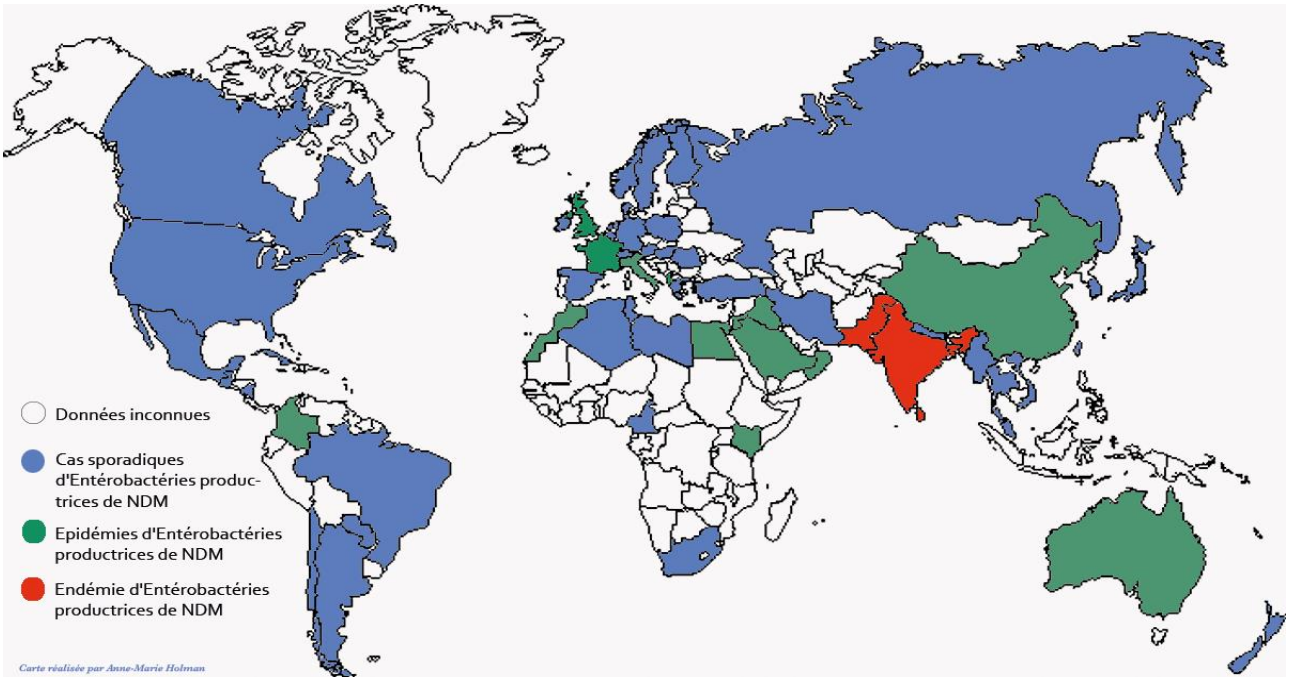


Figure 2. Distribution géographique des EPC productrices de carbapénèmase NDM dans le monde (8)

3. OXA-48

OXA-48 est, elle, essentiellement rencontrée en Afrique du Nord, en Turquie, au Moyen Orient qui constituent son grand réservoir mais également en Europe (32) Rappelons qu'elle a été portée au grand jour pour la première fois dans le monde en Turquie en 2003. La figure 3 est une carte représentant la distribution géographique des EPC OXA-48 dans le monde.

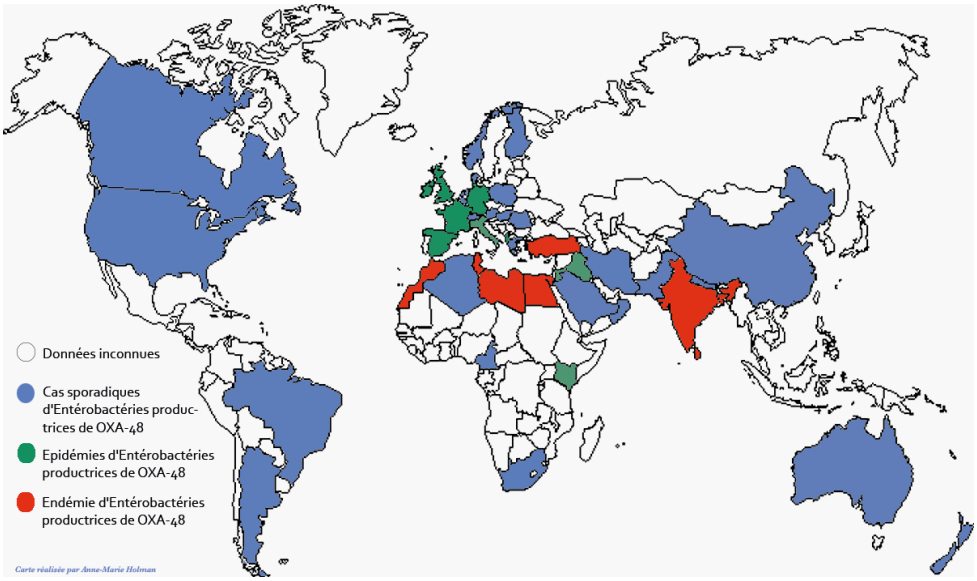


Figure 3. Distribution géographique des entérobactéries productrices de carbapénèmase OXA-48 dans le monde (8)

D. Les stratégies de surveillance et endiguement de l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmase.

En France, l'identification d'EPC à partir des prélèvements cliniques reste rare par rapport à d'autres pays Européens, comme le montre le rapport annuel de l'«*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net)*» 2011. Cependant, il existe des épidémies d'EPC, majoritairement de type colonisation digestive, préfigurant un réservoir de patients hospitalisés dans des filières de soins telles que les Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), les Soins de Longue Durée (SLD), ou les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées (EHPAD). Une enquête réalisée par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) en 2013 a montré que seul 50% d'un échantillon de 286 établissements hospitaliers avait mis en place un système de surveillance et de prévention des BHRe alors même qu'un tiers d'entre eux avait déjà été confronté à des cas voire des épidémies de BHR. Ces chiffres doivent être encore plus faibles à l'échelle de la France entière, ces centres hospitaliers étant volontaires pour faire cette étude et donc probablement déjà sensibilisés au problème. En outre, cette étude met en évidence la moindre propagation des BHRe lorsque les mesures de contrôles préconisées sont appliquées.

La surveillance en France des BHRe repose sur plusieurs dispositifs : tout d'abord un signalement externe des infections nosocomiales (articles L1413-14 et R.6111-12 du Code de la santé publique), l'expertise des CNR de résistance aux antibiotiques, de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) et de certains laboratoires de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Ce dispositif permet d'informer l'ARS et le CCLIN-Arlin qui aident à la gestion des BHRe. En dix ans, le nombre de signalements a considérablement augmenté : passant de 160 entre 2004 et 2011 à 753 de 2012 à 2014. Les cas doivent être signalés qu'il s'agisse des infections ou des colonisations. Par la suite, l'InVS collecte les données et les publie.

Pour maîtriser la diffusion des EPC, il faut cibler deux objectifs : diminuer la prescription des antibiotiques pour diminuer la pression de sélection et prévenir les transmissions croisées à partir des patients porteurs.

1. Diminuer la prescription d'antibiotiques

L'usage immodéré et la dissémination des antibiotiques en médecine humaine, vétérinaire et dans le domaine de l'agronomie depuis cinquante ans ont crée un stress auquel les bactéries se sont adaptées. Mais nous ne nous en rendons pas toujours vite compte parce que dans la majorité des cas, ces résistances sont tout d'abord acquises par les germes commensaux et non pathogènes qui sont ensuite transférées de manières horizontales vers des germes pathogènes. Il faut donc

mettre en place une politique d'épargne des antibiotiques à toutes les échelles, en commençant par les pathologies de ville et ce qu'a fait la France qui a vu sa consommation de ville d'antibiotiques significativement chuter entre 2000 et 2013. C'est le réseau RAISIN-ATB qui est chargé de récolter les données épidémiologiques de la consommation antibiotique.

2. Prévenir les transmissions croisées

En 1998, le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTNI) et la SF2H publies des recommandations « d'isolement septique » pour limiter la transmission d'un agent infectieux. Il existe deux niveaux de précaution : « standard » et « particulière » en fonction de l'agent infectieux, de la localisation, la gravité de l'infection, du réservoir, des modes de transmission et des résistances dans l'environnement. Ces mesures ont permis de diminuer de 38% la prévalence des patients infectés par SARM (5) par exemple. Depuis ces recommandations sur la prévention de la transmission croisée ont été réactualisées en 2009.

Il existe trois niveaux de prévention :

La précaution standard qui s'applique à tous les patients et qui est fondée essentiellement sur le lavage des mains par de la solution hydro-alcoolique (SHA) entre tous les patients.

Les précautions contact s'ajoutent aux précautions standards lorsqu'un patient est porteur de certains pathogènes, notamment les BMR, les SARM et les BLSE. Il faut alors signaler le portage et le mettre dans une chambre seule.

Et enfin les mesures maximales « *search and isolate* » dont le but est d'empêcher la circulation des BHR. Les objectifs sont alors de dépister tous les cas contacts, de regrouper les cas dans des secteurs dédiés et de mettre en place un personnel spécifiquement dédié.

E. La situation géopolitique de la Réunion

La Réunion est située au cœur d'une région composée de pays ayant des conditions socio-économiques très hétérogènes. La région océan Indien est peuplée d'environ 27 millions d'habitants : Maurice 1,3 millions, Madagascar 23,8 millions, Seychelles 92 000, Comores 720 000, Mayotte 212 000, La Réunion 843 000. Il y existe de fortes disparités en termes de PIB. Si la France se trouve en 20ème position mondiale avec un PIB par habitant de 44 099 $, les Seychelles sont en 49ème position avec un PIB par habitant de 14 918 $, Maurice est en 68ème position avec un PIB par habitant de 9 165 $, l'Union des Comores est en 160ème position avec un PIB par habitant de 928 $ et Madagascar est en 178ème position avec un PIB par habitant de 463 $ (données du Fond Monétaire International 2013). On comprend bien que de telles disparités engendrent des flux migratoires, pour le travail, l'éducation et bien évidemment la santé.

En ce qui concerne la coopération sanitaire, la France apporte à Madagascar et aux Comores des aides financières et des compétences médicales pour le développement des systèmes de soins.

Elle reçoit en outre des évacuations sanitaires, dans les domaines inexistants notamment en oncologie, chirurgie cardiaque, neurochirurgie, orthopédie et chirurgie pédiatrique. Avec l'île Maurice qui a une offre de soins diversifiée, elle a des conventions pour la prise en charge de certaines pathologies de pointe (hémorragies cérébrales, cardiopathies congénitales, oncologie pédiatrique, et laboratoire de biologie moléculaire). La prise en charge de ces évacuations sanitaires concerne une très faible part de l'activité des hôpitaux réunionnais (0,5%).

MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude, rétrospective, observationnelle et multicentrique au cours d'une période s'étendant de du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015. Les centres concernés sont les quatre hôpitaux de la Réunion : CHU Felix Guyon (CHUFG) à Saint-Denis, le CHU Sud Réunion appelé Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR) à Saint-Pierre, Saint-Joseph, Saint-Louis et Cilaos, Centre Hospitalier Gabriel Martin (CHGM) à Saint-Paul et le Groupe Hospitalier Est Réunion (GHER) à Saint-Benoît. Ils regroupent 1 113 lits de médecine, 337 lits de chirurgie, et 240 lits de gynécologie-obstétrique (données de la Direction de l'administration centrale des ministères sanitaires et sociaux DREES).

Tableau 3

Nombre de lits par service. Données de l'agence régionale de santé de l'Océan Indien au 31/12/2014

		CHUFG	GHSR	CSC	Clinique Orchidées	CHGM	GHER
chirurgie cardiaque	(n=15)	15	0	0	0	0	0
cardiologie	(n=65)	30	0	35	0	0	0
neurochirurgie	(n=18)	0	18	0	0	0	0
réanimation (hors néonatologie et grands brûlés)	(n=169)	81	47	20	5	8	8
grands brûlés (dont réanimation)	(n=7)	7	0	0	0	0	0
cancérologie	(n=104)	29	25	44	6	0	0

CHUFG : CHU Félix Guyon, GHSR : Groupe hospitalier sud Réunion, CSC : Clinique sainte-Clothilde, CHGM : centre hospitalier Gabriel Martin, GHER : Groupe hospitalier est Réunion

B. Population de l'étude

Ont été évalués tous les patients, quel que soit leur âge, qui ont présenté une colonisation ou une infection à EPC. Ces données sont colligées par les CCLIN de chaque centre hospitalier qui récupèrent les données, lancent l'alerte et mettent en place ou aident à mettre en place les mesures de protection à prendre dans les services. Ces données sont réunies au niveau de la fédération de lutte contre les infections nosocomiales (FéLIN) de La Réunion.

C. Recueil des données

Les caractéristiques du patient colligées ont été le sexe, la présence de comorbidités telles que cardiopathie, diabète, insuffisance rénale chronique terminale dialysée, BPCO, alcoolisme et immunodépression (cancer solide, hémopathie, corticothérapie de plus de 3 mois, traitements immunosuppresseurs, transplantation d'organe, cirrhose Child C), le motif d'admission à l'hôpital et chirurgie durant le séjour.

Concernant l'infection, les données retenues étaient le germe, le typage EPC, l'antibiogramme (notamment statut de résistance vis-à-vis de la colimycine, de la tigécycline et de la fosfomycine avec les CMI respectives), s'il s'agissait d'un cas isolé ou une transmission croisée et du nombre de cas ont été liés à celui-ci.

L'analyse des de prélèvements rectaux précédents à la recherche d'une EPC et l'antibiothérapie antérieurs à la déclaration EPC nous a permis de savoir si le cas était nosocomial ou communautaire.

Nous avons considéré que le cas était en lien avec l'étranger si le patient était rapatrié de l'étranger ou s'il avait été hospitalisé à l'étranger au cours des six mois précédents.

D. Procédures et techniques de microbiologie

La recherche de résistance aux carbapénèmes est systématique sur tous les écouvillonnages rectaux.

Les laboratoires de bactériologie utilisent deux techniques d'ensemencement à partir des écouvillonnages.

La première technique s'effectue à partir des écouvillonnages en milieu gélosé. L'inoculum est d'abord préparé en le faisant incuber dans un milieu de cœur et de cerveau pendant 18h à 35°C. A J+1 le bouillon peut être repiqué sur des milieux de culture spécifiques ; on prélève alors 10 µL de bouillon par milieu de culture. Le repiquage s'effectue sur trois milieux différents. Le premier est un milieu de culture sélectif BGN, le milieu de DRIGELSKI, sur lequel on applique trois disques d'antibiotiques : cefotaxime, ceftazidime et ertapénème. Le deuxième milieu est le milieu BLSE de résistance aux C3G. Le troisième milieu est le milieu carbapénème, qui est lui-

même divisé en milieu CARB et milieu OXA.

La seconde technique est plus rapide puisqu'elle s'effectue à partir d'écouvillons en milieu liquide qui permettent un ensemencement direct du liquide sans phase d'incubation. La lecture s'effectue alors à J1 contrairement à la première technique où elle s'effectue à J2, mais la sensibilité est moindre, le bouillon intermédiaire permettant d'enrichir l'inoculum.

Depuis 2013, les laboratoires utilisent la technique MALDI-TOFF.

Il faut ensuite confirmer et identifier la résistance qui peut être soit par mécanisme enzymatique (carbapénèmase), soit par un autre mécanisme.

Lors que le mécanisme enzymatique est confirmé, le laboratoire se sert d'une technique de PCR permettant de mettre en évidence les typages EPC les plus fréquents : NDM, OXA, VIM, KPC et IMP1.

Puis les souches sont transférées au centre de référence (hôpital Kremlin-Bicêtre) pour le typage précis.

Les prélèvements rectaux de dépistage sont réalisés chez les patients revenant de l'étranger (délai de retour encore assez flou, estimé à 4 jours), ayant été hospitalisés dans l'année précédant à l'étranger, les cas contact de patients porteurs de BHR, les patients transférés de réanimation, les patients de réanimation du CHUFG et du service des grands brulés de façon hebdomadaire et les patients d'oncopédiatrie du CHUFG toutes les 2 semaines.

E. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés médiane [25ème-75ème percentiles] pour les variables continues, et en pourcentage pour les variables qualitatives.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 15.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA).

F. Aspect éthique et réglementaire

Cependant, une demande auprès du Comité Éthique de la Réunion a été faite et obtenue le et une déclaration du fichier à la CNIL.

RESULTATS

A. Caractéristiques des patients :

Trente-six patients ont été évalués dans l'étude entre 2010 et 2015, dont deux patients qui n'étaient pas dans des services hospitaliers (l'un à la Clinique des Orchidées et l'autre étant un patient de ville). Sur ces 36 patients, 43 EPC ont été isolées, 7 d'entre eux étaient colonisés avec 2 souches différentes.

Ces patients avaient un âge médian de 50 [41-59] ans et étaient de sexe masculin dans 74,2% des cas.

Il y avait parmi eux quatre enfants âgés de 4 ans, 4 ans, 15 ans et 17 ans. Ces 4 enfants étaient immunodéprimés. Trois de ces enfants étaient hospitalisés en service d'onco-pédiatrie pour des complications d'une hémopathie et 1 en service de pédiatrie pour rechute d'un syndrome néphrotique traitée par corticothérapie et immunosuppresseurs. Trois enfants habitaient à l'étranger (Maurice), et le quatrième avait été hospitalisé de multiples fois à Paris.

Trente-deux patients étaient des adultes, âgés de 23 à 75 ans.

Vingt (55,5%) patients avaient fait un séjour en réanimation ou en USC avant ou lors de la détection de l'EPC ; 5 (13,8%) dans un service de chirurgie ; 2 (5,5%) en onco-hématologie ; 2 (5,5%) dans le service des grands-brûlés ; et 3 (8,3%) dans un service d'onco-pédiatrie.

Vingt-six (72,2%) des patients étaient hospitalisés pour un motif médical et 9 (25%) l'étaient pour raison chirurgicale, 1 (2,8%) n'a pas été hospitalisé. Douze (33,3%) ont subi une intervention chirurgicale au cours de leur séjour.

Vingt-et-un (58,3%) étaient en lien avec l'étranger (rapatriement sanitaire, hospitalisation à l'étranger, lieu de vie). Parmi ceux-là, 10 (47,6%) étaient en lien avec l'île Maurice, 4 (19,0%) avec Madagascar, 2 (9,5%) avec Mayotte, qui est considérée dans la présente étude comme « étranger » à cause de sa situation sanitaire précaire et la forte prévalence de patients Comoriens immigrés hospitalisés au CHM (Centre Hospitalier de Mamoudzou), 2 cas (9,5%) en lien avec les Comores, 2 (9,5%) avec les Seychelles, 4 (19,0%) avec l'Inde et 1 (4,7%) avec le Mozambique, dont un patient qui a fréquenté les hôpitaux de Mayotte, des Comores, du Mozambique et des Seychelles et un qui avait fréquenté ceux de Maurice et de l'Inde. La figure 4 représente la répartition des cas en lien avec l'étranger en fonction des pays visités.

Le tableau 4 représente les caractéristiques de la population porteuse d'EPC à La Réunion.

Alors que le nombre d'EPC en lien avec l'étranger était nul en 2010, il était de 66,7% (2/3)

au 31 décembre 2011, de 71,4% (5/7) au 31 décembre 2012, de 61,5% (8/13) au 31 décembre 2013, 61,1% (11/18) au 31 décembre 2014 et 58,3% (21/36) au 31 décembre 2015. La figure 5 représente les cas des patients porteurs d'EPC en lien avec l'étranger et sans lien avec l'étranger en fonction des années.

Concernant les comorbidités, nous avons retrouvé : 3 (8,6%) corticothérapie au long court ou par immunosuppresseurs, 6 (16,6%) alcooliques chroniques, 1 (2,8%) cirrhose (d'origine alcoolique probablement), 3 (8,6%) insuffisances rénales chroniques terminales dialysées, 5 (13,9%) BPCO ou insuffisances respiratoires chroniques, 5 (13,9%) diabètes, 9 (25%) cancers solides ou hémopathies, 9 (25%) obésités, et 8 (22.2%) insuffisances cardiaques. Le tableau 5 représente les comorbidités des patients porteurs d'EPC.

Les patients ayant reçu des antibiotiques préalablement à la découverte de l'EPC (traitement de plus de 2 jours au cours des 30 derniers jours) représentent 63,9% des cas (23/36). Nous connaissons les molécules utilisées chez 30 de ces 36 patients : 16,7% (6/36) pénicillines A, 27,8% (10/36) uréidopénicillines ou carboxyénicillines, 27,8% (10/36) inhibiteurs de béta-lactamase (acide clavulanique et tazobactam), 19,4% (7/36) céphalosporines de 3ème génération (C3G), 25% (9/36) carbapénèmes, 11,1% (4/36) quinolones, 30,5% (11/36) aminosides, 5,5% (2/36) colimycine, 11,1% (4/36) macrolides, 3% (1/36) oxalidinone et 22,2% (8/36) d'autres antibiotiques (rifampicine, oxacilline, sulfamethoxazole-triméthoprime et anti-fongiques).

Tableau 4

Caractéristiques de la population étudiée

Sexe	
_ hommes	**26***
_ femmes	**9***
Âge	
_enfants	**4**
_adultes	**32**
Services	
_ réanimation et USC	**20**
_ grands brûlés	**2**
_ chirurgie	**5**
_ onco-hématologie	**2**
_ onco-hématologie pédiatrique	**3**
Motif d'admission	
_ médical	**26****
_chirurgical et traumatique	**9**
Intervention chirurgicale	**12**
Lien avec l'étranger***	**21**
_ Ile Maurice	**10**
_Madagascar	**4**
_Mayotte******	**2**
_Comores	**2**
_Seychelles	**2**
_Inde	**4**
_Autre : Mozambique	**1**

*et un patient dont nous n'avons pas l'identité ; **22 adultes et 4 enfants ; ***2 patients sont en liens avec plusieurs pays ; ****département français,

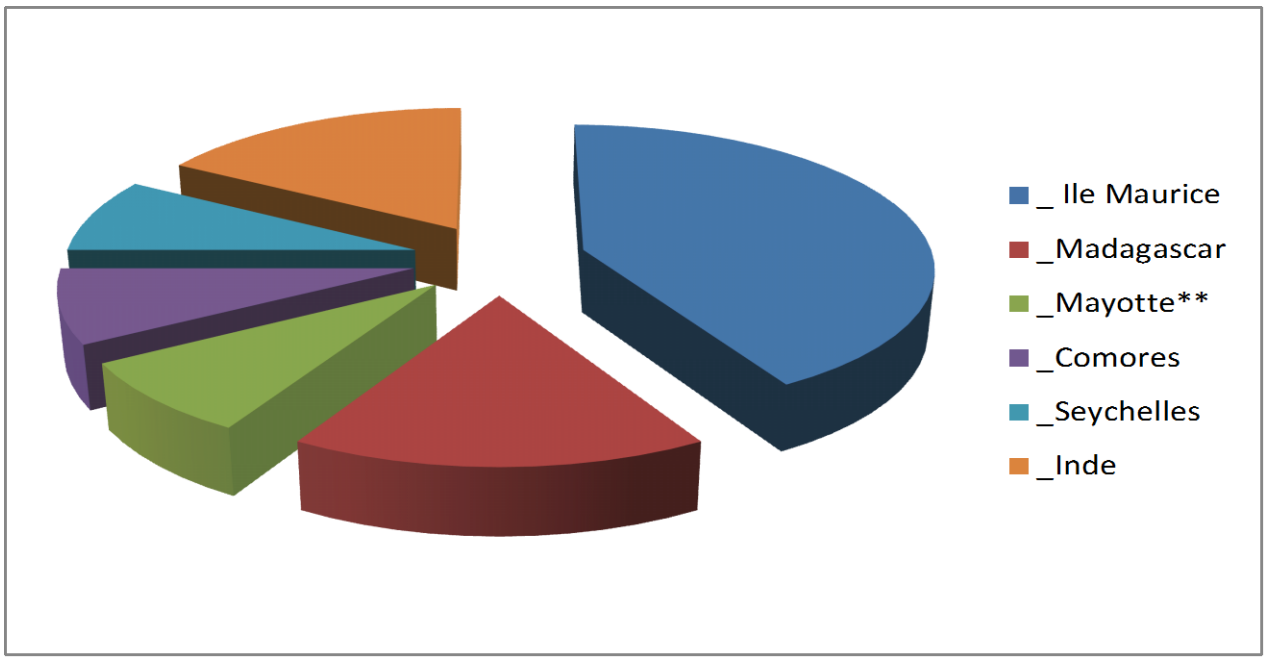


Figure 4

Répartition des pays d'origine pour les patients en cas en lien avec l'étranger

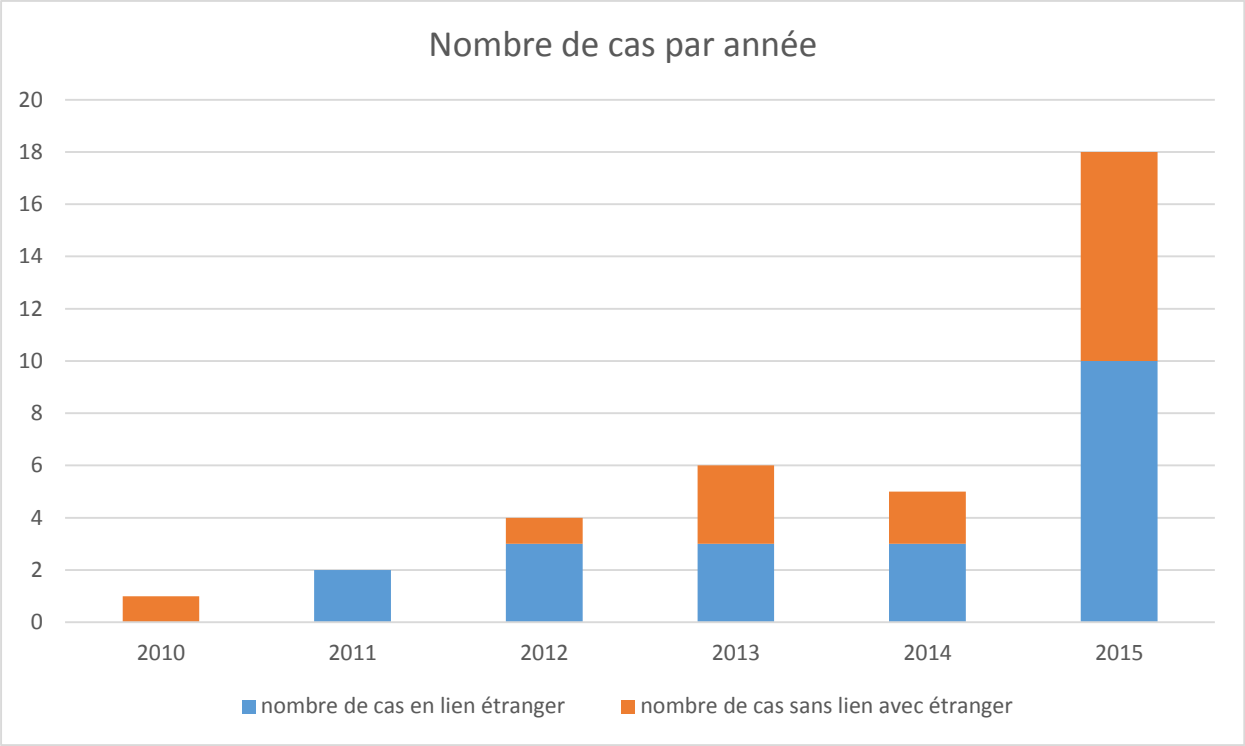


Figure 5

Nombre de cas en lien avec étranger et nombre de cas sans lien avec l'étranger parmi les cas d'entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion entre 2010 et 2015.

Tableau 5

Etude des comorbidités des patients porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénèmase

Facteur de risque	Nombre patients	Fréquence
Corticothérapie long court ou immunosuppresseurs	3	9,0%
Alcoolisme	6	18,0%
Néphrodialyse	3	9,0%
BPCO/insuffisance respiratoire	5	15,1%
Diabète	5	15,1%
Cirrhose	1	3,0%
Cancer solide ou hémopathie	9	27,3%
Insuffisance cardiaque	9	27,3%
Transplantation	0	0,0%
VIH	0	0,0%
Obésité	8	24,2%

Tableau 6

Traitements antibiotiques préalablement administrés aux patients porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion entre 2010 et 2015

	Nombres de patients	Fréquence
Bêta-lactamines		
_ Pénicillines A	6	16,7%
_ Ureidopénicilline et carboxypénicilline	10	27,8%
_ Inhibiteurs de béta-lactamase*	10	27,8%
_ Céphalosporines 3ème génération	7	19,4%
_ Carbapénèmes	9	25%
_ Monobactams	0	0,0%
Quinolones	4	11,1%
Aminosides	11	30,5%
Colimycine	2	5,5%
Macrolides	4	11,1%
5-nitro-imidazolés	2	5,5%
Glycopeptides	3	8,3%
Oxazolidinone	1	2,8%
Autres**	8	22,2%

* acide clavulanique et tazobactam

** dont rifampicine, sulfamethoxazole-triméthoprime, oxacilline et anti-fongiques

B. Caractéristiques des souches :

Quarante-trois souches EPC ont été isolées de prélèvements bactériologiques réalisés chez ces patients, 7 d'entre eux étaient colonisés avec 2 souches différentes.

Les principales souches isolées étaient des *K. pneumoniae* chez 17 patients (34,9%), des *E. coli* chez 15 patients (34,9%) et des *Citrobacter freundii*, chez 4 patients (9,3%).

Trente-cinq (81,4%) souches étaient des souches NDM-1, 2 (4,6%) étaient des souches OXA-48, 2 (4,6%) étaient des souches IMI-2 (toutes deux étaient en lien avec Mayotte) et 4 (11,1%) étaient des souches de typages moins fréquents : 1 (2,3%) OXA-242 en lien avec l'île Maurice, 1 (2,3%) NDM-6 en lien avec l'Inde, 1 (2,3%) NDM-4 en lien avec Madagascar, et 1 (2,3%) NDM-5 en lien avec l'île Maurice. Il n'y avait pas de germe KPC.

Sept (19,4%) patients étaient porteurs de deux EPC. Six de ces épisodes n'impliquaient qu'un seul mécanisme de résistance pour les 2 germes (NDM-1) et un impliquait deux mécanismes de résistance différents (NDM-1 et OXA-48).

Trente-six (83,7%) souches proviennent d'un site digestif (35 sur prélèvements rectaux et 1 sur drain abdominal), 9 (20,9%) d'un site urinaire et 5 (13,9%) d'un autre site (3 hémocultures, 2 lavages broncho-alvéolaires et 1 voie veineuse centrale). Six souches ont été identifiées dans plusieurs sites à la fois.

La majorité des cas EPC résultaient des colonisations (88,9%) et 4 cas étaient des infections (11,1%).

Trois de ces infections étaient des bactériémies, dont une bactériémie à point de départ cutané) et 1 était une infection urinaire.

Il y a eu 5 transmissions croisées parmi ces cas, que l'on peut regrouper en 4 épisodes : 3 épisodes comprenant chacun deux cas et un épisode comprenant 3 cas. Tous ces épisodes ont eu lieu en réanimation polyvalente du CHU Félix Guyon.

Tableau 7

Caractéristiques des cas d'entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion entre 2010 et 2015.

Hôpital	
_CHUFG	24*
_GHSR	8
_CHGM	1*
_GHER	0
_Autres	2
Germes	
_*K.pneumoniae*	17
_*E.coli*	15
_autres	11
Typage EPC	
_NDM-1	35
_OXA-48	2
_KPC	0
_IMI-1	2
_autres	4
Site	
_Digestif	36
_Urinaire	9
_Autre	5
Infections	4
Colonisations	32
Années	
_2010	1
_2011	2
_2012	3
_2013	6
_2014	5
_2015	18
Infections croisées	5

*1 patient ayant été hospitalisé au CHU Nord et au CHGM

CHUFG : CHU Félix Guyon ; GHSR : groupe hospitalier sud Réunion ; GHER : groupe hospitalier est Réunion ; CHGM : centre hospitalier Gabriel Martin

Tableau 8

Caractéristiques des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion entre 2010 et 2015.

Souche	Nombre de cas
K. pneumoniae	17
E. coli	15
E. cloacae	4
C. freundii	2
M. morganii	2
E. aerogenes	1
S. enteridis	1
P. mirabilis	1

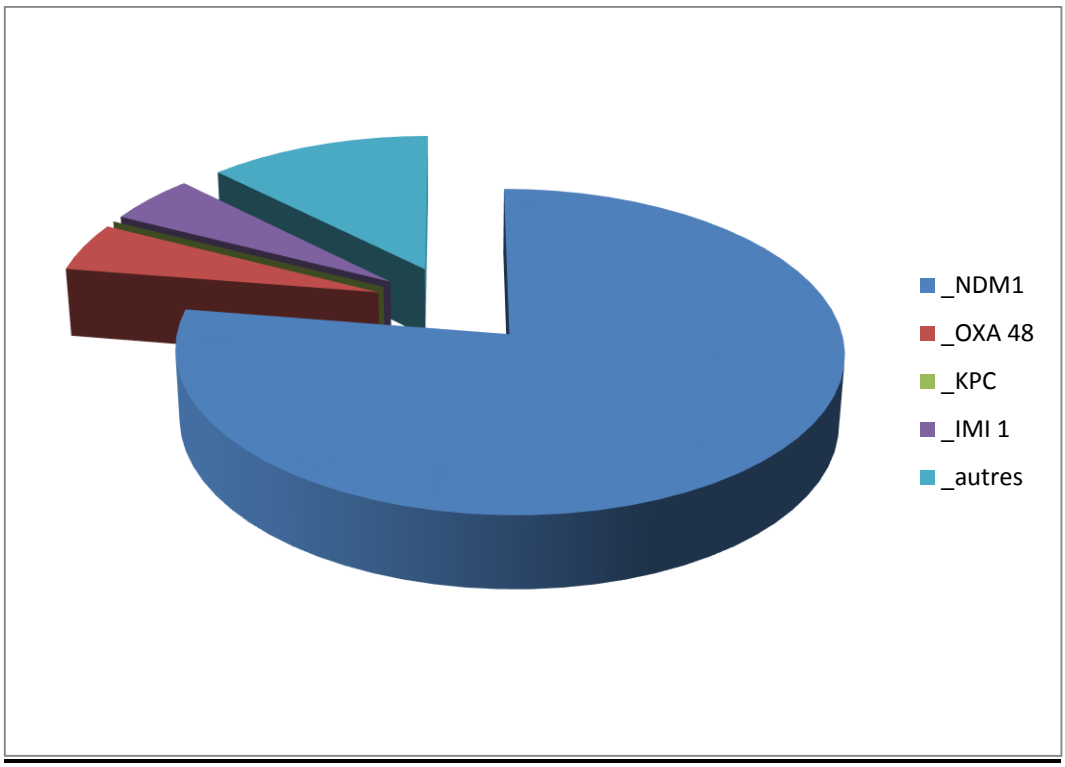


Figure 6

Répartition des entérobactéries productrices de carbapénèmase en fonction de leur typage génétique à La Réunion entre 2010 et 2015.

Lors des quatre infections à EPC, il n'y avait pas eu de prélèvement digestif systématique préalable à la découverte de l'infection. Lors des 32 cas de contamination à EPC, 15 (46,9%) patients avaient eu plusieurs dépistages rectaux avant la découverte de l'EPC , en médiane après 2 [1 ;3] prélèvements.

Neuf patients ont été traités par des carbapénèmes (3 avec du méropénème et 6 avec de l'imipénème) avant d'avoir un prélèvement à EPC positif. Parmi ces neuf patients, l'EPC a été découverte chez trois (33,3%) des patients lors du premier prélèvement rectal et chez 6 (66,7%) d'entre eux après plusieurs prélèvements, en médiane 3 prélèvements. Cinq de ces patients avaient un lien avec l'étranger (2 avec Madagascar, 2 avec Maurice et 1 avec les Comores), 1 avait acquis l'EPC lors d'une transmission croisée et 3 étaient des cas isolés sans lien avec l'étranger.

DISCUSSION

Notre étude est la première étude décrivant l'épidémiologie des EPC à La Réunion. Nous mettons en évidence une augmentation du nombre de cas annuels d'EPC à La Réunion depuis 2010. Cette augmentation du nombre de cas d'EPC est concordante avec les données en France et dans le monde (34, 35). L'épidémiologie à La Réunion est intéressante car c'est un reflet de l'épidémiologie des EPC dans la zone Océan Indien. Une des principales hypothèses pour expliquer cette augmentation du nombre de cas d'EPC à La Réunion est le lien avec les voyages dans les pays voisins comme cela est retrouvé en France métropolitaine (8) avec dans notre série 58,3% des cas d'EPC en lien avec un retour à l'étranger. Il existe le même lien entre les cas d'EPC et les voyages en France métropolitaine où entre 2004 et 2015, 48% des épisodes d'EPC rapportés avaient un lien avec l'étranger (33). Cette augmentation du nombre du cas d'EPC à La Réunion est très probablement favorisée par l'augmentation du nombre d'évacuations sanitaires des pays de l'Océan Indien vers La Réunion sur la même période avec 95 évacuations sanitaires en 2010 contre plus de 300 par an en 2014 et en 2015.

Nous rapportons ici également une augmentation des cas communautaires entre 2010 et 2015. Ces cas sont sans rapport direct avec un voyage à l'étranger. Cette émergence des cas autochtones pourrait être favorisée par la hausse de consommation des carbapénèmes (34). En effet, l'épidémie croissante mondiale de BLSE favorise la prescription de carbapénèmes en première intention et plus particulièrement en cas d'infections graves, lors d'un portage connu d'enterobactéries BLSE et chez les patients présentant des facteurs d'immunodépression (35). Entre 2000 et 2013, en France Métropolitaine, la consommation des carbapénèmes a augmenté de 145% alors même que la consommation totale d'antibiotiques à l'hôpital a diminué de 30% (données de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé ANSM, novembre 2014). De la même manière à La Réunion au CHU Félix Guyon, la consommation d'imipénème a augmenté de 106% entre 2012 et 2015. Le tableau 5 rapporte la consommation de certains antibiotiques au CHUFG entre 2012 et 2015, la figure 7 la représente sous forme de graphique. Ces prescriptions de carbapénèmes exercent une pression sur les souches bactériennes qui entraine une sélection et l'émergence de souche résistantes aux carbapénèmes comme les EPC. Ainsi dans notre étude, 25% des patients avaient été traités avec des carbapénèmes avant que

soit mise en évidence leur portage EPC, et notamment 3 des 8 cas autochtones. L'autre facteur qui favorise la dissémination des souches d'EPC comme les souches ayant une BLSE dans le milieu communautaire est la durée de portage de ceux-ci qui est peut-être très longue. En effet, dans l'étude de Zimmerman et al la durée moyenne de portage des EPC est de 387 jours (36), avec 78% des patients qui avaient un prélèvement à EPC toujours positifs à 3 mois, 65% à 6 mois et 39% à un an. A La Réunion le portage et la dissémination communautaire des EPC semble augmenter comme en France métropolitaine. Ainsi en 2011, en France Métropolitaine 26% des cas d'EPC étaient sans lien avec l'étranger, 36% en 2012, 45% en 2013, 49% en 2014 et enfin 52% en 2015. De la même manière à La Réunion, la proportion de cas sans rapport avec des voyages augmente. En 2012, 29% des cas d'EPC à La Réunion étaient sans rapport avec un voyage, 39% en 2013/2014 et 42% en 2015.

Dans notre série, la moitié des cas d'EPC détectés à La Réunion en lien avec un voyage provenaient de Maurice. Nous n'avons pas de données précises sur le portage EPC à Maurice. Deux facteurs pourraient favoriser la dissémination des EPC à Maurice : son lien étroit avec l'Inde du fait d'une population indienne importante à Maurice et sa gestion des antibiotiques différente de la nôtre, avec notamment la possibilité d'automédication sans prescription médicale. Rappelons qu'en Inde, des EPC ont été identifiées dans l'eau à New-Delhi (37) et que des voyageurs Français en bonne santé et n'ayant pas été en lien avec le système de soins indien sont revenus en France porteurs d'EPC (38).

Comme en France où elle est impliquée dans 59% des cas d'EPC (données InVS 2015), *K. pneumoniae* est la bactérie la plus fréquemment retrouvée dans notre étude, cependant sa fréquence est bien moindre, 39.5% (17/43). Vient en deuxième position *E. coli* avec un taux de 34.9% (15/43), équivalent à la moyenne française (34%) puis d'autres germes dans 25.6% des cas (11/36), *E. cloacae, M. morganii, C. freundii, S. enteridis, E. aerogenes* et *P. mirabilis*.

Comme nous l'avons dit précédemment, les foyers de résistance EPC se propagent partout dans le monde Ainsi, nous sommes peu surpris de constater que l'épidémiologie des résistances retrouvées à La Réunion est bien plus semblable à celle de l'Inde (zone Océan Indien) qu'à celle de la France métropolitaine. Si en France, les mécanismes OXA-48 et OXA-48-like sont les plus fréquents et sont retrouvés dans 78% des cas (données de l'InVS 2015), nous constatons dans notre étude que c'est le mécanisme NDM-1 qui est le plus fréquent (81,4%). Viennent ensuite les mécanismes OXA-48 et IMI-1 (4,6%) puis d'autres mécanismes à titre

anecdotiques (NDM-6, NDM-4, NDM-5, OXA-232). Aucune EPC KPC n'a été retrouvée.

En ce qui concerne le mécanisme IMI-1, nous constatons que les 2 cas avaient un lien avec Mayotte. Nous pouvons donc nous demander s'il n'existe pas un foyer émergent d'EPC IMI-1 à Mayotte. Ce mécanisme présente moins de danger que les deux autres principaux (NDM-1 et OXA-48), puisque les bactéries ayant acquis ce type de mécanisme de résistance restent sensible aux céphalosporines de 3ème génération (les céphalosporines n'étant que faiblement un substrat des IMI) (39).

Les EPC sont un problème majeur pour 2 raisons ; tout d'abord parce qu'il existe un risque pour la collectivité de dissémination à partir du réservoir qu'est le patient comme les BLSE (8), et enfin un risque individuel d'infection par un germe difficilement traitable (10). Ainsi dans notre étude la mortalité des patients colonisés à EPC était de 89% et celle de ceux infectés était de 11%.

Il est recommandé en cas d'admission d'un patient revenant d'une zone à risque dans l'année précédente et plus particulièrement les 4 derniers mois (40) comme Maurice dans la zone de l'Océan Indien ou la Grèce et la Turquie (41) en Europe d'hospitaliser le patient dans une chambre seule avec des précautions contact et d'effectuer un prélèvement d'hygiène pour dépister une BHR (2). Il parait plus sûr de lever l'isolement après plusieurs dépistages négatifs (42). Il est probable en effet que des patients ne révèlent leur portage qu'après pression de sélection. En cas de positivité de l'isolement il parait plus raisonnable de mettre en place une équipe dédiée avec des mesures qui sembles lourdes, cependant une telle prise en charge a un coût humain et financier important pour les structures hospitalières (43) avec une fermeture des lits, une diminution de l'activité qui a fait récemment remettre en cause ce type de prise en charge avec abandon de l'équipe dédiée et la mise en place de précaution contact sans faire de cohorting (44). Les autres mesures utiles afin de diminuer le risque de dissémination des BHR serait d'augmenter l'observance de l'hygiène des mains, de maitriser la consommation des antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes et maintenir l'isolement et les précautions chez les patients porteurs pendant une période prolongée qui pourrait être de 2 ans comme cela est suggéré par l'étude de Zimmerman et al où 39% des patients colonisés étaient toujours porteurs à 1 an (36). Une autre mesure qui a été proposée pour diminuer le risque de portage des EPC est la décontamination digestive sélective, comme cela a été évalué par Saidel-Odes et al. (45) avec des résultats peu faveur au long terme avec un risque de sélectionner des germes résistants même à la colymicine qui est bien

souvent le seul antibiotique qui reste actif sur les EPC.

En cas d'infection à EPC, ou en cas d'infection grave chez un patient colonisé à EPC ou en retour d'une zone à risque d'EPC il semble prudent d'utiliser une combinaison d'antibiotique incluant de la colymicine et du méropénème de manière probabiliste et d'adapter l'antibiothérapie secondairement. Chez un patient colonisé ou infecté à EPC il faudra réaliser des mesures de CMI à la tigécycline bien que ce soit un antibiotique peu utilisé en raison de sa moindre efficacité en comparaison aux bêta-lactamines (46) mais qui reste souvent actif sur les EPC et qu'il faudra certainement préserver pour le futur (47).

Cette étude à de nombreuses limites. Premièrement de par sa nature rétrospective nous n'avons pas pu apparier les patients afin de faire ressortir précisément les facteurs de risque d'un portage EPC, certaines données sont manquantes, concernant le traitement antibiotique antérieur du patient ou ses antécédents, nous n'avons pas pu nous assurer par nous-même qu'il n'ait pas voyagé ou été hospitalisé dans un pays étranger ; deuxièmement, le collectif de patient est faible (n=36) et ne permet pas de comparaison statistiques puissante. Cependant le but de l'étude est épidémiologique, et en cela notre étude répond à l'objectif car notre travail est exhaustif sur l'île

CONCLUSION

Comme dans le reste du monde, à La Réunion, il y a une augmentation du nombre de cas de colonisations et d'infections à EPC entre 2010 et 2015. Ces EPC, de typage NDM-1 essentiellement, sont encore majoritairement importées de l'étranger, notamment de Maurice et d'Inde. Mais après une émergence de l'EPC liée aux voyages, il semble y avoir une dissémination dans la population n'ayant pas voyagé dont les facteurs de risque restent à déterminer.

Dans le futur à La Réunion nous serons très probablement confrontés à des épidémies d'EPC comme en France métropolitaine et à une augmentation du nombre d'infections à EPC dont les cliniciens devront être formés à prendre en charge. A l'heure actuelle, quelques combinaisons d'antibiotiques restent souvent actives. Malgré tout la morbi-mortalité liée aux EPC est très importante, et nous nous dirigeons vers une impasse thérapeutique.

ANNEXES

Tableau 9

Consommation d'antibiotiques au CHU Félix Guyon de 2012 à 2015, en nombre d'unités commandées

	2012	2013	2014	2015
TYGACIL 50 mg	86	25	0	44
PIPERACILLINE 1 g	122	341	195	261
PIPERACILLINE 4 g	3821	2878	3168	3323
CLAVENTIN 3 g/200 mg	156	137	232	99
CLAVENTIN 5 g/200 mg	546	455	637	331
PIPERACILLINE TAZOBACTAM 2 g/250 mg	643	1179	1286	1194
PIPERACILLINE TAZOBACTAM 4 g/500 mg	13819	14654	14295	19595
CEFTAZIDIME 2 g	1519	2195	993	1524
CEFTAZIDIME 1 g	993	1402	1112	0
CEFTAZIDIME 500 mg	0	0	134	102
IMIPENEM CILASTATINE 500 mg/500 mg	8825	16221	12781	18139
ERTAPENEM 1 g	235	272	473	562
MEROPENEM 1 g	0	30	1869	5390
DORIPENEM 500 MG	0	1185	0	0
COLIMYCINE 1 M IU	2824	2955	2457	3788

Abréviation : M UI : millions d'unité

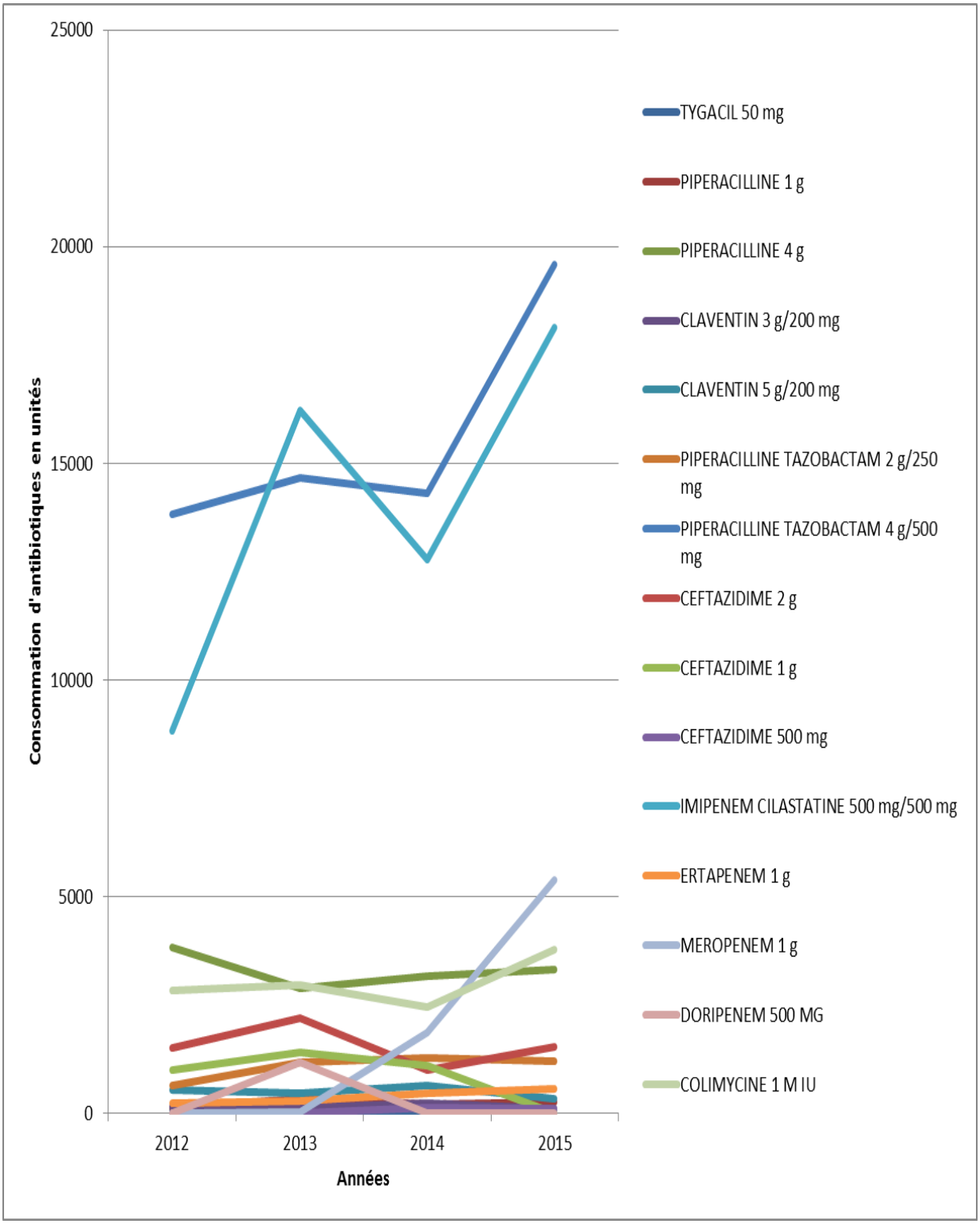


Figure 7

Consommation d'antibiotique au CHU Nord de 2012 à 2015 en unités

Tableau 10

Nombre de patients porteurs de bactéries multi-résistantes lors des évacuations sanitaires à La Réunion entre 2010 et 2015

	2010	2011	2012	01/01 au 28/05/13	2014	2015
nombre d'évacuations sanitaires	95	303	331	137	401	340
Mayotte	65	210	222	84	255**	204
Comores	0	7	3	6*	10**	13
Maurice	3	6	4	9*	13**	21
Rodrigue	0	0	2	0	1	3
Seychelles	0	2	1	0	1	2
Madagascar	27	77	98	37	123**	88
autre:						
_ Thaïlande	0	0	1	1	0	2
_France Métropolitaine	0	1	0	0	0	0
_Grèce	0	0	0	1	0	0
_Inde	0	0	0	0	1	2
_Tunisie	0	0	0	0	1	0
_Espagne	0	0	0	0	1	0
_Irak	0	0	0	1*	0	0
_Japon	0	0	0	0	0	1
_Mozambique	0	0	0	0	0	1
_Mali	0	0	0	0	0	1
_Cambodge	0	0	0	0	0	1
_Afrique du Sud	0	0	0	0	0	1
_TAAF#						
données manquantes	0	0	1	0	0	
germes BMR						
_Mayotte	7	13	27	23	75	53
_Comores	_	2	0	2	6	8
_Maurice	2	3	4	6	5	5
_Rodrigue	_	_	2	_		0
_Seychelles	_	3	0	_		1
_Madagascar	3	8	21	16	59	43
_autre	_	0	1	3	1	5
_données manquantes			31			
Dont :						
__ Mayotte	1	11	13	1	5	6
__ Comores	_	0	0	2	0	0
__Maurice	0	0	0	0	0	4
__Rodrigue	_	0	0	_	0	2
__Seychelles	_	0	1	_	0	0

__Madagascar	2	10	17	2	5	2
__autre	_	1	0	0	1	2
dont BLSE						
_Mayotte	4	12	21	21	65	48
_Comores	_	2	0	2	5	8
_Maurice	0	3	4	6	1	5
_Rodrigue	_		2	_	0	0
_Seychelles	_	2	0	_	0	1
_Madagascar	3	5	17	13	53***	41
_autre	_		1	3	1	5
dont SARM						
_Mayotte	1	0	1	0	3****	2
_Comores	_	0	0	0	1	0
_Maurice	0	0	0	0	0	0
_Rodrigue	_	0	0	_	0	0
_Seychelles	_	0	0	_	0	0
_Madagascar	0	0	0	2	1	0
_autre	_	0	0	0	0	0
dont A*. baumanii* toto résistant						
_Mayotte	0	0		0	1	0
_Comores	0	0		0		0
_Maurice	2	0		0	2	0
_Rodrigue	0	0		_	0	0
_Seychelles	0	0		_	0	0
_Madagascar	0	1	2	1	6***	0
_autre	0	0		0	0	0
dont *A. baumanii* sensible uniquement à carbapénème						
_Mayotte	0	0		0	0	0
_Comores	0	0		0	0	0
_Maurice	0	0		0	0	0
_Rodrigue	0	0		_	0	0
_Seychelles	0	0		_	0	0
_Madagascar	0	2	2	2	2***	0
_autre	0	0		0	0	0

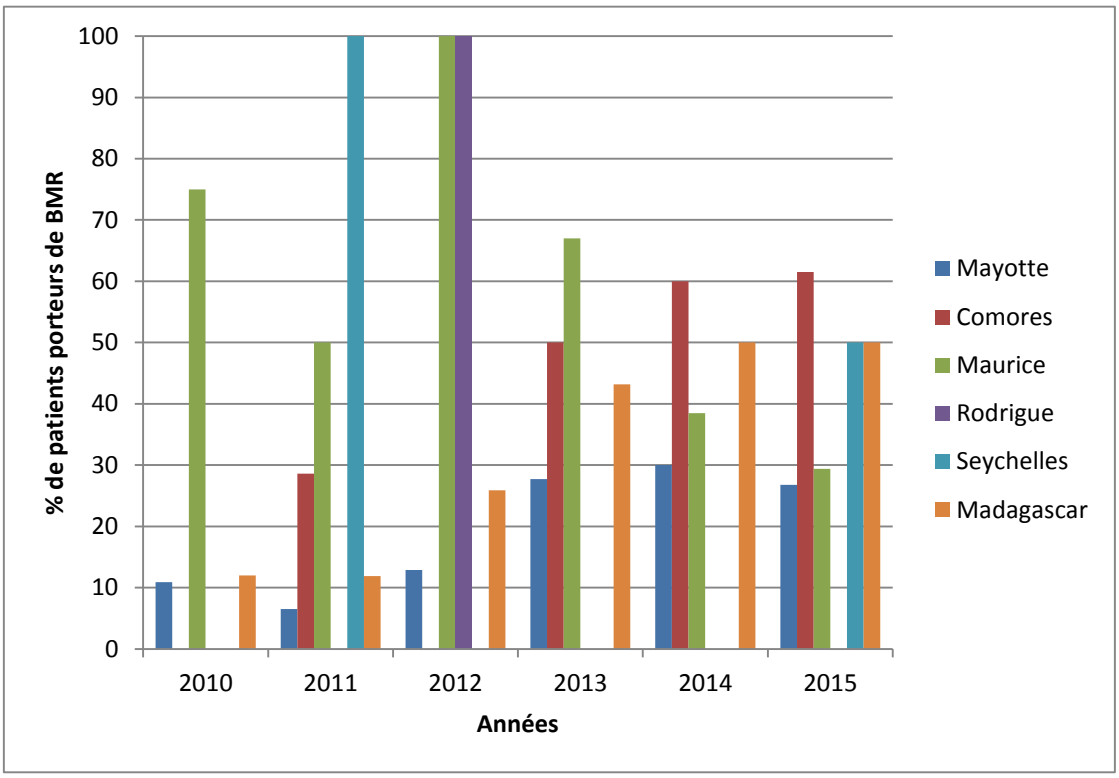
*dont 1 patient provenant des Comores puis hospitalisé à Maurice et 1 patient provenant d'Irak et hospitalisé à Maurice

**dont 1 patient ayant voyagé à Madagascar, Maurice, Mayotte et Seychelles, 1 patient venant des Comores ayant été hospitalisé à Mayotte et 1 patient provenant de Madagascar et de Mayotte

***dont 2 patients porteurs de germes BLSE et d'*A. baumanii* toto-résistant et 1 patient porteur de germes BLSE et d'*A. baumanii* uniquement sensible aux carbapénèmes

****dont 2 patients colonisés SARM et BLSE et 1 patient colonisé BLSE et *A. baumanii* toto-résistant

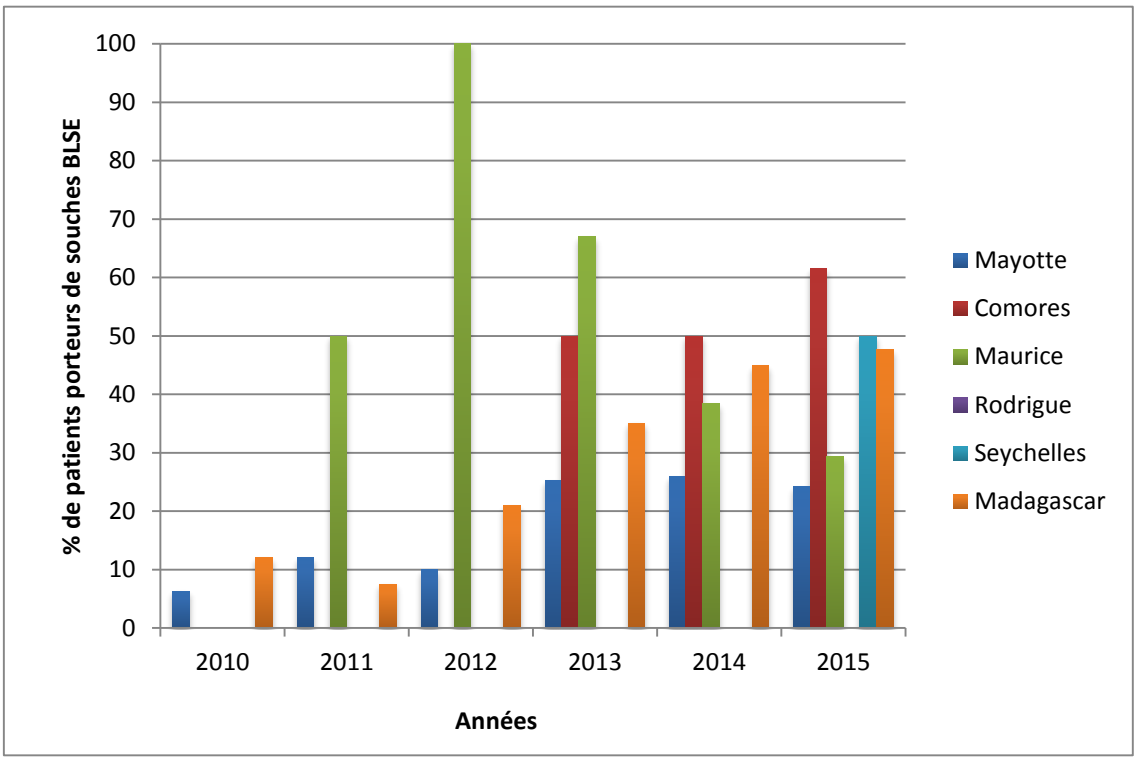
TAAF= Terres Australes et Antarctiques Française



Abréviations : BMR= bactéries multi-résistantes

Figure 8

Incidence en pourcentage des bactéries multi-résistantes lors des évacuations sanitaires vers La Réunion de 2010 à 2015



Abréviations : BLSE = béta-lactamase à spectre étendu

Figure 9

Incidence en pourcentage des souches porteuses de béta-lactamase à spectre étendu lors des évacuations sanitaires vers La Réunion de 2010 à 2015

Tableau 11

Nombre d'analyses bactériologiques de prélèvements rectaux au CHU Félix Guyon de La Réunion de 2010 à 2015.

Année	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**
Nombre	**2255**	**2611**	**2284**	**2593**	**5349**	**5532**

BIBLIOGRAPHIE

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Rev Infect Dis. août 1988;10(4):677‑8.

2. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372

3. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 18 nov 2010;15(46).

4. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2011;16(22).

5. Desenclos J-C, RAISIN Working Group. RAISIN - a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2009;14(46).

6. Lesho EP, Clifford RJ, Chukwuma U, Kwak YI, Maneval M, Neumann C, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and fluoroquinolone usage and resistance in the US military health system. Diagn Microbiol Infect Dis. févr 2015;81(2):119‑25.

7. Fournier S, Lepainteur M, Kassis-Chikhani N, Huang M, Brun-Buisson C, Jarlier V, et al. Link between carbapenemase-producing Enterobacteria carriage and cross-border exchanges: eight-year surveillance in a large French multihospitals institution. J Travel Med. oct 2012;19(5):320‑3.

8. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. sept 2014;20(9):821‑30.

9. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. juill 2007;20(3):440‑458, table of contents.

10. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikkos GL, et al. The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. Crit Care Med. juin 2015;43(6):1170‑7.

11. Medeiros AA. Beta-lactamases. Br Med Bull. janv 1984;40(1):18‑27.

12. Patterson JE. Extended-spectrum beta-lactamases. Semin Respir Crit Care Med. févr 2003;24(1):79‑88.

13. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol. oct 2006;9(5):466‑75.

14. Zahar J-R, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. Curr Opin Investig Drugs Lond Engl 2000. févr 2009;10(2):172‑80.

15. Gauzit R. recommandations de bon usage des carbapénèmes. antibiotiques. 2010;

16. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. janv 2008;14 Suppl 1:82‑9.

17. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. avr 2001;45(4):1151‑61.

18. Giakkoupi P, Tzouvelekis LS, Tsakris A, Loukova V, Sofianou D, Tzelepi E. IBC-1, a novel integron-associated class A beta-lactamase with extended-spectrum properties produced by an Enterobacter cloacae clinical strain. Antimicrob Agents Chemother. sept 2000;44(9):2247‑53.

19. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. mars 2000;44(3):622‑32.

20. Bebrone C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. Biochem Pharmacol. 15 déc 2007;74(12):1686‑701.

21. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents. févr 1993;2(2):81‑7.

22. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. janv 2004;48(1):15‑22.

23. Gülmez D, Woodford N, Palepou M-FI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents. juin 2008;31(6):523‑6.

24. Poirel L, Héritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of Shewanella oneidensis as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. Antimicrob Agents Chemother. janv 2004;48(1):348‑51.

25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. http://www.eucast.org.".

26. Clinical and Laboraty Standards Institute. M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fifth Informational Supplement.

27. Dortet L., Cuzon G., Nordmann P. détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénèmase.http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/2014_DetectionEPC_CNR.pdf.

28. Dortet L, Bréchard L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from blood cultures. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. avr 2014;20(4):340‑4.

29. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and Pseudomonas spp. by using a biochemical test. Antimicrob Agents Chemother. déc 2012;56(12):6437‑40.

30. Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, Silvey A, Lanyon CV, et al. Prevalence and molecular characterization of Enterobacteriaceae producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. févr 2013;75(2):187‑91.

31. Day KM, Salman M, Kazi B, Sidjabat HE, Silvey A, Lanyon CV, et al. Prevalence of NDM-1 carbapenemase in patients with diarrhoea in Pakistan and evaluation of two chromogenic culture media. J Appl Microbiol. juin 2013;114(6):1810‑6.

32. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother. juill 2012;67(7):1597‑606.

33. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015. / Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 10 mai 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2015

34. Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, Rabaud C, et al. Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. Int J Antimicrob Agents. déc 2015;46(6):707‑12.

35. Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. Am J Infect Control. 1 févr 2016;44(2):134‑7.

36. Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. Am J Infect Control. mars 2013;41(3):190‑4.

37. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis. mai 2011;11(5):355‑62.

38. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, El-Mniai A, Boussadia Y, Consigny PH, et al. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2014;19(14).

39. Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from Enterobacter cloacae. Antimicrob Agents Chemother. sept 1996;40(9):2080‑6.

40. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 août 2015;61(4):593‑600.

41. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2015;20(45).

42. Allyn J, Angue M, Belmonte O, Lugagne N, Traversier N, Vandroux D, et al. Delayed diagnosis of high drug-resistant microorganisms carriage in repatriated patients: three cases in a French intensive care unit. J Travel Med. juin 2015;22(3):215‑7.

43. Birgand G, Moore LSP, Bourigault C, Vella V, Lepelletier D, Holmes AH, et al. Measures to eradicate multidrug-resistant organism outbreaks: how much do they cost? Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. févr 2016;22(2):162.e1-9.

44. Daroukh A, Delaunay C, Bigot S, Ceci JM, Siddhoun N, Bukreyeva I, et al. Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (2012/2013). Médecine Mal Infect. juill 2014;44(7):321‑6.

45. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberg K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. janv 2012;33(1):14‑9.

46. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. juin 2012;54(12):1699‑709.

47. Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. oct 2015;39:25‑33.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME

Introduction : Il y a une émergence du nombre d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) en France et dans le monde. Il semble qu'il y ait également une augmentation croissante du nombre de cas (colonisation ou infection) à EPC dans les centres hospitaliers à La Réunion depuis 2010. Le but de cette étude était de décrire l'épidémiologie des cas d'EPC à La Réunion.
Patients et méthodes : Etude rétrospective et multicentrique réalisée à La Réunion. Tous les patients ayant un prélèvement bactériologique positif à EPC de 2010 à 2015 ont été évalués.
Résultats : Trente-six cas d'EPC ont été répertoriés sur la période, dont 50% la dernière année ; 32 des cas étaient des colonisations et 4 des infections. Les souches les plus fréquemment isolées étaient des *K. pneumoniae* (40%) et le mécanisme de résistance le plus fréquent était NDM-1 (81%). Les cas d'EPC étaient liés avec un voyage à l'étranger dans 58% des cas et principalement avec l'Inde et Maurice. Les cas d'EPC sans lien avec l'étranger augmentent de manière constante (29% en 2010 contre 42% en 2015), suggérant la possibilité de foyers locaux. La mortalité associée aux EPC était de 31%.
Conclusions : Comme en France métropolitaine, à La Réunion, il y a une augmentation du nombre de cas d'EPC et la majorité des souches étaient des *K. pneumoniae.* Cependant, le typage des EPC est très différent de la France métropolitaine puisque la grande majorité des souches étaient des NDM-1 (OXA-48 en France métropolitaine), appuyant l'hypothèse de l'importation Indienne des souches. Après une émergence de l'EPC liée aux voyages (principalement d'Inde et de Maurice), il semble y avoir une dissémination dans la population locale du portage d'EPC. Dans le futur à La Réunion, nous pourrions être confrontés à des épidémies d'EPC comme en France Métropolitaine et à une augmentation du nombre de cas d'EPC que les cliniciens devront être formés à prendre en charge étant donné le problème de santé publique majeur, en raison de son coût et de la morbi-mortalité élevée qui y est associée. La diffusion des souches d'EPC doit aujourd'hui nous alerter.

ABSTRACT

Introduction: The emergence of the carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) has been noticed in France and all over the world. The cases of CRE (colonizations and infections) on Reunion Island seem also to increase in the hospitals since 2010.The aim of this study is to describe the epidemiology of CRE's cases on Reunion Island.
Patients and method: This is a retrospective and multicentric study realized on Reunion Island. All the patients with a positive sample to CRE were included, between 2010 and 2015.
Results: Thirty-six cases were recorded during this period, 50% of whom were the last year. 32 cases were colonizations and 4 were infections. The bacterian strain mostly identified was *Klebsiella pneumoniae* (40%) and the most frequent resitance's mecanism was NDM-1 (81%). The cases were linked to foreign travels in 58%, specially to India and Mauritius. The cases without link with foreign countries have been continously increasing (29% in 2012 *vs* 42% in 2015), suggesting the existence of local foyers. The associated mortality to CRE was 31%.
Conclusion: As in Metropolitan France, the CRE cases are increasing on Reunion Island and the majority of bacterian strains were *K.pneumoniae.* However, the resitance's mecanism is very different from Metropolitan France since the majority of the cases were NDM-1 (OXA-48 in Metropolitan France), which support the hypothesis of an importation from India. Secondarily of the emergence of CRE linked to foreign travels, we assist to their dissemination into local population. In the future, on Reunion Island, we could face CRE's epidemies like in Metropolitan France. Because of their increase, of their cost and of the high morbi-mortality they produce, the CRE are a public health care concern that clinicians will have to confront. Nowadays, the diffusion of CRE's cases on Reunion Island must alert us._

Mots-clés : entérobactérie productrice de carbapénèmase, bactérie hautement résistante, NDM-1, résistance aux antibiotiques, carbapénème, Réunion, océan Indien.
Keywords: carbapenem resistant enterobacteriaceae, highly resistant bacteria, NDM-1, antibiotics resistance, carbapenem, Reunion, Indian ocean.

Discipline : Médecine générale.

Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé – UFR des Sciences de la santé
146 rue Léo Saignat, CS 61292, 33076 - BORDEAUX-CEDEX