

Cas groupés d'infections à *Klebsiella pneumoniae* résistante à toutes les bêta-lactamines y compris à l'imipénème en région parisienne. Note d'information technique InVS/RAISIN aux responsables des C.CLIN et coordinateurs des réseaux BMR, 18/06/2004.

Rédaction : V. Jarlier, A. Carbonne, P. Astagneau (C.CLIN Paris-Nord), B. Coignard (InVS)

Alerte

Du 2/12/03 au 30/05/04, une souche de *Klebsiella pneumoniae* résistante à toutes les bêta-lactamines, y compris à l'imipénème, a été isolée chez 6 patients d'un service de chirurgie en région parisienne ; 3 patients sont décédés dont 1 de sepsis. Le cas index à l'origine de ces cas groupés est un patient transféré de Grèce, trouvé porteur de cette souche à son admission. La souche est sensible à la colistine, qui paraît être le seul antibiotique commercialisé actif utilisable par voie générale. L'étude des empreintes digitales génomiques ne permet pas de distinguer les souches des 6 patients.

Cet épisode a fait l'objet d'un signalement au C.CLIN et à la DDASS le 25/05/04 ; 1 des 6 patients, transféré dans un centre de rééducation, a aussi fait l'objet d'un signalement par l'établissement receveur. Des mesures de contrôle ont été mises en place dans les 2 établissements concernés. Aucun autre cas secondaire n'a été signalé en dehors du service hospitalier d'origine au 17/06/04.

Infections à *K. pneumoniae*

K. pneumoniae est une bactérie commensale de l'homme et des animaux ; elle est responsable d'infections communautaires (urinaires et respiratoires) et d'infections opportunistes chez les malades hospitalisés (infections urinaires, broncho-pulmonaires, septicémies avec choc, ...). En 2001 en France, *K. pneumoniae* représentait 3% des micro-organismes isolés d'infection nosocomiale.¹ Des épidémies hospitalières de souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) par production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont observées depuis le milieu des années 1980 dans de nombreux pays ; les souches « classiques » de *K. pneumoniae* productrices de BLSE sont encore sensibles à l'imipénème. La transmission des souches de *K. pneumoniae* en milieu hospitalier est surtout manuportée.

Phénotype de sensibilité aux antibiotiques de la souche multirésistante identifiée

Cette souche est résistante (ou intermédiaire) :

- à toutes les bêta-lactamines y compris C3G, aztréonam, cefpirome, céfépime, céfoxitine, imipénème et associations avec les inhibiteurs de bêta-lactamase ;
- à tous les aminosides, y compris isébamycine ;
- aux fluoroquinolones ;
- au cotrimoxazole, chloramphénicol, aux cyclines, à la rifampicine.

Elle est normalement sensible à la colistine. La souche initiale (cas index) était sensible à la fosfomycine mais celle des cas secondaires est résistante à cet antibiotique.

Ce phénotype de résistance correspond à l'association d'une bêta-lactamase à spectre étendu et d'une imipénémase ; les caractéristiques détaillées de la souche sont précisées en Annexe 1.

**Ce phénotype de résistance est exceptionnel chez *K. pneumoniae*
et doit amener à déclencher une alerte immédiate,
sans attendre les résultats d'éventuels tests microbiologiques complémentaires.**

¹ Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001 – Résultats. Editions InVS, 2003, 84 p.
http://www.invs.sante.fr/publications/2003/raisin_enp_2001/index.html

Recommandations pour l'alerte et la surveillance

Bien que la diffusion de cette souche soit jusqu'à présent très limitée, une vigilance particulière s'impose dans les établissements de santé en raison des possibilités thérapeutiques très réduites pour cette bactérie multi-résistante émergente et d'une transmission croisée toujours possible, notamment lors de transferts inter-établissements.

Si vous suspectez ou avez connaissance de l'isolement d'une telle souche, les recommandations pour l'alerte et la surveillance dans les établissements de santé sont les suivantes :

1. conserver la souche pour expertise ultérieure ;²
2. contacter votre référent microbiologiste habituel **et** le responsable du réseau « Bactéries Multi-Résistantes (BMR) » de votre interrégion (C.CLIN) pour conseil ; la liste des coordonnateurs « BMR » est rappelée en Annexe 2 ;
3. prévenir l'équipe opérationnelle d'hygiène de votre établissement pour mise en place sans délai de mesures de contrôle adaptées (cf. ci-dessous) ;
4. procéder dans les plus brefs délais au signalement de ce cas au C.CLIN et à la DDASS³, qu'il s'agisse d'une infection ou d'une colonisation :⁴
 - a. en joignant l'antibiogramme complet à la fiche de signalement ;
 - b. en rappelant sur la fiche le contexte du signalement (« alerte RAISIN du 18/06/04 »).

Recommandations pour le contrôle

A appliquer dès qu'un cas d'infection ou de colonisation à cette souche de *K. pneumoniae* multirésistante est identifié, et à maintenir au moins 2 mois après identification du dernier cas.

1. Isolement géographique du patient porteur. Si plus d'1 cas, sectorisation avec du personnel dédié et réduction de l'activité (limiter les admissions) ;
2. Isolement technique renforcé : précautions « standard » (hygiène des mains, solutions hydro-alcooliques), précautions « contact » (selles, urines) et éventuellement « gouttelettes » (pour les patients avec foyer infectieux pulmonaire) ;
3. Renforcement de la surveillance : dépistage du portage digestif des patients de l'unité ou du service concerné 2 fois par semaine (en utilisant éventuellement un milieu sélectif contenant de l'imipénème : contacter son référent microbiologiste pour les détails) ;
4. Considérer 2 mois de prélèvements négatifs avant de transférer le patient porteur en raison d'un risque de diffusion inter-établissements :
 - a. si le transfert dans un autre établissement de santé est nécessaire, signaler de façon claire le caractère porteur du patient aux correspondants médicaux et à l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement d'accueil ;
 - b. si retour à domicile, signaler le caractère porteur du patient aux correspondants médicaux susceptibles de réaliser des soins à domicile (médecin traitant, infirmier, kinésithérapeute, etc.).

² Les patients concernés par cette alerte étant à ce jour originaire d'un seul service, il n'y a pas lieu de centraliser les souches pour expertise et comparaison. Si de nouvelles souches étaient isolées dans d'autres établissements de santé, le laboratoire centralisant les souches au niveau national sera alors précisé.

³ Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).

⁴ Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5C N° 21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé (voir notamment l'encadré page 7 et les pages 8 et 9 à propos du signalement de bactéries au phénotype de résistance émergent).

Information du patient

Le patient doit être informé du fait qu'il est porteur d'une bactérie multi-résistante et de son origine nosocomiale (loi du 4 mars 2002, article L. 1111-2 du code de la santé publique).

Lui indiquer s'il est encore porteur lors de son retour à domicile que, si la transmission de bactéries multi-résistantes peut se faire entre personnes, aucune conséquence n'est à craindre pour ses proches s'ils sont en bonne santé. Pour les patients à risque d'infections (nouveau-nés, personnes âgées, immunodéprimées, ...), le lavage des mains est une mesure de prévention efficace.

Pour plus d'information

Les recommandations précédentes sont volontairement résumées et doivent être adaptées à la situation épidémiologique de votre établissement.

Pour plus de détails sur la prévention et le contrôle de la diffusion des bactéries multi-résistantes :

a) consulter les recommandations nationales :

- Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, recommandations pour les établissements de santé. CTIN, 1999.
- Isolement septique, recommandations pour les établissements de soins. CTIN, 1998.

Ces documents sont disponibles sur le site Nosobase® [<http://nosobase.univ-lyon1.fr/>].

b) contacter le C.CLIN de votre interrégion (coordonnées en Annexe 2).

Cette note d'information sera disponible en ligne sur le site web de l'InVS et actualisée si nécessaire [<http://www.invs.sante.fr/>].

Phénotype de sensibilité aux antibiotiques

Comme le montrent les photographies ci-après, la souche est résistante (ou intermédiaire) :

- à toutes les bêta-lactamines y compris céfoxitine, C3G, aztréonam, cefpirome, céfépime, imipénème et associations bêta-lactamines- inhibiteurs de bêta-lactamase ;
- à tous les aminosides, y compris isébamycine ;
- aux fluoroquinolones ;
- au cotrimoxazole, chloramphénicol, aux cyclines, à la rifampicine.

La souche est normalement sensible à la colistine (CMI : 0,5 mg/l).

La souche initiale (cas index) était sensible à la fosfomycine mais celle des cas secondaires est résistante à cet antibiotique (Figures 1 et 2).

Ce phénotype de résistance aux antibiotiques est exceptionnel chez *Klebsiella pneumoniae* et doit amener à déclencher une alerte immédiate, sans attendre les résultats d'éventuels tests microbiologiques complémentaires.

Une zone de synergie, parfois très discrète, est visible entre aztréonam et acide clavulanique (disque d'augmentin) comme le montre la Figure 3 ci-après, sur laquelle on voit un disque d'association amoxicilline-clavulanate placé au centre de la boîte. Malheureusement, cette synergie n'est pas suffisante pour espérer une activité in vivo (CMI de l'aztréonam en présence de 2 mg/l de clavulanate ≥ 128 mg/l).

Malgré la persistance d'une zone d'inhibition autour des disques de gentamicine, amikacine, et tétracyclines (Figures 4 et 5), les CMI sont respectivement de 8 mg/l (gentamicine), 16 mg/l (amikacine) et 16 mg/l (tétracyclines) ; elles ne permettent pas sur le plan thérapeutique d'espérer mieux qu'une modeste activité en complément de la colistine.

Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines

Les souches isolées hébergent les gènes codant pour la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) SHV-5 et l'imipéménase VIM-1.

Brièvement, les enzymes VIM ont d'abord été décrites en 1999 en Italie chez *Pseudomonas aeruginosa*⁵ puis ont été trouvées chez des entérobactéries : chez *Klebsiella pneumoniae* en 2002 en Grèce à Athènes (VIM-1)^{6,7}, chez *Escherichia coli* en Grèce à Heraklion (VIM-1)⁸ et chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* en Italie (VIM-4)⁹. En France, une souche de *P. aeruginosa* produisant VIM-2 a été isolée à Marseille en 1996.¹⁰

Particularité biochimique de la souche

La souche exprime peu la lysine décarboxylase et peut donner un test LDC - par la galerie API 20 E, ce qui donne un codage API 1215773.

Recommandations aux laboratoires de microbiologie

Sur le plan microbiologique, il est recommandé :

- de ne pas attendre les résultats d'éventuels tests complémentaires, enzymatiques (étude de l'effet des inhibiteurs des bêta-lactamases sur la BLSE et l'imipénèmase de la souche, ...) ou génétiques pour procéder au signalement ;
- de se méfier des souches d'entérobactéries résistantes aux C3G (céfotaxime, ceftazidime) détectées sur milieu de criblage contenant ces antibiotiques dans le cadre de la surveillance de colonisation digestive par des entérobactéries productrices de BLSE. Veiller à vérifier le statut de telles souches vis-à-vis de l'imipénème ;
- de contacter son référent microbiologiste habituel en cas de doute, ainsi que le coordinateur régional du réseau de surveillance « BMR » du C.CLIN dont dépend son établissement ;
- de conserver toute souche suspecte pour expertise ultérieure.

Origine des informations

Les photographies des boîtes d'antibiogramme ont été réalisées par le service de microbiologie de l'établissement ayant signalé les 6 cas ; cet établissement s'est adressé au service de microbiologie de la Faculté de Médecine Saint-Antoine – Tenon (Pr Guillaume Arlet et Dr Dominique Decré) pour l'identification des gènes codant la BLSE et l'imipénèmase.

⁵ Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1584-90.

⁶ Giakkoupi G, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S et al. VIM-1 Metallo-β-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Greek Hospitals. *Journal of Clinical Microbiology* 2003;41:3893-6.

⁷ Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona-Petropoulou D, Kalogeromitros A, Katsarelis N, Kontopidou F, Poularas I, Malamou-Lada H. Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis. *Clin Infect Dis* 2004;38:e7-9.

⁸ Scoulica EV, Neonakis IK, Gikas AI, Tselentis YJ. Spread of bla(VIM-1)-producing *E. coli* in a university hospital in Greece. Genetic analysis of the integron carrying the bla(VIM-1) metallo-beta-lactamase gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:167-72.

⁹ Luzzaro F, Docquier JD, Colinon C, Endimiani A, Lombardi G, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo A. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates of the VIM-4 metallo-beta-lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:648-50.

¹⁰ Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, Nordmann P. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:891-7.

Photographies des boites d'antibiogramme par la méthode de diffusion en gélose (méthode des disques).

Les sigles utilisés pour identifier les disques sont ceux du CA-SFM.

Figure 1

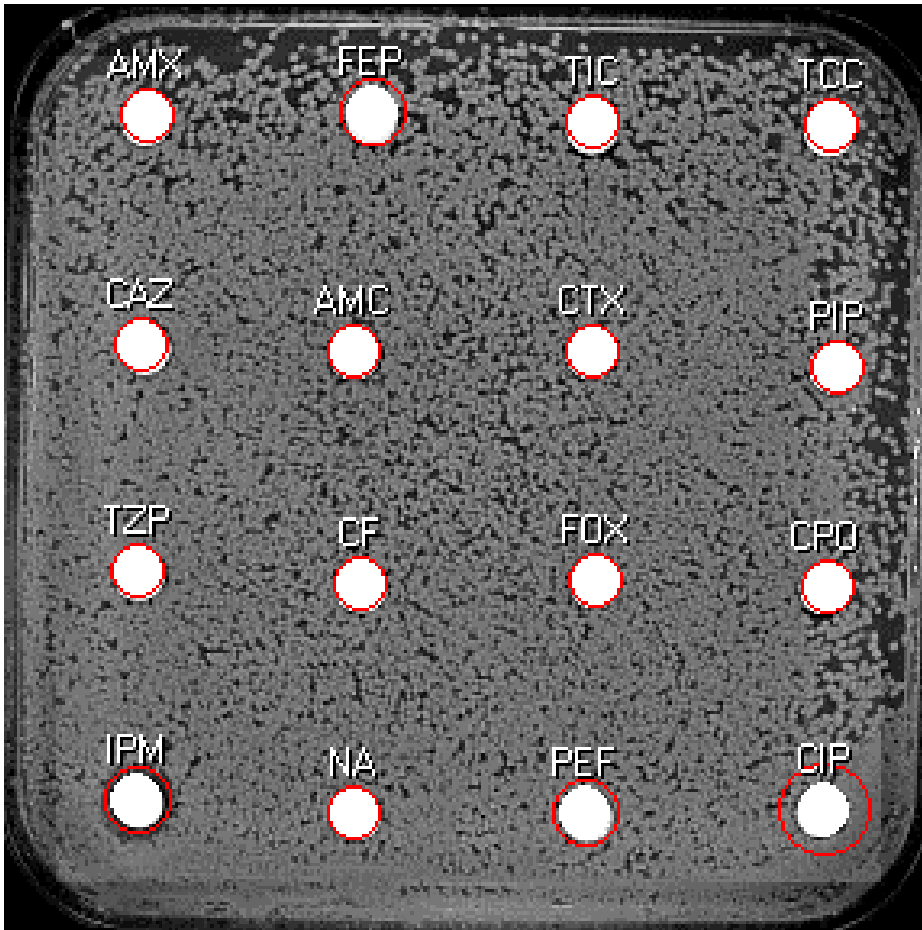


Figure 2

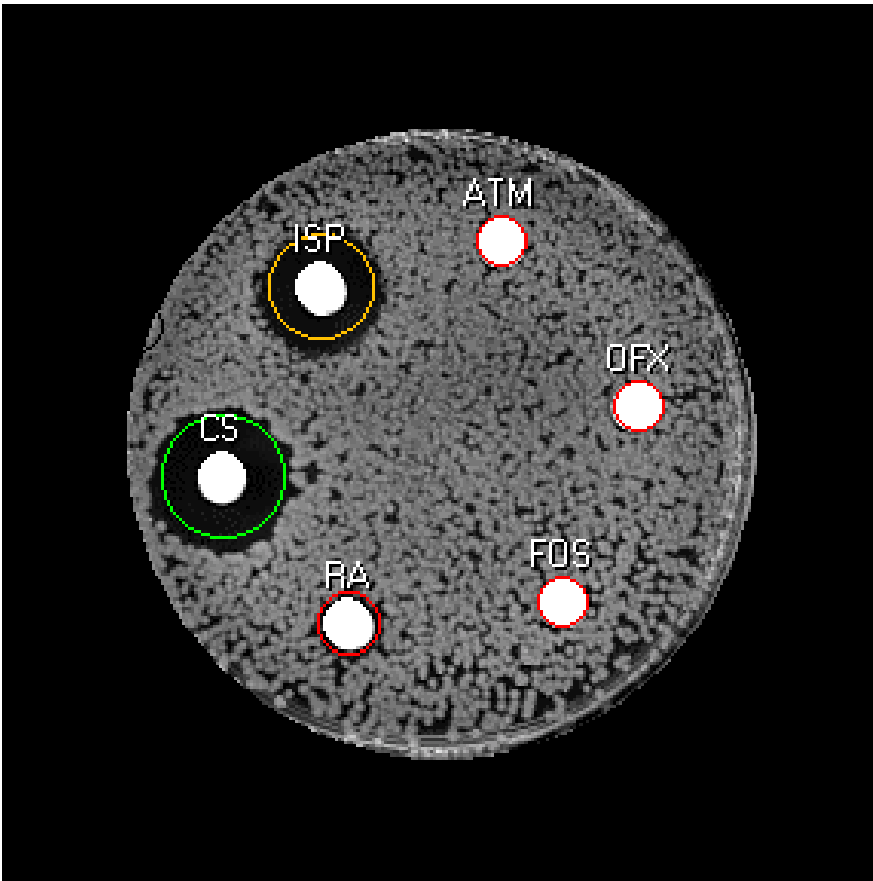


Figure 3

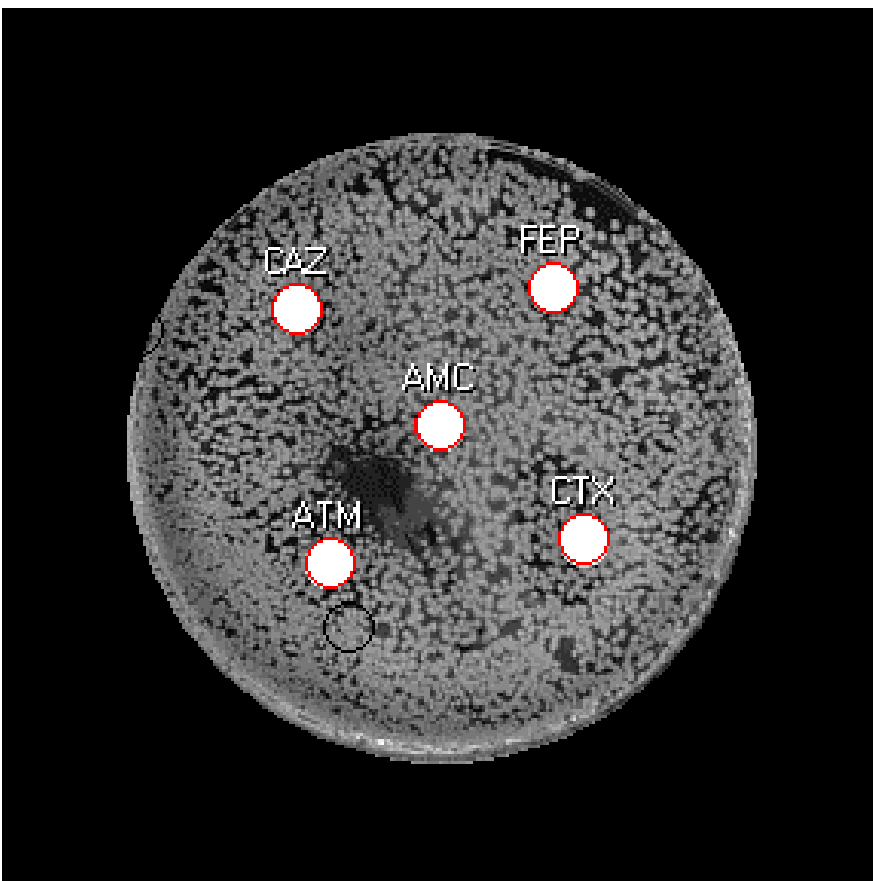


Figure 4

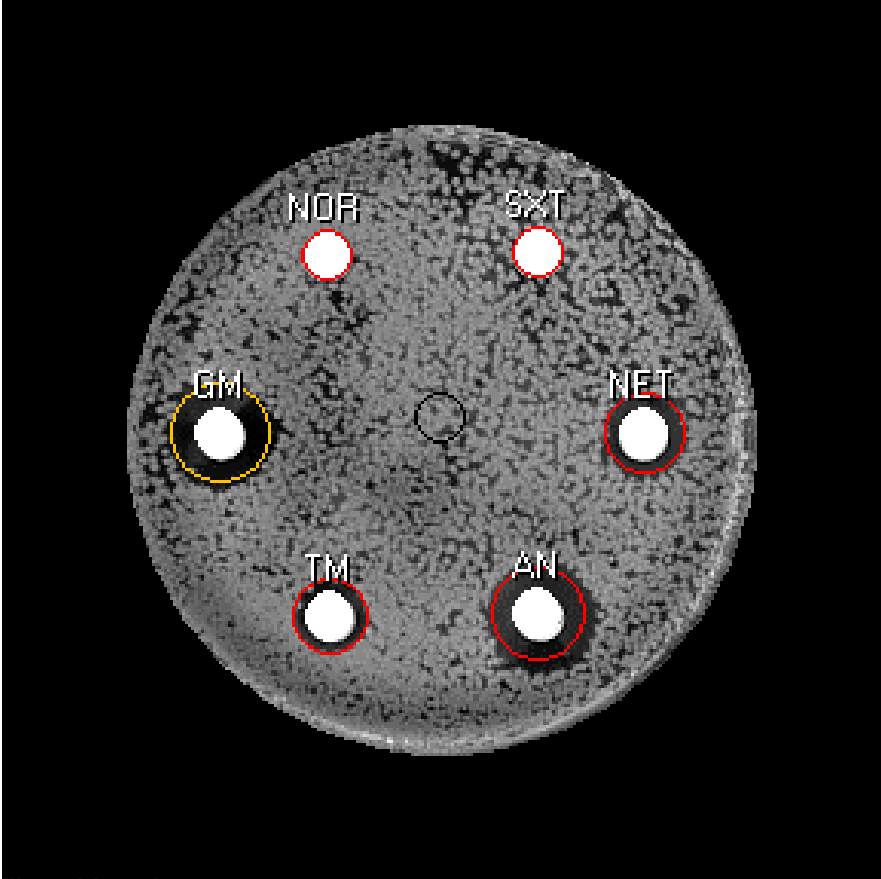
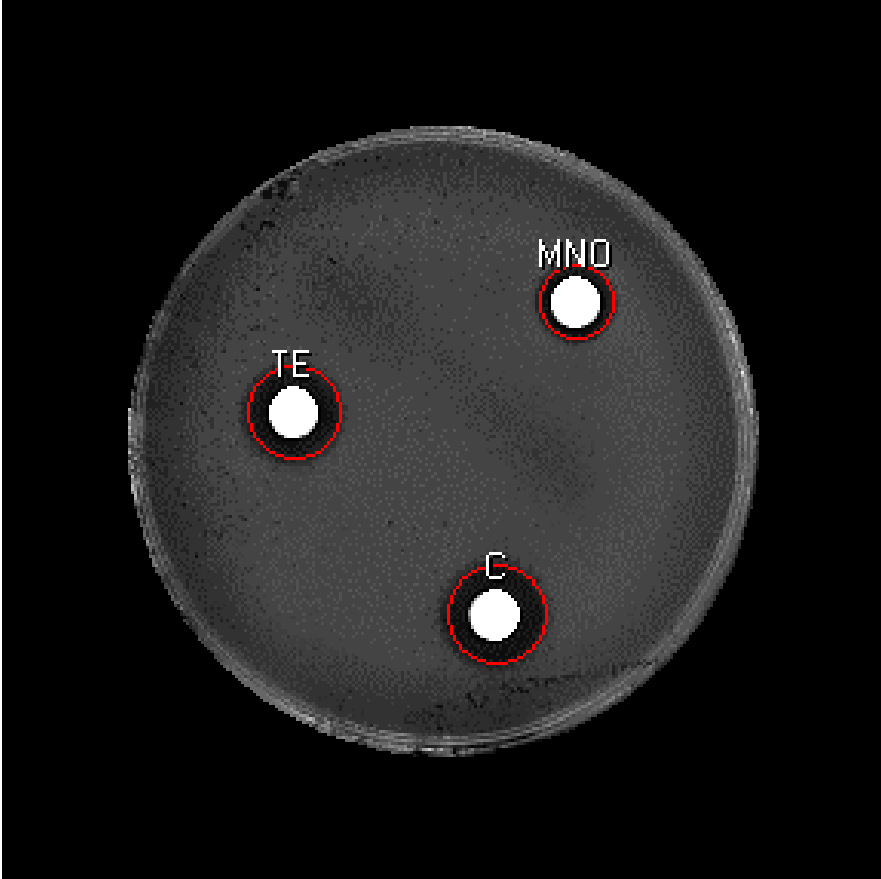


Figure 5



ANNEXE 2 – CONTACTS

Au niveau national (RAISIN)

- Pr Vincent Jarlier, Coordonnateur national réseau BMR-RAISIN, C.CLIN Paris-Nord
(Tel : 01 42 16 20 71 ou 01 40 77 97 46, E-mail : vincent.jarlier@psl.ap-hop-paris.fr)
- Dr Bruno Coignard, Responsable de l'Unité Infections Nosocomiales et Résistance aux Antibiotiques, Institut de Veille Sanitaire
(Tel : 01 41 79 69 47, Fax : 01 41 79 67 69, E-mail : b.coignard@invs.sante.fr)

Dans les interrégions (C.CLIN) : coordonnateurs C.CLIN et réseaux « BMR » ¹¹

C.CLIN Est

- Dr Stephane Gayet, Coordonnateur C.CLIN, Strasbourg
- Dr Odile Bajolet-Laudinat, Coordonnateur « BMR », Reims
- Dr Daniel Talon, Coordonnateur « BMR », Besançon

C.CLIN Ouest [<http://www.cclinouest.com/>]

- Dr Bernard Branger, Coordonnateur C.CLIN, Rennes
- Pr Roland Leclercq, Caen

C.CLIN Paris Nord [<http://web.ccr.jussieu.fr/cclin/>]

- Dr Anne Carbonne, Coordonnateur C.CLIN, Coordonnateur « BMR », Paris
- Pr Vincent Jarlier, Coordonnateur « BMR », AP-HP, Paris

C.CLIN Sud-Est [<http://cclin-sudest.univ-lyon1.fr/>]

- Dr Anne Savey, Coordonnateur C.CLIN, Coordonnateur « BMR », Lyon
- Dr Thierry Fosse, Coordonnateur « BMR », Nice

C.CLIN Sud-Ouest [<http://www.cclin-sudouest.com/>]

- Dr Pierre Parneix, Coordonnateur C.CLIN, Coordonnateur « BMR »
- Pr Nicole Marty, Coordonnateur « BMR », Toulouse

Les coordonnées complètes (Tel, Fax, E-mail) de chaque correspondant C.CLIN et BMR font l'objet d'une diffusion séparée par e-mail exclusivement.

¹¹ selon la liste des membres du groupe de travail BMR-RAISIN 2004.