

Evolution des résistances bactériennes *en établissements de santé*

UER Microbiologie Générale 2 – Bactériologie

Pr Anne-Marie Rogues

Novembre 202 »



ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.



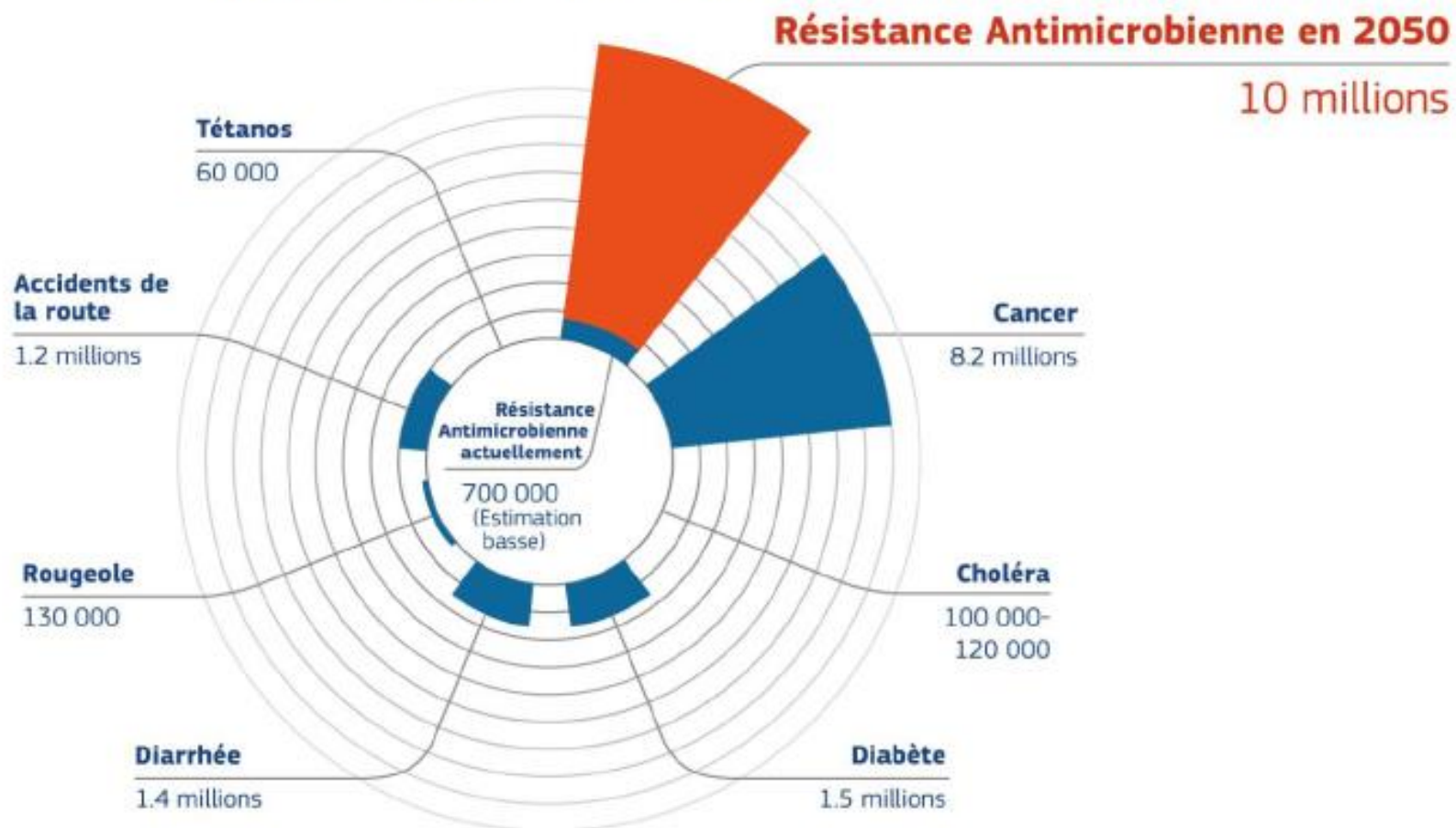
- Généralités sur la résistance bactérienne aux antibiotiques
- Un contexte favorable lors des soins en établissements de santé
- Un problème hospitalier devenu une priorité nationale

Généralités sur la résistance bactérienne aux antibiotiques

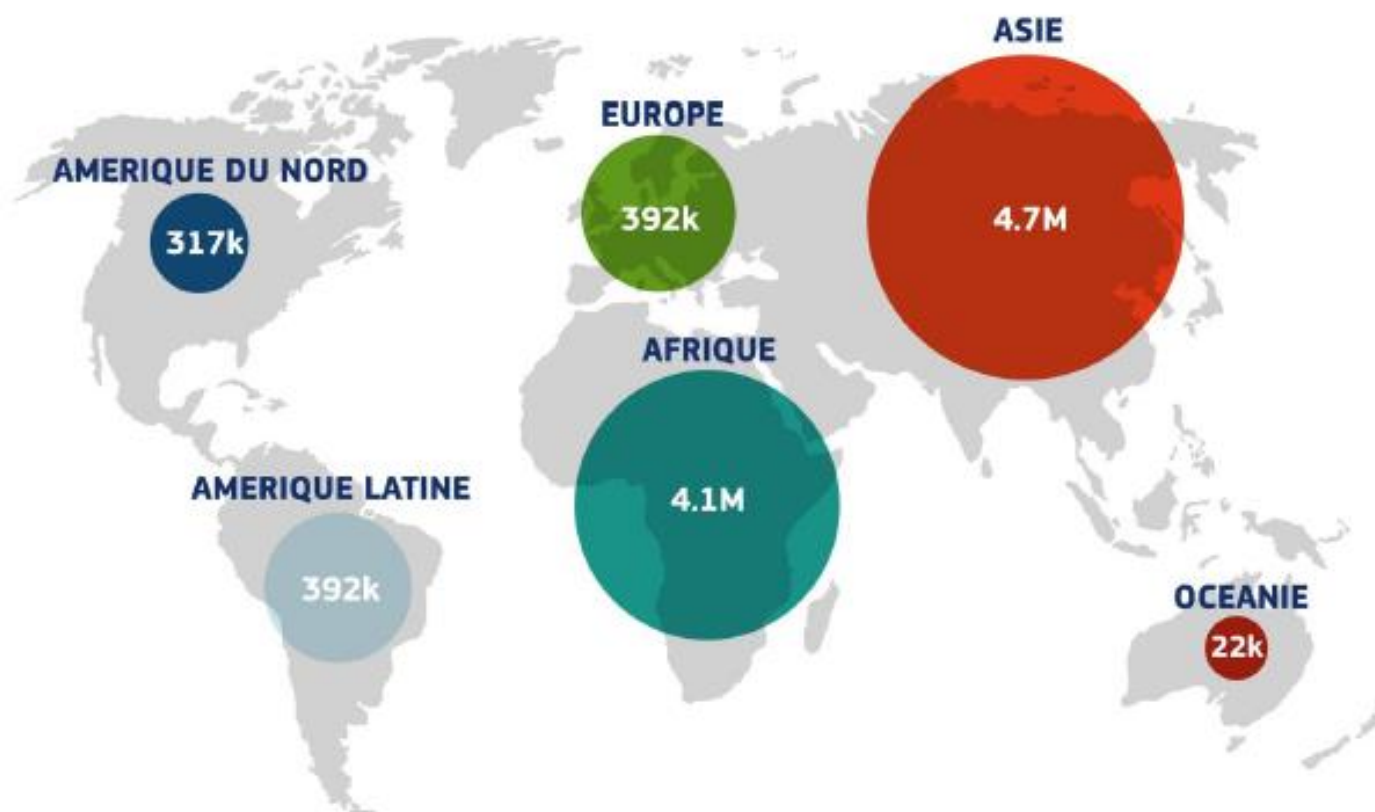


Commission
européenne

Nombre de morts attribuables à la RAM chaque année (comparé à d'autres causes majeures de décès)

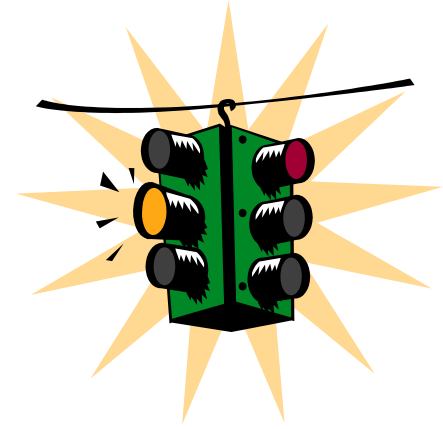


Estimation des morts attribuables annuellement à la RAM en 2050 (si le taux de résistance augmente de 40% par rapport à aujourd'hui)

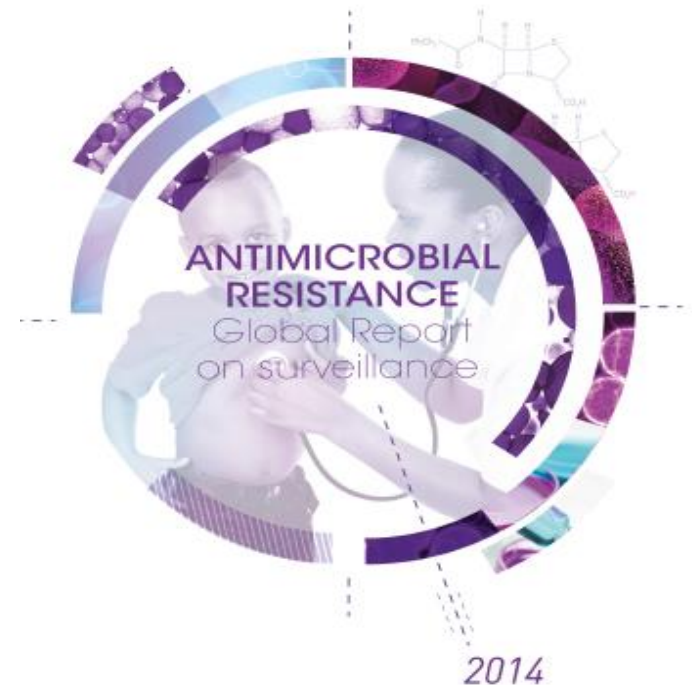


Premier rapport mondial sur les résistances aux antibiotiques

30 avril 2014



*« Nos capacités de traitement
sont en train de diminuer....
A moins que les nombreux
acteurs concernés agissent
d'urgence, de manière
coordonnée, le monde
s'achemine vers une ère post-
antibiotique »*

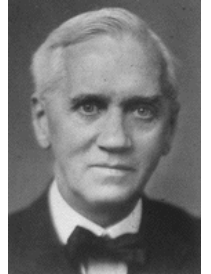


La découverte des antibiotiques...

De la grande illusion...

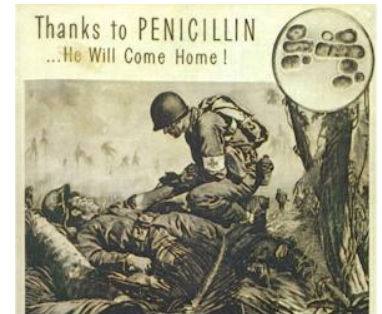
En 1929, Alexander Flemming découvre les propriétés bactéricides de la pénicilline (première arme thérapeutique utilisée en 1941)

1940-1970 : nouveaux antibiotiques et vaccins



A la désillusion

Depuis 1970, de nouvelles préoccupations...



Capacité d'adaptation des bactéries

1940

Pénicilline
identifiée dans
une bactérie

1942

Première
utilisation
thérapeutique de
la pénicilline

1945

Plus de 20% des *S. aureus* hospitaliers
résistants aux
pénicillines et
diffusion mondiale
des pénicillinases

1947

Streptomycine
approuvée aux
USA

1947

Observation de la
résistance à la
streptomycine

1952

Tétracycline
approuvée aux
USA

1956

Observation de la
résistance aux
tétracycline

1958

Vancomycine



1959

Méticilline

1961

Observation de
la résistance à
la méticilline

1964

Céphalotine, 1^{ère}
céphalosporine

1966

Observation de la
résistance à la
céphalotine

1967

Gentamicine

1970

Observation
de la
résistance à
la gentamicine

1981

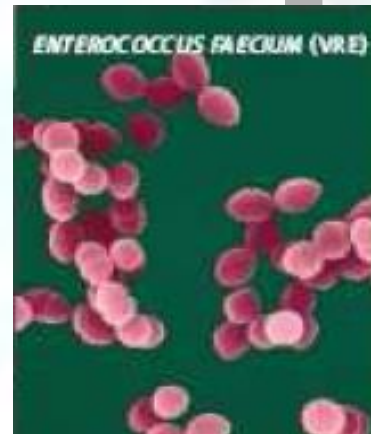
Céfotaxime

1983

Observation
de la
résistance
au
céfotaxime

1987

Observation
d'Enterocoques
résistants à la
vancomycine



1987

Première épidémie
à *K. pneumoniae*
résistantes aux
céphalosporines de
3^{ème} génération

1987

1^{er} carbapénème
approuvé aux
USA

1996

Observation de
S. aureus de
sensibilité
intermédiaire à
la vancomycine

1996

Observation de *K. pneumoniae* produisant
une carbapénémase de
type KPC

2000

Linézolide

2001

Observation de la
résistance au linézolide

2002

Observation de *S. aureus* résistants à
la vancomycine



Un phénomène naturel, ancien... universel... inéluctable ?...

Origine de la résistance

- Des études sur de l'ADN microbien ancien, extrait de sédiment d'un permafrost⁶³ vieux de 30.000 ans révèle toute une collection de gènes codant la résistance aux bêta-lactamines, tétracyclines, glycopeptides et jusqu'à quatorze antibiotiques commercialisés aujourd'hui.
- La plupart des antibiotiques sont des substances d'origine naturelle produites par certains microorganismes de l'environnement comme armes chimiques contre les autres germes qui en retour ont développé les mécanismes de résistance comme « boucliers » pour s'en préserver – l'ensemble faisant partie des différentes stratégies de compétition et d'adaptation.

Anses – Les Cahiers de la Recherche N° 3 - Santé, Environnement, Travail – Octobre 2013

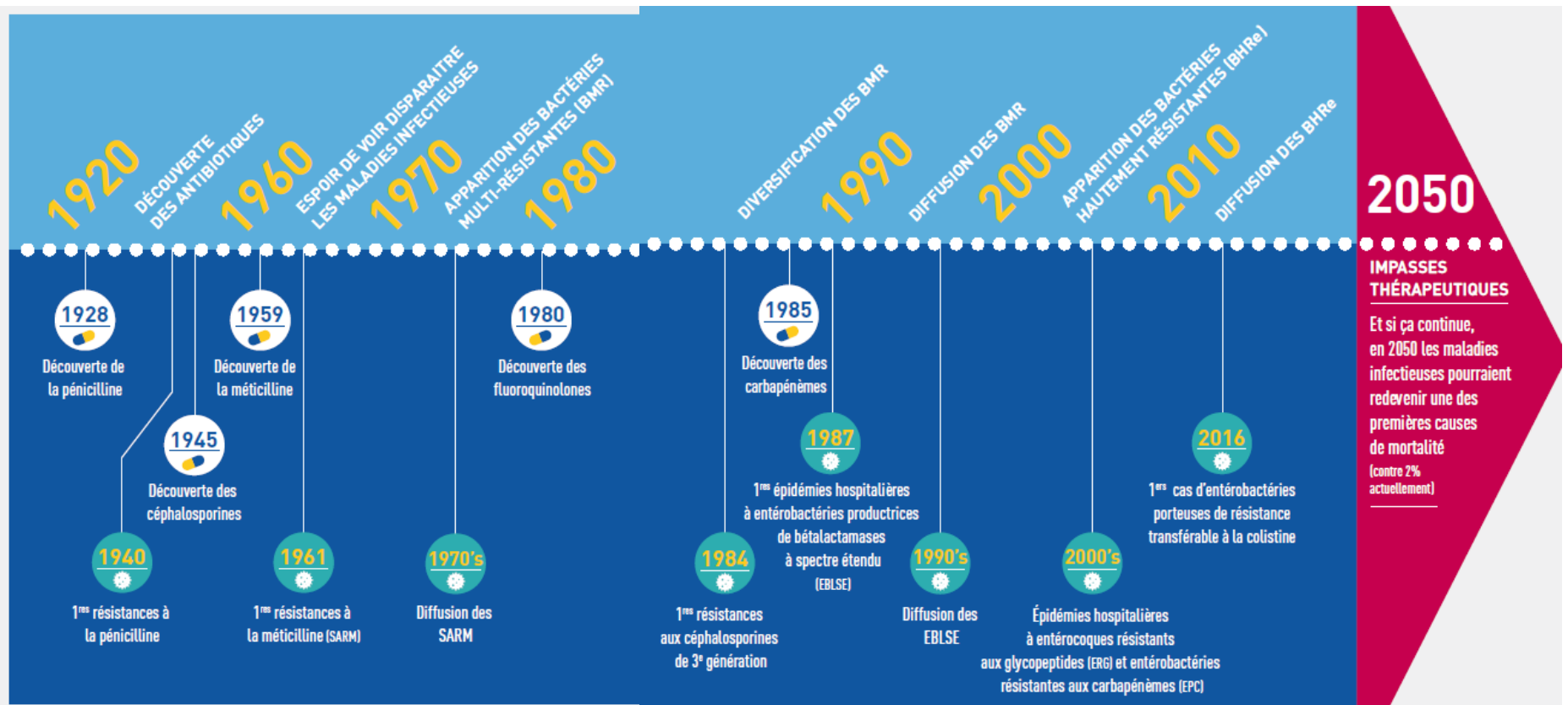


Évolution de l'antibiorésistance dans le sol

Impact d'un amendement au champ par des molécules antibiotiques sur la diversité des mécanismes de résistance, le nombre de copies de ces gènes, leurs potentialités de dissémination et la structure des communautés microbiennes du sol

Pascal SIMONET

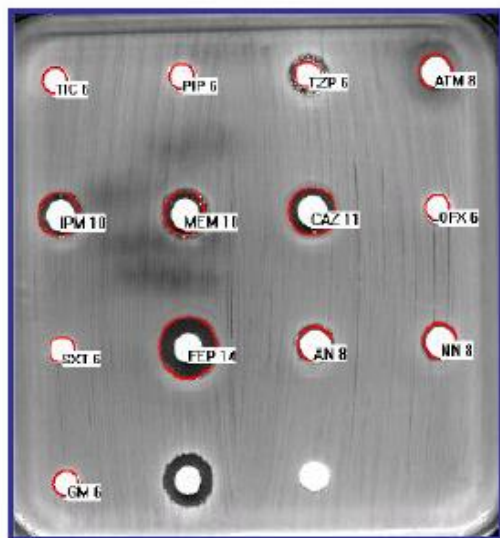
Impasse thérapeutique vers des bactéries hautement résistante (totoR)



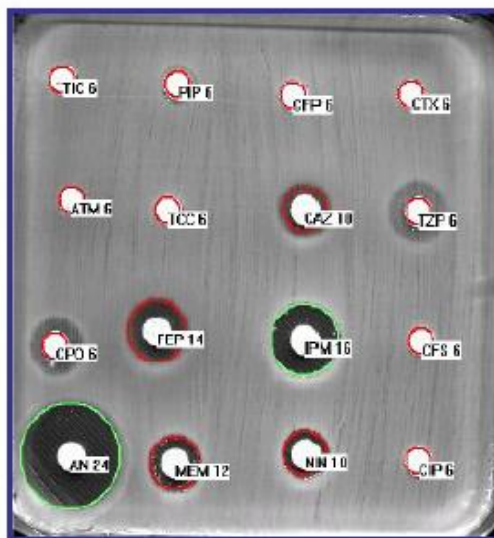
- Menace le recours à la chirurgie, au traitement immunosuppresseurs...
- Apparition d'épidémies/transmission hospitalières

A. Baumannii multiR

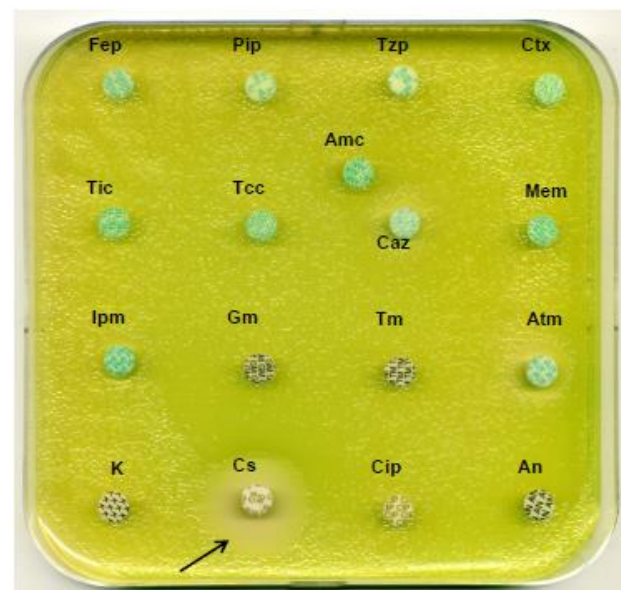
Oxa-23



Oxa-58



P. aeruginosa multiR



Résistance bactérienne.. en quelques chiffres

> 670 000

INFECTIONS
À BACTÉRIES
RÉSISTANTES
AUX ANTIBIOTIQUES
EN EUROPE
EN 2015

125 000

INFECTIONS
À BACTÉRIES
MULTIRÉSISTANTES
EN FRANCE
EN 2015

> 5 500

DÉCÈS LIÉS
À CES INFECTIONS
EN FRANCE
EN 2015

Santé Publique France

Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins

M. E. A. de Kraker^{1,2}, M. Wolkewitz³, P. G. Davey⁴, W. Koller⁵, J. Berger⁵, J. Nagler⁶, C. Icket⁶, S. Kalenic⁷, J. Horvatic⁷, H. Seifert⁸, A. Kaasch⁸, O. Paniara⁹, A. Argyropoulou⁹, M. Bompola⁹, E. Smyth¹⁰, M. Skally¹⁰, A. Raglio¹¹, U. Dumpis¹², A. Melbarde Kelmere¹², M. Borg¹³, D. Xuereb¹³, M. C. Ghita¹⁴, M. Noble¹⁵, J. Kolman¹⁶, S. Grabljevec¹⁷, D. Turner¹⁸, L. Lansbury¹⁸ and H. Grundmann^{1,2*}

Objectives: This study determined excess mortality and length of hospital stay (LOS) attributable to bloodstream infection (BSI) caused by third-generation-cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in Europe.

Methods: A prospective parallel matched cohort design was used. Cohort I consisted of patients with third-generation-cephalosporin-resistant *E. coli* BSI (REC) and cohort II consisted of patients with third-generation-cephalosporin-susceptible *E. coli* BSI (SEC). Patients in both cohorts were matched for LOS before infection with patients free of the respective BSI. Thirteen European tertiary care centres participated between July 2007 and June 2008.

Results: Cohort I consisted of 111 REC patients and 204 controls and cohort II consisted of 1110 SEC patients and 2084 controls. REC patients had a higher mortality at 30 days (adjusted odds ratio=4.6) and a higher hospital mortality (adjusted hazard ratio=5.7) than their controls. LOS was increased by 8 days. For SEC patients, these figures were adjusted odds ratio=1.9, adjusted hazard ratio=2.0 and excess LOS=3 days. A 2.5 times [95% confidence interval (95% CI) 0.9–6.8] increase in all-cause mortality at 30 days and a 2.9 times (95% CI 1.2–6.9) increase in mortality during entire hospital stay as well as an excess LOS of 5 days (95% CI 0.4–10.2) could be attributed to resistance to third-generation cephalosporins in *E. coli* BSI.

Résistance au C3G chez *E. coli* versus *E. coli* sensible :
- mortalité sur séjour hospitalier x 2,9
- augmentation de la durée de séjour de + 5 jours

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis



Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group*



Summary

Background Infections due to antibiotic-resistant bacteria are threatening modern health care. However, estimating

Lancet Infect Dis 2018

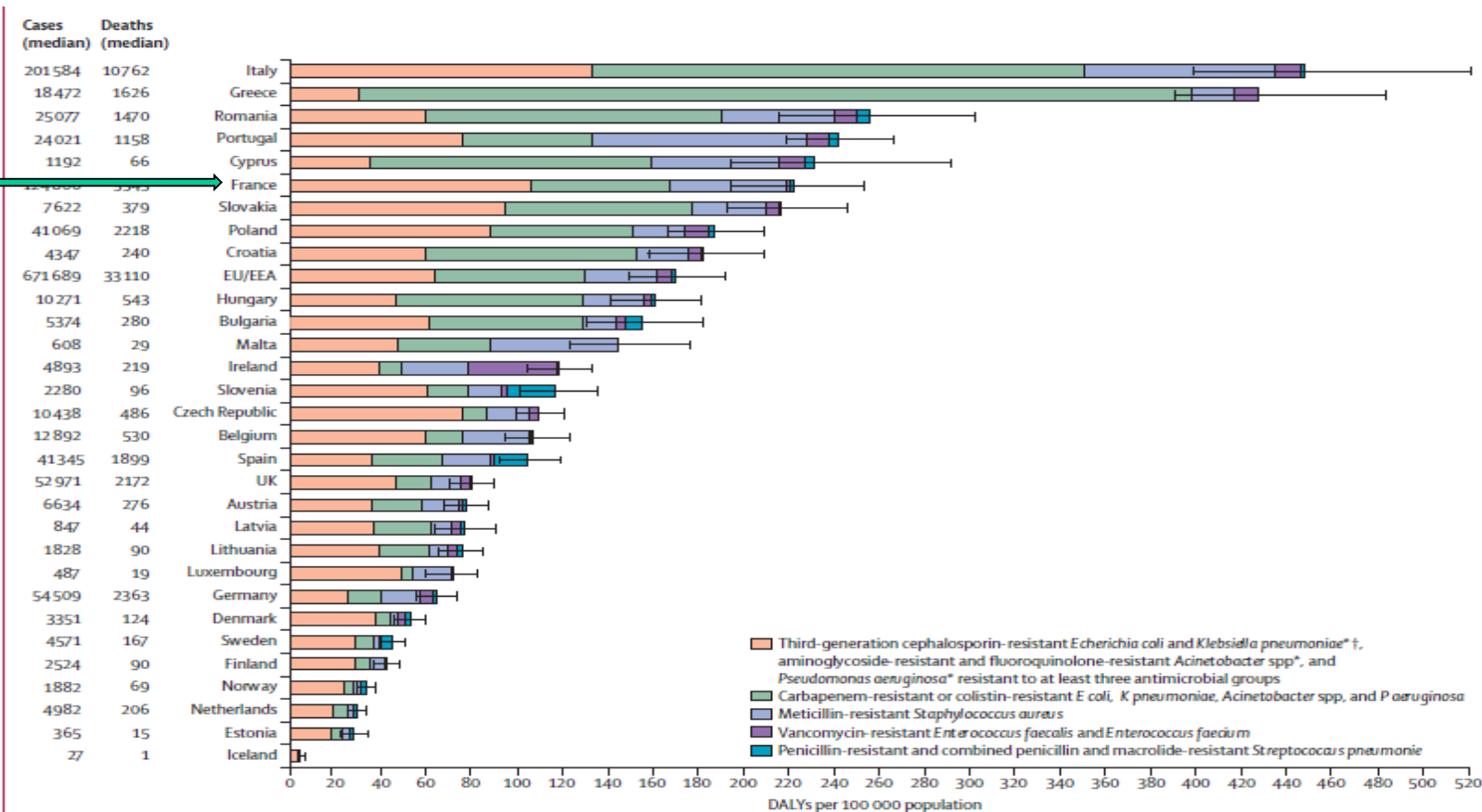


Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015

Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S. pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* (88.6%) and *K. pneumoniae* (85.3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β -lactamase.⁹

Disability-adjusted life-years (DALYs)



Estimation des décès dus à la résistance aux antimicrobiens, 2015-2050

Taux de mortalité due à la résistance aux antimicrobiens pour 100 000 habitants



Source : OECD (2018), Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More

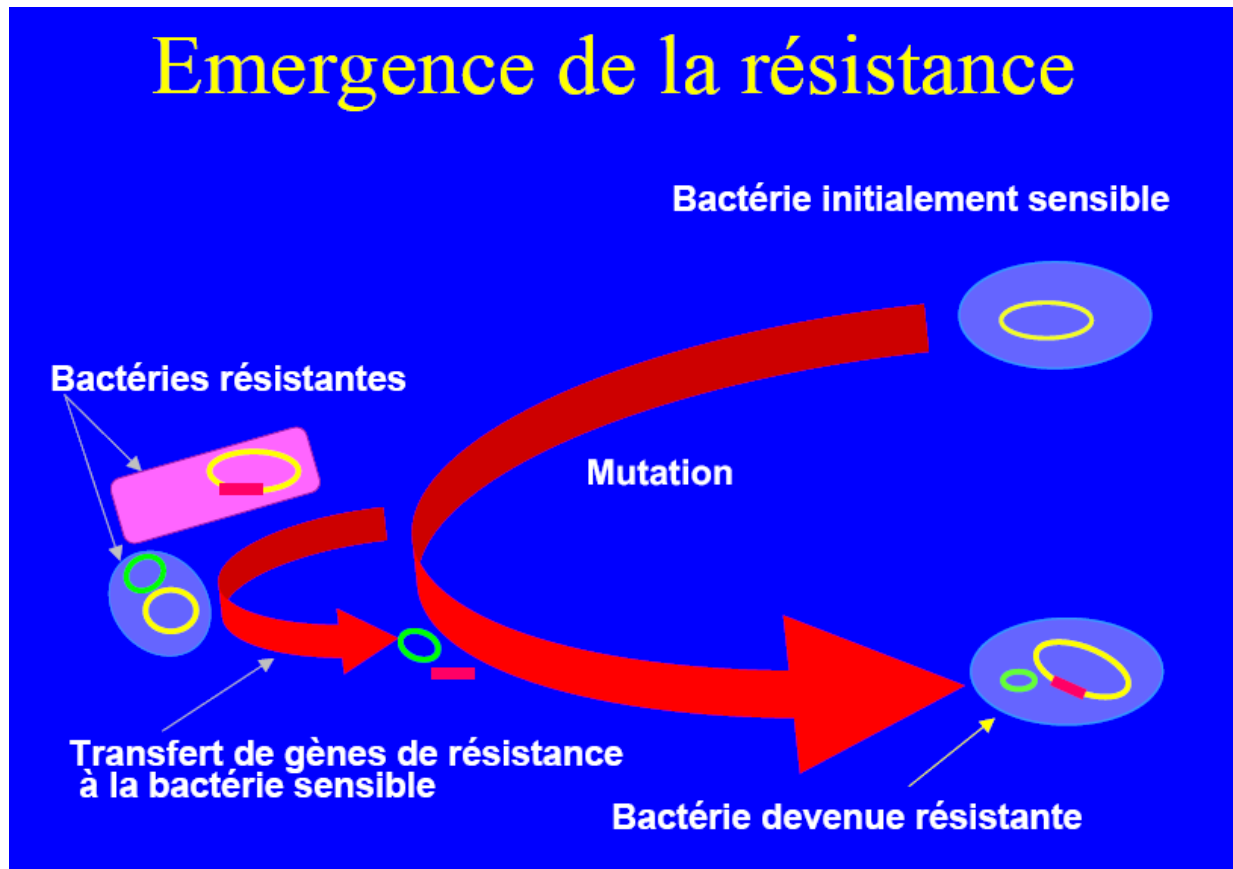
Les antibiotiques : des médicaments pas comme les autres....!!

- Un grand nombre de molécules, de prescripteurs et de patients traités
- Efficacité pharmacologique pour une même bactérie inconstante car variable
 - dans le temps, selon le site infecté, selon la localisation géographique
 - à l'origine d'échecs thérapeutiques
- Impact écologique plus large++ que la bactérie ciblée
 - Effets secondaires sur toute la flore commensale de l'individu qui le consomme et extension à d'autres individus

Résistance bactérienne aux antibiotiques

Les 4 étapes du phénomène

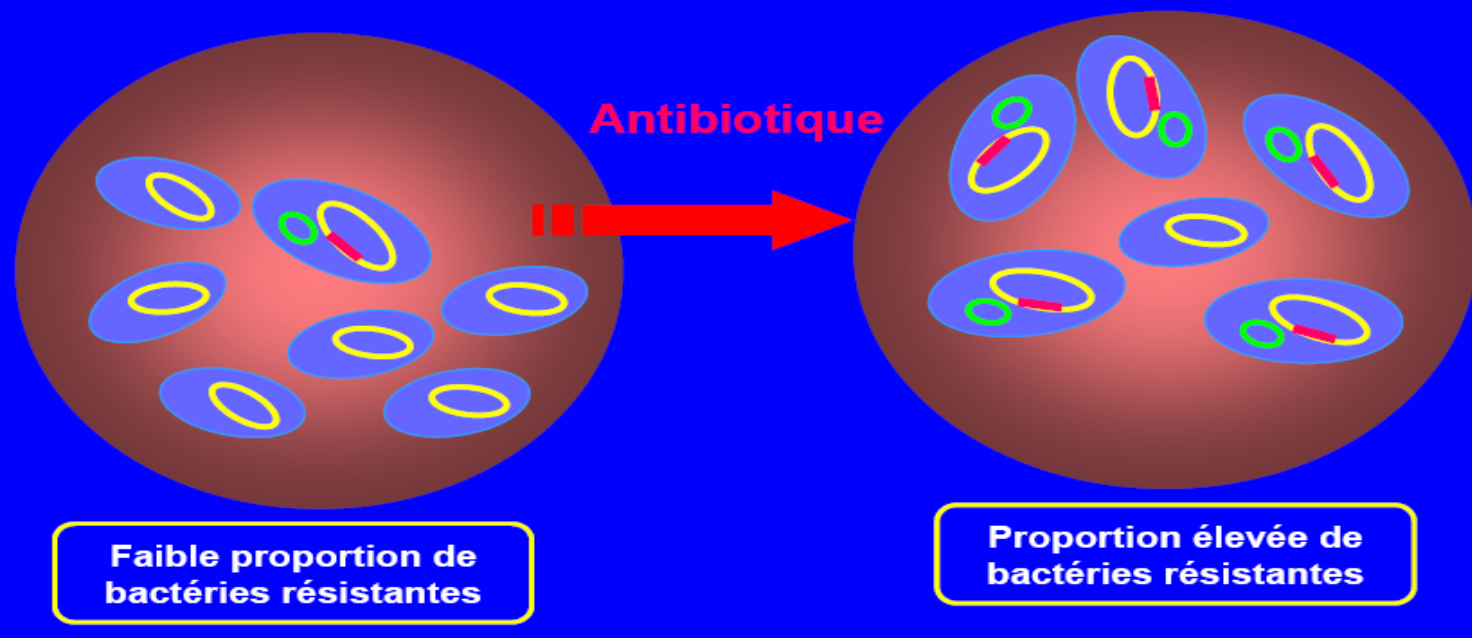
1. Événement génétique qui crée la résistance



Résistance bactérienne aux antibiotiques

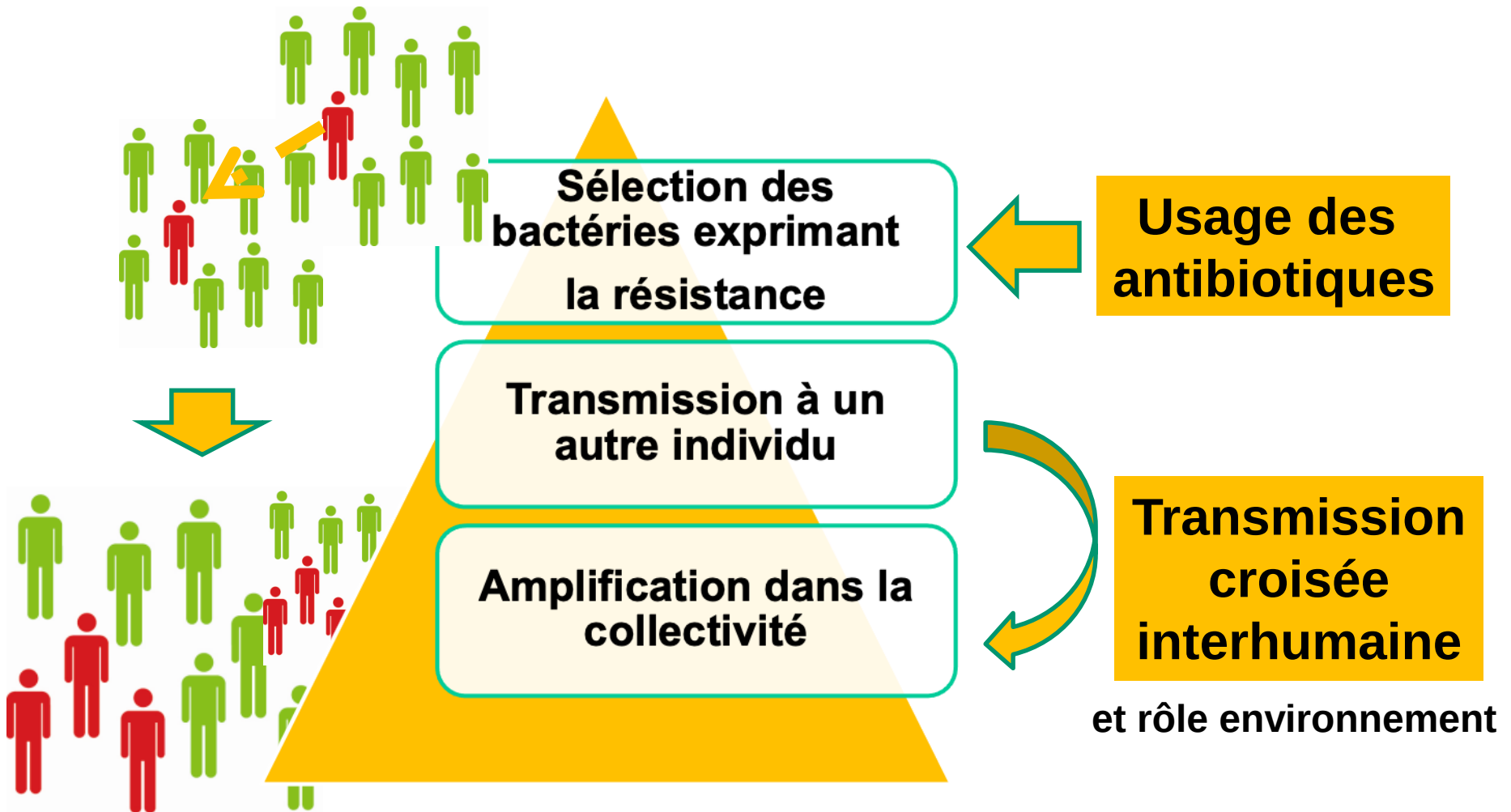
Les 4 étapes du phénomène

2- Sélection des bactéries résistantes sous la pression de sélection des antibiotiques

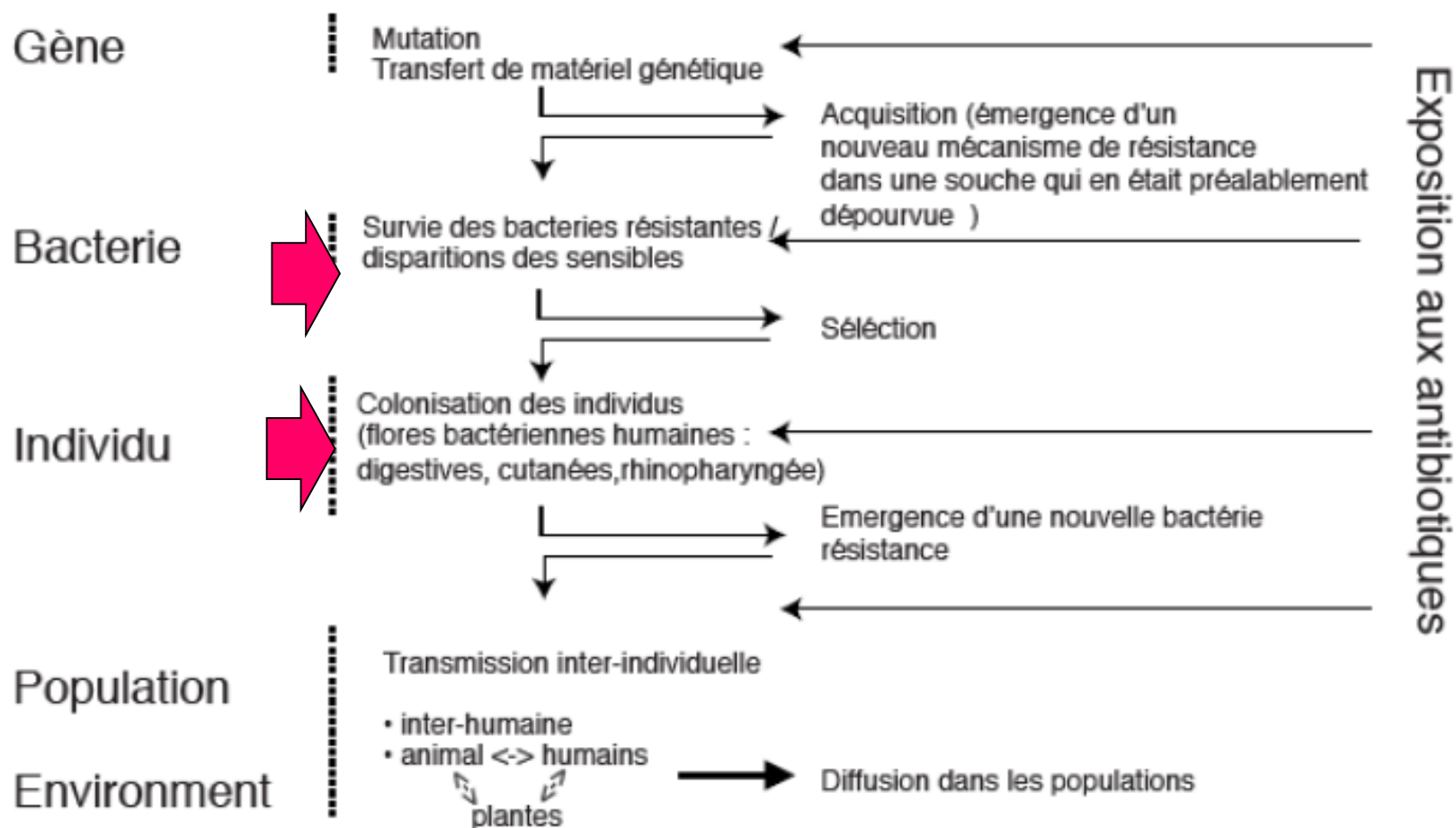


Sélection possible au sein du foyer infectieux mais rôle essentiel des flores commensales : digestive, ORL, cutanée..

Résistance bactérienne aux antibiotiques



Facteurs d'émergence des résistances aux antibiotiques et de leur diffusion



Guillemot D, Le Minor O.

in: Surveillance épidémiologique, Astagneau & Ancelle, Lavoisier/Médecine sciences, 2011

Contexte favorable lors des soins en établissements de santé

Définition d'une BMR

- Une bactérie est dite multirésistante aux antibiotiques (**BMR**) lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles ou acquises, elle n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique
- **NB « Patient porteur de BMR »** : recouvre toutes les situations où le patient est une source de dissémination potentielle qu'il soit infecté ou colonisé
- N'ont pas habituellement un pouvoir pathogène supérieur à celui des souches sensibles
- Pas de définition universelle mais des « habituées » !!
- *Discussion autour de la définition* : BMR pour les hygiénistes... celles dont la transmission croisée est préoccupante... BMR pour les bactériologistes... pour les cliniciens

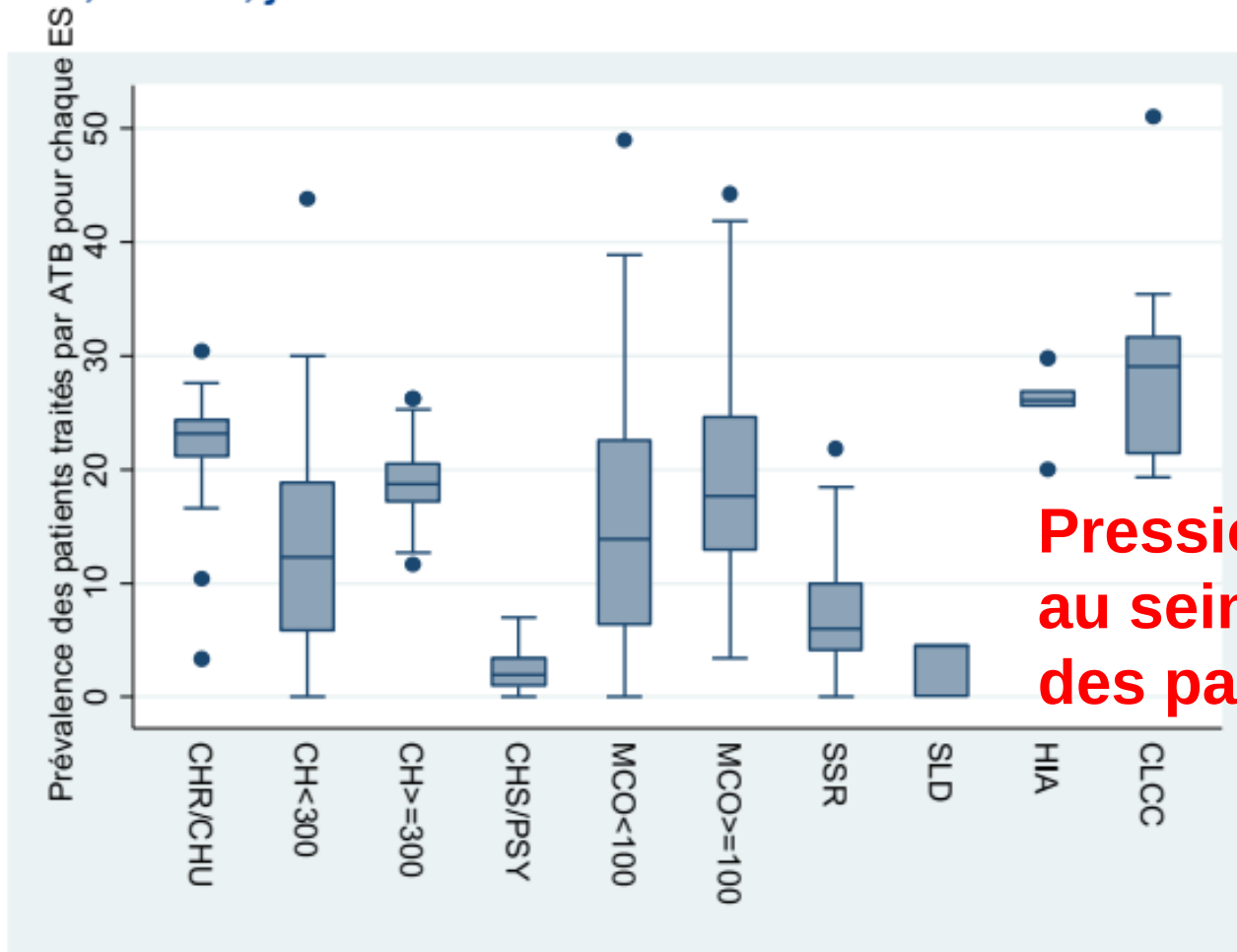
Etapes de la résistance : Contexte favorable en établissement de santé

1. Événement génétique qui crée la R
2. **Sélection des bactéries exprimant la R**
3. Transmission à un autre individu
4. Amplification dans la collectivité

Enquête nationale de prévalence 2017 : prescription des atb

Distribution des prévalences des patients traités par antibiotiques (toutes indications confondues) dans les ES ayant inclus au moins 20 patients, par catégorie d'ES.

ENP, France, juin 2017



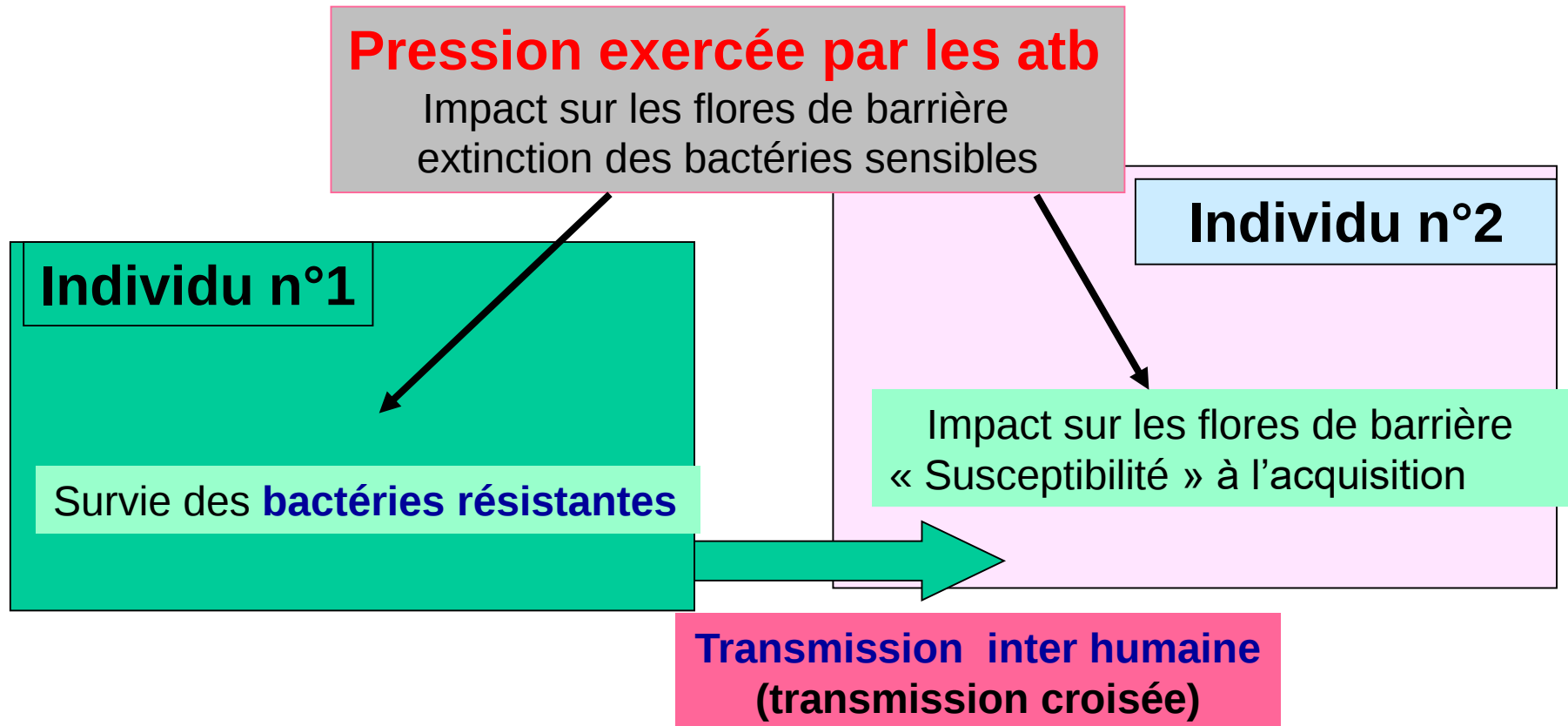
**Pression de sélection
au sein de la flore
des patients hospitalisés**

➤ **Parallélisme entre consommation d'atb et résistances bactériennes**

- Fréquence de résistance plus grande chez les souches isolées d'infections nosocomiales / infections communautaires et chez les sujets qui ont reçus des ATB que chez des témoins
- Les services qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence de BMR (relation bidirectionnelle)

Bell BG et al. BMC Infect Dis 2014

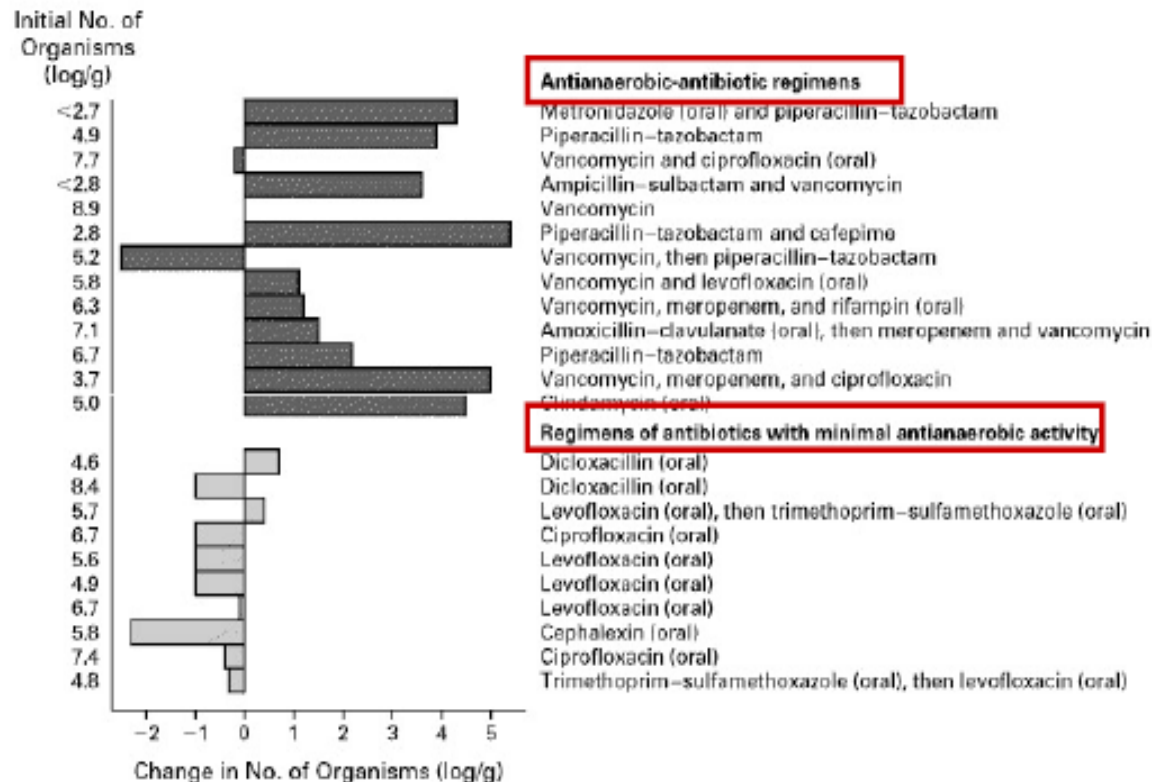
Pression antibiotique et transmission croisée



Impact ATB : co-résistances ou résistances associées,
rôle des antianaérobies sur la flore digestive ++

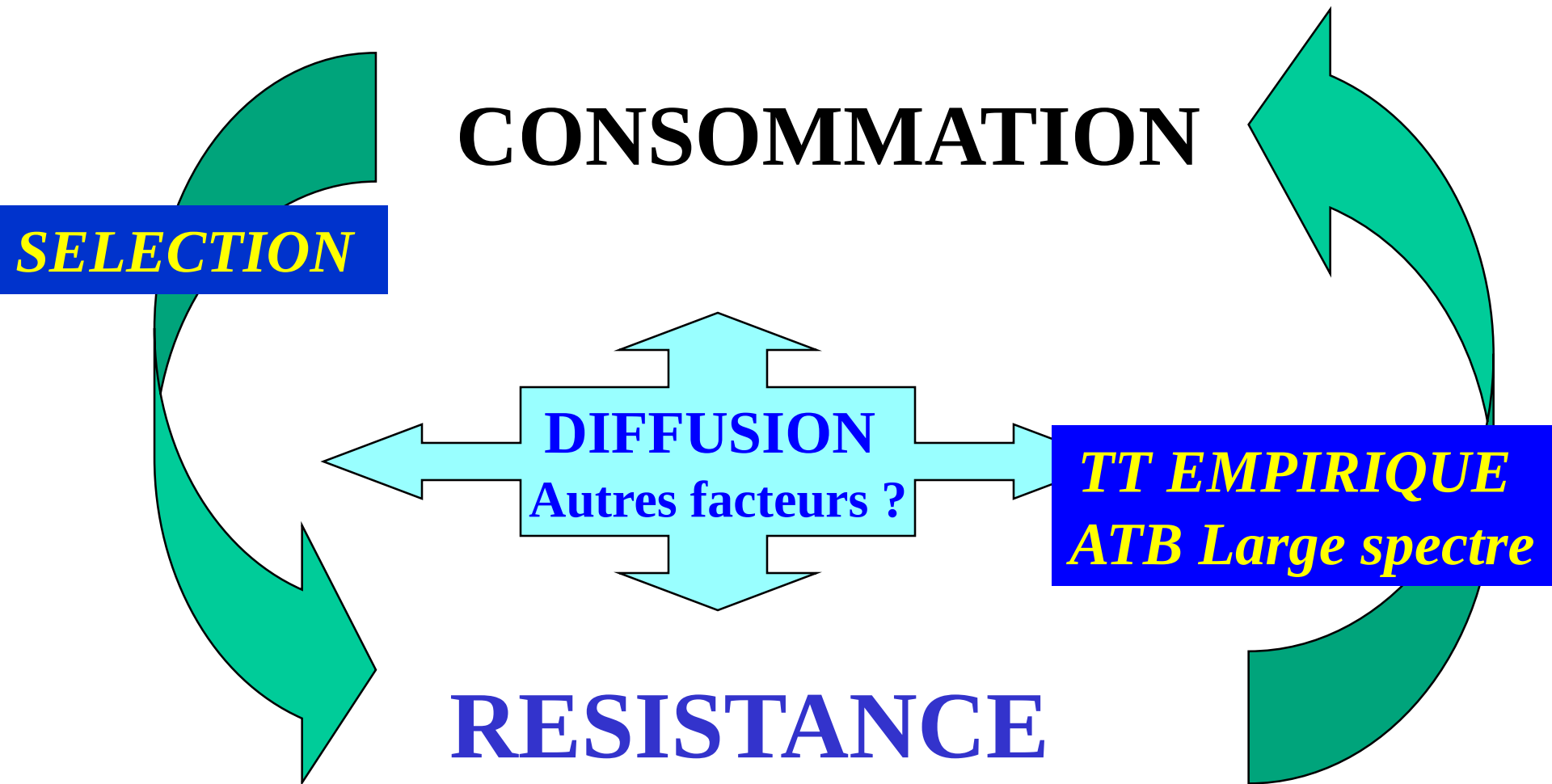
Phénomène de multirésistance

Antibiotiques : responsables de la perte de l'effet « barrière »



Effet de traitements antibiotiques sur la densité d'enterocoques résistants à la vancomycine (ERV) chez 13 patients sous régime antianaérobie et 10 sous régime a faible activité anti-anaérobie

Cercle vicieux de la résistance : Escalade thérapeutique



Résistance entraîne des prescriptions empiriques
à large spectre majorant la pression de sélection

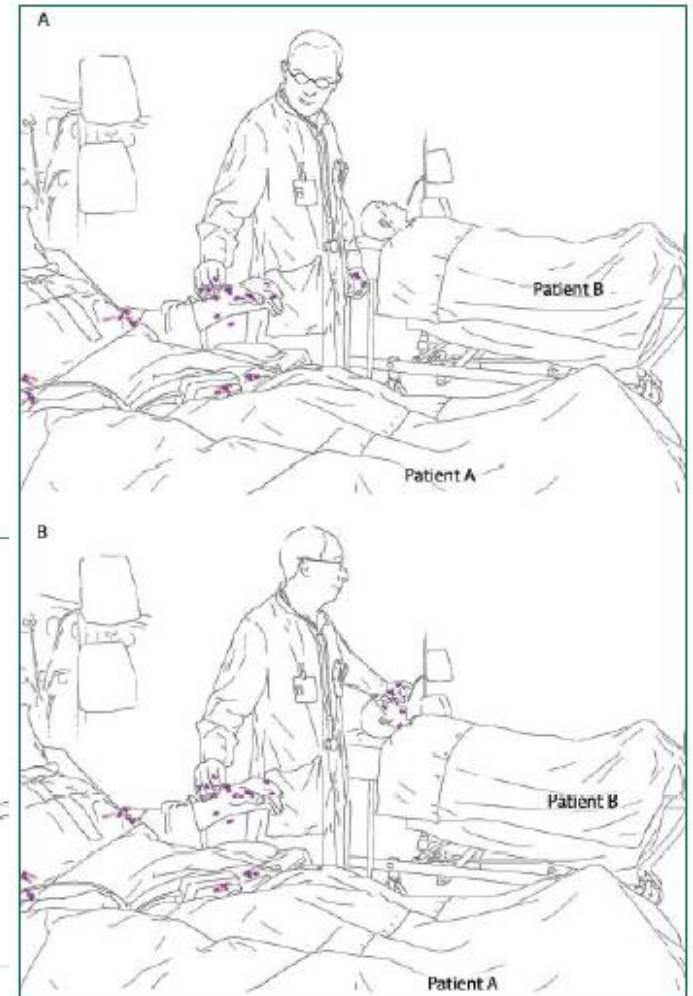
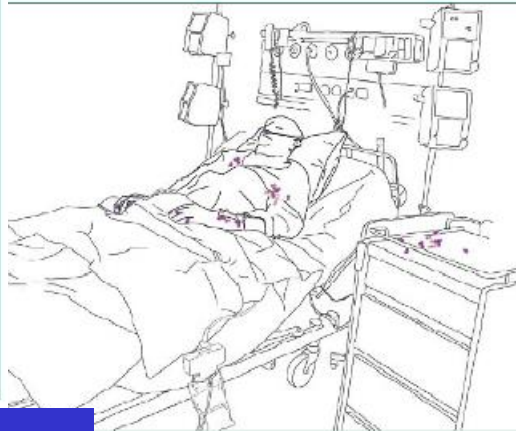
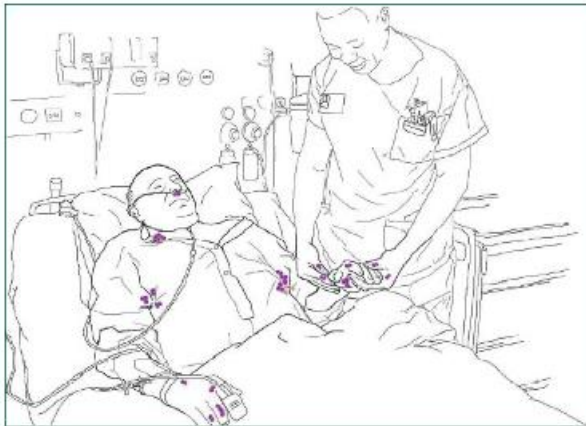
Transmission croisée lors des soins

➤ Contact physique direct ou indirect

Transmission indirecte :

- par manuportage
- par l'intermédiaire de matériel partagé

NB : surfaces relais de transmission++

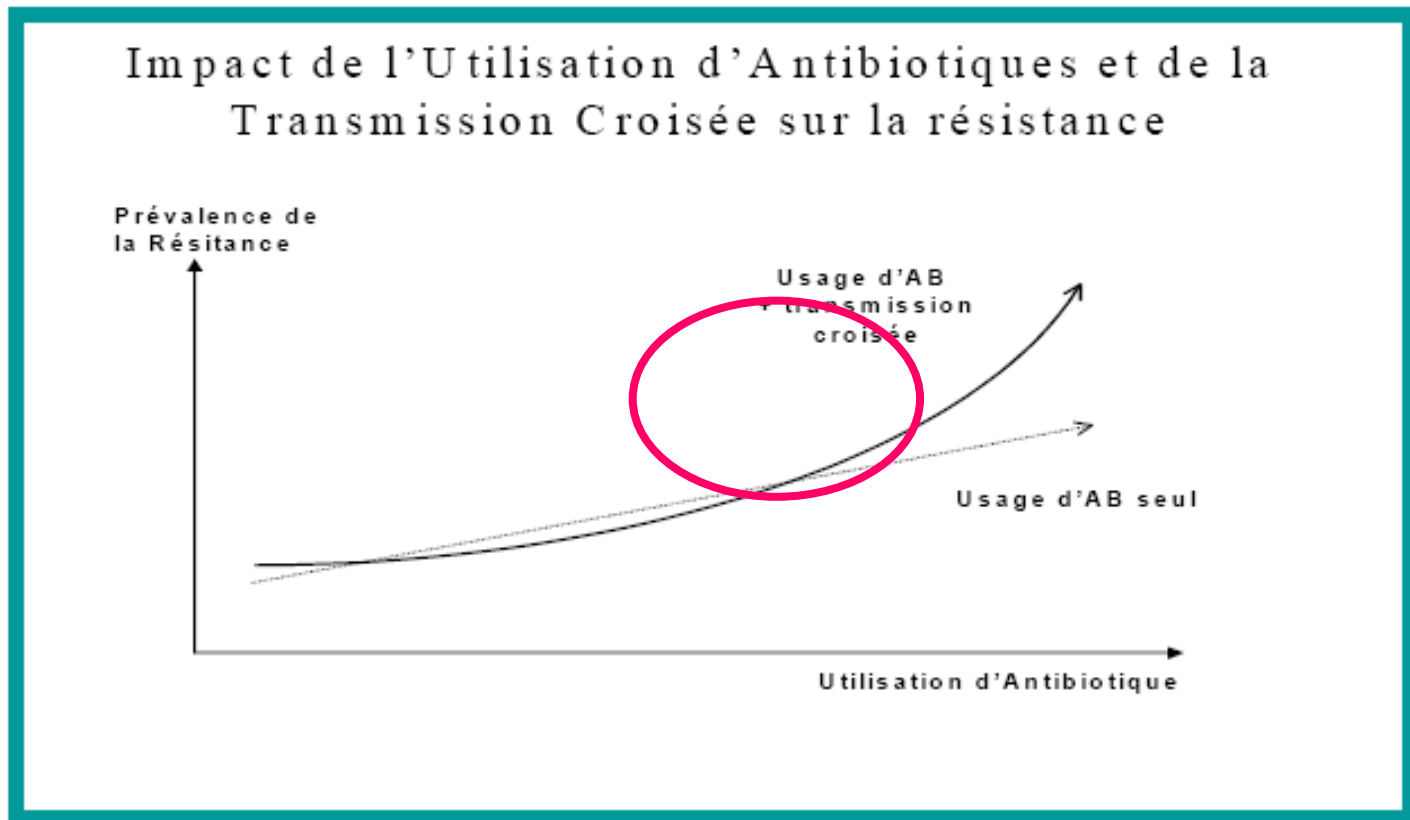


D 'après Pittet et coll.
Lancet Infect Dis. 2006 Oct;6(10):641-52

Conséquences individuelles et collectives de la résistance aux antibiotiques

- Retard à l'instauration d'un traitement efficace
 - Morbidité et mortalité des infections à BMR
- Impasse thérapeutique vers des bactéries totalement résistantes
 - totoR, BHRe
- Potentiel épidémique par transmission croisée
 - Fréquence du phénomène à l'hôpital
 - charge en soins, proximité des soins, consommation d'antibiotiques
- Coûts pour la collectivité
- **Surconsommation d'antibiotiques large spectre**
 - Cercle vicieux

Résistance bactérienne aux antibiotiques



D'après C Brun - Buisson

**Complémentarité entre « usage d'antibiotiques »
et « transmission croisée » de patient à patient**

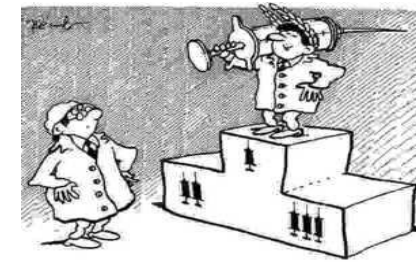
Interdépendance des intérêts individuels et collectifs

Un problème hospitalier devenu une priorité nationale


MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
*Liberté
Égalité
Fraternité*

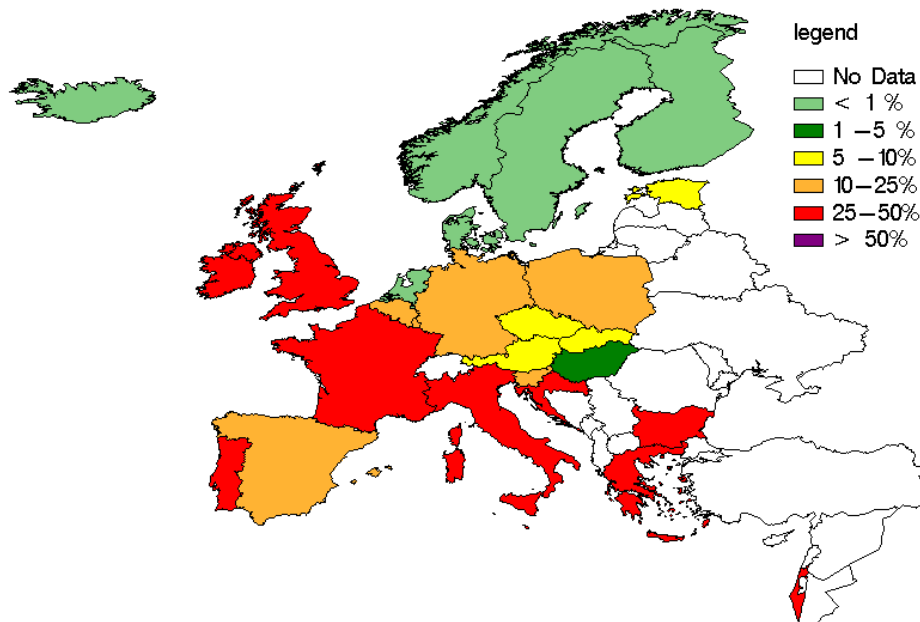


Résistances bactériennes en Europe



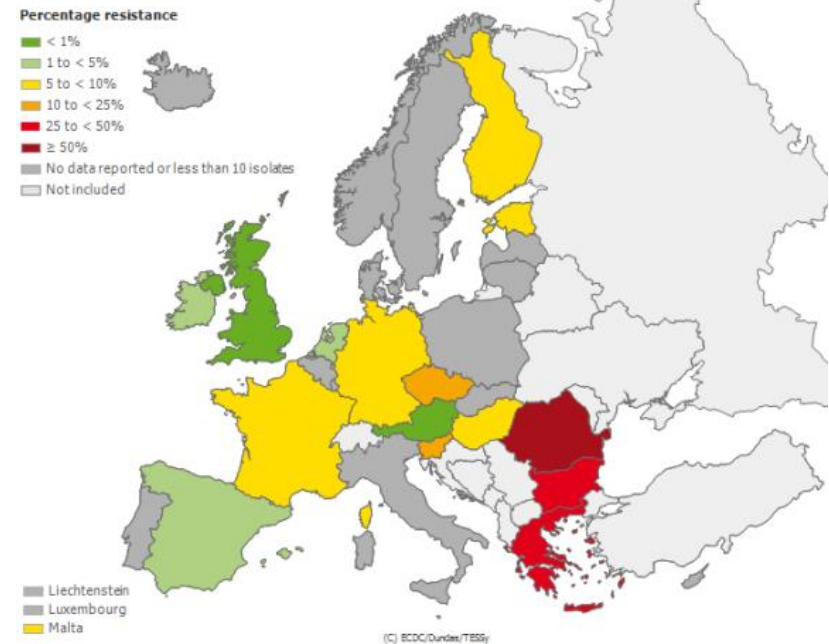
Pourcentage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) en Europe

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2001
(c) EARSS



<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database>

Pourcentage de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux aminosides en Europe

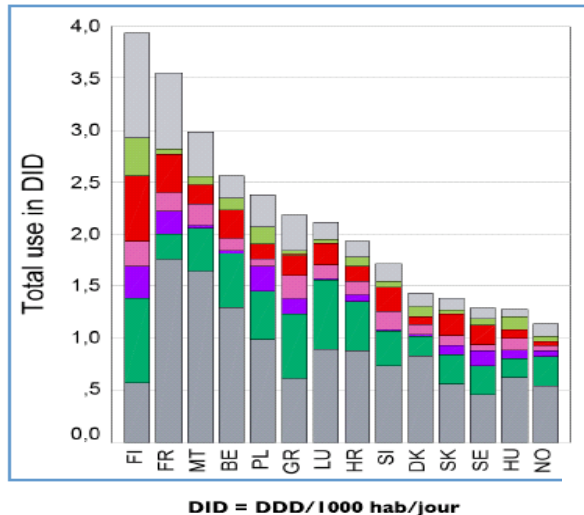


(C) ECDC/Dundas/TBSy

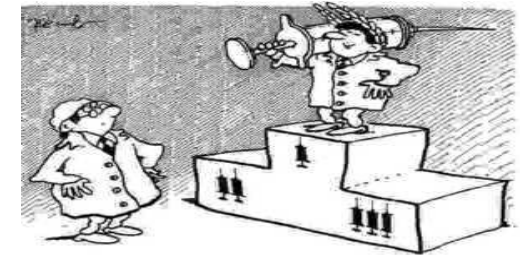
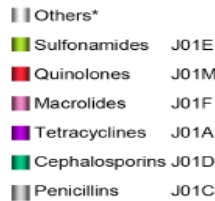
BLSE : 1984 Sirot, JAC 1987
VRE : 1986 Leclercq, NEJM 1988
VISA : 1995 Ploy, Lancet 1998

Consommation des antibiotiques en Europe

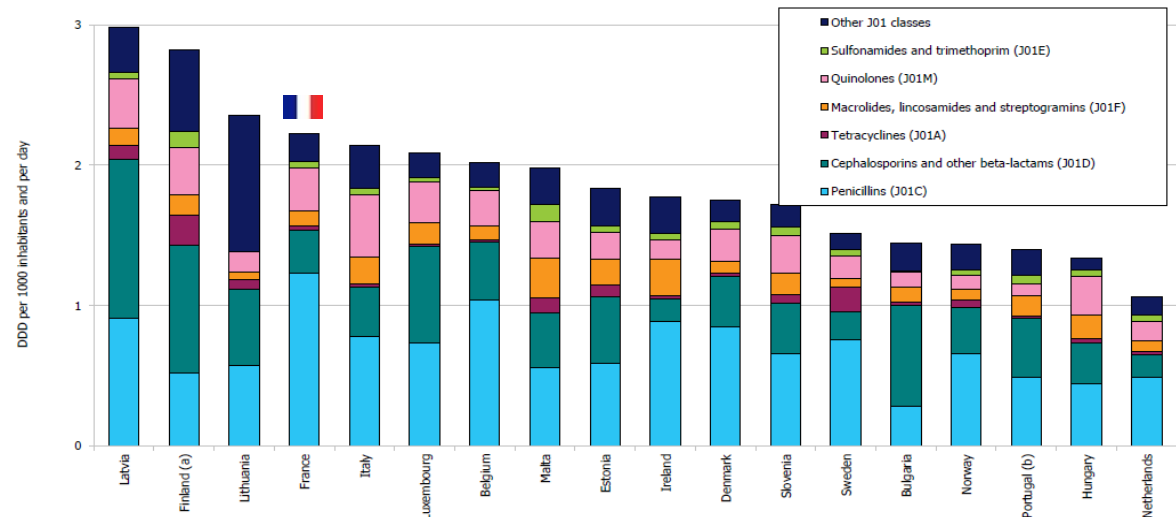
Ventes d'antibiotiques en Europe en 2001



(Hôpital - source ESAC)



Consommations hospitalières 2010

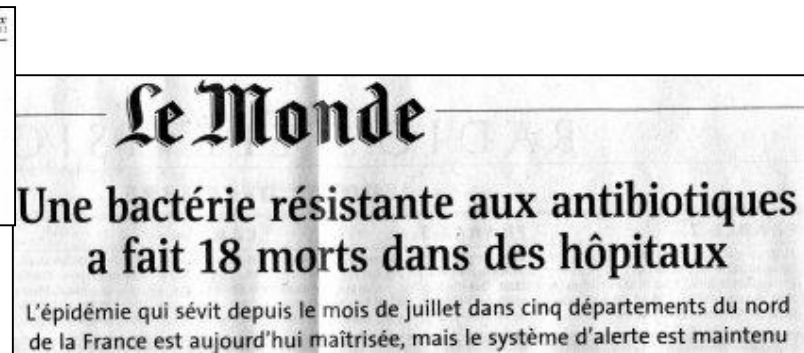


Source: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC-Net, ECDC), 2013.

(<http://www.ecdc.europa.eu/>).

Réaction à la problématique

- Programme national de prévention des Infections Nosocomiales
 - 2005-2008 : Améliorer les pratiques cliniques ...en lien avec ...la fréquence de la résistance bactérienne aux antibiotiques
 - 2009-2013 : Maîtriser la diffusion des BMR
- Stratégies d'antibiothérapie et prévention de la résistance bactérienne (HAS 2008)
- Plans nationaux d'alerte sur les antibiotiques
- Feuille de route interministérielle "antibiorésistance"



Société

L'«*Acinetobacter baumannii*», qui survit à nombre d'antibiotiques, a touché 21 établissements.

Une bactérie entre en résistance dans le milieu hospitalier

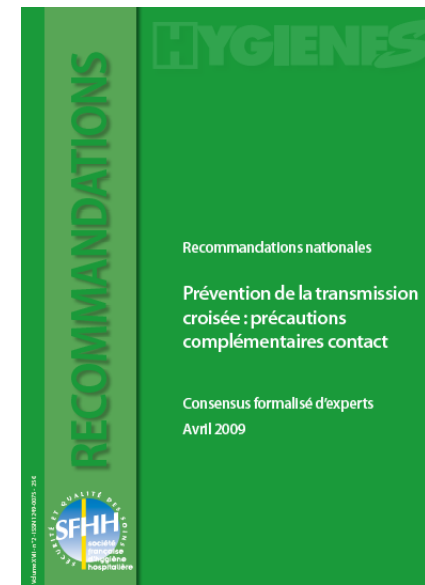
Des programmes et des recommandations nationales...

**Prévenir l'émergence :
juste usage des antibiotiques**

www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr

**Prévenir la diffusion :
précautions d'hygiène**

1996	Stratégies pour le bon usage des AB établies par l'ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale)
2001	Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005
2002	Circulaire : Orientations pour un meilleur usage des AB dans les ES avec la création d'une commission des AB et à la désignation d'un médecin référent en antibiothérapie
2007	Indicateur de PBUA (ICATB) dans le bilan des activités de lutte contre les infections liées aux soins
2007	Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010
2008	Stratégies pour le bon usage des AB Haute Autorité de Santé (HAS)
2011	Plan National d'alerte sur les AB 2011-2016
2012	Circulaire ICATB 2
2015	PROPIAS : Axe 2 Prévention et maîtrise de l'antibiorésistance



SPARES

Mission nationale de Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé

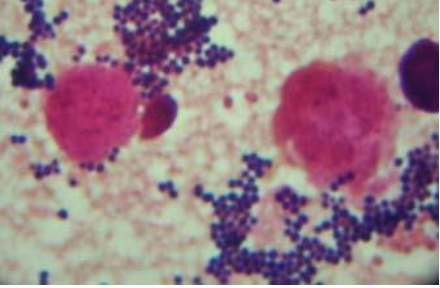
Objectifs principaux

- **Mettre en œuvre et coordonner pour les ES la surveillance**
 - de la résistance aux antibiotiques
 - de la consommation d'antibiotiques
- **Evaluer la prévention de la transmission croisée des BMR et BHR**
 - Proposer des méthodes, outils et indicateurs de suivi des mesures de prévention de la transmission croisée



Choix des BMR prioritaires hospitalières

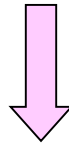
- Les BMR prioritaires sont les SARM et les EBLSE **mais** aussi selon les situations épidémiologiques locales *Acinetobacter baumannii* multiR, ERV...EbCASE, *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème
- En raison de
 - Fréquence, **potentiel pathogène** élevé
 - **Caractère commensal** (portage cutané, pharyngé et digestif) qui favorise leur **diffusion clonale** et fait craindre leur dissémination dans la communauté



SARM

Staphylococcus aureus résistant
à la méticilline

Acquisition d'une nouvelle PLP insensible
à l'action des β -lactamines



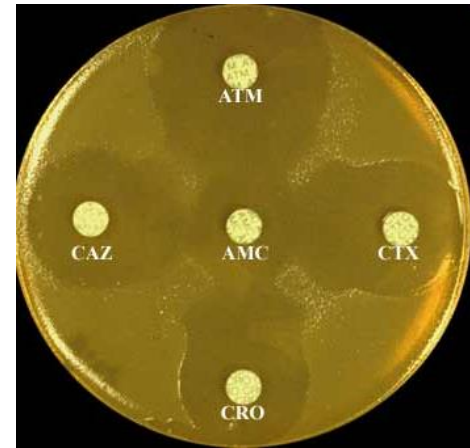
Résistance à toutes les β -lactamines

+

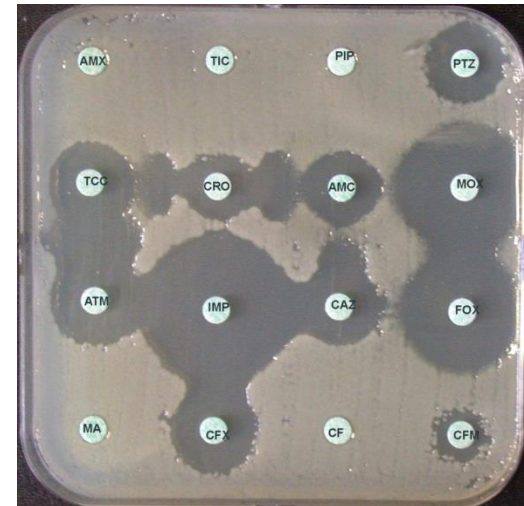
Résistance croisée aux aminosides,
macrolides, fluoroquinolones

Les entérobactéries β LSE ...

- Bêta Lactamase à Spectre Elargi
- Mécanisme plasmidique
- Hydrolyse toutes les bêta-lactamines à l'exception
 - des céphamycines
 - des carbapénèmes
- Inhibées par les inhibiteurs des bêta lactamases

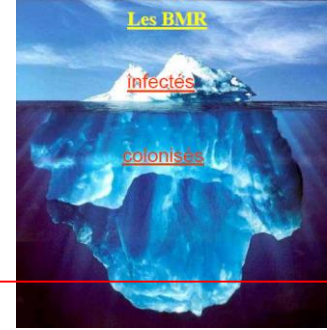


E. Coli BLSE



K pneumoniae BLSE

Première description 1984 Sirot, JAC 1987



Risque de diffusion favorisé par ...

- Méconnaissance du portage par les seuls prélèvements cliniques environ 2 fois sur 3
 - 90% pour ERV (*Ostrowsky et Arch Intern Med, 1999*)
 - 30 à 90% des SARM (*Chang et al, Infect Control Hosp Epidemiol, 1998*)
 - EBLSE : 69% (*Harris et al. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004*)
 - *Pseudomonas aeruginosa* : 55% (*Bertrand et al., Intensive Care Med, 2001*)
- Transferts entre hôpitaux et services : 25 à 40%
- Portage prolongé de BMR des patients après leur sortie : risque de diffusion extra-hospitalière
- Mobilité du support génétique de la résistance : diffusion vers des espèces voisines
 - ex : Kp BLSE*E aerogenes, E coli, Salmonella*....

Éléments d'un programme de maîtrise de l'antibiorésistance en établissements de santé

1- Prévention de la transmission croisée

- **Identification des porteurs**
 - Détection, notification, signalisation, information
- **Précautions d'hygiène renforcées lors des soins**
 - Ciblées sur : mains, matériels partagés et surfaces

⑩ Dépistage des porteurs

SARM : site nasal et cutané EBLSE : site digestif

2. Politique d'utilisation des antibiotiques

- Juste usage des antibiotiques

Facteurs limitant l'efficacité du programme de maîtrise de la diffusion des BMR à l'Hôpital

1. Charge en soins

- Moindre observance des précautions d'hygiène
- Risque d'acquisition corrélé à la charge en soins

2. Méconnaissance du portage

- Intérêt signalisation +/-dépistage pour respects PCC

Ex : respect ++friction PHA sortie chambre « BMR »

3. Contamination de l'environnement

- Persistance épidémie ...ERG, *A baumannii*

4. Pression de colonisation

- Rôle de l'importation++, rôle atb

Facteurs limitant l'efficacité des précautions d'hygiène

Antibiotiques

Table 2
cases/1000

ESBL

Explanatory variable	Lag (months)	Coefficient	T-statistic	P value
Third-generation cephalosporins ^a	3	1.98	2.5	0.022
Fluoroquinolones ^a	1	4.43	3.82	0.001
Alcohol-based hand rub ^b	3–4	–6.73	–3.47	0.002
Patients admitted with ESBL ^c	0	0.90	4.35	<0.001
Autoregressive term ^d	1	0.63	3.48	0.003

^aIn DDD/1000 patient-days.

^bIn litres/1000 patient-days.

^cPatients admitted with ESBL infections or colonizations/1000 patient-days.

^dThe autoregressive term represents the past incidence of ESBL.

Importation

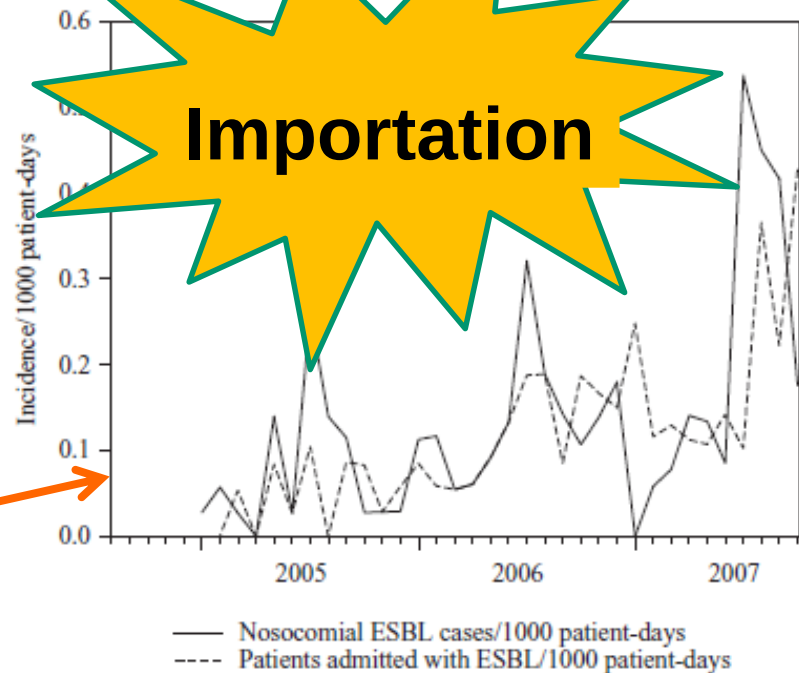


Figure 2. The number of nosocomial ESBL cases/1000 patient-days and number of patients admitted with ESBL/1000 patient-days at the Freiburg University Medical Center, January 2005–October 2007.

FIGURE 3 | Évolution entre 2002 et 2021 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE (nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018)

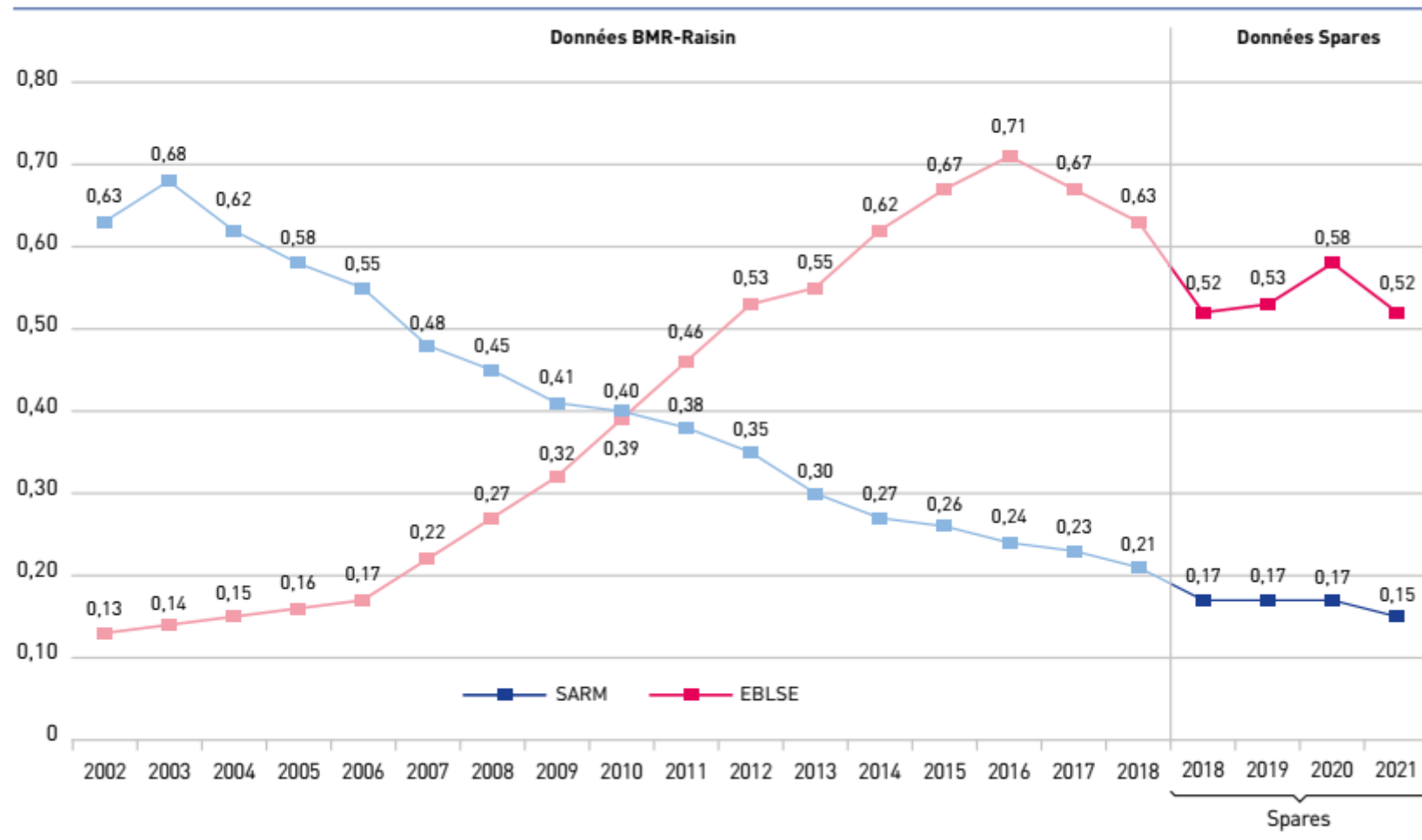
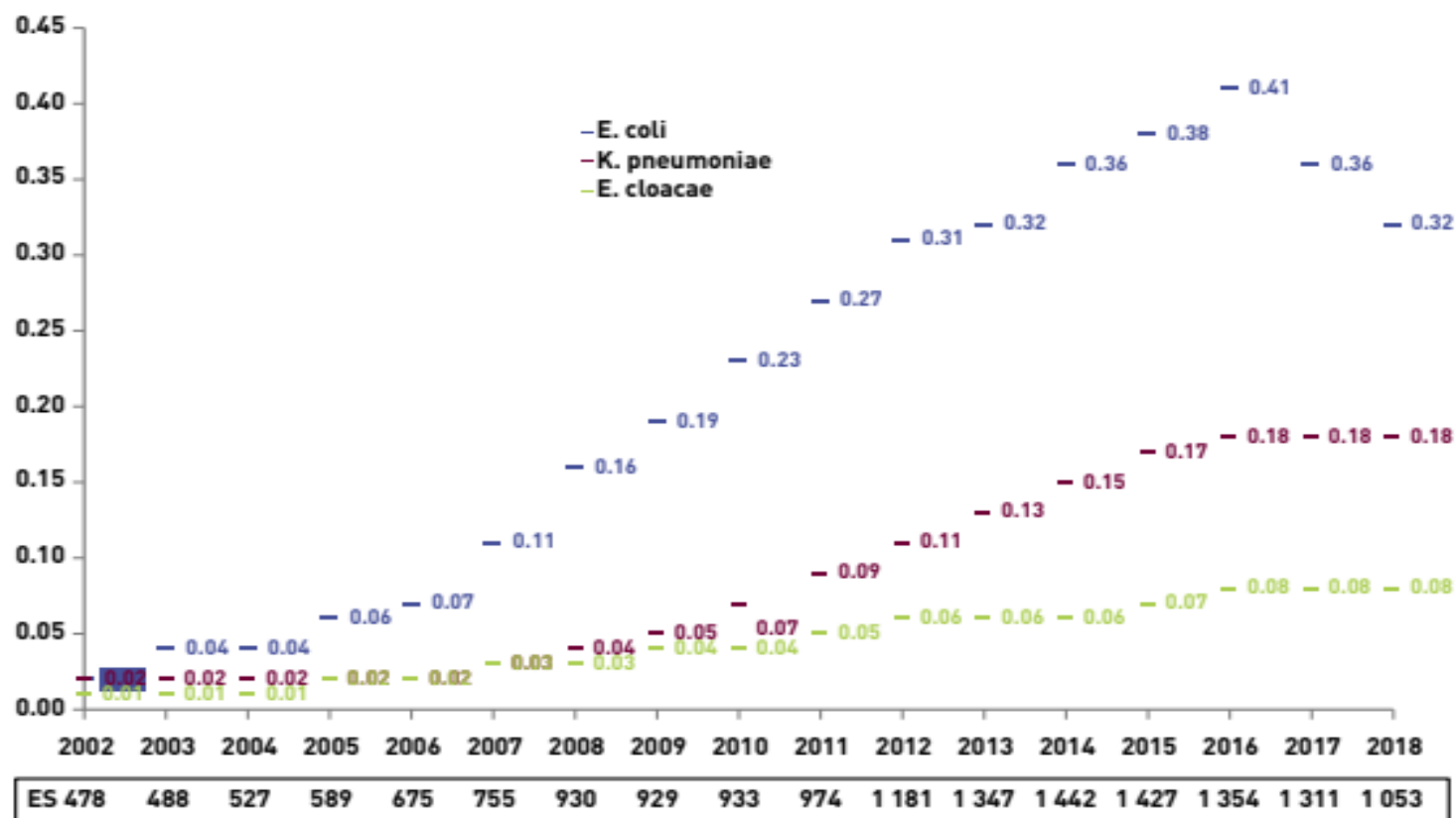


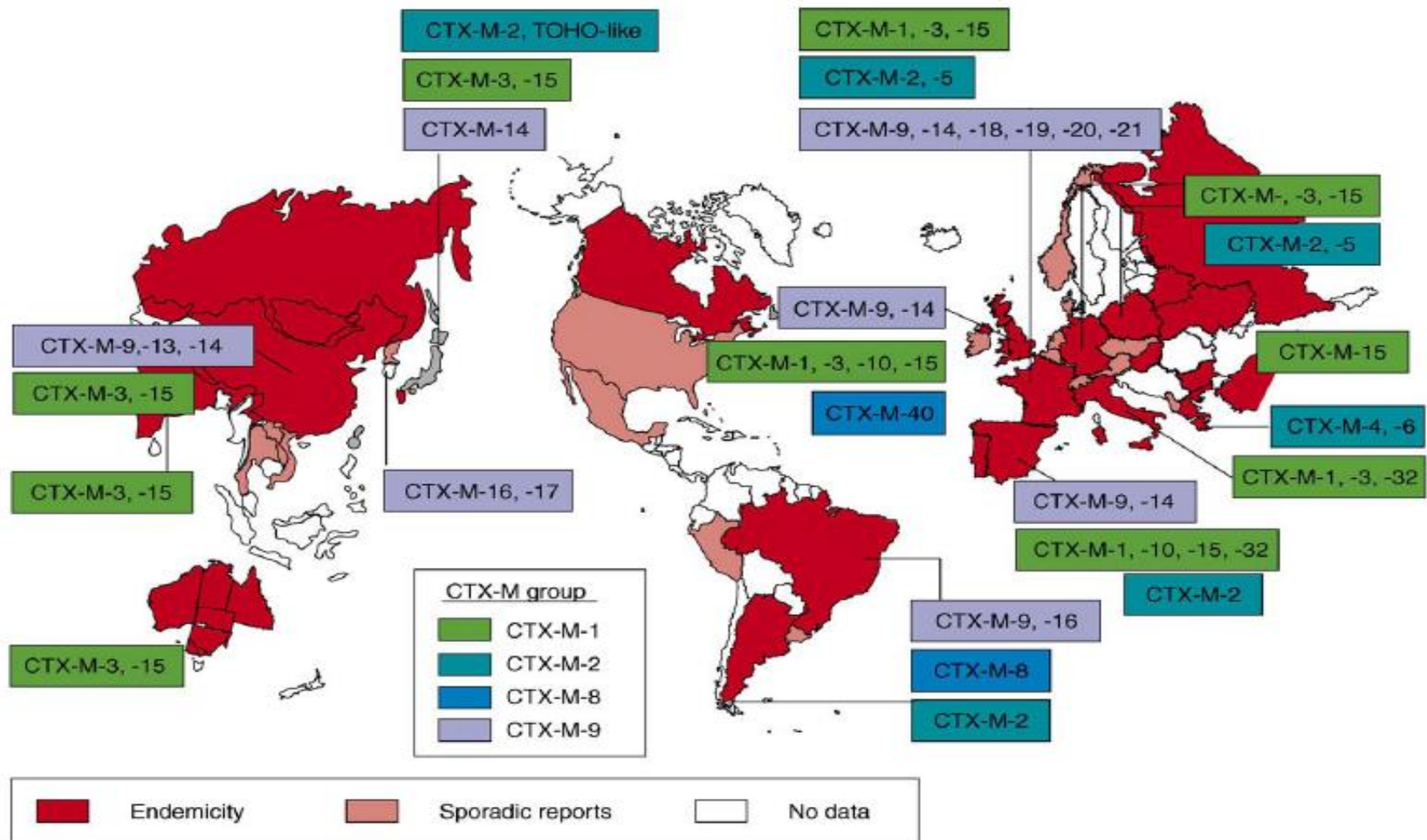
FIGURE 5 | Densités d'incidence globale pour 1 000 JH des EBLSE par espèce.
Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), (source BMR-Raisin 2018, analyse Spares)



Jusqu'en 2004, les EBLSE c'était

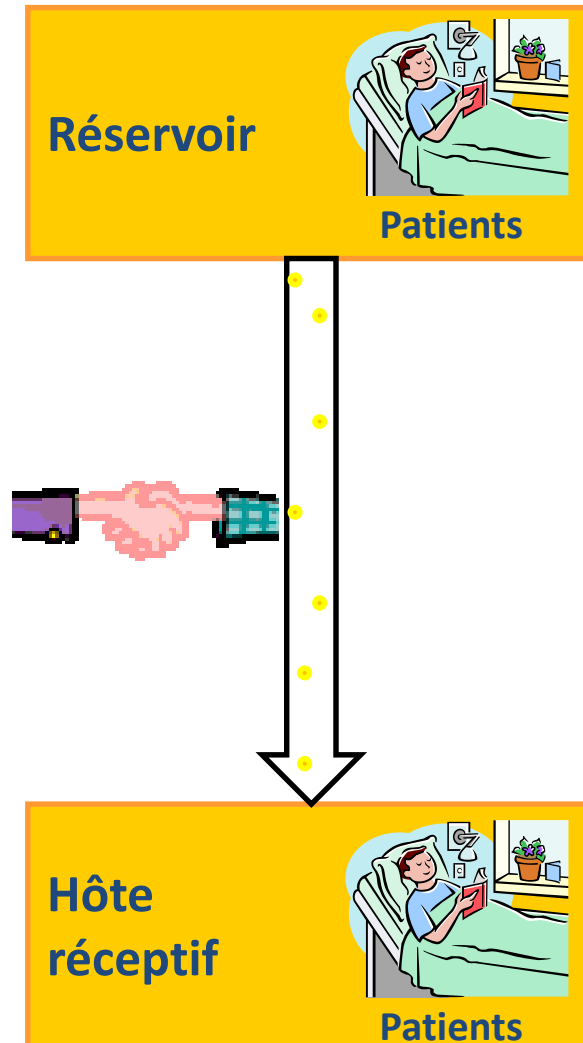
- *Enterobacter aerogenes* et *K pneumoniae* > *E coli*
- Des épidémies nosocomiales par transmission croisée
 - en réanimation ou en long séjour
 - portage à l'admission en réanimation 0,45% des patients (Thouverez et al, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 838-41)
- Exceptionnellement en communautaire
 - 0,5 % des entérobactéries (Goldstein et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000)
 - 1,9 % des entérobactéries (Arpin et al, *Antimicrob Agents Chemother.* 2003)
- Mécanisme de résistance plasmidique
 - essentiellement de type TEM, SHV

Diffusion des CTX-M dans le monde

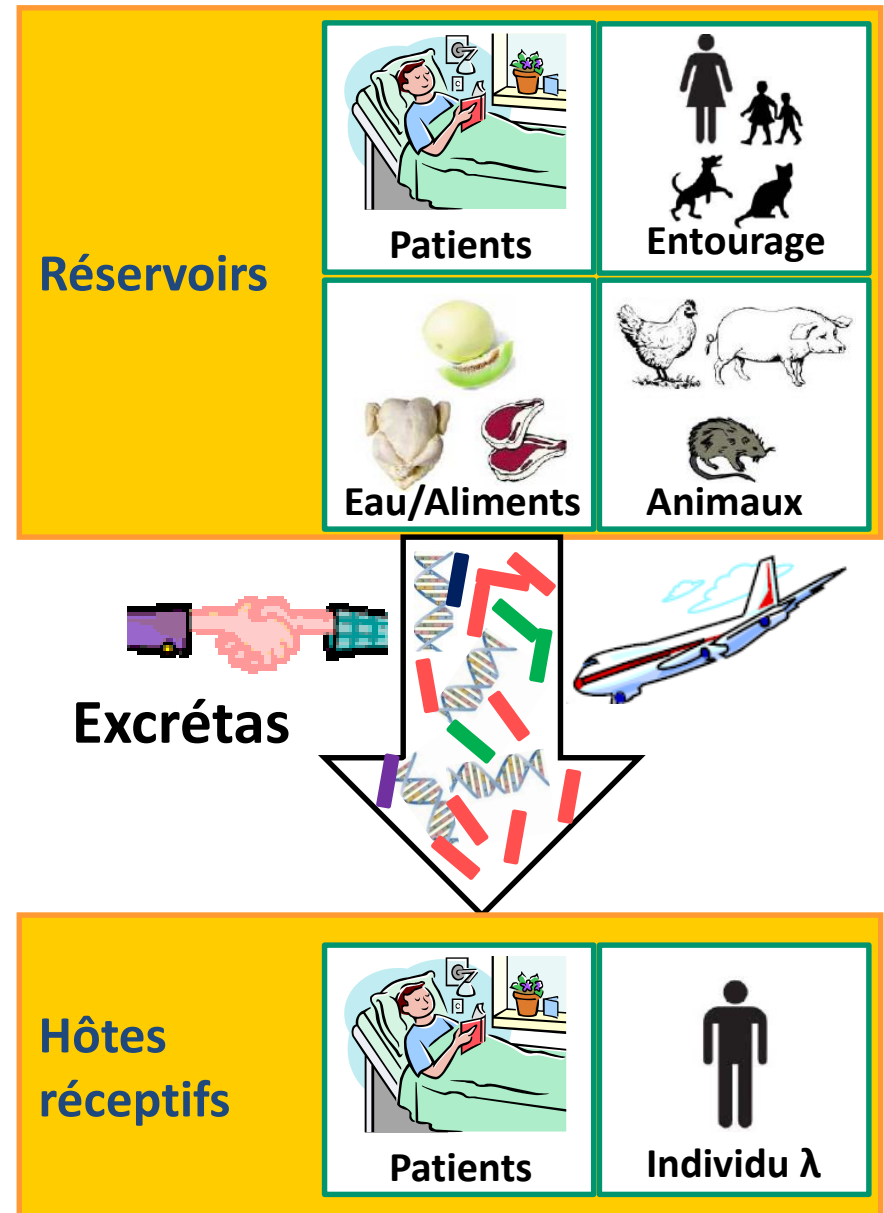


D'après Cantón R. et Coque T., Curr Opin Microbiol, 2006

SARM



EBLSE



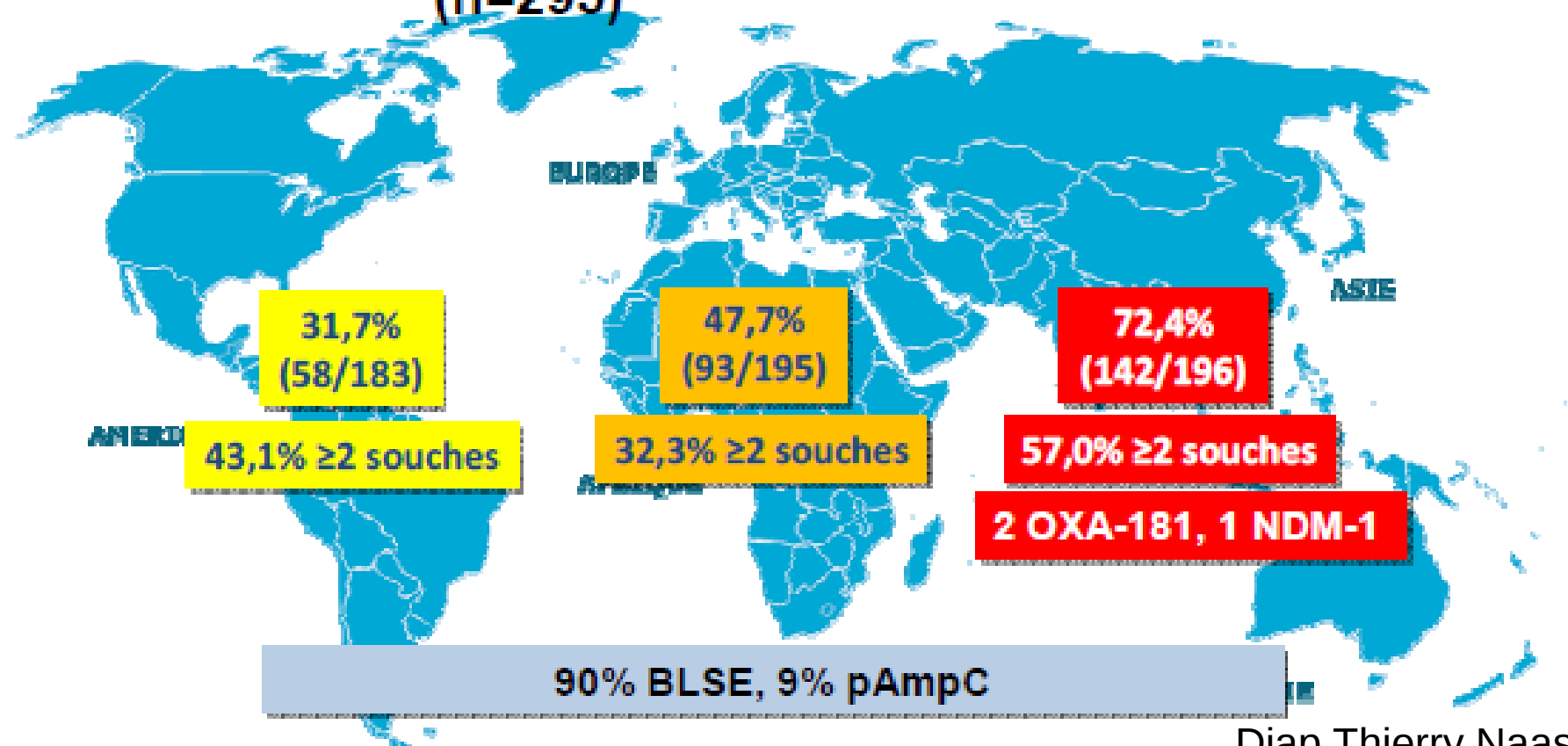
L'Etude VOYAG-R

BMR et portage (E Ruppé, CID 2015)

574 voyageurs en zone intertropicale
(dépistage négatif avant le départ)

Taux d'acquisition global : 51%
(n=293)

Ecouvillon: 1 sem avant départ
1 sem après retour,
puis 1, 2, 3, 6 et 12 m
Microbiologie milieu sélectif +/- enrich
PCR séquençage



New Delhi Metallo-beta-lactamase NDM-1

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



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

Summary

Background Gram-negative Enterobacteriaceae with resistance to carbapenem conferred by New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) are potentially a major global health problem. We investigated the prevalence of NDM-1, in multidrug-resistant Enterobacteriaceae in India, Pakistan, and the UK.

Lancet Infect Dis 2010
10: 597-602
Published Online
August 11, 2010

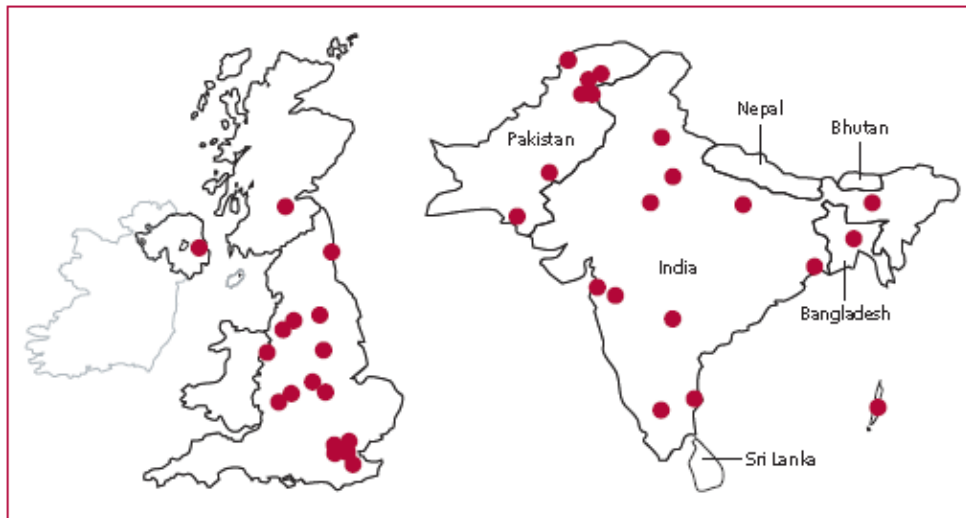


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, India, Pakistan, and the UK

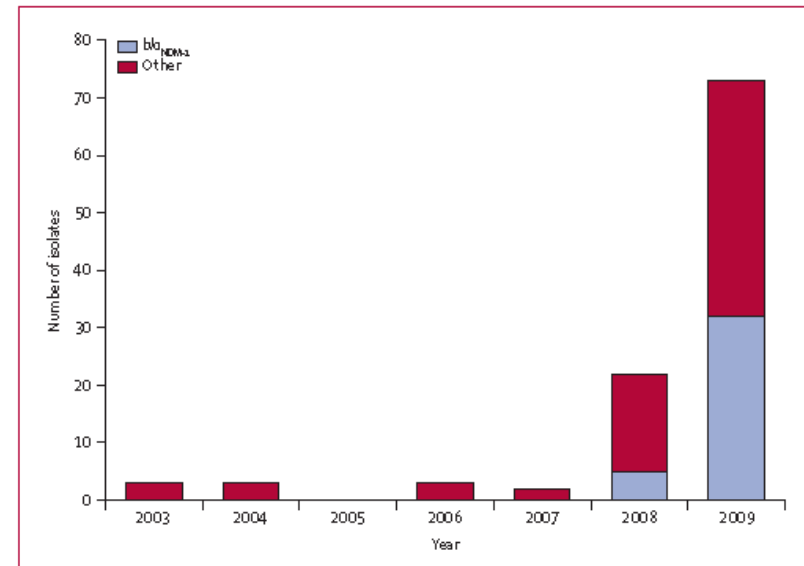


Figure 1: Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009. The predominant gene is bla_{NDM-1}, which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

Contexte de voyage en Inde ou au Pakistan
chez 17 des 29 patients identifiés en UK

RECOMMANDATIONS

Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multi-résistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du transfert ou du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion



Haut Conseil de la santé publique

Commission spécialisée sécurité des patients

Mise en ligne 19 08 2010

Circulaire DGS/DUS/CORRUSS/ n°2012/188 du 9 mai 2012
Organisation des rapatriements sanitaires vers la France
Schéma opérationnel entre les sociétés d'assistance et les
autorités sanitaires

- **Rapatriement d'un patient suspect ou atteint**
 - *d'une maladies transmissibles nécessitant un isolement*
 - mise en œuvre du Règlement Sanitaire International
 - *ou porteur de bactéries multi-résistantes (BMR) émergentes*
chez un patient hospitalisé ou ayant été hospitalisé hors du territoire français
*Entérocoque résistant à la vancomycine, Entérobactérie productrice de carbapénémase,
bacille gram négatif non-fermentant résistant à l'imipénème tel *Acinetobacter baumannii**

Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes

Enterococcus faecium Résistants aux glycopeptides (ERG)
Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC)

***Stratégie pour limiter la diffusion des
BHRe sur le territoire national***

Le nouveau péril fécal !



Recos 2010-2013-2019

Bactéries Hautement Résistance aux antibiotiques émergentes

Est définie en 2013, dans le cadre de ce guide, comme BHRe

1. bactérie commensale du tube digestif
2. résistante à de nombreux antibiotiques
3. avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries
4. émergente selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité

Ainsi, on considèrera comme BHRe :

- parmi les bacilles à Gram négatif : Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC),
- parmi les cocci à Gram positif : *E. faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)

Ne sont pas définies, en 2013, comme des BHRe

1. les bactéries saprophytes comme *A. baumannii*¹ ou *P. aeruginosa*, quelle que soit leur multirésistance aux antibiotiques
2. les autres bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases
3. les bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques comme SARM et les entérobactéries produisant des BLSE
4. *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides ; *E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR.²



Prévention de la transmission
croisée des Bactéries
Hautement Résistantes
aux antibiotiques
émergentes
(BHRe)

Collection
Dossier

Bactéries Hautement Résistantes

- **Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)**
 - Surtout *Enterococcus faecium*
 - Résistance
 - à la teicoplanine et la vancomycine : *VanA*
 - à la vancomycine : *VanB*
 - Peu pathogènes
 - RISQUE : transmission du gène de résistance au SARM +++
- **Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**
 - Surtout *Klebsiella pneumoniae*
 - Gènes de résistance OXA-48, KPC, NDM-1...
 - Pathogènes
 - RISQUE : impasse thérapeutique (infections)

SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ

Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021

FIGURE 2 | Évolution entre 2012 et 2021 des principaux antibiotiques et familles d'antibiotiques en nombre de DDJ/1 000 JH (et en pourcentage d'évolution calculé entre 2012 et 2021) dans l'ensemble des établissements ayant participé chaque année

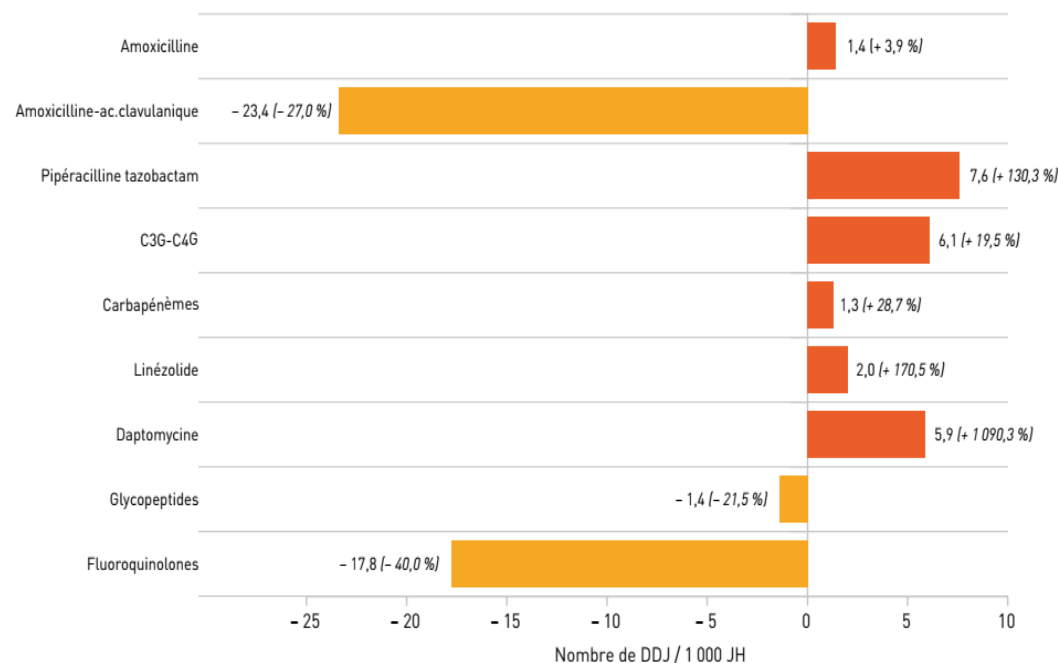
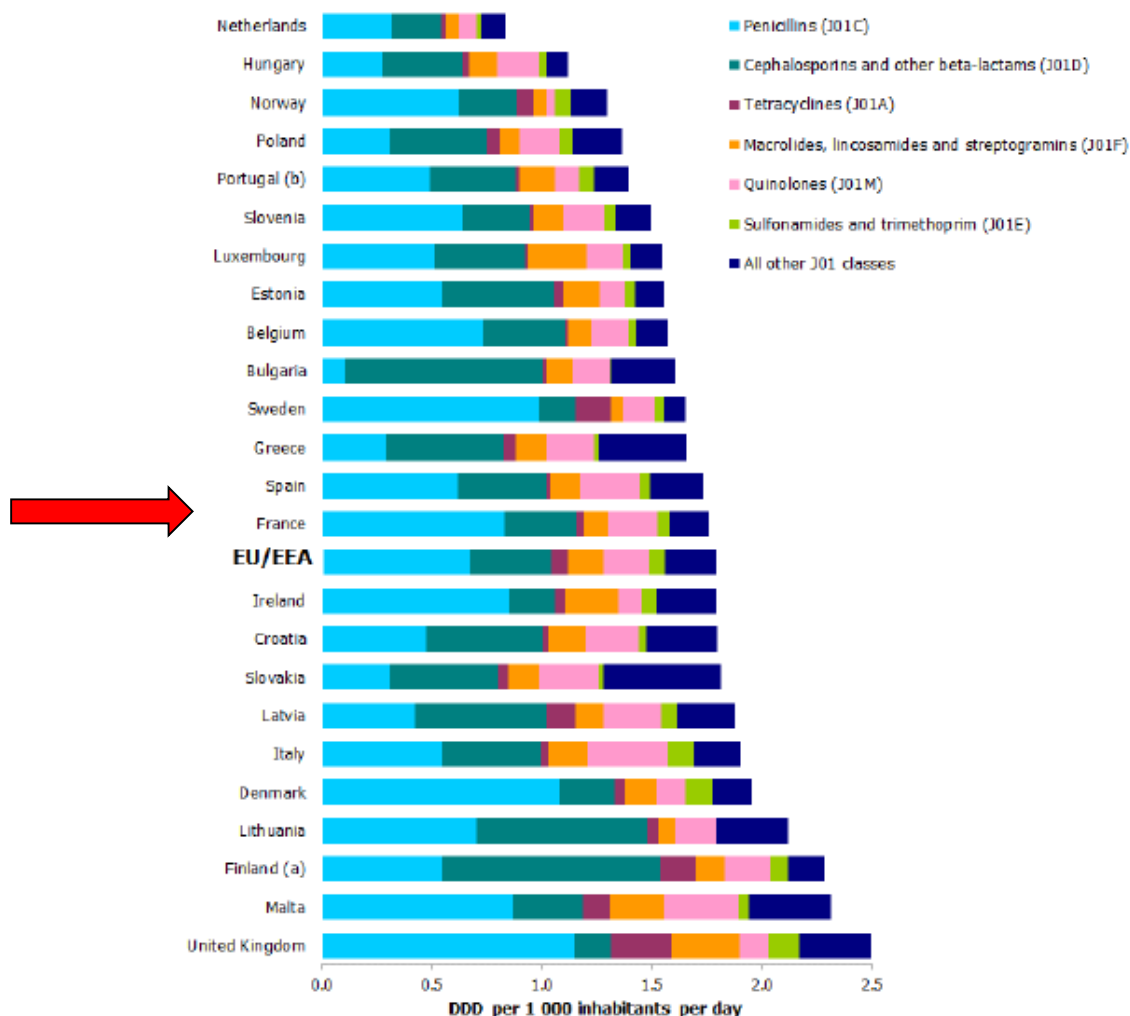


TABLEAU 3 | Consommation globale des antibiotiques depuis 2012 dans l'ensemble des établissements ayant participé chaque année

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre d'établissements	1 411	1 488	1 484	1 447	1 470	1 622	1 630	1 734	1 752	1 717
Pourcentage de lits de court séjour	56,5	56,8	57,7	57,4	57,4	57,3	54,9	55,0	54,6	54,5
Consommation globale (DDJ/1 000 JH)	309	311	309	315	303	295	288	285	286	282
Évolution par rapport à l'année précédente (%)	-	+ 0,8	- 0,7	+ 1,8	- 3,6	- 2,8	- 2,3	- 1,3	0,4	- 1,2

Consommation des antibiotiques en Europe : place de la France, des efforts à poursuivre...

Figure 4. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, by country and ATC group in EU/EEA countries in 2018 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



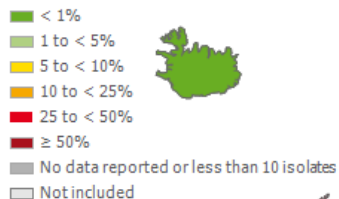
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Proportion de résistance chez les souches isolées de bactériémies

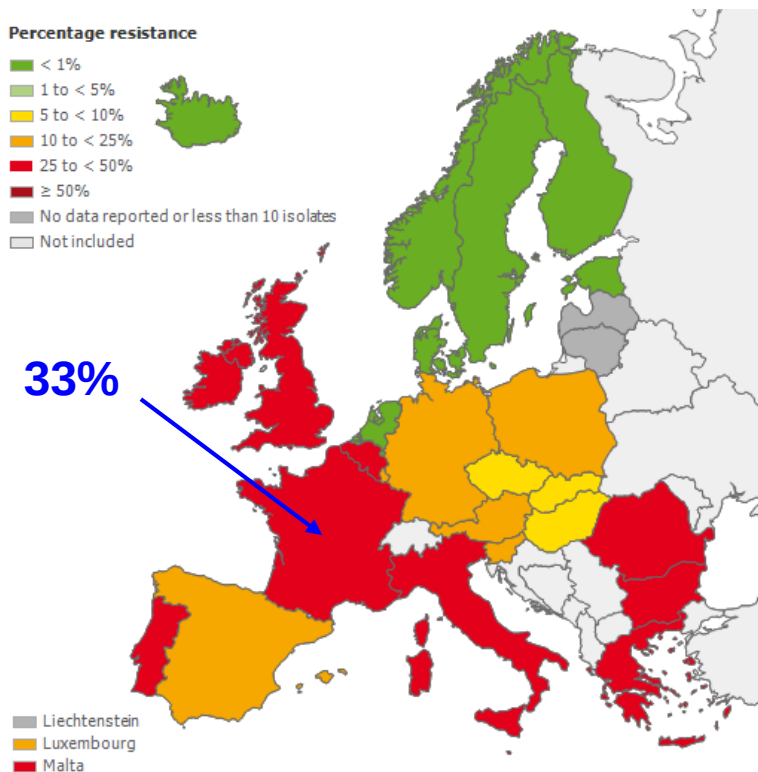
Nette diminution en France entre 2002 et 2022

2002

Percentage resistance



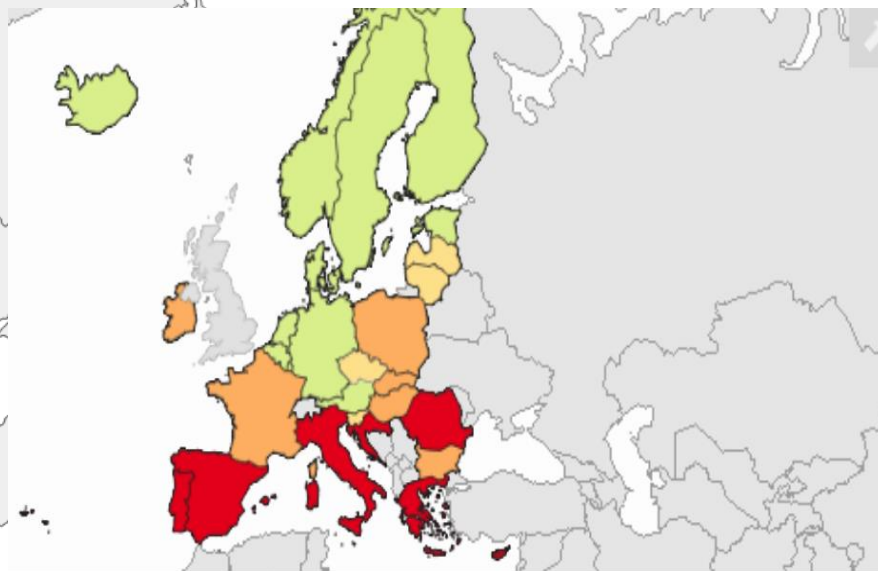
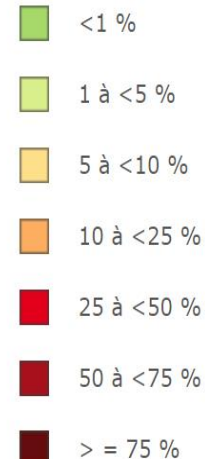
33%



(C) ECDC/Dundes/TESSy

2022

R - isolats résistants, pourcentage (%)



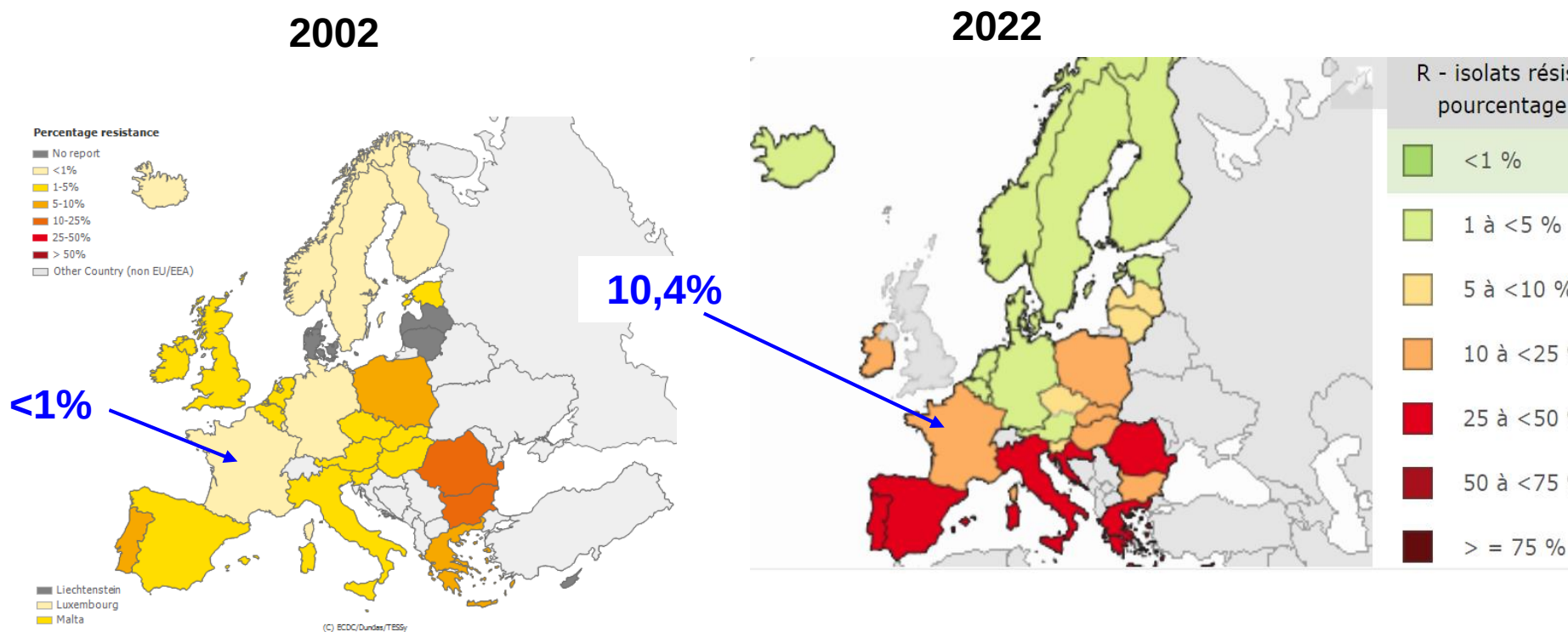
Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance - Network (EARS-Net)

Résistance de *E. coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération

– Données européennes

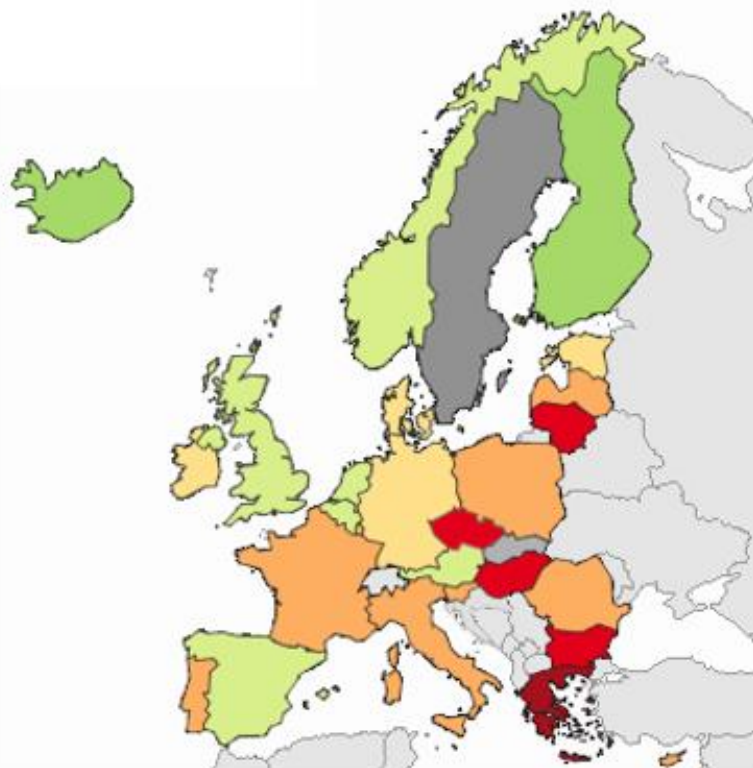
- Disparités importantes entre pays européens
- Nette augmentation en France entre 2002 et 2016

Proportion de résistance aux C3G parmi *E. coli* isolée d'hémoculture ou de prélèvement de liquide céphalo-rachidien

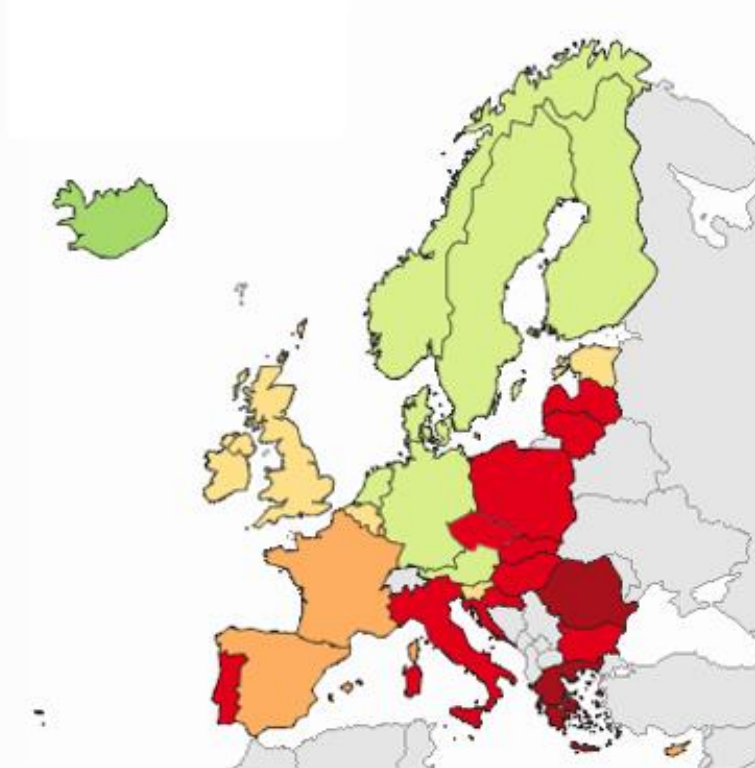


Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

2009



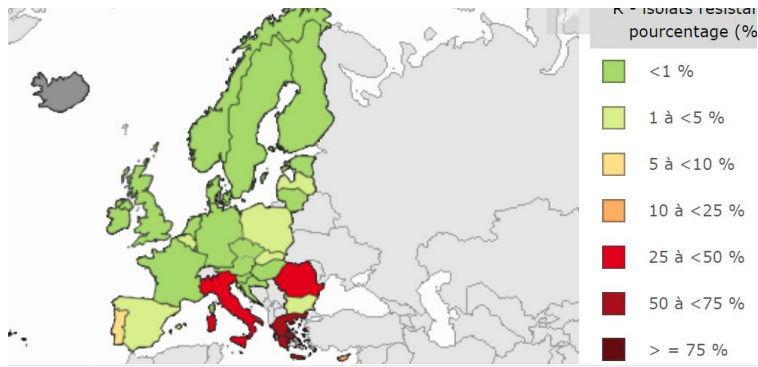
2019



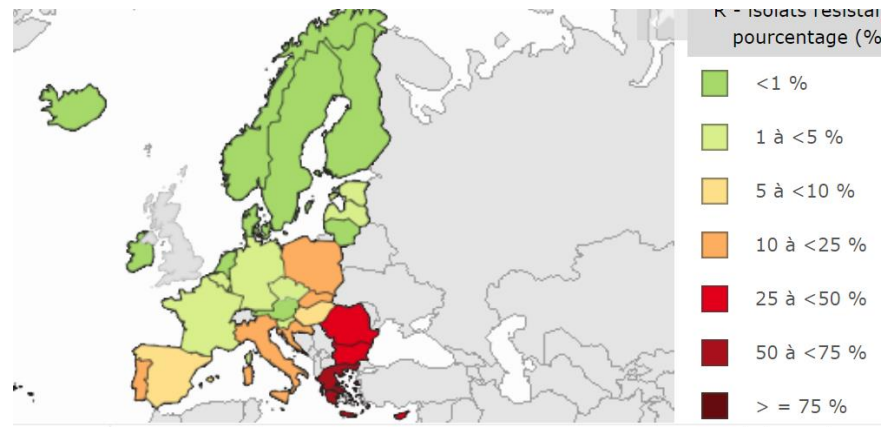
Evolution de la prévalence des *Klebsiella pneumoniae* Résistantes au C1G, C2G, C3G, FQ, Aminoglycoside) en Europe entre 2009 et 2019

ECDC -Atlas

2016



2022



Résistance de *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes – Données européennes

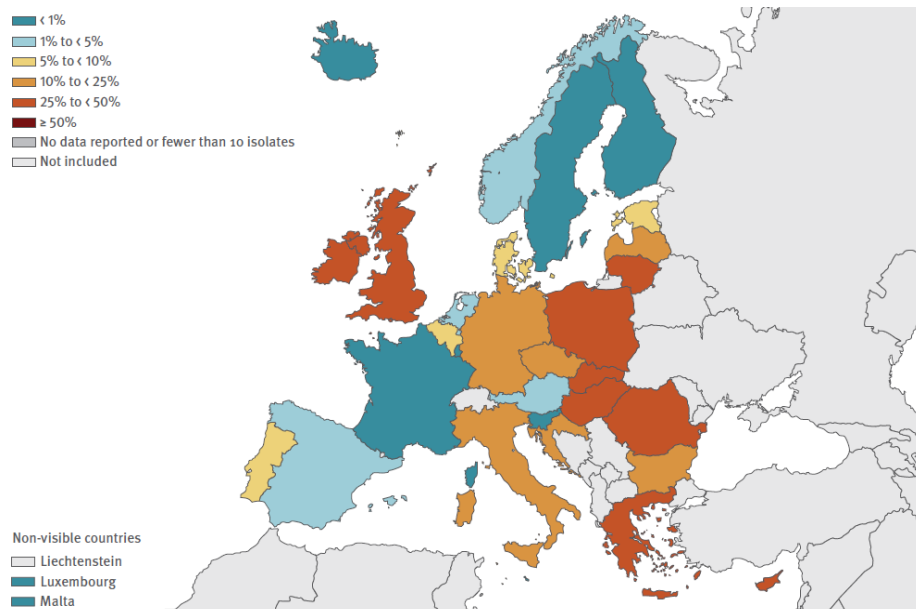


Figure 6. Répartition géographique de la prévalence des ERG (*Source eCDC : bilan 2017*)

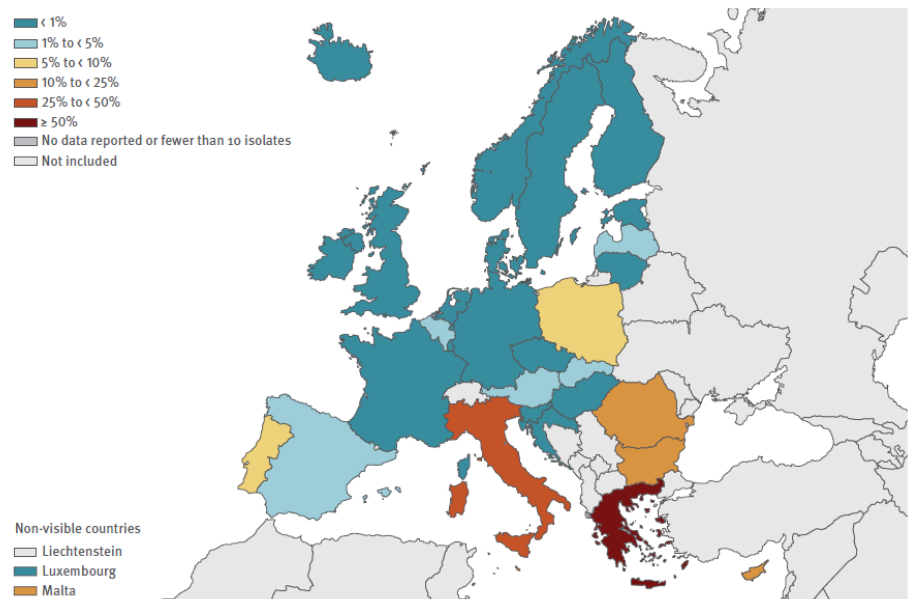


Figure 4. Répartition géographique de la prévalence des EPC (*Source eCDC : bilan 2017*)

Nouveau challenge....

Avant les BMR, c'était des bactéries « hospitalières »

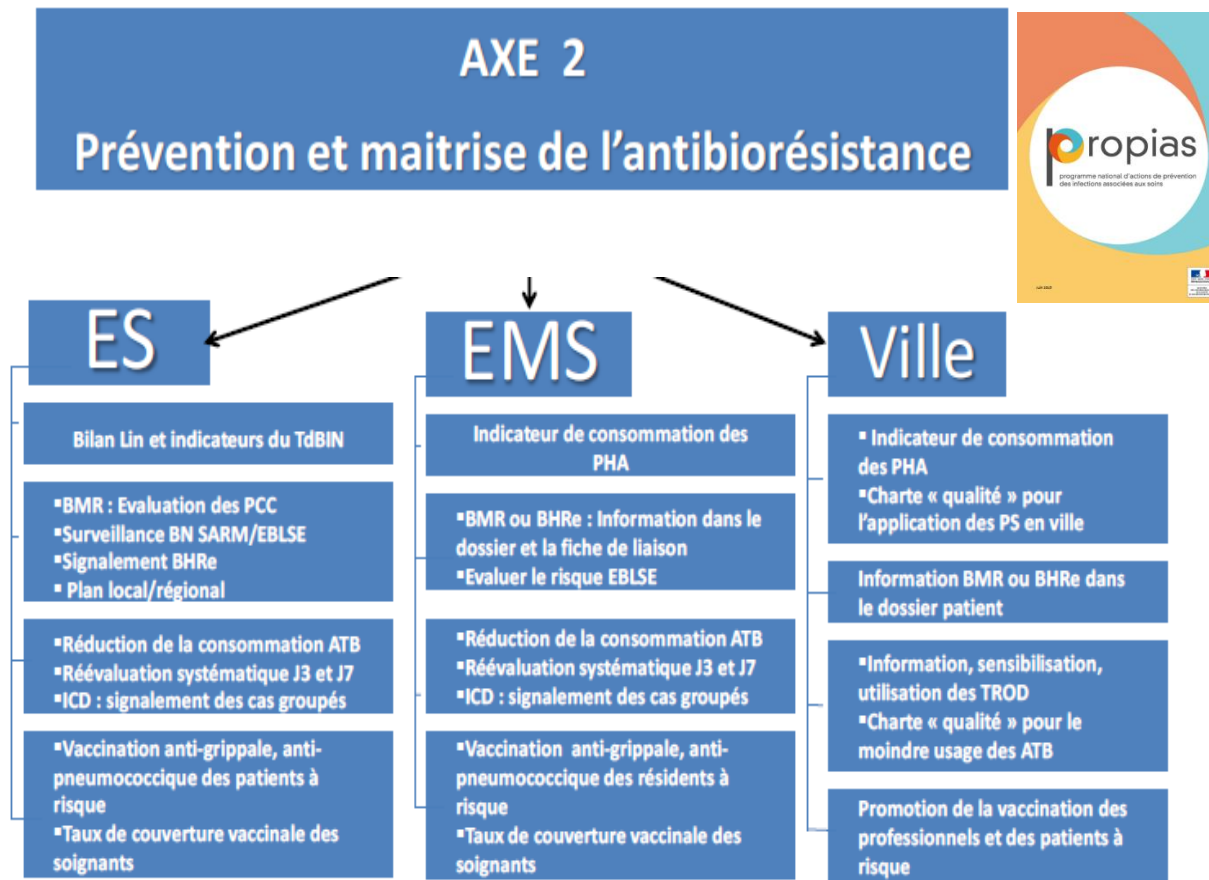
- Des épidémies **nosocomiales** surtout en réanimation ou long séjour par diffusion clonale
- Transmission croisée lors des soins ++

Maintenant, c'est aussi !!

- Extension communautaire pandémique
- Clones communautaires qui « entrent » à l'hôpital!
- Diffusion de plasmide
- Des BMR totoR qui voyagent!

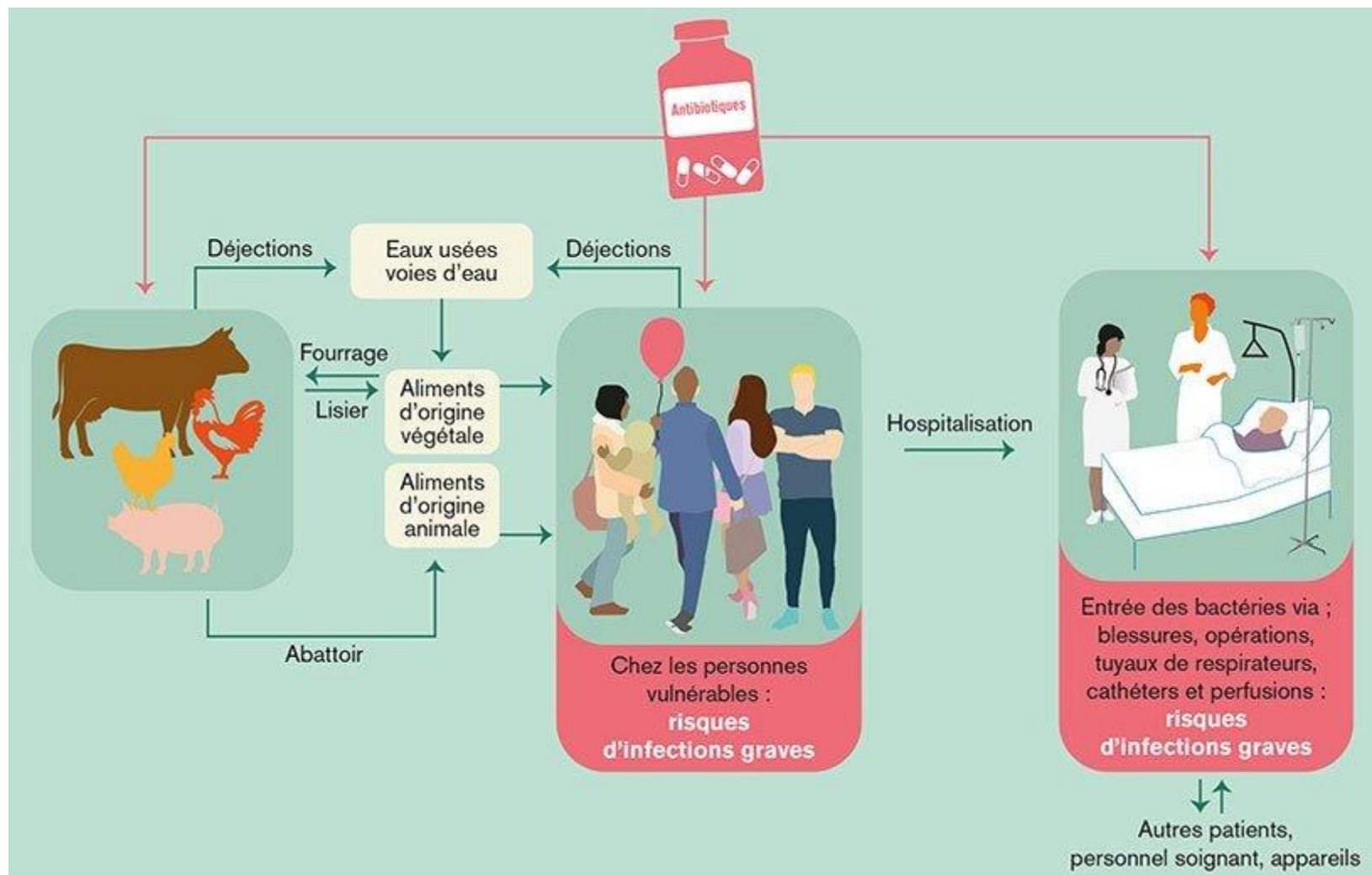
- **Nécessité d'une approche globale, une seule santé
.....et mondiale**

➤ Approche globale avec les autres secteurs de la santé humaine ...



➤ Approche globale avec les secteurs de la santé animale et environnementale ..





HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Assurance
Maladie

anses

ANALYSE SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

ansm

Agence nationale de sécurité
des médicaments

Santé
publique
France

Ministère de la Santé

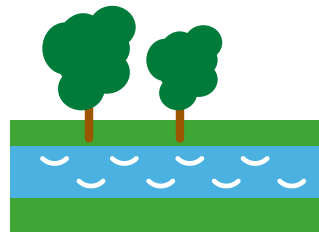
ANTIBIOTIQUES
ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE :
UNE INFECTION VIRALE RESPIRATOIRE ÉVITÉE,
C'EST UN ANTIBIOTIQUE PRÉSERVÉ !

Novembre 2020



ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

Eaux de surface

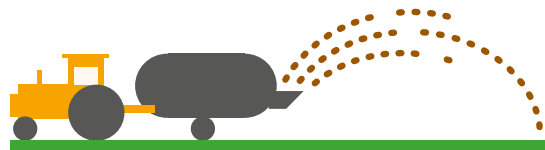


RIVIÈRES

Concentrations
médianes ≤ 12 ng/L
Fréquence de
quantification $\leq 69\%$

Principaux ATB présents :
Sulfapyridine,
Sulfaméthoxazole,
Clarithromycine.

Sols amendés

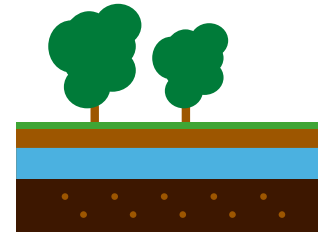


SOLS

Concentrations médianes
 ≤ 12 ng/g MS
Fréquence de quantification
 $\leq 52\%$

Principaux ATB présents :
Acide nalidixique,
Ofloxacine,
Acide oxolinique,
Fluméquine.

Eaux souterraines

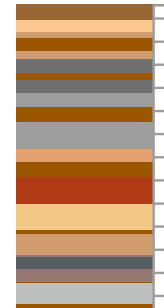


NAPPES PHRÉATIQUES

Concentrations
médianes ≤ 6 ng/L
Fréquence de
quantification $\leq 51\%$

Principal ATB présent :
Sulfaméthoxazole.

Sédiments



SÉDIMENTS D'EAU
DE SURFACE

Concentrations médianes ≤ 10 ng/g MS
Fréquence de quantification $\leq 52\%$

Principaux ATB présents :
Enoxacine,
Ofloxacine,
Fluméquine,
Acide oxolinique.

Source : Anses, Antibiorésistance et environnement (2020)^[8]

Wastewater Treatment Plants Release Large Amounts of Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* Into the Environment

Caroline Bréchet,¹ Julie Plantin,¹ Marlène Sauget,¹ Michelle Thouverez,¹ Daniel Talon,¹ Pascal Cholley,¹ Christophe Guyeux,² Didier Hocquet,¹ and Xavier Bertrand¹

¹Service d'Hygiène Hospitalière, UMR 6249 Chrono-environnement, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, Besançon; and ²Département DISC, Institut FEMTO-ST, UMR 6174 CNRS, Université de Franche-Comté, Belfort, France

(See the Editorial Commentary by Griffiths and Barza on pages 1666–7.)

Background. The determinants of the spread of extended-spectrum β -lactamase–producing *Escherichia coli* (ESBLEC) in the community remain unclear. To evaluate its dissemination in the environment, we analyzed the ESBLEC population throughout an urban wastewater network.

Methods. Samples were collected weekly, over a 10-week period, from 11 sites throughout the wastewater network of Besançon city (France). Total *E. coli* and ESBLEC loads were determined for each sample. As a control, we analyzed 51 clinical ESBLEC isolates collected at our hospital. We genotyped both environmental and clinical ESBLEC by pulsed-field gel electrophoresis and multilocus sequence typing and identified their *bla*_{ESBL} genes by sequencing.

Results. The *E. coli* load was higher in urban wastewater than in hospital wastewater (7.5×10^5 vs 3.5×10^5 CFU/mL, respectively). ESBLEC was recovered from almost all the environmental samples and accounted for 0.3% of total *E. coli* in the untreated water upstream from the wastewater treatment plant (WWTP). The ESBLEC load was higher in hospital wastewater than in community wastewater (27×10^3 vs 0.8×10^3 CFU/mL, respectively). Treatment by the WWTP eliminated 98% and 94% of total *E. coli* and ESBLEC, respectively. The genotyping revealed considerable diversity within both environmental and clinical ESBLEC and the overrepresentation of some clonal complexes. Most of the sequence types displayed by the clinical isolates were also found in the environment. CTX-M enzymes were the most common enzymes whatever the origin of the isolates.

Conclusions. The treatment at the WWTP led to the relative enrichment of ESBLEC. We estimated that >600 billion of ESBLEC are released into the river Doubs daily and the sludge produced by the WWTP, used as fertilizer, contains 2.6×10^5 ESBLEC per gram.

Keywords. sequence types; WWTP; multidrug-resistant bacteria; environmental risk; sludge.

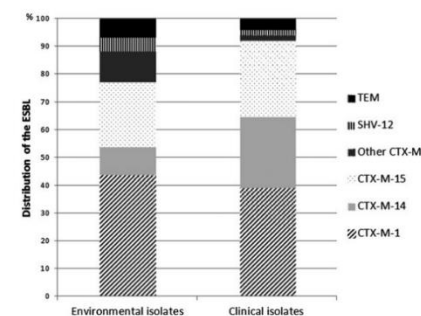


Figure 4. Comparison of the distribution (%) of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) between environmental and clinical isolates.

➤ Avec une approche mondiale ...

Résistance aux antibiotiques : le classement de l'OMS

- En février 2017, l'OMS a publié une liste de bactéries résistantes représentant une menace à l'échelle mondiale.
- *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) représentent ainsi une **urgence critique** car elles résistent à un grand nombre d'antibiotiques.
- Six autres bactéries, dont *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* (ulcères de l'estomac), les salmonelles et *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrhée), représentent une **urgence élevée**.
- Enfin, pour *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (otites) et les *Shigella spp.* (dysenterie), l'urgence est **modérée**.

L'ANTIBIORÉSISTANCE MENACE L'ENSEMBLE DU VIVANT, PARTOUT DANS LE MONDE

La surconsommation d'antibiotiques et leurs mauvais usages :

- > favorisent l'émergence des bactéries résistantes dans tous les écosystèmes (humains, animaux, sols, eaux...);
- > compromettent l'efficacité des traitements pour les humains et les animaux.



Utilisation d'antibiotiques « non médicalement prescrits »

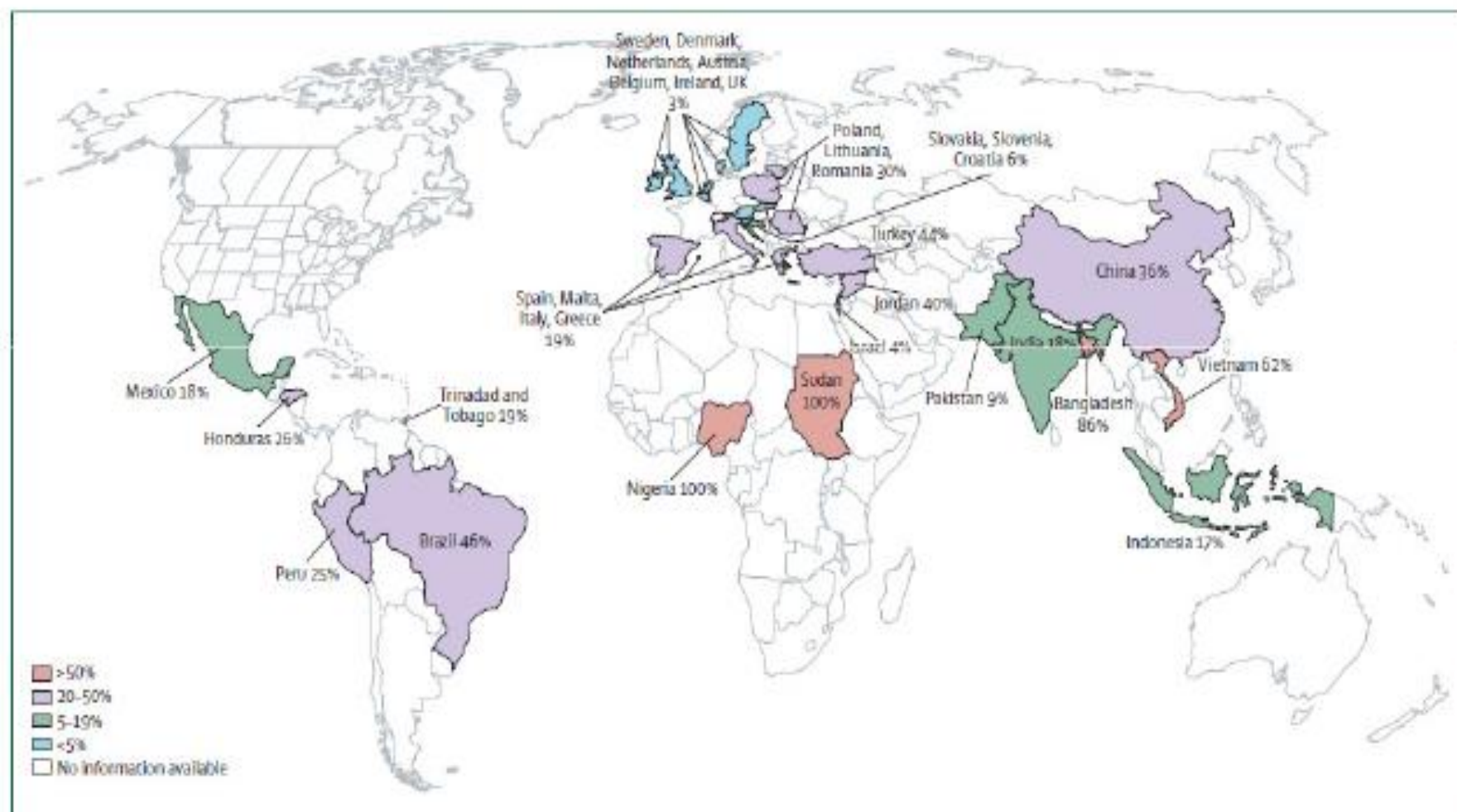


Figure 2: Frequency of non-prescription use of antimicrobials in the general population based on published works in small areas, countries with similar frequency of non-prescription antimicrobial use have been grouped.

« **La face cachée de l'antibiorésistance** »... *ONG Changing Markets*

Quand les usines d'antibiotiques produisent aussi des superbactéries

On le sait, l'Inde est le plus grand producteur d'antibiotiques, mais il semblerait que ces usines de fabrication propagent dans les eaux proches de ces sites, des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques.

L'antibiorésistance est un phénomène complexe qui est considérée comme une cause sérieuse via sa pollution environnementale. Plusieurs sites de fabrication en Inde et en Chine, approvisionnement la plupart des antibiotiques dans le monde, mais ne traitent pas correctement leurs effluents industriels. Ces antibiotiques, rejetés en quantités non négligeables par ces usines, se mélangent avec les effluents agricoles et domestiques dans les cours d'eau mais aussi dans les infrastructures de traitement des eaux, ce qui offre les conditions optimales pour le développement de bactéries résistantes.

<https://www.lemonde.fr/>

L'état sanitaire de l'Inde menacé par la résistance aux antibiotiques

Reportage Selon les estimations, des bactéries résistantes tueraient des centaines de milliers de personnes par an dans les hôpitaux. En cause ? Une mauvaise gestion de l'hygiène et de la qualité de l'eau, mais aussi l'utilisation sans précaution des antibiotiques.

Par [Lise Barnéoud \(Inde, envoyée spéciale\)](#) Publié le 27 janvier 2020 à 18h17 Mis à jour le 31 janvier 2020 à 15h44

Il était entré à l'hôpital pour un problème respiratoire. Il est mort quarante jours plus tard d'une infection à bactéries hautement résistantes. « *Nous pensions qu'il était entre de bonnes mains. Nous avons dépensé plus de 25 000 euros pour le soigner. Mais nous sommes revenus sans mon père* », retrace sobrement Shyamashis Bhattacharya, directeur d'une société de production audiovisuelle à Bombay. Durant l'été 2019, son père, un poète alors âgé de 77 ans, reçoit des antibiotiques dernière génération. Sans succès. Trois espèces différentes de « superbactéries », probablement introduites par le biais d'une sonde d'intubation, résistent à ces traitements.



Conclusion : résistances bactériennes

- Problème de santé publique qui dépasse l'hôpital... et l'hexagone+++
 - N'est plus l'apanage de l'hôpital
 - Évolution du système de santé : transfert BMR vers la ville mais aussi BMR « natives » dans la communauté extrahospitalière
 - Diffusion internationale lors des voyages

- Contrôle qui repose sur deux piliers intimement liés
 - Bon usage des antibiotiques chez l'homme... et l'animal
 - *moins prescrire et mieux prescrire (ce qu'il faut quand il faut!)*
 - Prévention de la transmission croisée entre individus
 - *hygiène hospitalière et communautaire*

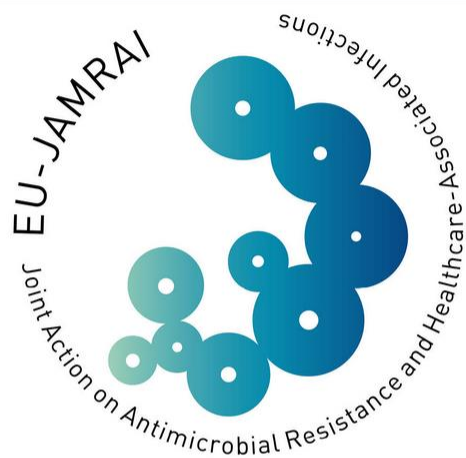
Conclusion : résistances bactériennes

- **Nécessité de stratégies plus « agressives »**
 - pour certaines bactéries hautement résistantes
 - BHRe et prévention de la transmission croisée
 - vis-à-vis de la politique d'utilisation des antibiotiques
- **Urgence pour une prise en compte plus large de la problématique**
 - One health



ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.





L'EU-JAMRAI et lutte contre l'antibiorésistance à l'échelle européenne : interview de Marie-Cécile PLOY

By RJPB novembre 12, 2019 Blog du RéPias

https://www.preventioninfection.fr/wp-content/uploads/2019/11/eu-jamrai.jpg





Sources de données

- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>
- [European Antimicrobial Resistance Surveillance Network \(EARS-Net\)](https://ecdc.europa.eu/en/about-us/...networks/...networks/ears-net) *https://ecdc.europa.eu/en/about-us/...networks/...networks/ears-net*
- [Surveillance and disease data for antimicrobial resistance – ECDC](https://ecdc.europa.eu/en/...resistance/surveillance-and-disease-data) *https://ecdc.europa.eu/en/...resistance/surveillance-and-disease-data*
- [WHO | Antimicrobial resistance - World Health Organization](http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en) *www.who.int/antimicrobial-resistance/en*

Evolution des résistances bactériennes *en établissements de santé*

Objectifs

- Comprendre les phénomènes épidémiologique à l'origine de la résistance bactérienne
- Savoir expliquer les enjeux de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- Expliquer en quoi les soins en établissements de santé peuvent être un contexte favorable
- Expliquer l'évolution des BMR identifiées en établissement de santé