

# Impact épidémiologique de la résistance aux antibiotiques

Pr. M.-H. NICOLAS-CHANOINE

# La résistance acquise (R) suit de peu la mise sur le marché des antibiotiques

Antibiotique	Découverte/ Commercialisation	Délai (ans) de détection résistance acquise
Sulfamides	1908 1935	< 5
Pénicilline G	1929 1942	- 3
Streptomycine	1944 1947	0
Tétracycline	1948 1952	0
Erythromycine	1952 1955	1
Vancomycine	1956 1972	16
<b>Méticilline</b>	<b>1959 1961</b>	<b>0</b>
Gentamicine	1963 1967	2
Acide nalidixique	1962 1964	2
<b>Céphalosporines 3<sup>ème</sup> gén.</b>	<b>1975 1981</b>	<b>1</b>
<b>Carbapénèmes</b>	<b>1976 1987</b>	<b>- 2</b>

# Impact épidémiologique de la résistance aux antibiotiques

= **mesurer le volume de la résistance acquise (R )** au sein des bactéries responsables des pathologies infectieuses chez l'homme et l'animal voire dans l'environnement

= **calculer des taux**

- nombre de souches R /total des souches de l'espèce étudiée
- à l'hôpital: nombre de souches R/100 patients admis ou /1000 jrs d'hospitalisation
- en ville: nombre de souches R/ 100 000 habitants

= **Surveiller un jour donné** (étude transversale: prévalence), **sur une période de temps** [étude longitudinale: incidence = nombre de nouvelles souches R durant la période d'étude (retirer les doublons), et si dénominateur = total des souches de l'espèce étudiée, retirer les doublons dans le total des souches sinon sous estimation de la résistance.

**Surveillance passive** (spectateur), **surveillance active** (acteur: mesures prises pour diminuer les taux de résistance = impact de la diminution de la consommation des antibiotiques et de la transmission des souches résistantes)

# Impact épidémiologique de la résistance des antibiotiques

## Quels couples espèce bactérienne/ antibiotique surveiller?

exemples pris chez l'homme

### Espèces :

- **les pathogènes opportunistes** les plus fréquents (les Entérobactéries dont *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) ou déjà naturellement résistant à une batterie d'antibiotiques (*Pseudomonas aeruginosa*, entérocoques).
- **les pathogènes stricts** (*Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella Typhi*, gonocoque etc).

### Antibiotiques

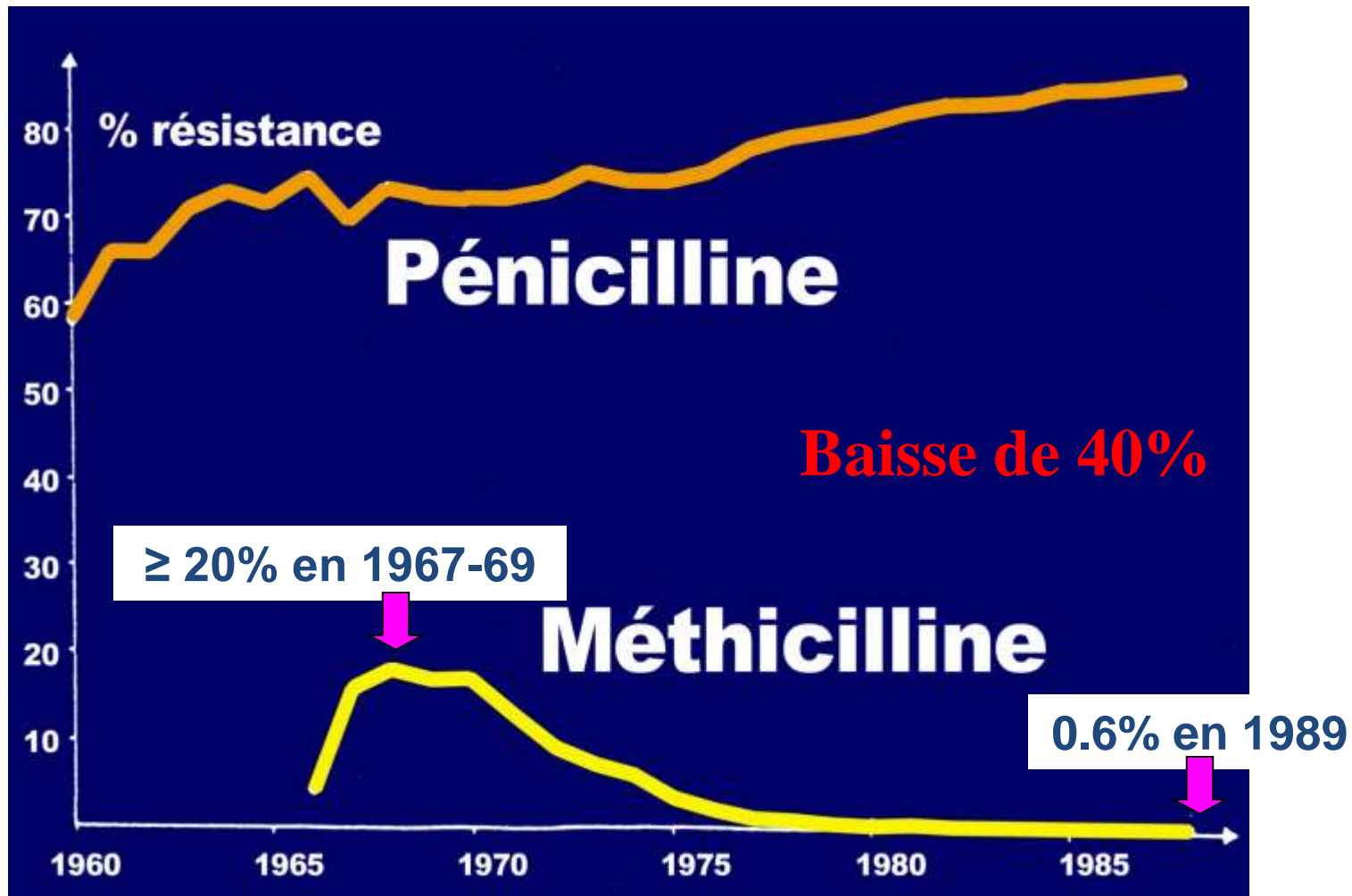
- ceux classiquement employés pour traiter les différentes infections que ces bactéries causent
- ceux de dernier recours quand le taux de résistance aux antibiotiques habituellement utilisés est notable.

Données issues de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance aux Antibiotiques (ONERBA) créé en 1998 en France et fournissant au Réseau Européen EARS-Net les données françaises ([www.onerba.org](http://www.onerba.org)).



***S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)**  
**Resistant methicillin *S. aureus* (MRSA)**

# Succès du contrôle des SARM au Danemark (années 1970-1990)



% des SARM chez *Staphylococcus aureus*  
en Europe  
1990-1991 (43 hôpitaux, 7.354 souches)

Pays	%	Pays	%
Danemark	0,1	Autriche	21,6
Suède	0,3	Belgique	25,1
Hollande	1,5	Espagne	30,3
Suisse	1,8	<b>France</b>	<b>33,6</b>
Allemagne	5,5	Italie	34,3



SARM dans les hôpitaux français en 1999 :  
 % chez *S.aureus* et densité d'incidence pour 1000 journées  
 d'hospitalisation (JH)

C.CLIN	N Hôpitaux	% SARM	‰ JH
Paris-nord	95	39	0,92
AP-HP	44	35	0,88
Est			
Ch. Ardennes	16	34	0,63
Fr. Comté	30	30	0,72
Sud-Ouest (1998)	36	41	0,92
Sud-Est	126	26	0,84
Total	345	33 <sup>a</sup>	0,87 <sup>b</sup>

\* Dénominateur : a) 23.588 ; b) 9.029.000

# MRSA in Europe (% in *S. aureus*) in bacteraemia: EARSS 2001-2014

42%

45%

33%

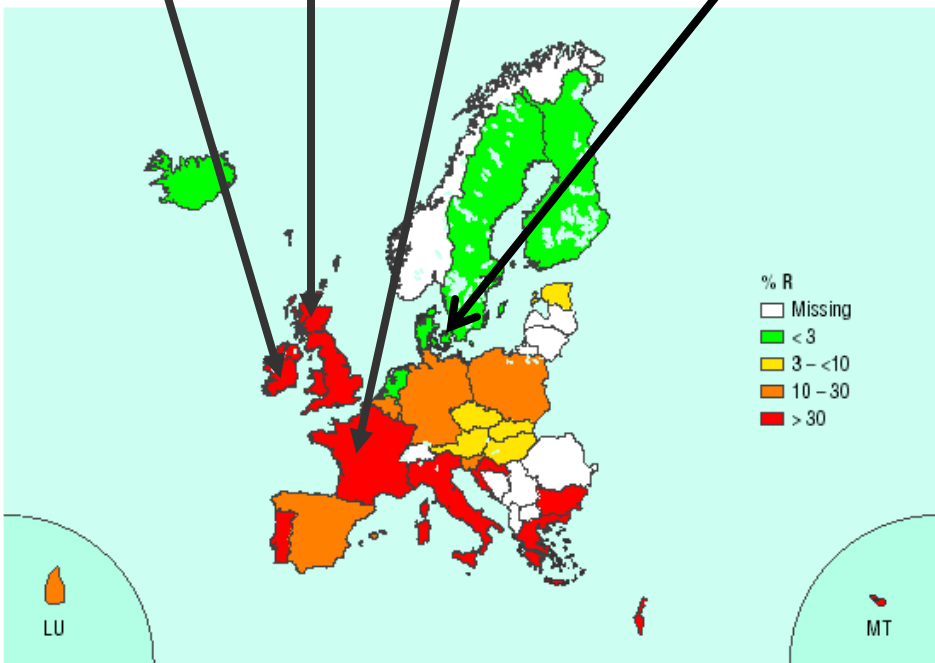
< 3%

19%

11%

17%

< 1%

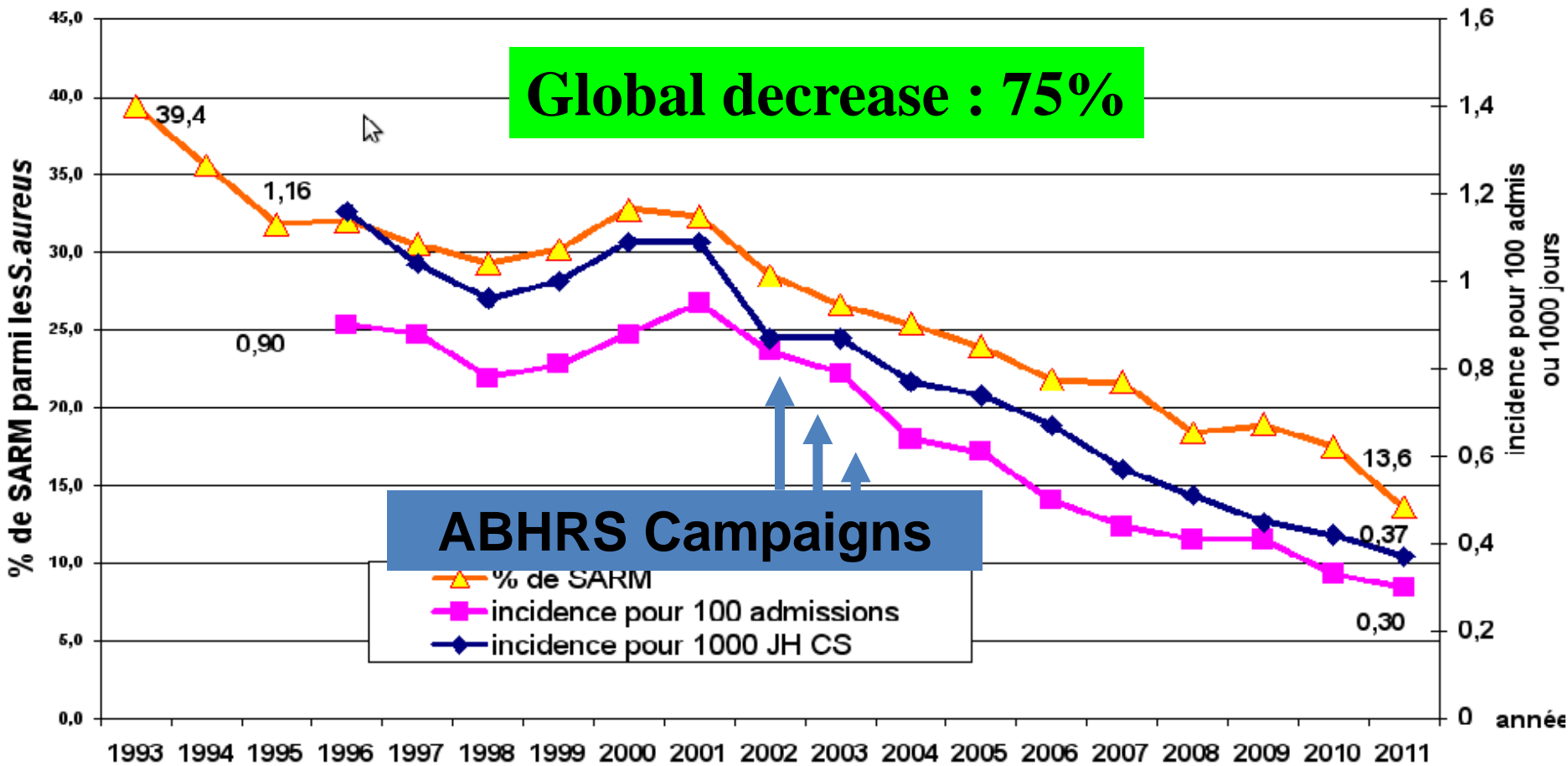


2001



2014

# % MRSA among *S.aureus* and MRSA incidence in 38 acute care hospitals of Paris area (AP-HP) 1993-2011



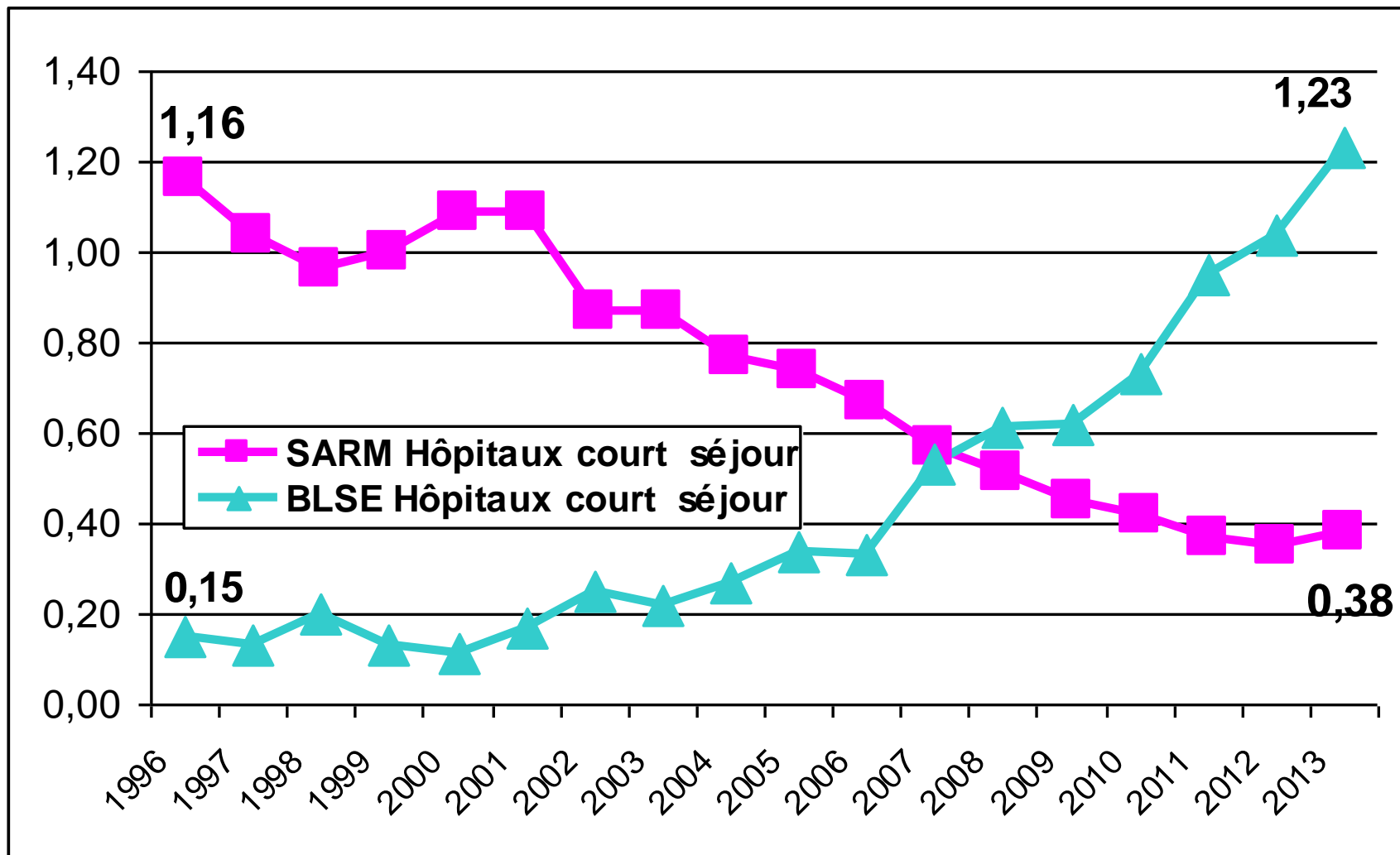
# Evolution of % MRSA among *S.aureus* in Europe

## Bacteraemia, EARS-net 2001-2014

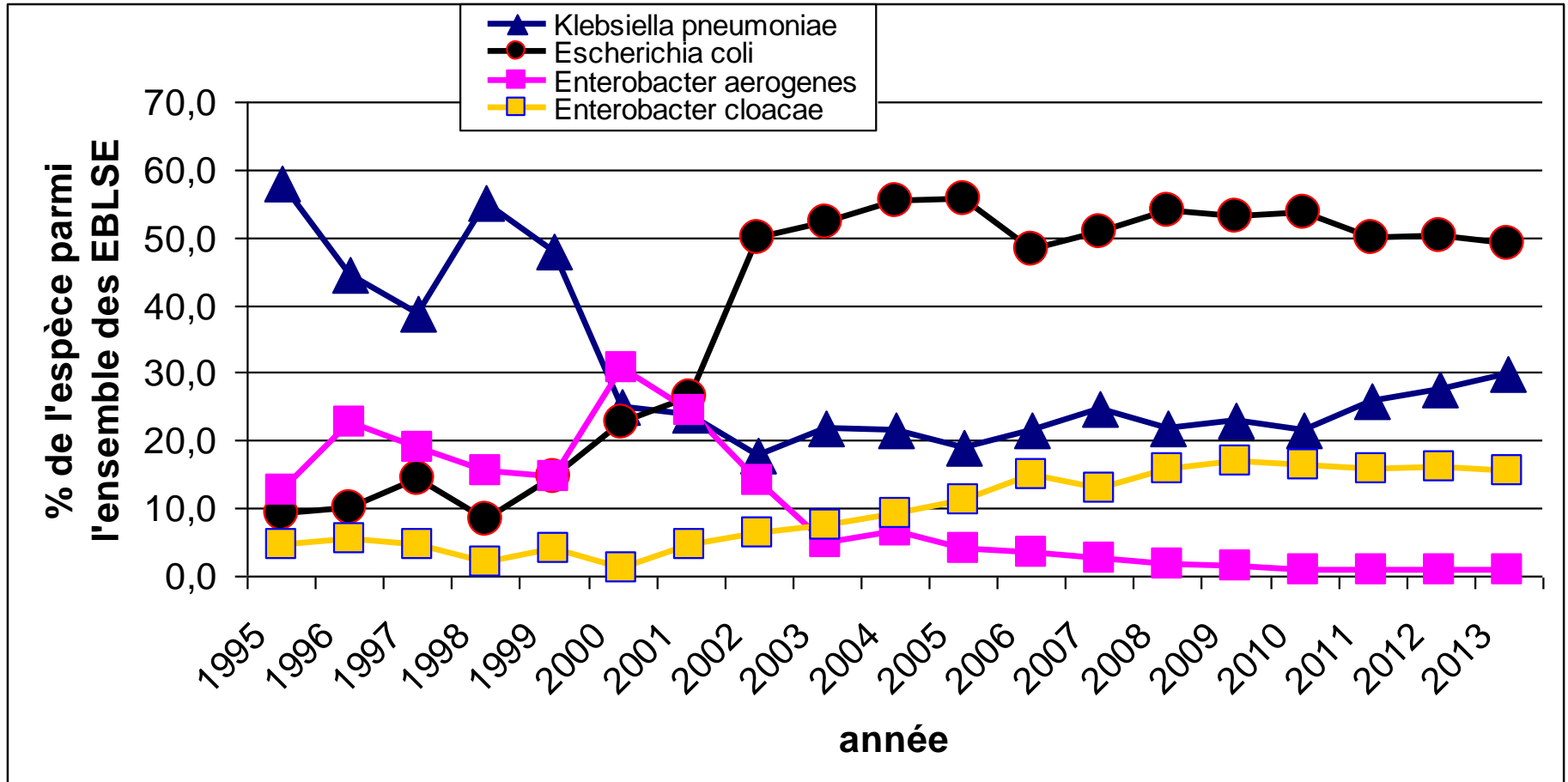
Country	N° cases/Y	2001	2011	2014	2001-14
<b>France</b>	4000- 5000	<b>33</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>- 50%</b>
<b>UK</b>	2000-3000	<b>45</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>- 400%</b>
<b>Germany</b>	1000-1900	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>- 30%</b>
<b>Italy</b>	1200-1500	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>34</b>	<b>- 17%</b>
<b>Spain</b>	1400-1900	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>#</b>
<b>Greece</b>	350-750	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>37</b>	<b>#</b>
<b>Czek rep</b>	1500	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>+ 200%</b>
<b>Hungary</b>	1000	<b>5</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>+ 400%</b>
<b>Portugal</b>	1000	<b>32</b>	<b>55</b>	<b>47</b>	<b>+ 47%</b>
<b>Romania</b>	100-300	<b>46</b>	<b>50</b>	<b>56</b>	<b>+ 22%</b>

*Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération/  
producteurs de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE)  
à l'hôpital / en ville

# Incidence des SARM et BLSE pour 1000 Jrs d'hospitalisation (AP-HP)



# Évolution de 1995 à 2013 de la distribution relative (%) des entérobactéries BLSE+ selon l'espèce (APHP)



**Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15.** Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, Park YJ, Lavigne JP, Pitout J, Johnson JR. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):273-81. Epub 2007 Dec 11

**Abrupt emergence of a single dominant multidrug-resistant strain of *Escherichia coli*.** Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B, Clabots C, Roberts PL, Billig M, Riddell K, Rogers P, Qin X, Butler-Wu S, Price LB, Aziz M, Nicolas-Chanoine MH, Debroy C, Robicsek A, Hansen G, Urban C, Platell J, Trott DJ, Zhanel G, Weissman SJ, Cookson BT, Fang FC, Limaye AP, Scholes D, Chattopadhyay S, Hooper DC, Sokurenko EV. *J Infect Dis.* 2013 Mar 15;207(6):919-28. doi: 10.1093/infdis/jis933.

***Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group.** Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jul;27(3):543-74. doi: 10.1128/CMR.00125-13. Review.



---

## **Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011–12**

Jérôme Robert<sup>1–3\*</sup>, Alix Pantel<sup>4,5</sup>, Audrey Mérens<sup>6</sup>, Jean-Philippe Lavigne<sup>4,5</sup>  
and Marie-Hélène Nicolas-Chanoine<sup>7–9</sup> on behalf of ONERBA's Carbapenem Resistance Study Group†

Etude prospective de novembre 2011 à avril 2012 , 71 laboratoires principalement hospitaliers et répartis sur toute la France,

**Table 1.** Distribution of clinical isolates according to species 11 2011- 04 2012

Species	Total isolates	NS to ESC [n (%)]	ESBL+ [n (%)]
<i>E. coli</i>	90 148	5660 (6.3)	4632 (5.1)
<i>K. pneumoniae</i>	10 436	1561 (15.0)	1564 (15.0)
<i>P. mirabilis</i>	8641	111 (1.3)	70 (0.8)
<i>E. cloacae</i> <sup>a</sup>	5971	1842 (30.8)	713 (11.9)
<i>K. oxytoca</i>	3482	281 (8.1)	92 (2.6)
<i>C. koseri</i>	2509	77 (3.1)	70 (2.8)
<i>M. morganii</i>	2573	428 (16.6)	31 (1.2)
<i>E. aerogenes</i>	2104	650 (30.9)	164 (7.8)
<i>Serratia</i> spp.	1888	193 (10.2)	24 (1.3)
<i>C. freundii</i>	1451	445 (30.6)	84 (5.8)
<i>P. vulgaris</i>	1050	28 (2.7)	7 (0.7)
<i>Salmonella</i> spp.	590	6 (1.0)	6 (1.0)
<i>Providencia</i> spp.	523	17 (3.3)	8 (1.5)
<i>Shigella</i> spp.	60	1 (1.7)	1 (1.7)
Others	1821	173 (9.5)	26 (1.4)
Total	133 244	11 471 (8.6)	7492 (5.6)

11 2011- 04 2012

---

ESBL-producing isolates

---

Healthcare facility	/100 admissions	/1000 hospital-days
University hospital	0.764	1.165
General public hospital	0.519	0.760
All types	0.734	1.104

---

# Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013

(D Martin, J. Infect 2016, 72, 201-6)

Etude Nationale rétrospective de cohorte (ONERBA ville network)

499 labo privés avec données centralisées dans 43 labo pilotes

51 463 isolats cliniques urinaires de *E. coli*

**3,3% de *E. coli* BLSE, 4,8% chez les hommes et 3% chez les femmes (p< 0,001)**

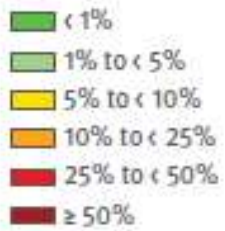
Variable	Age group					P value <sup>a</sup>
	0-20	21-40	41-60	61-80	>80	
<i>Escherichia coli</i>						
- Total (n = 51,463)	2.0	1.9	2.5	3.9	5.4	0.001
- Female (42,839)	2.0	1.9	2.3	3.6	5.1	0.001
- Male (6733)	2.9	1.7	3.6	5.5	6.8	0.001

**908 patients en nursing home dont 12,1% avec *E. coli* BLSE + (vs 3,3 % en ville p<0,001 )**  
**14% chez les hommes / 11,7% chez les femmes p=0,5**

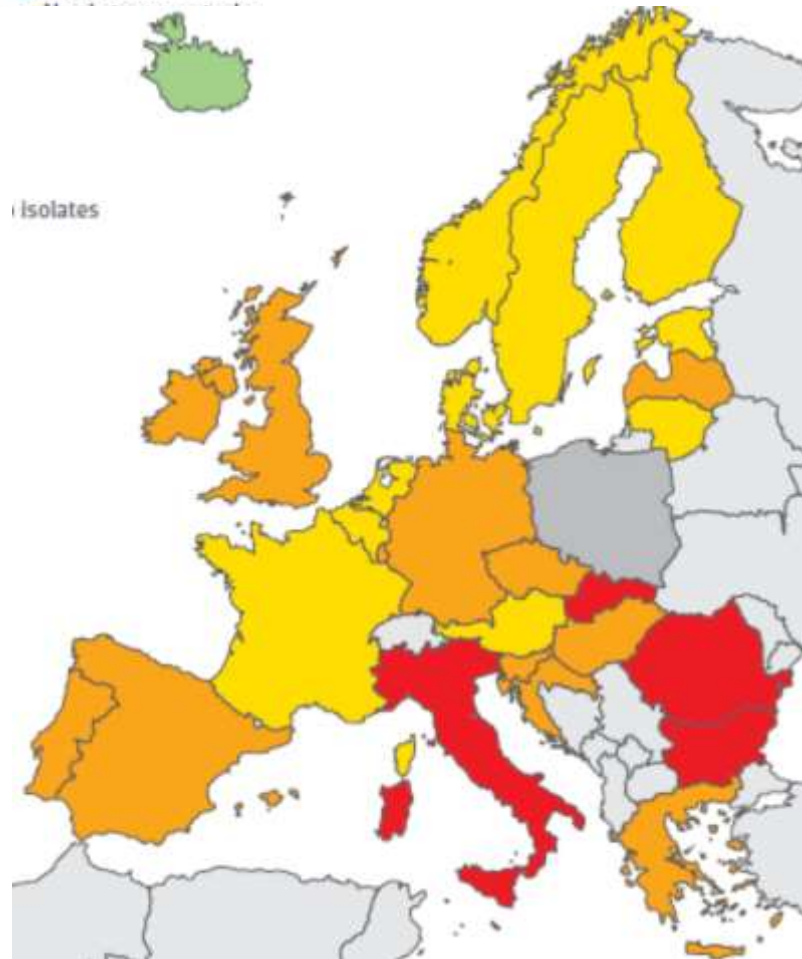
**Table 1.** Distribution of clinical isolates according to species 11 2011- 04 2012

Species	Total isolates	NS to ESC [n (%)]	ESBL+ [n (%)]
<i>E. coli</i>	90 148	5660 (6.3)	4632 (5.1)
<i>K. pneumoniae</i>	10 436	1561 (15.0)	1564 (15.0)
<i>P. mirabilis</i>	8641	111 (1.3)	70 (0.8)
<i>E. cloacae</i> <sup>a</sup>	5971	1842 (30.8)	713 (11.9)
<i>K. oxytoca</i>	3482	281 (8.1)	92 (2.6)
<i>C. koseri</i>	2509	77 (3.1)	70 (2.8)
<i>M. morganii</i>	2573	428 (16.6)	31 (1.2)
<i>E. aerogenes</i>	2104	650 (30.9)	164 (7.8)
<i>Serratia</i> spp.	1888	193 (10.2)	24 (1.3)
<i>C. freundii</i>	1451	445 (30.6)	84 (5.8)
<i>P. vulgaris</i>	1050	28 (2.7)	7 (0.7)
<i>Salmonella</i> spp.	590	6 (1.0)	6 (1.0)
<i>Providencia</i> spp.	523	17 (3.3)	8 (1.5)
<i>Shigella</i> spp.	60	1 (1.7)	1 (1.7)
Others	1821	173 (9.5)	26 (1.4)
Total	133 244	11 471 (8.6)	7492 (5.6)

# Résistance aux C3G (2014) Isolats de bactériémies



*E. coli*



*K. pneumoniae*



# Résistance des entérobactéries aux carbapénèmes

**Table 1.** Distribution of clinical isolates according to species 11 2011- 04 2012

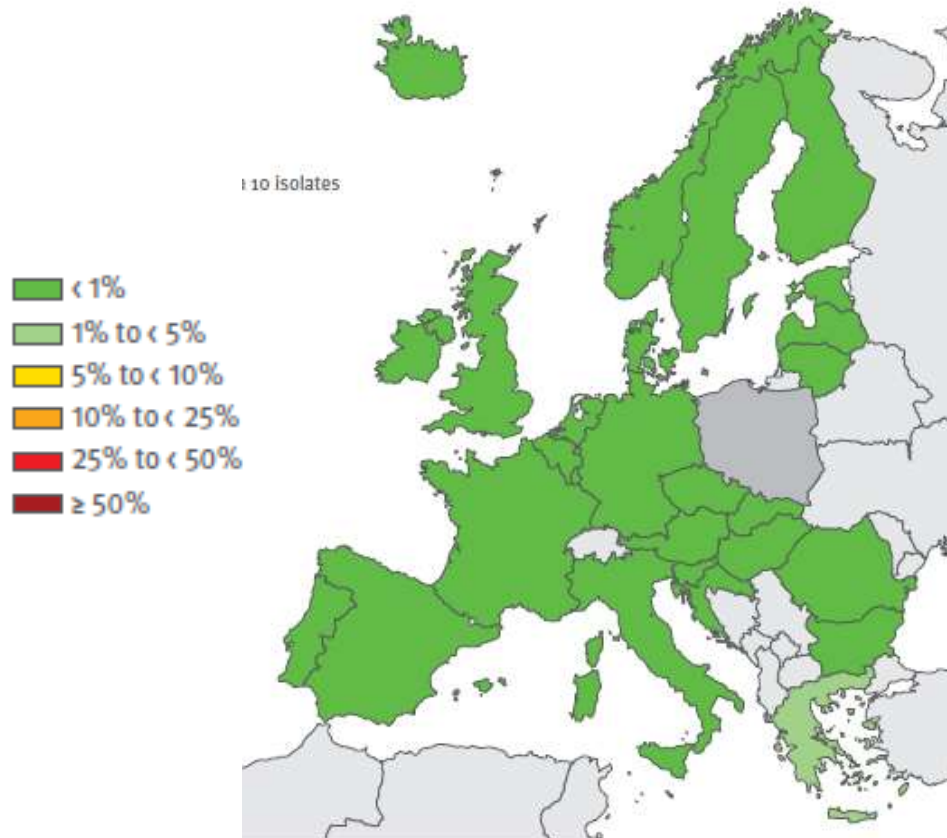
Species	Total isolates	NS to ESC [n (%)]	ESBL+ [n (%)]	NS to CARB [n (%)]	CARBase+/no. tested (%)	Estimated proportion of isolates CARBase+ (%)
<i>E. coli</i>	90148	5660 (6.3)	4632 (5.1)	61 (0.07)	4/28 (14.3)	0.01
<i>K. pneumoniae</i>	10436	1561 (15.0)	1564 (15.0)	111 (1.1)	17/68 (25.0)	0.27
<i>P. mirabilis</i>	8641	111 (1.3)	70 (0.8)	1 (0.01)	1/1 (100)	0.01
<i>E. cloacae</i> <sup>a</sup>	5971	1842 (30.8)	713 (11.9)	492 (8.2)	0/63 (0)	—
<i>K. oxytoca</i>	3482	281 (8.1)	92 (2.6)	6 (0.2)	2/4 (50.0)	0.09
<i>C. koseri</i>	2509	77 (3.1)	70 (2.8)	1 (0.04)	0	—
<i>M. morgani</i>	2573	428 (16.6)	31 (1.2)	0 (0)	0	—
<i>E. aerogenes</i>	2104	650 (30.9)	164 (7.8)	84 (4.0)	0	—
<i>Serratia</i> spp.	1888	193 (10.2)	24 (1.3)	16 (0.9)	1/8 (12.5)	0.11
<i>C. freundii</i>	1451	445 (30.6)	84 (5.8)	52 (3.6)	1/10 (10.0)	0.36
<i>P. vulgaris</i>	1050	28 (2.7)	7 (0.7)	1 (0.1)	0/1 (0)	—
<i>Salmonella</i> spp.	590	6 (1.0)	6 (1.0)	1 (0.2)	1/1 (100)	0.17
<i>Providencia</i> spp.	523	17 (3.3)	8 (1.5)	0 (0)	0	—
<i>Shigella</i> spp.	60	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0)	0	—
Others	1821	173 (9.5)	26 (1.4)	20 (1.1)	1/10 (10.0)	0.11
Total	133244	11471 (8.6)	7492 (5.6)	846 (0.6)	28 (12.6)	0.08

NS to ESC, non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins; ESBL+, ESBL positive; NS to CARB, non-susceptible to carbapenems; CARBase, carbapenemase.

<sup>a</sup>Isolates tested for carbapenemase production were randomly selected.

# Résistance aux carbapénèmes 2014: isolats de bactériémies

*E. coli*



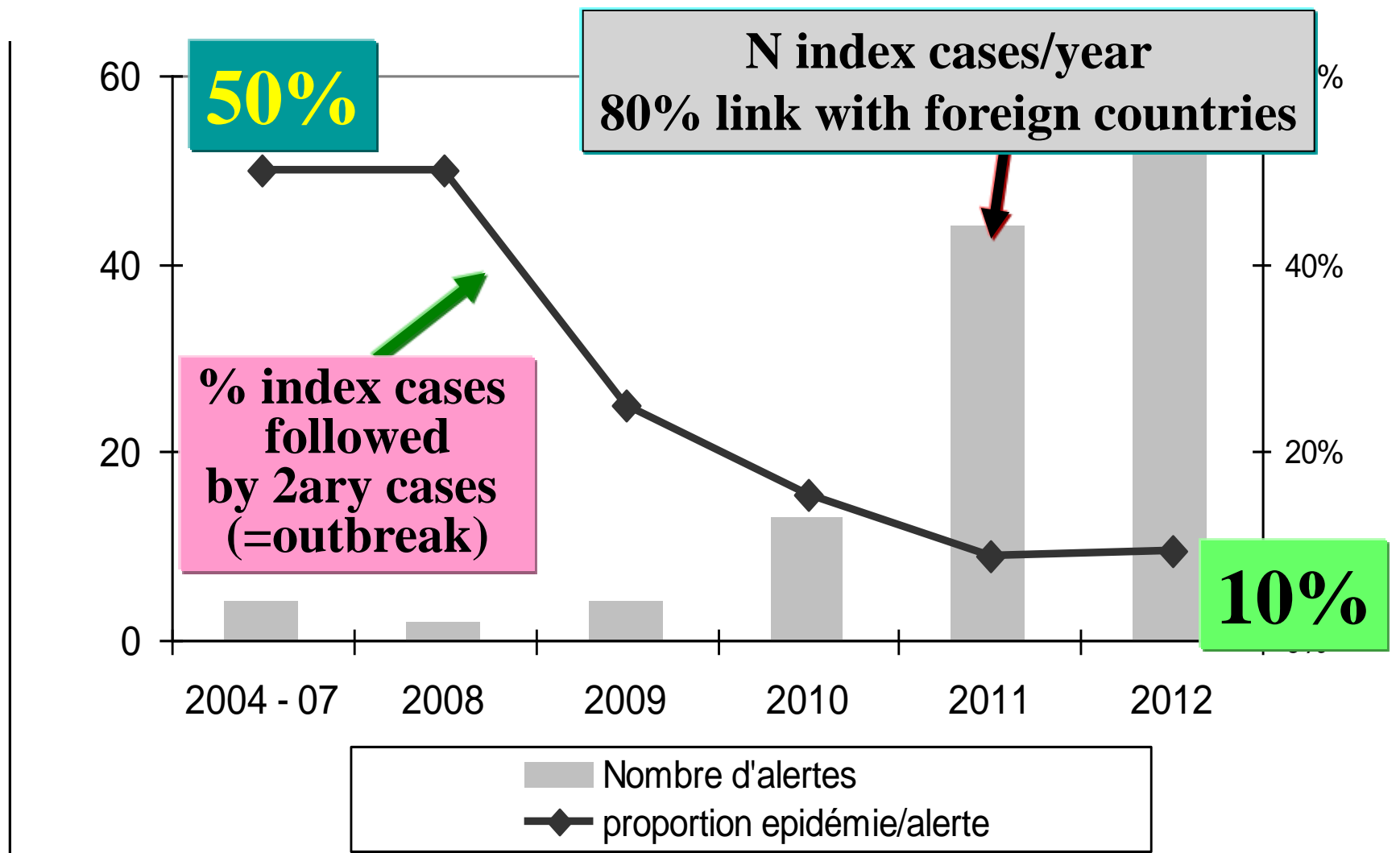
*K. pneumoniae*





Progressive control (2004-2012) of CPE at AP-HP institution : 38 hospitals in Paris region 23,000 beds, serving 12 millions inhab.

**Fournier Eurosurveillance 2013**



Si la résistance aux antibiotiques est inéluctable,  
son augmentation et sa diffusion ne le sont pas