

Résistance aux antibiotiques : vers une catastrophe écologique et sanitaire

Vincent Jarlier

Bactériologie-Hygiène

Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Paris

Délégué aux infections nosocomiales

Direction de la Politique Médicale

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

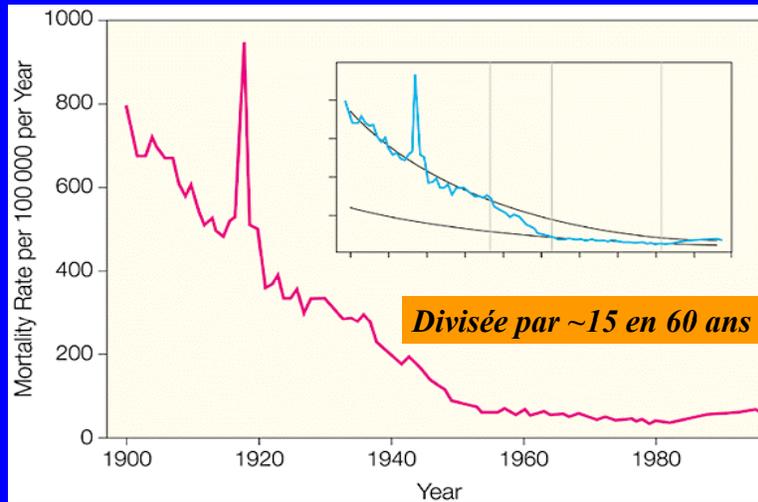
VJarlier 2013

Mortalité des maladies bactériennes avant les antibiotiques

- Peste bubonique : 60 à 80%
- Tuberculose : 50 %
- Fièvre typhoïde : 20-30 %

VJarlier 2013

Mortalité par maladies infectieuses USA 1900-1980 (pour 100 000/an)



VJarlier 2013

Causes de la diminution de la mortalité par maladies infectieuses

- Hygiène (gestion de l'eau, alimentation...)
- Vaccination :
 - virus : variole, poliomyélite, grippe...
 - bactéries : diphtérie, tétanos, coqueluche...
- **Antibiotiques : merveilleuse classe de médicaments !!!!!**

VJarlier 2013

Les sulfamides

- 1908 : sulfanilamide (thèse Paul Gelmo, Vienne)
- Efficacité chez l'animal en 1932
- Efficacité chez l'homme en 1935
- 1935 : le siège de la firme Roussel est pris d'assaut « le Rubiazol (Prontosil) guérit ... »
- 1949 : « boom » du rufol : **100.000 boîtes / mois**

→ Efficacité sur les infections à **streptocoque, staphylocoques, gonocoques, colibacilles, salmonelles...**

VJarlier 2013

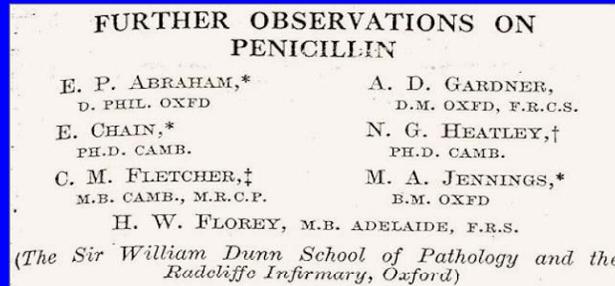
La pénicilline : 1929-1942

VJarlier 2013

Les 1ères évaluations de l'efficacité des antibiotiques après la guerre 39-45

Les comparaisons se font versus « rien »

- **Pénicilline** : cinq septicémies à staphylocoque *Abraham Lancet* 1941

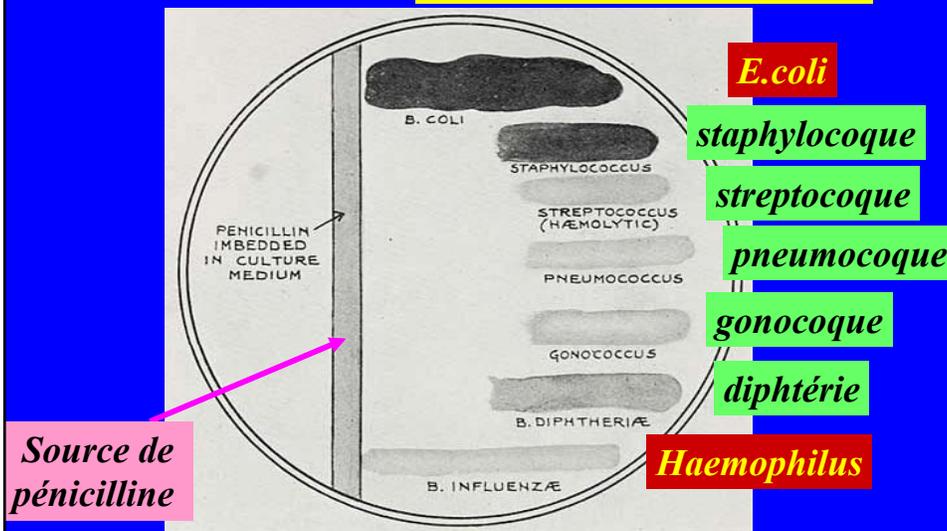


- **Pénicilline** : une septicémie à streptocoque
« First use of Penicillin in the United States » *Fulton Diary* 1942

- **Streptomycine** : « The use of streptomycin in acute military tuberculosis: report of a case » *Thompson Med Ann Dist Columbia* 1946

VJarlier 2013

Pénicilline : dès le début, mise en évidence de la résistance naturelle



VJarlier 2013

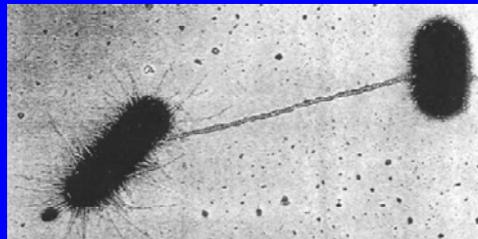
Musée St Mary's hospital Londres

La résistance acquise suit de peu la mise sur le marché des antibiotiques

Antibiotique	Découverte/ Commercialisation	N années 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
Méticilline	1959 1961	0
Gentamicine	1963 1967	2
Acide nalidixique	1962 1964	2
Céphalosporines 3 ^{ème} gén.	1975 1981	1
Carbapénèmes	1976 1987	-2

Transmission de la résistance

- **Mutations** : transmission verticale
- **Plasmides** (et transposons...) :
transmission **verticale**
et horizontale



VJarlier 2013

Cibles d'un traitement antibiotique et résistance acquise

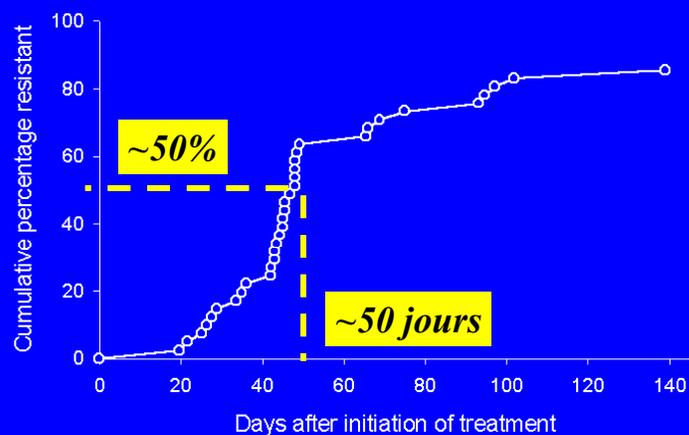
- « Volontaire » : action sur le foyer infectieux (→ éliminer les bactéries responsables de l'infection)

→ Risque : sélection de mutants résistants dans le foyer

VJarlier 2013

Rechute de tuberculose par sélection de mutants résistants sous monothérapie par streptomycine

Cumulative Percentage of Strains Resistant to Streptomycin, BMRC Streptomycin Trial, 1947



VJarlier 201:

British Medical Research Council. *Br Med J* 1948;2:769-82

**Couples espèce bactérienne/antibiotique
exposant au risque de sélection de
mutants résistants sous traitement
antibiotique dans le foyer infectieux**

- *M. tuberculosis* / antituberculeux
- *S. aureus* / rifampicine, fluoroquinolones
- *Enterobacter-Serratia* / céphalosporines 3èmeG
- *P. aeruginosa* / fluoroquinolones, imipenème

***1 mutant résistant sur 10^6 à 10^8 bactéries sensibles
avant le traitement***

VJarlier 2013 → ***impose des modes d'utilisation particuliers***

**Cibles d'un traitement antibiotique et
résistance acquise**

- « Volontaire » : action sur le foyer infectieux (éliminer les bactéries responsables de l'infection)
- **« Involontaire » : action sur les flores commensales (effet indésirable)**
→ **Risque : sélection de bactéries résistantes dans les flores**

VJarlier 2013

Les flores Commensales de l'homme

Flore
cutanée

Flore
intestinale

Flore
Rhino-pharyngée

VJarlier 2013

Sélection de staphylocoques résistants dans la flore cutanée sous traitement par fluoroquinolones

Hoiby Lancet 1997;349:167

- 7 volontaires sains
- ciprofloxacin 750 mg x 2 par jour, 7 jours
- sélection de ***S. epidermidis* résistants à la ciprofloxacin** chez les 7 volontaires
- **Aisselles (3 jours)** puis narines (11 jours)
- Persistance \geq 1 mois après traitement

VJarlier 2013

Sélection de streptocoques résistants dans la flore buccale sous traitement par macrolide (prophylaxie)

Harrison JAC 1985

Erythromycine 2 g donnés 1 jour / semaine

- avant : 0/10 porteur de streptocoques résistants
- 2 semaines : 10/10
- 23 semaines après fin : encore 8/10
- 43 semaines après fin : encore 5/8

VJarlier 2013

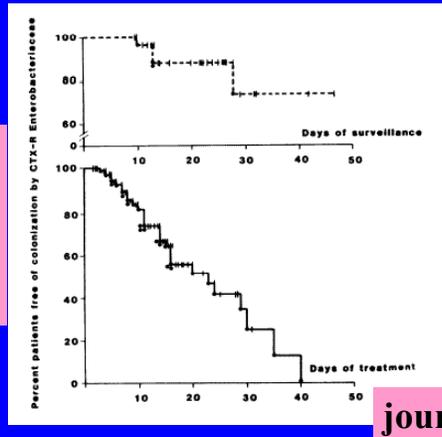
Flore fécale humaine

- 10^{12} bactéries/gramme
- Total par humain $\sim 10^{14}$ bactéries
- (terre = 10^{10} humains)
- (humain = $\sim 10^{13}$ cellules)
- ~ 1 kilogramme de bactéries
- > 1000 espèces bactériennes
- Essentiellement anaérobies stricts
- Entérobactéries (*E.coli*...) $\sim 10^{10}$

VJarlier 2013

Durée de traitement (jours) par céfotaxime et sélection d'entérobactéries résistantes dans la flore fécale

% de patients sans entérobactéries R au céfotaxime



31 patients non traités

68 patients traités par céfotaxime

jours

Prévot et al, AAC,1986;30:945-7

VJarlier 2013

Estimation du volume d'antibiotiques utilisés en médecine humaine en France

- 1 traitement / habitant / an
(Espagne 1,7 -- Allemagne 0,5)
- si 10 g / traitement x 65 millions d'habitants

≈ 650 tonnes

VJarlier 2013

Ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire en Europe en 2011

Country	Tablets		All other pharmaceutical forms		Total
	Tonnes	% of overall sales	Tonnes	% of overall sales	Tonnes
Austria	0.2	0.5	53.2	99.5	53.4
Belgium	1.5	0.5	297.0	99.5	298.6
Bulgaria	0.1	0.2	41.6	99.8	41.7
Cyprus	0.04	0.1	51.8	99.9	51.8
Czech Republic	0.8	1.2	60.7	98.8	61.4
Denmark	1.0	0.9	105.5	99.1	106.5
Estonia	0.1	1.8	7.5	98.2	7.7
Finland	2.1	14.4	12.4	85.6	14.4
France	17.1	1.9	895.7	98.1	912.8
Germany	7.6	0.4	1,818.7	99.6	1,826.3
Hungary	0.1	0.1	147.5	99.9	147.5
Iceland	0.02	2.5	0.7	97.5	0.7
Ireland	1.0	1.2	87.5	98.8	88.5
Italy	9.2	0.5	1,662.7	99.5	1,671.9
Latvia	0.04	0.7	6.0	99.3	6.0
Lithuania	0.04	0.3	14.0	99.7	14.0
Netherlands	1.1	0.3	362.9	99.7	364.0
Norway	0.7	9.7	6.2	90.3	6.8
Poland	1.7	0.4	471.2	99.6	472.9
Portugal	0.4	0.2	163.8	99.8	164.2
Slovakia	0.1	1.2	10.9	98.8	11.0
Slovenia	0.4	4.5	7.8	95.5	8
Spain	1.5	0.1	1,779.2	99.9	1,780
Sweden	1.3	10.6	11.3	89.4	12.7
United Kingdom	13.4	3.7	344.0		
Total 25 countries	62		8,420		

France : 912 tonnes

Italie : 1671 tonnes

Espagne : 1780 tonnes

TOTAL = 8481 tonnes

VJarlier 2013

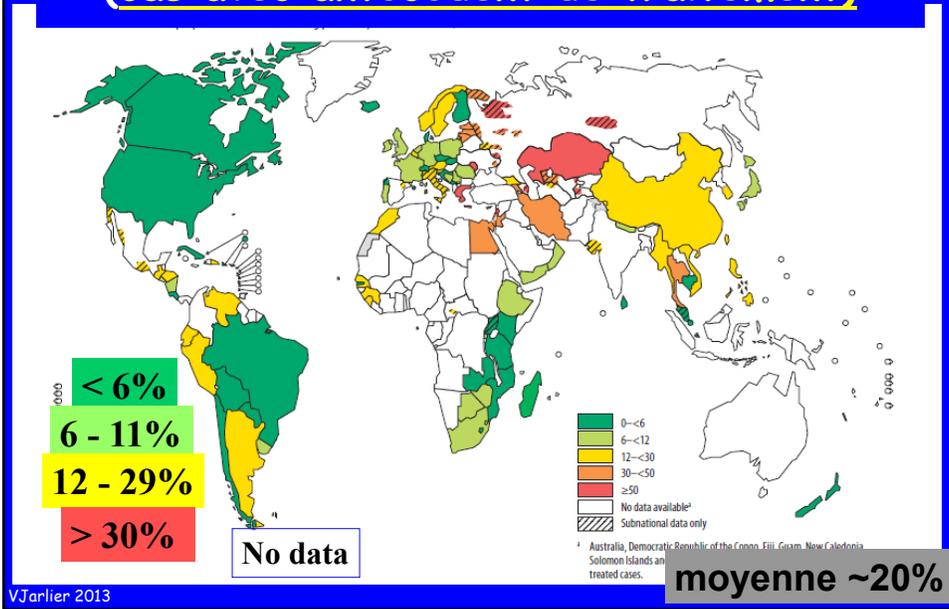
EMA 3rd ESVAC report

la résistance bactérienne aux antibiotiques dans le monde :
une évolution angoissante :

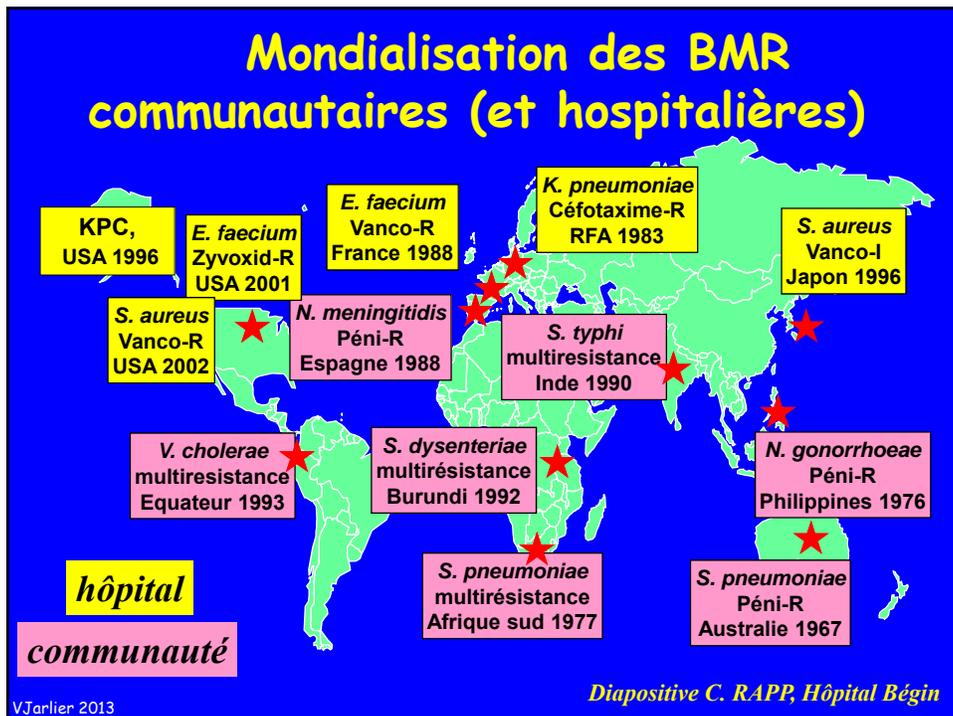
- dans la communauté
- à l'hôpital

VJarlier 2013

Tuberculose MDR OMS 1994-2009 (%) (cas avec antécédent de traitement)

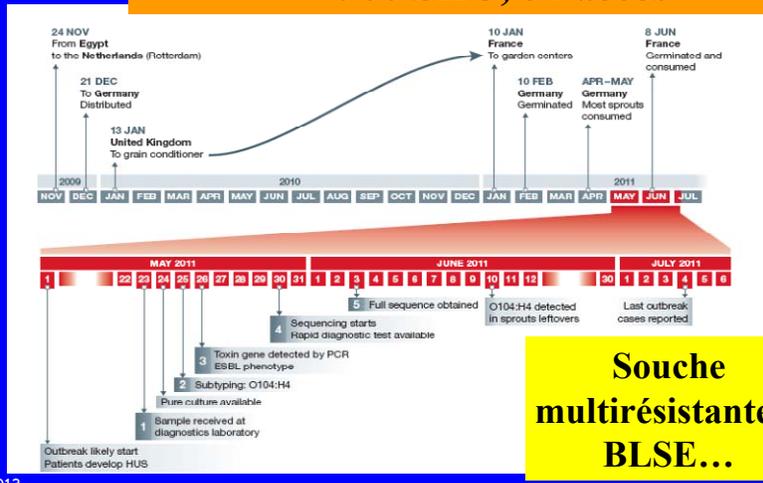


Mondialisation des BMR communautaires (et hospitalières)



The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak

Helge Karch¹, Erick...
Eliora Z. Ron^{6†}, Tom...
~4000 cas gastro-entérite hémorragique
~900 SHU, 54 décès



Souche multirésistante : BLSE...

VJarlier 2013

Epidémie européenne de gastroentérites à EHEC O104:H4, 2011

Résistance de la souche

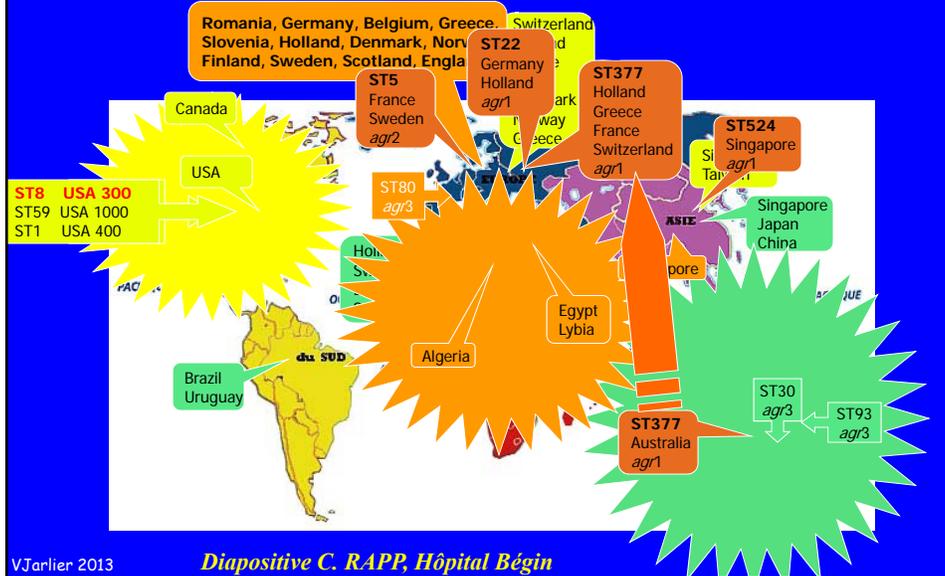
- BLSE (CTX-M)
- Céphamycines (hyperproduction céphalosporinase?)
- Quinolones
- Cyclines
- Cotrimoxazole

Marqueurs de pathogénicité

- *stx1*
- *aggR*

VJarlier 2013

SARM communautaires (résistance aux β -lactamines et toxine PVL)



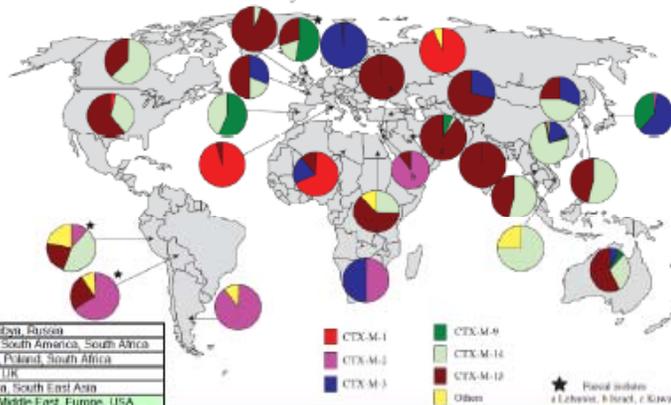
Béta-lactamases à spectre étendu (BLSE CTX-M) → R aux Céphalosporines 3^{ème} Gén. (céfotaxime..)

Epidemiology of CTX-M β -Lactamases

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 64, Suppl. 1, i3–i10
doi:10.1093/jac/dkp256

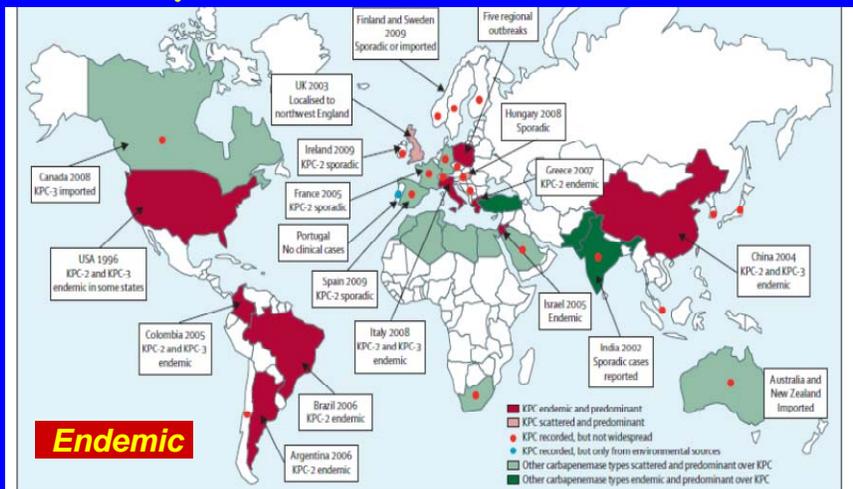
The changing epidemiology of resistance

Peter M. Hawkey^{1,2*} and Annie M. Jones³



VJarlier

Carbapéménase KPC (début : 1996)



786

Mortalité attribuable
34%
Septicémie

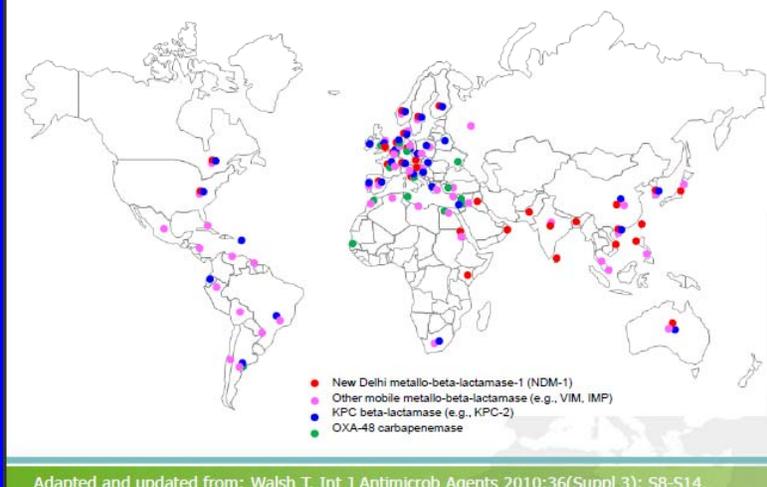
Zarkotou et al (2011)⁹⁸

Munoz, Price Lancet ID 2013

VJarlier 20

Carbapéménase NDM-1 (début : 2008)

Worldwide emergence and spread of carbapenemases (as of March 2011)



VJarlier 2013

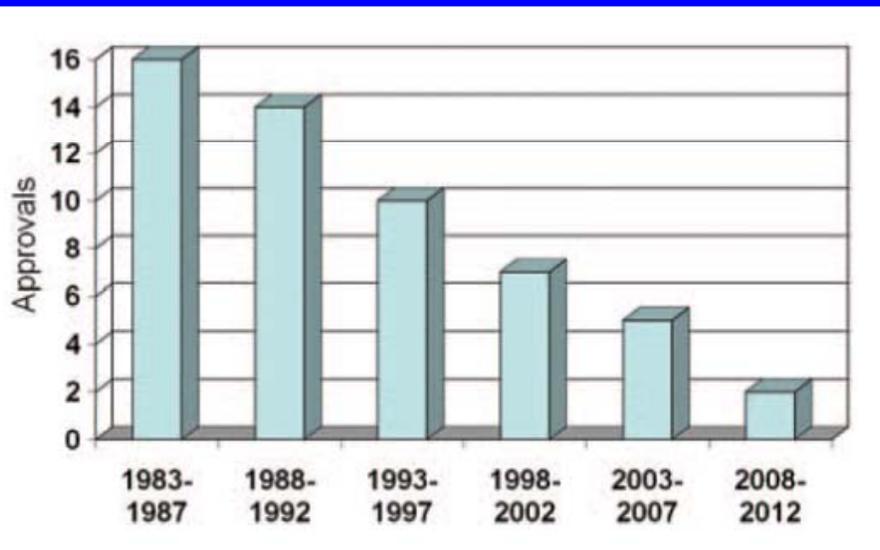
Source ECDC 2012

la résistance bactérienne aux antibiotiques dans le monde : une évolution angoissante

car.....

VJarlier 2013

Antibiotiques mis sur le marché 1983-2012



VJarlier 2013

Actions pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

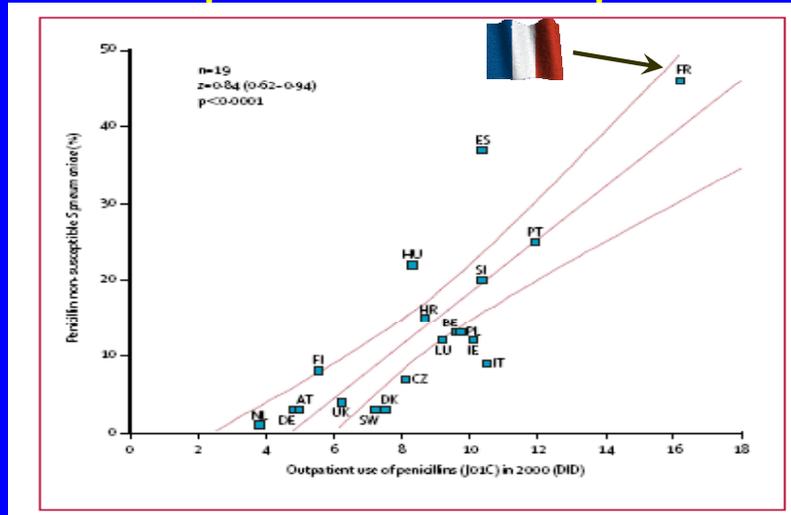
- **Diminuer la pression de sélection → diminuer la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal**
- Prévenir la transmission croisée de bactéries résistantes

VJarlier 2013

Parce qu'il y a un lien évident entre consommation antibiotiques et résistance bactérienne....

VJarlier 2013

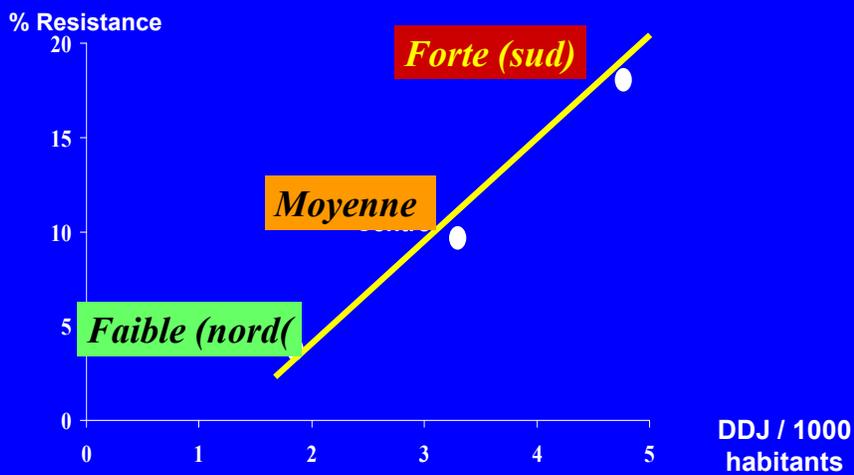
Résistance à la pénicilline chez *S. pneumoniae* vs. consommation des pénicillines en Europe



VJarlier 2013

ESAC Goossens Lancet 2005

Helicobacter pylori : résistance aux macrolides vs. consommation des macrolides en Europe

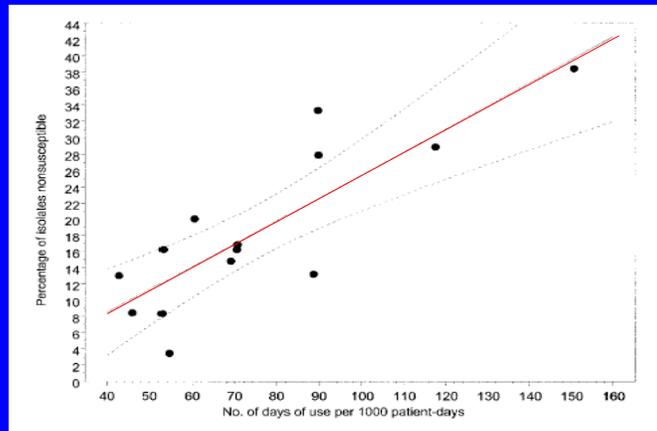


VJarlier 2013

Dispositive : F. Mégraud (Bordeaux)

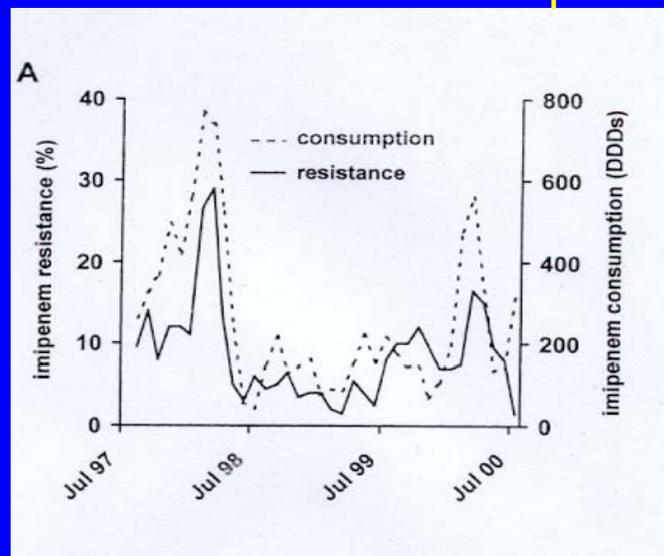
Hospital-Level Rates of Fluoroquinolone Use and the Risk of Hospital-Acquired Infection with Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas Ray CID 2005; 41: 441-9



VJarlier 2013

P. Aeruginosa: résistance à l'imipénème et consommation à l'hôpital



VJarlier 2013

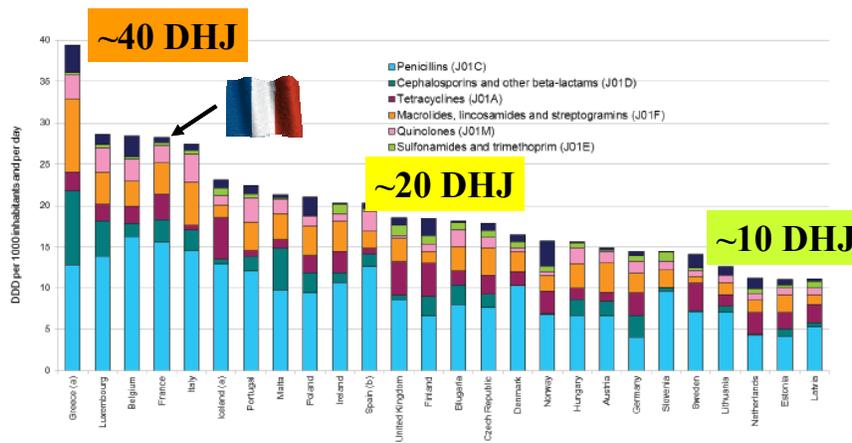
Lepper *et al.* AAC 2002

...et que la consommation
antibiotiques peut
certainement être
(très) réduite

VJarlier 2013

Consommation d'antibiotiques en ville
Europe 2010 (données ECDC)
en Dose / 1000 Habitant / Jour (DHJ)

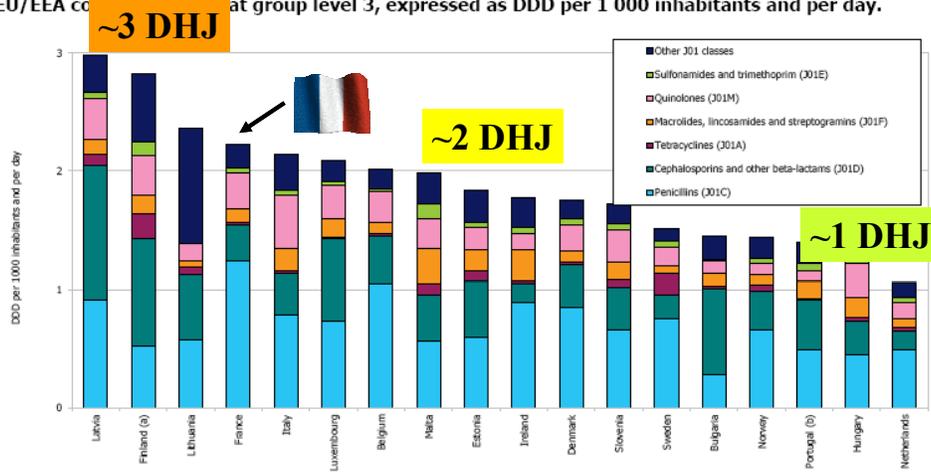
Figure 3.2. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2010, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day



VJarlier 2013

Consommation d'antibiotiques à l'hôpital Europe 2010 (données ECDC) en Dose / 1000 Habitant / Jour (DHJ)

Figure 4.1. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in EU/EEA countries at group level 3, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day.

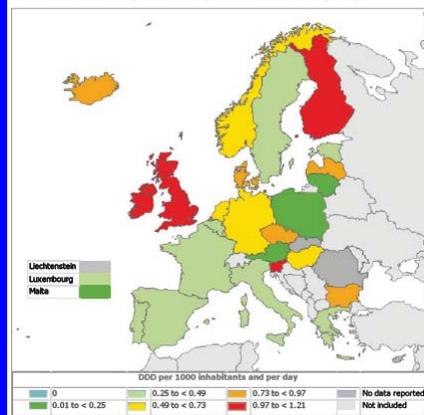


VJarlier 2013

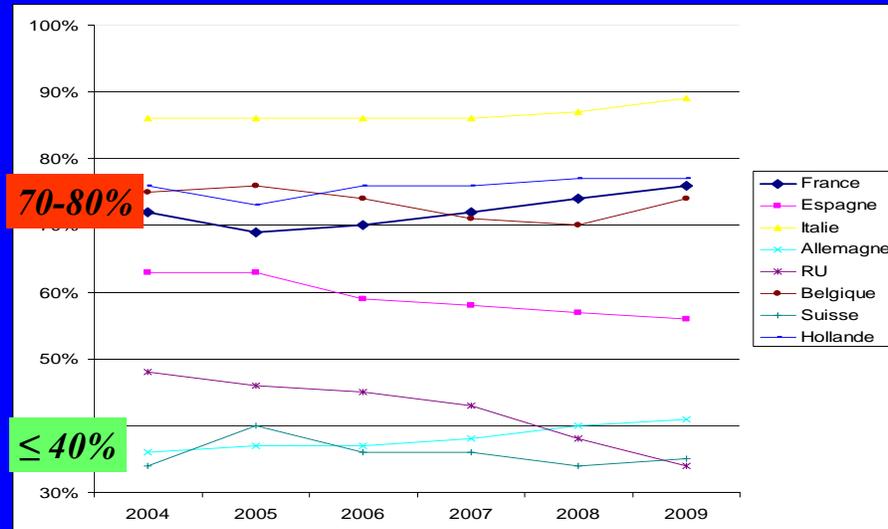
Consommation d'antibiotiques en ville Europe 2010 (données ECDC)

Sulfamides et triméthoprime

Figure 3.15. Consumption of sulfonamides and trimethoprim (ATC group J01E) in the community, EU/EEA countries, 2010, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day.



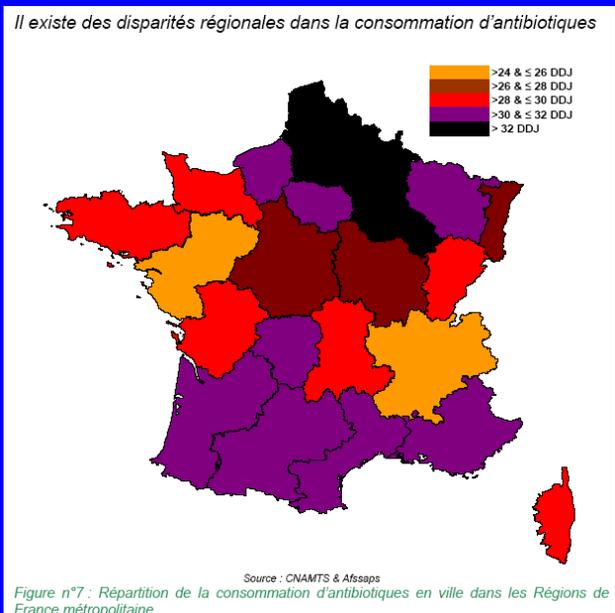
Utilisation des antibiotiques dans la bronchite en Europe (% des diagnostics)



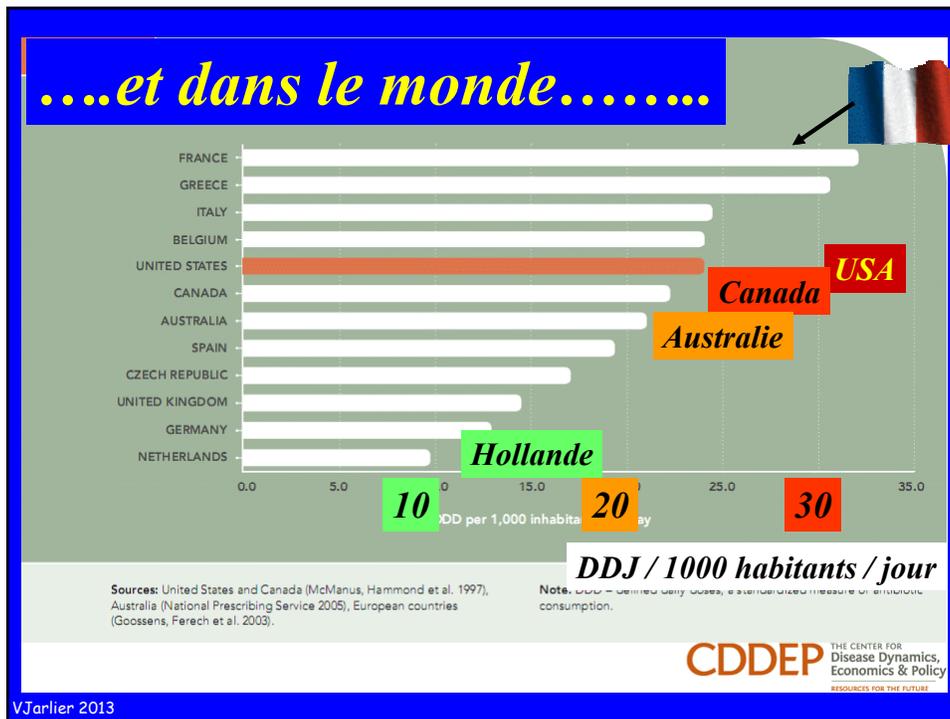
VJarlier 2013

Source : IMS HEALTH 2009

Consommation antibiotique en France (2010)



VJarlier 2013



Actions pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

- Diminuer la pression de sélection → diminuer la consommation des antibiotiques
 - chez l'homme en ville (communauté)
 - chez l'homme à l'hôpital
 - chez l'animal

VJarlier 2013

**European Antibiotic Awareness Day
18th November**

 **COLD? FLU?
TAKE CARE
NOT ANTIBIOTICS**



An initiative of the European Union

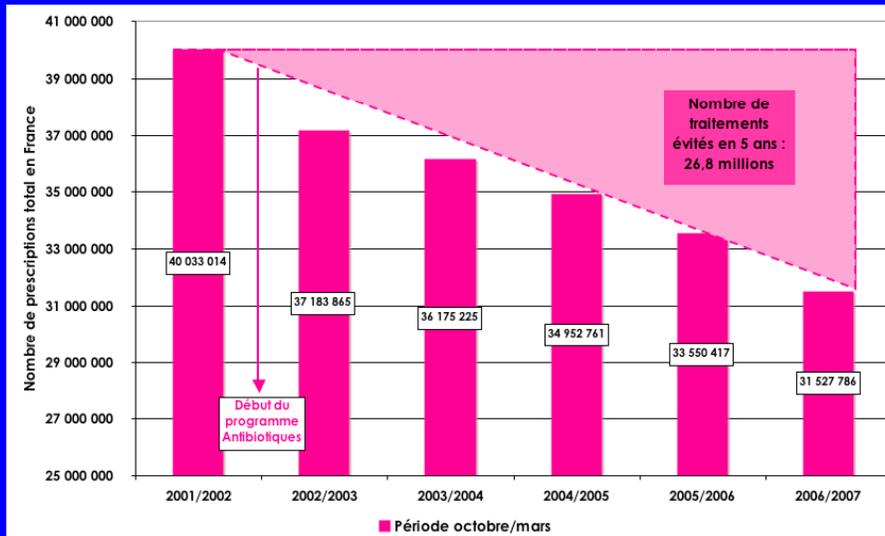


VJarlier 2013

**Campagnes 2001-13
de diminution de la consommation des
antibiotiques en France
(système national d'assurance maladie)**

VJarlier 2013

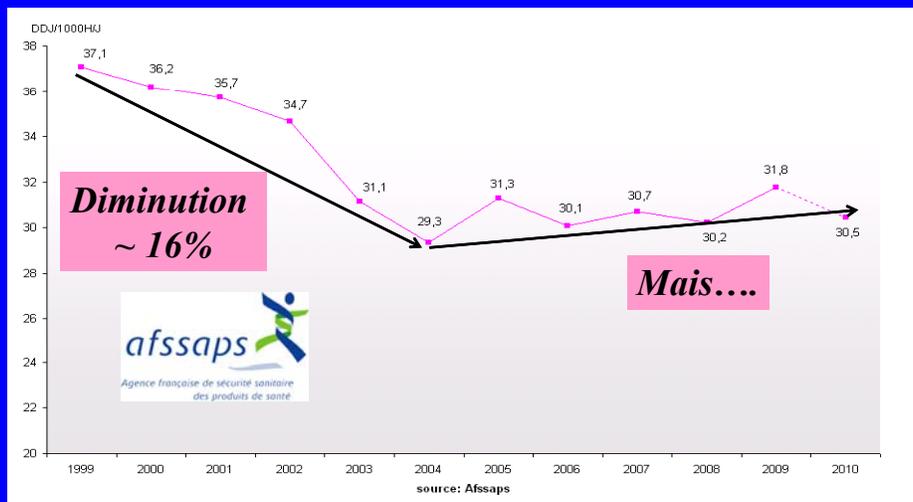
Prescriptions antibiotiques en ville en France évolution 2001-02 vs. 2006-07 (périodes Octobre-Mars)



VJarlier 2013

27 millions de traitements en moins

Evolution de la consommation d'antibiotiques France 1999-2010



VJarlier 2013

Evolution de la résistance à la pénicilline des pneumocoques France

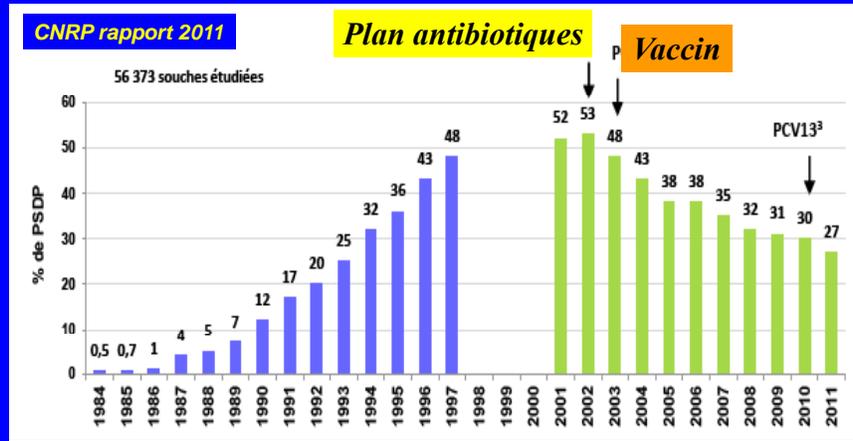


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2011 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7); ³Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13).

Evolution de la résistance de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine après réduction de la consommation Finlande 1990-1996



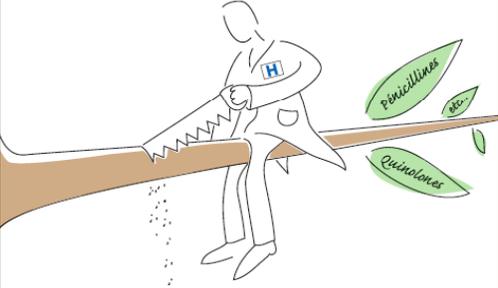
Seppälä et al., *N Eng J Med* 1997, 337: 441-6

VJarlier 2013

**LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE**

**Campagne
de diminution de la
consommation des
antibiotiques dans les
38 hôpitaux de
l'Assistance Publique
– Hôpitaux de Paris**

1^{er} volet 2006-08



**Mieux utiliser les antibiotiques
pour préserver leur efficacité.**

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

VJarlier 2013

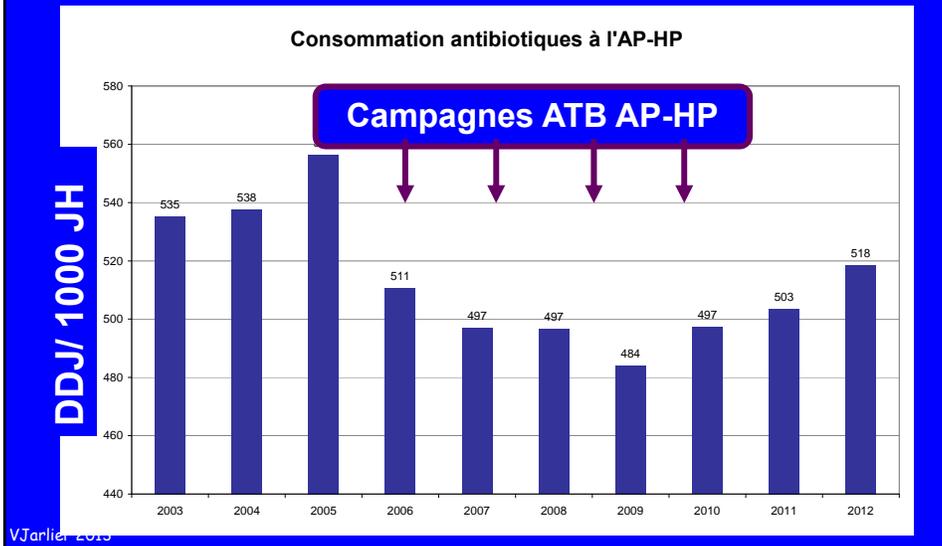
**Campagne
de diminution de la
consommation des
antibiotiques dans les
38 hôpitaux de
l'Assistance Publique
– Hôpitaux de Paris**

2^{ème} volet 2010-11

VJarlier 2013

Consommation des antibiotiques à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris 2003-12

Source AGEPS

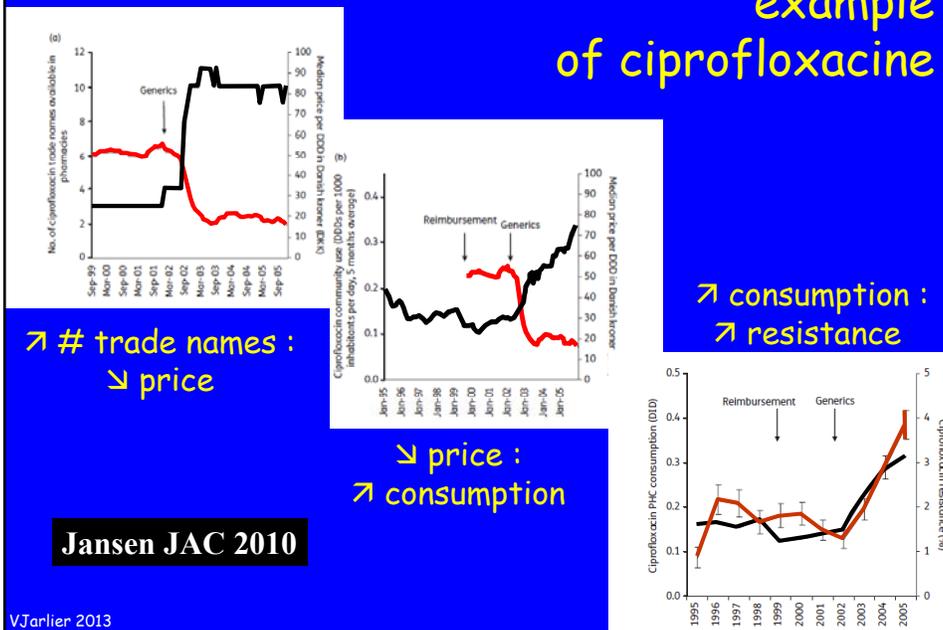


Pistes pour réduire la consommation chez l'homme (parmi d'autres) En ville

- Augmenter les prix
- Supprimer les génériques
- Modalités spécifiques de prescription
« médicaments à part, règles à part »
- Taxe « Pigouviennes » (industries)
- Convaincre les associations de patients (idem risque nosocomial)

VJarlier 2013

Generic antibiotics and resistance : example of ciprofloxacin



Pistes pour réduire la consommation chez l'homme (parmi d'autres) A l'hôpital

- Represcription obligatoire (avec justification) au 2^{ème}-3^{ème} jour (informatique)
- Arrêt automatique au 7^{ème} jour (informatique)
- Équipe multidisciplinaire (clinicien, microbiologiste, pharmacien) sénior, transversale, mandatée (Commission médicale et Direction) pour établir et appliquer la politique antibiotiques de l'établissement (modèle EOH ?) (ne pas confondre avec des prescriptions individuelles d'experts)

VJarlier 2013

Pistes pour réduire la consommation chez l'animal (parmi d'autres)

- Supprimer l'usage des antibiotiques comme promoteurs de croissance (en cours)
- Encadrer de très près la métaphylaxie
- Empêcher les ventes directes aux agriculteurs (internet...)

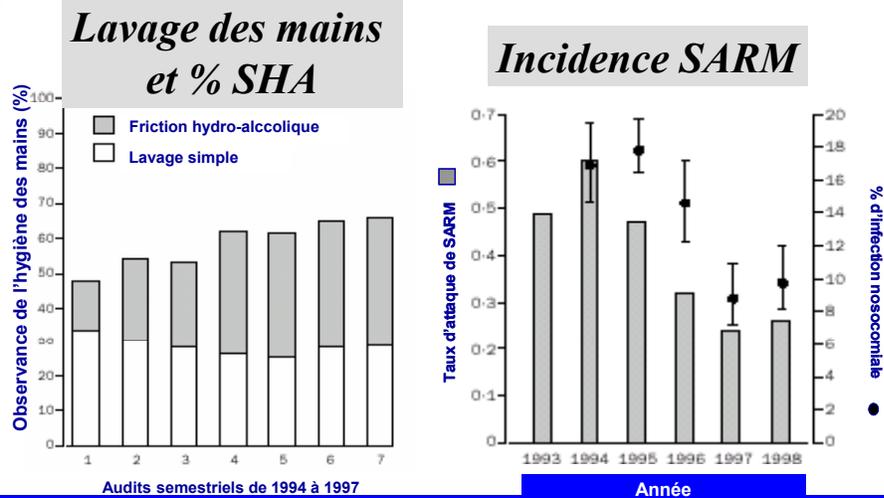
VJarlier 2013

Actions pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

- Diminuer la pression de sélection → diminuer la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal
- **Prévenir la transmission croisée de bactéries résistantes**

VJarlier 2013

L'antiseptie des mains permet de diminuer L'incidence des SARM



Pittet et al, *Lancet* 2000;356:1307-12

VJarlier 2013

Prévenir la transmission croisée des bactéries résistantes

Programmes contre la diffusion des
bactéries multirésistantes dans les
hôpitaux

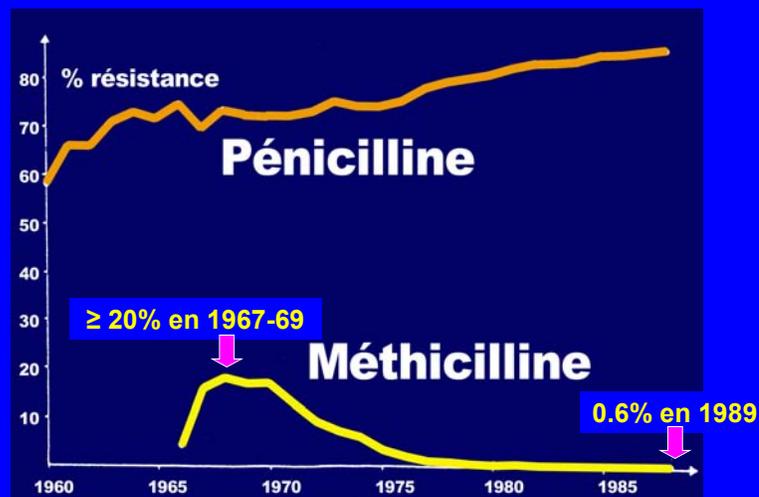
VJarlier 2013

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

	%		%
Denmark	0,1	Austria	21,6
Sweden	0,3	Belgium	25,1
Netherland	1,5	Spain	30,3
Switzerland	1,8	France	33,6
Germany	5,5	Italy	34,3

VJ **Voss ICAAC anaheim 1992 Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994**

**Succès du contrôle des SARM au
Danemark (1970's)**



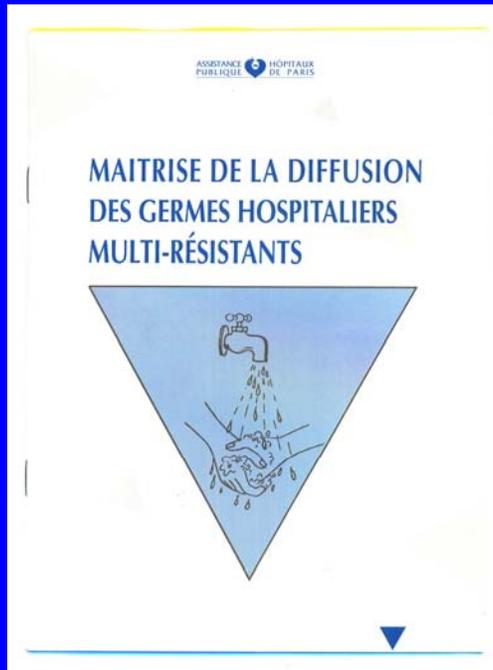
VJarlier 2013

Rosdahl infect Control Hosp Epidemiol 1991, 12 :83-8

Assistance Publique

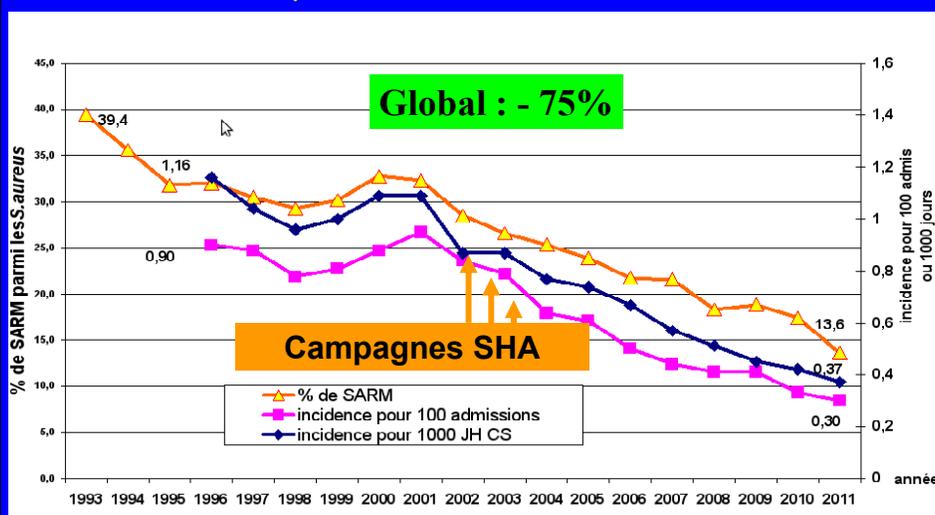
Hôpitaux de Paris
1993

38 hôpitaux
23.000 lits



VJarlier 2013

% SARM chez *S.aureus* et incidence en court séjour
38 hôpitaux de l'AP-HP 1993-2011



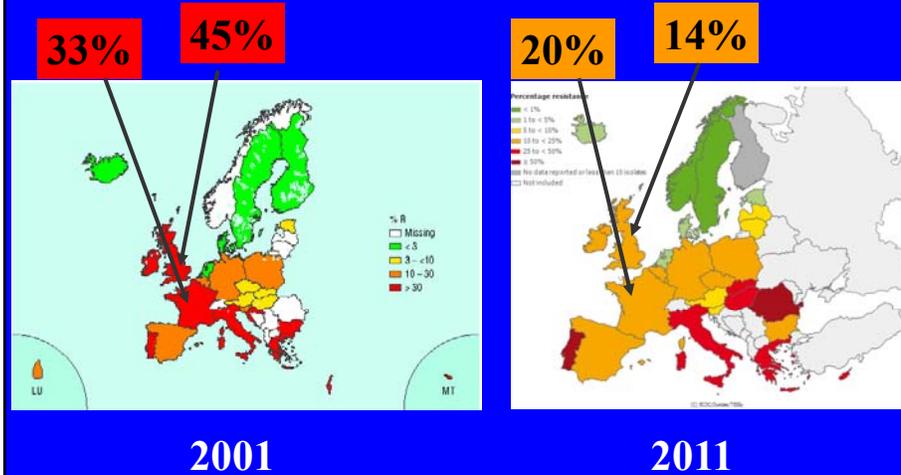
VJarlier 2013

Jarlier Arch Intern Med 2010

**National
Ministère de la Santé
1999**

VJarlier 2013

SARM en Europe (% chez *S. aureus*) dans les bactériémies EARSS 2001-2011



VJarlier 2013

EARSS www.earss.rivm.nl and ECDC

SARM :
mais il y a encore en 2012 dans les
hôpitaux français

- Moyenne 0,4 cas / 1000 admissions
- ~ 40 000 infections / an
- ~ 4 000 bactériémies / an

VJarlier 2013

Vers des programmes de contrôle
des BMR "émergentes" dans les
hôpitaux

- Enterocoques (VRE)
- Enterobacteries R aux pénèmes

- gènes de résistance
sur éléments mobiles génétiques
- flore fécale

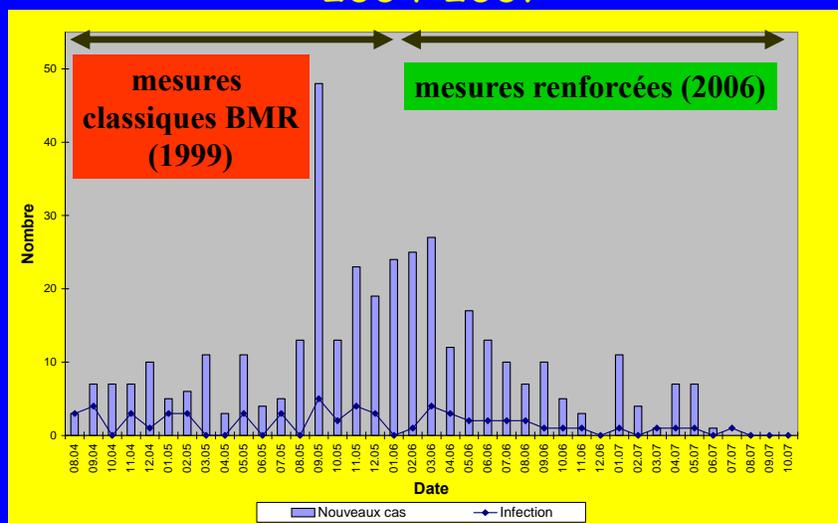
VJarlier 2013

VRE

Les expériences de 2004-2007

VJarlier 2013

Cas de VRE / mois dans les 38 hôpitaux de l'AP-HP 2004-2007



VJarlier 2013

Fournier 2012 Eurosurveillance

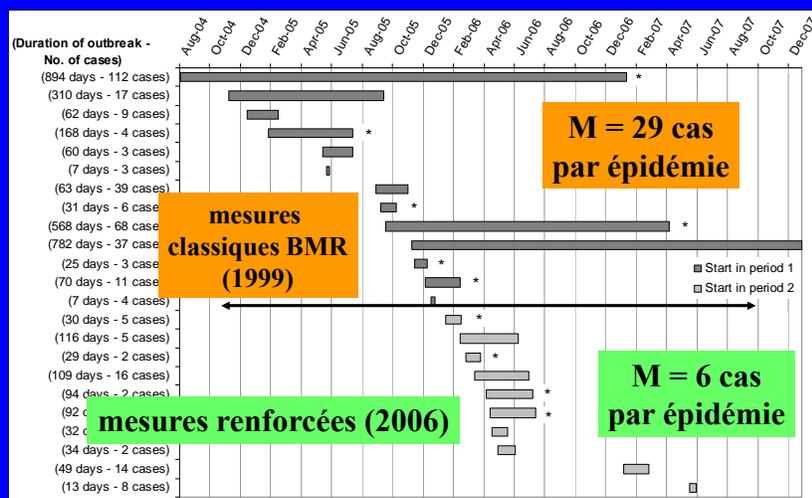
Mesures de contrôle « BMR émergentes »

Assistance publique - hôpitaux de Paris 2006

- Arrêter les transferts des patients porteurs et des patients contact
- Screening des patients contacts (1/semaine) jusqu'à leur sortie
- Sectoriser les patients avec du personnel dédié
 - Secteur des porteurs
 - Secteur des contacts
 - Secteur « indemne »
- Si pas personnel dédié → « marche en avant »
- Identifier les cas et les contacts sortis lors de leur réadmission
- Signalement aux autorités sanitaires

VJarlier 2013

Durée et taille de épidémies de VRE dans les 38 hôpitaux de l'AP-HP 2004-2007

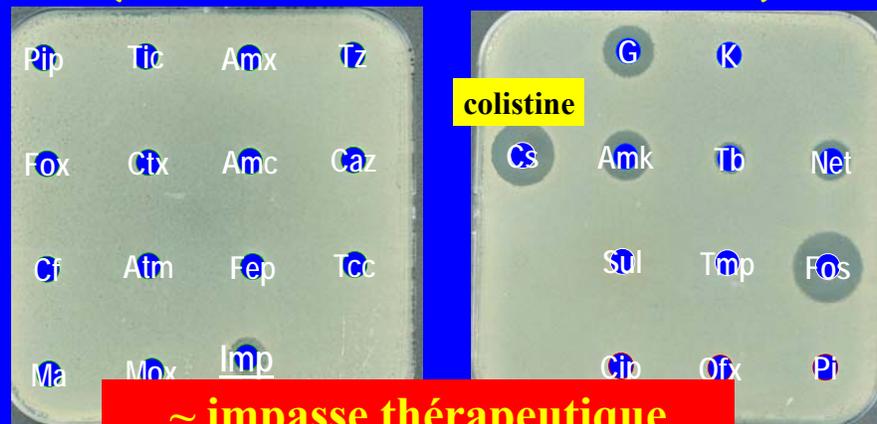


Enterobacteries résistantes aux pénèmes par carbapéménase

La 1^{ère} expérience

VJarlier 2013

Hôpital Paul Brousse (Paris) 2004
Klebsiella pneumoniae VIM-1 + SHV-5
(cas index : transfert d' Athènes)

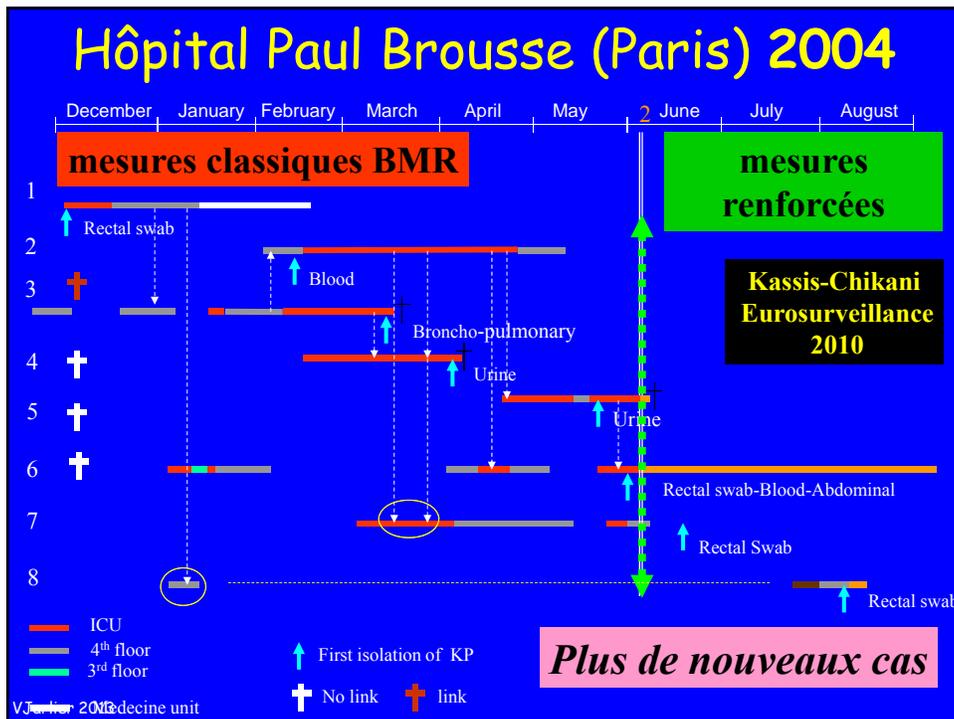


~ impasse thérapeutique

CMI : imipénème 32 mg/l ; gentamicine 8 mg/l

diapositive N. Kassis-Chikhani

VJarlier 2013

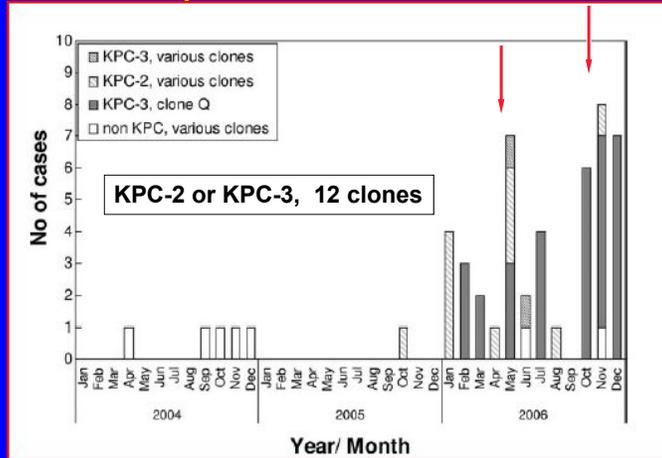


Recommandations nationales pour les BMR émergentes (VRE, CPE)

2006, 2010
→ nouvelle édition 2013

VJarlier 2013

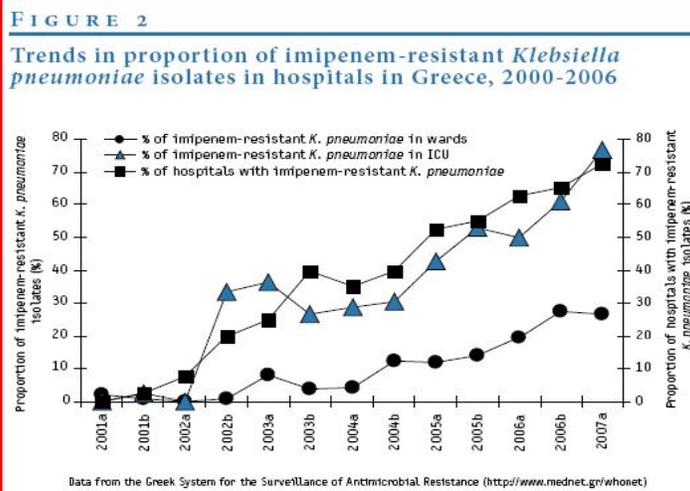
K.pneumoniae carbapemense in Tel Aviv hospitals (Israel) 2004-06



VJarlier 2013

A. leavitt, AAC, 2007

K.pneumoniae carbapemense in Greek hospitals 2001-07



VJarlier 2013

Vatopoulos, Eurosurveillance, 2008

Dès que le 1^{er} cas est identifié

- **Isoler** le patient cas index
- Alerter la Direction de l'hôpital et l'équipe d'hygiène
- **Arrêter les transferts** des cas & des contacts vers les autres unités ou hôpitaux
- **Screening des patients contacts**

VJarlier 2013

Recommandation Ministère de la santé 2013

Les 2 jours suivants...

- **Identifier les patients contacts déjà transférés** au moment de la détection du cas index
- **Screening de ces patients**
- **Renforcer l'hygiène des mains (SHA)**
- Identifier les traitements antibiotiques à utiliser en cas d'infection graves

VJarlier 2013

Recommandation Ministère de la santé 2013

Les 2 jours suivants...jusqu'au contrôle

. Cohorter les patients en 3 sections distinctes avec du personnel dédiés (sinon précautions contact + « marche en avant ») :

- cas
- contacts
- nouveaux patients

. Screening 1/semaine des contacts jusqu'à la sortie (après 3 screening neg. → peuvent être transférés mais continuent à être screenés et isolés)

. Système d'information pour identifier les cas et contacts en cas de réadmission → EOH

VJarlier 2013

Recommandation Ministère de la santé 2013

Recommandations AP-HP pour isoler à leur arrivée et screener (VRE et CPE) les patients transférés d'hôpitaux étrangers Octobre 2008

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS
CLIN CENTRAL

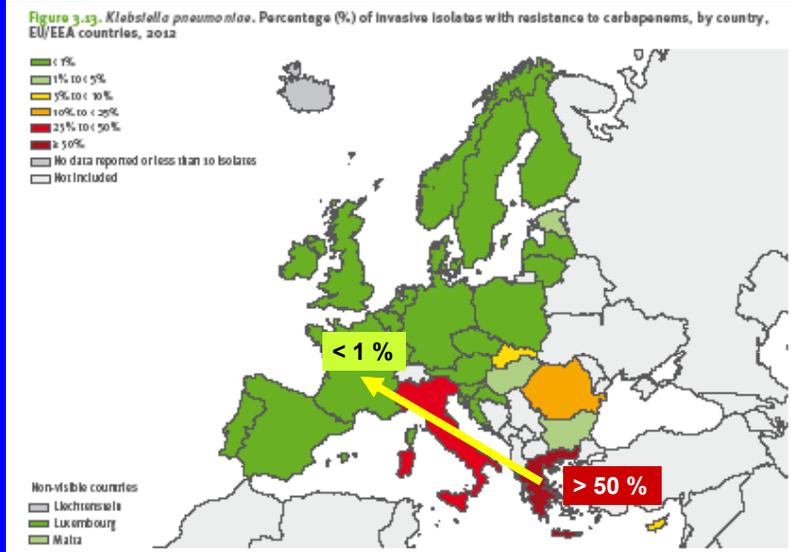
Patient en provenance d'un hôpital d'un pays
à prévalence élevée de BMR émergentes

Recommandations du 20/10/2008

VJarlier 2013

Généralisation nationale en novembre 2010

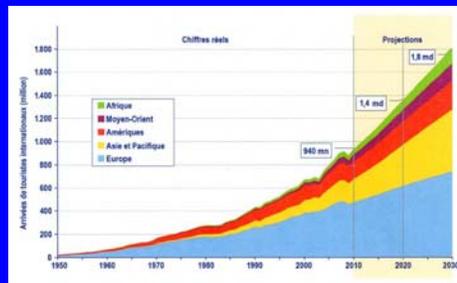
% de résistance aux carbapénèmes Chez *Klebsiella pneumoniae* (bactériémies) Europe 2012



VJarlier 2013

EARS-net ECDC rapport 2012

Risque de mondialisation des BMR



Interconnexions des
500 aéroports
les plus importants

Croissance exponentielle des
voyageurs : ~ 1 milliard en 2012

France : ~25 000 rapatriements sanitaires / an

VJarlier 2013

Source WTO, 2013

VRE control in the 38 hospitals of AP-HP
2010-2013 by type of measures taken within
the first 2 days after admission of the index
case (n=97)

	dedicated staff	contact isolation	measures delayed*	P
N index cases	10	44	43	
N outbreaks	1 (0%)	6 (14%)	21 (49%)	<0.001
N 2ary cases	3 (23%)	27 (38%)	144 (77%)	< 0.001

**Index case diagnosed several days after admission*

VJarlier 2013

Fournier ARIC 2013

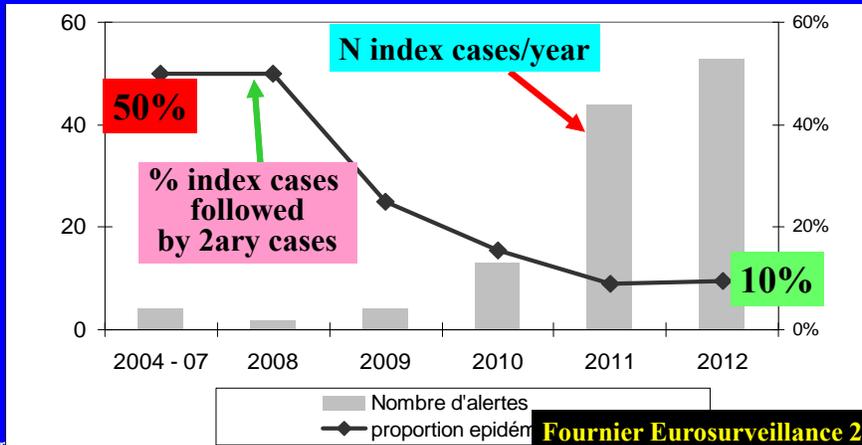
Control of emerging VRE at the level of
single hospital using bundle measures
(screening, cohorting, limiting the
transfers...)

- Utrecht, the **Netherland**: Ridwan B, BMJ 2002 (43 cases, 2000)
- Perth, **Australia**: Christiansen, ICHE 2004 (> 200 cases, vanB, 2001)
- **Singapore**: Kurup AJIC 2008 (>100 cases, VanB, 2005)
- and others...

VJarlier 2013

Control of Carbapemenase producing enterobacteria in 38 hospitals of AP-HP 2004-2012

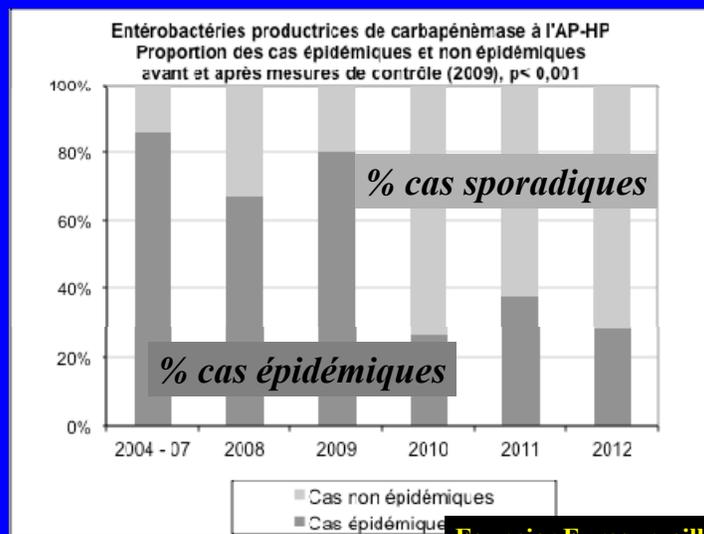
120 index cases
4/5 transfer from or previous stay in abroads hospitals



VJarlier 2013

Fournier Eurosurveillance 2013

Control of Carbapemenase producing enterobacteria in 38 hospitals of AP-HP 2004-2012



VJarlier 2013

Fournier Eurosurveillance 2013

Contrôle des épidémies d'EPC à l'AP-HP 2004-2012

- Lien avec l'étranger du cas index : 15/17 épidémies
- Nombre de cas par épidémie : 2 - 14, moyenne 5, médiane 2
- Durée des épidémies : 0 - 8 mois, moyenne 2, médiane 1

Mesures mises en place dans les 2 jours suivant l'admission

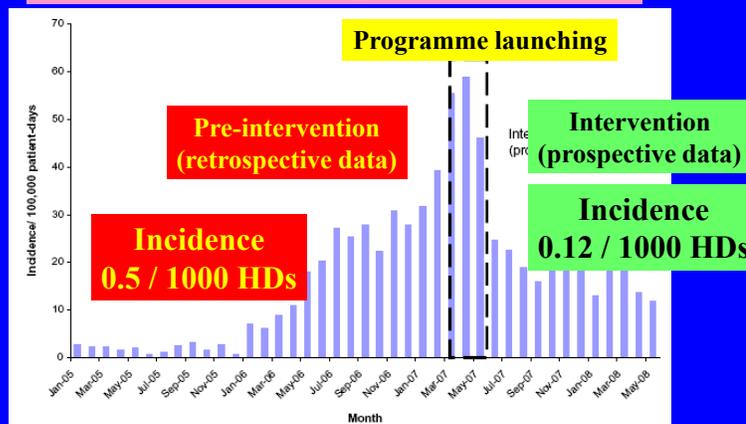
	Personnel dédié	Isolement en précautions contact	Retard à l'isolement	
N total d'alertes	18	55	67	
N épidémies	0 (0%)	6 (11%)	11 (16%)	P = 0.17
N cas 2aires	0 (0%)	19 (26%)	41 (38%)	P = 0.001

VJarlier 2013

Fournier Eurosurveillance 2013

Control of CPE at a nationwide level using bundle measures (~ endemic situation) in Israël

Israel, 7.3 millions inhabitants,
27 acute care hospitals, 14.000 hospital beds
1275 CPE cases by March 2007

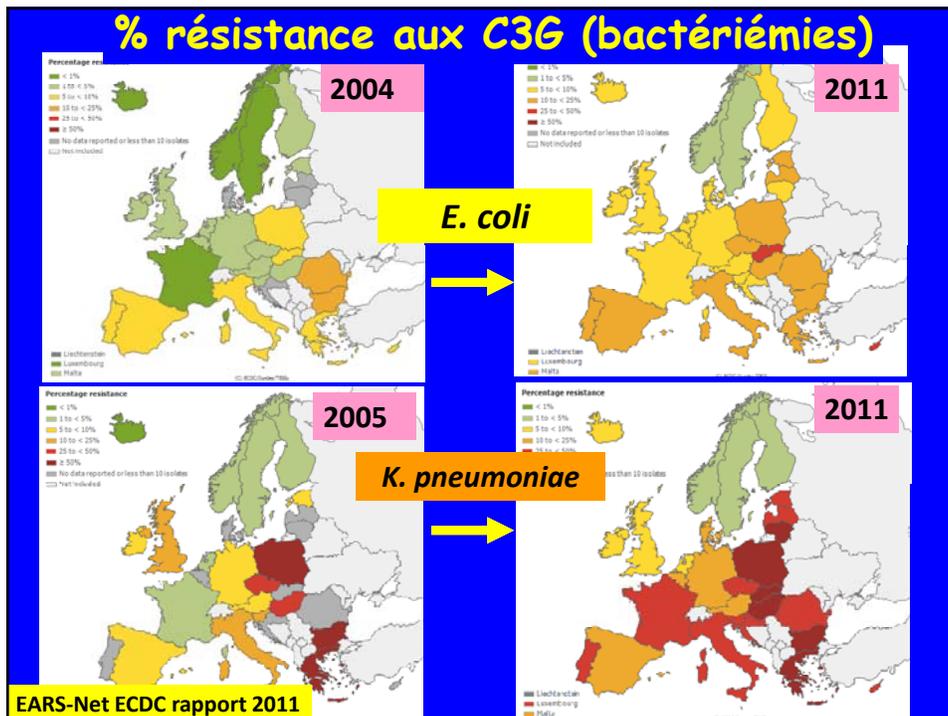


VJarlier 2013

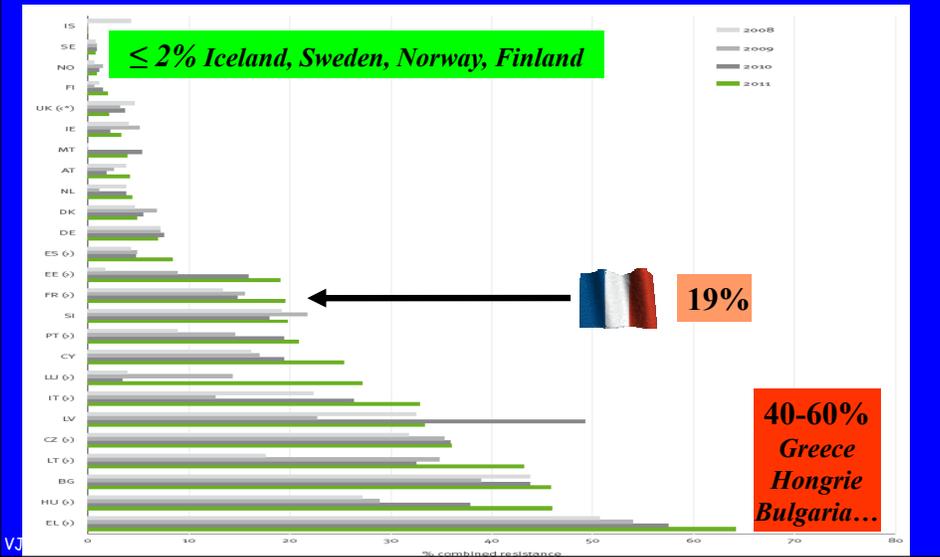
Schwaber CID 2011

Entérobactéries BLSE et Carbapenemases : « le cercle infernal »

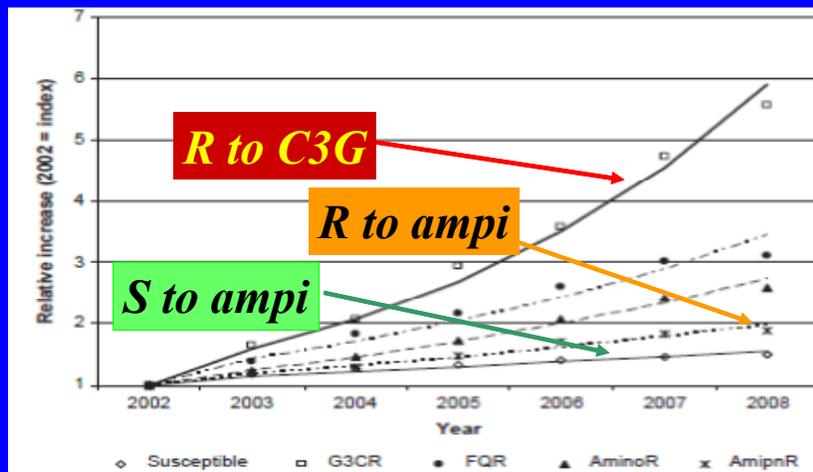
VJarlier 2013



**% R 3rd gener. Cephalosporins + FQ + aminoglycosides
in *K. pneumoniae*
bacteremias, Europe, EARSS 2008-11**



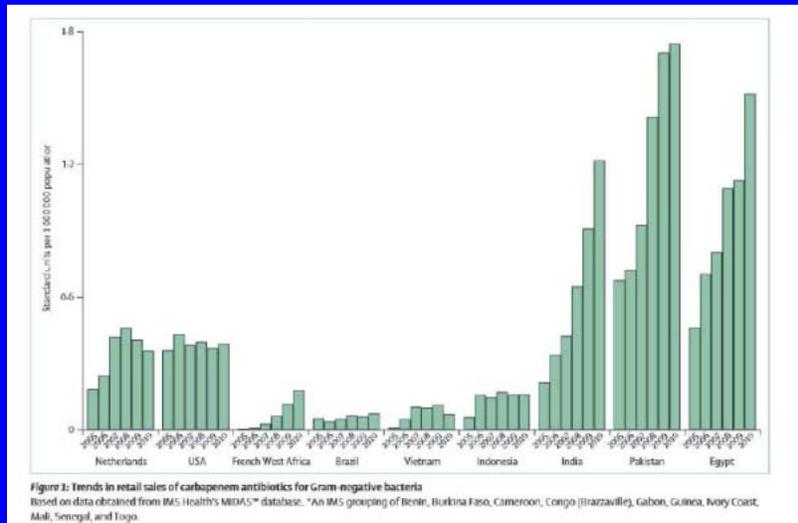
**Trends (relative increase)
of *E.coli* bacteraemias by pattern of resistance
in Europe (labs consistently reporting 2002-08)**



Kraker, Jarlier CMI 2012

VJarlier 2013

Augmentation de la consommation des pénèmes 2005-2010



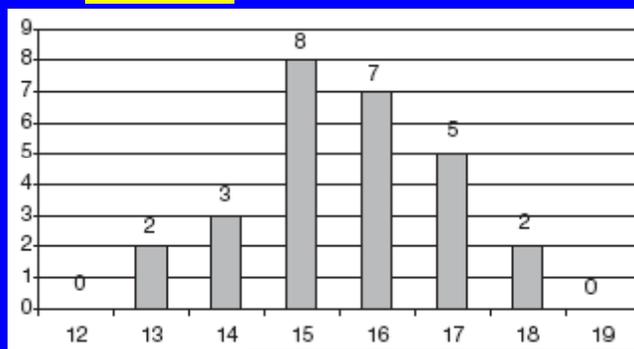
VJarlier 2013

Les entérobactéries
BLSE diffusent...
(transmission croisée)

VJarlier 2013

Epidémie *E. coli* BLSE Hôpital Trousseau 2009

- Epidémie de 27 cas en 6 semaines
- Taux d'attaque 46 %
- 2 infections dont 1 méningite
- souches clonales TEM-52



VJarlier 2013

Quinet Arch Paed 2010 ; Moissenet JCM 2010

Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M-Producing *Escherichia coli*: A Case-Control-Control Study

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1,2,3*}, Vincent Jarlier^{4,5}, Jérôme Robert^{4,5}, Guillaume Arlet⁶, Laurence Drieux^{5,7}, Véronique Leflon-Guibout¹, Cédric Laouénan^{8,9}, Béatrice Larroque¹⁰, Valérie Caro¹¹, France Mentré^{8,9}, and the study Group Coli β

Odds ratio (p) ESBL *E. coli* in hospitalized patients (multivariate)

Compared to non ESBL *E. coli*

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| • Country of birth out Europe | 2.4 (0.004) |
| • Recurrent UTI or chronic SSTI | 2.9 (0.01) |
| • Hospitalised < 6 months | 2.0 (0.01) |
| • ICU since admission | 2.3 (0.03) |
| • Antibiotic <1 month | 2.0 (0.04) |

VJarlier 2013

ESBL-*E. coli* in nursing homes in North Ireland

- Prevalence:
 - 40 % (119/294) carrying ESBL *E. coli* in feces
 - 1/2 of strains = clonal O25:H4-ST131-*bla*CTX-M-15
 - 1/2 carriers had history of recent hospitalization
- Risk factors :

Characteristic	Multivariate analysis:	
	OR (95% CI)	P value
Days of fluoroquinolone use	1.33 (1.04-1.69)	0.02
History of UTI	2.56 (1.37-4.78)	0.003

VJarlier 2013

Rooney J Antimicrob Chemother 2009; 64: 635-41

Intrafamilial transmission of ESBL-producing *E. coli* and *S. enterica* in families of adopted children

- French study: 24/25 adoptees (Mali) positive for ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (E-ESBL)
- Transmission of E-ESBL demonstrated for 5/22 (22%) families in which at least one family member other than the adoptee was found positive for E-ESBL

β-Lactam resistance genes	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> :	
	<i>E. coli</i> , n (%)	<i>Salmonella spp.</i> , n (%)
CTX-M-15	6 (12.2)	-
CTX-M-15/TEM-1	36 (73.5)	-
SHV-12/TEM-1	4 (8.2)	4 (100.0)
SHV-2/TEM1	1 (2.0)	-
Unknown*	2 (4.1)	-
TOTAL	49 (100.0)	4 (100.0)

*: Isolates could not be recultured

VJarlier 2013

Tandé J Antimicrob Chemother 2010; 65: 859-65

ESBL colonization in Travellers

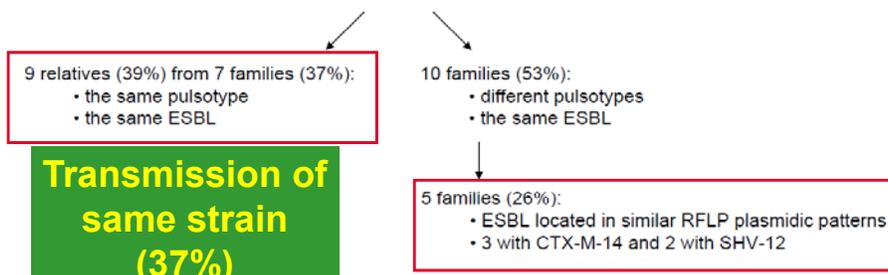
- **32 %** of Swedish carry ESBL-*Enterobacteriaceae* after travelling in foreign countries (**73 / 231**)
- Highest rate when travel in India (82%) and Egypt (57%)
- 79 % of cases associated with abdominal symptoms (ie: diarrhea)

Östholm-Balkhed 20th ECCMID; Abstract O397

VJarlier 2013

Transmission of ESBL *E. coli* strains or plasmids within families

- Molecular analysis of ESBL dissemination in *E. coli* within families:
 - 19 families of patients with UTI, caused by ESBL-producing *E. coli*, where at least one other faecal carrier within each family was identified
 - 19 patients with UTI + 23 relatives

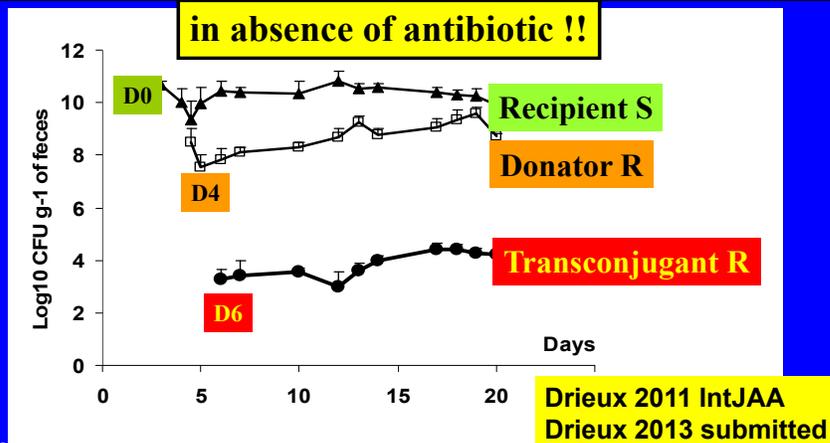


López-Cerero ECCMID 2010; Abstract O396

VJarlier 2013

In vivo exchange of plasmid carrying β -mases

- Several report suggest in vivo transfer of ESBL or carbapemenase genes between strains or species in humans
- **in vivo transfer in the mouse : VIM-1 or CTX-M15**



VJarlier 2013

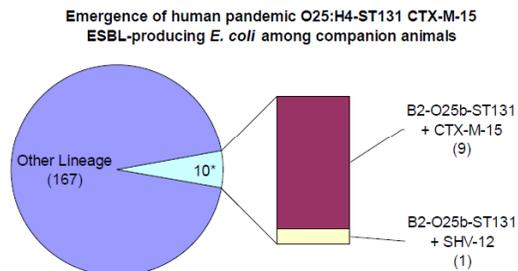
E-BLSE chez les animaux domestiques

- **Animaux d'élevage**
 - **Portage fécal**
 - Machado JAC 2008 : 10% **poulets**, 6% **porc**
 - Mesa JAC 2006 : 8/10 **porcheries**, 10/10 élevages **poulets**, 2/10 élevages de **lapins**
 - Tamang, Foodborne Pathog Dis 2013 : 22% **porcs**
 - **Viandes**
 - Machado J JAC 2008 : 60% carcasses de **poulet**
 - Warren JAC 2008
 - Levenstein-Van Hall CMI 2011 : 94% blancs de **poulet**
- **Animaux de compagnie**
 - Hordijk Front Microbiol 2013 : 40% **chiens** porteurs
 - Dahmen JAC 2013 : 4% prélèvements cliniques **chats/chiens**
 - Dolejska JAC 2011 : 32% **chevaux**

VJarlier 2013

Exchange of ESBL *E.coli* between household members and companion animals

- Extensive sharing between household members
- Companion animals:
 - Cats & dogs (ST131; CTX-M-15)
 - Probably transmitted from owners



*: 9 strains from dogs, 1 strain from a horse

Ewers JAC 2010; 65: 651-60

VJarlier 2013

Excretion des entérobactéries (et leurs éléments mobiles)

~ 10^{10} *E.coli* BLSE par porteur (fèces)
et par jour

~ 10^9 *E.coli* BLSE par infection
urinaire et par jour

VJarlier 2013

ESBL dans les eaux usées : Portugal

Leakage into Portuguese aquatic environments of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Elisabete Machado^{1,2}, Teresa M. Coque³⁻⁵,
Rafael Cantón³⁻⁵, João Carlos Sousa², Diana Silva¹,
Mayra Ramos¹, Joana Rocha¹, Helena Ferreira¹ and
Luísa Peixe^{1*}

J Antimicrob Chemother 2009

VJarlier 2013

ESBL ESBL dans les eaux usées des hôpitaux : Brésil

Detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant

T. Prado¹, W.C. Pereira¹, D.M. Silva¹, L.M. Seki², A.P.D'A. Carvalho² and M.D. Asensi²

1 Department of Sanitation and Environmental Health – Public Health National School, Oswaldo Cruz Foundation – Rio de Janeiro (RJ), Brazil
2 Department of Bacteriology – Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation – Rio de Janeiro (RJ), Brazil

Letters in Applied Microbiology 2008

VJarlier 2013

ESBL in hospital wastewater France

- Pitié-Salpêtrière - C.Foix hospital (Paris)
- December 2010
- Long term care facility
- ESBL *E.coli* in wastewater : $\sim 10^6$ /liter
- Same enzymes and identical strains as in patients carrying ESBL *E.coli* present at the same period in the hospital

Drieux 2013 submitted

VJarlier 2013

ESBL genes in wastewater treatment plant (Beelefeld, 320.000 inh. Westphalia, Germany, 2006)

Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics

Rafael Szczepanowski,¹ Burkhard Linke,² Irene Krahn,¹
Karl-Heinz Gartemann,³ Tim Gützkow,¹ Wolfgang Eichler,⁴ Alfred Pühler¹
and Andreas Schlüter¹

Microbiology 2009

Gene name*	Gene product	Amplicon size (bp)	Resistance to/ function†	Detected in activated sludge	Detected in the final effluents
<i>ctx-m-4</i>	Class A β -lactamase	155	Amp, Ctx, Cxm, Atm	+	+
<i>ctx-m-27</i> ‡	Class A β -lactamase	158	Caz, Ctx, Amo, Tic, Prl, Kf, Cxm, Cpo, Atm	+	+
<i>ctx-m-32</i> ‡	CTX-M, SHV, PER	156	Amo, Ctx, Caz, Fep, Prl, Kf, Fox, Cxm	+	+
<i>ges-3</i> ‡		181	Titeracillin, Prl, Caz, Ctx, Atm, Ipm	+	+
<i>per-2</i>	Class A extended-spectrum β -lactamase	198	Oxyminocephalosporin, Atm, Cft	+	-
<i>shv-34</i>	Class A β -lactamase	200	Caz, Ctx	+	+
<i>bla_{TEM-1}</i>	Class A β -lactamase	167	Amp, Pen-G	+	+

VJarlier 2013

Traitement de l'eau : devenir en aval des stations d'épuration

Eau pour agriculture ou vers rivières

Engrais pour agriculture

VJarlier 2013

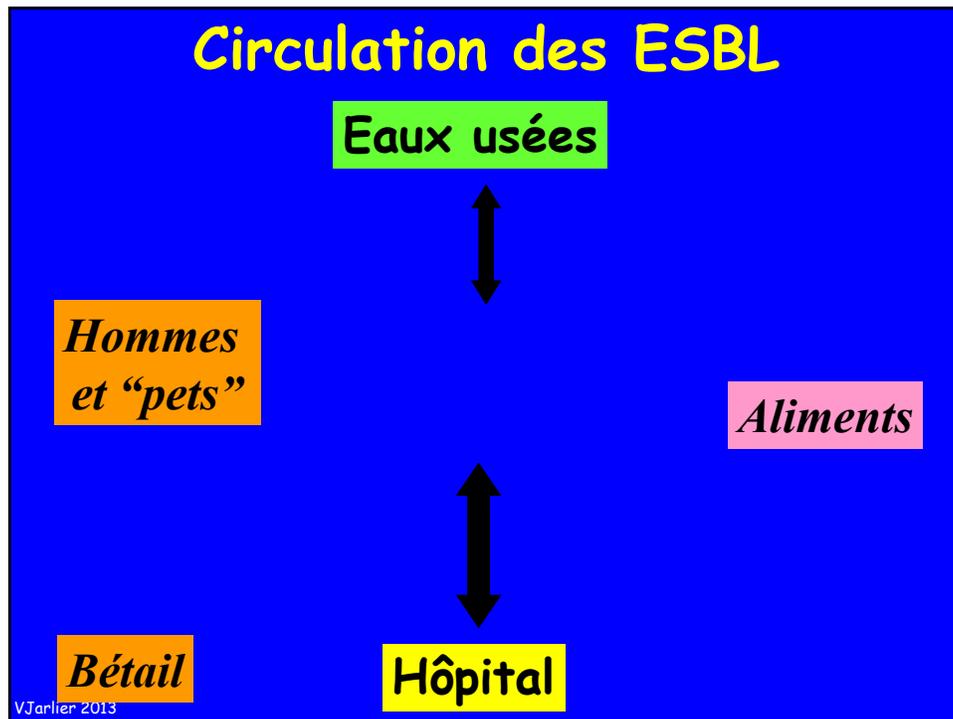
ESBL in drinking water in Nepal

Serotyping, PCR, phage-typing and antibiotic sensitivity testing of *Salmonella* serovars isolated from urban drinking water supply systems of Nepal

D.R. Bhatta^{1,2}, A. Bangtrakulnonth³, P. Tishyadhigama³, S.D. Saroj⁴, J.R. Bandekar⁴, R.S. Hendriksen⁵ and B.P. Kapadnis¹

Letters in Applied Microbiology 2007

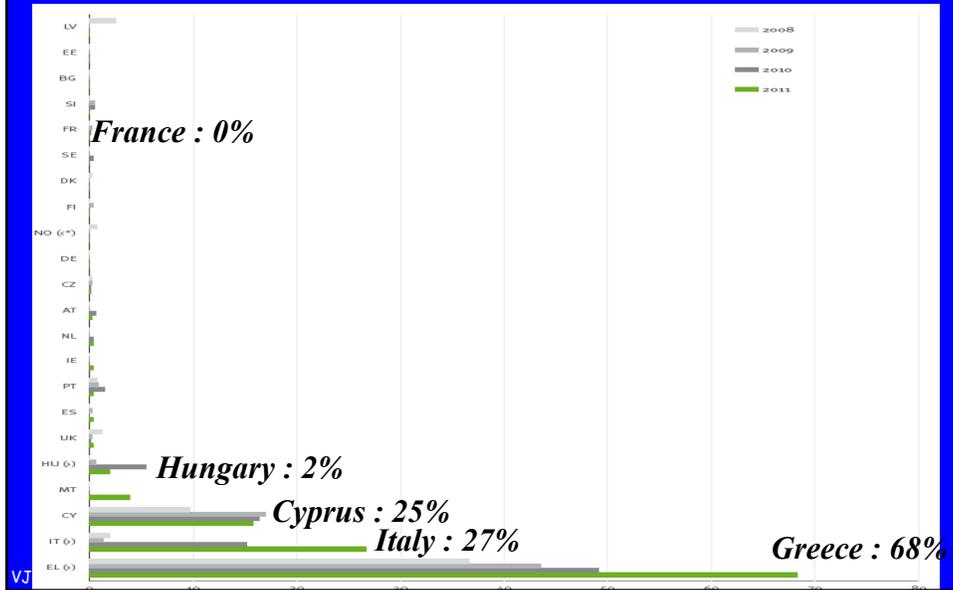
VJarlier 2013



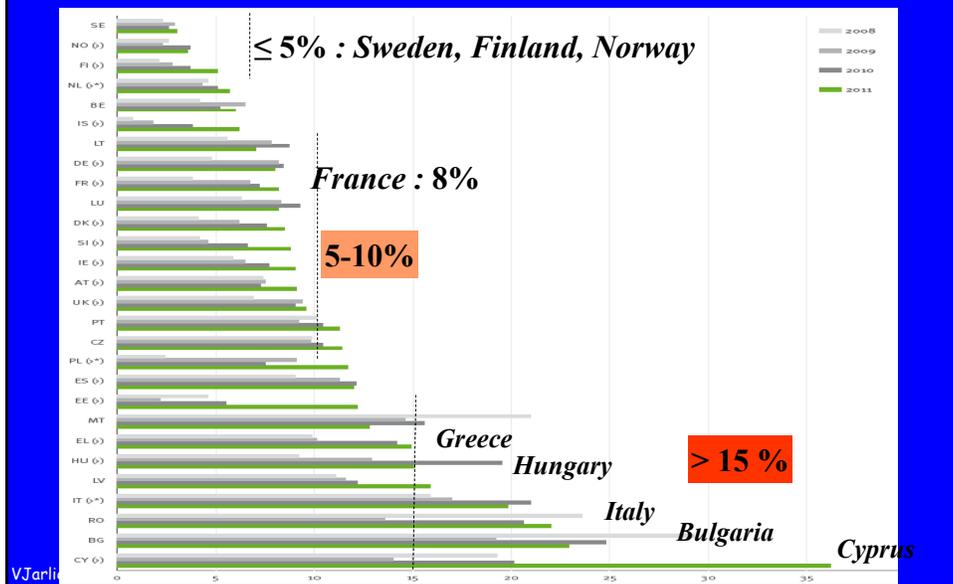
Entérobactéries BLSE et Carbapénemases : « briser le cercle infernal »

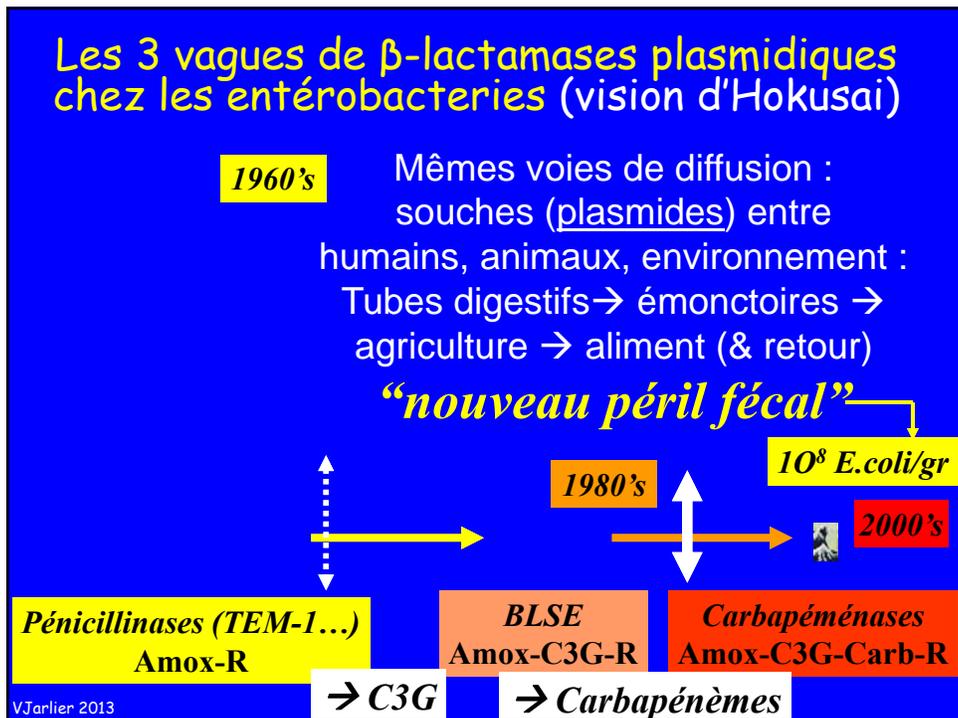
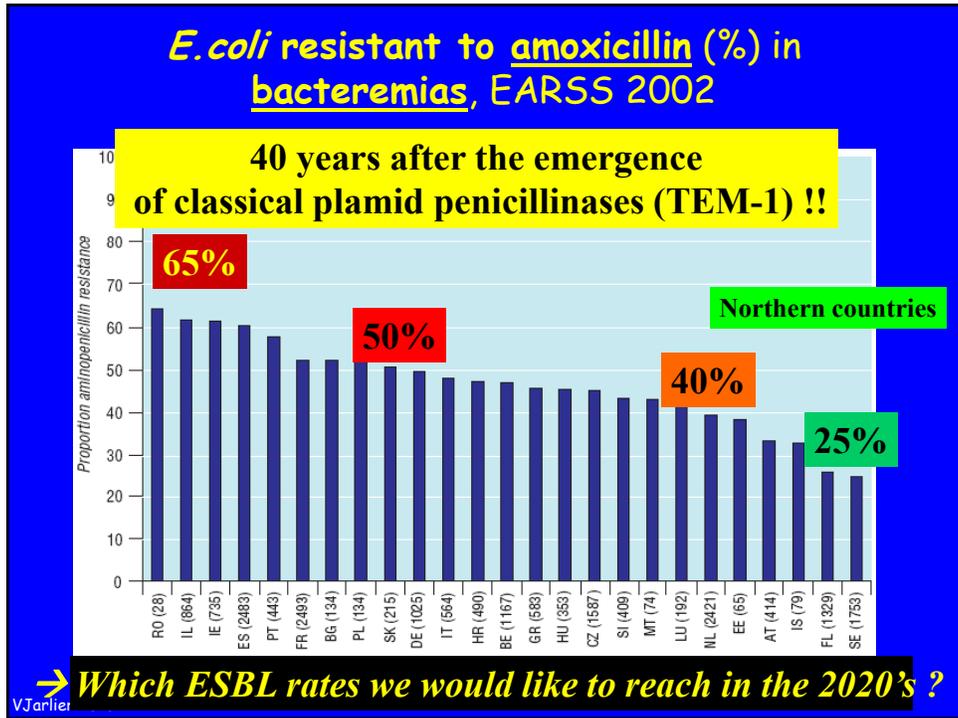
VJarlier 2013

**Bacteremias due to CPE *Klebsiella pneumoniae* (%)
EARS-net 2008-2011**



**% R 3rd gener. Cephalosporins in *E.coli*
bacteremias (ESBL~70-80%) in Europe, EARS-net
2008-11**





Encore beaucoup de travail dans la communauté et nos hôpitaux pour limiter la diffusion des Entérobactéries BLSE (et EPC)

- Hygiène fécale générale (écoles, familles)
- Hygiène de base (“sanitation”) dans les pays en développement
- Gestion des excréta dans les hôpitaux
- Gestion des eaux usées
- Hygiène dans les élevages, les aliments

VJarlier 2013

Résistance aux antibiotiques : une “pollution”

- Les bactéries résistantes et leurs gènes de résistance (plasmides, transposons, intégrons...)
- s’accumulent dans tous les secteurs de l’environnement
- circulent entre l’environnement, animaux, humains
- sont stables : pas (lente ?) de désintégration spontanée
- succès « assuré » par l’usage intensif des antibiotiques
- amplifié par la transmission croisée

Peut être comparée aux déchets radioactifs...

VJarlier 2013

