

# **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**

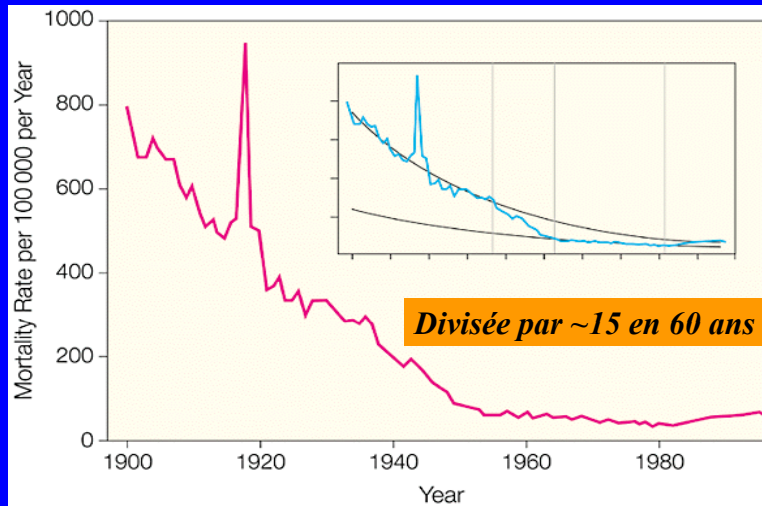
VJarlier 2013

## **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

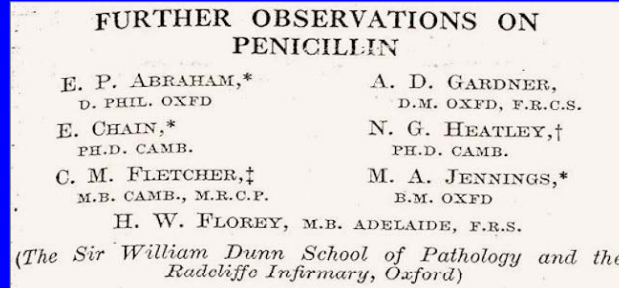
## La pénicilline : 1929-1942

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



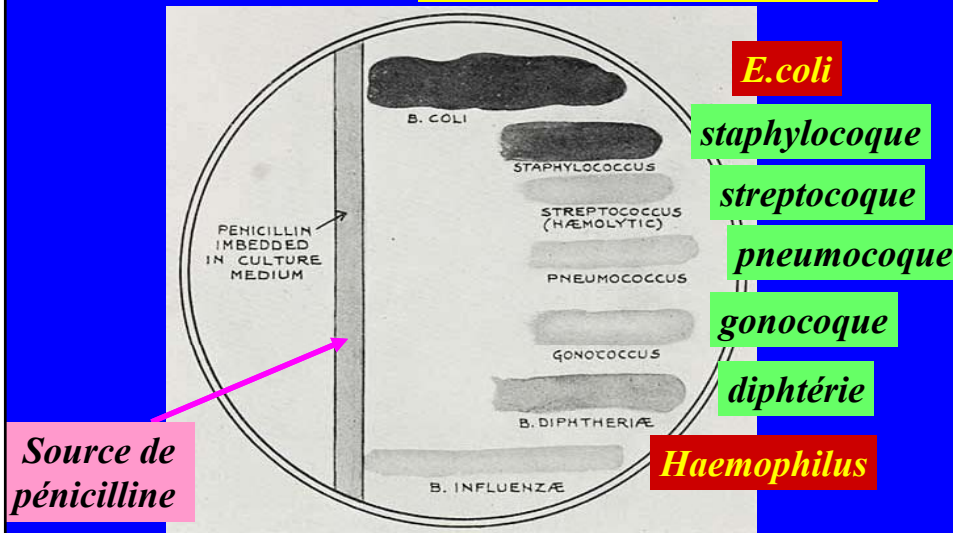
- **Pénicilline** : une septicémie à streptocoque

« 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

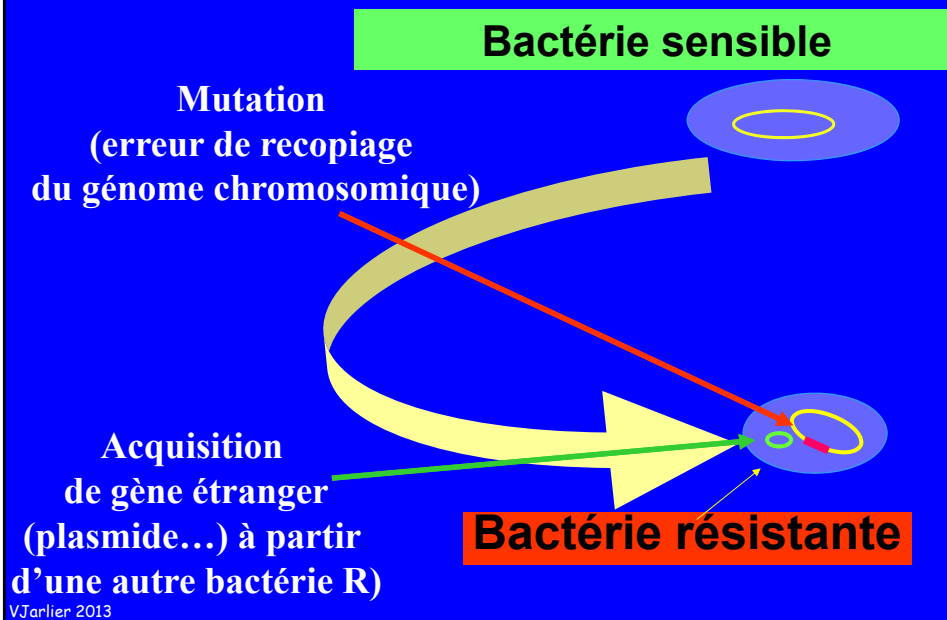
Musée St Mary's hospital Londres

## Conséquences médicales de la résistance naturelle

- **Dans le foyer infectieux**
  - Echec 1aire d'un traitement mal conçu (Céphalosporine et listériose...)
- **Dans les flores commensales**
  - Sélection d'espèces naturellement résistantes à l'origine d'une nouvelle infection : C. difficile, levures...

VJarlier 2013

## Emergence de la résistance acquise



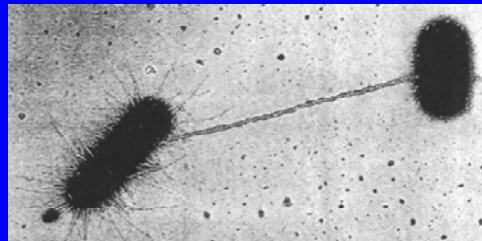
VJarlier 2013

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 <sup>ème</sup> 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

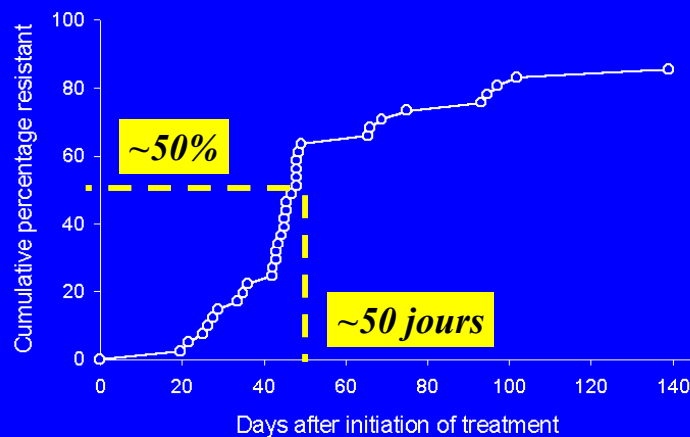
- « Volontaire » : action sur le foyer infectieux (→ éliminer les bactéries responsables de l'infection)

→ 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<sup>6</sup> à 10<sup>8</sup> 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

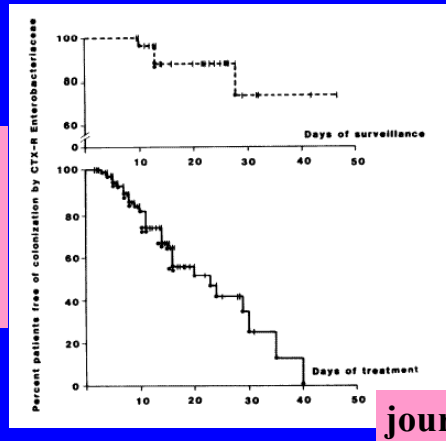
## Flore fécale humaine

- $10^{12}$  bactéries/gramme
- Total par humain  $\sim 10^{14}$  bactéries
- (terre =  $10^{10}$  humains)
- (humain =  $\sim 10^{13}$  cellules)
- $\sim 1$  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		
<b>Total 25 countries</b>	<b>62</b>		<b>8,420</b>		

*France : 912 tonnes*

*Italie : 1671 tonnes*

*Espagne : 1780 tonnes*

**TOTAL = 8481 tonnes**

VJarlier 2013

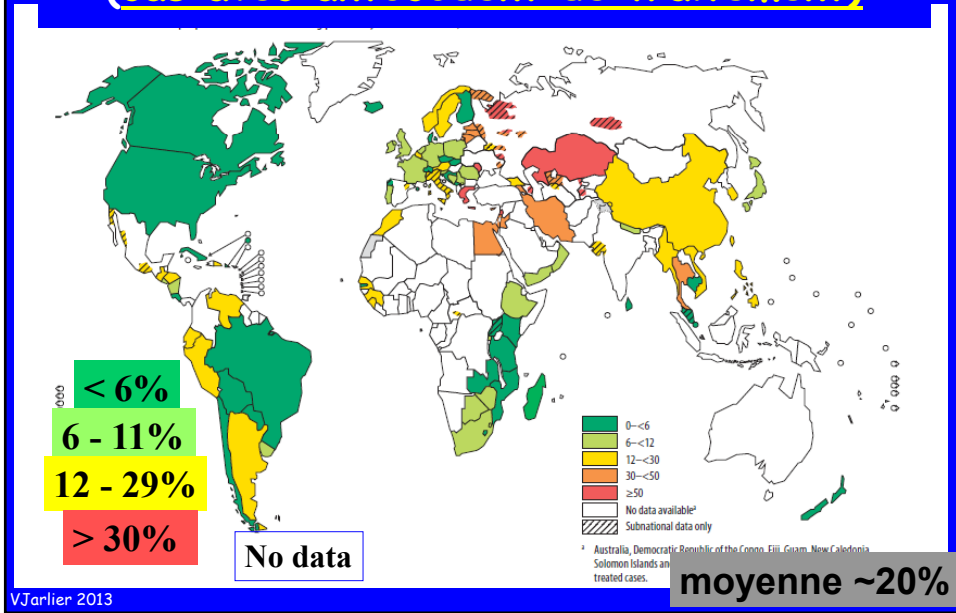
EMA 3rd ESVAC report

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

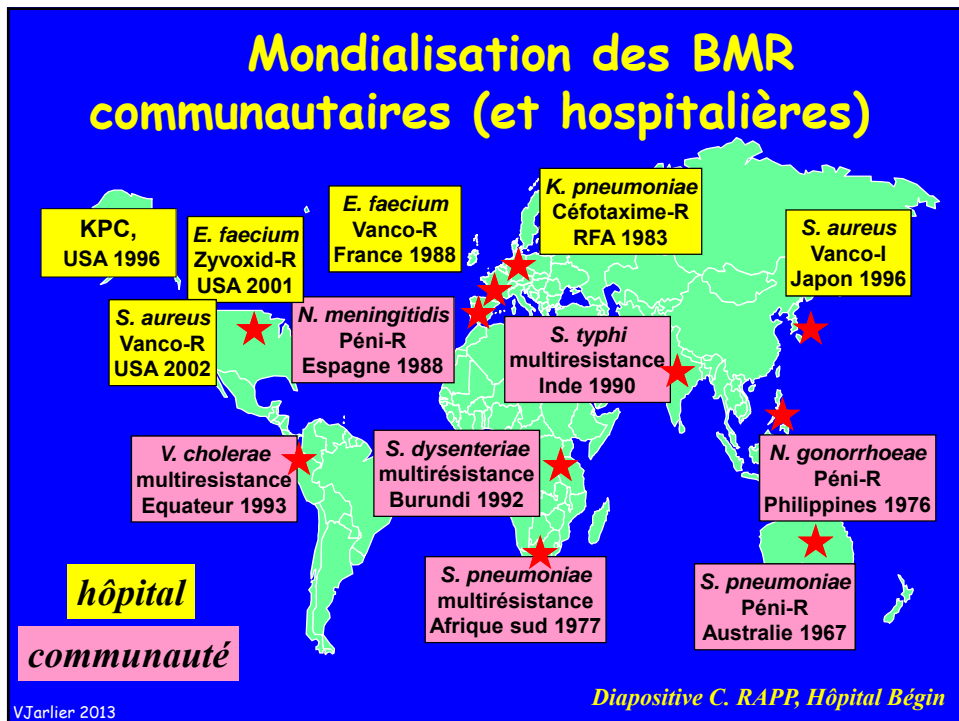
- dans la communauté  
- à l'hôpital

VJarlier 2013

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

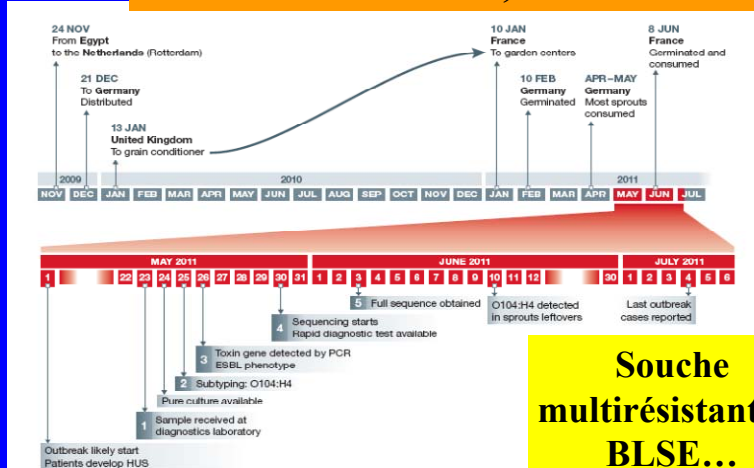


## Mondialisation des BMR communautaires (et hospitalières)



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

Helge Karch<sup>1</sup>, Erickson<sup>2</sup>, Eliora Z. Ron<sup>6†</sup>, 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

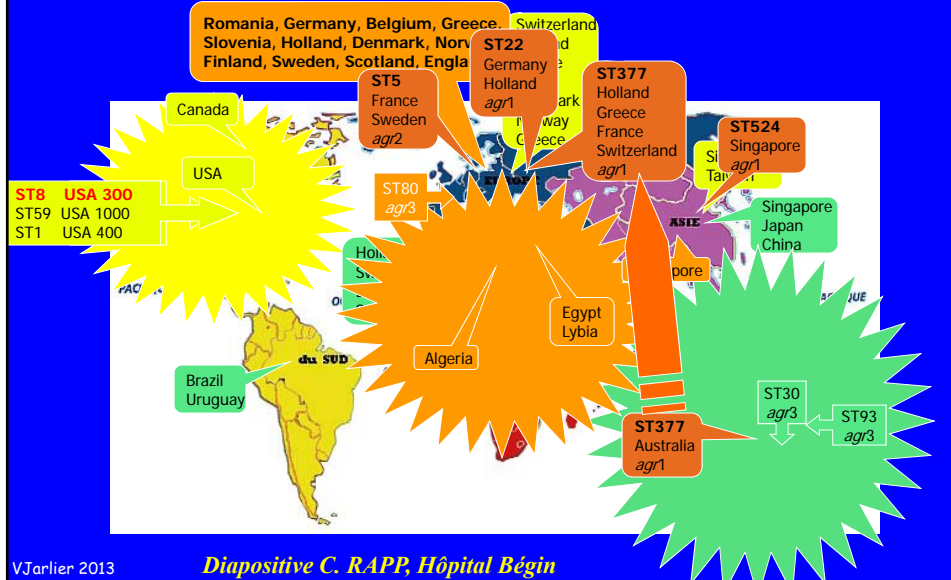
- BLSE (CTX-M)
- Céphamycines (hyperproduction céphalosporinase?)
- Quinolones
- Cyclines
- Cotrimoxazole

### Marqueurs de pathogénicité

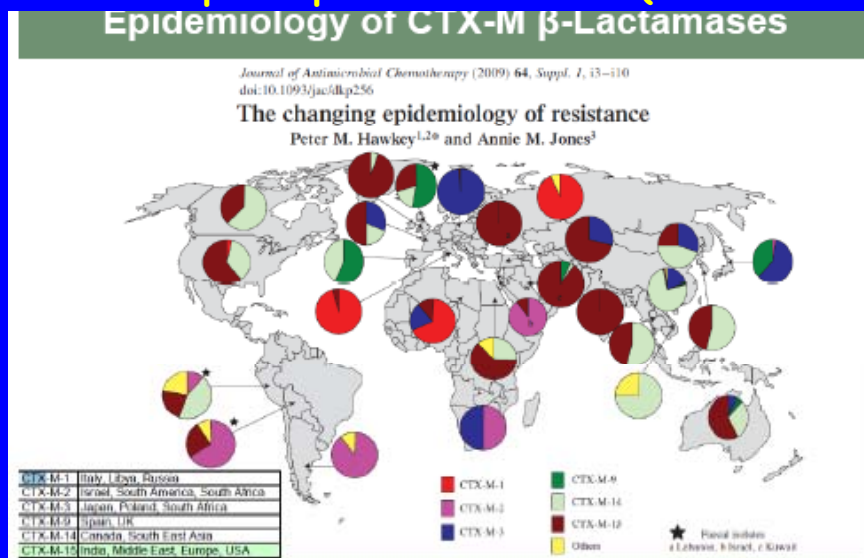
- *stx1*
- *aggR*

VJarlier 2013

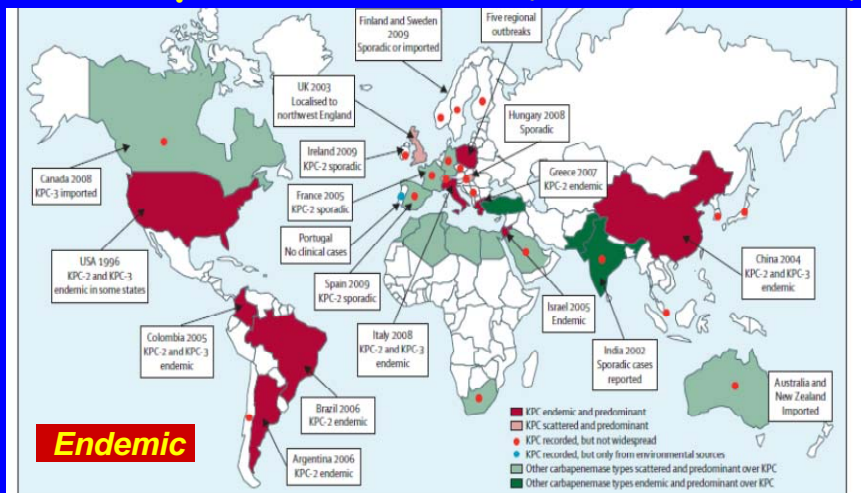
## SARM communautaires (résistance aux $\beta$ -lactamines et toxine PVL)



## Béta-lactamases à spectre étendu (BLSE CTX-M) → R aux Céphalosporines 3<sup>ème</sup> Gén. (céfotaxime..)



## Carbapéménase KPC (début : 1996)

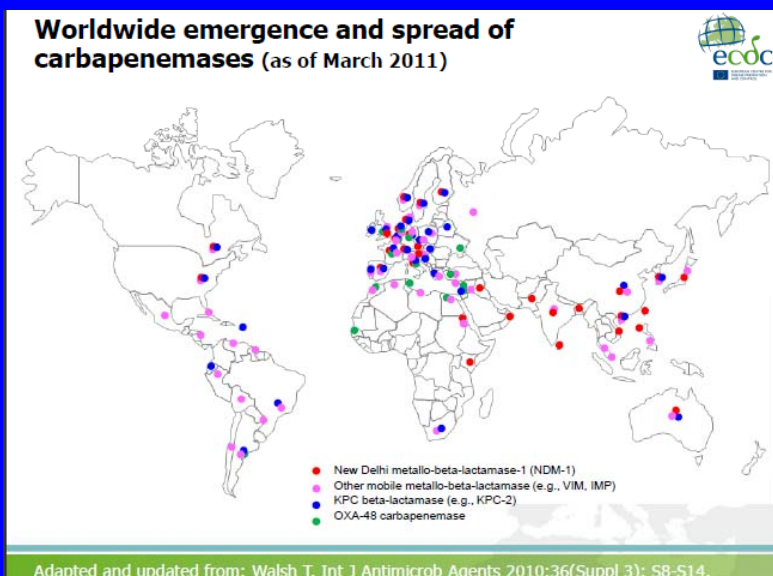


786 **Mortalité attribuable 34% Septicémie** Zarkotou et al (2011)<sup>98</sup>

Munoz, Price Lancet ID 2013

VJarlier 20

## Carbapéménase NDM-1 (début : 2008)



VJarlier 2013

Source ECDC 2012

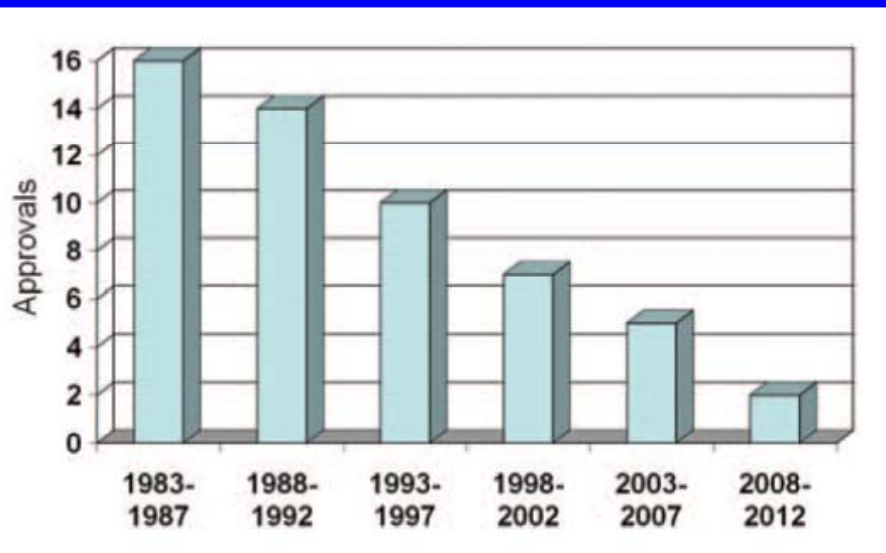


# la résistance bactérienne aux antibiotiques dans le monde : une évolution angoissante

car.....

VJarlier 2013

## Antibiotiques mis sur le marché 1983-2012



VJarlier 2013

## Actions pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

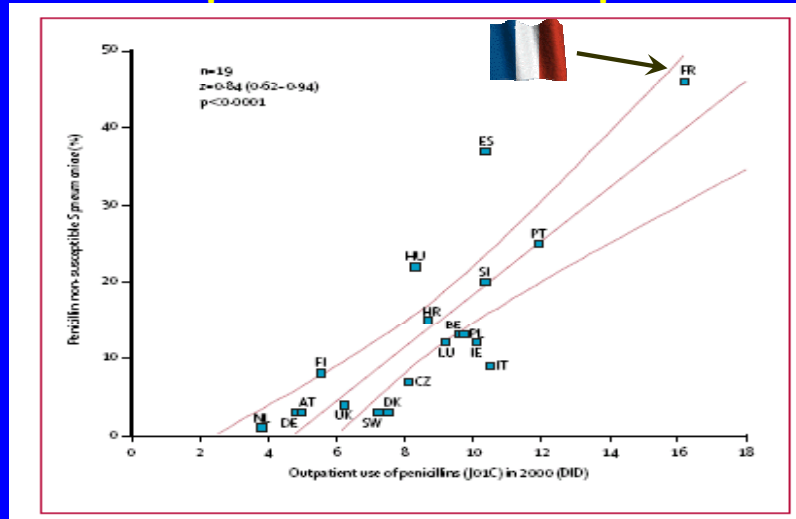
- **Diminuer la pression de sélection → diminuer la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal**
- Prévenir la transmission croisée de bactéries résistantes

VJarlier 2013

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

VJarlier 2013

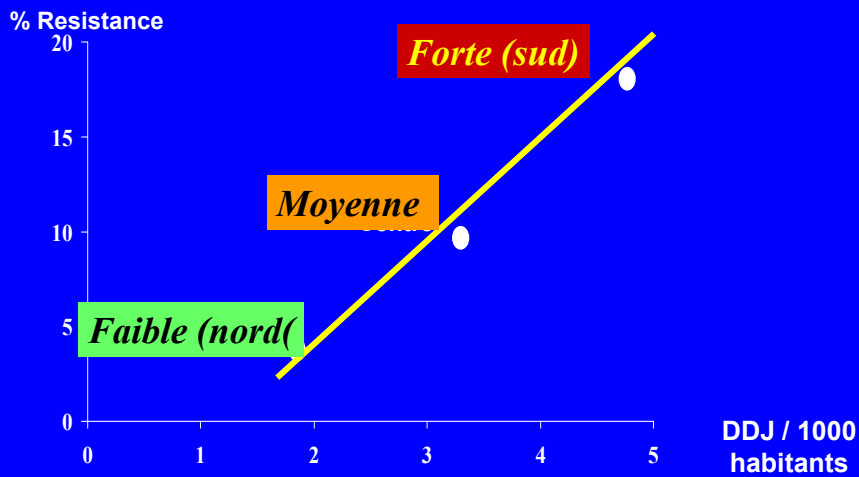
## Résistance à la pénicilline chez *S. pneumoniae* vs. consommation des pénicillines en Europe



VJarlier 2013

ESAC Goossens Lancet 2005

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

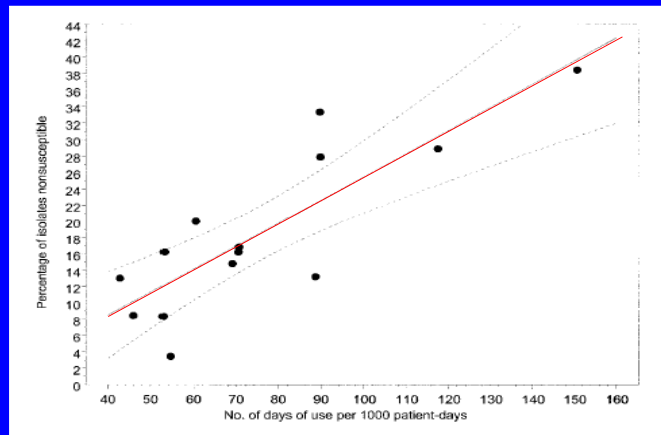


VJarlier 2013

Dispositive : F. Mégraud (Bordeaux)

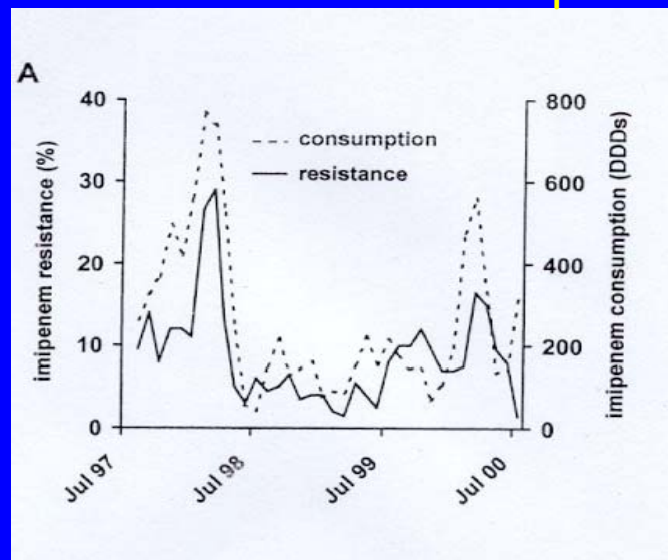
## Hospital-Level Rates of Fluoroquinolone Use and the Risk of Hospital-Acquired Infection with Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas Ray CID 2005; 41: 441-9



VJarlier 2013

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



VJarlier 2013

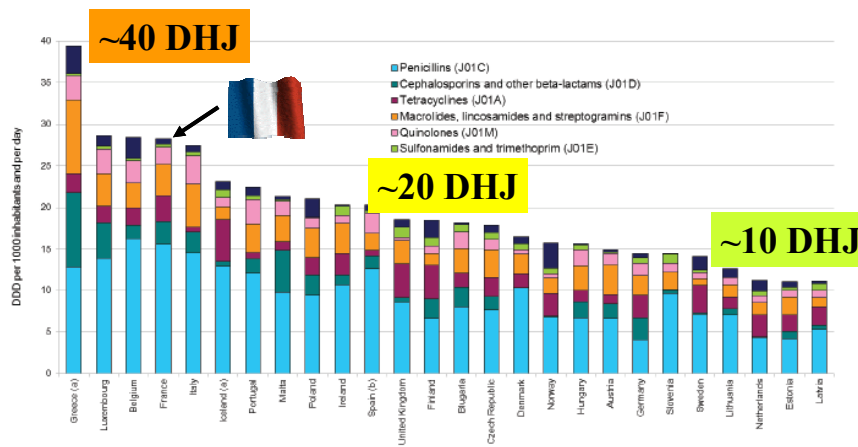
Lepper *et al.* AAC 2002

...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)

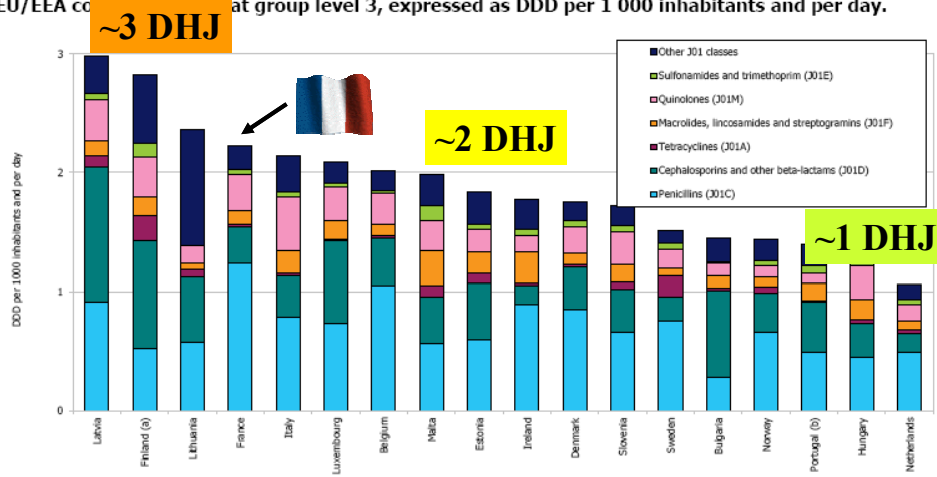
Figure 3.2. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2010, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day



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.

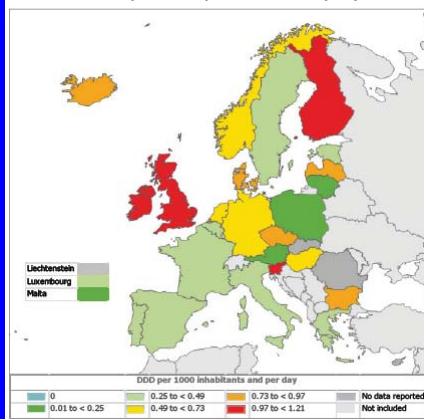


VJarlier 2013

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

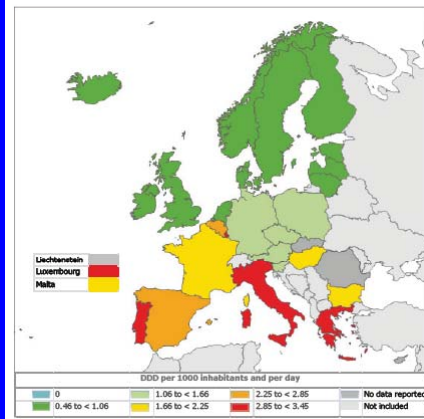
### Sulfamides et triméthoprime

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.



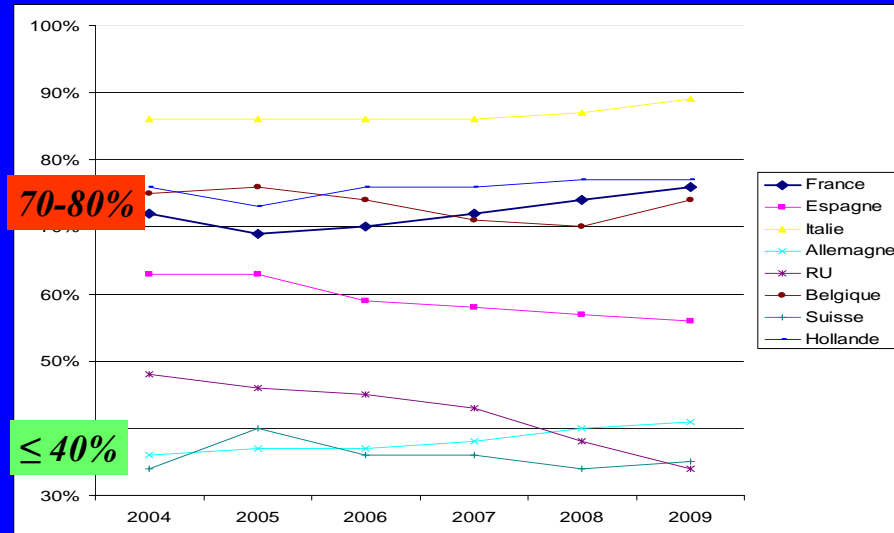
### Quinolones

Figure 3.20. Consumption of quinolone antibacterials (ATC group J01M) in the community, EU/EEA countries, 2010, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day.



VJarlier 2013

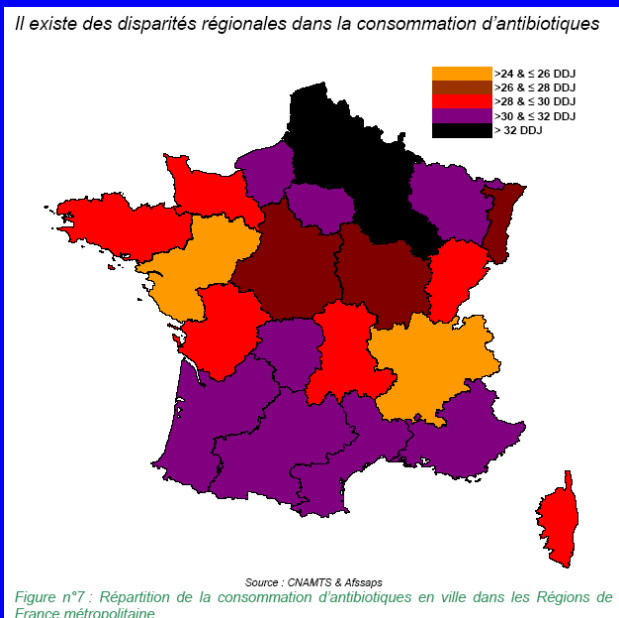
## Utilisation des antibiotiques dans la bronchite en Europe (% des diagnostics)



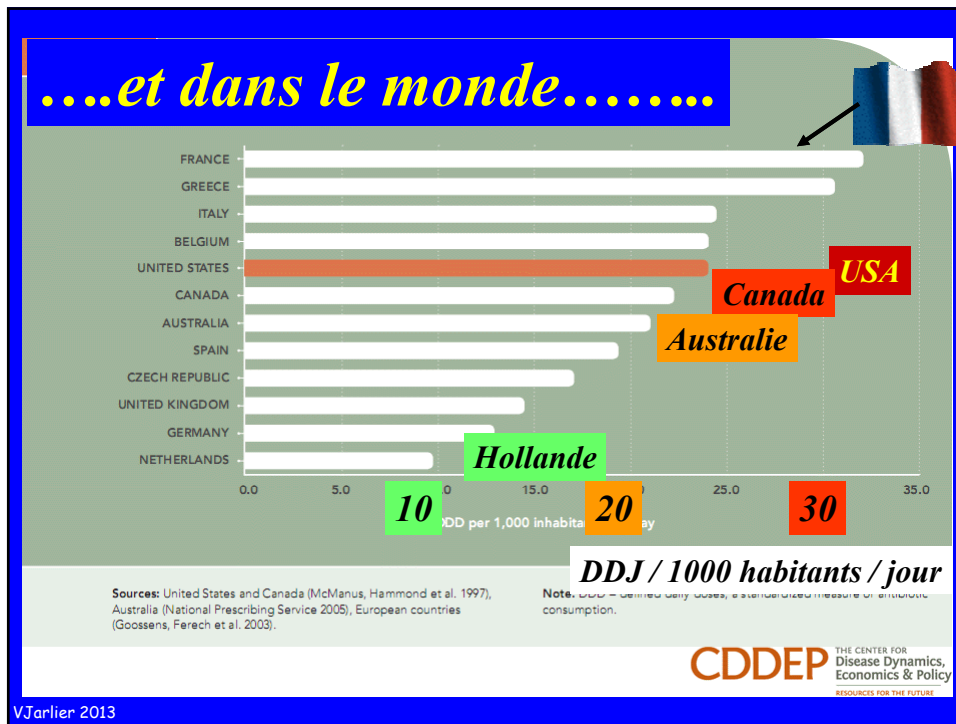
VJarlier 2013

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**



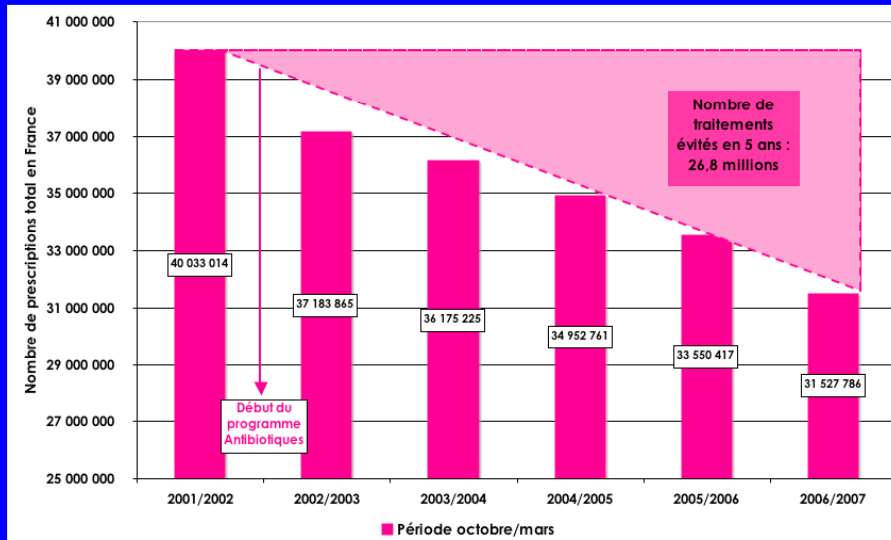
An initiative of the European Union 

VJarlier 2013

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

VJarlier 2013

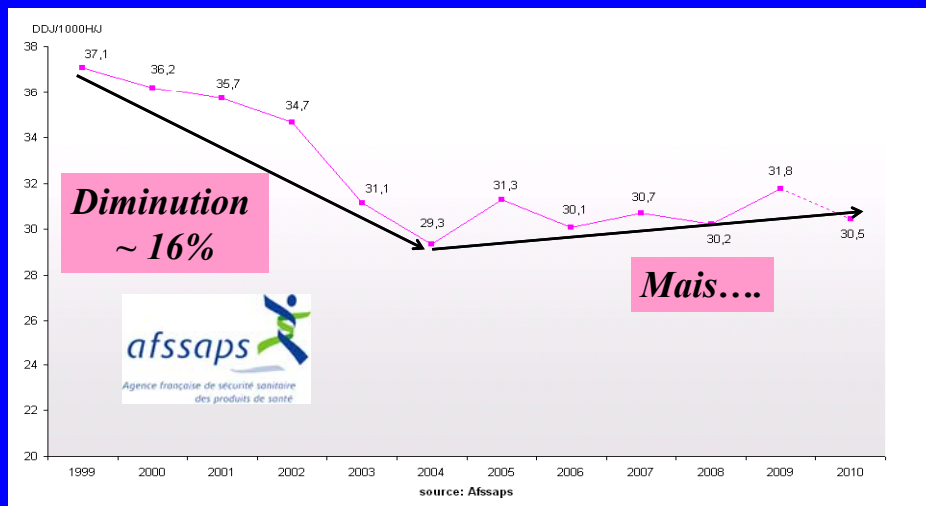
## Prescriptions antibiotiques en ville en France évolution 2001-02 vs. 2006-07 (périodes Octobre-Mars)



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

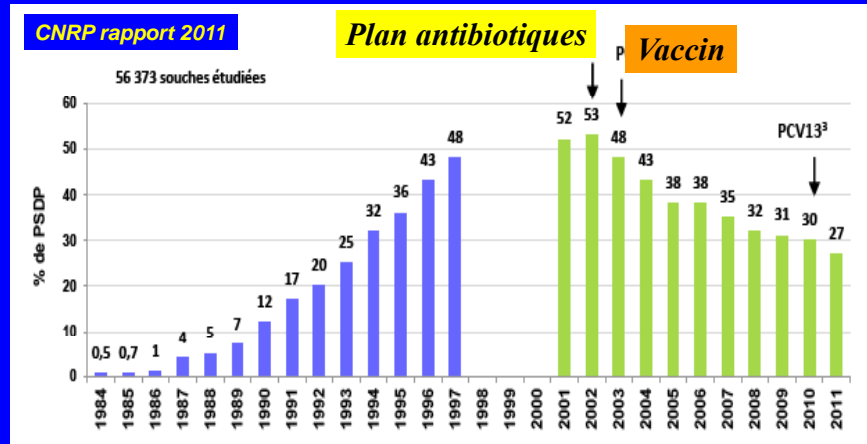
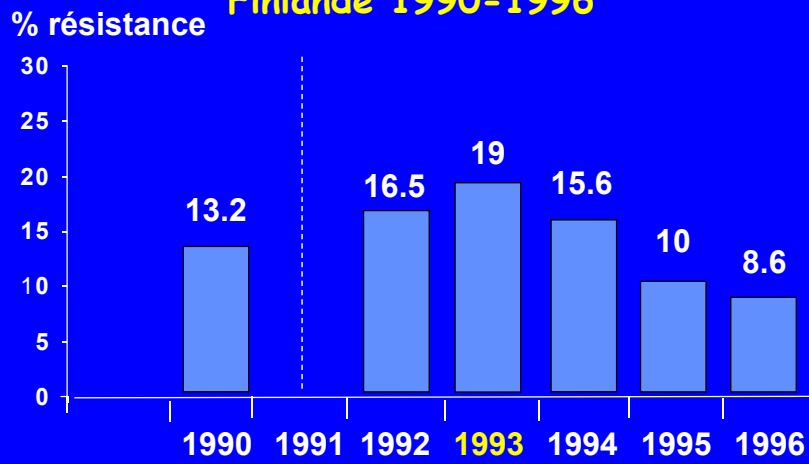


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2011 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). <sup>1</sup>Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm); <sup>2</sup>Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7); <sup>3</sup>Introduction 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<sup>er</sup> volet 2006-08**



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

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

VJarlier 2013

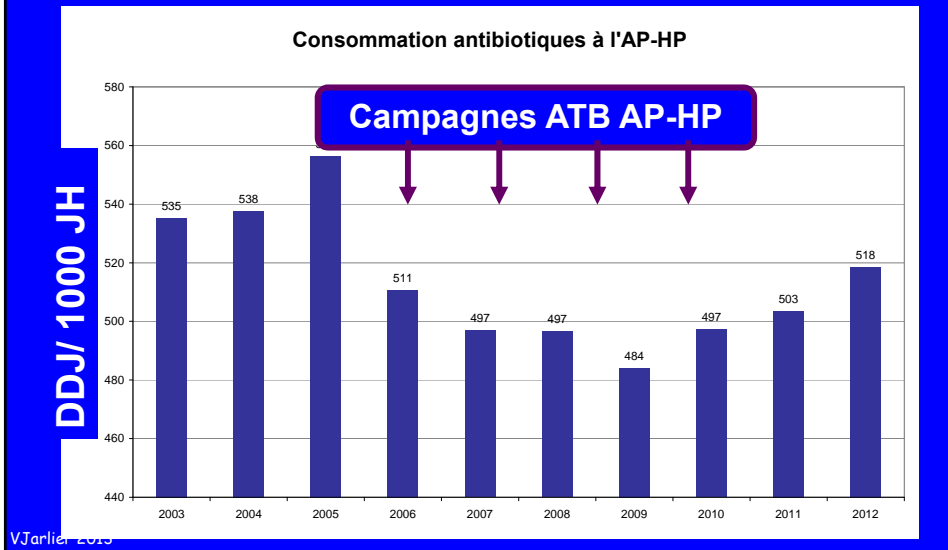
**Campagne  
de diminution de la  
consommation des  
antibiotiques dans les  
38 hôpitaux de  
l'Assistance Publique  
– Hôpitaux de Paris**

**2<sup>ème</sup> volet 2010-11**

VJarlier 2013

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

Source AGEPS

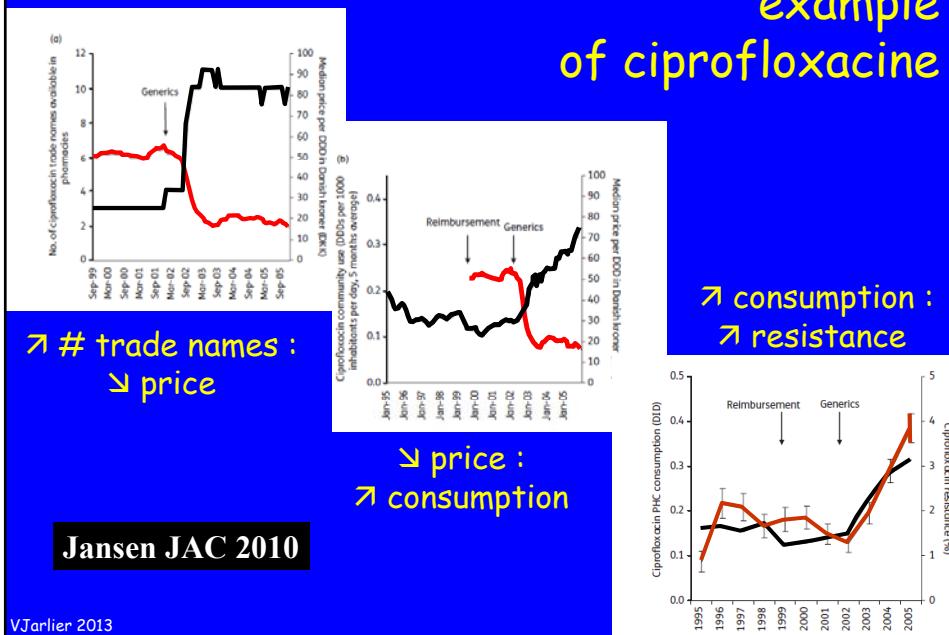


## Pistes pour réduire la consommation chez l'homme (parmi d'autres) En ville

- 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<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> jour (informatique)
- Arrêt automatique au 7<sup>ème</sup> 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...)

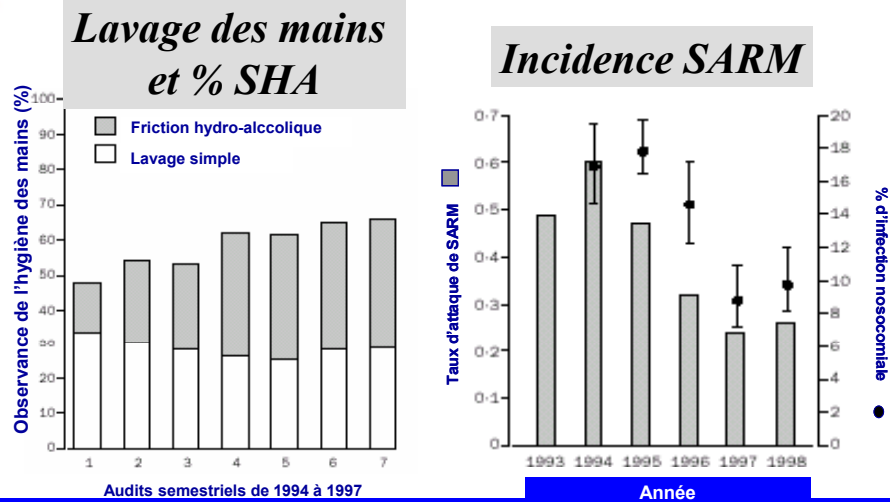
VJarlier 2013

## 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'antisepsie 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

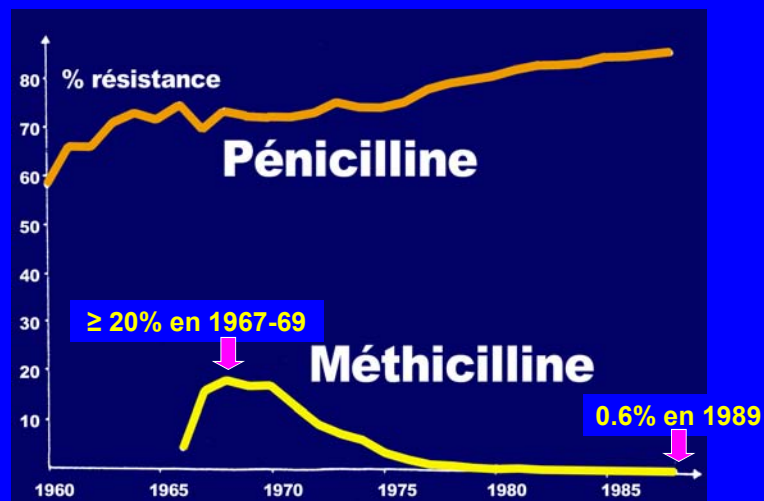


**% SARM chez *Staphylococcus aureus*  
en Europe 1990-1991  
(43 hôpitaux, 7.354 souches)**

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

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

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



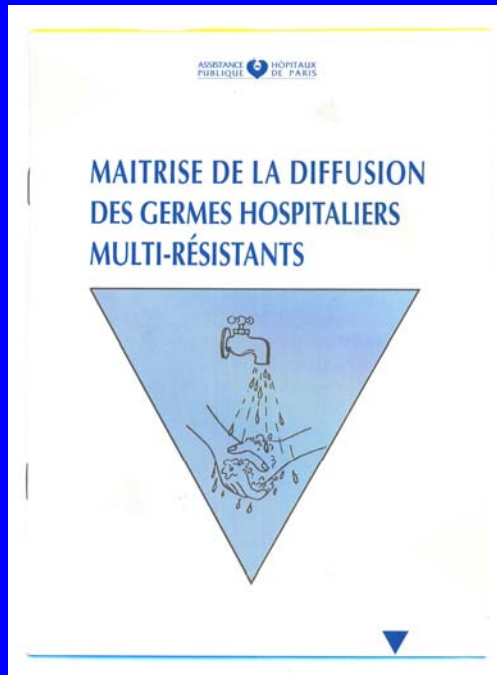
VJarlier 2013

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

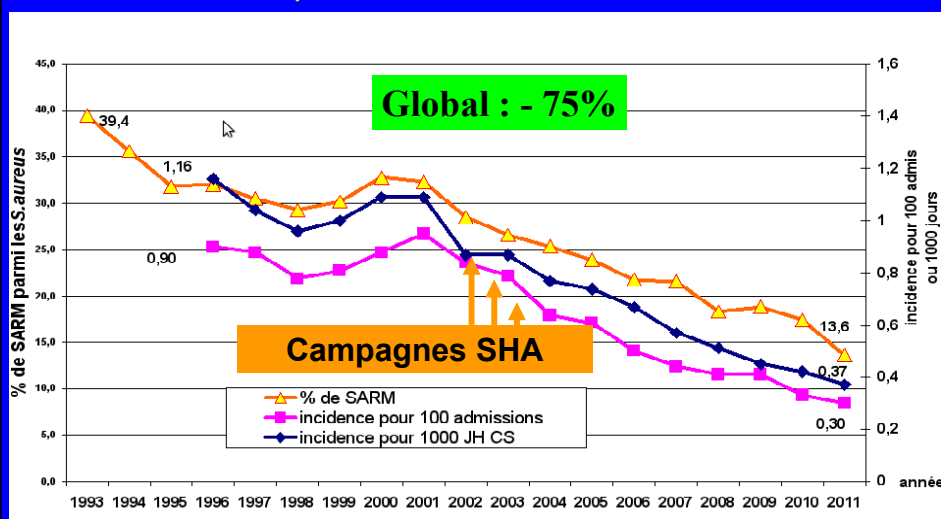
Assistance Publique

Hôpitaux de Paris  
1993

38 hôpitaux  
23.000 lits



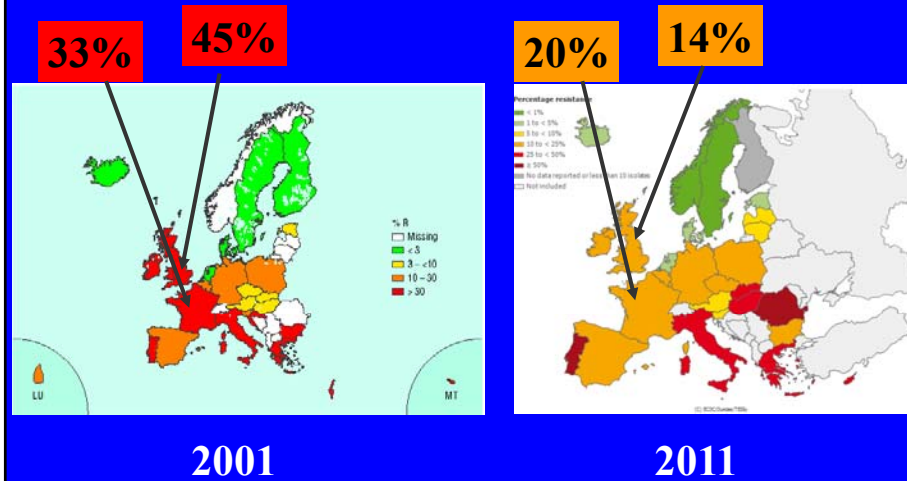
% SARM chez *S.aureus* et incidence en court séjour  
38 hôpitaux de l'AP-HP 1993-2011



**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](http://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

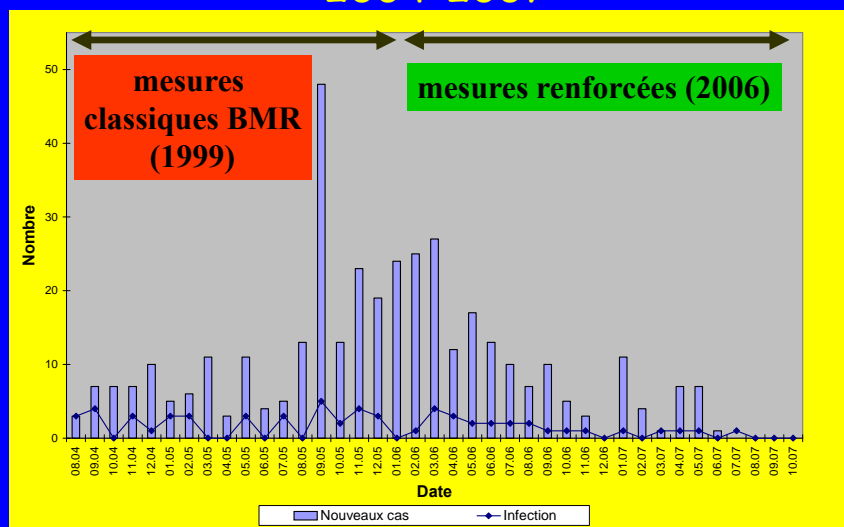
VJarlier 2013

# 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

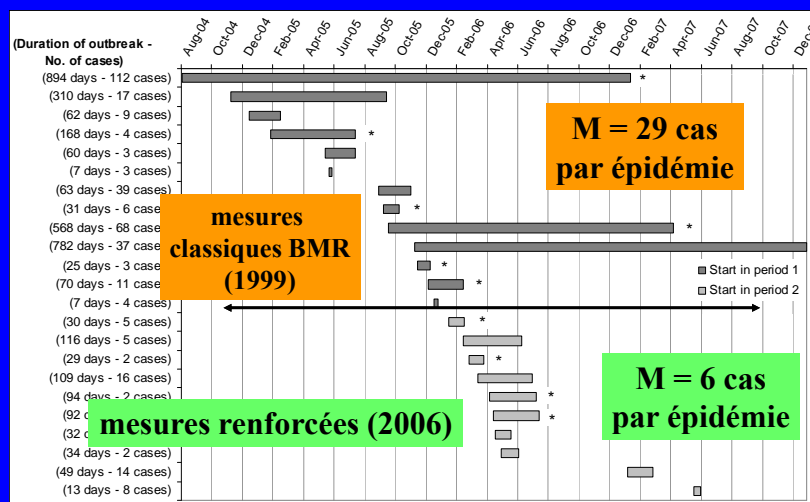
# Mesures de contrôle « BMR émergentes »

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



VJarlier 2013

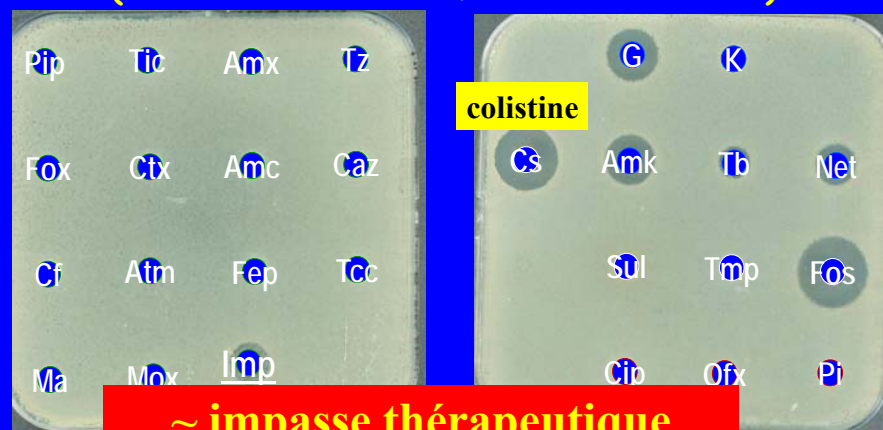
Fournier 2012 Eurosurveillance

# Enterobacteries résistantes aux pénèmes par carbapéménase

## La 1<sup>ère</sup> expérience

VJarlier 2013

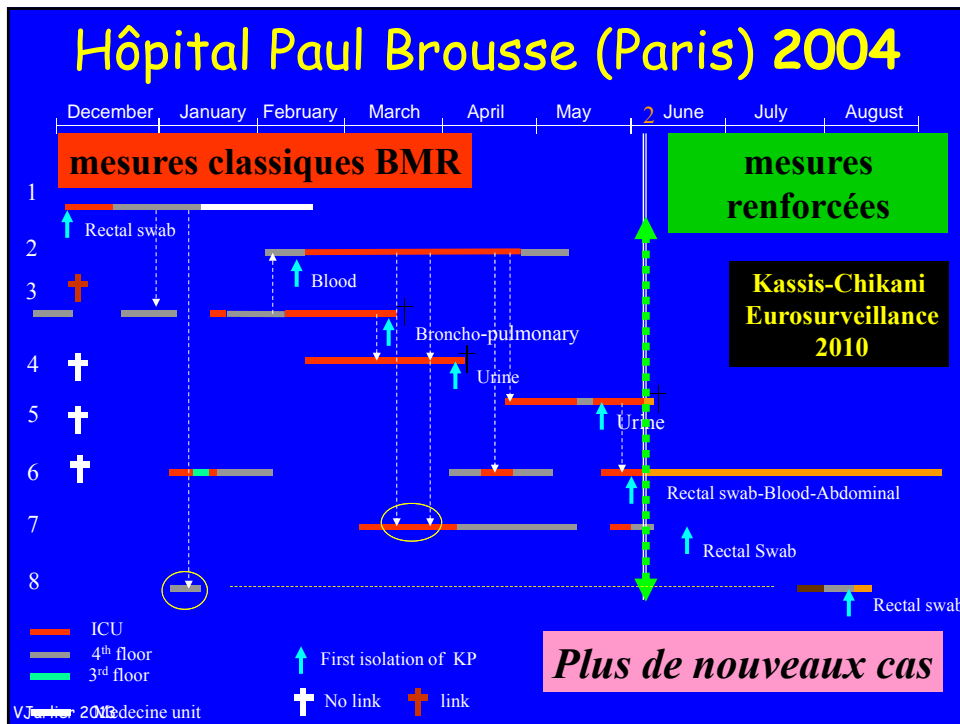
Hôpital Paul Brousse (Paris) 2004  
*Klebsiella pneumoniae* VIM-1 + SHV-5  
(cas index : transfert d' Athènes)



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

diapositive N. Kassis-Chikhani

VJarlier 2013



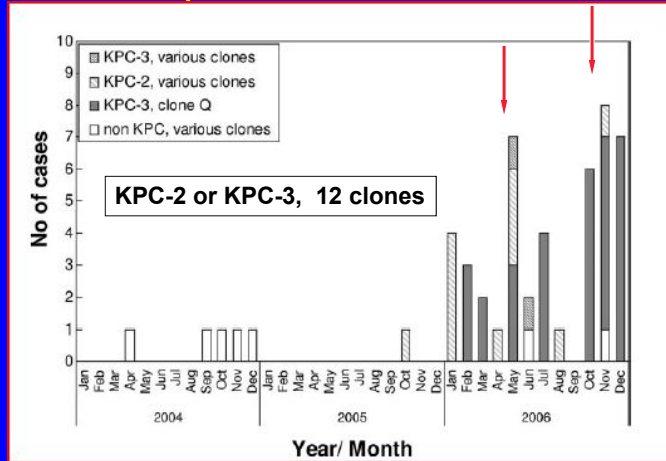
## Recommandations nationales pour les BMR émergentes (VRE, CPE)

2006, 2010  
→ nouvelle édition 2013

VJarlier 2013



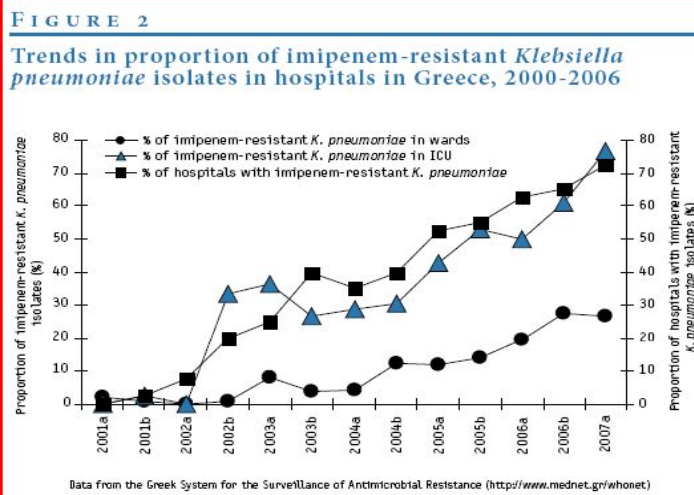
## *K.pneumoniae* carbapemense in Tel Aviv hospitals (Israel) 2004-06



VJarlier 2013

A. leavitt, AAC, 2007

## *K.pneumoniae* carbapemense in Greek hospitals 2001-07



VJarlier 2013

Vatopoulos, Eurosurveillance, 2008

## Dès que le 1<sup>er</sup> 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

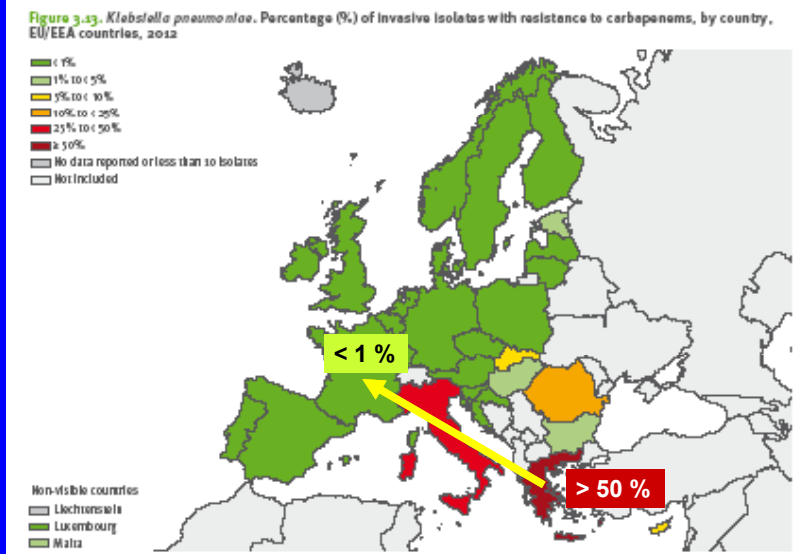
Recommandations du 20/10/2008

---

VJarlier 2013

**Généralisation nationale en novembre 2010**

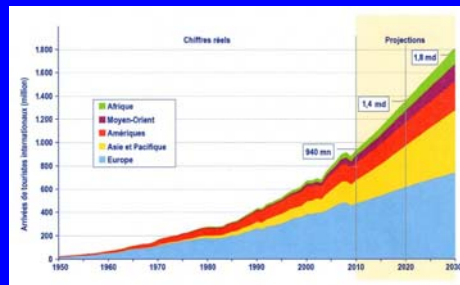
## % de résistance aux carbapénèmes Chez *Klebsiella pneumoniae* (bactériémies) Europe 2012



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
<b>N index cases</b>	10	44	43	
<b>N outbreaks</b>	1 (0%)	6 (14%)	21 (49%)	<0.001
<b>N 2ary cases</b>	3 (23%)	27 (38%)	144 (77%)	< 0.001

*\*Index case diagnosed several days after admission*

VJarlier 2013

**Fournier ARIC 2013**

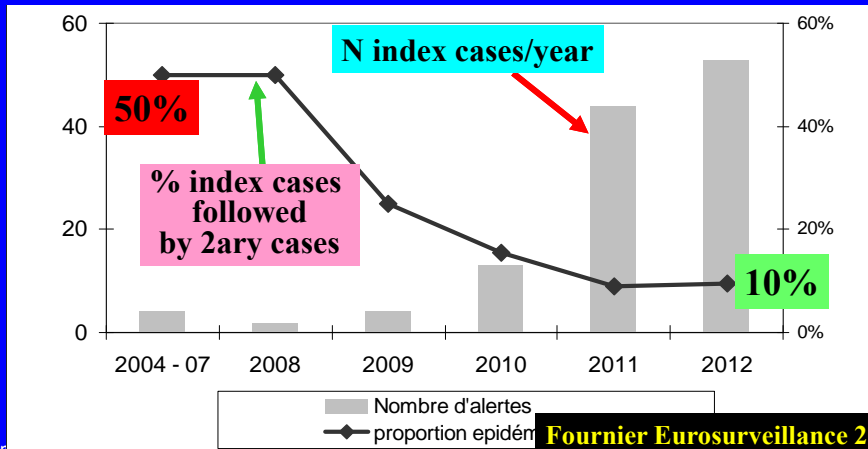
Control of emerging VRE at the level of  
single hospital using bundle measures  
(screening, cohorting, limiting the  
transfers...)

- 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

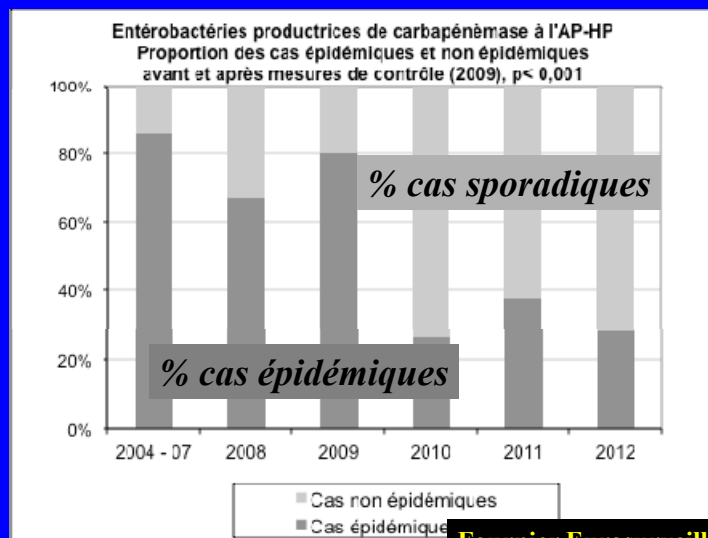
120 index cases  
4/5 transfer from or previous stay in abroads hospitals



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

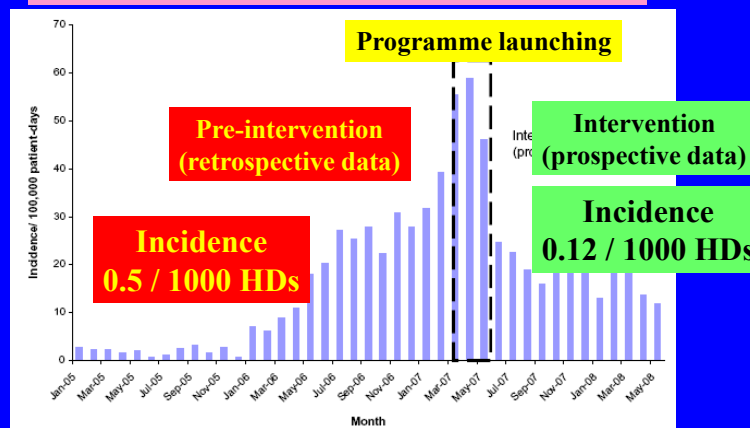
	Personnel dédié	Isolement en précautions contact	Retard à l'isolement	
<b>N total d'alertes</b>	18	55	67	
<b>N épidémies</b>	0 (0%)	6 (11%)	11 (16%)	P = 0.17
<b>N cas 2aires</b>	0 (0%)	19 (26%)	41 (38%)	P = 0.001

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

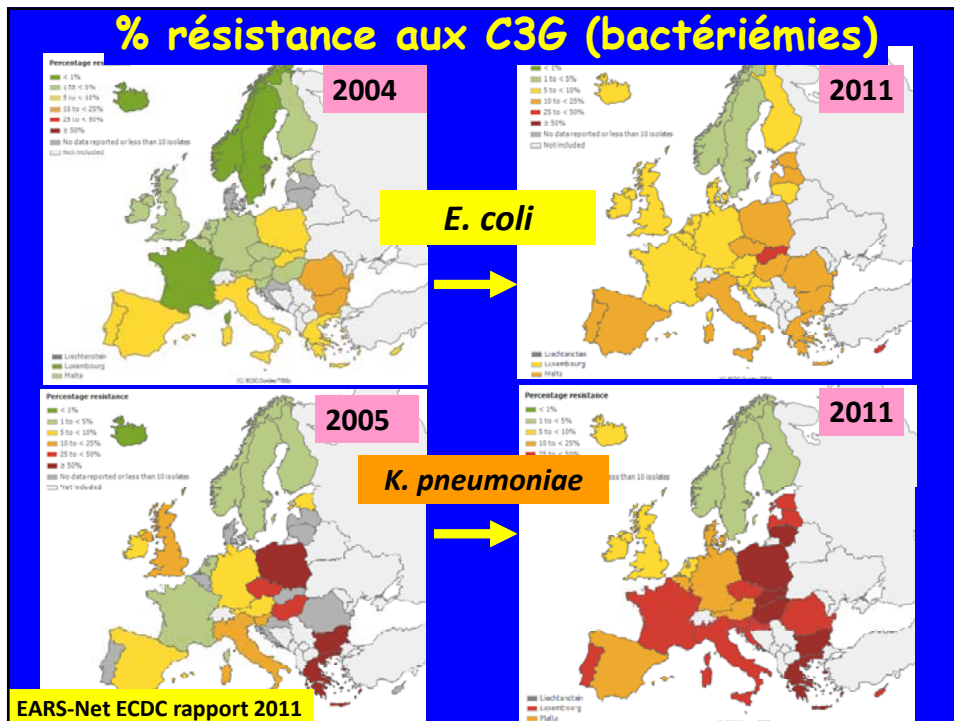


VJarlier 2013

**Schwaber CID 2011**

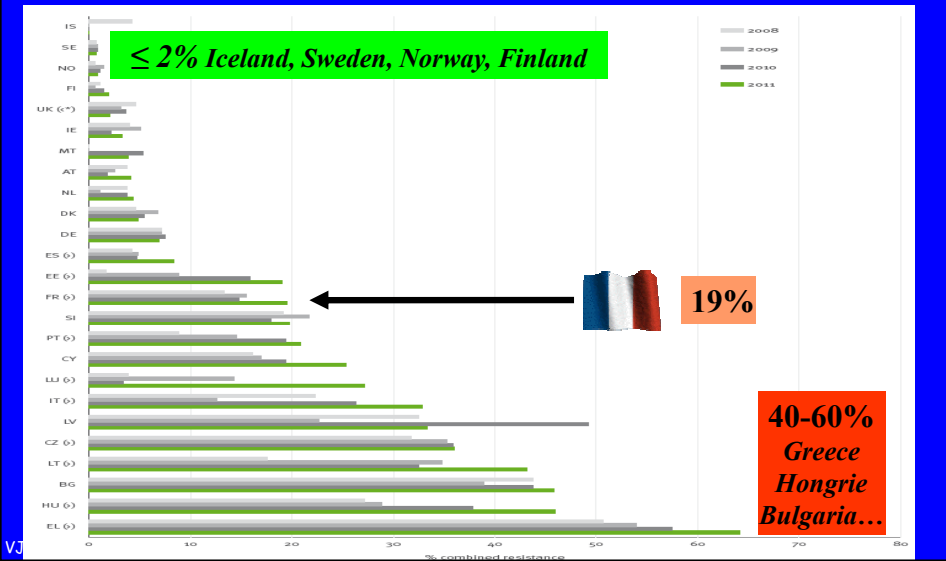
# Entérobactéries BLSE et Carbapenemases : « le cercle infernal »

VJarlier 2013

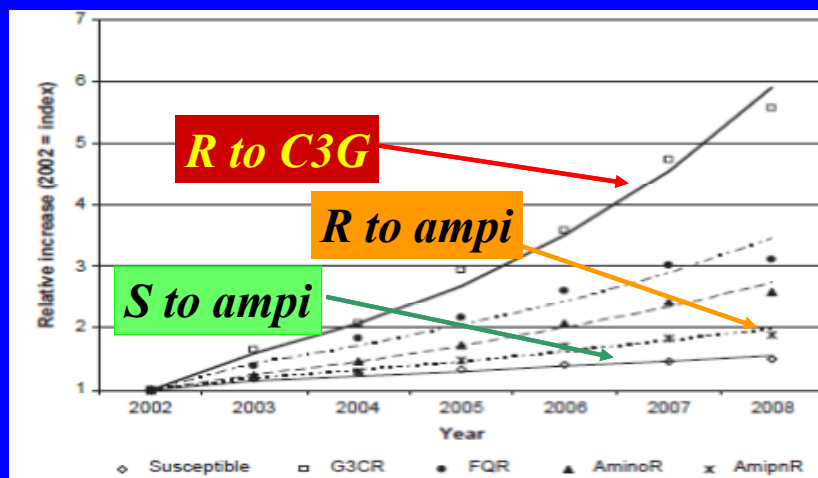




**% R 3rd gener. Cephalosporins + FQ + aminoglycosides  
in *K. pneumoniae*  
bacteremias, Europe, EARSS 2008-11**



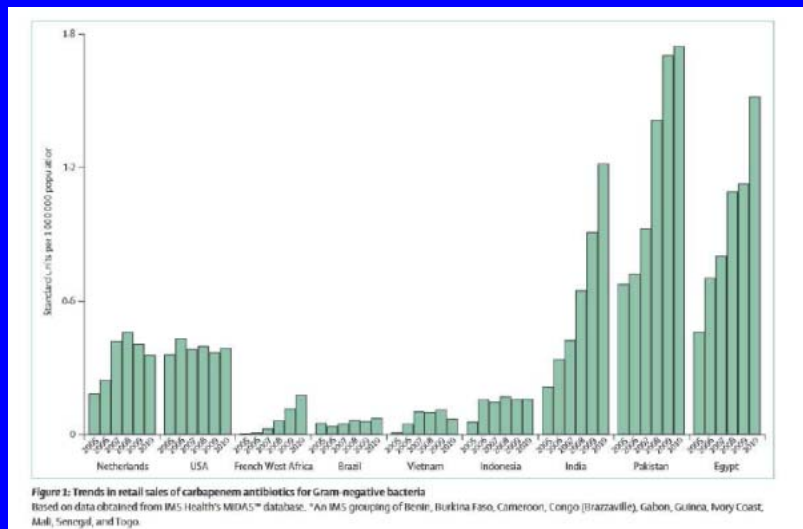
**Trends (relative increase)  
of *E.coli* bacteraemias by pattern of resistance  
in Europe (labs consistently reporting 2002-08)**



*Kraker, Jarlier CMI 2012*

VJarlier 2013

## Augmentation de la consommation des pénèmes 2005-2010



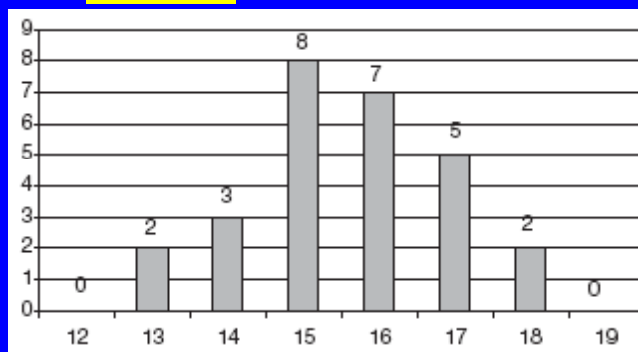
VJarlier 2013

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<sup>1,2,3\*</sup>, Vincent Jarlier<sup>4,5</sup>, Jérôme Robert<sup>4,5</sup>, Guillaume Arlet<sup>6</sup>, Laurence Drieux<sup>5,7</sup>, Véronique Leflon-Guibout<sup>1</sup>, Cédric Laouénan<sup>8,9</sup>, Béatrice Larroque<sup>10</sup>, Valérie Caro<sup>11</sup>, France Mentré<sup>8,9</sup>, 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)	-
<b>TOTAL</b>	<b>49 (100.0)</b>	<b>4 (100.0)</b>

\*: Isolates could not be recultured

VJarlier 2013

Tandé J Antimicrob Chemother 2010; 65: 859-65

## ESBL colonization in Travellers

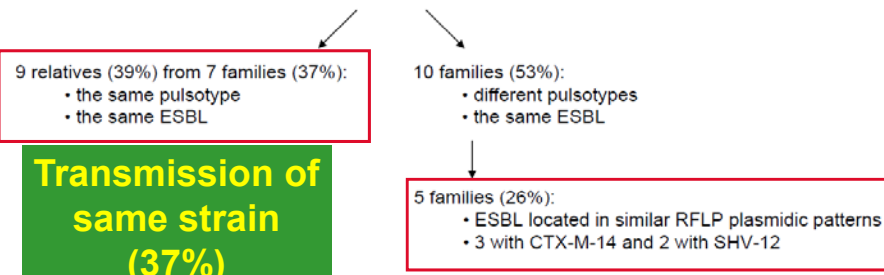
- **32 %** of Swedish carry ESBL-*Enterobacteriaceae* after travelling in foreign countries (**73 / 231**)
- Highest rate when travel in India (82%) and Egypt (57%)
- 79 % of cases associated with abdominal symptoms (ie: diarrhea)

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

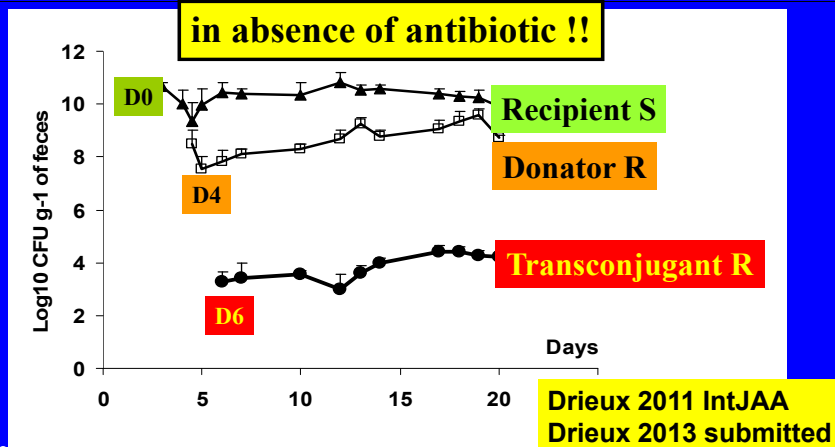


López-Cerero ECCMID 2010; Abstract O396

VJarlier 2013

## In vivo exchange of plasmid carrying $\beta$ -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

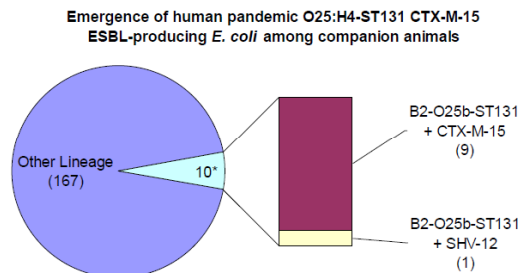
## E-BLSE chez les animaux domestiques

- **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 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- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Elisabete Machado<sup>1,2</sup>, Teresa M. Coque<sup>3-5</sup>,  
Rafael Cantón<sup>3-5</sup>, João Carlos Sousa<sup>2</sup>, Diana Silva<sup>1</sup>,  
Mayra Ramos<sup>1</sup>, Joana Rocha<sup>1</sup>, Helena Ferreira<sup>1</sup> and  
Luísa Peixe<sup>1\*</sup>

J Antimicrob Chemother 2009

VJarlier 2013

## ESBL ESBL dans les eaux usées des hôpitaux : Brésil

### Detection of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant

T. Prado<sup>1</sup>, W.C. Pereira<sup>1</sup>, D.M. Silva<sup>1</sup>, L.M. Seki<sup>2</sup>, A.P.D'A. Carvalho<sup>2</sup> and M.D. Asensi<sup>2</sup>

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,<sup>1</sup> Burkhard Linke,<sup>2</sup> Irene Krahn,<sup>1</sup>  
Karl-Heinz Gartemann,<sup>3</sup> Tim Gützkow,<sup>1</sup> Wolfgang Eichler,<sup>4</sup> Alfred Pühler<sup>1</sup>  
and Andreas Schlüter<sup>1</sup>

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 $\beta$ -lactamase	155	Amp, Ctx, Cxm, Atm	+	+
<i>ctx-m-27</i> ‡	Class A $\beta$ -lactamase	158	Caz, Ctx, Amo, Tic, Prl, Kf, Cxm, Cpo, Atm	+	+
<i>ctx-m-32</i> ‡	<b>CTX-M, SHV, PER</b>	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 $\beta$ -lactamase	198	Oxyminocephalosporin, Atm, Cft	+	-
<i>shv-34</i>	Class A $\beta$ -lactamase	200	Caz, Ctx	+	+
<i>bla<sub>TEM-1</sub></i>	Class A $\beta$ -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

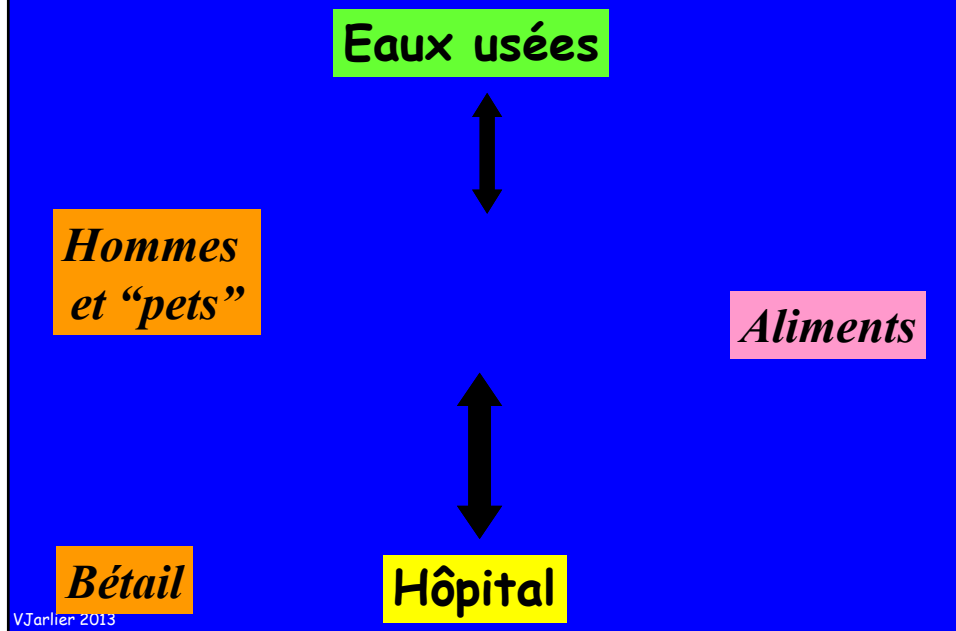
**Serotyping, PCR, phage-typing and antibiotic sensitivity testing of *Salmonella* serovars isolated from urban drinking water supply systems of Nepal**

D.R. Bhatta<sup>1,2</sup>, A. Bangtrakulnonth<sup>3</sup>, P. Tishyadhigama<sup>3</sup>, S.D. Saroj<sup>4</sup>, J.R. Bandekar<sup>4</sup>, R.S. Hendriksen<sup>5</sup> and B.P. Kapadnis<sup>1</sup>

Letters in Applied Microbiology 2007

VJarlier 2013

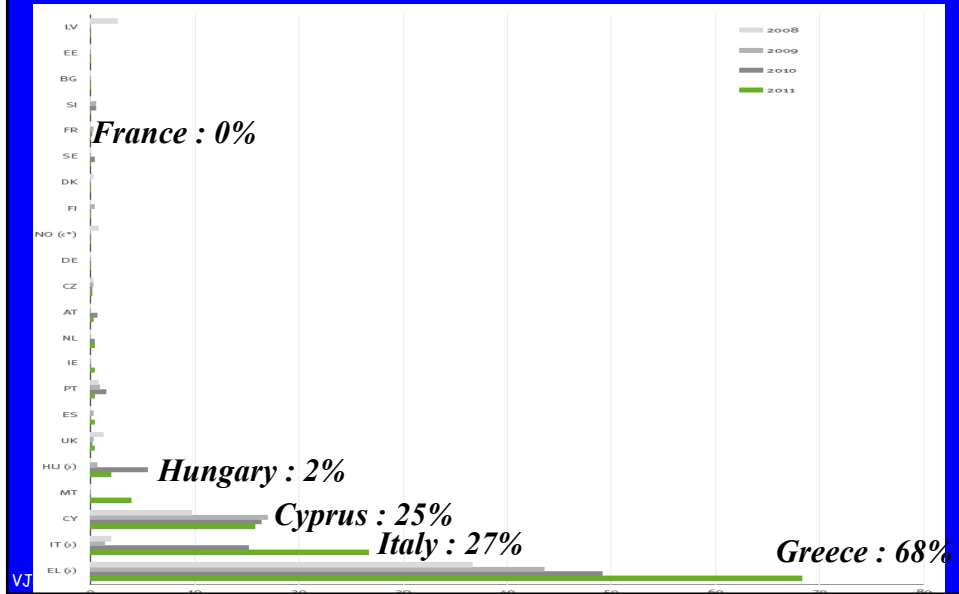
## Circulation des ESBL



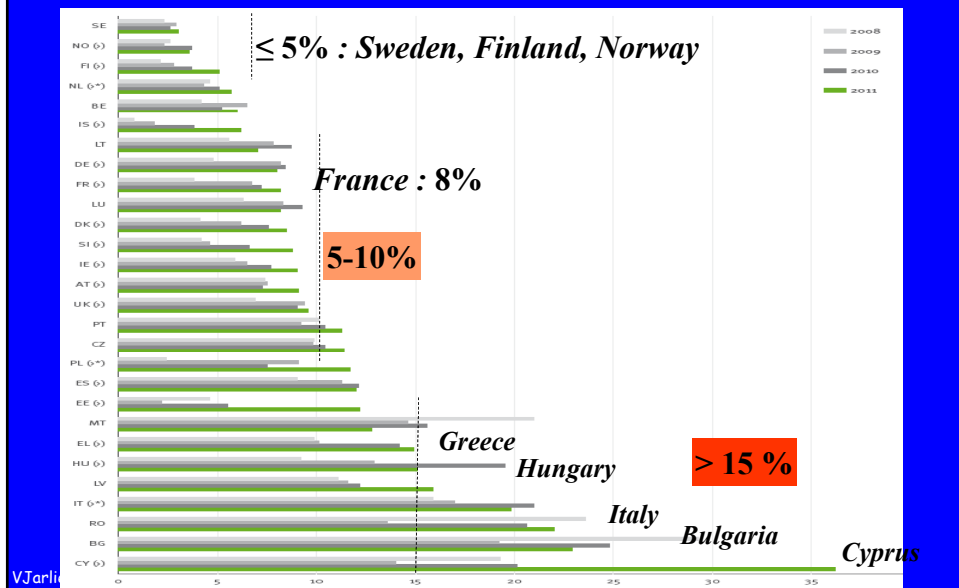
Entérobactéries BLSE et  
Carbapénemases :  
« briser le cercle infernal »

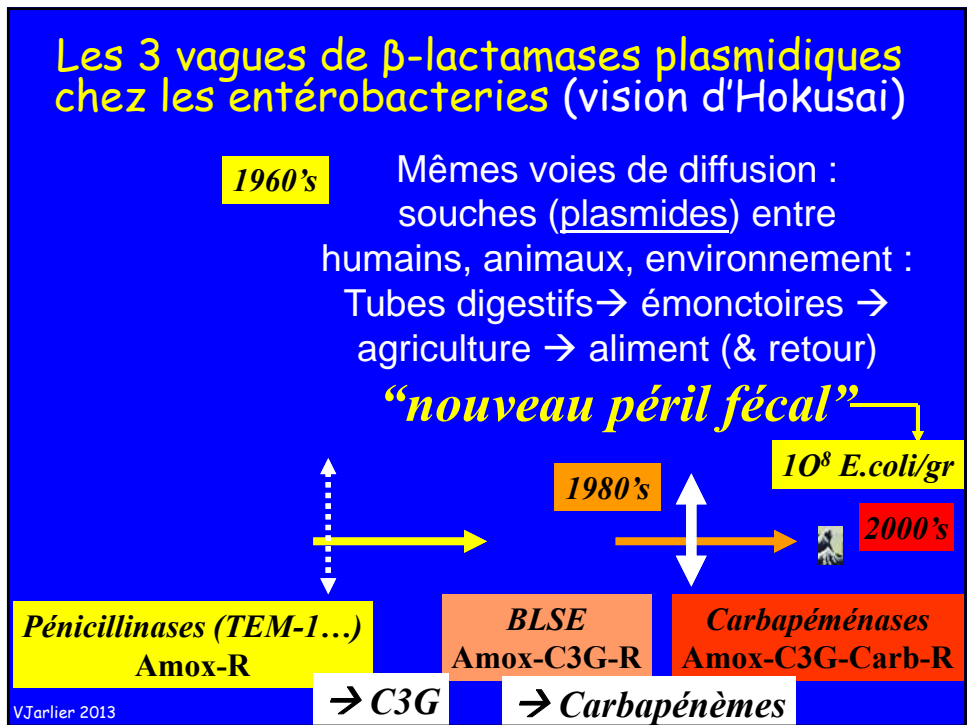
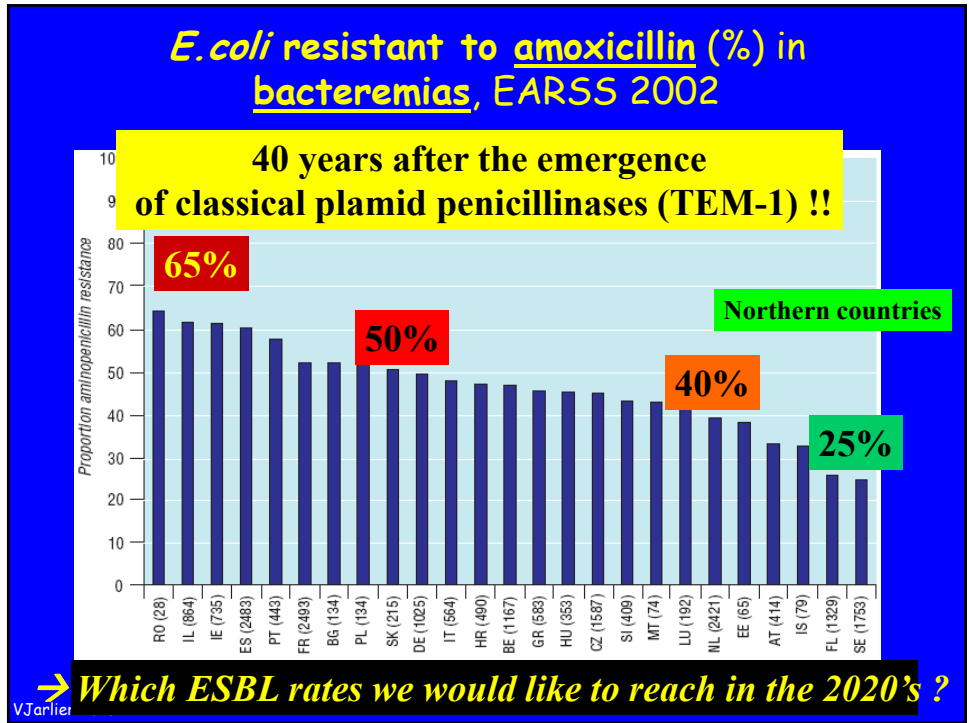
VJarlier 2013

**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

