



Présentation de l'étude Burden BMR

Chiffres clés et questions/Réponses (25/11/2015)

L'étude Burden BMR (poids des infections à bactéries multirésistantes) estime pour la première fois la morbidité et la mortalité des infections à bactéries multirésistantes en France en 2012.

3 Chiffres clés :

- **158 000 cas d'infections à BMR en France par an**
- **dont 16 000 infections invasives (infections graves : méningites, bactériémies/septicémies)**
- **12 500 décès par an associés à ces infections**

Q1 : Qu'est-ce que l'étude Burden BMR ?

L'étude Burden BMR a été mise en place pour estimer le poids en santé publique (nombre de cas et de décès par an) des infections à bactéries multirésistantes (BMR) en France. Elle a pris en compte les BMR les plus fréquentes ou actuellement émergentes, diagnostiquées à l'hôpital, et responsables d'infections invasives : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérocoques résistants à la vancomycine, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (C3G), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

Elle a utilisé les données les plus récentes fournies par la France au réseau de surveillance européen EARS-Net, celles de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux dans les établissements de santé (ENP) 2012 et celles issues d'une revue de la littérature. Ses méthodes et résultats ont été revus par un groupe d'experts extérieurs à l'InVS.

Q2 : Quels sont les principaux résultats et enseignements de l'étude ?

Trois chiffres clés sont à retenir : 158 000 cas d'infections à BMR par an en France, dont 16 000 infections invasives (infections graves : méningites, bactériémies, septicémies) ; 12 500 décès associés à ces infections. L'étude Burden BMR confirme que le poids des infections à BMR est très important ; les infections à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G en représentent la plus grande part (deux tiers du total des infections recensées).

Q3 : Qui a conduit cette étude ?

Cette étude a été menée par l'unité « infections associées aux soins et résistance aux antibiotiques » du département des maladies infectieuses (DMI) de l'InVS. Cette unité conduit ses activités en lien avec de nombreux partenaires et réseaux : microbiologistes dont les centres nationaux de référence (CNR), professionnels de l'hygiène hospitalière, infectiologues, réanimateurs, ...

Q4 : Dans quel cadre s'inscrit cette étude ?

La résistance aux antibiotiques ne cesse de progresser et est une préoccupation majeure de santé publique. Elle constitue une menace pour la prise en charge des patients infectés, qui a motivé en France, depuis plusieurs années, la mise en œuvre de plans et programmes nationaux dédiés.

L'étude Burden BMR a été initiée fin 2013 et s'inscrit dans le cadre des actions déclinées par l'InVS pour le plan national d'alerte sur les antibiotiques. En Janvier 2015, un « groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques », coordonné par le Dr Jean Carlet, a été mis en place par le ministère de la santé. Ce groupe avait pour mission de formuler des propositions innovantes, concrètes et réalisables, pour participer à réduire de 25% la consommation d'antibiotiques en France d'ici fin 2016.

L'étude Burden BMR initiée avant la mise en place de ce groupe de travail a été intégrée à cette réflexion collective. L'un des axes du « groupe de travail spécial », également coordonné par l'InVS, avait pour objectif d'évaluer le « coût de la résistance et de la surconsommation antibiotique ». Il a intégré les résultats de l'étude Burden BMR, mais aussi une revue des différentes études internationales disponibles sur le sujet, ainsi qu'une étude conduite par l'ANSM pour évaluer le coût financier de la surconsommation antibiotique en France.

Q5 : Quels étaient les objectifs de cette étude ?

Cette étude a été mise en place afin de disposer d'indicateurs simples pour évaluer et communiquer globalement sur le poids des bactéries multi résistantes (BMR) en France : **nombre de cas d'infection et nombre de décès par an.**

Ces indicateurs sont en effet plus faciles à appréhender que les indicateurs fournis par les réseaux de surveillance déjà en place (données d'incidence spécifiques pour certaines bactéries et certaines infections fournies par les réseaux BMR-Raisin, EARS-Net, ORP...), qui s'adressent en priorité aux professionnels de santé. L'étude Burden BMR permettra d'améliorer la communication sur la problématique des BMR et de mobiliser ainsi l'ensemble des parties prenantes sur sa prévention.

Q6 : Est-ce la première étude du genre, si oui, pourquoi ?

C'est la première étude qui fournit globalement ce type de chiffres pour la France. D'autres indicateurs sont aussi disponibles depuis plusieurs années grâce aux réseaux de surveillance déjà en place en France, mais ils sont spécifiques de certains couples bactéries/antibiotiques et de certains types d'infections.

Q7 : Quelles sont les suites à donner à cette étude ?

Cette étude pourra être reproduite à intervalles réguliers afin de surveiller l'évolution des BMR et d'évaluer l'impact des actions de prévention mises en place. Au regard de la dynamique relativement lente d'évolution de la résistance aux antibiotiques, la conduite d'une étude similaire dans 5 ans serait pertinente, en complément des autres données de surveillance que l'InVS et ses partenaires continueront à produire chaque année.

Par ailleurs, des études prospectives, basées sur plusieurs scénarios d'évolution de l'incidence des BM pourraient être conduites à l'avenir. Ces travaux permettraient par exemple d'estimer le poids de la résistance dans 5 ou 10 ans si, en l'absence de mise en place d'actions correctives, l'incidence des BMR continuait à augmenter.

Les coûts (coût de la prise en charge médicale, coût des mesures de maîtrise de la diffusion des BMR à l'hôpital, coût sociétal) des infections à BMR restent enfin importants à évaluer : l'étude Burden BMR est une première pierre pour aboutir à de telles évaluations médico-économiques.

Q8 : Au niveau européen et international des études similaires ont-elles été menées ? Si oui, quels sont leurs résultats ? Peut-on les comparer avec les résultats de l'étude Burden ?

Une étude européenne similaire avait été conduite en 2009. L'ECDC estimait alors à environ 386 000 le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en Europe, et à 25 000 le nombre de décès consécutifs à ces infections. Cependant, on ne peut pas comparer les résultats de ce rapport avec ceux de l'étude InVS pour plusieurs raisons :

- **le panel des bactéries et des infections prises en compte dans les deux études ne sont pas les mêmes** : les estimations issues de l'étude Burden BMR portent sur des données plus complètes que l'étude européenne ;
- **les périodes d'étude sont différentes** : les données sur lesquelles l'ECDC a travaillé étant antérieures à celles de l'étude française (2007 vs 2012) ;
- **les méthodes d'analyses utilisées dans les deux études sont différentes** : celles utilisées pour l'étude Burden BMR ont été adaptées aux spécificités de l'épidémiologie des BMR en France.

D'autres données européennes comparatives concernant la résistance aux antibiotiques existent cependant, avec des indicateurs spécifiques de certains couples bactérie/antibiotique ; ils sont produits par le réseau EARS-Net de l'ECDC, auquel participent 30 pays.

Ainsi, concernant la résistance des entérobactéries aux C3G, la France se situait en 2013 au 13^{ème} rang en Europe ; l'augmentation de cette résistance est plus importante en France que dans d'autres pays. Concernant la résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline, la France se situait au 18^{ème} rang, malgré une diminution constante des SARM depuis plus de 10 ans. Enfin, la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries reste faible en France par rapport à d'autres pays.

Q9 : Quelles sont les limites de cette étude ?

L'étude Burden RATB (2015) partage les **mêmes principes méthodologiques que les autres études du même type** : celle de l'ECDC (2009) ou celle des CDC (2013). Elle a d'abord estimé le nombre d'infections invasives (bactériémies) à BMR à partir de données de surveillance représentatives, issues pour la France de trois réseaux de l'Onerba (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques) représentant 18% du total des journées d'hospitalisation françaises ; ces données ont été extrapolées à la France entière en tenant compte de la couverture de ces réseaux. Un nombre total d'infections à BMR (pas seulement les bactériémies) a ensuite été calculé en utilisant des ratios (site infectieux / bactériémies) issus notamment de l'enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales, enquête quasi-exhaustive conduite en 2012 auprès de plus de 1 900 établissements de santé représentant 91% des lits d'hospitalisation français. Elle a enfin estimé un nombre de décès à partir des taux de mortalité attribuables aux infections à BMR publiés dans la littérature scientifique.

L'étude Burden RATB **ne prétend pas fournir un chiffre précis et définitif, mais plutôt un ordre de grandeur du poids de la résistance aux antibiotiques en France**. Compte tenu des différents paramètres utilisés, nos estimations sont fournies avec des intervalles de plausibilité, faisant varier le nombre d'infections à BMR entre 127 375 et 244 808, et le nombre de décès entre 11 422 et 17 470. Enfin, ces estimations sont volontairement conservatrices et ont plutôt tendance à sous-estimer le poids total de la résistance aux antibiotiques en France. En effet, le panel de bactéries retenues ne concerne qu'une sélection de toutes les BMR, et les données de surveillance disponibles n'ont été extrapolées qu'à l'ensemble des CH et CHU.

Q10 : Pourquoi ne pas avoir estimé les décès liés aux BMR à partir d'autres données, par exemple celles du signalement des infections nosocomiales ?

Les décès liés à une infection nosocomiale ne sont pas tous déclarés en France. En effet, il est souvent difficile pour les cliniciens de faire la part de l'infection dans des décès qui surviennent chez des malades complexes et poly-pathologiques. Sont ainsi surtout déclarés certains décès qui de

manière évidente sont directement liés à une infection nosocomiale, ou qui surviennent dans un contexte épidémique nécessitant des mesures de contrôle immédiates, ce qui ne représente qu'une fraction de tous les décès liés, directement ou indirectement, aux infections à BMR. Les estimations produites par l'étude Burden RATB utilisent des données épidémiologiques factuelles (incidence des BMR, mortalité attribuable) qui permettent de s'affranchir du caractère subjectif et non exhaustif de ces déclarations. **Rendre visible la partie immergée de l'iceberg « mortalité liée aux infections à BMR »** faisait partie des objectifs de notre étude.

Q11 : L'étude Burden BMR comptabilise-t-elle les décès liés à la résistance seule ?

Non, l'étude Burden RATB a utilisé des ratios de mortalité attribuable à l'infection à BMR, c'est-à-dire qu'elle comptabilise des **décès liés au pouvoir pathogène de la bactérie ET au fait que celle-ci soit résistante**. Ces ratios prennent en compte l'existence de comorbidités chez les patients concernés, et l'étude comptabilise ces décès qu'ils soient directement ou indirectement liés à l'infection à BMR. Par contre, **l'étude n'a pas estimé la mortalité liée au seul fait que la bactérie soit résistante**, car les données de la littérature disponible en la matière sont beaucoup plus rares.

Cependant, pour certaines BMR parmi les plus fréquentes, le nombre d'infections à bactérie résistante s'ajoute au nombre d'infections à bactérie sensible sans les remplacer ; ce phénomène concerne notamment les infections à SARM ou certaines infections à *Escherichia coli* multirésistants. Autrement dit, si la létalité liée à ces bactéries n'est pas toujours accrue du simple fait de la résistance, **les décès associés aux infections à souches résistantes s'ajoutent bien aux décès déjà observés pour les infections à souches sensibles**.

Q12 : Quel est le rôle et quelles sont les missions de l'InVS dans le champ de la résistance aux antibiotiques ?

L'InVS a pour mission de surveiller le risque « résistance aux antibiotiques » sur la santé humaine en France. Il coordonne à cet effet plusieurs réseaux et partenaires (Onerba, réseau CCLin-Arlin, Centres nationaux de référence, ...), qui partagent avec lui des données de surveillance mises à jour chaque année. Ces données permettent de surveiller et contrôler une épidémie ou de détecter l'apparition de nouvelles formes de résistance. Elles ont aussi pour finalité d'orienter les pouvoirs publics pour le suivi des plans antibiotiques, en évaluant l'impact des mesures de prévention et de contrôle mises en œuvre. Ces données sont disponibles sur le site de l'InVS à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/ratb>

Chaque année, à l'occasion de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques du 18 novembre, l'InVS et l'ANSM publient un document commun synthétisant les dernières données disponibles en matière de résistance et de consommation des antibiotiques en santé humaine. En accord avec le concept « One Health », cette plaquette pourrait évoluer dans un proche avenir pour associer l'Anses et ainsi intégrer les données équivalentes produites par cette agence en santé animale, sur le modèle des rapports communs déjà produits par l'ECDC et l'EFSA, ou par certains pays d'Europe du Nord.