



Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques – 18 novembre 2013

Alerte sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en France : diffusion des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) et émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance dont la coordination est placée sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ciblée sur des couples bactérie/antibiotique d'intérêt en santé humaine, la surveillance repose sur le volontariat des laboratoires participants, dans les établissements de santé ou en ville. Ses résultats sont disponibles sur le site de l'InVS dans un dossier thématique dédié (<http://www.invs.sante.fr/ratb>). Ce document rédigé à l'occasion de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques 2013 concerne plus particulièrement les entérobactéries.

Les entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) sont des bacilles Gram négatifs constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Elles regroupent de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc.). Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif. *E. coli* représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin (espèce aérobie dominante) à raison de  $10^8$  par gramme de fèces. Certaines entérobactéries sont pathogènes strictes (ex : *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteriae*). D'autres sont, à l'hôpital, responsables d'infections opportunistes chez des patients souvent fragilisés. En ville, *E. coli* est responsable de la plus fréquente des infections bactériennes, l'infection urinaire.

Les entérobactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques. La résistance aux bêtalactamines est principalement due à des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) ont émergé dans les années 1980 : elles étaient alors principalement représentées par *K. pneumoniae* et quasi exclusivement responsables d'infections nosocomiales. Depuis les années 1990 avec l'émergence des bêtalactamases de type CTX-M, les BLSE sont de plus en plus fréquemment retrouvées chez *E. coli* et dans les infections communautaires.

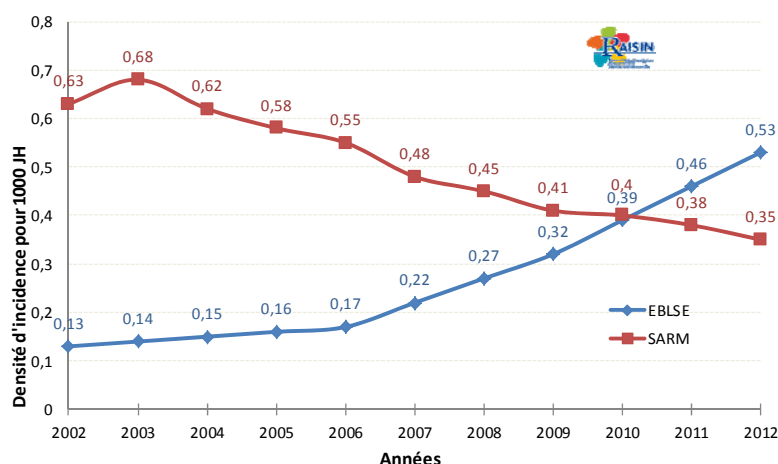
## I – Diffusion des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE)

Dans les établissements de santé, l'émergence des EBLSE est objectivée par de multiples sources.

Les données du réseau BMR-Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin>) permettent de suivre leur évolution ainsi que celle des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). L'évolution de l'incidence des infections à SARM ou à EBLSE montre une nette diminution des infections à SARM depuis 2003 en lien avec l'amélioration des mesures d'hygiène et à l'opposé une nette augmentation de l'incidence des infections à EBLSE. Depuis 2011 en France, les infections à EBLSE sont devenues plus fréquentes que celles à SARM (Figure 1).

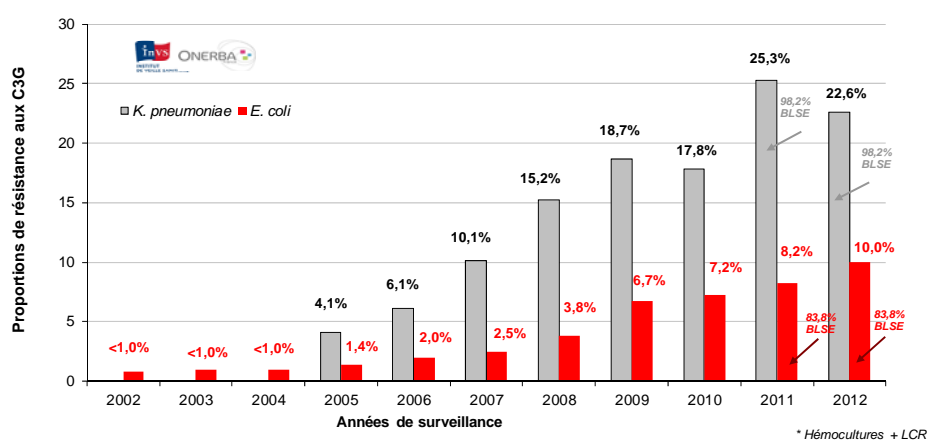
En 2012, la densité d'incidence des infections à EBLSE était estimée à 0,53 pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) et 10% étaient des infections invasives (bactériémies) [1]. En 2011, le nombre annuel des infections nosocomiales à EBLSE était estimé, dans les hôpitaux publics ou participant au service public hospitalier, entre 29 000 et 50 000 dont environ 5 000 bactériémies [2].

Figure 1. Densité d'incidence des infections à SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation (incidence globale par année), données BMR-Raisin 2012.



Les données du réseau EARS-Net France confirment cette nette augmentation pour les infections invasives (bactériémies, méningites) à EBLSE (Figure 2) [3, 4]. En France, en 2012, plus de 20% des infections invasives à *K. pneumoniae* et 10% des infections invasives à *E. coli* étaient résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. La très grande majorité de ces infections étaient dues à des EBLSE.

Figure 2. Résistance aux Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération chez *K. Pneumoniae* et *E. coli* dans les infections invasives, France, 2002 – 2012, Données EARS-Net France (Onerba – InVS)



Les enquêtes nationales de prévalence menées en 2006 et 2012 [5] sont enfin une 3<sup>ème</sup> source de données qui confirme cette tendance : la prévalence des patients infectés à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération a globalement augmenté de 38% entre ces deux années (<http://www.invs.sante.fr/enp>). En 2012, les infections à EBLSE correspondaient à presque 60% des infections à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. La diffusion des EBLSE est donc désormais endémique en milieu hospitalier.

En milieu communautaire, la situation est plus difficile à évaluer. Une étude réalisée en région parisienne en 2011 s'intéressait à leur portage digestif : 6% des sujets consultant en centre d'examen étaient alors porteurs de BLSE [6].

En 2012, l'étude DRUTI menée par l'InVS et le réseau Sentinelles (UMRS 707 Inserm-UPMC) a été conduite à partir d'un échantillon national de femmes adultes non institutionnalisées (femmes hospitalisées

ou en collectivités de personnes âgées exclues) consultant leur médecin généraliste pour infection urinaire : elle montre que le nombre d'infections urinaires liées à des EBLSE dans ce type d'infection communautaire reste actuellement limité : 1,6% des entérobactéries isolées d'infection urinaire étaient productrices de BLSE [7].

L'augmentation de ces résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation des consommations antibiotiques. Les enquêtes nationales de prévalence 2006 et 2012 [5] montrent ainsi que la prévalence des patients traités par céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération a fortement augmenté (+48%) à l'hôpital (notamment pour la ceftriaxone : +83%) ainsi que celle des patients traités par carbapénèmes (+54%). Ces résultats sont cohérents avec ceux du réseau ATB-Raisin [8] ainsi qu'avec les données de l'ANSM [9] qui rapporte une augmentation de presque 40% des consommations de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération entre 2000 et 2011 à l'hôpital.

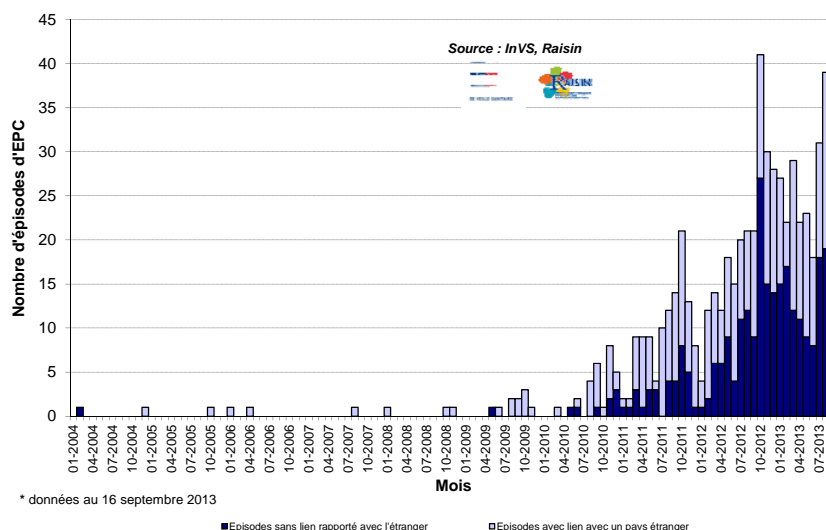
Ces tendances sont problématiques car elles favorisent non seulement l'émergence et la diffusion des EBLSE, mais aussi celles des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

## II – Emergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Les EPC sont des bactéries dites hautement résistantes et émergentes (BHRe) [10]. Elles sont identifiées de plus en plus fréquemment dans le monde. Chez les entérobactéries, les carbapénémases les plus fréquemment décrites sont les bêtalactamases de type KPC, OXA-48 et IMP/VIM. Elles conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes, traitements de dernier recours. L'émergence et la diffusion des EPC peuvent ainsi être à l'origine d'infections difficiles voire impossibles à traiter.

Le premier épisode impliquant des EPC a été signalé à l'InVS en 2004. A ce jour, 627 épisodes de ce type ont été signalés en France. Ces épisodes (un ou plusieurs cas d'EPC reliés par une chaîne épidémiologique) sont en très nette augmentation depuis les trois dernières années (Figure 3). On compte 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 236 en 2012 et 231 sur les 8 premiers mois de 2013.

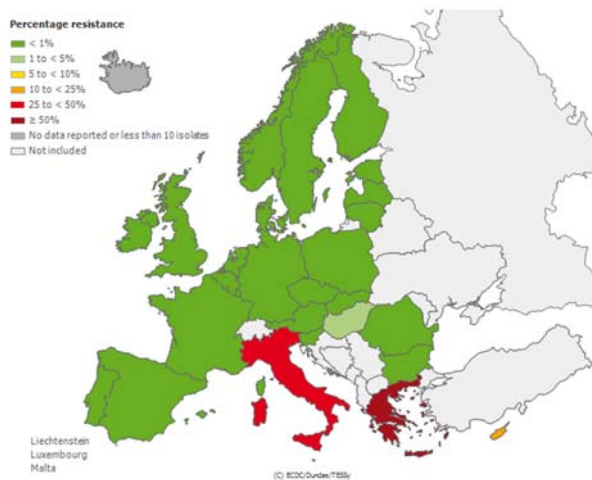
Figure 3. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=627).



Les épisodes surviennent dans leur très grande majorité dans les établissements de santé [11]. Ils restent encore majoritairement liés à un voyage des cas à l'étranger (60% des épisodes), notamment suite à une hospitalisation dans le pays étranger. Les données les plus récentes sont cependant en faveur d'un début de diffusion autochtone des EPC de type OXA-48 en France métropolitaine, notamment en région PACA où une épidémie sévit actuellement dans plusieurs hôpitaux [12].

La situation de la France peut être comparée à celle d'autres pays grâce aux données du réseau EARS-Net [13]. Selon les données de ce réseau, la proportion de souches issues de prélèvements invasifs et résistantes aux carbapénèmes était stable et <1% en 2011 en France pour *K. pneumoniae* (Figure 4) et pour *E. coli*. En comparaison, cette proportion pour *K. pneumoniae* était en forte augmentation et supérieur à 25% dans deux pays : la Grèce (68,2%) et l'Italie (26,7%).

Figure 4. Pourcentage de résistance au carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net, 2011.



Ces données montrent que la circulation des EPC, bien qu'en augmentation, reste encore limitée en France. La situation internationale invite cependant à la plus grande vigilance et nécessite la mise en place de mesures de contrôle et de mesures d'hygiène autour de chaque cas d'EPC [10]

### III - Conclusion

Les entérobactéries, qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antibiotiques (de type EBLSE ou EPC) et qu'elles soient ou non responsables d'infections, sont portées par chaque individu au niveau du tube digestif. Il constitue un réservoir d'une taille très importante susceptible de disséminer autour de chaque patient et de contaminer son environnement.

Leur diffusion est donc très liée au péril fécal mais peut être contrée par des mesures associant les précautions standard (hygiène des mains, tenue de protection, port de gants, gestion du matériel et des surfaces souillées, circuit du linge, des déchets et des prélèvements biologiques ...), la détection précoce des porteurs lors de leur admission à l'hôpital (notamment en cas de rapatriement sanitaire) et le renforcement des mesures d'hygiène autour des patients porteurs (application des précautions contact).

La lutte contre l'émergence et la diffusion des souches d'entérobactéries résistantes aux antibiotiques passe enfin par une meilleure et moindre utilisation des antibiotiques. L'ensemble de ces mesures font l'objet de deux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique [10 ; 14] et de plusieurs axes de travail dans le cadre du Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [15].

## Bibliographie

- [1] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France, Réseau BMR-Raisin, Résultats 2011. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/bmr-raisin>
- [2] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France, Réseau BMR-Raisin, Résultats 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/bmr-raisin> (en cours de publication)
- [3] Réseau EARS-Net France. Synthèse des données. Disponible sous : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese>
- [4] Institut de Veille Sanitaire. La résistance aux antibiotiques, synthèse des données Françaises : Disponible sous : <http://www.invs.sante.fr/ratb>
- [5] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence et des traitements anti-infectieux 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/raisin/enp/>
- [6] Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, Moyat M, Meiller E, Marcon E, Danchin N, Noussair L, Moreau R, Leflon-Guibout V. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli faecal carriage in a Parisian check-up centre. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):562-8.
- [7] Blake A, Rossignol L, Maugat S, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, Blanchon T, Hanslik T, Coignard B. Résistances aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires en France métropolitaine, 2012, Etude Druti. Ricai, Paris, 21 -22 novembre 2013. Communication orale.
- [8] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé : réseau ATB-Raisin, données 2011, Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/atb-raisin>
- [9] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Saint-Denis. Juin 2013. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf)
- [10] Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé), Juillet 2013. [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130710\\_recoprevtransxbhre.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130710_recoprevtransxbhre.pdf)
- [11] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Entérobactéries productrices de carbapénémases, EPC, Bilan de la situation nationale, mise à jour au 16 septembre 2013 : <http://www.invs.sante.fr/epc>
- [12] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Entérobactéries productrices de carbapénémases, EPC, Bilan de la situation en régions PACA-Corse au 4 octobre 2013 : <http://www.invs.sante.fr/epc>
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Données disponibles sous : <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>.
- [14] Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination, Février 2010. [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcsp20100202\\_enterobactBLSE.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf)
- [15] Ministère en charge de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>