

Maladies infectieuses

Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012

Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015

Sommaire

1. Contexte et objectifs	2
2. Matériel et méthodes	3
2.1 Sélection des bactéries résistantes et des infections	3
2.2 Sources de données	4
2.2.1 Données microbiologiques : le réseau EARS-Net	4
2.2.2 Estimation de la couverture du réseau EARS-Net France	4
2.2.3 Estimation du nombre de cas d'infections à BMR pour les infections autres qu'invasives	5
2.2.4 Estimation de la mortalité attribuable des infections à BMR	6
2.3 Analyse	8
3. Principaux résultats	9
3.1 Couverture du réseau EARS-Net France	9
3.2 Estimations de morbidité	9
3.3 Estimations de mortalité	11
4. Discussion	12
5. Conclusion	17
Références	18

Auteurs :

Département des maladies infectieuses, Institut de Veille Sanitaire, St Maurice.

Mélanie Colomb-Cotinat

Jessica Lacoste

Bruno Coignard

Sophie Vaux

Hôpital Henri Mondor, Créteil, APHP.

Christian Brun-Buisson

Hôpital de la Pitié- Salpêtrière, APHP.

Vincent Jarlier

Remerciements :

Nous remercions le groupe de relecture pour la révision critique de la méthodologie ou des paramètres issus de la littérature : Christian Brun-Buisson, Jean Carlet, Vincent Jarlier, Lidia Kardas, Lucie Léon, Jean-Christophe Lucet, Dieter Van Cauteren, Yazdan Yazdanpanah.

Version finale, 18/06/2015.

1. Contexte et objectif

La résistance aux antibiotiques est un phénomène en évolution constante. L'introduction des premiers agents antibactériens sur le marché dès la fin des années 30 a permis une révolution dans le traitement des infections bactériennes. Aujourd'hui, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques constitue une menace pour le contrôle de ces infections, et est ainsi devenue un problème de santé publique mondial. La résistance de la bactérie complique la prise en charge des patients en termes de stratégie de traitement et de durée d'hospitalisation.

Plusieurs études ont cherché à estimer le poids des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques. Un rapport de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), publié en 2009 et basé sur des données de 2007, estimait à environ 386 000 le nombre annuel d'infections causées par des bactéries multi-résistantes en Europe, dont 42 500 bactériémies (11%). Six couples bactéries/antibiotiques étaient pris en compte, parmi les plus fréquemment isolés d'infections invasives. Le nombre de décès attribuables à ces infections était estimé à plus de 25 000 [1].

Par ailleurs, un rapport du CDC américain de 2013 [2] donnait également un aperçu du poids des infections résistantes aux antibiotiques aux Etats-Unis, estimant à environ 2 000 000 le nombre annuel d'infections à bactéries résistantes, et à 23 000 le nombre de décès qui leur seraient directement attribuables. Le panel de bactéries résistantes sélectionnées pour ces estimations était plus large que dans l'étude européenne.

A ce jour, il n'existe pas d'estimations équivalentes pour la France. L'étude mise en place par l'InVS a pour objectif d'estimer pour la première fois en France le poids des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) en termes de morbidité et mortalité. Ces données permettent de mieux quantifier l'importance de ce problème de santé publique au niveau national, afin de guider les autorités de santé dans la mise en œuvre des stratégies de contrôle et de prévention et d'accompagner la communication en vue de mobiliser les professionnels de santé et le grand public.

2. Matériel et méthodes

Il n'existe pas de méthode standardisée pour estimer la morbidité et la mortalité liée à la résistance aux antibiotiques. Notre étude s'est donc inspirée de celle réalisée en 2007 par l'ECDC, en l'adaptant aux spécificités françaises et aux données disponibles les plus récentes.

2.1. Sélection des bactéries résistantes et des infections

Les BMR prises en compte dans notre étude sont celles diagnostiquées à l'hôpital. Elles répondaient aux critères suivants : multirésistance, prévalence significative ou émergence ces dernières années en France, responsables d'infections invasives, et faisant l'objet d'une surveillance.

Huit couples bactérie–antibiotique ont ainsi été retenus :

- *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM),
- *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* résistants aux glycopeptides (ERG),
- *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération (*E.coli*C3GR),
- *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (KpC3GR),
- *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (PyoRC),
- *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes (KpRC),
- *Acinetobacter spp.* résistants à l'imipénème (AciRC),

Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline n'ont pas été retenus pour cette étude car ils ne sont pas considérés comme des BMR selon les critères microbiologiques généralement admis [3].

Les sites infectieux les plus fréquemment impliqués pour ces BMR ont été sélectionnés. Ainsi, les infections prises en compte pouvaient être différentes selon la BMR considérée (tableau 1).

Tableau 1 – Infections à BMR prises en compte pour l'étude Burden BMR, France 2012.

BMR	Infections invasives (bactériémies et méningites)	Infections urinaires	Infections peau/tissu/ISO	Infections respiratoires	Infections osseuses	Infections digestives
SARM	✓	✓	✓	✓	✓	
ERG	✓	✓	✓			✓
<i>E.coli</i> C3GR	✓	✓	✓	✓		
KpC3GR	✓	✓	✓	✓		
KpRC	✓	✓	✓	✓		
PyoRC	✓	✓	✓	✓		
AciRC	✓	✓	✓	✓		

2.2. Sources de données

Le nombre d'infections à BMR en France a été estimé à partir de données microbiologiques issues d'un réseau de surveillance des infections invasives à bactérie résistantes, redressées par l'application de ratios afin d'estimer un nombre total d'infections tout site infectieux confondu et pour la France entière. Ces ratios sont issus d'une revue de la littérature.

Les données de mortalité ont été estimées grâce à des proportions de mortalité attribuables à l'infection issues d'une revue de la littérature.

Le choix des paramètres issus des revues de la littérature a été validé par les auteurs de l'étude après relecture critique associant plusieurs experts extérieurs (cf. remerciements).

2.2.1. Données microbiologiques : le réseau EARS-Net

Le réseau EARS-Net [4] est un réseau de surveillance européen, qui collecte des données de résistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables d'infections invasives. Cette surveillance est coordonnée pour la France par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en collaboration avec l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) qui organise son recueil de données à travers 3 réseaux de laboratoires : Azay-résistance, Ile-de-France et REUSSIR. Les données recueillies concernent les espèces suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium et faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.*

Les données recueillies chaque année par ce réseau sont le nombre annuel total de souches isolées d'hémocultures ou de liquide céphalo-rachidien, et leur phénotype de résistance pour les antibiotiques prédéfinis dans le protocole de surveillance. Seule la première souche d'une espèce bactérienne isolée chez un même patient est retenue sur une période annuelle de surveillance. Le nombre de cas incidents d'infections invasives (bactériémies et méningites) à BMR survenant chaque année dans ces réseaux de surveillance peut ainsi être estimé par le nombre de souches résistantes isolées après ce dédoublement.

2.2.2. Estimation de la couverture du réseau EARS-Net France

Les laboratoires qui transmettent leurs données au réseau EARS-Net sont uniquement des laboratoires de centres hospitaliers (CH) ou centres hospitaliers universitaires (CHU). La couverture du réseau EARS-Net France a été calculée en rapportant le nombre de journées d'hospitalisation (JH) réalisées en 2012 par ces hôpitaux au nombre de JH réalisées par les CH ou CHU de la France entière la même année.

La liste des hôpitaux couverts par les laboratoires a été obtenue auprès du réseau Epibac [5]. Le nombre de JH réalisées a été calculé grâce aux données de l'enquête Statistique Annuelle des Etablissements de santé (SAE) 2012 [6], qui est une enquête administrative obligatoire à visée exhaustive conduite chaque année auprès des établissements de santé en France. L'incidence des patients avec infections à BMR a été exprimée en nombre de cas pour 1000 JH.

2.2.3. Estimation du nombre de cas d'infections à BMR pour les infections autres qu'invasives

Le nombre de cas d'infections autres qu'invasives pour une BMR donnée a été estimé par l'application de ratios. Pour un site infectieux et une BMR donnés, ces ratios correspondent au nombre d'infections de ce site divisé par le nombre de bactériémies. Ils permettent d'estimer le nombre d'infections pour chaque site retenu à partir du nombre de bactériémies.

Pour chaque BMR, un premier ratio a été calculé grâce aux données de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé (ENP 2012) [7]. Ce ratio est donc basé sur des données françaises de l'année 2012.

Une revue ciblée (non exhaustive) de la littérature a permis d'identifier d'autres valeurs de ratios. Il a été choisi de retenir une valeur haute et une valeur basse pour chacun des ratios. Il n'a pas été réalisé de simulations de Monte-Carlo, car les données issues de la revue de littérature non systématique ne permettaient pas de connaître la distribution des valeurs de ces ratios. Les publications françaises et européennes ont par ailleurs été préférentiellement retenues lorsqu'elles étaient disponibles.

Les estimations basées sur l'utilisation du ratio ENP sont donc accompagnées d'un intervalle de plausibilité calculé grâce aux ratios haut et bas de la littérature. Le tableau 2 présente les valeurs des ratios retenus pour estimer le nombre de cas d'infections autres qu'invasives.

Tableau 2- Ratios utilisés pour estimer l'incidence des cas d'infections autres qu'invasives

Sites infectieux concernés	Unité	Ratio données françaises (ENP 2012)	Ratios issus de la littérature	
			Valeur basse	Valeur haute
Nb d'infections urinaires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	0,98 [7]	0,75 [8]	2,30 [9]
Nb d'infections respiratoires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	2,37 [7]	1,25 [8]	2,50 [9]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	4,17 [7]	4,90 [9]	5,25 [8]
Nb d'infections des os et articulations à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	0,79 [7]	**	1,38 [9]
Nb d'infections urinaires à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	4,33 [7]	2,33 [10]	3,44 [11]
Nb d'infections abdominales à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	2,65 [7]	1,89 [11]	**
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	1,46 [7]	4,67 [11]	5,00 [10]
Nb d'infections à urinaires <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	5,50 [7]	2,30 [10]	**
Nb d'infections à respiratoires <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	1,08 [7]	**	2,50 [10]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	1,37 [7]	**	4,90 [10]
Nb d'infections urinaires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	2,90 [7]	1,19 [12]	2,30 [10]
Nb d'infections respiratoires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	2,55 [7]	1,19 [12]	2,50 [10]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	0,82 [7]	0,33 [12]	4,90 [10]
Nb d'infections urinaires à KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	2,71 [7]	3,00 [13]	3,10 [14]
Nb d'infections respiratoires à KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	3,10 [7]	0,42 [14]	1,60 [13]
Nb d'infections à peau, tissus mous et sites opératoires KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	0,44*	0,28 [14]	0,60 [13]
Nb d'infections urinaires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	2,11 [7]	**	11,30 [12]
Nb d'infections respiratoires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	10,99 [7]	**	16,00 [12]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	3,07 [7]	**	4,67 [12]
Nb d'infections à AciRC urinaires / Nb de bactériémies à AciRC	Ratio	0,58*	0,32 [15]	0,83 [14]
Nb d'infections à AciRC respiratoires / Nb de bactériémies à AciRC	Ratio	4,64 [7]	1,21 [15]	3,83 [14]
Nb d'infections à AciRC peau, tissus mous et sites opératoires / Nb de bactériémies à AciRC	Ratio	0,73*	0,29 [15]	1,17 [14]

*Absence de données ENP 2012 pour ces infections en raison de prévalence trop faible de ces BMR en France, la valeur du ratio appliquée est la valeur moyenne des 2 ratios de la littérature

**Absence de données de la littérature pour ces infections, la valeur du ratio ENP a été appliquée

Le nombre total de cas d'infections pour chaque BMR a été obtenu en faisant la somme du nombre des cas d'infections calculés pour chaque site infectieux.

2.2.4. Estimation de la mortalité attribuable des infections à BMR

L'indicateur de mortalité retenu dans cette étude est la mortalité directement attribuable à l'infection à BMR. Le nombre de décès estimé dans cette étude est donc celui attribuable à l'infection à BMR et non à la résistance uniquement. Il ne s'agit pas de surmortalité par rapport à des infections à bactéries sensibles.

Le nombre de décès a été estimé pour chaque BMR et chaque site infectieux en appliquant au nombre de cas précédemment estimé une proportion de décès attribuables à l'infection à BMR, issue d'une revue ciblée de la littérature. Il a été choisi de ne retenir qu'une seule valeur de mortalité attribuable et non une valeur haute et une valeur basse comme pour les ratios de distribution, ceci afin de ne pas multiplier les estimations qui rendraient le message peu compréhensible. La même remarque que précédemment s'applique par ailleurs concernant le choix de ne pas réaliser de simulation de Monte-Carlo.

Les publications retenues étaient celles pour lesquelles la proportion de décès rapportée était directement attribuable à l'infection à BMR. Lorsque ceci était possible, les résultats des études Françaises ou européennes ont été privilégiées.

Lorsqu'aucune valeur de proportion de mortalité attribuable pour un site infectieux n'était retrouvée dans la littérature, cette proportion était estimée à partir de la mortalité attribuable des bactériémies à la BMR étudiée en appliquant un facteur de correction issu d'une publication américaine [16].

Les proportions de mortalité attribuables pour chaque BMR retenues pour l'étude Burden BMR sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Proportions de mortalité attribuable des infections à BMR retenues pour l'étude Burden BMR

Sites infectieux concernés	Proportion de décès attribuables (%)	Référence
Bactériémies à SARM	9,8	[17]
Infections urinaires à SARM	0,2	[16]
Infections respiratoires à SARM	7,0	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à SARM	1,4	[16]
Infections des os et articulations à SARM	9,8	*
Bactériémies à ERG	25,0	[18]
Infections urinaires à ERG	9,0	[18]
Infections abdominales à ERG	3,0	[18]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à ERG	6,0	[18]
Bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	18,0	[19]
Infections urinaires à <i>E.coli</i> C3GR	0,0	[20]
Infections respiratoires à <i>E.coli</i> C3GR	12,9	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à <i>E.coli</i> C3GR	2,6	[16]
Bactériémies à KpC3GR	18,0	[19]
Infections urinaires à KpC3GR	0,4	[16]
Infections respiratoires à KpC3GR	12,9	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à KpC3GR	2,6	[16]
Bactériémies à KpRC	37,0	[21]
Infections urinaires à KpRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à KpRC	26,4	[16]
Infections peau, tissus mous et sites opératoires à KpRC	5,4	[16]
Bactériémies à PyoRC	33,0	[22]
Infections urinaires à PyoRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à PyoRC	23,6	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à PyoRC	4,8	[16]
Bactériémies à AciRC	36,5	[23]
Infections urinaires à AciRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à AciRC	26,1	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à AciRC	5,3	[16]

* en l'absence de données retrouvées, la proportion appliquée est la même que celle estimée pour les bactériémies

2.3. Analyse

La figure 1 résume la méthodologie utilisée pour estimer la morbidité et la mortalité des infections à bactéries multi-résistantes en France.

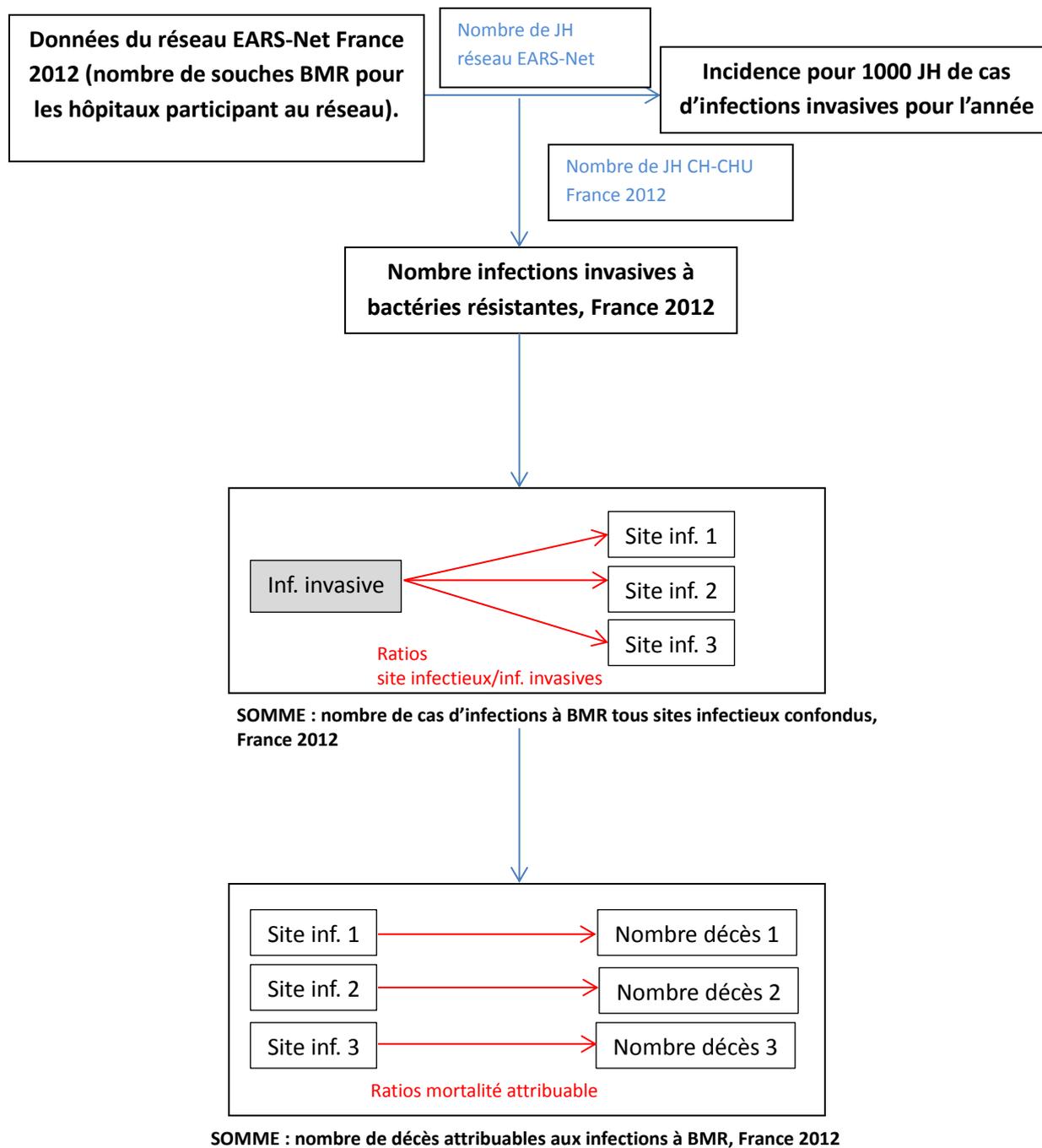


Figure 1 – Méthodologie de l'estimation du poids des infections à BMR en France en 2012

3. Principaux résultats

3.1. Couverture du réseau EARS-Net France :

En 2012, la couverture du réseau EARS-Net France a été estimée à 18% des journées d'hospitalisation des CH et CHU en France.

3.2. Estimations de morbidité :

Le nombre annuel de cas d'infections à BMR tous sites infectieux confondus a été estimé à environ 158 000 cas en France en 2012 pour une incidence de 1,83 pour 1000 JH. Les données issues de la littérature permettent d'estimer un intervalle de plausibilité pour ce nombre annuel de cas entre 127 000 et 245 000 (incidence de 1,48 à 2,85 pour 1000 JH).

Le détail du nombre de cas par BMR est présenté dans le tableau 4. La majorité des cas d'infections à BMR sont des infections à SARM (33% ; intervalle de plausibilité : 28 à 38 %), à *E. coli* résistant aux C3G (32% ; 26 à 32%), à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (23% ; 23 à 29%) et à *K. pneumoniae* résistant aux C3G (10% ; 6 à 10%). Les autres BMR considérées représentent moins de 1% des cas d'infections.

Les infections à bactéries Gram négatif représentent la majorité des infections (67% ; 62 à 71%).

Tableau 4 – Nombre annuel d'infections à BMR en France en 2012, estimée d'après des ratios de distribution issus de trois sources de données différentes.

BMR	Nb de cas d'infections (proportion%)		
	Ratios ENP	Ratios littérature	
		Valeur basse	Valeur haute
Gram +			
SARM	51 844 (32,9%)	48 426 (38,0%)	69 284 (28,3%)
ERG	367 (0,2%)	384 (0,3%)	469 (0,2%)
<i>Sous-total Gram +</i>	<i>52 211 (33,1%)</i>	<i>48 810 (38,3%)</i>	<i>69 753 (28,5%)</i>
Gram -			
<i>E.coli</i> C3GR	50 916 (32,3%)	32 719 (25,7%)	79 085 (32,3%)
KpC3GR	16 314 (10,4%)	8 333 (6,5%)	24 035 (9,8%)
KpRCarb	683 (0,4%)	443 (0,4%)	594 (0,3%)
PyoRC	36 757 (23,3%)	36 757 (28,9%)	70 583 (28,8%)
AciRC	771 (0,5%)	313 (0,2%)	758 (0,3%)
<i>Sous-total Gram -</i>	<i>105 441 (66,9%)</i>	<i>78 565 (61,7%)</i>	<i>175 055 (71,5%)</i>
TOTAL	157 652 (100%)	127 375 (100%)	244 808 (100%)

Le tableau 5 détaille le nombre et l'incidence des cas d'infections invasives ainsi que des autres sites infectieux. Le nombre d'infections invasives à BMR est estimé à environ 16 000 en 2012, soit 10% (6 à 13%) du total des infections à BMR. L'incidence des infections invasives à BMR est estimée à 0,185 pour 1 000 JH.

Les cas d'infections invasives à SARM ou *E. coli* résistant aux C3G représentent plus de 70% des infections invasives.

Concernant les infections à SARM, les infections de la peau et tissus mous et les infections du site opératoire sont les plus fréquentes : 56% (42 à 45%) des infections à SARM, avec une incidence de 0,318 (0,270 à 0,340) pour 1 000 JH.

Concernant les infections à *E. coli* résistant aux C3G, les infections urinaires représentent la plus grande part : 40% (40 à 61%) des infections à *E. coli* C3GR, avec incidence de 0,152 (0,364) pour 1000 JH.

Les infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont majoritairement des infections respiratoires : 64% (48 à 64%) des infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, avec une incidence de 0,274 (0,274 à 0,398) pour 1 000 JH.

Tableau 5 - Nombre annuel et incidence des cas d'infections invasives à BMR et autres sites infectieux en France en 2012.

BMR	Site infectieux	Nombre de cas total			Incidence pour 1000 JH		
		Ratio ENP	Ratios littérature		Ratio ENP	Ratios littérature	
			Valeur basse	Valeur haute		Valeur basse	Valeur haute
SARM	Inf. invasives	5 574 (10,8%)	5 574 (11,5%)	5 574 (8,0%)	0,065	0,065	0,065
	Autres	46 270 (89,2%)	42 852 (88,5%)	63 710 (92,0%)	0,538	0,498	0,741
	Total	51 844(100%)	48 426 (100%)	69 284 (100%)	0,603	0,563	0,806
ERG	Inf. invasives	39 (10,6%)	39 (10,1%)	39 (8,3%)	0,000	<0,001	<0,001
	Autres	328 (89,4%)	345 (89,9%)	430 (91,7%)	0,004	0,004	0,005
	Total	367 (100%)	384 (100%)	469 (100%)	0,004	0,004	0,005
<i>E.coli</i> C3GR	Inf. invasives	5 690 (11,2%)	5 690 (17,4%)	5 690 (7,2%)	0,066	0,066	0,066
	Autres	45 226 (88,8%)	27 028 (82,6%)	73 395 (92,8%)	0,526	0,314	0,854
	Total	50 916 (100%)	32 719 (100%)	79 085 (100%)	0,592	0,381	0,920
<i>KpC3G</i> R	Inf. invasives	2 246 (13,8%)	2 246 (27,0%)	2 246 (9,3%)	0,026	0,026	0,026
	Autres	14 068 (86,2%)	6 087 (73,0%)	21 789 (90,7%)	0,164	0,071	0,253
	Total	16 314 (100%)	8 333 (100%)	24 035 (100%)	0,190	0,097	0,280
<i>KpRC</i>	Inf. invasives	94 (13,8%)	94 (21,3%)	94 (15,9%)	0,001	0,001	0,001
	Autres	589 (86,2%)	349 (78,7%)	500 (84,1%)	0,007	0,004	0,006
	Total	683 (100%)	443 (100%)	594 (100%)	0,008	0,005	0,007
<i>PyoRC</i>	Inf. invasives	2 141 (5,8%)	2 141 (5,8%)	2 141 (3,0%)	0,025	0,025	0,025
	Autres	34 616 (94,2%)	34 616 (94,2%)	68 442 (97,0%)	0,403	0,403	0,796
	Total	36 757 (100%)	36 757 (100%)	70 583 (100%)	0,428	0,428	0,821
<i>AciRC</i>	Inf. invasives	111 (14,4%)	111 (35,5%)	111 (14,6%)	0,001	0,001	0,001
	Autres	660 (85,6%)	202 (64,5%)	647 (85,4%)	0,008	0,003	0,008
	Total	771 (100%)	313 (100%)	758 (100%)	0,009	0,004	0,009
Total inf. invasives		15 895 (10,1%)	15 895 (12,5%)	15 895 (6,5%)	0,185	0,185	0,185
TOTAL		157 652 (100%)	127 375 (100%)	244 808 (100%)	1,834	1,481	2,847

3.3. Estimations de mortalité :

Le nombre de décès attribuables aux infections à BMR pour cette même période est estimé à 12 411 (11 422 à 17 470), dont environ 2 800 dus à des infections invasives.

Le tableau 6 détaille les estimations du nombre de décès attribuables pour chaque BMR, tous sites infectieux confondus.

La majorité des décès sont attribuables aux infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (53% ; 54 à 58%). Les infections à *E. coli* résistant aux C3G sont responsables de 16% (18 à 20%) des décès, celles à SARM de 18% (15 à 16%) des décès.

Les infections à bactéries Gram négatif sont responsables de 82 (83 à 84%) des décès estimés.

Tableau 6 – Nombre de décès attribuables aux infections à BMR en France en 2012.

BMR	Ratios ENP	Nombre décès attribuables	
		Valeur basse	Valeur haute
Gram +			
SARM	2 236 (18,0%)	1 855 (16,2%)	2 711 (15,5%)
ERG	31 (0,3%)	31 (0,3%)	36 (0,2%)
<i>Sous-total Gram +</i>	<i>2 268 (18,3%)</i>	<i>1 886 (16,5%)</i>	<i>2 747 (15,7%)</i>
Gram -			
<i>E.coli</i> C3GR	2 020 (16,3%)	2 020 (17,7%)	3 584 (20,5%)
KpC3GR	1 217 (9,8%)	779 (6,8%)	1 436 (8,2%)
KpRCarb	116 (0,9%)	49 (0,4%)	80 (0,5%)
PyoRC	6 610 (53,3%)	6 610 (57,9%)	9 464 (54,2%)
AciRC	180 (1,4%)	78 (0,7%)	159 (0,9%)
<i>Sous-total Gram -</i>	<i>10 143 (81,7%)</i>	<i>9 536 (83,5%)</i>	<i>14 723 (84,3%)</i>
TOTAL	12 411 (100%)	11 422 (100%)	17 470 (100%)

Parmi les décès attribués aux infections à BMR, 22% (16 à 24 %) étaient dus à des infections invasives. Cette proportion était de 11% (7 à 11%) pour les infections à PyoRC, de 24% (20 à 29%) pour les infections à SARM, et de 51% (29 à 51%) pour les infections à *E.coli*C3GR.

4. Discussion

L'étude Burden BMR permet pour la première fois d'estimer le poids des infections à BMR en France. On estime ainsi à environ 158 000 (127 000 à 245 000) le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en France, dont près de 16 000 infections invasives (bactériémies, méningites) qui figurent parmi les plus graves. Les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G sont responsables de 103 000 infections (90 000 à 172 000), soit 65% (70 à 75%) du total des infections recensées. Enfin, le nombre annuel de décès directement attribués à ces infections est estimé à 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 700 lié à des infections invasives ; les infections à SARM, *E. coli* résistant aux C3G et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont responsables de 88% (90 à 92%) de ces décès. La majorité des infections prises en compte dans cette étude sont associées aux soins, au moins 20 à 30% d'entre elles étant considérées comme évitables [24;25].

Cette incidence de près de 160 000 nouveaux cas par an représente un poids en santé publique très important, à mettre en perspective d'autres pathologies. Elle est ainsi nettement supérieure à celles d'autres maladies infectieuses faisant aussi l'objet de programmes ou plan nationaux, comme par exemple les infections à VIH (environ 7 000 nouveaux cas d'infections par le VIH-1 par an) [26] ou la tuberculose (environ 6 600 cas incidents en France en 2013) [27]. Il convient cependant de rester prudent dans ces comparaisons, d'autres indicateurs plus précis (années potentielles de vie perdues, par exemple) étant plus pertinents car tenant compte des caractéristiques des populations touchées et de la durée de l'infection.

Les estimations produites dans cette étude sont cohérentes avec celles issues d'autres sources de données françaises. Ainsi, le nombre d'infections invasives à SARM, estimé à environ 5 500 pour l'année 2012, est similaire à celui rapporté par le réseau BMR-Raisin [28] ; celui-ci estimait en 2013 entre 4 000 et 5 000 le nombre annuel de bactériémies à SARM en France. Il en est de même pour le nombre d'infections invasives à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistantes aux C3G, estimé ici à environ 8 000. D'après les estimations du réseau EARS-Net en 2012, 98,2% des souches responsables de ces infections produisaient une β -lactamase à spectre étendu (BLSE), ce qui permet d'estimer à 7 800 le nombre de cas d'infections invasives à *E. coli* ou *K. pneumoniae* BLSE. Le réseau BMR-Raisin estimait en 2013 le nombre de bactériémies à entérobactéries BLSE entre 4 000 et 9 000, dont une majorité dues à *E. coli* ou *K. pneumoniae*.

Les estimations du nombre d'infections non invasives sont basées sur une sélection des sites infectieux les plus fréquents et sur des ratios de distribution issus de plusieurs sources de données : enquête ENP 2012 [7] et revue de la littérature. Le ratio issu de l'étude ENP, produit à partir de données françaises récentes, est particulièrement adapté à l'étude Burden BMR. Il concerne cependant exclusivement des infections nosocomiales alors que les données EARS-Net auxquelles il a été appliqué incluent aussi des infections non nosocomiales. Les ratios haut et bas issus de la littérature permettent de s'affranchir de cette limite, et les estimations calculées grâce au ratio ENP sont pour la plupart comprises dans l'intervalle de plausibilité des estimations basées sur les ratios de la littérature.

Le redressement appliqué aux données du réseau EARS-Net n'a par ailleurs tenu compte que de l'activité des établissements de type CH ou CHU, et non de l'ensemble des établissements de santé en France. Ce choix méthodologique, retenu du fait que les laboratoires participant au réseau EARS-Net sont situés dans des CH et CHU, peut avoir conduit à sous-estimer les estimations d'incidence, les infections des patients hospitalisés dans les autres types d'établissements n'étant pas prises en compte. Un redressement prenant en compte l'ensemble des établissements en France aurait cependant largement surestimé ce poids puisqu'il reposait sur l'hypothèse que le poids de la RATB est comparable dans tous les ES. Cette hypothèse

a été rejetée sur la base des données du réseau BMR-Raisin [29], qui montrent que la densité d'incidence des SARM ou des entérobactéries BLSE est plus élevée dans les CH et CHU que dans les autres types d'établissement.

Les résultats de cette étude française peuvent être mis en perspective de ceux précédemment publiés concernant le poids de la résistance aux antibiotiques, notamment par l'ECDC en Europe et par les CDC aux Etats-Unis. Ils ne sont cependant pas directement comparables car leurs méthodologies diffèrent sur de nombreux points.

Ainsi, l'étude européenne [1] estimait à plus de 386 000 le nombre annuel de cas d'infections à BMR en Europe. Ce rapport estimait par ailleurs le nombre total de décès en excès du aux infections à BMR en Europe à plus de 25 000. Cependant, les données du réseau EARS-Net utilisées pour cette estimation européenne sont aujourd'hui anciennes (2007) alors que l'étude Burden BMR a utilisé les dernières données disponibles lorsque les analyses ont débuté (2012). Toute tentative de comparaison devrait donc prendre compte les évolutions intervenues entre 2007 et 2012 dans l'épidémiologie des BMR, qui sont majeures pour les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G, comme illustré par les données EARS-Net [30].

D'autres éléments méthodologiques interdisent aussi de telles comparaisons directes. Ainsi, le panel des BMR et les sites infectieux considérés dans les deux études ne sont pas strictement identiques. Trois bactéries sélectionnées pour notre étude n'étaient pas prises en compte dans l'étude de l'ECDC : *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter spp.* résistant aux carbapénèmes, et *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides. Pour les infections à SARM, les infections osseuses n'étaient pas intégrées dans les estimations de l'étude ECDC. Les estimations issues de l'étude Burden BMR portent donc sur des données plus complètes que l'étude européenne. Par ailleurs, une autre différence majeure entre les deux études est liée au redressement des données du réseau EARS-Net pour estimer un nombre de cas sur l'ensemble du territoire. Pour l'étude européenne, le redressement a été effectué à partir de la proportion de population couverte par le réseau. Cette donnée n'était pas disponible pour la France et l'ECDC a estimé l'incidence des infections invasives à bactéries résistantes en France à partir de l'incidence médiane des bactériémies dues à une espèce donnée observée dans l'ensemble des pays de l'UE/EEA, et du pourcentage de résistance de l'espèce issu des données EARS-Net (ECDC, données non publiées). Cette méthodologie est très différente de celle utilisée dans notre étude, qui génère des estimations pour la France plus correctes car basées sur les données de surveillance nationales (EARS-Net France), redressées à partir du nombre de journées d'hospitalisations réalisées. En outre, dans l'étude européenne l'incidence des bactériémies de chaque pays a été corrigée de façon à ne retenir que les bactériémies nosocomiales ; le facteur de correction était issu des études de prévalence nationales alors publiées. Les estimations de l'ECDC concernent donc uniquement des infections nosocomiales, à savoir 65,6% des bactériémies à SARM, 83,7% des bactériémies à ERG, 58,9% des bactériémies à *E.coli*/C3GR, 73,0% des bactériémies à *Kp*C3GR, et 82,1% des bactériémies à *Pyo*RC (ECDC, données non publiées). L'étude Burden BMR avait pour objectif d'estimer l'ensemble des infections à BMR, nosocomiales ou non, et son périmètre est donc plus large puisque non limité aux infections nosocomiales. Enfin, concernant l'estimation du nombre de décès produite par l'ECDC, elles ne peuvent là non plus être comparées aux résultats de l'étude Burden BMR car les proportions de mortalité attribuables sélectionnées diffèrent pour certaines BMR.

Concernant le rapport des CDC [2], celui-ci estimait en 2013, sur la base de données de surveillance recueillies entre 2009 et 2011, à plus de 2 millions le nombre annuel d'infections à bactérie résistante aux antibiotiques survenant chaque année aux Etats-Unis. Les mêmes réserves s'appliquent en termes de comparaison avec l'étude française car les couples bactéries-antibiotiques pris en compte étaient plus nombreux que pour l'étude française ; étaient notamment également incluses d'autres infections comme les

infections à *Salmonella*, *Shigella*, ou les cas de tuberculose résistante. Pour le calcul du nombre de décès, la méthodologie utilisée par les CDC est également différente et limite encore fortement les comparaisons. Une même proportion de mortalité attribuable de 6,5% a été retenue pour les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases, *Acinetobacter* multirésistant, EBLSE, ERG ou *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant. Ce chiffre, issu d'une étude publiée en 2009 [31], est une estimation de la mortalité globale attribuable aux infections nosocomiales à bactéries résistantes. L'approche utilisée pour l'étude Burden BMR nous a paru plus adaptée compte tenu de la grande variabilité des proportions de mortalité attribuable selon les BMR et sites infectieux considérés.

Au final, les différences importantes relevées entre l'étude Burden BMR, l'étude ECDC et l'étude CDC soulignent aujourd'hui la nécessité de définir un protocole standardisé permettant d'évaluer à l'avenir au niveau international le poids de la résistance aux antibiotiques. Les résultats d'études basées sur un tel protocole, à promouvoir par exemple via l'ECDC ou l'OMS dans le cadre du plan global de lutte contre la résistance aux anti-infectieux récemment adopté par l'Assemblée Mondiale de la Santé [32-34], pourront seuls autoriser des comparaisons valides entre pays.

Résultats ultimes de nos calculs, les estimations de mortalité fournies ici sont celles qui sont le plus influencées par le choix des paramètres, en particulier les proportions de mortalité attribuables et notamment celles concernant les bactériémies. Il est donc important de détailler ici le rationnel qui a conduit à leur sélection afin de bien en comprendre la portée et les limites.

Pour les bactériémies à SARM, la proportion de mortalité attribuable de 9,8% retenue est issue d'une publication se basant sur une méta-analyse de 31 articles publiés entre 1980 et 2000 [17]. C'est également le chiffre qui a été retenu pour le rapport ECDC [1]. Une étude anglaise effectuée auprès de 382 patients avec une bactériémie nosocomiale à SARM rapportait une proportion de mortalité attribuable proche (11,5% [35]). D'autres publications rapportent néanmoins un chiffre supérieur. Une étude [36] réalisée à partir des données 2007 du réseau EARS-Net et de données d'études cliniques préalables retrouvait une proportion de 19,9% de décès en excès pour des bactériémies à SARM, mais il s'agissait de mortalité toute cause et non de mortalité attribuable à l'infection à SARM. La méthodologie utilisée était très différente de celle de l'étude Burden BMR car elle s'appuyait sur une équation associant prévalence et odds ratios. Une étude belge [37] a rapporté une proportion de 23,4%, mais il s'agissait uniquement de patients de réanimation. Une étude monocentrique américaine réalisée sur 193 patients [38] rapportait 26% de mortalité attribuable aux bactériémies à SARM. Enfin, une étude espagnole [39] retrouvait une proportion de mortalité à 22% mais elle concernait majoritairement des bactériémies acquises à l'hôpital pour les patients de réanimation. Notre choix a donc été de conserver le chiffre de 9,8% puisque résultant d'une méta-analyse. Pour comparaison, un rapport de l'OMS publié en 2014 [40] rapportait une mortalité attribuable aux infections à SARM tout site infectieux confondu de 26,3%. Ce chiffre était issu d'une méta-analyse de 46 études, avec un niveau de qualité de la méta-analyse estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *E. coli* C3GR, la proportion de mortalité attribuable de 18% retenue est issue d'une publication israélienne [19] rapportant le nombre de décès chez 205 patients avec une bactériémie à entérobactéries résistantes aux C3G, quelle que soit l'espèce. Il s'agit dans cette étude de mortalité attribuable à l'infection à BMR, les décès pris en compte sont ceux pour lesquels aucune autre cause n'a pu être identifiée. C'est également le chiffre que nous avons retenu pour la mortalité attribuable des bactériémies à *K. pneumoniae* C3G R. Une étude hollandaise réalisée à partir des données 2007 du réseau EARS-Net rapportait un chiffre proche du notre (17,8% [36]), alors que celui utilisé pour le rapport ECDC était plus élevé (30%) et issu d'une étude cas/témoins réalisée dans un hôpital israélien (99 cas, 99 témoins) chez des patients avec une bactériémie à entérobactérie BLSE [41]. Une étude cas/témoin taiwanaise (30 cas/30 témoins) rapportait un chiffre intermédiaire de 23,3% de mortalité attribuable aux bactériémies à *E. coli* mais

les infections prises en compte sont uniquement des infections à *E. coli* CMY-2 [42]. Enfin, l'étude française BacterCom (C. Brun-Buisson, données non publiées) a retrouvé une proportion de mortalité toute cause de 8,5% mais les bactériémies prises en compte étaient uniquement des bactériémies communautaires ce qui pourrait expliquer cette proportion plus faible. Pour comparaison, le rapport de l'OMS de 2014 [40] rapportait une mortalité attribuable aux infections à *E. coli* C3G R tout site infectieux confondu de 23,6%. Ce chiffre était issu d'une méta-analyse de 5 études, avec un niveau de qualité estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *K. pneumoniae* C3GR, la proportion de mortalité attribuable de 18% retenue est issue de la même publication utilisée pour *E.coli* C3GR [19] et concerne les bactériémies à entérobactéries résistantes aux C3G, quelle que soit l'espèce. D'autres publications rapportent une proportion proche. Une publication espagnole [43] rapporte ainsi une proportion de mortalité attribuable de 16% issue d'un suivi prospectif d'une cohorte de 49 patients avec une bactériémie nosocomiale à *K. pneumoniae* BLSE. Une étude hongroise [44] s'appuyant sur les données du système national de surveillance des infections nosocomiales rapporte également une proportion de mortalité attribuable de 18% chez des patients avec une bactériémie nosocomiale à *K. pneumoniae* BLSE. Pour comparaison, le rapport de l'OMS de 2014 [40] rapporte une mortalité attribuable aux infections à *K. pneumoniae* C3G R tout site infectieux confondu de 20,0%. Ce chiffre est issu d'une méta-analyse de 4 études, avec un niveau de qualité estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, la proportion de mortalité attribuable de 33% retenue pour l'étude Burden BMR est issue d'une publication espagnole [22], étude rétrospective chez 33 patients avec une bactériémie à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. La référence utilisée dans le rapport ECDC [45] rapporte une proportion plus basse (17,7%), mais concernant des infections à *P. aeruginosa* résistant à au moins un antibiotique parmi pipéracilline, ceftazidime, ciprofloxacine ou imipénème et non pas uniquement à l'imipénème. Par ailleurs, l'évènement pris en compte est la surmortalité par rapport aux patients avec une infection à *P. aeruginosa* sensible, ce qui explique la proportion plus basse que celle retenue dans notre étude. Une publication espagnole de 2002 [46] rapporte un chiffre de 23,6% pour la mortalité attribuable des bactériémies à *P. aeruginosa* quelle que soit la sensibilité aux antibiotiques chez 123 patients, mais cette proportion plus faible peut s'expliquer par le fait que les décès pour lesquels une autre cause était présente en plus de la bactériémie n'étaient pas pris en compte, même si celle-ci avait contribué au décès du patient. Enfin, une publication coréenne [47] retrouve un chiffre plus élevé (35,9 %) de mortalité attribuable à des bactériémies à *P. aeruginosa* quelle que soit la sensibilité aux antibiotiques, mais parmi les 39 patients suivis, une majorité présentait des tumeurs ou des pathologies hématologiques malignes.

L'étude Burden BMR s'est intéressée à la mortalité attribuable aux infections à BMR. La même estimation pourrait être réalisée pour la mortalité attribuable aux infections à bactérie sensible, afin de les comparer et d'estimer la surmortalité liée à la résistance. Cette surmortalité a déjà été rapportée dans plusieurs publications. Ainsi une étude réalisée sur deux cohortes appariées de patients [48] a mis en évidence que la mortalité à 30 jours associée aux bactériémies à *E.coli* C3GR était 2,5 fois supérieure (intervalle de confiance : 0,9-6,8) à celle associée aux bactériémies à souches sensibles. De même, il a été montré un risque augmenté de mortalité à 30 jours attribuable aux bactériémies à SARM par rapport aux bactériémies à SASM, avec un OR ajusté de 1,8 (intervalle de confiance : 1,04-3,2) [49]. Une méta-analyse de 16 études [50] a également mis en évidence une augmentation significative de mortalité associée aux bactériémies à entérobactéries productrices de BLSE de presque 2 fois supérieure par rapport aux bactériémies à entérobactérie sensible (RR poolé : 1,85 ; intervalle de confiance 1,39-2,47).

Les résultats de ces deux études n'ont pas été utilisés ici pour estimer la mortalité attribuable à la seule

résistance et l'étude Burden BMR a privilégié comme indicateur la mortalité attribuable aux infections à BMR. En effet, plusieurs études suggèrent que les infections à BMR ne remplacent pas les infections à bactéries sensibles mais s'ajoutent à celles-ci, augmentant ainsi le poids total des infections à un germe donné. Cet effet Boyce, du nom de l'auteur de la première étude, a d'abord été décrit pour les SARM [51], et plus récemment pour les *E. coli* C3GR [52], deux bactéries représentant à elles seules deux tiers des cas et plus d'un tiers des décès estimés par l'étude Burden BMR. Une part importante de ces décès, voire la majorité si l'effet Boyce s'applique aussi aux autres BMR, est donc à considérer comme en excès par rapport à ceux consécutif à des infections à bactéries sensibles.

Faute de temps dans le cadre du calendrier imparti pour nos travaux, l'étude Burden BMR n'inclut pas une estimation des coûts financiers liés à la résistance aux antibiotiques. Ces travaux restent à conduire car l'incidence et la mortalité des infections à BMR ne sont pas les seuls indicateurs disponibles en la matière. Ainsi, une revue de la littérature récente réalisée par deux économistes de la santé anglais et consacrée au coût financier des infections à BMR [53] a estimé entre 5 et 55 000 dollars le coût de chaque infection à BMR aux Etats-Unis, ce coût variant selon les études en fonction de l'infection et du type de résistance. Par ailleurs, ce même article soulignait que tous les travaux publiés sous-estiment le véritable coût de l'antibiorésistance. Au-delà des coûts directs liés à la prise en charge hospitalière et extrahospitalière des patients, doivent aussi être pris en compte des coûts indirects, sociétaux, liés à la perte de productivité (arrêt maladie, décès). Ces coûts directs et indirects étaient estimés par l'ECDC à plus d'1,5 milliards euros par an en Europe dans son rapport de 2009 [1]. La revue de littérature précédemment citée [44] soulignait aussi le fait que les économistes de la santé avaient été à ce jour « *incapables de démontrer que la résistance aux antibiotiques coûte suffisamment pour être une priorité de santé publique* ». En effet, le vrai coût de la résistance aux antibiotiques doit aussi s'analyser dans la perspective d'une monde, et d'une médecine moderne, sans antibiotiques, qui impacterait alors fortement le succès de certaines procédures complexes aujourd'hui très fréquentes (chirurgie et prévention du risque d'infection post-opératoire, transplantations d'organes, traitement des cancers, etc.). Le coût lié à l'impossibilité éventuelle de recourir dans le futur à ces procédures complexes reste à évaluer.

5. Conclusion

Les résultats de l'étude Burden BMR confirment que la multirésistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur en France. Ils permettront de communiquer à l'aide d'indicateurs simples (nombre annuel d'infections et de décès) pouvant parler au plus grand nombre, ce qui constitue un enjeu important pour mobiliser tous les acteurs concernés par sa prévention (grand public, patients, professionnels de santé, industrie pharmaceutique, médias, décideurs, ...).

Ces résultats sont d'autant plus importants qu'ils sous-estiment le poids réel de la résistance aux antibiotiques dans notre pays. En effet, si l'étude porte sur un panel de BMR et de sites infectieux parmi les plus fréquents, elle n'inclue pas toutes les bactéries résistantes aux antibiotiques ni toutes les infections. Par ailleurs, elle n'a pris en compte que les infections à BMR diagnostiquées à l'hôpital, excluant celles diagnostiquées en médecine de ville sans recours à l'hôpital. Enfin, les données du réseau EARS-Net n'ont été extrapolées qu'aux CH et CHU et non à l'ensemble des établissements de santé.

Le poids de la résistance aux antibiotiques en termes de morbidité et de mortalité attribuable aux infections à BMR est particulièrement conséquent pour les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G. La surveillance de la résistance chez ces bactéries reste donc prioritaire. Le nombre d'infections à bactéries hautement résistantes émergentes reste quant à lui limité, reflet probable des mesures mises en place pour en prévenir la transmission croisée [54].

Des études complémentaires pourraient être proposées à l'avenir en France, sur la base des méthodes développées pour l'étude Burden BMR, afin d'évaluer quel serait le poids de la résistance aux antibiotiques en France selon plusieurs scénarios concernant l'évolution de l'incidence des BMR mesurée via le réseau EARS-Net. 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 économiques (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 à évaluer.

Les estimations produites par l'étude Burden BMR justifient de renforcer la mobilisation autour de cette problématique de façon durable. C'est à ce titre qu'elles sont versées aux travaux de la Task Force Antibiotiques mises en place par la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Ces éléments pourront alimenter les travaux des autres groupes de travail de cette Task Force, notamment ceux consacrés au bon usage des antibiotiques et à la communication, tant auprès des professionnels de santé que du grand public.

Références

- [1] ECDC/EMA. Technical report - The bacterial challenge : time to react . 2009. Disponible à partir de l'URL : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
- [2] CDC. Antibiotic resistance threats in the United State, 2013. 2013. Disponible à partir de l'URL : <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
- [3] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
- [4] ECDC. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net); http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. 2015.
- [5] InVS. Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Methodes-de-la-surveillance>. 2015.
- [6] DRESS. Données administratives et statistiques sur les établissements de santé; <http://www.drees.sante.gouv.fr/la-sae,1962.html>. 2015.
- [7] Thiolet JM, Vaux S, Lamy M, Gauthier A, Barret AS, Leon L, *et al.* Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012; <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>. 2013.
- [8] Gavalda L, Masuet C, Beltran J, Garcia M, Garcia D, Sirvent JM, *et al.* Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(11):1264-6.
- [9] Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, *et al.* Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):641-8.
- [10] Kanerva M, Ollgren J, Hakanen AJ, Lyytikainen O. Estimating the burden of healthcare-associated infections caused by selected multidrug-resistant bacteria Finland, 2010. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):33.
- [11] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2223-8.
- [12] The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(2):106-8.
- [13] Jain R, Walk ST, Aronoff DM, Young VB, Newton DW, Chenoweth CE, *et al.* Emergence of Carbapenemase-producing *Klebsiella Pneumoniae* of Sequence type 258 in Michigan, USA. *Infect Dis Rep* 2013;5(1):e5.

- [14] Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1807-18.
- [15] Livermore DM, Hill RL, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, *et al.* Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(1):19-24.
- [16] Martone WJ, Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Haley RW. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Benett JV and Brachman PS (dir.). *Hospitals Infections*. 4th éd. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1998. p. 461-76.
- [17] Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
- [18] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2223-8.
- [19] Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, *et al.* National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):5099-104.
- [20] Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua MM, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006;68(6):1169-74.
- [21] Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, *et al.* Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(12):1250-6.
- [22] Suarez C, Pena C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, *et al.* Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e73-e78.
- [23] Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):293-8.
- [24] Bonnal C, Mourvillier B, Bronchard R, de PD, Armand-Lefevre L, L'heritau F, *et al.* Prospective assessment of hospital-acquired bloodstream infections: how many may be preventable? *Qual Saf Health Care* 2010;19(5):e30.
- [25] Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, *et al.* The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121(2):182-205.
- [26] Institut de veille sanitaire. Incidence de l'infection par le VIH; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Incidence-de-l-infection-par-le-VIH>. 2015.
- [27] Ait Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *BEH* 2015;n°9-10 Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_3.html
- [28] Arnaud I, Jarlier V, groupe de travail BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-Raisin, résultats 2013. en cours de publication. 2015.

- [29] Arnaud I, Jarlier V, groupe de travail BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-Raisin, résultats 2013. en cours de publication. 2015.
- [30] ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe - annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Ears-Net). 2014. Disponible à partir de l'URL : http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205
- [31] Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, *et al.* Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1175-84.
- [32] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_ACONF1Rev1-en.pdf
- [33] WHO. Draft global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf
- [34] WHO. Draft global action plan on antimicrobial resistance, corrigendum. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20Corr1-en.pdf
- [35] Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1453-60.
- [36] de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8(10):e1001104.
- [37] Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2229-35.
- [38] Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):273-9.
- [39] Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, *et al.* Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):368-73.
- [40] World Health Organization. Antimicrobial resistance : global report on surveillance. 2014. Disponible à partir de l'URL : <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>
- [41] Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1257-62.
- [42] Yan JJ, Ko WC, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Epidemiological investigation of bloodstream infections by extended spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in a Taiwanese teaching hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):3329-32.
- [43] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, *et al.* An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47(1):53-9.
- [44] Szilagyi E, Fuzi M, Borocz K, Kurcz A, Toth A, Nagy K. Risk factors and outcomes for bloodstream infections with extended-spectrum beta -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ; Findings of the nosocomial surveillance system in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2009;56(3):251-62.

- [45] Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999;159(10):1127-32.
- [46] Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol* 2002;51(7):615-9.
- [47] Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al.* Clinical features and outcome of patients with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(5):415-8.
- [48] de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, *et al.* Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):398-407.
- [49] de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, *et al.* Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(4):1598-605.
- [50] Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):913-20.
- [51] Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983;148(4):763.
- [52] de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(9):860-8.
- [53] Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 2013;346:f1493.
- [54] Haut conseil de la santé publique. Recommandations pour la prévention des la transmission croisée des "Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes" (BHRé). 2013. Disponible à partir de l'URL : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>

Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012

Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation de santé publique majeure et l'objectif de cette étude était d'estimer le poids en santé publique des infections à bactéries multirésistantes (BMR) en France.

Les BMR retenues étaient *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérocoques résistants à la vancomycine, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. L'incidence des infections invasives dues à ces BMR (données EARS-Net, 2012) a été redressée et extrapolée aux autres sites infectieux, et la mortalité attribuable à ces infections estimée en utilisant des ratios issus de la littérature.

En France en 2012, 158 000 (127 000 à 245 000) infections à BMR sont survenues, dont près de 16 000 infections invasives. Les SARM et entérobactéries résistantes aux C3G étaient responsables de 103 000 (90 000 à 172 000) infections, soit 65 % (70 à 75 %) du total. Le nombre de décès attribués à ces infections était de 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 700 liés à des infections invasives.

Cette étude fournit pour la première fois une estimation du poids des infections à BMR en France. Les infections à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G en représentent la plus grande part. L'étude sous-estime le poids réel de la résistance aux antibiotiques et confirme le besoin de renforcer la mobilisation autour de cette problématique de façon durable.

Mots clés : résistance aux antibiotiques, fardeau, France, 2012

Burden of multidrug-resistant bacteria infections, France, 2012

Study report, June 2015

Antibiotic resistance is a public health priority. Our objective was to estimate the burden (morbidity, mortality) of MDRB infections in France.

MDRB considered were methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant Enterococci, third-generation cephalosporin-resistant (3GC-R) Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa (CRPa). French data on the number of MDRB isolated from invasive infections (EARS-Net 2012) were corrected for coverage and extrapolated to other infectious sites; attributable mortality was estimated using literature ratios.

We estimated that 158 000 (127 000 to 245 000) MDRB infections occurred in 2012 in France, including 16 000 invasive infections. MRSA and 3GC-R Enterobacteriaceae were responsible for 103 000 (90 000 to 172 000) infections, 65% (70 to 75%) of the total. The annual number of deaths directly attributed was 12 500 (11 500-17 500), and 2 700 were related to invasive infections.

These are the first estimates of the burden of MDRB infections in France; MRSA and 3GC-R Enterobacteriaceae infections represent the largest burden. This study underestimates the burden of antibiotic resistance and confirms the need of mobilization on this subject.

Citation suggérée :

Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN: 1956-6956

ISBN-NET: 979-10-289-0176-9

Réalisé par Service communication – InVS

Dépôt légal : septembre 2015