



## Échec des antibiotiques de dernière ligne: comment faire face à cette menace imminente pour les patients et les systèmes de soins de santé

### Résumé

L'émergence et la propagation de bactéries hautement résistantes, en particulier celles qui sont résistantes aux antibiotiques «de dernière ligne», tels que les carbapénèmes et la colistine, constituent un grave problème de santé publique ainsi qu'une menace pour la sécurité des patients et les économies européenne et mondiale. Lorsque les antibiotiques de dernière ligne ne sont plus efficaces, cela signifie qu'il ne reste plus aucun antibiotique pour traiter le patient, ce qui rend ces infections potentiellement mortelles chez les enfants et les adultes. La résistance aux antibiotiques de dernière ligne compromet également l'efficacité d'interventions médicales vitales, telles que le traitement du cancer et la transplantation d'organes. Il est donc impératif de limiter dès maintenant la propagation de ces bactéries hautement résistantes, car les perspectives de mise au point de nouveaux antibiotiques sont réduites et le resteront probablement encore pour les années à venir.

Les patients infectés par des bactéries résistantes aux antibiotiques présentent un risque plus élevé de complications et un risque jusqu'à trois fois plus élevé de décès d'origine infectieuse [1]. Selon les estimations, la charge mondiale de la mortalité pourrait atteindre 10 millions de décès par an d'ici 2050 si l'on ne prend aucune mesure<sup>1</sup> [2]. Cette situation pose de sérieux problèmes pour le fonctionnement des systèmes de soins de santé et elle implique des coûts économiques élevés pour la société.

La présente notice d'information a pour but d'attirer l'attention des responsables politiques sur des exemples de mesures pouvant être prises aux niveaux national et local pour arrêter la propagation de ces bactéries hautement résistantes. Des études de cas illustrant la mise en œuvre efficace de ces mesures et l'obtention de résultats positifs, seront également mises en évidence.

<sup>1</sup> La morbidité et la mortalité liées à l'impact de cette résistance ont été estimées sur la base de projections pour tous les agents antimicrobiens et pas uniquement pour les antibiotiques.

### Le problème

L'émergence et la propagation mondiale rapide de bactéries hautement résistantes, en particulier celles qui sont résistantes aux antibiotiques de dernière ligne, constituent une menace significative pour les patients, les systèmes de soins de santé et l'économie. Des antibiotiques tels que les carbapénèmes et la colistine sont considérés comme étant «de dernière ligne» car ce sont les seuls antibiotiques encore efficaces lorsqu'on traite des infections dues à des bactéries qui sont résistantes à tous les autres antibiotiques.

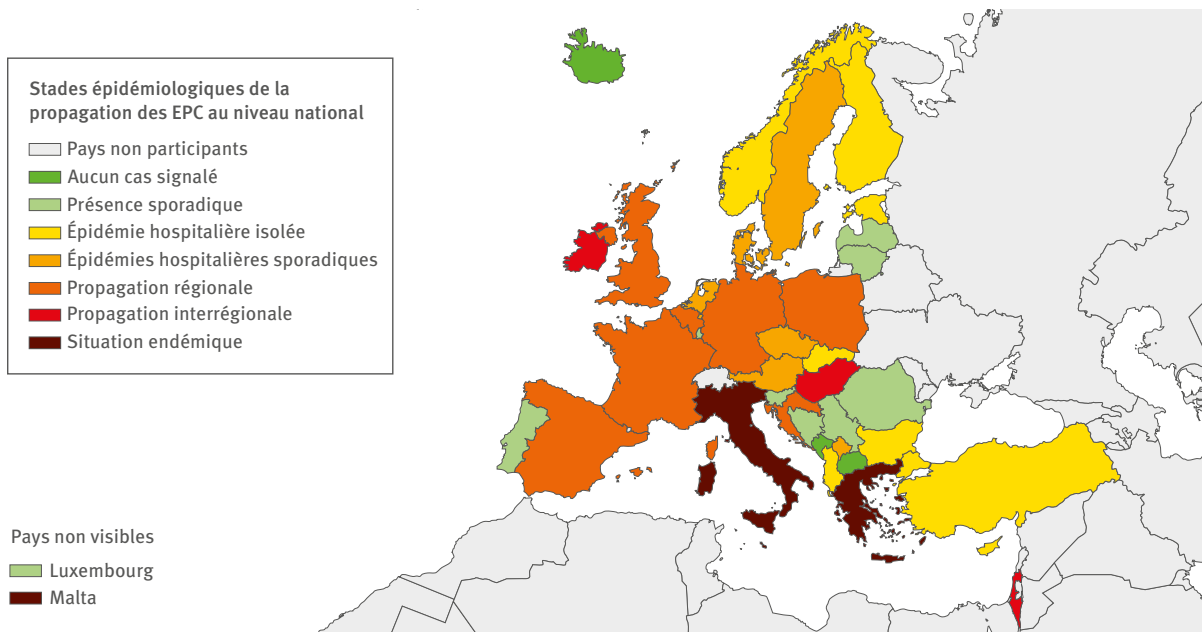
La propagation de ces bactéries hautement résistantes se situe à des stades très différents dans les pays européens (figures 1 et 2), et des foyers de bactéries résistantes aux carbapénèmes ont été signalés dans plusieurs États membres de l'UE [3,4]. La colistine est l'antibiotique de choix lorsque les carbapénèmes ne sont plus efficaces et la consommation humaine de colistine a presque doublé en Europe entre 2010 et 2014, en particulier dans les pays mentionnant des niveaux élevés de résistance aux carbapénèmes [6]. À l'heure actuelle, la résistance à la colistine se propage également.

Seule la prise globale de mesures au niveau mondial peut permettre d'obtenir une solution à long terme, notamment l'amélioration de la prévention et du contrôle des infections dans les hôpitaux et les autres milieux de soins de santé, ainsi qu'une utilisation plus prudente des antibiotiques.

### Les conséquences de l'inaction

Les infections causées par des bactéries hautement résistantes sont associées à une mauvaise évolution des patients, à une morbidité et une mortalité plus élevées ainsi qu'à une augmentation des coûts et de la durée du séjour en hôpital. Ces bactéries constituent donc une menace pour la sécurité des patients [5]. Des taux de mortalité élevés, allant de

**Figure 1. Présence d'entérobactéries productrices de carbapénémase<sup>2</sup> dans 38 pays européens, à l'aide d'une échelle épidémiologique indiquant le niveau de propagation nationale, 2013**



26 % à 44 % [6,7], sont directement associés à une infection provoquée par ces bactéries hautement résistantes. Au cours d'une étude menée en Israël, les patients infectés par ces bactéries présentaient un risque quatre fois plus élevé de décéder de l'infection que les patients infectés par des bactéries non résistantes [8].

En Europe et en Amérique du Nord, les hôpitaux dépensent en moyenne un supplément de 10 000 à 40 000 EUR pour traiter chaque patient infecté par ces bactéries résistantes. L'impact lié à la perte de rendement économique imputable à l'efficacité réduite au travail, à la maladie prolongée et au décès est susceptible de doubler ce chiffre [1].

Au niveau mondial, on estime qu'environ 700 000 décès sont imputables chaque année<sup>3</sup> à des infections résistantes, comprenant non seulement des souches d'infections bactériennes courantes mais aussi le VIH, la tuberculose et la malaria [9]. Si les tendances actuelles en matière d'infection et de résistance ne sont pas inversées, on estime que la charge mondiale de la mortalité pourrait atteindre 10 millions de décès par an d'ici 2050 [2]. Cela aurait également un impact sur l'économie européenne et pourrait entraîner une réduction de 1 % à 4,5 % du PIB européen d'ici 2050 [10].

## Que peut-on faire?

Une stratégie à niveaux multiples est importante pour limiter l'entrée et la propagation dans les hôpitaux de ces bactéries hautement résistantes. Cette stratégie est décrite dans la recommandation du Conseil de l'Union européenne (UE) relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci [5]. Voici des exemples de mesures pour prévenir la propagation des bactéries hautement résistantes:

1. La création d'un groupe de travail national pluridisciplinaire, constitué d'experts dans le domaine et bénéficiant d'un soutien politique, est essentielle. Ce groupe de travail élaborera des recommandations, collectera des données et interviendra si nécessaire au niveau national et hospitalier.
2. Veiller à ce que les hôpitaux disposent d'un nombre suffisant de praticiens correctement formés à la lutte contre les

<sup>2</sup> Les entérobactéries productrices de carbapénémase sont des bactéries hautement résistantes qui sont résistantes aux carbapénèmes suite à la production d'une enzyme – la carbapénémase.

<sup>3</sup> La morbidité et la mortalité liées à l'impact de la résistance ont été estimées sur la base des projections pour tous les agents antimicrobiens et pas uniquement pour les antibiotiques.

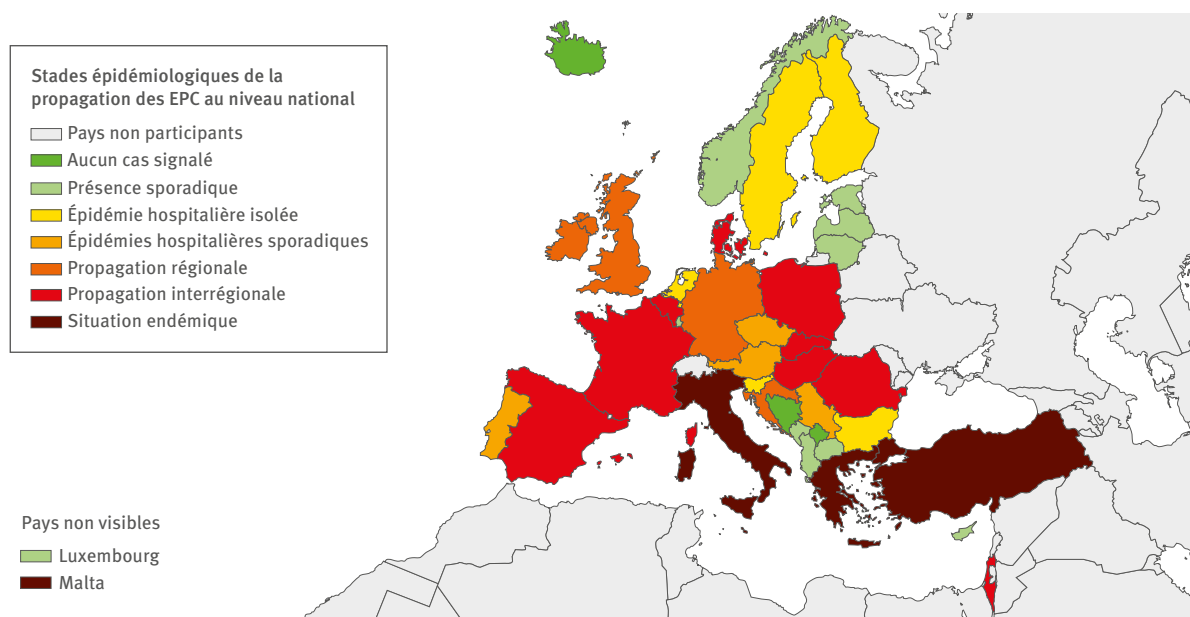
infections, par rapport au nombre de lits d'hôpital. La norme était un rapport de 1 praticien responsable de la lutte contre les infections pour 250 lits [11]; des données plus récentes pourraient argumenter en faveur d'un rapport de 1 praticien pour 100 lits [12,13]. En Europe, il existe une large variation du rapport du nombre de praticiens responsables de la lutte contre les infections par lits d'hôpital [14].

3. Un dépistage actif des patients «à risque» au moment de leur admission dans un hôpital constitue une méthode efficace pour détecter si des patients sont porteurs de bactéries hautement résistantes. Ce dépistage est d'une importance cruciale pour la prévention de la propagation dans les hôpitaux [15], car lorsqu'on découvre un patient porteur de bactéries hautement résistantes, il est possible de prendre immédiatement des mesures préventives contre l'infection [16,17]. Cela ne peut se faire que si le laboratoire de microbiologie signale rapidement des résultats positifs. Cette mesure est particulièrement pertinente pour les États membres de l'UE en raison d'une plus grande mobilité des patients entre les pays pour recevoir des soins de santé [18].

«Un dépistage actif doit être réalisé chez tous les patients à risque d'être porteurs de ces bactéries hautement résistantes. Le contrôle de la résistance aux antibiotiques doit se concentrer sur le contrôle des infections et la gestion de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux et dans les établissements de soins de longue durée», Andreas Voss (MD,PhD) professeur de contrôle des infections, Centre médical universitaire de Radboud, Nimègue, Pays-Bas.

4. L'isolement des patients porteurs de bactéries hautement résistantes, idéalement en chambre individuelle ou bien dans des zones séparées telles que des «unités de cohorte», constitue une mesure importante pour limiter la propagation de ces bactéries [14,16]. En 2012, le pourcentage médian de lits d'hôpitaux en chambres individuelles n'était que de 9,9 % en moyenne pour l'Europe et était inférieur à 5 % dans huit pays de l'UE/EEE [6].

**Figure 2. Présence d'entérobactéries productrices de carbapénémase dans 38 pays européens, à l'aide d'une échelle épidémiologique indiquant le niveau de propagation nationale, 2015**



5. Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'hygiène des mains est «la mesure la plus importante» pour prévenir la transmission des bactéries dans les hôpitaux [19,20]. Le coût lié à la promotion de l'hygiène des mains est inférieur à 1 % du coût lié à la prise en charge des patients atteints d'infections liées aux soins [19]. Au sein des hôpitaux européens, il existe une importante variation dans la consommation de produits de friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains [14]. Le respect d'une bonne hygiène des mains doit faire l'objet d'un suivi constant et d'une promotion par la sensibilisation et la vérification.

La recommandation du Conseil de l'UE sur l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine [21] a souligné que le contrôle de la résistance aux antibiotiques ne peut être réalisé qu'en combinant des mesures de prévention et de contrôle des infections ainsi qu'en respectant le principe d'une utilisation prudente des antibiotiques. Le concept «One Health» [«Une seule santé»] est important pour assurer une coopération étroite entre médecine humaine et vétérinaire afin de réduire le recours aux antibiotiques de dernière ligne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires [22] [23].

Ressources utiles de l'ECDC:

Rapid risk assessment: Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes [4]

Rapid risk assessment: Résistance plasmidique à la colistine chez les entérobactéries [23]

Examen systématique de l'efficacité des mesures de contrôle des infections pour prévenir la transmission des EPC au cours du transfert transfrontalier des patients. Stockholm: ECDC, 2014.

## Études de cas

### 1. Dépistage actif pour contrôler une importante épidémie hospitalière aux Pays-Bas

Dans un hôpital des Pays-Bas, une importante épidémie à bactéries hautement résistantes qui était mal contrôlée depuis deux ans, a déclenché une stratégie de confinement de l'épidémie hospitalière, qui impliquait:

- la définition des catégories de patients à risque d'être porteurs de bactéries hautement résistantes;
- le dépistage actif des patients à risque;
- l'isolement préemptif des patients à risque au moment de l'admission;
- une assistance rapide dans le cadre de l'épidémie, de la part de l'Institut national de la santé et de l'environnement et du département de microbiologie médicale de l'hôpital.

Dans cet hôpital, la mise en place d'un dépistage actif des patients à risque pour les bactéries hautement résistantes a été le principal élément responsable de la réussite du contrôle de cette épidémie. En outre, d'autres établissements de soins de santé de la région ont été informés et incités à pratiquer un dépistage des bactéries hautement résistantes lorsque des patients avaient été admis à l'hôpital touché pendant la période d'épidémie.

### 2. Mesures prises pour contrôler une épidémie locale dans un service hospitalier en Grèce [25]

Dans un service d'un hôpital grec, une intervention de contrôle des infections à plusieurs niveaux a été mise en œuvre sur une période de trois ans afin de lutter contre la propagation des bactéries hautement résistantes. Ce programme comprenait:

- le dépistage actif de tous les patients pour ces bactéries hautement résistantes au moment de leur admission dans le service;
- le dépistage hebdomadaire de tous les patients qui étaient négatifs au moment de leur admission;
- l'isolement de tous les patients porteurs dans des chambres individuelles ou dans des unités de cohorte;

- un personnel infirmier spécialisé;
- l'application de précautions de contact;
- la surveillance du respect de l'hygiène des mains.

Cette intervention a entraîné une diminution significative des infections causées par des bactéries hautement résistantes. Dix-huit mois après la mise en œuvre de l'intervention, la prévalence des patients porteurs de ces bactéries avait diminué de 12,3 % à 0 %. Le succès de cette intervention au niveau local montre qu'il est possible d'obtenir des résultats, même dans un pays présentant des niveaux de résistance globalement élevés.

### 3. Une stratégie de contrôle d'une épidémie nationale en Israël [26]

En Israël, le ministère de la santé a lancé une intervention nationale à plusieurs niveaux pour limiter la propagation de bactéries hautement résistantes dans les hôpitaux du pays.

Cette intervention nationale comprenait trois éléments principaux:

- déclaration obligatoire de tous les patients porteurs de bactéries hautement résistantes aux autorités de la santé publique;
- isolement obligatoire des porteurs hospitalisés, en chambre individuelle ou dans une unité de cohorte;
- création d'un groupe de travail professionnel pluridisciplinaire relevant directement du ministère de la santé. Ce groupe de travail avait le pouvoir légal de collecter des données directement auprès des hôpitaux et d'intervenir pour contrôler les épidémies. Dans ce cadre, tous les laboratoires de microbiologie étaient tenus de respecter les directives relatives aux normes uniformes de détection et de déclaration des patients porteurs.

Dans les hôpitaux de soins aigus en Israël, l'incidence mensuelle des infections dues à des bactéries hautement résistantes a diminué de 55,5 à 11,7 cas pour 100 000 patients-jours sur une année. En outre, le respect de l'application de cette intervention a empêché l'apparition de nouveaux cas.

Un engagement au plus haut niveau politique ainsi que le dévouement et la coopération des responsables politiques et des professionnels de la santé ont fait de cette intervention un succès.

## Sources

Cet article est basé sur les rapports, les articles et la littérature suivants:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151, 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.

7. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. 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 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: [http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO\\_literature-review.pdf](http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf)
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf)
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

Les notices d'orientation de l'ECDC sont des documents succincts qui mettent l'accent sur un problème de santé publique particulier et proposent des idées scientifiquement fondées sur ce qui peut être fait pour que ce problème soit porté à l'attention des responsables politiques et des personnes pouvant influencer sur les politiques au niveau européen, national et régional. Les fichiers InDesign sont publiés avec le PDF, de sorte que le document peut être adapté pour une utilisation au niveau national, par exemple en traduisant le texte dans d'autres langues. Citation suggérée: Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Échec des antibiotiques de dernière ligne: comment faire face à cette menace imminente pour les patients et les systèmes de soins de santé. Stockholm: ECDC; 2016. Numéro de catalogue: TQ-06-16-176-FR-N ISBN: 978-92-9498-001-4 DOI: 10.2900/720399 Couverture: Éric Bridiers, mission des États-Unis à Genève. Creative Commons (CC BY 2.0) © Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, 2016. Reproduction autorisée, moyennant mention de la source.