

Le fardeau de l'antibiorésistance



Emmanuel PIEDNOIR
Professeur associé
Infectiologue, Hygiéniste

28/11/2024

Qu'est ce que l'antibiorésistance ?



« La résistance aux antimicrobiens survient lorsque les bactéries évoluent au cours du temps et ne répondent plus aux médicaments, rendant plus complexe le traitement des infections et augmentant le risque de propagation, de forme grave de la maladie et de décès.

En conséquence, les médicaments perdent leur efficacité et les infections persistent dans l'organisme, augmentant le risque de transmission à d'autres personnes.»

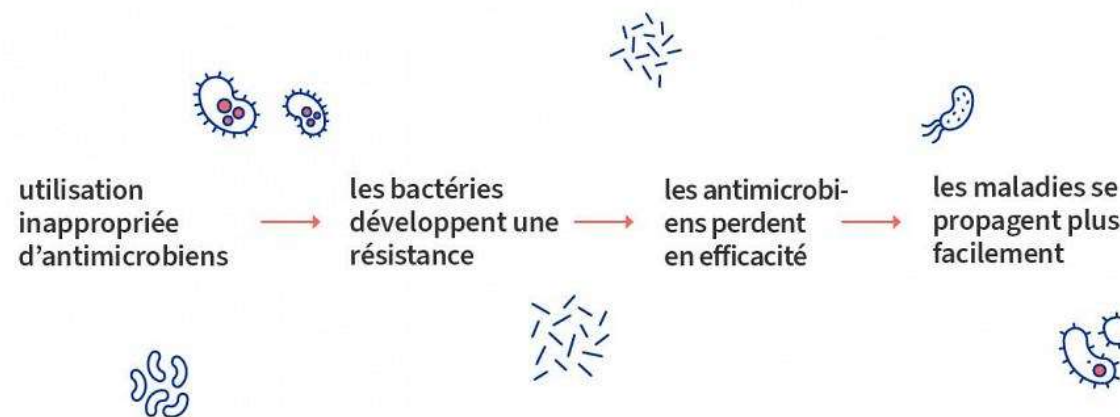


Qu'est ce que l'antibiorésistance ?



« L'antibiorésistance est le phénomène qui consiste, pour une bactérie, à devenir résistante aux antibiotiques.

Les bactéries exposées aux antibiotiques évoluent et développent des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à leur action.»




**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE L'ACCÈS
AUX SOINS**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

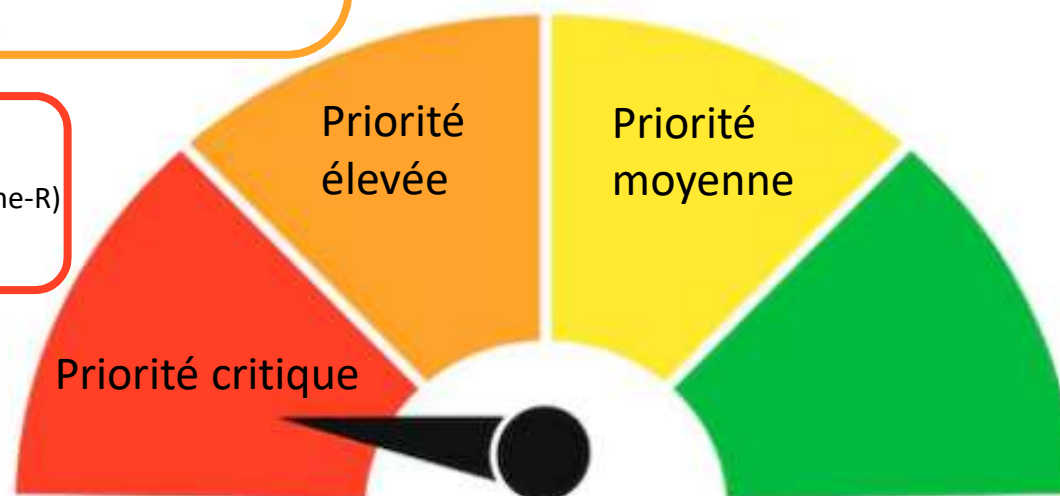


La liste des bactéries préoccupantes

S.typhi (FQ-R)
Shigella spp. (FQ-R)
E.faecium (vanco-R)
P.aeruginosa (pénème-R)
S.aureus (Méthi-R)
etc....

Streptocoques A (macrolides-R)
S.pneumoniae (macrolides-R)
H.influenzae (Ampi-R),
Streptocoques B (péni-R).

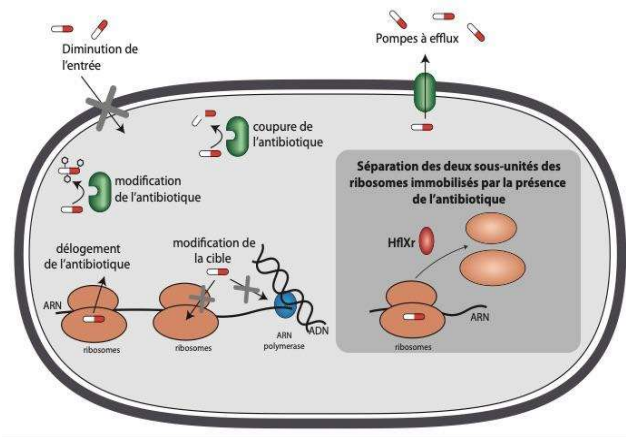
A.baumannii (Pénèmes-R)
Enterobacterales (C3G/pénème-R)
M.tuberculosis (Rifampicine-R)



Les causes de l'antibiorésistance



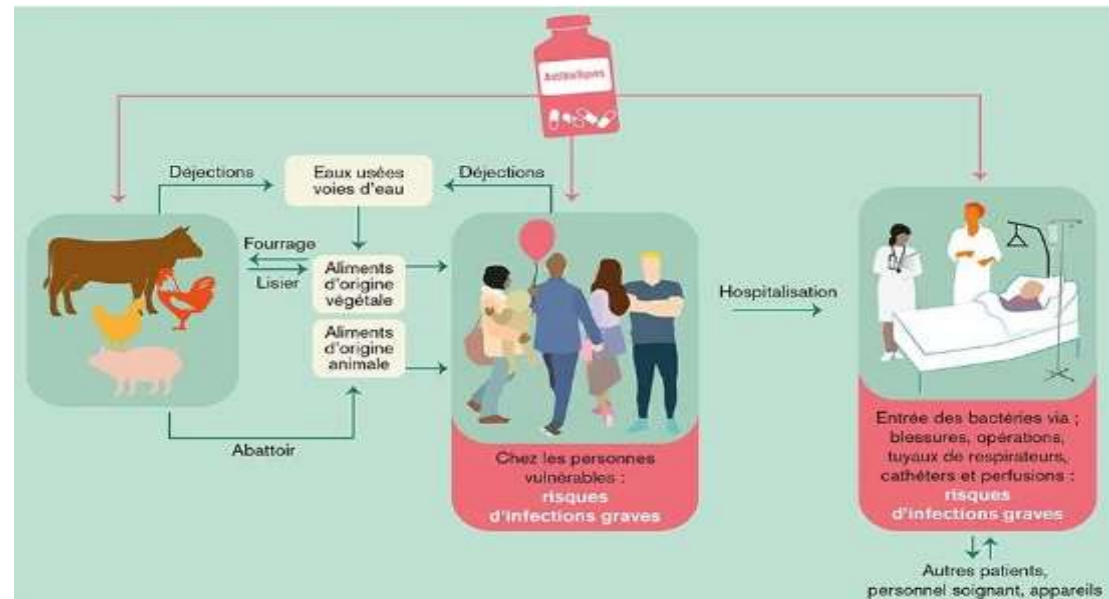
Mécanisme cellulaires



Source : Institut Pasteur, 2024

« Epidémie de plasmide »

Transmission croisée



D'après © Inserm/F. Koulikoff

Les causes de l'antibiorésistance



Péril fécal

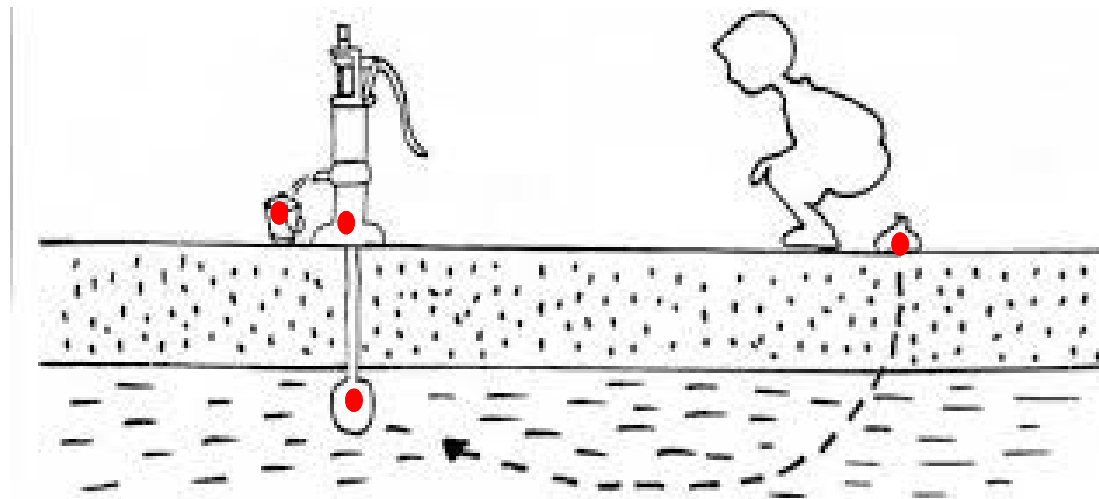
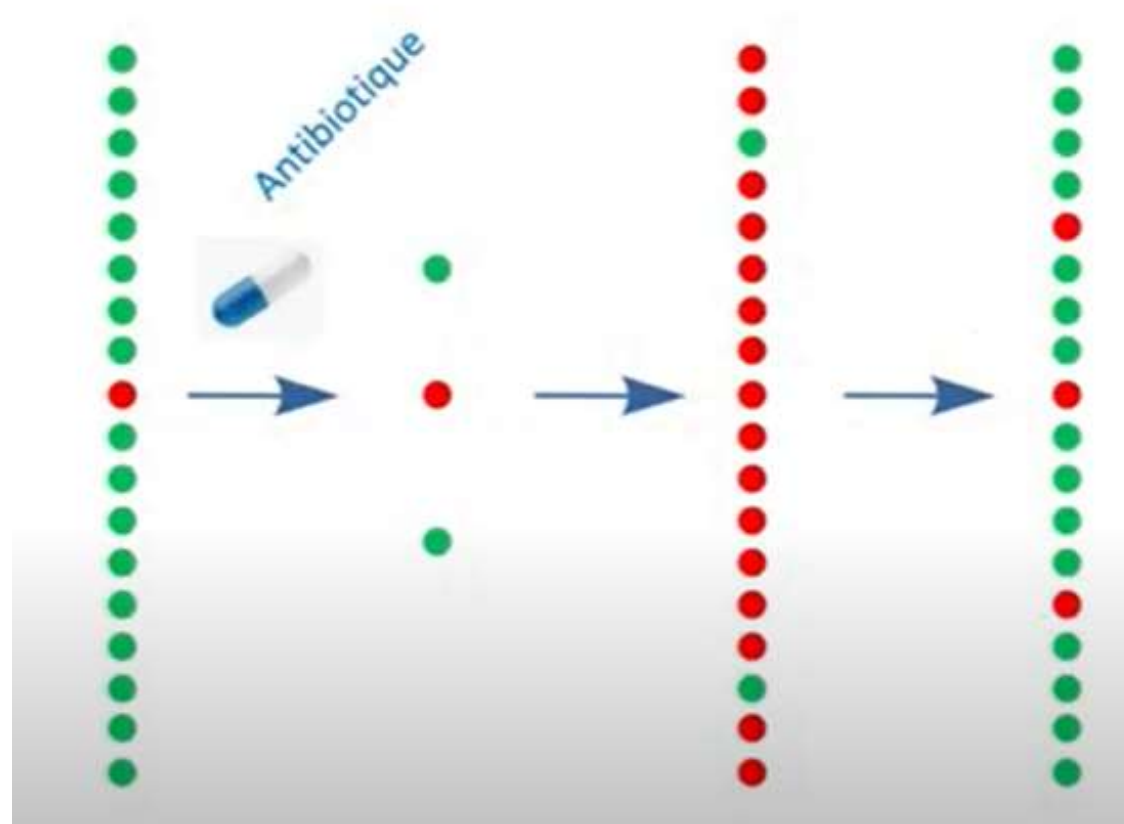


Figure n° 2. Dessin de contamination de l'eau par le sol

Les causes de l'antibiorésistance



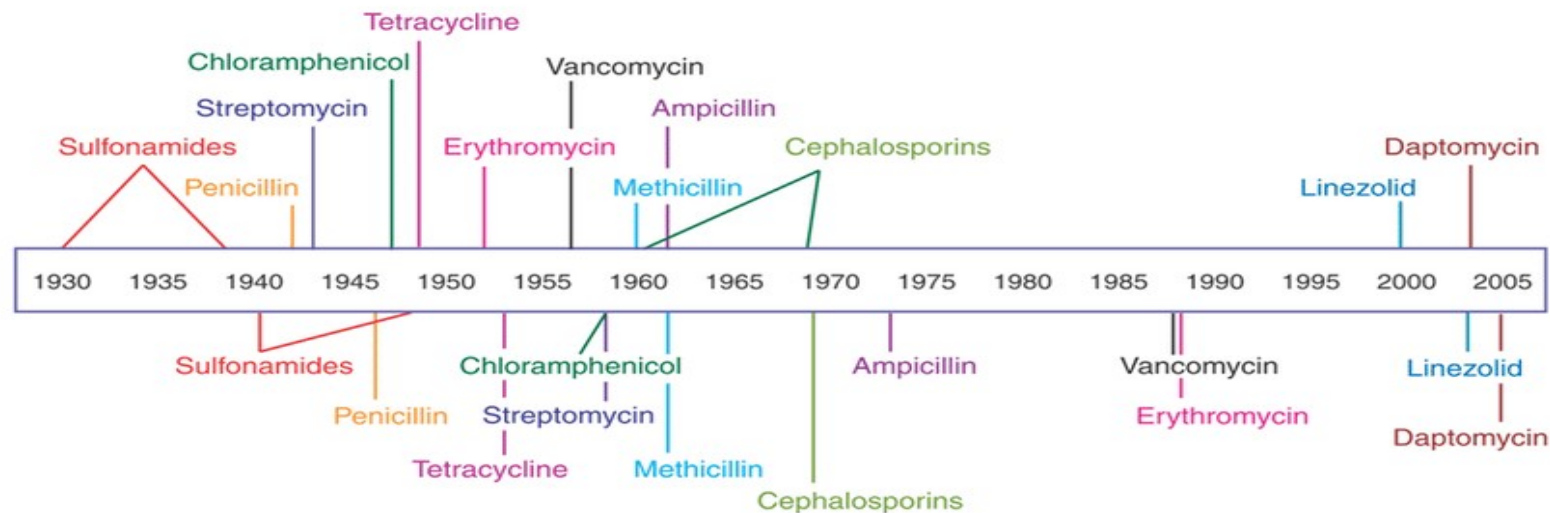
Bactéries du tube digestif



Et le lien avec la(sur)consommation d'antibiotique ?



Dates de mises sur le marché des antibiotiques



Dates d'observation des premières résistances

Argument chronologique évident....

Clatworthy, A.,erson, E. & Hung, D. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. Nat Chem Biol 3, 541–548 (2007). <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.24>

Regard croisé avec d'autres déterminant



Findings In the univariate analysis, GDP per capita, education, infrastructure, public health-care spending, and antibiotic consumption were all inversely correlated with the two antimicrobial resistance indices, whereas higher temperatures, poorer governance, and the ratio of private to public health expenditure were positively correlated. In the multivariable regression analysis (confined to the 73 countries for which antibiotic consumption data were available) considering the effect of changes in indices on *E coli* resistance (R^2 0.54) and aggregate resistance (R^2 0.75), better infrastructure ($p=0.014$ and $p=0.0052$) and better governance ($p=0.025$ and $p<0.0001$) were associated with lower antimicrobial resistance indices. Antibiotic consumption was not significantly associated with either antimicrobial resistance index in the multivariable analysis ($p=0.64$ and $p=0.070$).

Interpretation Reduction of antibiotic consumption will not be sufficient to control antimicrobial resistance because contagion—the spread of resistant strains and resistance genes—seems to be the dominant contributing factor. Improving sanitation, increasing access to clean water, and ensuring good governance, as well as increasing public health-care expenditure and better regulating the private health sector are all necessary to reduce global antimicrobial resistance.

THE LANCET

Collignon *et al.* Lancet 2018

En clair, **moins est élevé le PIB d'un pays**, son niveau d'éducation, ses dépenses de santé plus la résistance aux ATB est grande.



Et encore : **plus le climat est chaud**, plus la gouvernance est pauvre, plus le ratio dépense en santé privée/publique est élevée plus la ATBRce l'est !



Et finalement, la consommation n'est pas corrélée à l'ATBRce.

Et donc : **accès l'eau potable**, améliorer les conditions d'hygiène, avoir une bonne gouvernance et des dépenses de santé publique adaptées + PCI => fort impact



Regard croisé avec d'autres déterminant



Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: an ecological study with nationwide panel data

THE LANCET *Regional Health*

Weibin Li et al. Lancet Reg Health. 2023

Findings A 1 °C increase in average ambient temperature was associated with 1.14-fold increase (95%-CI [1.07–1.23]) in CRKP prevalence and 1.06-fold increase (95%-CI [1.03–1.08]) in CRPA prevalence. There was an accumulative effect of year-by-year changes in ambient temperature, with the four-year sum showing the greatest effect on antibiotic resistance. Higher prevalence of antibiotic resistance was also associated with higher antibiotic consumption, lower density of health facilities, higher density of hospital beds and higher level of corruption.

Interpretation Higher prevalence of antibiotic resistance is associated with increased regional ambient temperature. The development of antibiotic resistance under rising ambient temperature differs across various strains of bacteria.

+1° de Température accroît l'ATBRce de 6-14%



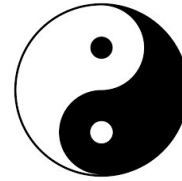
ATBRce est reliée à consommation antibiotique, accès aux soins difficile, à un nombre de lits d'hospitalisation élevés et à un **haut niveau de corruption**.



Antibiorésistance : que faire ?



Si on est simpliste



Dans certains pays les déterminants sont très **(géo)politiques** et environnementaux



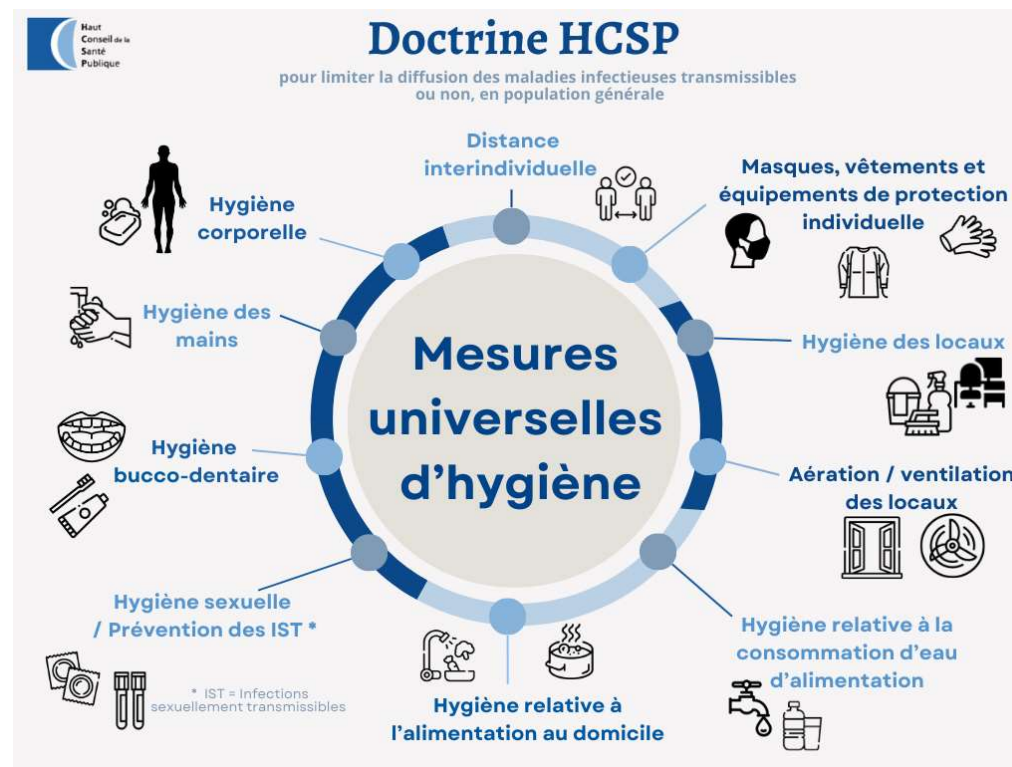
En France, le problème est aussi One Health mais l'impact de la **consommation d'ATB** est peut être plus prégnant.



Antibiorésistance : que faire ?



Dans tous les cas, ce qui est unanime:
importance de la PCI ++++++



Antibiorésistance : que faire ?

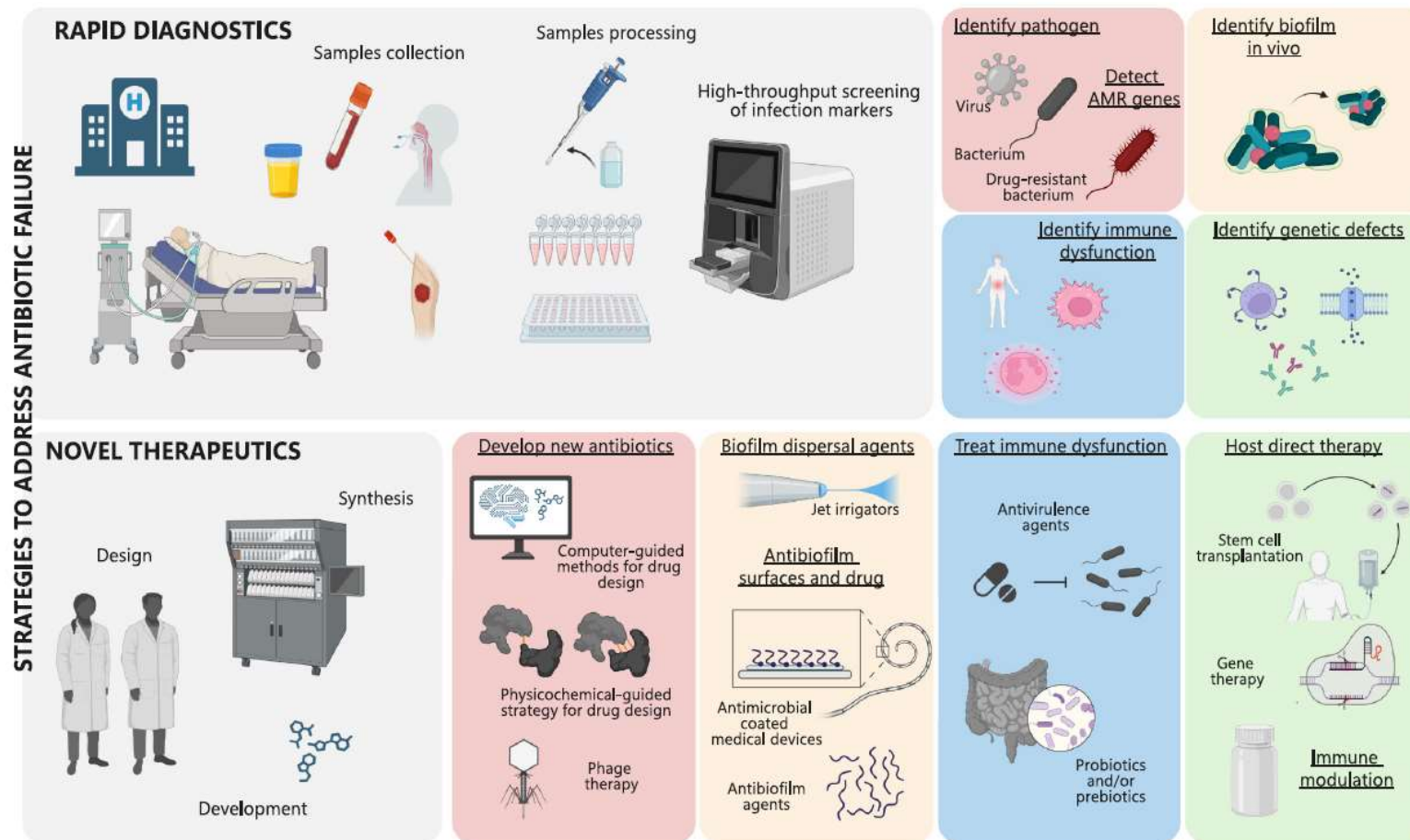
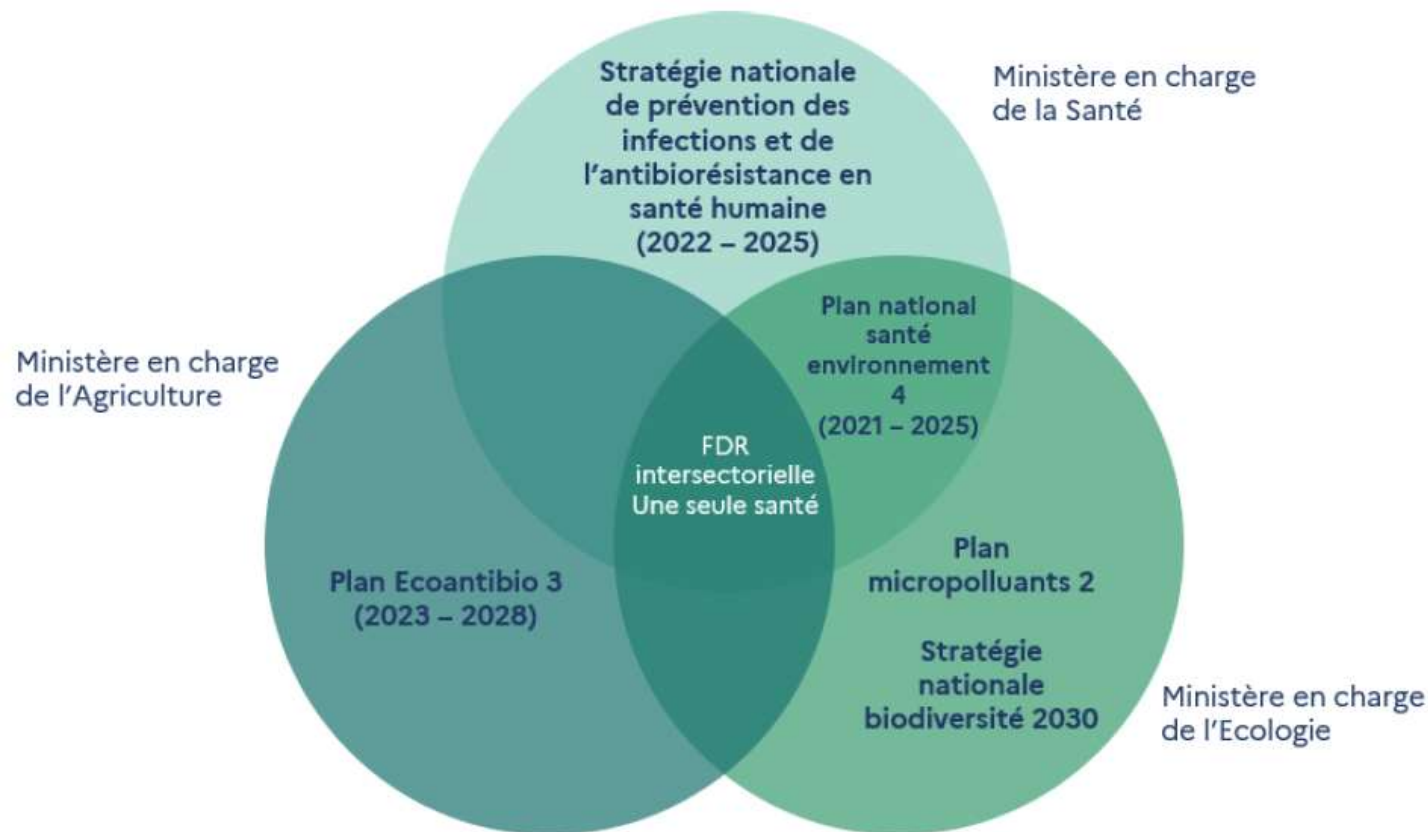


Fig. 2. Potential strategies to address antibiotic failure. Several potential strategies are shown here, including the development of advanced diagnostic tools and specialized therapeutics tailored for situations where antibiotics prove ineffective. These approaches aim to tackle the complexities associated with antibiotic failure and offer innovative solutions to improve patient outcomes.

Antibiorésistance : que faire ?



Feuille de route interministérielle 2024-2034

Antibiorésistance : que faire ?



MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
*Liberté
Égalité
Fraternité*

**STRATÉGIE NATIONALE
2022-2025
DE PRÉVENTION
DES INFECTIONS ET
DE L'ANTIBIORÉSISTANCE**

ANTIBIOTIQUES
ILS SONT PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES MIEUX.

En santé humaine

ORIENTATIONS STRATÉGIQUES

Les orientations stratégiques de la stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance s'organisent donc en neuf axes :

Axe 1 : L'appropriation par le grand public des principes de la prévention des infections et de l'antibiorésistance.

Axe 2 : Du citoyen usager du système de santé au professionnel du secteur de la santé : une continuité nécessaire à la prévention des infections et de l'antibiorésistance.

Axe 3 : Renforcement de la prévention des infections et de l'antibiorésistance auprès des professionnels de santé tout au long du parcours de santé du patient.

Axe 4 : Renforcement du maillage territorial de la prévention et du contrôle de l'infection et du bon usage des antibiotiques.

Axe 5 : Utilisation partagée des données de santé et de surveillance au service de l'action.

Axe 6 : Pour une recherche innovante et attractive.

Axe 7 : Développer une dimension « préservation de l'environnement » dans les actions de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

Axe 8 : Valoriser et préserver les produits contribuant à la prévention des infections et à la maîtrise de l'antibiorésistance.

Axe 9 : Participer au rayonnement de la France à l'international.

Une infection bactérienne : c'est grave ?



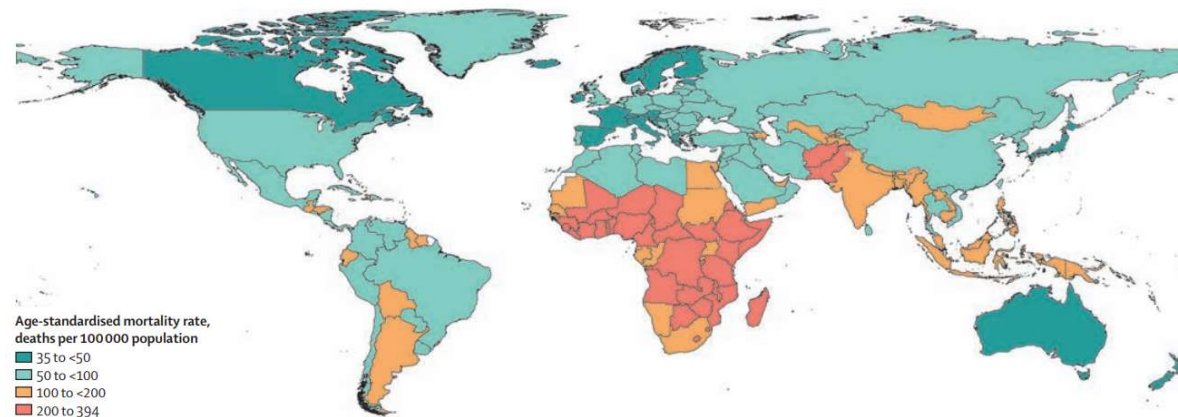
Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019

GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2022

En 2019, un décès sur huit était lié à des infections bactériennes, la deuxième cause principale de décès dans le monde (**≈ 14 millions/an**)

La moitié de ces décès sont dus à *S. aureus* (1,1 million), *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*

Le taux de mortalité associé aux infections bactériennes était le plus élevé dans l'Afrique subsaharienne et le plus faible dans les régions à haut revenu, y compris l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord



Une infection bactérienne à BMR : c'est grave ?



Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050

GBD 2021 Antimicrobial Resistance
Collaborators, Lancet 2024

En 2021 : 4·71 million (95% UI 4·23–5·19) décès associés à une BMR et 1·14 million (1·00–1·28) directement attribués à une BME

Mortalité, tendance sur 31 ans :

- variable selon les pays/région
- en baisse chez les enfants de moins de 5 ans de 50 %
- en hausse chez les plus de 70 ans de + 80 %

Mortalité et SAMR : 550 000 décès (associés) et 130 000 (attribués) => \sim x2 / 1990

Mortalité et BGN MR : 1,03 millions décès (associés) et 216 000 (attribués) => \sim x1,8 / 1990

5,85 / 14 millions de décès seraient en lien avec
une infection à BMR



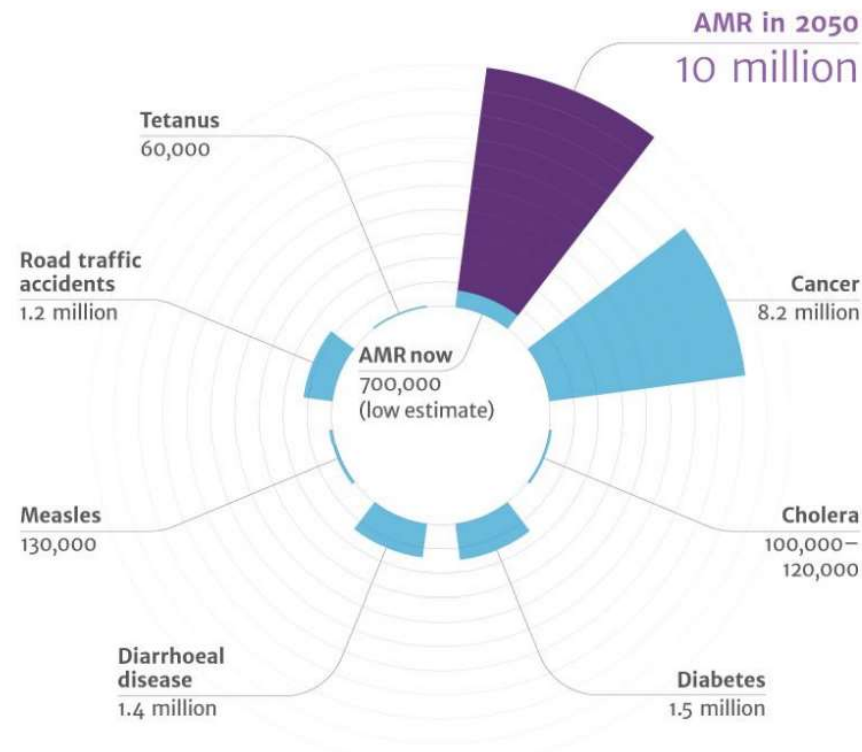
Et la prédiction de l'OMS pour 2050 ?



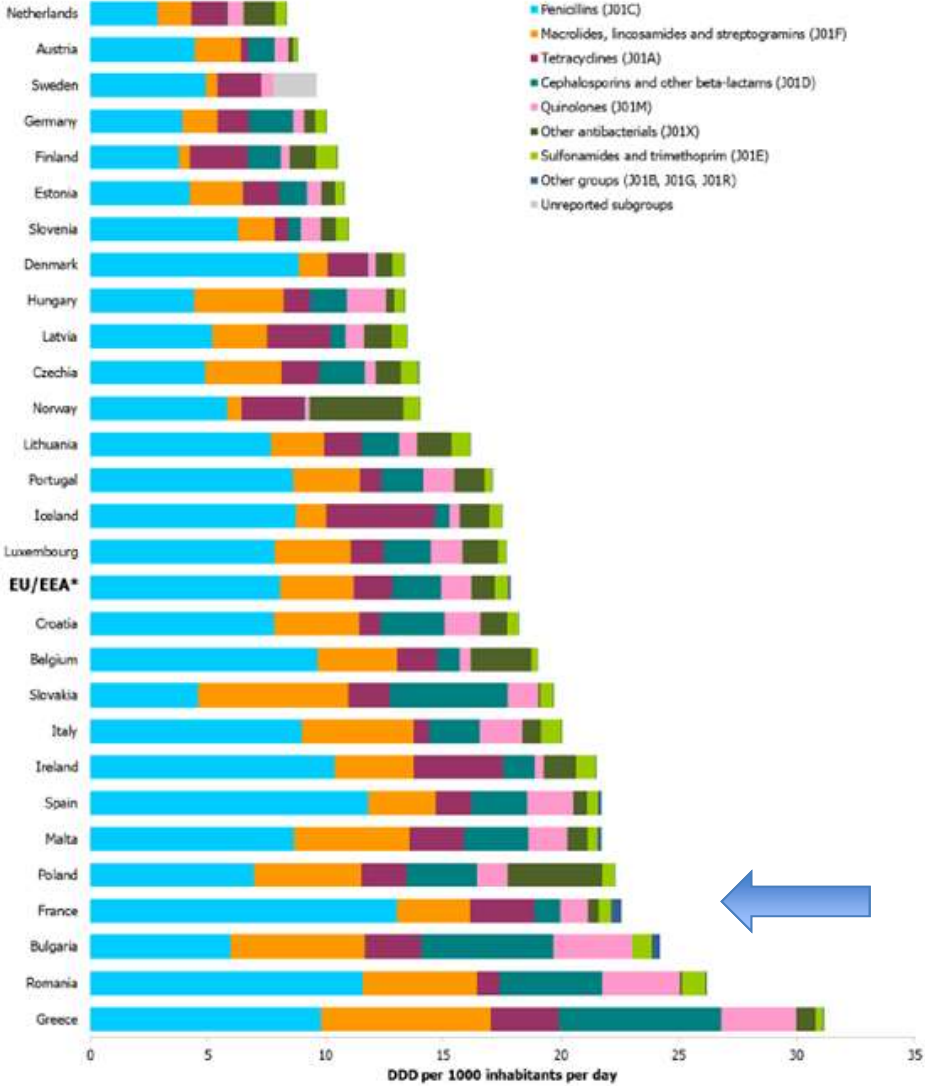
Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050

GBD 2021 Antimicrobial Resistance
Collaborators, Lancet 2024

1,91 million (1.56–2.26) mortalité attribuable to AMR et 8,22 million (6.85–9.65) mortalité associée à l'ATBRce en 2050.



Ca coûte cher les antibiotiques ?



Source ECDC

Ca coûte cher les antibiotiques ?



Prescriptions d'antibiotiques en 2023
par mois et par classe d'âges



≈ 2 milliards d'euro / an

Le cout des BHRé : qq exemples....



Epidemie à BHRé Le surcoût global est donc estimé à 642 104 € pour l'établissement (16 cas dont 4 infections) => 40 000 euros/cas (Bouldouyre M *et al.* JNI 2014)

Evaluation des surcoûts liés à la prise en charge de patients porteurs de BHRé à l'AP-HP en 2014

Alexandra Lomont, Kevin Girard, Dominique Manach, Sandra Fournier
et le réseau des EOH de l'AP-HP

221 alertes évaluées dont 12 épidémies (1 à 8 cas secondaires)

- Entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) : 185 alertes
- Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) : 36 alertes

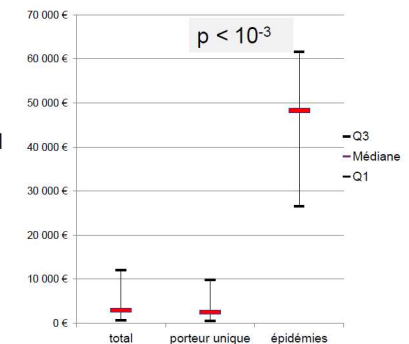
XXVI^e congrès annuel de la SF2H
4 Juin 2015



Coût global

- Coût total : 2 870 214 €
- Min : 28 €
- Max : 290 941 €
- Coût médian :
 - global : 3 003 €, IQR [664 – 12 043]
 - pour un porteur unique : 2 495 €
 - pour une épidémie : 48 295 €
- Coût moyen :
 - global : 13 046 € [± 28 846]
 - pour un porteur unique : 9 572 €
 - pour une épidémie : 73 263 €

Coût médian par alerte BHRé



G. Birgand

Morbi-mortalité chez les patients colonisés ou infectés à BHRé

Estimations basées sur la littérature et InVS 2014

	EPC (InVS)	ERG (Lit-InVS)	ABRI (InVS-Lit)
Infectés/Porteurs	26%	9,9-21%	51-80%
Nombre de colonisés/100000 JH	0,17	0,16	
Nombre d'infections/100000 JH	0,06	0,01	0,22

10 études dont 1 revue analysées

	EPC	ERG	ABRI
Mortalité attribuable bactériémie	26-44%	6-46%	19-21,8%
Prolongation de durée de séjour			
Brute (moy/med jours)		11,7/11	12/12
Ajustée (moy/med jours)	5	15/13,8	13,4

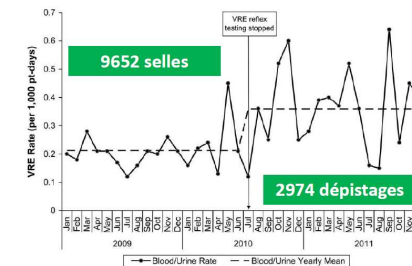
Coût monétaire de la stratégie de maîtrise des BHRé

Synthèse des 8 études

10 ³ euros	EPC (n=1)	ERG (n=5)	ABRI (n=2)
Nombre de cas	16	5-169	5-20
PCC (matériel, désinfection)	-	1.7-368 (14)	6.4-56 (9)
Perte d'activité/cas	34.9 (84)	8.1 (68)	47 (89)
Renfort en personnel/cas	4.4 (11)	3.4 (31)	-
Microbiologie	34 (5)	6.3-390 (27)	30 (3)
Autres (formations...)	-	0.1 - 584	-
Cout global	663	13.5-2813	309-906
Coût par cas	41.5	10.1	53.6

G. Birgand

La stratégie de maîtrise des BHRé est-elle cout-efficace ?



Coûts du surcroît d'infections: 110203€
14 bactériémies
26 bactériuries

Economies de l'arrêt des mesures: 92339€
Labo: 16552€
PCC: 75787€

La stratégie est coût-bénéfique

Bodily *et al.*, ICHE 2013

Le surcout liés aux BMR....



R. Kingston et al. / Clinical Microbiology and Infection 30 (2024) S26–S36

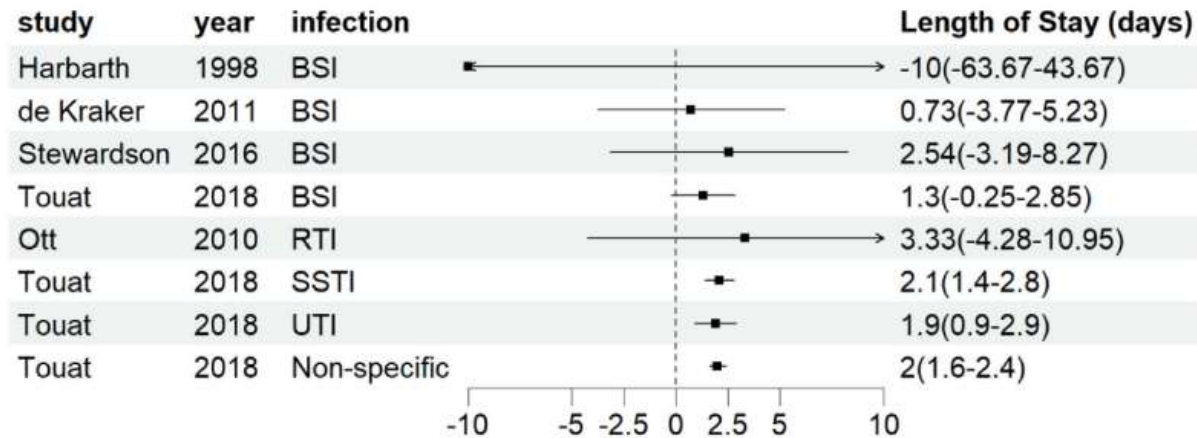


Fig. 4. Excess length of stay outcomes associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections compared to susceptible *S. aureus* infections.

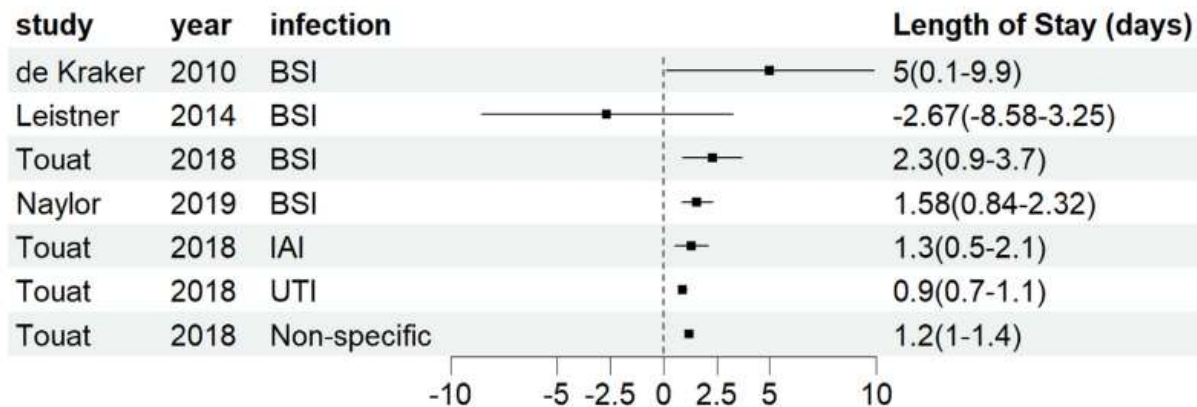


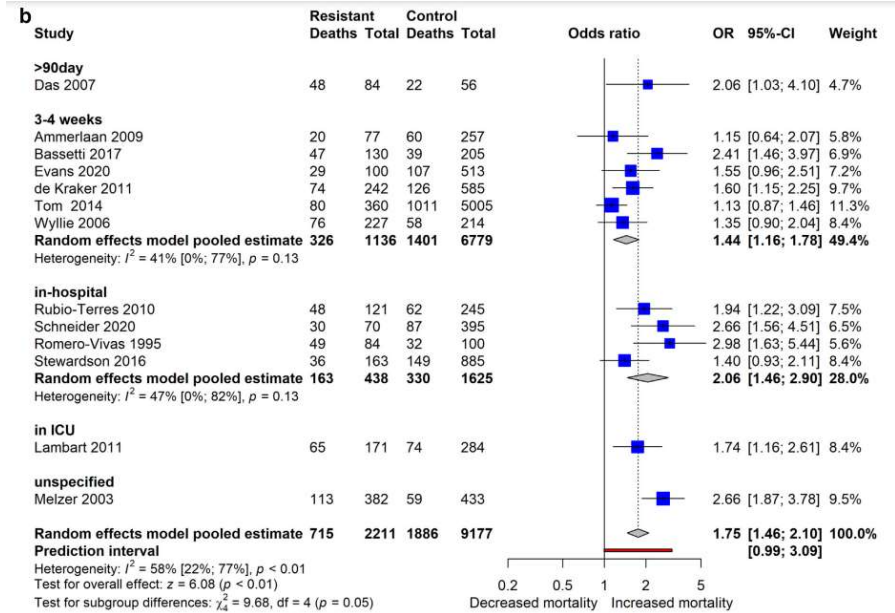
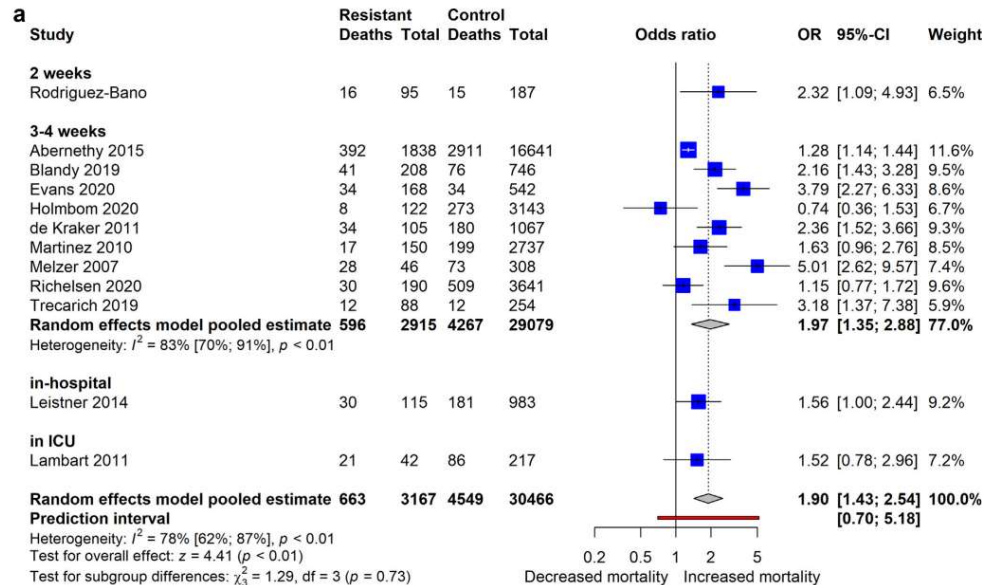
Fig. 5. Excess length of stay outcomes associated with third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* infection, compared with susceptible *E. coli* infections.

L'excès de mortalité liés aux BMR....



Hassoun-Kheir et al. / Clinical Microbiology and Infection 30 (2024) S14eS25

E.coli C3G-R



Mortalité liée aux bactériémie associée à la MR est OR 1.31 (95% CI 1.03-1.68) pour *P. aeruginosa* à OR 3.44 (95% CI 1.62-7.32) pour *K. pneumoniae*.

Et la prévention ?



BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

La France est le **4^e** pays d'Europe
qui consomme le plus d'antibiotiques⁷

Environ la moitié des antibiothérapies sont inutiles
ou inappropriées, dans les trois secteurs de soins^{8,9}



ANTIBIORÉSISTANCE



Environ **125 000** cas d'infections
à bactéries multi-résistantes avec **5 500**
décès en France en 2015¹⁰

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes>

⁶ <https://www.santepubliquefrance.fr>

⁷ Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020 (europa.eu)

⁸ Simon M. et al. Clin Microbiol Infect 2021;S1198-743X(21)00488-2.

⁹ Simon M. et al. Clin Infect Dis 2021;72(10):e493-e500.

¹⁰ Cassini A. et al, 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis, The Lancet 19:1.

Et la prévention ?



En matière d'infection associée aux soins : 1 \$ d'investi évitera 7 \$ de dépense !

[Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review](#) .
[Habibollah Arefian et al. PLOS ONE 2016](#)

En matière de lutte contre l'antibiorésistance : 1 € investi évitera 4 € de dépense.

[OECD Health Policy Studies Stemming the Superbug Tide. Just a few dollard more.](#)



 PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE
Economic Evaluation of Interventions for
Prevention of Hospital Acquired Infections: A
Systematic Review

Conclusion

