

Estimation du nombre d'infections causées par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistants aux antibiotiques en 2014 : une étude de modélisation



Elizabeth Temkin, Noga Fallach, Jonatan Almagor, Beryl Primrose Gladstone, Evelina Tacconelli, Yehuda Carmeli, au nom du DRIVE-AB Consortium

Résumé

Contexte Le nombre d'infections causées par des organismes résistants est largement inconnu. Nous avons estimé le nombre d'infections dans le monde causées par les agents pathogènes prioritaires de l'OMS *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération.

Méthodes Nous avons calculé une incidence moyenne pondérée uniforme des infections graves causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* sensibles aux antibiotiques en utilisant les données de 17 pays. En utilisant cette incidence uniforme, ainsi que la taille des populations et les niveaux de résistance spécifiques à chaque pays, nous avons estimé le nombre d'infections causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération dans 193 pays en 2014. Nous avons également calculé des estimations d'intervalle dérivé du changement de l'incidence fixe des infections sensibles à 1 SD en dessous et au-dessus de la moyenne pondérée. Nous avons comparé un modèle additif avec des modèles combinés dans lesquels les infections résistantes étaient remplacées par des infections sensibles. Nous avons distingué les régions à plus haute certitude (celles avec des sources de données de bonne qualité pour les niveaux de résistance et la résistance $\leq 30\%$), les régions à certitude modérée (celles avec des sources de données de bonne qualité pour les niveaux de résistance et incluant certains pays avec une résistance $> 30\%$), et les régions à faible certitude (celles dans lesquelles des sources de données de bonne qualité pour les niveaux de résistance n'étaient pas disponibles pour les pays comprenant au moins 20 % de la population de la région, quel que soit le niveau de résistance).

Résultats En utilisant le modèle additif, nous avons estimé que les *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines de troisième génération ont causé 6,4 millions (intervalle estimé 3,5–9,2) d'infections sanguines et 50,1 millions (27,5–72,8) infections graves en 2014 ; les estimations étaient de 5,5 millions (3,0–7,9) d'infections sanguines et de 43,1 millions (23,6–62,2) d'infections graves dans le modèle de remplacement à 25 %, 4,6 millions (2,5–6,6) bactériémies et 36,0 millions (19,7–52,2) infections graves dans le modèle de remplacement à 50 %, et 3,7 millions (2,0–5,3) bactériémies et 28,9 millions (15,8–41,9) infections graves dans le modèle de remplacement à 75 %. Les souches résistantes aux carbapénèmes ont causé 0,5 million (0,3–0,7) bactériémies et 3,1 millions (1,8–4,5) infections graves selon le modèle additif, 0,5 million (0,3–0,7) bactériémies et 3,0 millions (1,7–4,3) infections graves selon le modèle de remplacement à 25 %, 0,4 million (0,2–0,6) bactériémies et 2,8 millions (1,6–4,1) d'infections graves selon le modèle de remplacement à 50 %, et 0,4 million (0,2–0,6) d'infections sanguines et 2,7 millions (1,5–3,8) infections graves selon le modèle de remplacement à 75 %.

Interprétation À notre connaissance, cette étude est la première à rapporter des estimations du nombre mondial d'infections causées par des agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques. L'incertitude découle du peu de données sur les niveaux de résistance des pays à revenu faible et intermédiaire et des connaissances insuffisantes concernant la dynamique de la résistance lorsque la résistance est élevée.

Initiative de financement des médicaments innovants.

Copyright © 2018 Le(s) Auteur(s). Publié par Elsevier Ltd. Ceci est un article en libre accès sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

Introduction

La résistance aux antimicrobiens a été reconnue comme une crise mondiale de santé publique par des organisations telles que l'ONU et l'OMS.^{1,2} Le Plan d'action mondial de l'OMS sur la résistance aux antimicrobiens appelle à la recherche pour combler les lacunes dans les connaissances concernant l'incidence des infections causées par des agents pathogènes résistants aux antimicrobiens.² Les données sur le nombre et l'incidence des infections causées par ces organismes sont rares. Les systèmes multipays de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, tels que le

Le Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS Net)³ et la Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale (CAESAR)⁴ suivent la proportion d'isolats au sein d'une espèce donnée qui sont résistants à un antibiotique, et non le nombre d'infections causées par des antimicrobiens. -organismes résistants, qui sont des données beaucoup plus difficiles à collecter. De même, dans son rapport mondial de 2014 sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens, l'OMS a présenté des données nationales uniquement sur la proportion d'isolats résistants.⁵ Cette proportion est

Lancet Glob Health 2018 ; 6 : e969–79

Voir la page de commentaires e934

Département d'épidémiologie et de médecine préventive, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israël (E. Temkin DrPH, N. Fallach MA, J. Almagor PhD, Prof Y. Carmeli MD); Division de Maladies infectieuses, Département de l'intérieur Médecine 1, Centre allemand de Recherche sur les infections, Université Hôpital Tübingen, Tübingen, Allemagne (BP Gladstone PhD, Prof E. Tacconelli MD); et École de médecine Sackler, Université de Tel-Aviv, Tel-Aviv, Israël (Professeur Y. Carmeli)

Écrire à : Dr Elizabeth Temkin, Département d'épidémiologie et de médecine préventive, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv 64239, Israël litz@tlvmc.gov.il

Recherche en contexte

Données probantes avant cette étude Nous avons effectué des recherches dans PubMed entre le 1er janvier 2000 et le 31 mai 2017 pour identifier les études qui estimaient le nombre d'infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens dans un pays, une région ou dans le monde. Une recherche utilisant les termes (« bactéries résistantes aux antibiotiques » OU « bactéries multirésistantes » OU « organismes multirésistants ») ET (« estimations » OU « estimation ») a donné trois études pertinentes. Ces études ont estimé le nombre d'infections sanguines causées par *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans 31 pays européens en 2007, le nombre d'infections hospitalières causées par sept bactéries résistantes aux antimicrobiens en France en 2012, ou nombre d'infections résistantes nosocomiales en Finlande en 2010. Nous avons également connaissance de trois rapports pertinents qui ne sont pas indexés dans PubMed. La première, du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, a utilisé les données du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour estimer la

nombre d'infections causées par six espèces résistantes dans 29 pays européens en 2007. Un rapport de 2013 des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis a présenté des estimations du nombre annuel d'infections nosocomiales aux États-Unis causées par des organismes résistants aux antimicrobiens, qui comprenaient 26 000 infections causées par des résistants aux céphalosporines de troisième génération et 9 300 infections causées par des résistants aux carbapénèmes, *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Le rapport O'Neill de 2014 commandé par le gouvernement britannique a estimé que 700 000 décès par an dans le monde sont attribuables à des infections causées par six espèces résistantes aux antimicrobiens, dont *E. coli* et *K. pneumoniae* ; l'estimation du nombre d'infections était une étape de l'analyse, mais ces résultats n'ont pas été publiés.

Valeur ajoutée de cette étude

À notre connaissance, cette étude est la première à rapporter des estimations mondiales spécifiques à l'agent pathogène du nombre d'infections

causée par des organismes résistants aux antimicrobiens en 1 an (2014). Nous avons estimé le nombre d'infections causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération dans 193 pays. Nous avons présenté des méthodes pour convertir la proportion de résistance (une valeur souvent connue grâce à la surveillance en laboratoire) en nombre d'infections résistantes (données difficiles à obtenir et recueillies peu fréquemment). Lorsque cela était possible, nos calculs étaient basés sur des données spécifiques au pays sur le niveau de résistance, et nous avons noté la qualité de ces données. En raison du manque de preuves empiriques décrivant la dynamique de résistance lorsque le niveau de résistance est élevé, nous avons comparé les résultats de quatre modèles : un modèle additif dans lequel les infections résistantes complètent les infections sensibles aux antibiotiques, et 25 %, 50 % et 75 % de remplacement modèles dans lesquels les infections résistantes supplantent les infections sensibles une fois que la résistance dépasse 30 %. Nous avons validé nos résultats pour huit pays ou États qui collectent des données d'incidence sur la base de la déclaration obligatoire des infections résistantes.

Implications de toutes les preuves disponibles Selon nos estimations, le nombre d'infections causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux antibiotiques en 2014 était élevé : 50-1 millions d'infections graves résistantes aux céphalosporines de troisième génération et 3-1 millions d'infections graves résistantes aux carbapénèmes par le modèle additif, diminuant à 36,0 millions et 2,8 millions, respectivement, dans le modèle de remplacement à 50 %. Des estimations mondiales précises dépendent du renforcement de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en laboratoire doivent intégrer des données épidémiologiques pour améliorer les estimations de l'incidence des infections résistantes.

important pour les cliniciens qui choisissent un traitement empirique, mais ne fournit pas les informations nécessaires aux décideurs politiques et aux développeurs d'antibiotiques pour agir sur le nombre et l'incidence des infections (c'est-à-dire la taille du marché et, lorsqu'ils sont associés à la morbidité et à la mortalité associées, le fardeau de la maladie).6 Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération figurent dans la catégorie la plus élevée de la liste des pathogènes prioritaires de l'OMS pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques.7 Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis classent les Enterobacteriaceae résistantes aux céphalosporines de troisième -bacteriaceae comme une menace sérieuse et Enterobacteriaceae résistante aux carbapénèmes comme une menace urgente.8 Nous avons cherché à estimer le nombre annuel et l'incidence par million d'habitants des infections causées par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération dans le monde.

Méthodes

Aperçu de l'étude

Nous avons suivi les Lignes directrices pour la communication d'estimations précises et transparentes sur la santé.9 Une liste des éléments des lignes directrices et leur emplacement dans ce manuscrit se trouve à l'annexe 1. Une description détaillée de nos méthodes est également présentée à l'annexe 1.

Nous avons émis l'hypothèse que l'incidence pour 1000 habitants des infections graves causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* sensibles aux céphalosporines ou aux carbapénèmes de troisième génération est similaire d'un pays à l'autre. Cette hypothèse est biologiquement plausible car la plupart des infections causées par des entérobactéries sensibles aux antibiotiques résultent de la translocation de la flore intestinale indigène vers des sites extra-intestinaux ;10 nous ne nous attendrions pas à ce que de tels événements varient considérablement d'un pays à l'autre. Nous avons testé notre hypothèse en utilisant des données au niveau des pays. Nous avons ensuite utilisé cette incidence uniforme d'infections sensibles, ainsi que la taille et la taille des populations.

Voir en ligne pour l'annexe 1

les niveaux de résistance spécifiques au pays (c'est-à-dire la proportion d'isolats résistants à une classe d'antibiotiques donnée), pour calculer le nombre et l'incidence des infections causées par E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération .

Il n'est pas certain que la résistance aux antimicrobiens suive un modèle additif, un modèle de remplacement ou une combinaison des deux. Dans un modèle additif, les infections résistantes surviennent en plus des infections sensibles, tandis que dans un modèle de remplacement, les infections résistantes supplantent les infections sensibles. Des études antérieures^{11–13} ont fourni des preuves à l'appui du modèle additif, mais se limitaient aux pays ayant des niveaux de résistance inférieurs à 30 % ; ainsi, il est possible que le remplacement se produise dans des environnements avec des niveaux de résistance plus élevés. Nous avons comparé quatre modèles : un modèle entièrement additif et des modèles à 25 %, 50 % et 75 % de remplacement, en commençant dès que la résistance dépasse 30 %. La figure 1 présente un aperçu conceptuel de l'analyse en utilisant l'exemple d'E coli résistant aux céphalosporines de troisième génération .

Nous avons estimé le nombre et l'incidence des bactériémies et des infections graves (y compris les bactériémies) causées par E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération. Nous avons défini les infections graves comme celles qui devraient idéalement être traitées dans un hôpital, tout en reconnaissant que tous les patients infectés ne vivent pas dans une zone ayant accès aux soins hospitaliers. Pour les E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines de troisième génération , nous avons également estimé le nombre d'infections ambulatoires ; nous avons supposé que toutes les infections causées par E coli et K pneumoniae résistants aux carbapénèmes, pour lesquels un traitement oral est rarement disponible, sont graves et nécessiteraient un traitement hospitalier.

Nos estimations portaient sur tous les patients, quel que soit leur âge et leur sexe.

Nous avons produit des estimations au niveau des pays pour les 193 États membres de l'ONU,¹⁴ que nous avons regroupés en 18 régions selon le système de classification de l'ONU.¹⁵ La période pour nos estimations était 2014 : chaque fois que disponible, nous avons utilisé

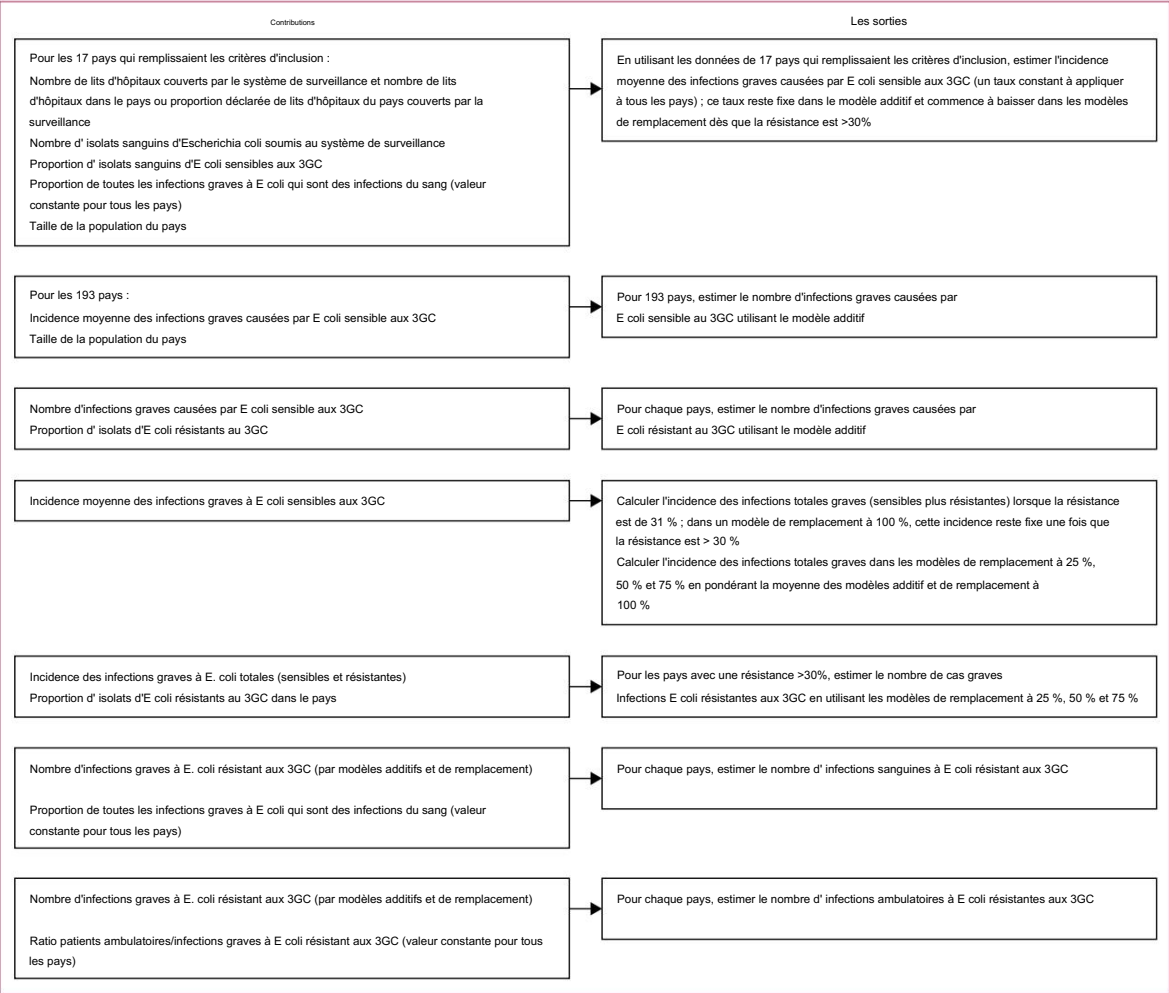


Figure 1 : Aperçu conceptuel de la méthode d'analyse des données
3GC = céphalosporine de troisième génération.

Panel : Système de classification pour classer les sources de données pour les niveaux de résistance des pays

1re année
Systèmes de surveillance multipays (par exemple, Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, Surveillance des antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale Résistance, rapport sur la résistance aux antimicrobiens de l'Organisation panaméricaine de la santé) ou systèmes de surveillance nationaux
2e année
Les données nationales obtenues pour le rapport 2014 de l'OMS sur la résistance aux antimicrobiens ou les systèmes de surveillance multipays financés par le secteur privé (par exemple, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) avec plus de trois sites dans le pays, ou des données du Center for Disease Dynamics, Economics and Politique si plus de trois sites
3e année
Articles publiés avec des données recueillies auprès de plus de trois sites dans le pays
Niveau 4
Articles publiés avec des données collectées sur trois sites ou moins dans le pays ou des systèmes de surveillance multipays parrainés par le secteur privé avec trois sites ou moins dans le pays
Niveau 5
Toute source de données avec une taille d'échantillon inférieure à 100 isolats ou taille d'échantillon non déclarée, ou toutes les données recueillies avant 2011
6e année
Aucune donnée disponible, valeur imputée

Données de 2014 sur les niveaux de résistance et estimations démographiques de la Banque mondiale pour 2014.16

Entrées de données Les descriptions du processus d'identification et d'accès à toutes les entrées de données, des critères d'inclusion et d'exclusion, et des méthodes utilisées pour imputer les valeurs manquantes sont en annexe 1. Les premières entrées de données ont été celles nécessaires pour estimer, pour chacune des quatre espèces, –les paires de résistances, l'incidence moyenne des infections graves causées par des organismes sensibles, à appliquer à tous les pays. Nous avons identifié les pays disposant de données de surveillance, principalement d'EARS-Net, qui ont permis d'estimer la proportion de lits d'hôpitaux du pays couverts par la surveillance. Nous avons exclu les pays dans lesquels la surveillance couvrirait moins de 30 % des lits d'hôpitaux du pays. EARS-Net est basé sur des isolats sanguins, ce qui était avantageux pour les besoins de cette étude car ces isolats représentent des infections graves plutôt qu'une colonisation ou des infections ambulatoires. Pour chacun des 17 pays qui remplissaient les critères d'inclusion, nous avons estimé l'incidence des infections graves causées par E coli et K pneumoniae sensibles aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération à l'aide de cinq données : le nombre d'isolats soumis à

la surveillance et la proportion qui étaient susceptibles, la proportion du pays couverte par la surveillance, la taille de la population et une valeur constante pour la proportion d'infections graves qui sont des infections du sang (dérivée des données de notre hôpital).

La deuxième donnée importante était les niveaux de résistance dans chaque pays, qui ont été recueillis à partir de diverses sources, notamment EARS-Net et CAESAR, les systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, le rapport mondial de l'OMS sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens⁵ et des articles scientifiques . Pour les pays ne disposant pas de telles données, nous avons utilisé la médiane de la région. Le processus d'identification des sources est présenté à l'annexe 1. Nous avons noté la qualité des sources à l'aide du schéma présenté dans le panel, puis avons classé les régions en catégories de certitude élevée, de certitude modérée et de faible certitude. Les régions à plus haute certitude avaient des données de niveau 1 à 2 sur le niveau de résistance pour les pays comprenant au moins 80 % de la population de la région, et aucun pays de la région n'avait une résistance supérieure à 30 % ; pour ces régions, les modèles additif et de remplacement étaient identiques. Nous avons classé les régions à certitude modérée comme celles dans lesquelles des données de grade 1-2 sur les niveaux de résistance étaient disponibles pour les pays comprenant au moins 80 % de la population de la région et dans lesquels certains pays avaient une résistance supérieure à 30 %. Les régions à faible certitude étaient celles dans lesquelles les données de niveau 1 à 2 n'étaient pas disponibles pour les pays comprenant au moins 20 % de la population de la région, quel que soit le niveau de résistance.

Analyse des données Nous avons estimé l'incidence moyenne des infections graves causées par E coli et K pneumoniae sensibles aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération . Nous avons d'abord estimé le nombre annuel d'infections sanguines sensibles aux antibiotiques dans chacun des 17 pays en divisant le nombre d'isolats sensibles signalés aux systèmes de surveillance par la proportion du pays représenté dans la surveillance. Ensuite, nous avons divisé le nombre d'infections sanguines sensibles par la valeur constante de la proportion d'infections graves qui sont des infections sanguines (0,12 pour E coli et 0,17 pour K pneumoniae) pour estimer le nombre annuel d'infections graves causées par des infections sanguines sensibles. souches. Nous avons exprimé cette valeur en tant qu'incidence pour 1000 habitants. Nous avons ensuite calculé la moyenne pondérée de l'incidence des infections sensibles graves dans les 17 pays pour générer la valeur à appliquer à tous les pays. La pondération a été effectuée en fonction de la proportion du pays couverte par la surveillance. Nous avons affiché l'incidence et l'incidence moyenne pondérée de chaque pays dans des graphiques en entonnoir pour voir si les valeurs se regroupaient autour de la moyenne, ce qui appuierait notre hypothèse principale selon laquelle l'incidence des infections sensibles graves est similaire dans tous les pays.

Nous avons affiché des limites de contrôle supérieures et inférieures qui étaient à un ou deux SE de la moyenne. Pour tous les calculs ultérieurs, nous avons utilisé un SD au-dessous et au-dessus de l'incidence moyenne pondérée comme estimation de l'intervalle (c'est-à-dire que nous

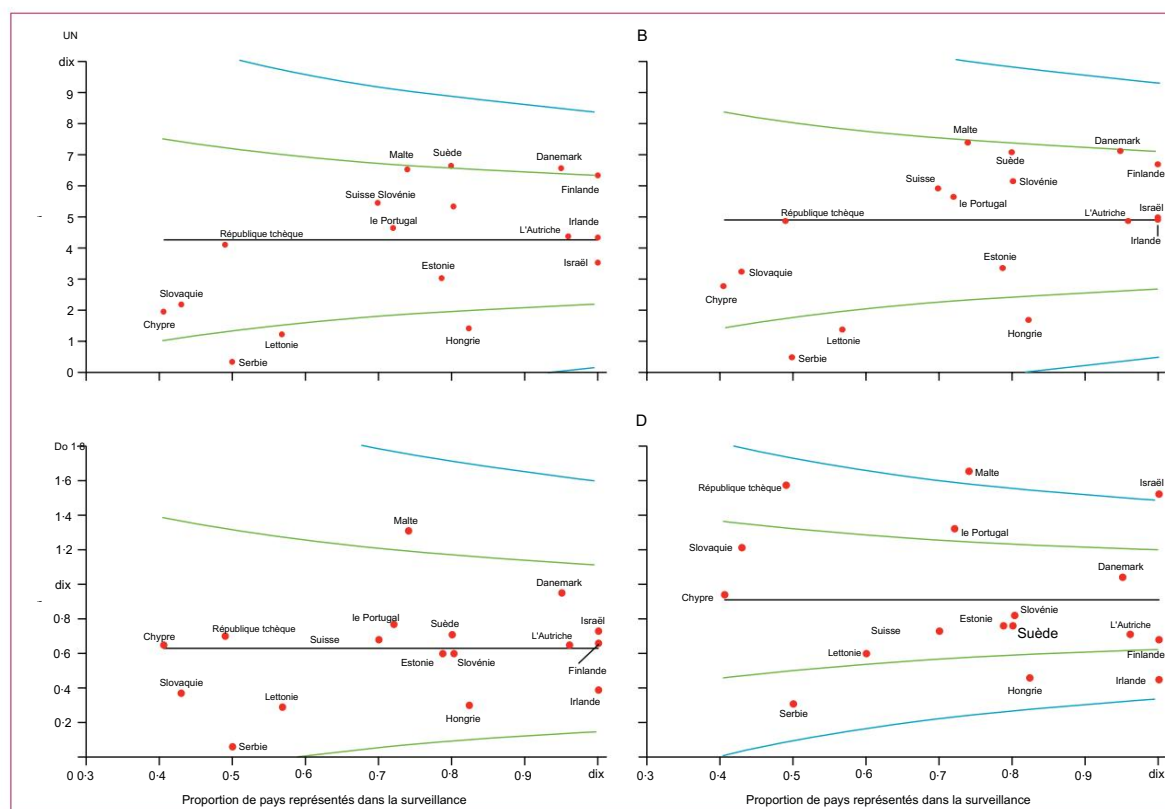


Figure 2 : Incidence annuelle des infections graves causées par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sensibles aux antibiotiques dans 17 pays. Les lignes noires pleines représentent les moyennes pondérées ; les lignes vertes sont à 1 SE et les lignes bleues sont à 2 SE des moyennes pondérées. (A) *E. coli* sensible aux céphalosporines de troisième génération. (B) *E. coli* sensible aux carbapénèmes. (C) *K. pneumoniae* sensible aux céphalosporines de troisième génération. (D) *K. pneumoniae* sensible aux carbapénèmes.

fixer une valeur moyenne, faible et élevée pour l'incidence des infections sensibles graves).

Les principales étapes pour calculer le nombre d'infections causées par des souches résistantes étaient les suivantes. Premièrement, pour le modèle additif, nous avons calculé le nombre d'infections résistantes graves dans chaque pays en utilisant l'incidence fixe des infections sensibles graves, la taille de la population et le niveau de résistance spécifique au pays.

Deuxièmement, nous avons modélisé le remplacement à 100 %, dans lequel chaque infection résistante remplace une infection sensible une fois que la résistance est supérieure à 30 %. À ce stade, l'incidence de toutes les infections graves (résistantes plus sensibles) reste fixée à une valeur fixée légèrement au-dessus de celle atteinte par le modèle additif à 30 % de résistance. Pour calculer l'incidence de toutes les infections graves pour les modèles de remplacement à 25 %, 50 % et 75 %, nous avons pondéré la moyenne des modèles additif et de remplacement à 100 % en conséquence.

En utilisant l'incidence de toutes les infections graves, la taille de la population et le niveau de résistance spécifique au pays, nous avons calculé le nombre d'infections résistantes graves pour chaque pays.

Pour calculer le nombre d'infections du sang causées par des souches résistantes, nous avons multiplié le nombre d'infections résistantes graves par la valeur constante de la proportion d'infections graves qui sont des infections du sang. Pour calculer le nombre de

infections ambulatoires, nous avons utilisé un ratio constant d'infections ambulatoires par rapport aux infections graves dérivé des données de surveillance suisses (4.0 pour les infections résistantes aux céphalosporines de troisième génération et 2.1 pour les infections résistantes aux carbapénèmes).¹⁷ Pour tous les indicateurs, les estimations d'intervalle étaient basées sur l'évolution seulement l'incidence des infections sensibles graves. Nous n'avons pas fait varier trois autres paramètres importants : la proportion d'isolats résistants dans chaque pays, la proportion d'infections graves qui étaient des bactériémies ou le ratio d'infections ambulatoires par rapport aux infections graves.

Rôle de la source de financement

Le bailleur de fonds n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données ou la rédaction du manuscrit. L'auteur correspondant avait un accès complet à toutes les données de l'étude et la responsabilité finale de la décision de soumettre pour publication.

Résultats

L'incidence annuelle des infections graves causées par *E. coli* et *K. pneumoniae* sensibles aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération dans les 17 pays qui remplissaient les critères d'inclusion est présentée dans la figure 2 et l'annexe 2. Pour les quatre paires espèces-résistance, la plupart des pays ont

Voir en ligne pour l'annexe 2

	Modèle additif			Modèle de remplacement à 100%		
	Incidence des infections sensibles	Incidence de résistant infections	Incidence de toutes les infections	Incidence des infections sensibles	Incidence de résistant infections	Incidence de toutes les infections
dix%	4.26	0.47	4.73	4.26	0.47	4.73
20%	4.26	1.07	5.33	4.26	1.07	5.33
30%	4.26	1.83	6.09	4.26	1.83	6.09
40%	4.26	2.84	7.10	3.67	2.45	6.12
50%	4.26	4.26	8.52	3.06	3.06	6.12
60%	4.26	6.39	10.65	2.45	3.67	6.12

Les données sont l'incidence pour 1000 habitants. Dans le modèle additif, l'incidence des infections sensibles graves reste fixe et des infections résistantes surviennent en plus des infections sensibles. Dans le modèle de remplacement à 100 %, une fois que le niveau de résistance est supérieur à 30 %, l'incidence des infections graves totales reste fixe, les infections résistantes remplaçant les infections sensibles. L'incidence des infections résistantes est plus élevée dans le modèle additif que dans le modèle de remplacement à 100 % après 30 % de résistance, et l'écart s'élargit à mesure que la résistance augmente.

Tableau 1 : Comparaison des modèles additif et 100 % de remplacement selon le pourcentage d' isolats d'Escherichia coli résistants aux céphalosporines de troisième génération

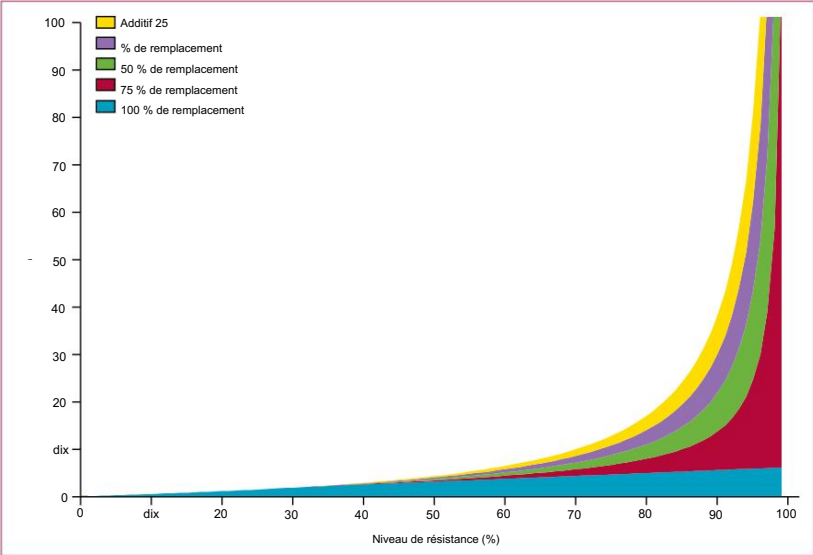


Figure 3 : Estimation de l'incidence des infections graves causées par Escherichia coli résistant aux céphalosporines de troisième génération avec les différents modèles

Dans les modèles combinés, le remplacement commence dès que le niveau de résistance est supérieur à 30 %.

à moins de 1 SE de la moyenne pondérée et tous se situaient à moins de 2 SE de la moyenne pondérée, à l'exception de Malte et d'Israël où l'incidence annuelle des infections causées par K pneumoniae sensible aux carbapénèmes était supérieure de plus de 2 SE à la moyenne pondérée. Les graphiques ont confirmé notre hypothèse d'une incidence similaire d'infections sensibles graves dans ces pays, permettant l'utilisation de l'incidence moyenne pondérée dans les calculs ultérieurs.

Notre classement des sources signalant les niveaux de résistance dans chaque pays est présenté, par région, à l'annexe 1. Les données de niveau 1-2 étaient disponibles pour environ la moitié de la population mondiale et étaient rares ou absentes pour les pays des Caraïbes, Asie à l'exception de l'Asie de l'Est et toutes les régions d'Afrique à l'exception de l'Afrique australe.

L'effet des modèles additifs, de remplacement et de combinaison sur l'incidence estimée des infections résistantes est présenté dans le tableau 1 et la figure 3, en utilisant E coli résistant aux céphalosporines de troisième génération comme exemple. À mesure que les niveaux de résistance augmentent, les différences entre les modèles dans les estimations du nombre d'infections résistantes deviennent plus prononcées. Lorsque la résistance est de 40 %, les estimations du modèle additif sont supérieures de 12 % à celles du modèle de remplacement à 75 % ; lorsque la résistance atteint 77 %, les estimations du modèle additif sont le double de celles du modèle de remplacement à 75 %.

Ainsi, l'incertitude dans l'estimation du nombre d'infections résistantes est beaucoup plus grande dans les pays à très forte résistance.

Le tableau 2 présente les estimations du nombre d'infections sanguines et d'infections graves à partir des modèles additifs et combinés, par région pour les K pneumoniae résistants aux carbapénèmes et par niveau de certitude pour les E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines de troisième génération et les E coli résistants aux carbapénèmes . Les estimations par région pour les E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines de troisième génération et les E coli résistants aux carbapénèmes sont présentées en annexe 2.

Les estimations par pays pour les E coli et K pneumoniae résistants aux céphalosporines et les E coli et K pneumoniae résistants aux carbapénèmes sont présentées en annexe 2.

Pour les pneumonies K résistantes aux carbapénèmes (pour lesquelles peu de pays avaient une résistance >30 %), l'estimation ponctuelle mondiale des infections graves était de 2,1 millions (estimation d'intervalle 1.1–3.0) avec le modèle additif contre 1,6 million (0.9–2.3) avec le modèle de remplacement à 75 % (tableau 2) ; la différence était due aux niveaux élevés de résistance en Inde. Pour les E. coli résistants aux céphalosporines de troisième génération (pour lesquels une résistance élevée était plus fréquente), la différence entre les modèles était plus importante que pour les K pneumoniae résistants aux carbapénèmes : de 43.1 millions (23.5–62.7) dans le modèle additif à 24.9 millions (13.5–36.2) dans le modèle de remplacement à 75 %. Les estimations au niveau national des infections ambulatoires sont présentées en annexe 3.

Nous avons identifié six pays et deux États américains dotés de systèmes de déclaration obligatoire pour les bactéries Entero de troisième génération résistantes aux céphalosporines ou aux carbapénèmes (tableau 3). Ces systèmes diffèrent des systèmes de laboratoire tels que EARS-Net en ce sens qu'ils comptent tous les cas (définis par différents systèmes comme infections du sang uniquement, infections des patients hospitalisés uniquement ou toutes les infections) dans tout le pays (ou l'État américain), et pas seulement les proportion d'isolats résistants dans un échantillon. Nous avons comparé nos estimations avec le nombre d'infections observé en 2014 (tableau 3). Dans 21 des 32 cas, la valeur observée se situait définitivement ou probablement dans notre fourchette estimée et, dans six autres cas, nous avons sous-estimé ou surestimé de moins de 30 cas par an. Un seul point de données impliquait un niveau de résistance supérieur à 30 % (K pneumoniae résistant aux céphalosporines de troisième génération en Israël, avec 54 % de résistance).

Le nombre observé d'infections sanguines causées

	Bactériémies (en milliers)				Infections graves (en milliers)			
	Additif	25 % de remplacement	50 % de remplacement	75 % de remplacement	Additif	25 % de remplacement	50 % de remplacement	75 % de remplacement
Klebsiella pneumoniae résistante aux carbapénèmes *								
Somme mondiale	351 (195–506)	324 (180–468)	297 (165–430)	270 (150–392)	2062 (1146–2978)	1905 (1058–2753)	1747 (971–2529)	1590 (884–2305)
Plus grande certitude	24 (13–34)	24 (13–34)	24 (13–34)	24 (13–34)	138 (77–200)	138 (77–200)	138 (77–200)	138 (77–200)
Europe de l'Ouest	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.4)	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)
Nord	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.8 (0.5–1.2)	0.8 (0.5–1.2)	0.8 (0.5–1.2)	0.8 (0.5–1.2)
L'Europe								
Nord	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	25 (14–36)	25 (14–36)	25 (14–36)	25 (14–36)
Amérique								
Amérique centrale	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	14 (8–20)	14 (8–20)	14 (8–20)	14 (8–20)
Afrique du sud	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.5)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)
Asie de l'Est	16 (9–23)	16 (9–23)	16 (9–23)	16 (9–23)	95 (53–138)	95 (53–138)	95 (53–138)	95 (53–138)
Modéré	38 (21–55)	37 (21–54)	36 (20–52)	34 (19–50)	226 (125–326)	218 (121–315)	210 (117–304)	202 (112–293)
certitude								
Du sud	9 (5–13)	9 (5–13)	8 (5–12)	8 (4–11)	54 (30–78)	51 (28–74)	48 (27–70)	45 (25–66)
L'Europe								
L'Europe de l'Est	8 (4–11)	7 (4–11)	7 (4–10)	6 (4–9)	45 (25–66)	43 (24–62)	41 (23–59)	38 (21–55)
Amérique du Sud	22 (12–31)	21 (12–30)	21 (11–30)	20 (11–29)	127 (70–183)	124 (69–179)	121 (67–175)	118 (66–172)
Faible certitude	289 (160–417)	263 (146–381)	6 (3–8)	6	1698 (944–2452)	33	1549 (861–2239)	33
Sud-est	(3–8)		(3–8)	(3–8)	(19–48)	(19–48)	(19–48)	(19–48)
Asie								
Sud central	266 (148–385)	241 (134–348)	216 (120–312)	190 (106–276)	1567 (871–2263)	1418 (788–2050)	1269 (705–1837)	1120 (623–1624)
Asie								
Asie occidentale	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	17 (10–25)	17 (10–25)	17 (10–25)	17 (10–25)
Afrique de l'Est	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	17 (10–25)	17 (10–25)	17 (10–25)	17 (10–25)
Afrique centrale	0.4 (0.2–0.5)	0.4 (0.2–0.5)	0.4 (0.2–0.5)	0.4 (0.2–0.5)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)
Afrique du Nord	8 (4–11)	8 (4–11)	8 (4–11)	8 (4–11)	45 (25–66)	45 (25–66)	45 (25–66)	44 (25–64)
Afrique de l'Ouest	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	15 (8–21)	15 (8–21)	15 (8–21)	15 (8–21)
Caraïbes	0.05	0.05	0.05	0.05	0.3	0.3	0.3	0.3
	(0.03–0.8)	(0.03–0.8)	(0.03–0.8)	(0.03–0.8)	(0.2–0.5)	(0.2–0.5)	(0.2–0.5)	(0.2–0.5)
Océanie	0.05	0.05	0.05	0.05	0.3	0.3	0.3	0.3
	(0.03–0.7)	(0.03–0.7)	(0.03–0.7)	(0.03–0.7)	(0.2–0.4)	(0.2–0.4)	(0.2–0.4)	(0.2–0.4)
Escherichia coli de troisième génération résistant aux céphalosporines								
Somme mondiale	5173	4447	3718	2986	43 107	37060	30985	24 887
	(2817–7529)	(2423–6476)	(2024–5410)	(1626–4345)	(23 476–62 737)	(20194–53966)	(16871–45087)	(13 548–36207)
Plus grande certitude	56 (31–82)	56 (31–82)	56 (31–82)	56 (31–82)	469 (255–682)	469 (255–682)	469 (255–682)	469 (255–682)
Certitude	1220	1124	1025	10167	9364	8542	7696	
modérée	(664–1776)	(613–1639)	(558–1491)	(5537–14797)	(5112–13661)	(4650–12428)	(4189–11 195)	
Faible certitude	3896	3267	2637	2007	31 784	27 227	21975	16 723
	(2122–5671)	(1779–4755)	(1436–3837)	(1092–2920)	(17 309–46258)	(14826–39623)	(11965–31976)	(9104–24329)
K pneumoniae résistant aux céphalosporines de troisième génération								
Somme mondiale	1197	1024	851	677	7042	6023	5003	3985
	(684–1710)	(585–1462)	(486–1214)	(387–966)	(4024–10061)	(3442–8601)	(2859–7141)	(2277–5680)
Plus grande certitude	8 (5–12)	8 (5–12)	8 (5–12)	8 (5–12)	48 (28–69)	48 (28–69)	48 (28–69)	48 (28–69)
Certitude	260 (148–371)		227 (130–325)	196 (112–279)	1709 (977–2442)	1527 (872–2180)	1338 (765–1910)	1151 (658–1640)
modérée								
Faible certitude	898 (513–1283)	756 (432–1080)	615 (351–878)	474 (271–675)	5285 (3020–7550)	4448 (2542–6353)	3617 (2067–5162)	2785 (1591–3971)
E coli résistant aux carbapénèmes								
Somme mondiale	130 (76–184)	130 (76–184)	130 (76–184)	130 (76–184)	1084 (634–1533)	1084 (634–1533)	1084 (634–1533)	1084 (634–1533)
Plus grande certitude	13 (7–18)	13 (7–18)	13 (7–18)	13 (7–18)	106 (62–150)	106 (62–150)	106 (62–150)	106 (62–150)
Faible certitude	117 (69–166)	117 (69–166)	117 (69–166)	117 (69–166)	978 (572–1383)	978 (572–1383)	978 (572–1383)	978 (572–1383)
Les données entre parenthèses sont des estimations d'intervalle dérivées de la modification de l'incidence fixe des infections sensibles à 1 SD en dessous et au-dessus de la moyenne pondérée. Les estimations étaient les mêmes pour tous les modèles lorsque la résistance était ≤ 30 %. *Les données sont également présentées par région des Nations Unies.								
Tableau 2 : Estimations des bactériémies résistantes et des infections graves en 2014, par modèle, agent pathogène prioritaire de l'OMS et niveau de certitude								

Valeurs observées, 2014		Valeurs estimées, 2014 (modèle additif)		Résumé
Type de données	Infections	Type de données	Estimation*	
Irlande3,18				
Escherichia coli résistant aux 3GC	Isolats invasifs (sang ou LCR)	357	Bactériémies	313 (170–455) Dans la gamme
Klebsiella pneumoniae résistant aux 3GC	Isolats invasifs (sang ou LCR)	46	Bactériémies	74 (42–106) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Isolats invasifs (sang ou LCR)	4	Bactériémies	4 (2–6) Dans la gamme
Finlande19				
E coli résistant au 3GC	Bactériémies	232	Bactériémies	156 (85–227) Sous-estimer
K pneumoniae résistant aux 3GC	Bactériémies	20	Bactériémies	19 (11–28) Dans la gamme
E coli résistant au 3GC	Tous les types d'infections ; les patients hospitalisés et les patients externes ; comprend un pourcentage inconnu de cultures de dépistage†	4190	Tous les types d'infections ; hospitalisés et ambulatoires	6511 (3546–9475) Probablement dans la plage
K pneumoniae résistant aux 3GC	Tous les types d'infections ; les patients hospitalisés et les patients externes ; comprend un pourcentage inconnu de cultures de dépistage†	312	Tous les types d'infections ; hospitalisés et ambulatoires	353 (201–504) Probablement à portée
Danemark3,20				
E coli résistant au 3GC	Bactériémies (première infection par patient et par an)	314	Bactériémies	244 (133–355) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux 3GC	Bactériémies (première infection par patient et par an)	75	Bactériémies	59 (34–84) Dans la gamme
E coli résistant au 3GC	Sang et urine des patients hospitalisés (première infection par patient et par an)	2953	Tous les types d'infections ; patients hospitalisés uniquement	2034 (1108–2960) Sous-estimation probable
K pneumoniae résistant aux 3GC	Sang et urine des patients hospitalisés (première infection par patient et par an)	520	Tous les types d'infections ; patients hospitalisés uniquement	347 (198–496) Sous-estimer
E coli résistant aux carbapénèmes	Bactériémies	3	Bactériémies	1 (0–1) Sous-estimer
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Bactériémies	4	Bactériémies	3 (2–5) Dans la gamme
Suède3,21				
E coli résistant au 3GC	Tous les types d'infections ; les patients hospitalisés et les patients externes ; comprend environ 28 % de cultures de dépistage†	8161	Tous les types d'infections ; hospitalisés et ambulatoires	13417 (7307–19526) Surestimer
K pneumoniae résistant aux 3GC	Tous les types d'infections ; les patients hospitalisés et les patients externes ; comprend environ 28 % de cultures de dépistage†	668	Tous les types d'infections ; hospitalisés et ambulatoires	1166 (666–1666) Surestimation
Bactériémies à entérobactéries productrices de BLSE		520	Bactériémies ; E coli et K pneumoniae uniquement	396 (212–560) Probablement à portée
Résistant aux carbapénèmes Entérobactéries	Tous types d'infections	19	Tous les types d'infections ; E coli et K pneumoniae uniquement	32 (19–46) Probablement à portée
Norvège3,22				
E coli résistant au 3GC	Bactériémies (6 mois seulement)	95	Bactériémies (12 mois)	174 (95–253) Probablement à portée
K pneumoniae résistant aux 3GC	Bactériémies (9 mois seulement)	26	Bactériémies (12 mois)	43 (24–61) Probablement à portée
E coli résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	4	Tous types d'infections	7 (4–10) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	6	Tous types d'infections	5 (3–7) Dans la gamme
Israël‡				
E coli résistant au 3GC	Bactériémies	1526	Bactériémies	1757 (957-2558) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux 3GC	Bactériémies	1213	Bactériémies	1033 (590–1476) à portée
E coli résistant aux carbapénèmes	Bactériémies	11	Bactériémies	14 (8–20) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Bactériémies	113	Bactériémies	61 (34–88) Sous-estimer
New York, États-Unis23,24				
E coli résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	249	Tous types d'infections	386 (226–546) Dans la gamme
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	2470	Tous types d'infections	2941 (1634–4248) À portée
E coli résistant aux carbapénèmes et K pneumoniae	Bactériémies	372	Bactériémies	546 (305–788) Dans la gamme
Maryland, États-Unis25§				
E coli résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	69	Tous types d'infections	0 Sous-estimer
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Tous types d'infections	242	Tous types d'infections	166 (92–240) Sous-estimer
E coli résistant aux carbapénèmes	Bactériémies (première infection par patient et par an)	2	Bactériémies	0 Sous-estimer
K pneumoniae résistant aux carbapénèmes	Bactériémies (première infection par patient et par an)	14	Bactériémies (première infection par patient et par an)	28 (16–41) Surestimer
3GC = céphalosporine de troisième génération. BLSE = β-lactamase à spectre étendu. * Les données entre parenthèses sont des estimations d'intervalle dérivées de la modification de l'incidence fixe des infections sensibles à 1 SD en dessous et au-dessus de la moyenne pondérée.† Les cultures de dépistage détectent la colonisation, pas l'infection. ‡Les données pour Israël ont été obtenues auprès du National Center for Infection Control, Israël, et ne sont pas publiées. §Les données observées proviennent d'une communication personnelle avec David Blythe et Elisabeth Vaeth du Département de la santé et de l'hygiène mentale du Maryland.				
Tableau 3 : Comparaison du nombre estimé d'infections et du nombre observé par les systèmes de surveillance sur la base de la déclaration obligatoire				

par *K pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération en Israël (1213) se situait dans les fourchettes estimées par l'additif (1033 [estimation d'intervalle 590-1476]) et 25 % (946 [541-1351]) et 50 % (860 [491–1226]) modèles de remplacement ; l'estimation du modèle de remplacement à 75 % était inférieure à la valeur observée (773 [442–1101]).

Discussion En

2014, le rapport O'Neill estimait que 700 000 décès par an étaient attribuables aux infections résistantes aux antimicrobiens (y compris le paludisme, le VIH et la tuberculose).²⁶ Bien que l'estimation du nombre d'infections résistantes constituait une étape dans ce calcul, ces méthodes et les résultats n'ont pas été publiés.^{26,27} Notre objectif était d'estimer le nombre mondial d'infections causées par *E coli* et *K pneumoniae* résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes de troisième génération, et de fournir une évaluation explicite des hypothèses et de la qualité des données sur lesquelles les estimations étaient fondées.

Le premier rapport à présenter une estimation multipays de l'incidence des infections résistantes aux antibiotiques était The Bacterial

Challenge: Time to React, publié par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) en 2009.²⁸ En utilisant les données d'EARS-Net, le rapport a estimé le nombre d'infections hospitalières causées par des organismes résistants dans 29 pays européens en 2007, dont 32 500 par des *E coli* de troisième génération résistants aux céphalosporines et 18 900 par des *K pneumoniae* de troisième génération résistants aux céphalosporines. Les méthodes différaient des nôtres en ce sens que l'ECDC calculait le nombre d'infections sanguines résistantes dans chaque pays en utilisant le nombre d'isolats résistants soumis à EARS-Net et la proportion du pays couverte par la surveillance. En revanche, nous avons défini une incidence moyenne constante d'infections sensibles qui a permis de générer des estimations pour tous les pays, basées uniquement sur le niveau de résistance.

À l'échelle nationale, en 2013, le CDC américain a publié des estimations du nombre d'infections nosocomiales causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques sur la base des données d'une étude de prévalence ponctuelle réalisée dans des hôpitaux de soins aigus de dix États américains.²⁹ Les États-Unis Les estimations du CDC étaient inférieures aux estimations de cette étude - par exemple, le CDC américain a estimé que 9300 infections nosocomiales étaient causées par *E coli* et *K pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, alors que nous avons estimé que 33994 (intervalle estimé 19163-48824) infections de patients hospitalisés ont été causées par ces micro-organismes. À New York, aux États-Unis, la moitié de toutes les infections causées par *E coli* et *K pneumoniae* résistants aux carbapénèmes en 2014 ont été acquises à l'hôpital. est presque deux fois plus élevé que celui des CDC américains. Une autre étude³⁰ basée sur les données des dossiers médicaux électroniques de 192 hôpitaux américains a rapporté une estimation pour *E coli* et *K pneumoniae* résistants aux carbapénèmes qui était légèrement supérieure à notre estimation ponctuelle mais dans notre fourchette : 42 852 infections aux États-Unis en 2014. La différence pourrait être due à leur

inclusion de toutes les espèces d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Colomb-Cotinat et ses collègues³¹ ont estimé le nombre d'infections hospitalières causées par des bactéries multirésistantes en France en 2012 et ont rapporté des estimations d'infections causées par des *K pneumoniae* résistants aux céphalosporines de troisième génération (16314 infections) et des *K pneumoniae* résistants aux carbapénèmes (602 infections) qui se chevauchent avec la nôtre (les estimations pour la France issues de cette étude sont en annexe 2). En revanche, notre estimation des infections causées par *E coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération était légèrement inférieure à l'estimation de Colomb-Cotinat et ses collègues (50916 infections).

Nous reconnaissons les nombreuses sources potentielles de biais ou d'incertitude dans nos estimations. Premièrement, l'utilisation d'une seule incidence d'infections graves causées par *E coli* et *K pneumoniae* sensibles pour tous les pays aurait pu être une simplification excessive. Bien que les graphiques en entonnoir aient soutenu notre hypothèse d'une incidence uniforme, les données n'étaient disponibles que pour les pays à revenu élevé et à revenu intermédiaire supérieur. Nous avons confirmé que les estimations basées sur cette incidence fixe étaient généralement exactes pour les sites disposant de données d'incidence provenant de la déclaration obligatoire, mais aucune comparaison de ce type n'était disponible pour les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire inférieur. L'incidence des infections sensibles dans ces pays pourrait être plus élevée (par exemple, en raison d'un assainissement plus médiocre) ou inférieure (par exemple, en raison de différences dans la structure par âge de la population) que notre incidence fixe.

Deuxièmement, nous avons basé le calcul de l'incidence des infections sensibles graves dans chaque pays sur le nombre d'isolats soumis à la surveillance par 17 pays. Ce nombre est sujet à un biais de constatation lié aux différences de pratiques des pays concernant la fréquence de prélèvement des hémocultures. En effet, lorsque nous avons utilisé les données EARS-Net³² pour estimer le nombre d'ensembles d'hémocultures traités dans les laboratoires participants pour 1000 habitants couverts par la surveillance, le ratio était deux fois plus faible pour la Lettonie et la Hongrie (qui étaient systématiquement proches du bas de nos graphiques en entonnoir) que pour les autres pays. Notamment, la plupart des pays ayant une couverture de surveillance élevée sont des pays riches où l'on s'attendrait à une détection élevée des infections. L'incidence des infections sensibles graves dans ces pays était souvent supérieure à la moyenne, ce qui suggère que l'incidence moyenne des infections sensibles dans notre étude (et donc le nombre calculé d'infections résistantes) pourrait être une sous-estimation.

Troisièmement, il existait des sources potentielles de biais concernant nos estimations pour chaque pays. Des données de qualité de grade 1–2 sur les niveaux de résistance n'étaient disponibles que pour 31 % (pour les *E. coli* résistants aux carbapénèmes) à 43 % (pour les *E. coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération) des pays. Nous avons imputé des niveaux de résistance pour 31 à 41 % des pays. De plus, les échantillons pourraient ne pas être représentatifs de l'ensemble du pays parce que la résistance peut varier selon la région, et les hôpitaux de soins tertiaires, qui sont la source de la plupart des rapports universitaires, pourraient avoir des niveaux de résistance plus élevés que les hôpitaux communautaires (bien qu'un

étude américaine³³ n'a pas trouvé une telle différence). La possibilité d'un biais d'échantillonnage est particulièrement pertinente pour l'Inde, dont les estimations de résistance (82 % dans le cas d'E coli résistant aux céphalosporines de troisième génération) ont été obtenues à partir de petits échantillons d'isolats. Étant donné que l'Inde comprend 18 % de la population mondiale, une surestimation de la résistance en Inde gonflerait considérablement les totaux mondiaux ; pour cette raison, nous avons distingué les régions à plus haute certitude, à certitude modérée et à faible certitude lors de la présentation des estimations mondiales. De plus, certaines données sur les niveaux de résistance ont été recueillies avant 2014, ce qui pourrait avoir conduit à une sous-estimation du nombre d'infections résistantes dans les pays où les niveaux de résistance augmentent rapidement. En outre, les sources anatomiques des isolats variaient, bien que le biais introduit par cette variation puisse être mineur étant donné que les contrôleurs de la résistance aux antimicrobiens en Suède ont signalé que la résistance parmi les isolats d'E coli provenant d'urines de patients externes et d'hémocultures de patients hospitalisés

était assez similaire.³⁴ Enfin, nous notons que notre Les modèles de remplacement à 25 %, 50 % et 75 % sont, en effet, des modèles. Aucune preuve empirique n'existe pour valider lequel de ces modèles, le cas échéant, se rapproche de la dynamique de résistance dans les pays où les niveaux de résistance sont élevés. La forte résistance dans les pays les plus peuplés, en particulier la Chine (pour les E coli résistants aux céphalosporines de troisième génération) et l'Inde (pour tous les E coli sauf résistants aux carbapénèmes), explique la grande variation de nos estimations mondiales. Bien que nous reconnaissons ces limites, nous pensons avoir généré les meilleures estimations possibles avec les données disponibles.

Dans leur article, de Kraker et ses collègues²⁷ ont critiqué les méthodes utilisées pour estimer les infections résistantes aux antimicrobiens dans les rapports O'Neill et ECDC.^{26,28} Certaines de ces faiblesses, telles que l'utilisation de données qui pourraient ne pas être représentatives ou possibles erreur dans l'estimation des infections dans tous les sites anatomiques à partir de la surveillance basée sur les hémocultures, pourrait également s'appliquer à notre étude. Cependant, nous avons surmonté d'autres limites citées par de Kraker et ses collègues. Premièrement, O'Neill²⁶ a estimé le nombre d'infections résistantes dans les pays non inclus dans EARS Net en appliquant l'incidence moyenne EARS-Net, tandis que nous avons recherché d'autres sources pour identifier des estimations de résistance spécifiques à chaque pays. Pour les pays très peuplés tels que la Chine, la Russie et le Brésil, nous avons cité des sources de données de niveau 1 qui ont signalé des niveaux de résistance supérieurs à ceux de la plupart des pays EARS-Net, ce qui suggère que les méthodes d'O'Neill produisaient des sous-estimations. Deuxièmement, de Kraker et ses collègues ont observé que les rapports de l'ECDC et d'O'Neill n'indiquaient pas clairement les incertitudes inhérentes à chaque étape de leurs calculs. Nous avons indiqué les incertitudes et les sources potentielles de biais, et avons fourni nos calculs pour examen et révision.

Notre approche consistant à utiliser une incidence uniforme d'infections sensibles graves pour estimer le nombre d'infections résistantes n'est probablement pas adaptée aux autres agents pathogènes résistants tels que les *Acinetobacter* et *Pseudomonas* résistants aux carbapénèmes et les entérocoques résistants à la vancomycine ;

l'incidence des infections causées par la forme sensible de ces agents pathogènes diffère considérablement d'un endroit à l'autre.^{35,36} Pour générer des estimations de l'incidence et du nombre d'infections causées par ces organismes et pour améliorer nos estimations pour E coli et *K pneumoniae*, les systèmes de surveillance recueillir à la fois des données de numérateur sur le nombre d'infections résistantes par période et des données de dénominateur au niveau de la population. Deux nouvelles initiatives de l'OMS visant à renforcer et normaliser la surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans le monde, le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens³⁷ et le Tricycle EC BLSE,³⁸ pourraient contribuer à fournir les données supplémentaires nécessaires. L'amélioration de la précision des estimations mondiales du nombre d'infections résistantes aux antibiotiques renforcera les efforts visant à prioriser les activités de prévention des infections, à limiter la propagation de la résistance aux antibiotiques et à développer de nouveaux antibiotiques.

Les contributeurs

YC et ET ont conçu l'étude et développé les modèles. ET et NF ont préparé le premier projet. Tous les autres auteurs ont recueilli des données et examiné les résultats. Tous les auteurs ont examiné le manuscrit final.

Déclaration d'intérêts YC

rapporte des subventions ou des honoraires personnels de MSD, AstraZeneca, DaVolterra, Intercell AG, Allegra Therapeutics, BioMerieux SA, Rempex Pharmaceuticals, Nariva, Achoagen, Roche, Pfizer et Shionogi.

Tous les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Remerciements La

Médicaments Innovants dans le cadre de la convention de subvention numéro 115618 (Driving re-investment in research and development and responsible Antibiotic Use [DRIVE-AB]), dont les ressources sont composées d'une contribution financière du septième programme-cadre de l'Union européenne (FP7/2007-2013) et de la contribution en nature de la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques. Ce travail ne représente pas nécessairement le point de vue de tous les partenaires de DRIVE-AB.

Références

- 1 ONU. Déclaration politique de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale Assemblée sur la résistance aux antimicrobiens. 2016. http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/71/3 (consulté le 9 février 2018).
- 2 OMS. Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens. 2015. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en> (consulté le 9 février 2018).
- 3 Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Atlas de surveillance des maladies infectieuses. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (consulté le 9 février 2018).
- 4 OMS. Surveillance de l'Asie centrale et de l'Europe de l'Est Résistance aux antimicrobiens (CAESAR). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2015/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-annual-rapport-2014> (consulté le 29 juillet 2018).
- 5 OMS. Résistance aux antimicrobiens : rapport mondial sur la surveillance, 2014. Genève, 2014 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 (consulté le 9 février 2018).
- 6 Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y. Épidémiologie interprétation des études sur la résistance aux antibiotiques : qu'est-ce qui nous manque ? *Nat Rev Microbiol* 2004; 2 : 979–83.
- 7 OMS. Liste prioritaire mondiale des bactéries résistantes aux antibiotiques pour guider la recherche, la découverte et le développement de nouveaux antibiotiques. 2017 <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en> (consulté le 30 juillet 2018).
- 8 Centres de contrôle et de prévention des maladies. Antibiotique/ résistance aux antimicrobiens : les plus grandes menaces. 2017. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html (consulté le 9 février 2018).
- 9 Stevens GA, Alkema L, Black RE, et al. Lignes directrices pour la communication d'estimations précises et transparentes sur la santé : la déclaration GATHER. *Lancette* 2016 ; 388 : e19–23.

- 10 Russo TA, Johnson JR. Impact médical et économique de infections extra-intestinales dues à *Escherichia coli* : focus sur un problème endémique de plus en plus important. *Microbes Infect* 2003; 5 : 449–56.
- 11 Ammerlaan HSM, Harbarth S, Buiting AGM, et al. Tendances séculaires des infections nosocomiales du sang : les bactéries résistantes aux antibiotiques augmentent le fardeau total de l'infection. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 798–805. 12 de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. L'évolution de l'épidémiologie des bactériémies en Europe : tendances du système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 : 860–68.
- 13 Ho PL, Chow KH, Lai EL, Lau EH, Cheng VC. *Escherichia coli* β -lactamase-positive à spectre étendu s'ajoute principalement à, plutôt qu'elle ne remplace, *E coli* β -lactamase-négative à spectre étendu en provoquant une bactériémie à Hong Kong, 2000–10. *J Antimicrob Chemother* 2012 ; 67 : 778–80.
- 14 ONU. États membres. <http://www.un.org/en/member-states/index.html> (consulté le 9 février 2018).
- 15 ONU. Classement des pays par grandes zones et régions du monde. http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/mortality/WMR2011/WMR2011_DOCUMENTATION/WMR2011_DEFINITION_OF_MAJOR_AREAS_AND_REGIONS.PDF (consulté le 9 février 2018).
- 16 Banque mondiale. Statistiques sur la santé, la nutrition et la population (mis à jour le 17/04/2017). <http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=health-nutrition-and-population-statistics#> (consulté le 9 février 2018).
- 17 Kronenberg A, Hilty M, Endimiani A, Muhlemann K. tendances des isolats d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* résistants aux céphalosporines à spectre étendu chez les patients hospitalisés et ambulatoires en Suisse, 2004 à 2011. *Euro Surveill* 2013; 18 : 20484.
- 18 Centre de surveillance de la protection de la santé (Irlande). Annuel rapport épidémiologique, 2014. <http://www.hpsc.ie/abouthpsc/annualreports/HPSC%20Annual%20Report%202014%20%20.pdf> (consulté le 29 juillet 2018).
- 19 Institut national de la santé et du bien-être (Finlande). Maladies infectieuses en Finlande, 2014. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/128993/URN_ISBN_978-952-3024960.pdf?sequence=1 (consulté le 9 février 2018).
- 20 Statens Serum Institut, Institut national vétérinaire, Institut national de l'alimentation. DANMAP 2014—utilisation d'agents antimicrobiens et occurrence de résistance antimicrobienne chez les bactéries provenant d'animaux destinés à l'alimentation, d'aliments et d'humains au Danemark. https://www.danmap.org/~media/projekt%20sites/danmap/danmap%20reports/danmap%202014/danmap_2014.ashx (consulté le 29 juillet 2018).
- 21 Swedres-Svarm. Consommation d'antibiotiques et occurrence de la résistance aux antibiotiques en Suède, 2014. http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2014.pdf (consulté le 9 février 2018).
- 22 NORM, NORM-VET. Utilisation d'agents antimicrobiens et occurrence de résistance antimicrobienne en Norvège, 2014. <https://www.weng.vetinst.no/surveillance-programmes/norm-norm-vet-report> (consulté le 29 juillet 2018).
- 23 Département de la santé de l'État de New York. Infections nosocomiales. État de New York, 2014. https://www.health.ny.gov/statistics/facilities/hospital/hospital_acquired_infections/2014/docs/hospital_acquired_infection.pdf (consulté le 9 février 2018).
- 24 Centres de contrôle et de prévention des maladies. Atlas de la sécurité des patients sur la résistance aux antibiotiques. <https://gis.cdc.gov/grasp/PSA> (consulté le 9 février 2018).
- 25 Département de la santé et de l'hygiène mentale du Maryland. Rapport de situation : résistance aux antibiotiques dans le Maryland. Faire face aux menaces urgentes. <http://phpa.dhnh.maryland.gov/IDEHASHaredDocuments/Status Report - Antibiotic Resistance in Maryland.pdf> (consulté le 9 février 2018).
- 26 O'Neill J. Revue sur la résistance aux antimicrobiens. Antimicrobien résistance : faire face à une crise pour la santé et la richesse des nations. 2014. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper—Tackling a Crisis for the Health and Weath of Nations_1.pdf (consulté le 9 février 2018).
- 27 de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Est-ce que 10 millions de personnes mourront chaque année à cause de la résistance aux antimicrobiens d'ici 2050 ? *PLoS Med* 2016 ; 13 : e1002184.
- 28 Groupe de travail conjoint ECDC/EMEA. Le défi bactérien : il est temps de réagir. 2009. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (consulté le 9 février 2018).
- 29 Centres de contrôle et de prévention des maladies. Résistance aux antibiotiques menaces aux États-Unis, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013> (consulté le 9 février 2018).
- 30 Schneider G, Patel HN, Zilberberg M. Tendances épidémiologiques des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) aux États-Unis de 2009 à 2015. Société pour l'épidémiologie des soins de santé en Amérique ; St Louis, Missouri ; 31 mars 2017. https://static1.squarespace.com/static/51199d96e4b084d1d0b105c3/t/58de64c2893fc0598a6f4620/1490969796999/AKAO_SHEA_CRE_Presentation_Schneider2017.pdf (consulté le 9 février 2017). 18).
- 31 Colomb-Cotin M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimation de la morbidité et de la mortalité associées aux infections dues aux bactéries multirésistantes (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016 ; 5 : 56.
- 32 Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Antimicrobien surveillance de la résistance en Europe 2014. Rapport annuel du Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net). <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014> (consulté le 9 février 2018).
- 33 Gandra S, Trett A, Klein EY, Laxminarayan R. Est antimicrobien la résistance est-elle un problème plus important dans les hôpitaux de soins tertiaires que dans les petits hôpitaux communautaires aux États-Unis ? *Clin Infect Dis* 2017 ; 65 : 860–63.
- 34 Swedres-Svarm. Consommation d'antibiotiques et apparition d'une résistance aux antibiotiques en Suède. 2015. http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2015.pdf (consulté le 9 février 2018).
- 35 Arias CA, Murray BE. L'essor de l'entérocoque : au-delà de la résistance à la vancomycine. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10 : 266.
- 36 Munoz-Price LS, Weinstein RA (2008). Infection à *Acinetobacter*. *N Engl J Med* 2008; 358 : 1271–1281.
- 37 OMS. Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (VERRE). <http://www.who.int/glass/en> (consulté le 9 février 2018).
- 38 Contrôle de la RAM. Le projet de surveillance de la résistance aux antimicrobiens du tricycle BLSE : une approche simple et unique pour la surveillance mondiale. <http://resistancecontrol.info/2017/the-esbl-tricycle-amr-surveillance-project-a-simple-one-health-approach-to-global-surveillance> (consulté le 9 février 2018).