



1^{er} Symposium sur l'Antibiorésistance à La Réunion

ÉPIIDEMIOLOGIE DES BACTERIES MULTI- RÉSISTANTES À LA RÉUNION ET DANS L'OCÉAN INDIEN

Guillaume MILTGEN

CHU / Université de La Réunion / CRAtb

4 décembre 2021

PLAN

1. Évolution des résistances
 - A. En établissements de soins (ES)
 - B. En milieu communautaire

2. « *Super bugs* »

3. *One Health*

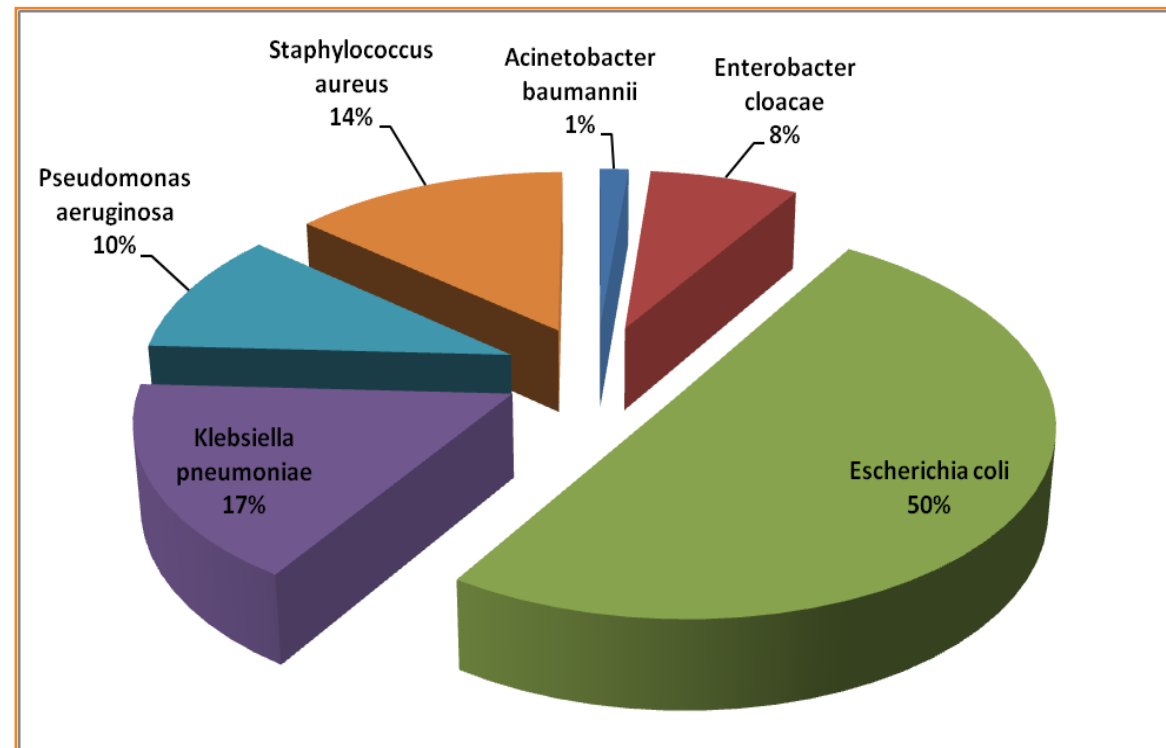
Origine des données

- Le réseau de surveillance : laboratoires privés et publics de l'île
- Pour les ES : uniquement les prélèvements à visée diagnostique, en « court séjour »
- Bactéries suivies :
 - SARM
 - *Acinetobacter baumannii* multi-résistants (ABRI)
 - *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants (PAMR)
 - Entérobactéries BLSE et carbapénèmase (EPC)

DONNÉES 2019

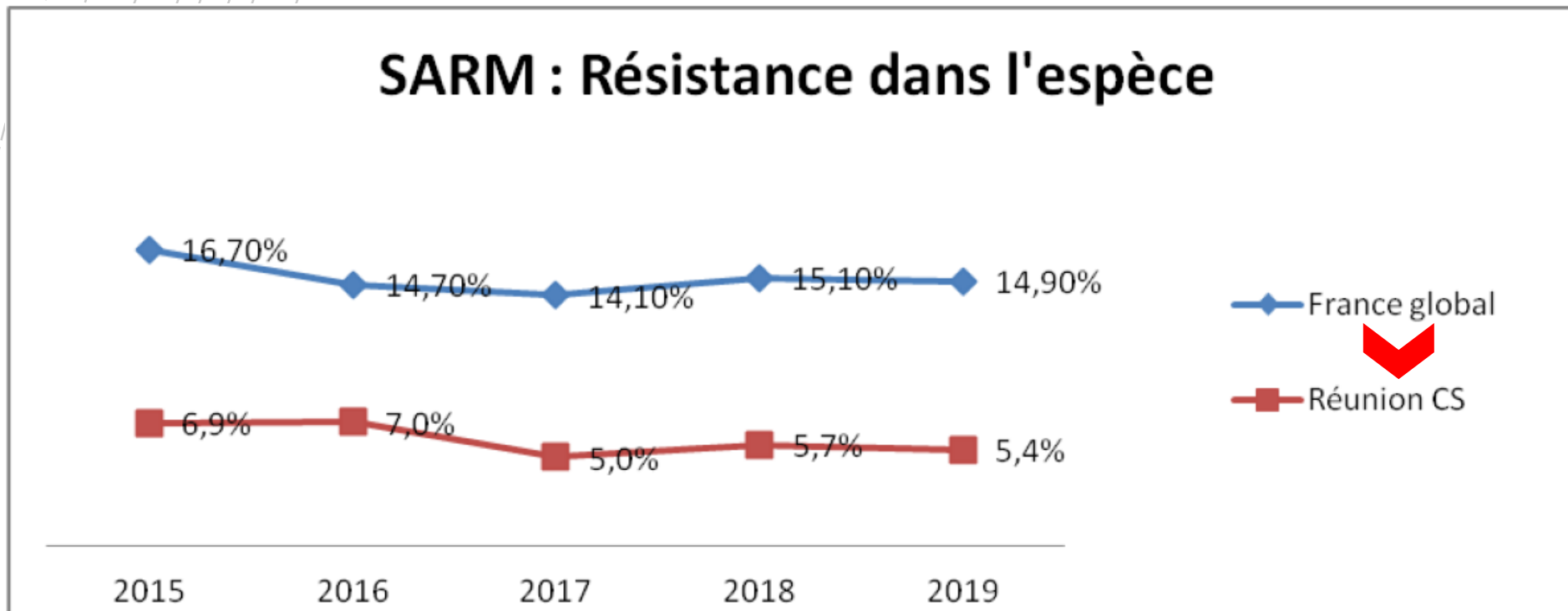
- En 2019, **5 laboratoires** ont fourni les données pour **13 établissements**, représentant **100 % des journées d'hospitalisation de « court séjour »**.

13 831 souches



SARM

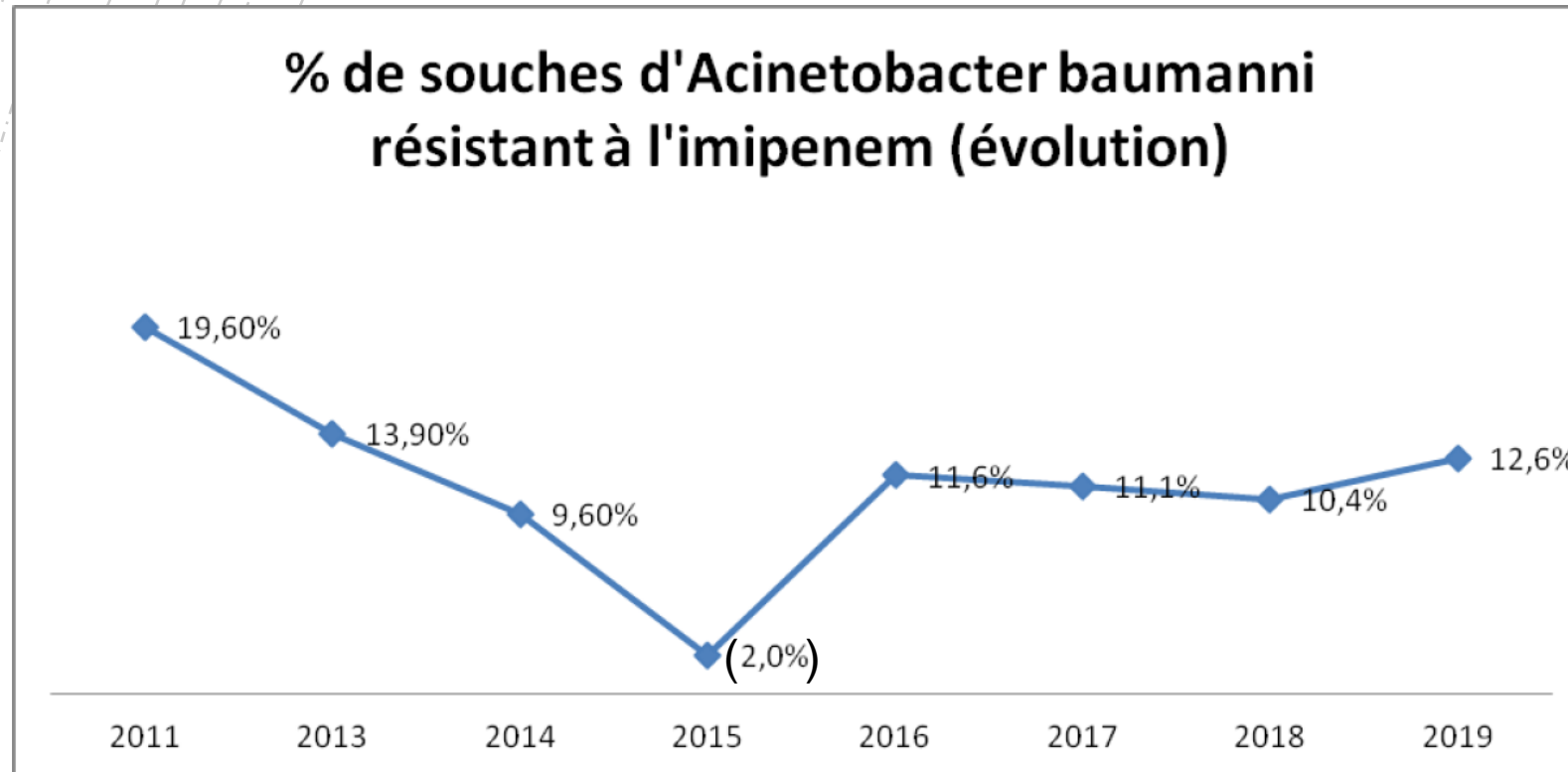
- Stabilité en terme d'incidence et de résistance dans l'espèce
- Certaines disparités inter-établissements (1 ES à 8,3%)



≈ Europe = 15,5%

ABRI

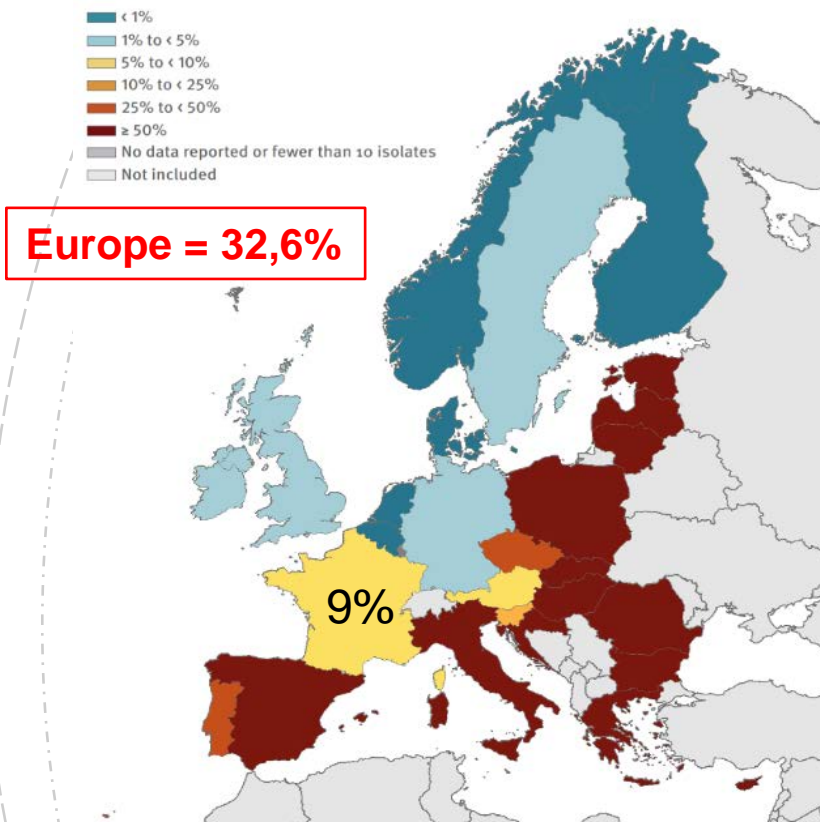
- En augmentation lente, corrélée à celle de métropole



Réunion  France
9% (2019)

ABRI en Europe

Acinetobacter sp. resistant to carbapenems

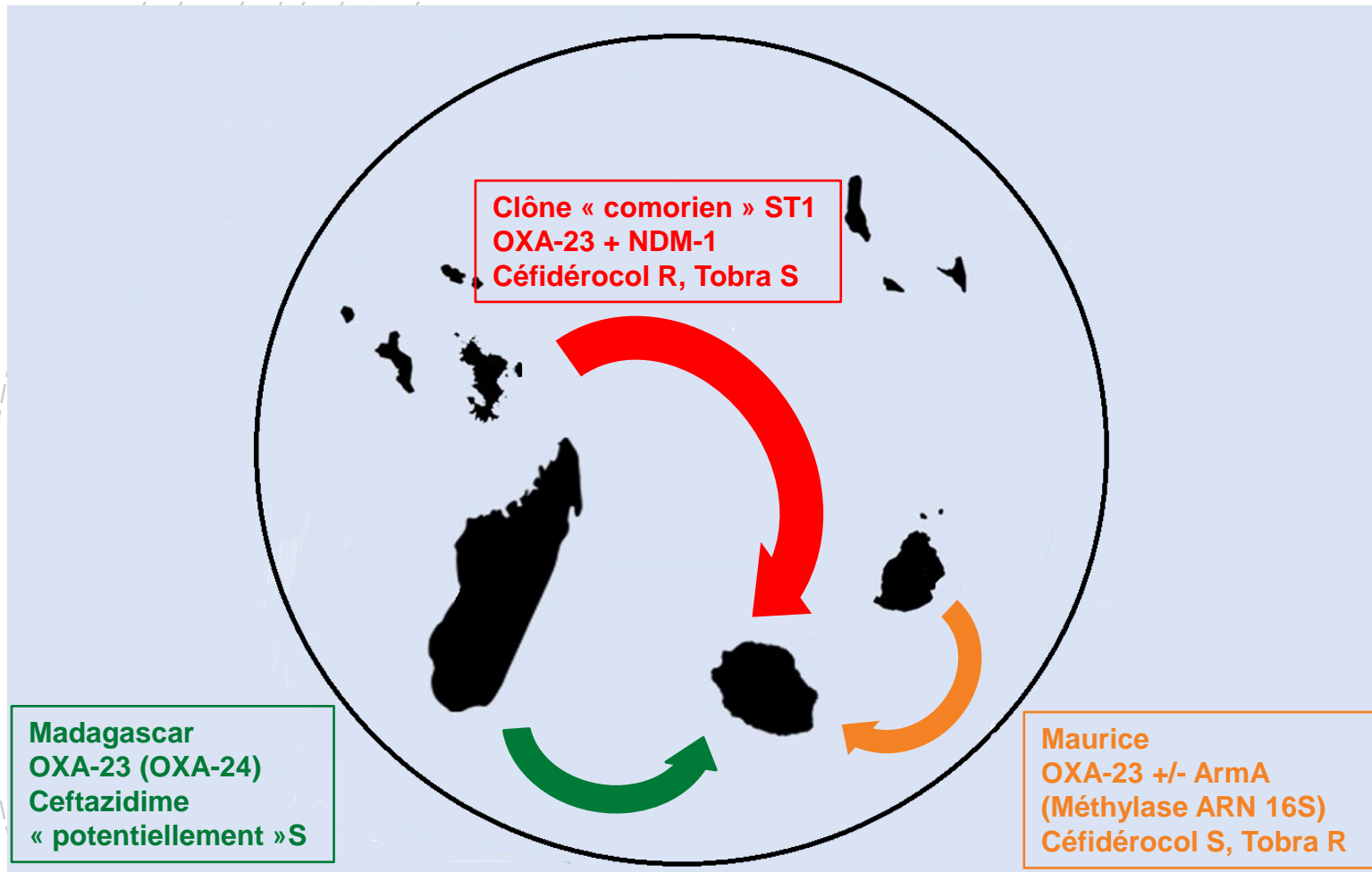


Annual Epidemiological Report for 2019, EARS-Net, ECDC, 2020

- Gradient Nord < Sud marqué
- Grosse variabilité entres les pays :
 - Norvège, Finlande < 1%
 - Grèce, Roumanie ≈ 90%
 - France = 9%, en augmentation (2015 : 5,6%)
 - Réunion = 12,6% (en 2019)
- Les balkans = réservoirs secondaires d'ABRI (NDM)

ABRI dans l'Océan Indien

- Des clones différents en fonction des archipels



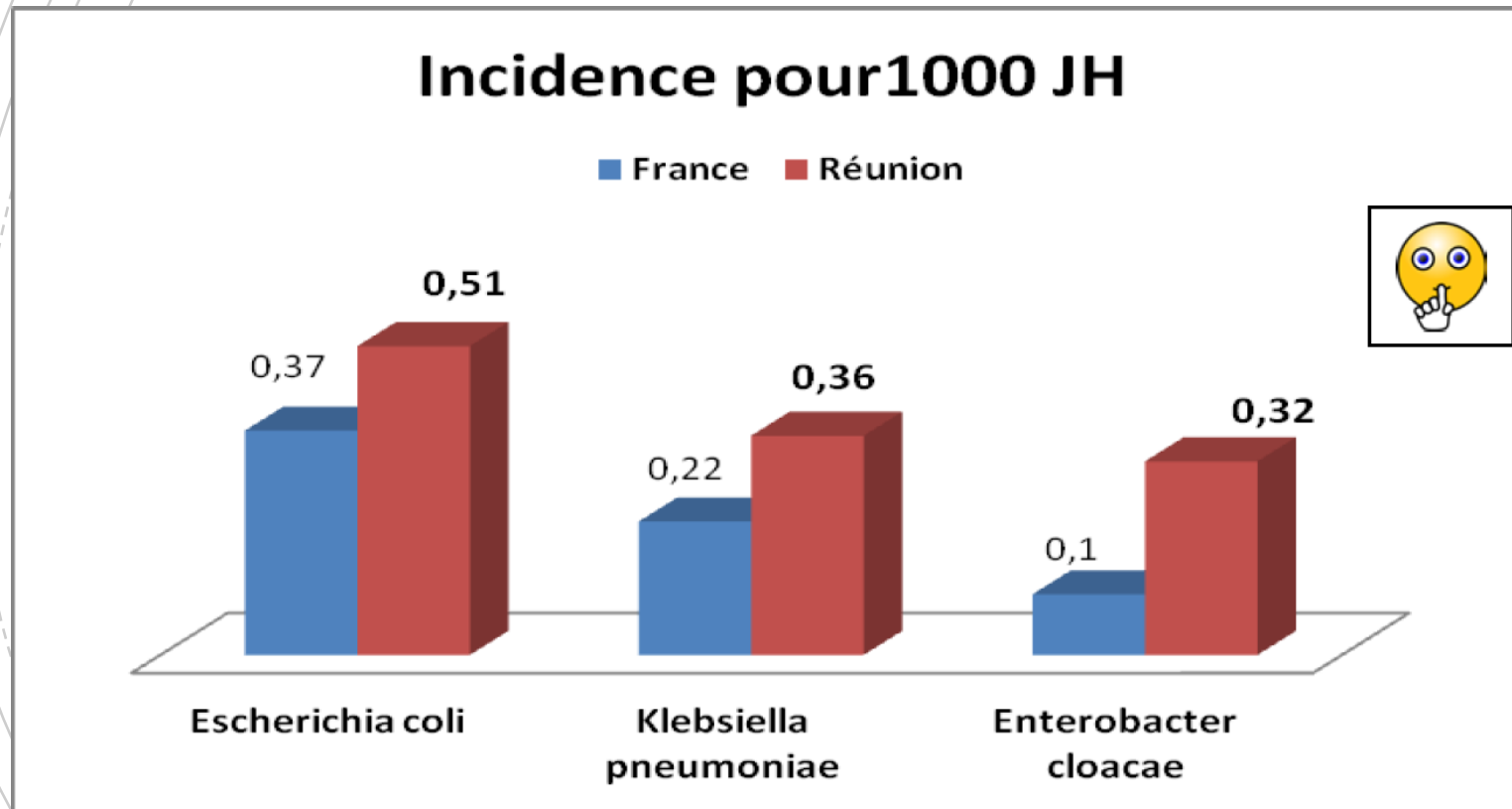
Réunion (2019-2021)
 50% des ABRI sont
 d'origine comorienne

CNR *Acinetobacter*
 (2015-2020)
 77% des ABRI OXA-23
 + NDM-1
 provenaient de l'OI



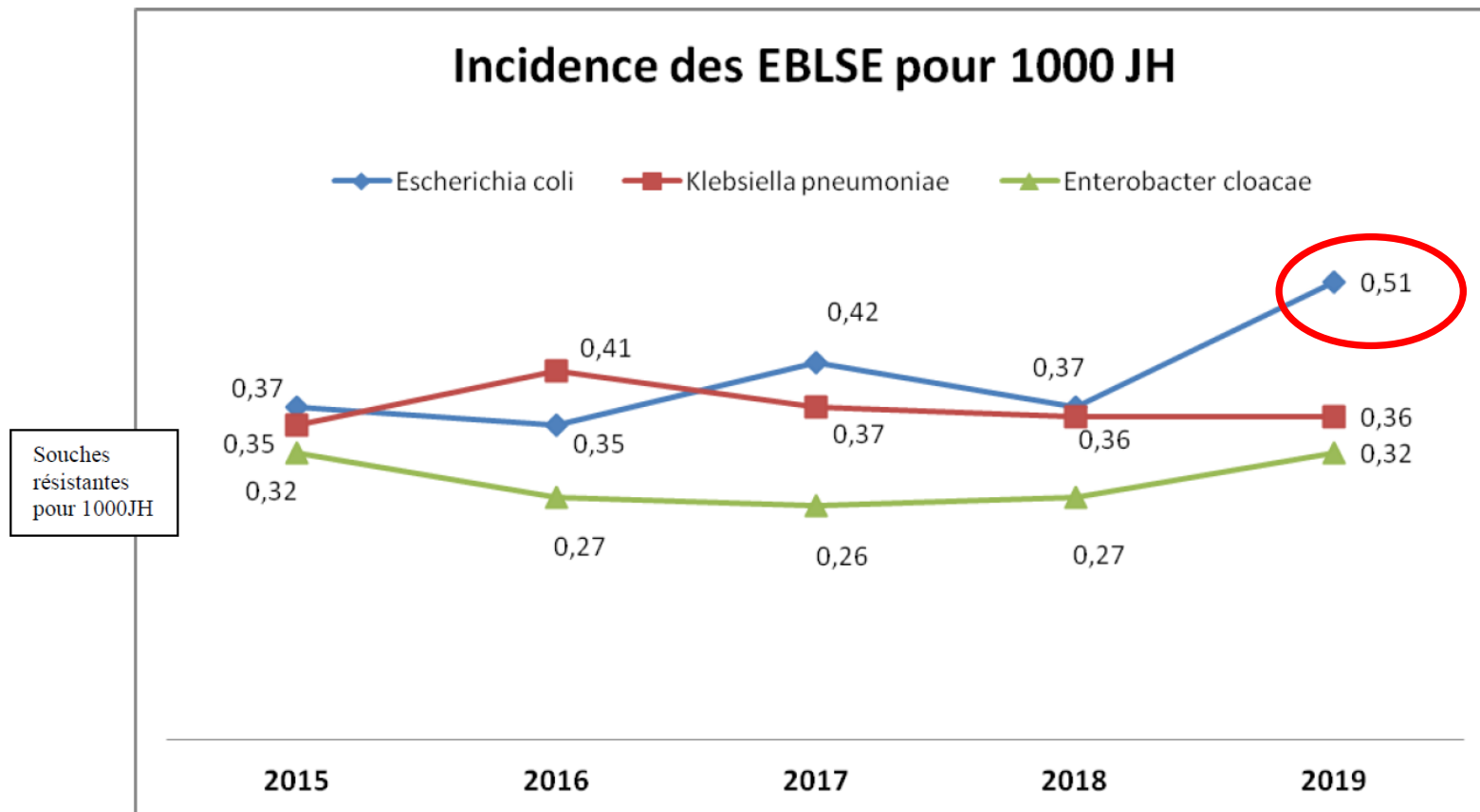
Entérobactéries BLSE en ES

- La Réunion a toujours une incidence des infections à EBLSE supérieure à celle de la moyenne française



Entérobactéries BLSE en ES

- Tendence à l'augmentation

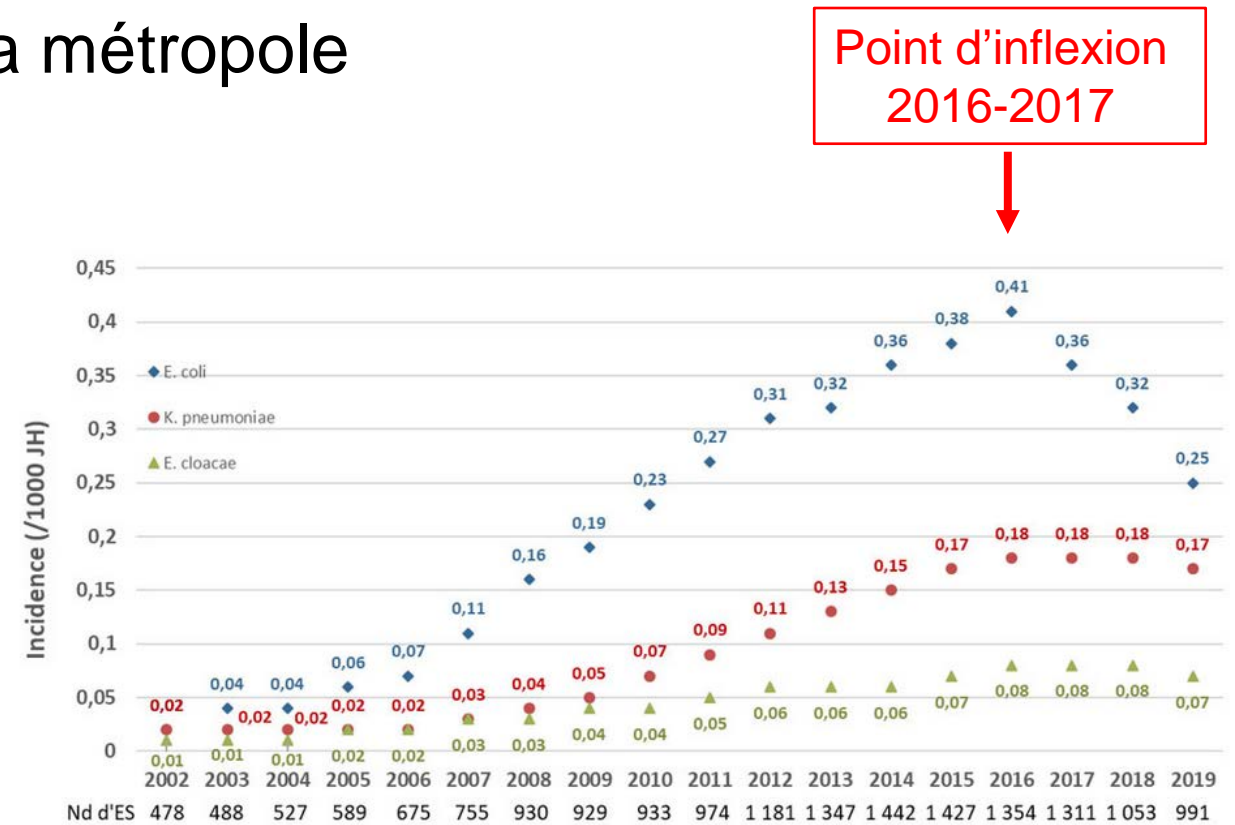
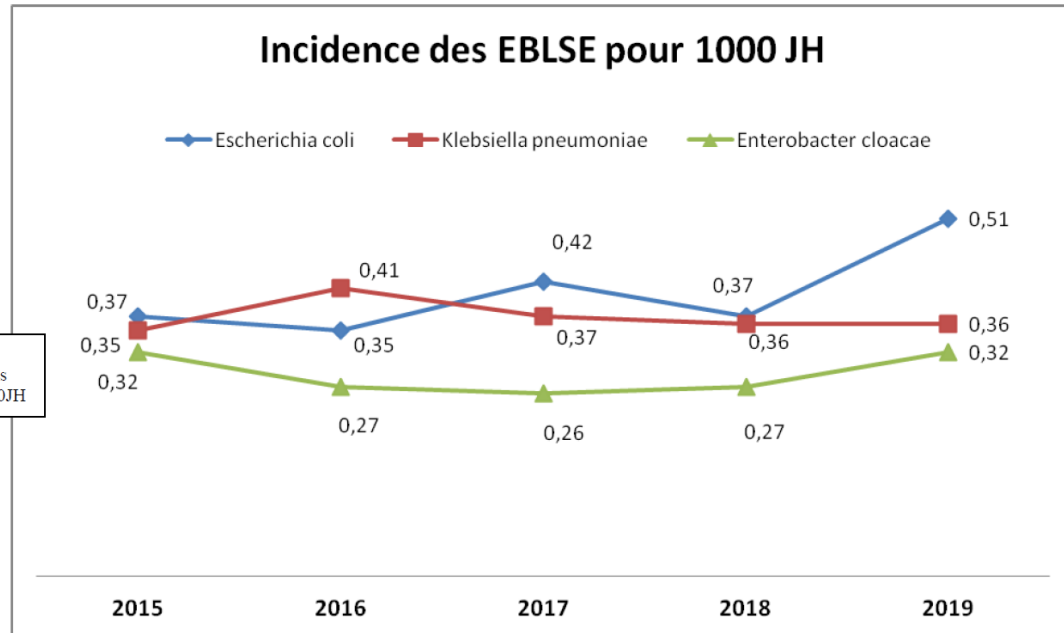


E. coli

E. cloacae

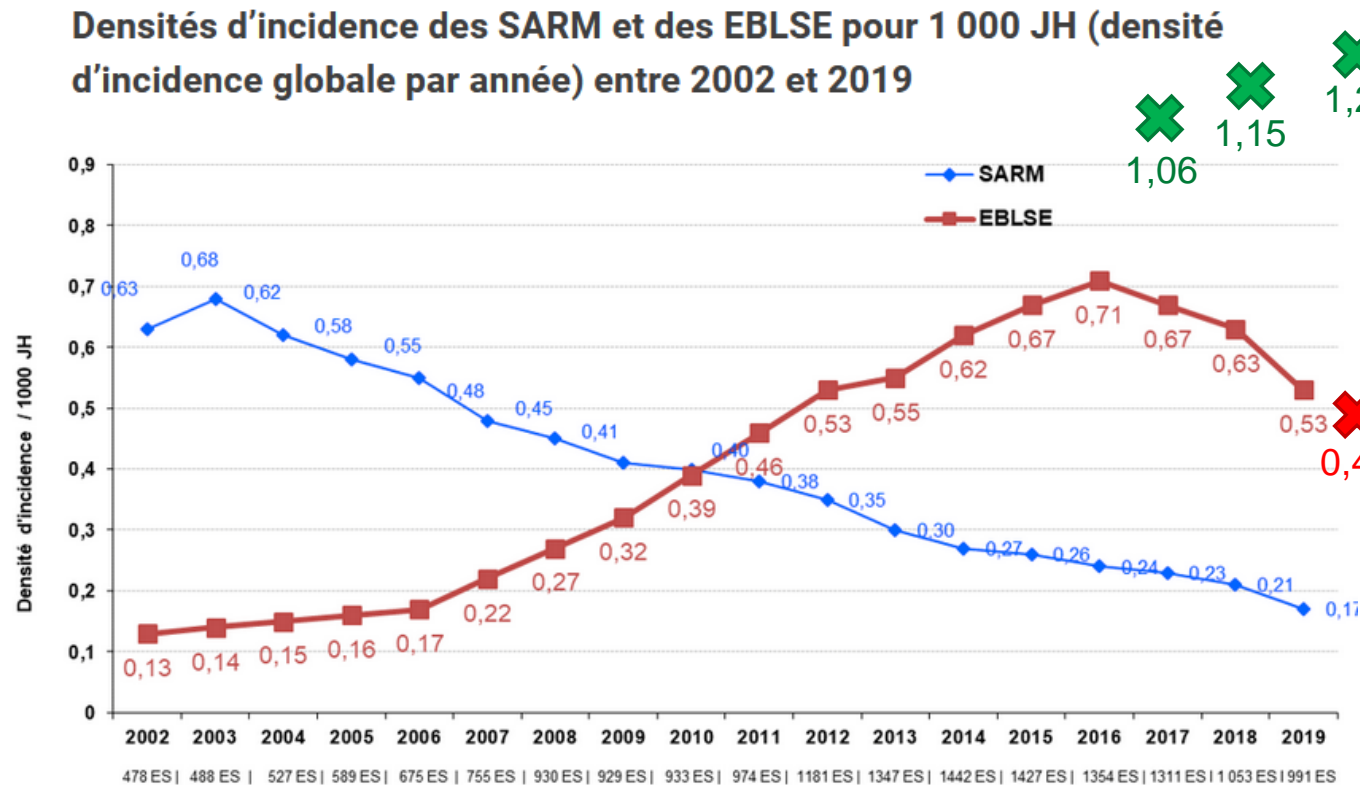
Entérobactéries BLSE en ES

- Tendance différente de celle de la métropole



Entérobactéries BLSE en ES

- Tendence différente de celle de la métropole



✘ 1,06


✘ 1,15

✘ Incidence cumulée *EC* + *KP* + *Eclo*
Réunion (2019) = 1,26

✘ Incidence cumulée *EC* + *KP* + *Eclo*
France (2019) = 0,49

**Baisse globale en France
due à la diminution des
infections à *E.coli* BLSE**

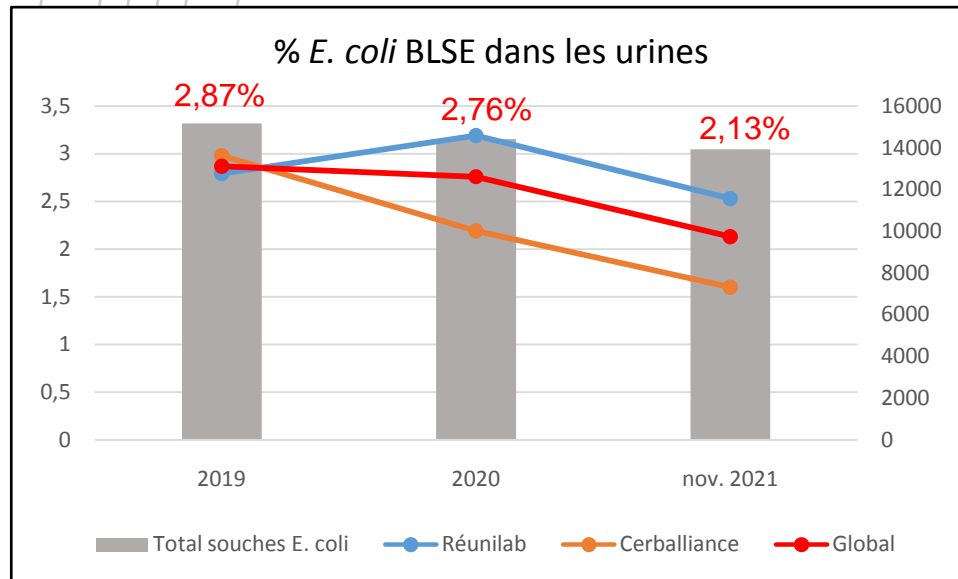
Entérobactéries BLSE en communautaire

- Étude AB-RUN en 2018 (Dr J. Jaubert)
 - 495 patients inclus, entrant au CHU de La Réunion
 - Dépistage rectal (< 48h d'hospitalisation)
 - 4 services du CHU (Urgences Nord et Sud, Réanimations Nord et Sud)
- **8,3% de patients colonisés à BLSE** entrant à l'hôpital  France métropolitaine
 - Forte disparité Nord-Sud
 - CHU Nord = 11,7%
 - CHU Sud = 6,3%
- Consommation d'ATB différente ? Echanges de populations plus important au Nord ?

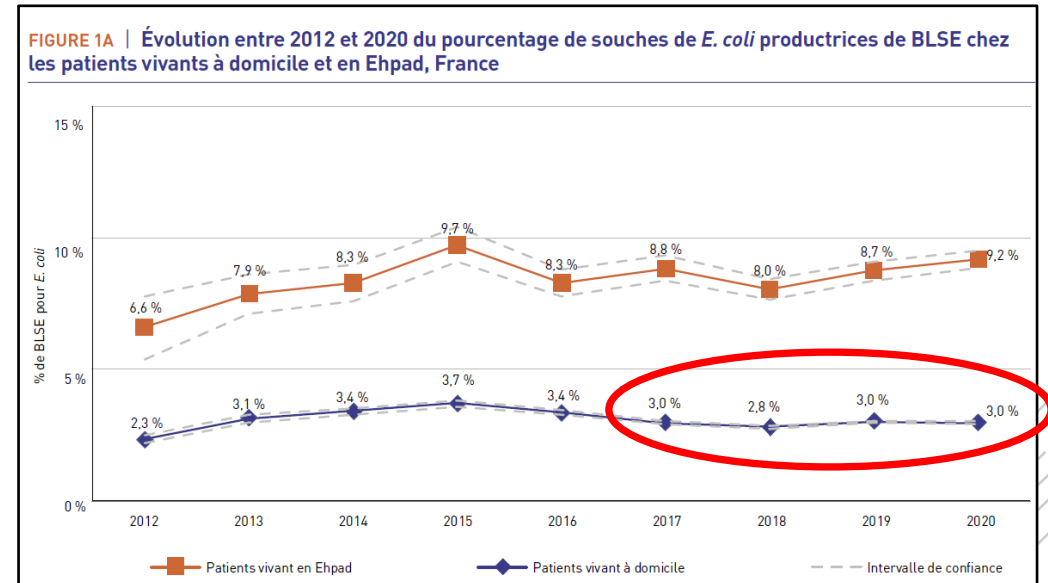
Entérobactéries BLSE en communautaire

- Données sur *E. coli* BLSE dans les 2 principaux groupements de laboratoire privés de l'île
 - Origine communautaire
 - Sur prélèvements urinaires (ECBU)
 - Sur une moyenne de 14500 souches de *E. coli* isolées/an

≈ France métropolitaine



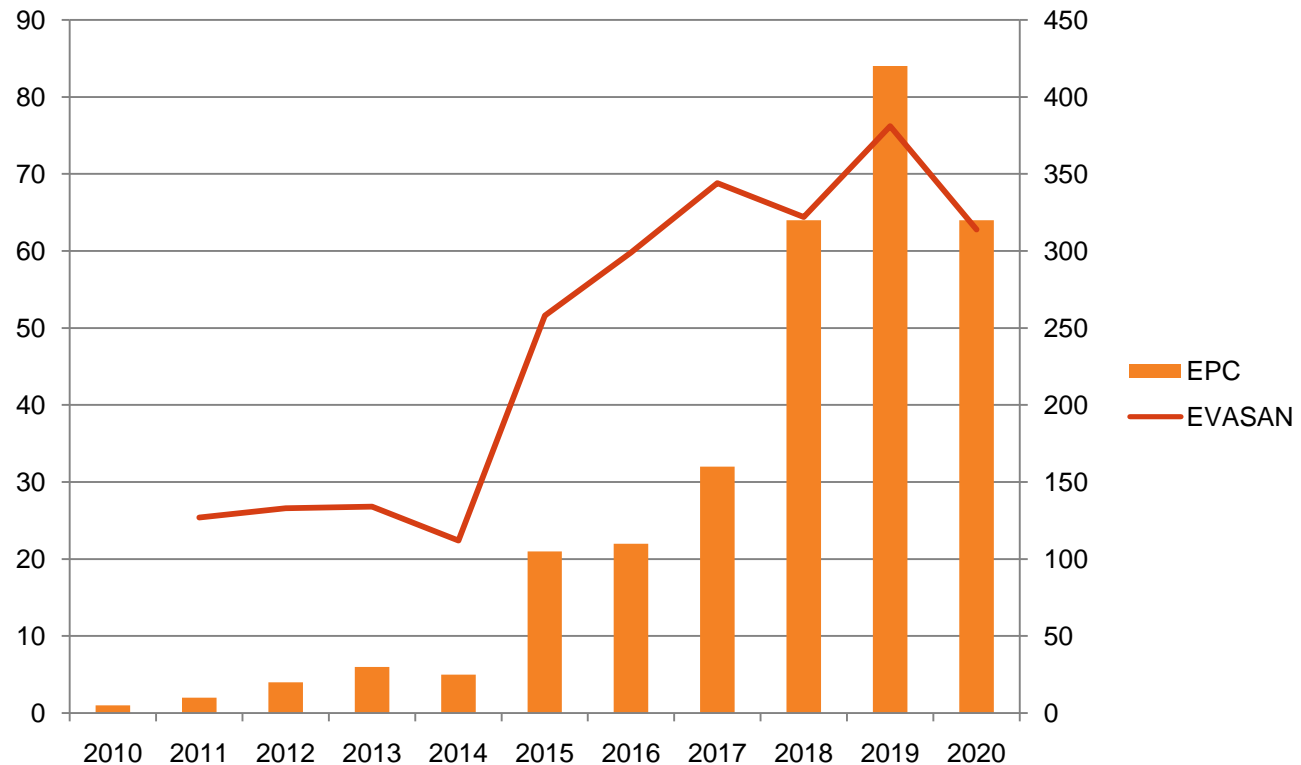
Mission PRIMO : indicateur *E. coli* BLSE dans urines



EPC

- Tendence à une forte augmentation (même si effet COVID en 2020)

Évolution du nombre de cas d'EPC à La Réunion



Entre 1/4 et 1/3 d'infections selon les années = stabilité

Peu de cas secondaires malgré l'augmentation < moyenne française

Un autre effet du COVID sur les EPC...

Miltgen et al. *Antimicrob Resist Infect Control* (2021) 10:151
<https://doi.org/10.1186/s13756-021-01022-6>

Antimicrobial Resistance
and Infection Control

SHORT REPORT

Open Access

Nosocomial cluster
of carbapenemase-producing *Enterobacter
cloacae* in an intensive care unit dedicated
COVID-19



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Clinical Case Study

Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side
of COVID-19



Kampmeier et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2020) 9:154
<https://doi.org/10.1186/s13756-020-00820-8>

Antimicrobial Resistance
and Infection Control

RESEARCH

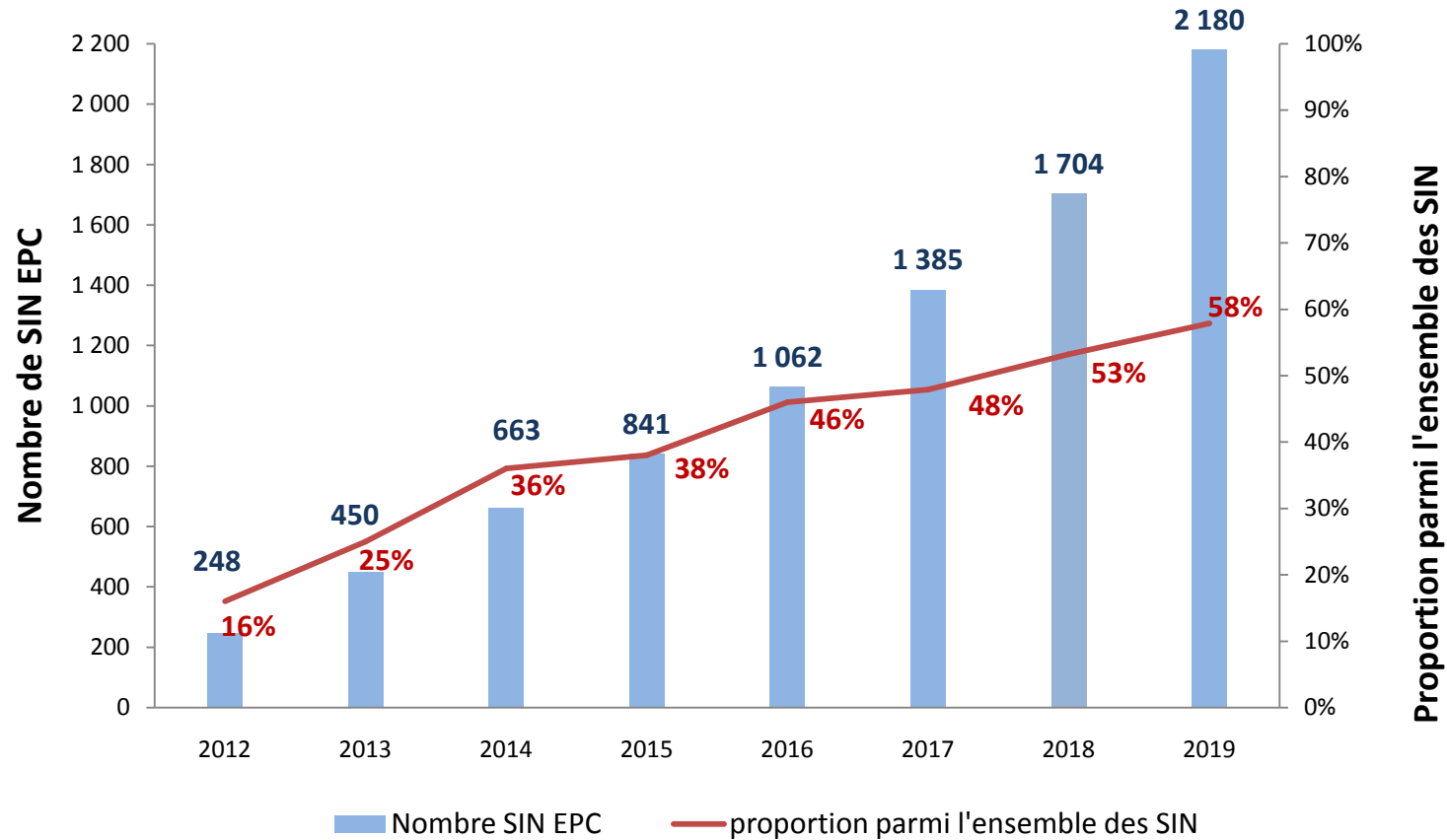
Open Access

A nosocomial cluster of vancomycin
resistant enterococci among COVID-19
patients in an intensive care unit



- **Transmission croisée d'EPC et d'ERV en secteur COVID + :**
 - Pénurie d'EPI
 - Pas de déshabillage entre les différentes chambres pour la protection de personnel soignant
 - Moindre vigilance car COVID = problème prioritaire du moment

Evolution des EPC en France (e-SIN)



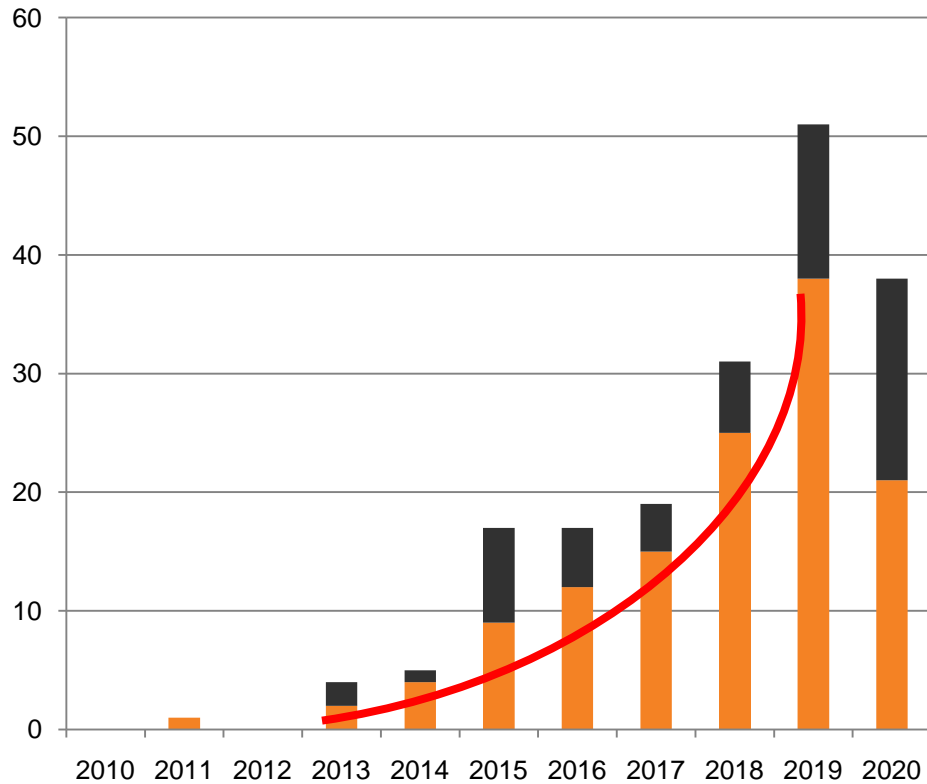
Nombre d'épisodes d'infection ou colonisation à EPC déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2019

Signalement des IAS,
Santé Publique France, 2020

EPC

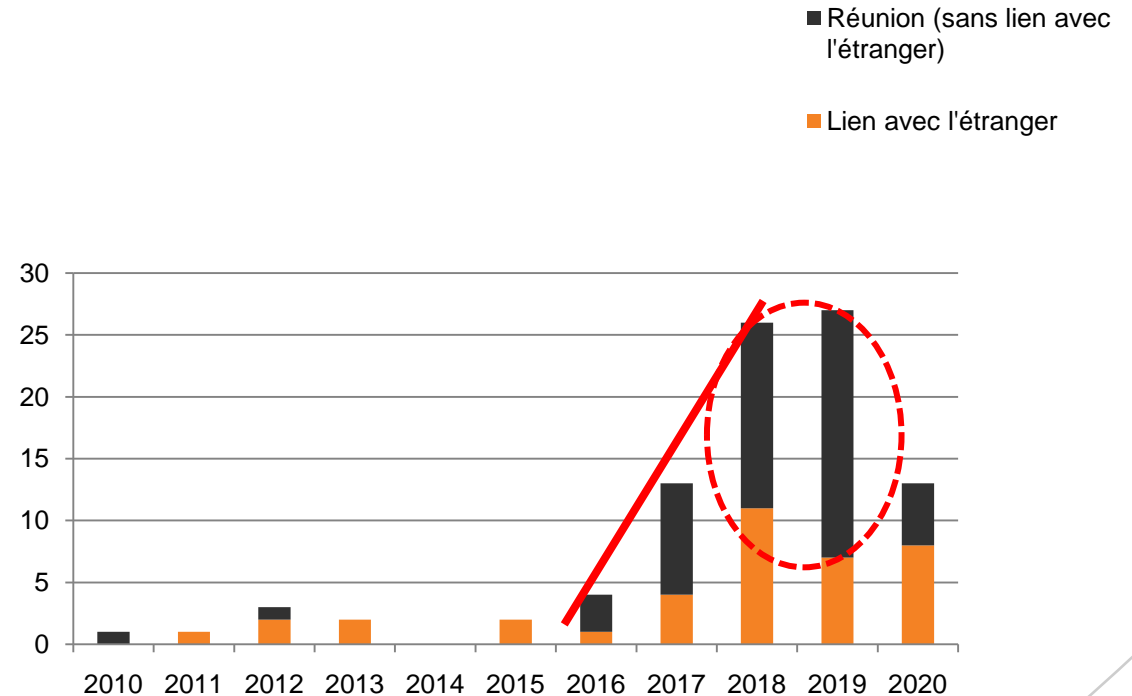
- Tendances différentes entre les 2 sites du CHU

Cas d'EPC au CHU Nord Réunion



↗ Cas importés

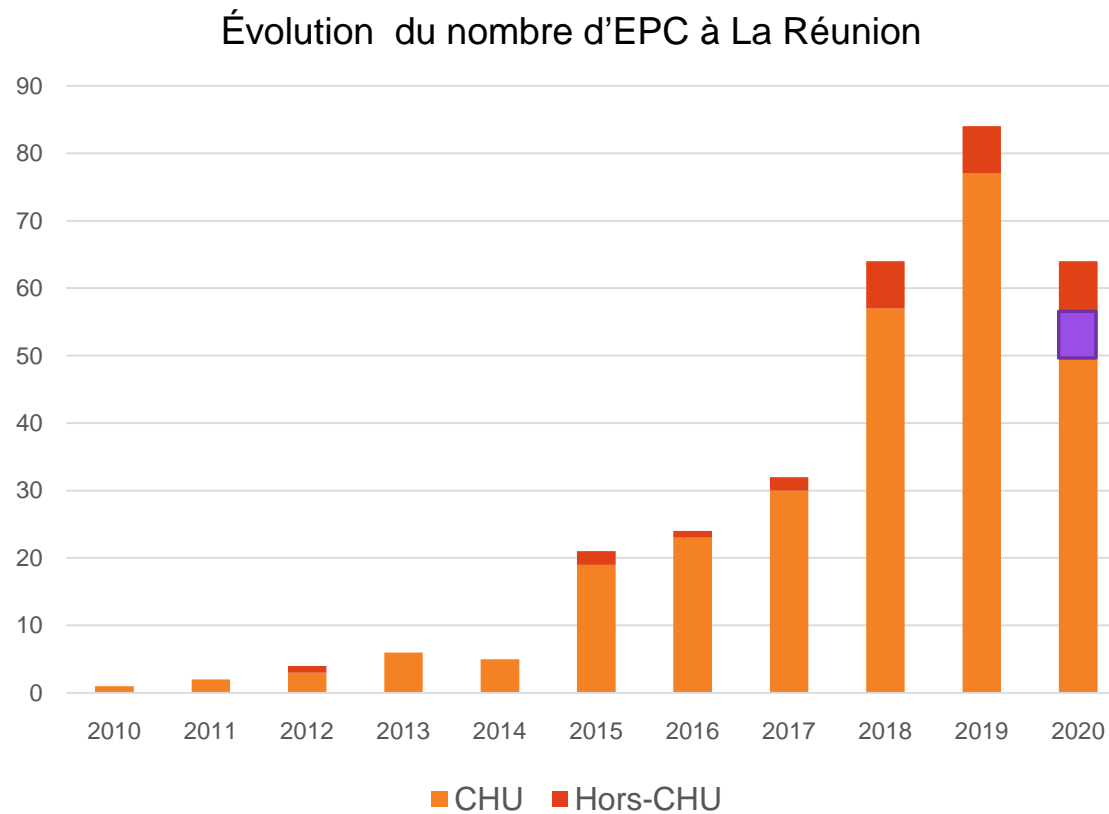
Cas d'EPC au CHU Sud Réunion



↗ Cas autochtones

EPC

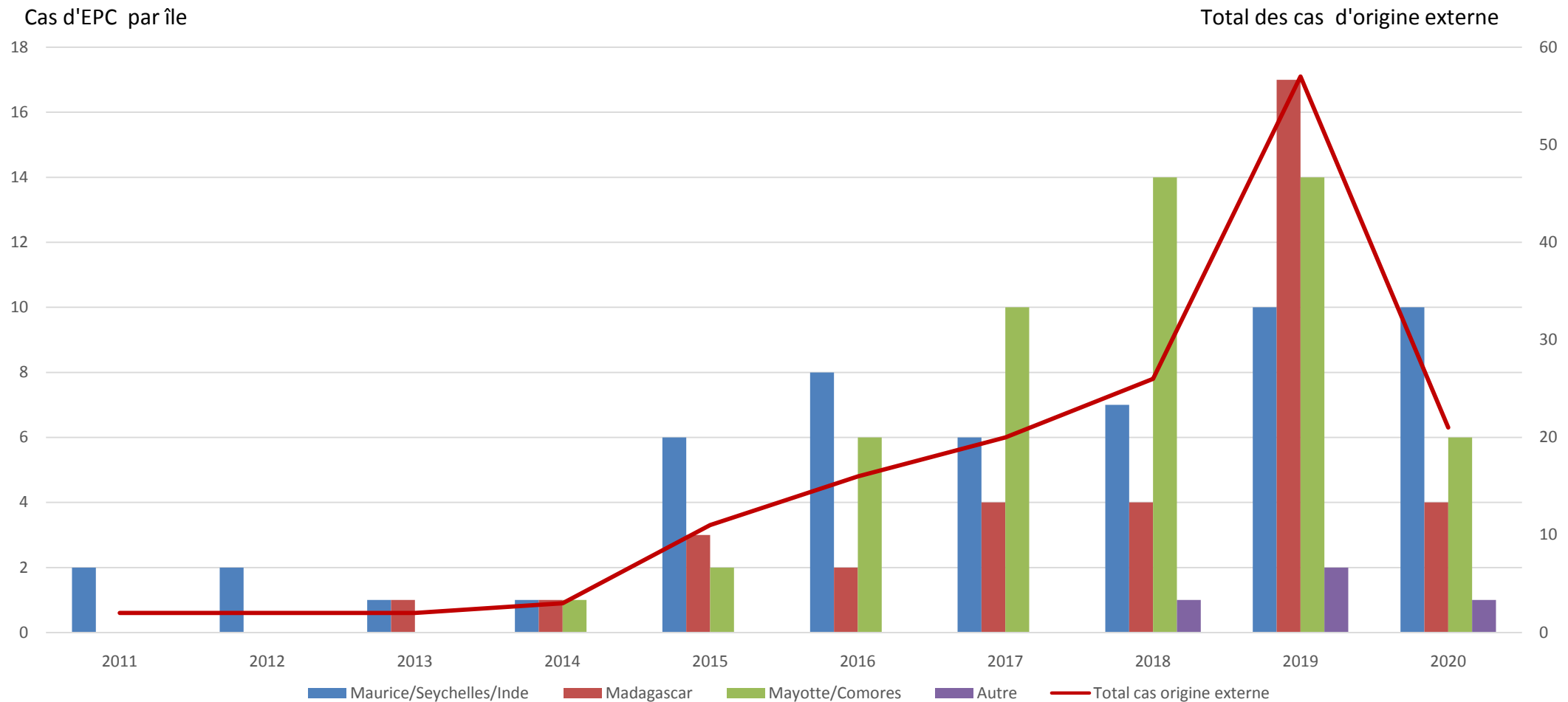
■ Répartition des cas : CHU / Hors CHU



6 EPC au CHOR
en 2020

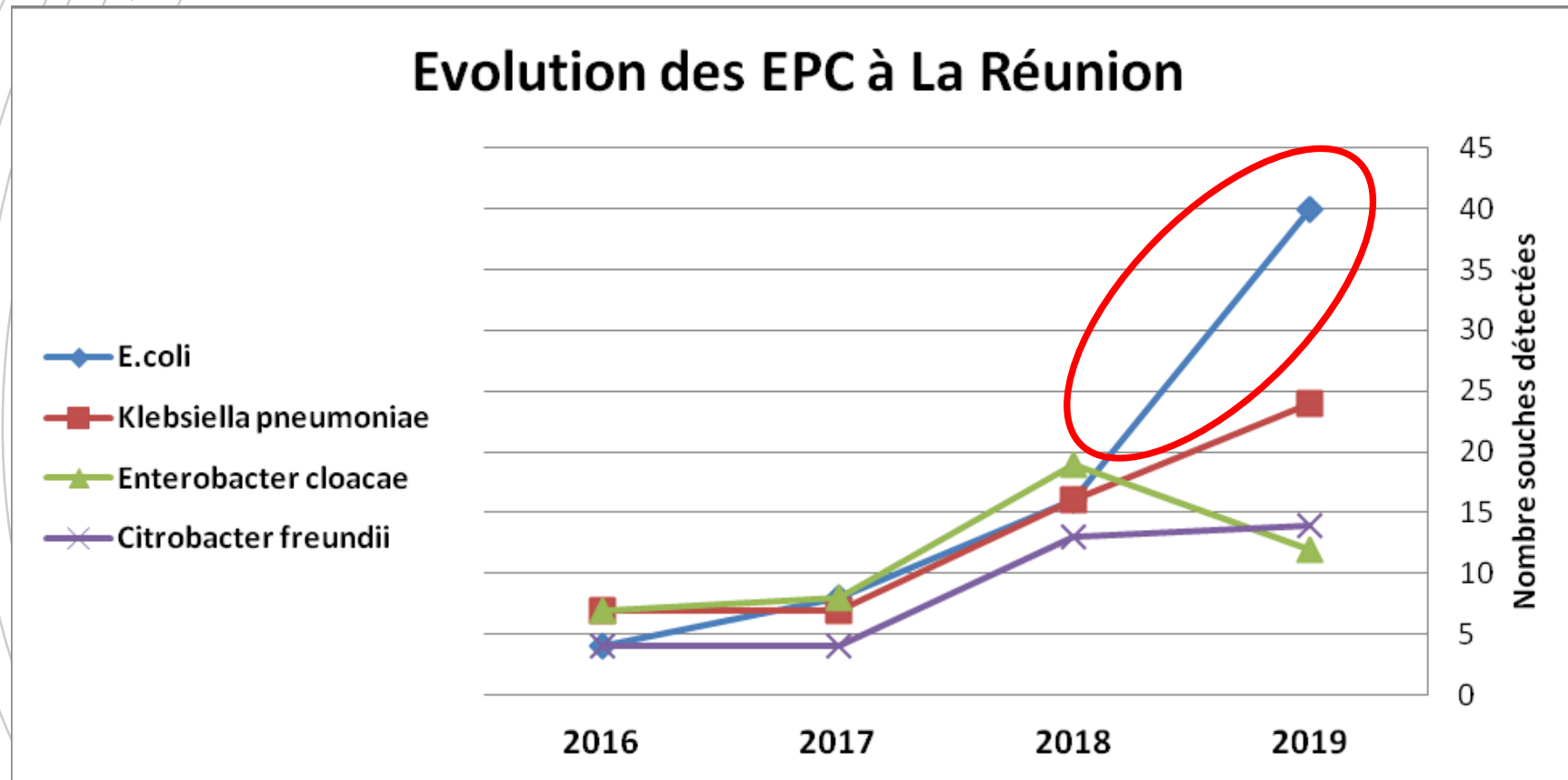
EPC importées

- Inversion du flux d'importation Ouest > Est



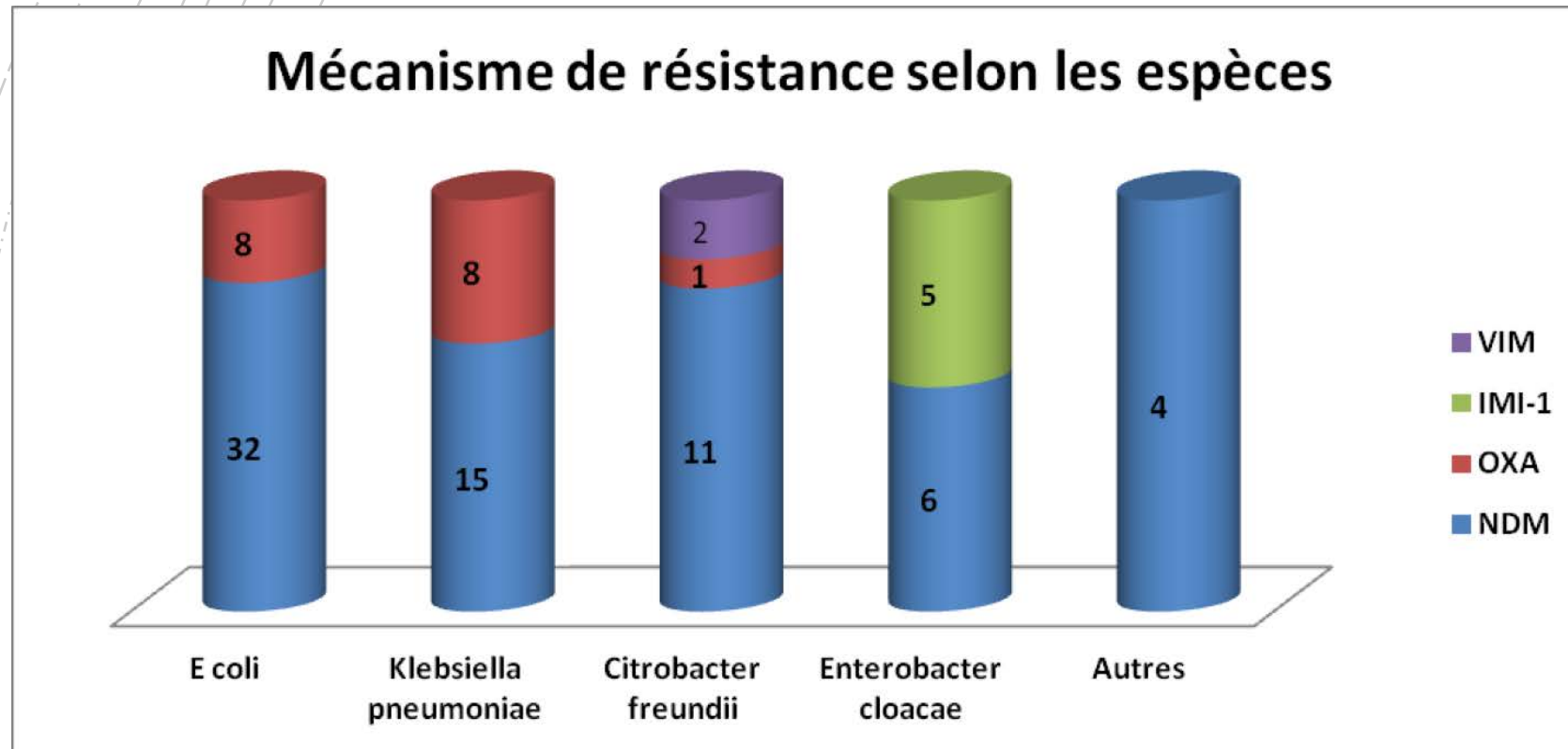
EPC en fonction des espèces bactériennes

- Augmentation marquée chez *E. coli*



EPC : mécanismes de résistance

- NDM domine toujours, mais moins outrageusement...



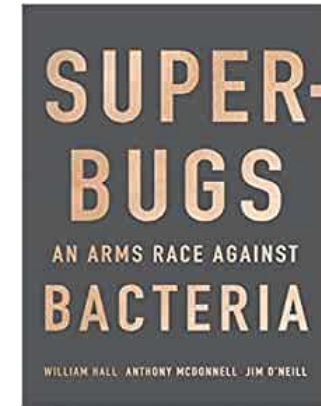
« Super bugs »

Les « super bugs réunionnais »

- ABRI-Co

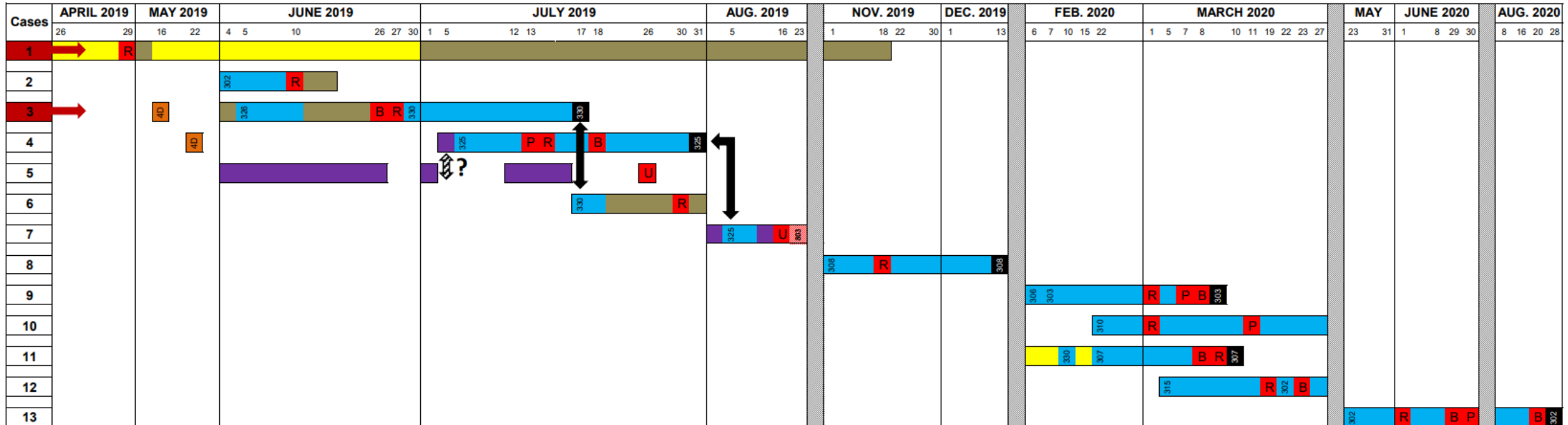
- ER(L)V

- *P. aeruginosa* NDM ?



Épidémie d'ABRI-Co au CHU Nord

Timeline



WARDS

- Infectious diseases
- Intensive care unit
- Nephrology
- Surgical speciality consultation
- Other wards

SAMPLES

- Clinical positive sample
- Environmental positive sample
- Death
- ➔ Introduction
- ↔ Epidemiological link

ICU's DESCRIPTION

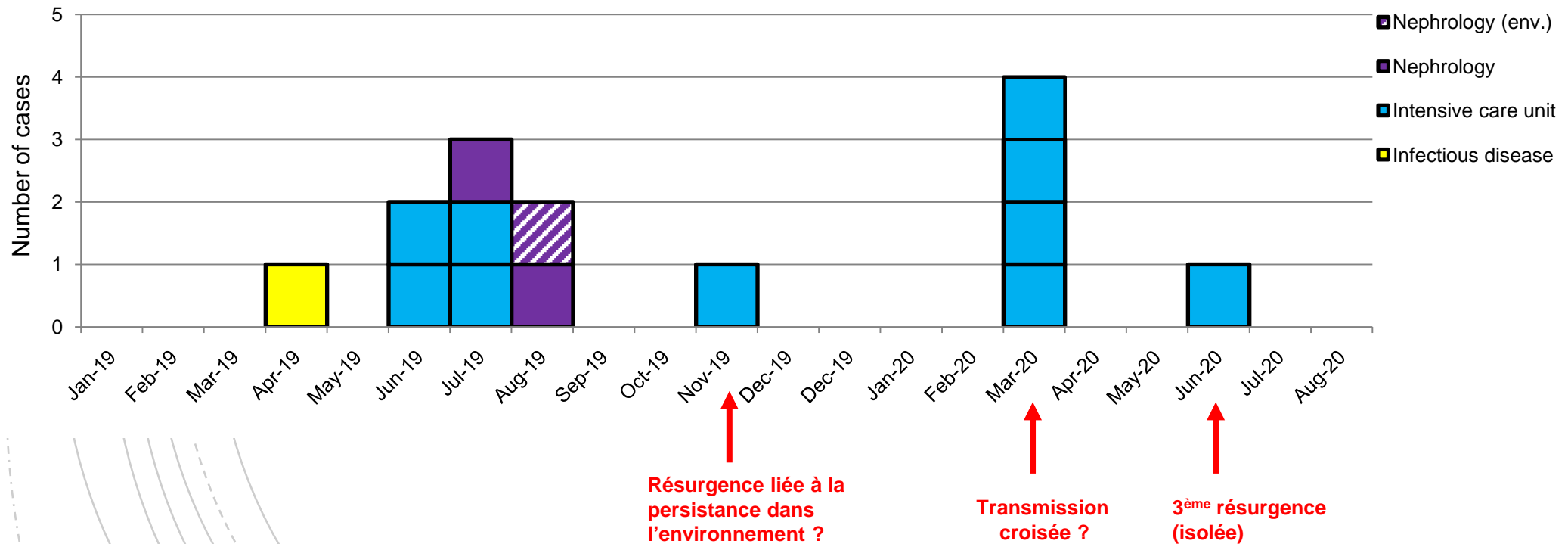
- Sub-unit A : rooms 301 to 310
- Sub-unit B : rooms 311 to 320
- Sub-unit C : rooms 321 to 330

Au total : 13 patients contaminés
+ 1 souche environnementale sur
une période de 15 mois

Lien épidémiologique pour 11/13
patients

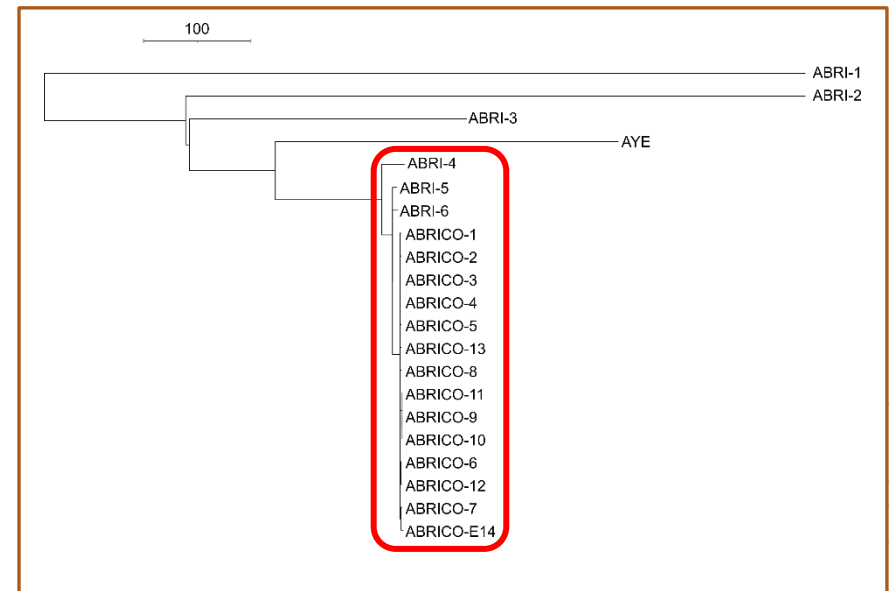
Épidémie d'ABRI-Co au CHU Nord

■ Courbe épidémique



Épidémie d'ABRI-Co au CHU Nord

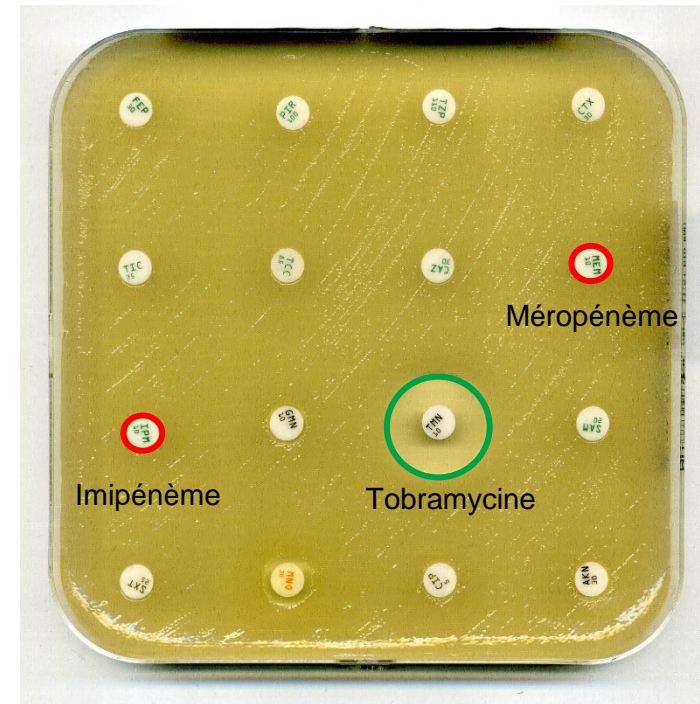
- 13 cas d'ABRI-Co dont :
 - 8 infections (4 bactériémie, 3 PAVM, 1 infection de hanche)
 - 5 colonisations
 - 6 décès dont 4 directement attribuables à l'ABRICO
- 14 isolats d'ABRI-Co, tous clonaux :
 - 13 issus de patients
 - 1 souche environnementale
- « Super bug » ou phénomène isolé ?



ABRI-Co : 1) Résistance

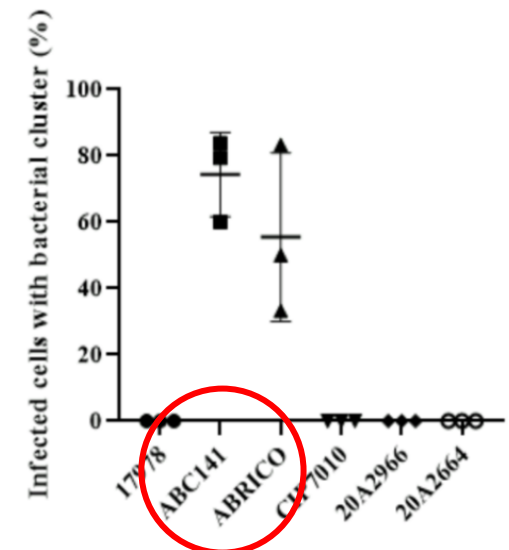
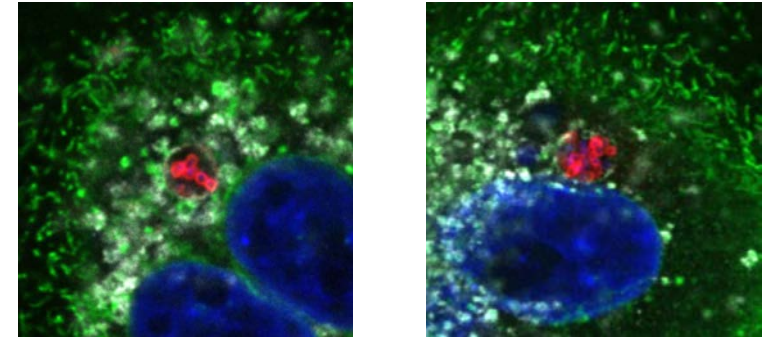
- Que reste-t-il pour traiter les patients en cas d'infections ?
- Peu d'alternatives... CMI colistine >64mg/L Céfidérocil R
 - Tobramycine (CMI 0,5-1 mg/L)
 - Rifampicine (CMI 3-4 mg/L)
 - Tigécycline (CMI 0,25-1 mg/L)
- Traitement qui semble le plus efficace cliniquement
 - Colistine + Rifampicine + Tobramycine


Synergie



ABRI-Co : 2) Virulence

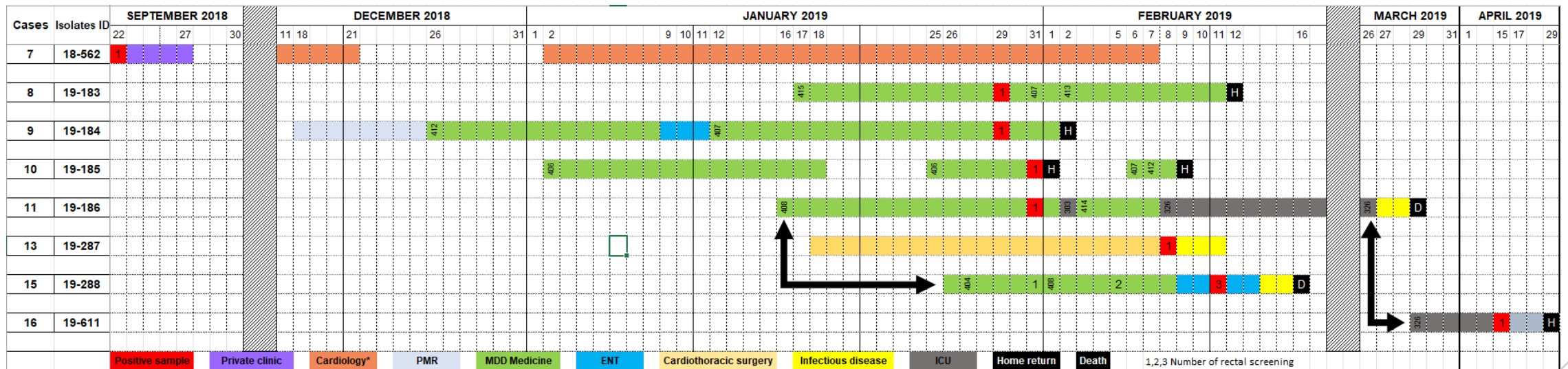
- Taux d'infection inhabituel : $8/13 = 61,5 \%$
- Souche envoyée à Lyon pour étude de la virulence
 - Infection *in vitro* de cellules épithéliales alvéolaires humaines (A549)
 - Souche avec capacité à se multiplier dans les cellules pulmonaires !
- Capacité à se multiplier à 24h dans des vacuoles intracellulaires
 - expérimentation en cours sur modèle *in vivo* murin



ABRICO can form clusters at 24h post infection (5 or more bacteria per LAMP1 positive vacuole)
 => quantification of the replication for ABC141 and ABRICO

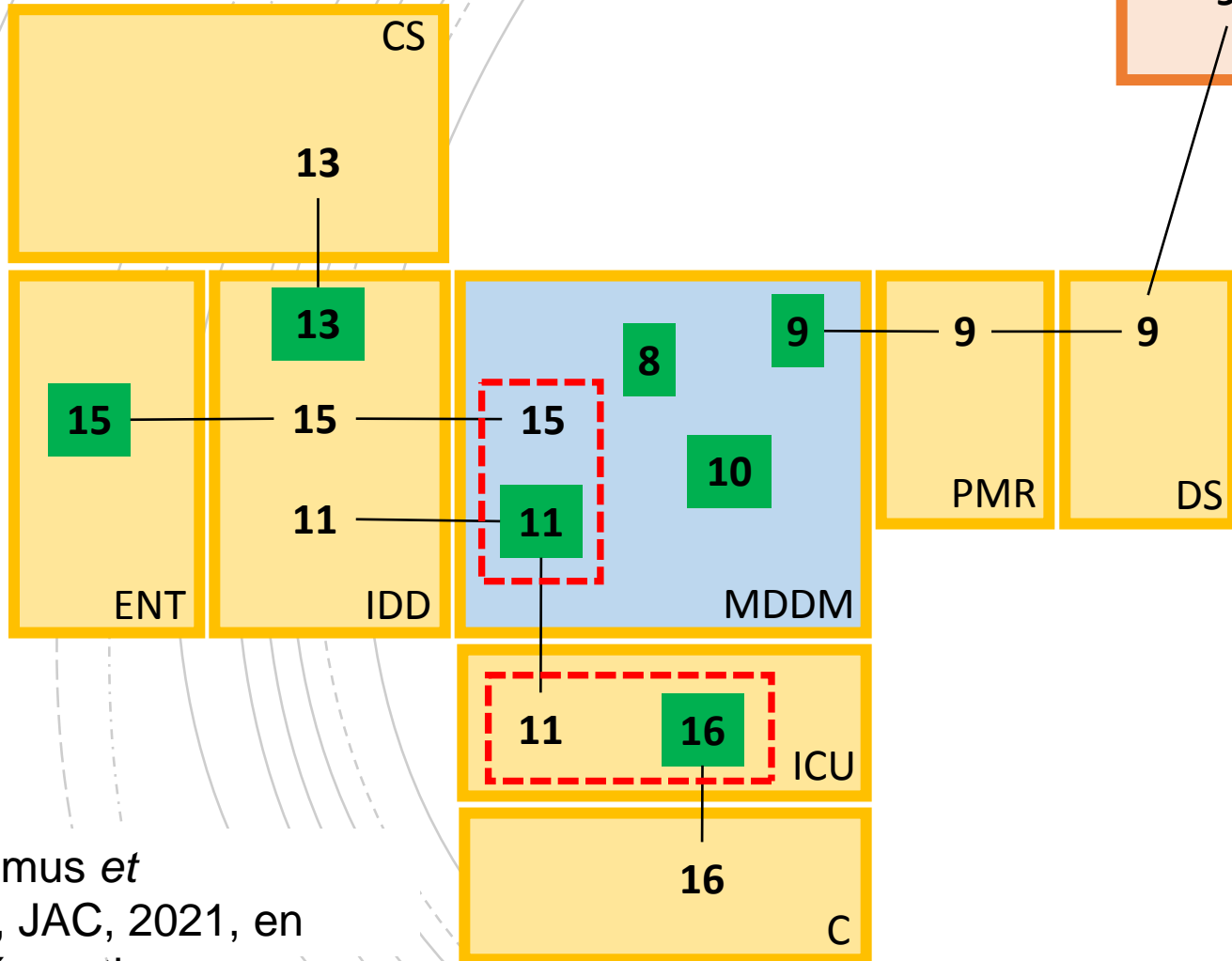
Épidémie d'ER(L)V au CHU Nord

- ERLV : *E. faecium* R au linézolide et à la vancomycine
- 8 cas reliés, tous colonisés, Médecine polyvalente CHU Nord essentiellement (2018-2019)




Private clinic

University Hospital of Reunion Island, North site



 Cross-transmission

 : VLRE first isolation

Wards:
MDDM: Multi-Disciplinary Department of Medicine
ICU: Intensive Care Unit
IDD: Infectious Disease Department
C: Cardiology
ENT: Ear, Nose and Throat surgery
PMR: Physical Medicine and Rehabilitation
DS: Digestive Surgery
CS: Cardiothoracic Surgery

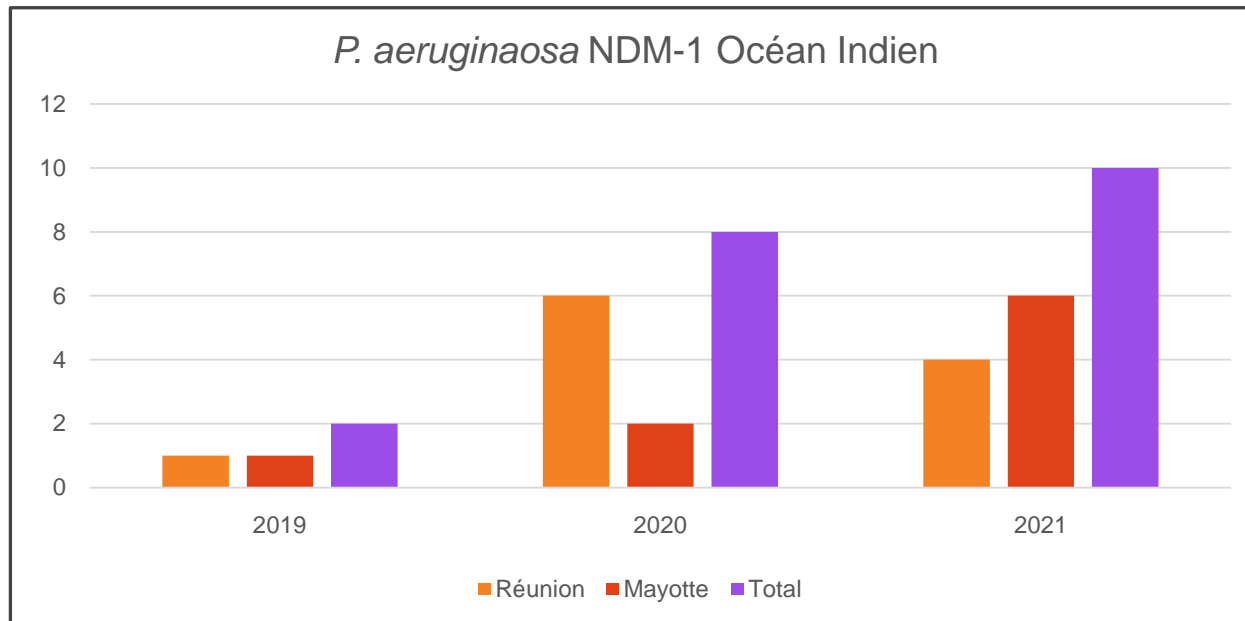
ERLV : Résistance

- Il ne reste plus que la daptomycine +/- tigécycline

	Isolates	vanA	optrA	poxTA	AMOXICILLIN	ERYTHROMYCIN	PRISTINAMYCIN	COTRIMOXAZOLE	GENTAMICIN	RIFAMPICIN	VANCOMYCIN	TEICoplanin	DAPTOMYCIN	TIGECYCLINE	LINEZOLID	TEDIZOLID	Clonal complex 17	Sequence type
Vancomycin and linezolid resistance genes	Case 2	15-196																ST 5
Positive	Case 6	18-492																ST 5
Negative	Case 4	17-180																ST 80
	Case 5	18-190																ST 80
	Case12	19-213																ST 80
Antimicrobial susceptibility testing	Case 14	19-289																ST 80
Susceptible	Case 7	18-562																ST 761
Resistant	Case 8	19-183																ST 761
Intermediate	Case 9	19-184																ST 761
Low level of resistance	Case 10	19-185																ST 761
High level of resistance	Case 11	19-186																ST 761
Not determined	Case 13	19-287																ST 761
	Case 15	19-288																ST 761
Clonal complex 17	Case 16	19-611																ST 761
Positive	Case 3	17-040																ST 998-like
Negative	Case 1	15-024																ST 1498-like

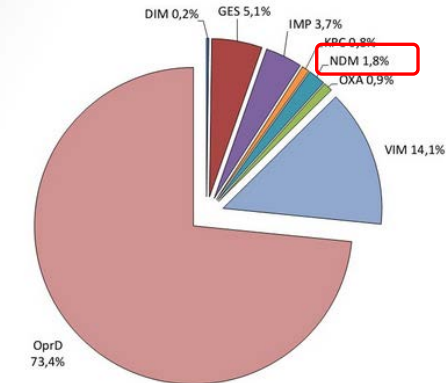
Émergence *P. aeruginosa* NDM au CHU Sud

- 3 cas d'infections à *P. aeruginosa* NDM au GHSR en 2020-2021 / 1 colonisation urinaire Bioaustral
- 2 décès / 3 infections (COVID+, imputabilité ?)

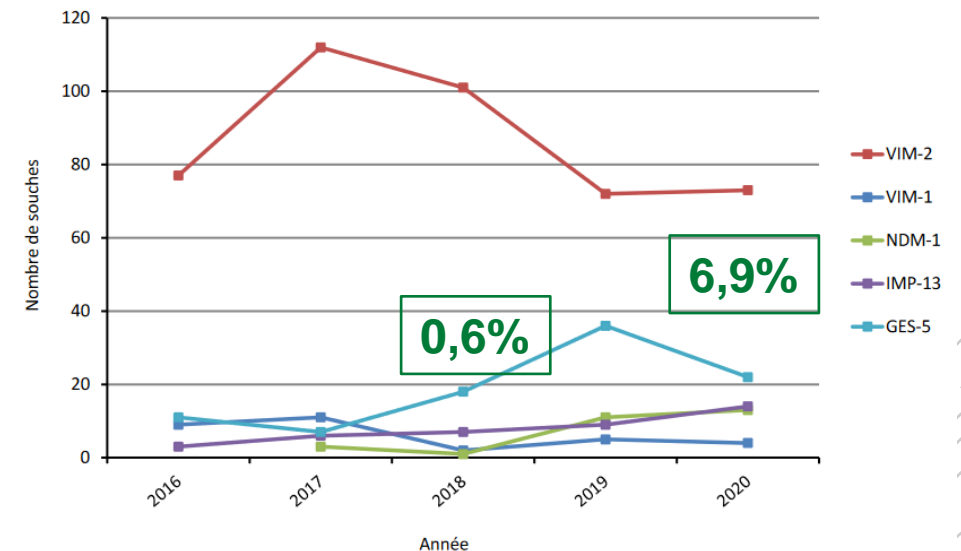


Données CNR Résistance aux ATB (2019-2020)

Mécanismes à l'origine de la résistance à l'imipénème chez *P. aeruginosa* (2019-2020).



2019-2020 :
chez *P. aeruginosa*
NDM = 2% des souches
R carbapénèmes



P. aeruginosa NDM : Résistance

- Profil de résistance problématique « XDR »:
 - S colistine, fosfomycine
 - SFP aztréonam

- Résistant aux aminosides par la présence d'une méthylase de l'ARN 16S de type *RmtB*

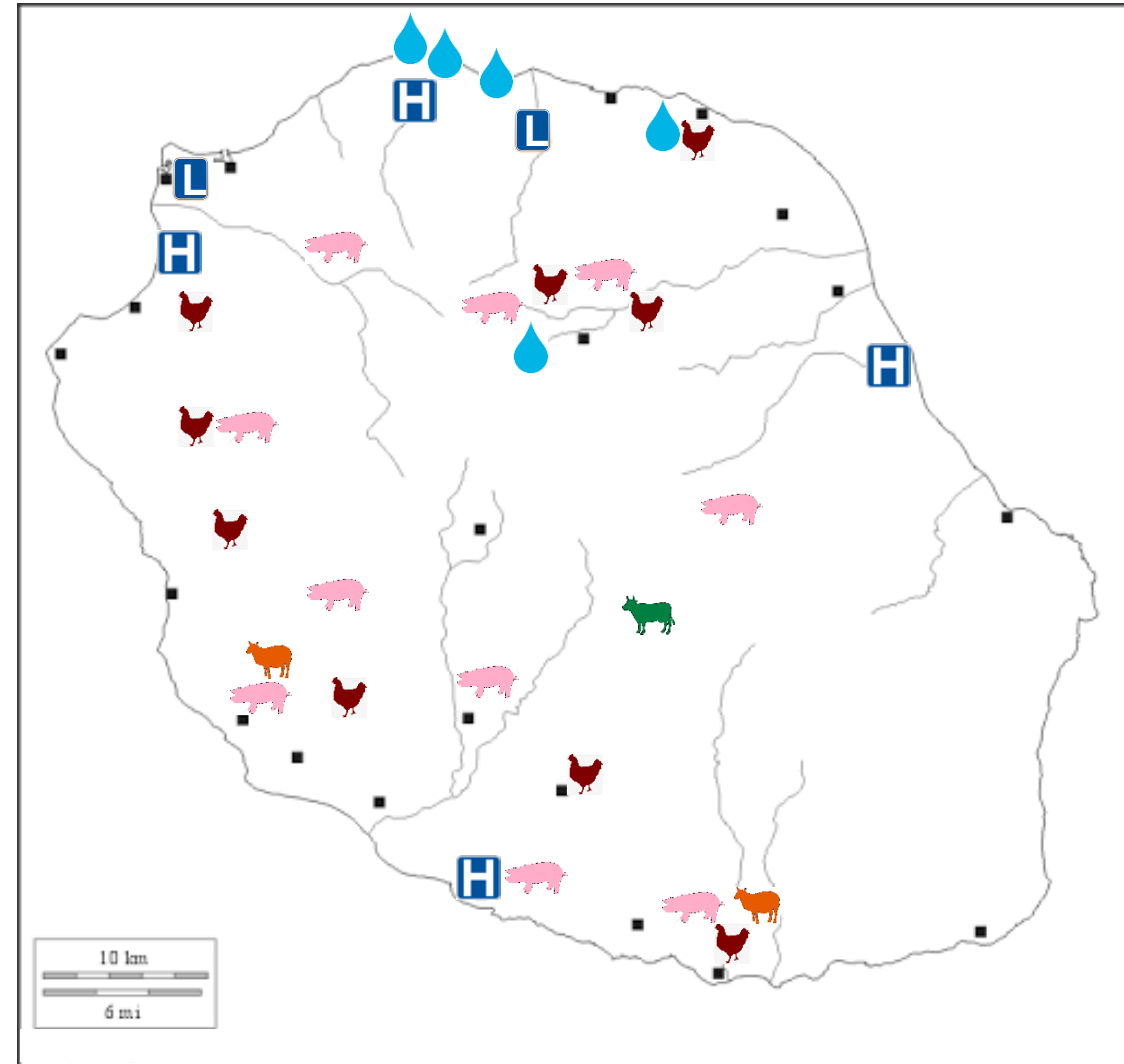
Antibiogramme testé sur *Pseudomonas aeruginosa*
Béta-lactamines: Carbapénémase

Pénicillines	
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline/ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline/tazobactam	Résistant
Céphalosporines (voie parentérale)	
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Monobactame	
Aztréonam	Intermédiaire
Carbapénèmes	
Imipénème (CMI)	Résistant <i>CMI mesurée en mg/L : 32</i>
Méropénème (CMI)	Résistant <i>CMI mesurée en mg/L : 32</i>
Aminosides	
Amikacine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Polypeptides	
Colistine (CMI milieu liquide)	Sensible <i>CMI mesurée en mg/L : 0.500</i>
Quinolones	
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

2015-
2018

Étude *One Health* ECOH-RUN

- Recueil de **419 souches *E. coli* multi-résistantes** :
 - **165 souches** humaines (dont
 - **165 souches** environnementales
 - **89 souches** animales (collaboration CIRAD)
- Comparaison des génomes et des plasmides de résistance portant les gènes de BLSE ($bla_{\text{CTX-M}}$)

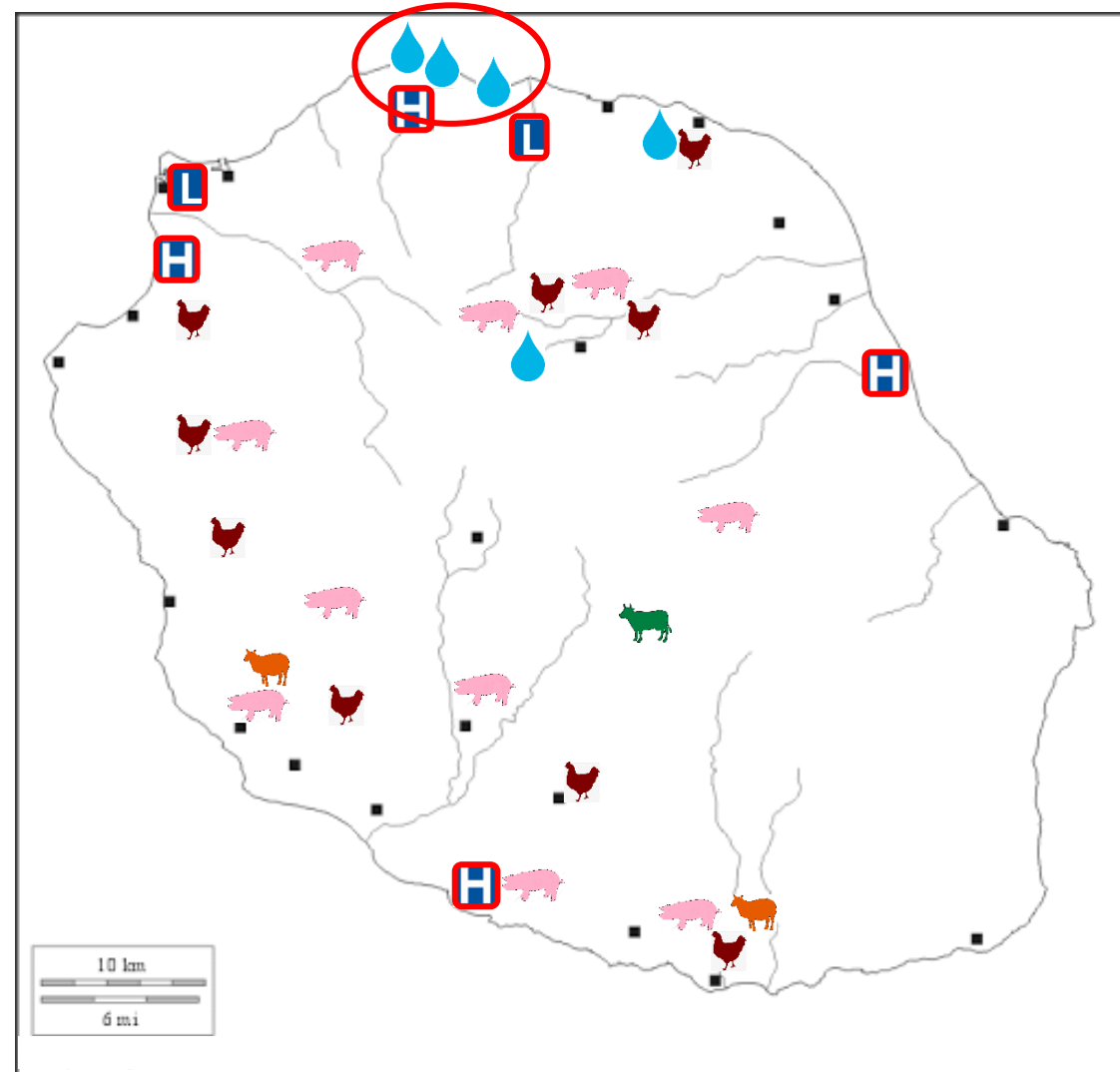


2015-
2021

Projet RESISTO-RUN sur les EPC



- Étude basée sur l'analyse génomique des souches d'EPC détectée à La Réunion et Mayotte
 - dissémination environnementale des EPC
 - relations inter-établissements
 - lien avec Mayotte
- Financement de 750 000€ obtenus sur fonds européens FEDER (collaboration avec l'UMR PIMIT)



Conclusion

- Dynamique d'évolution des résistances différentes de la métropole :

- En augmentation +/- rapide



- **BGN** : BLSE, EPC (*E. coli* +++), ABRI... PAMR ?

- Connaitre son épidémiologie, c'est aussi connaître les profils de résistances aux antibiotiques !

« Épidémiologie de congélateur ! » Pr A. ANDREMONT

- Des « *super bugs* » à surveiller dans les ES

- Importance d'une coordination régionale CPIAS-CRA_{tb} en interface avec le secteur communautaire !

Je vous remercie
pour votre
attention

La Réunion

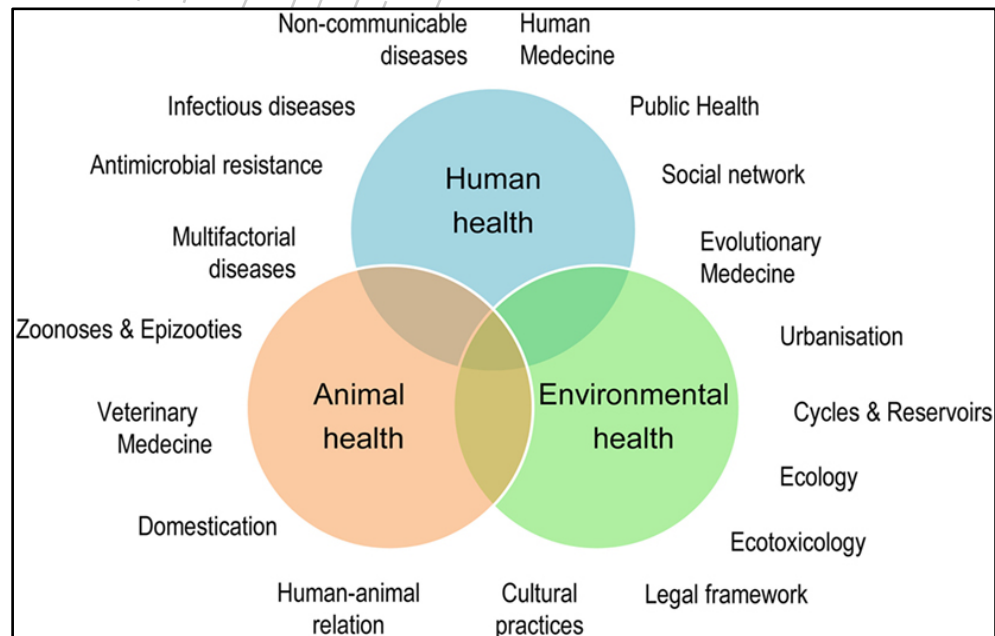


Pitons, cirques et remparts, Patrimoine mondial de l'UNESCO depuis 2010.

Et merci en l'ensemble des contributeurs à ce réseau de surveillance !

LE CONCEPT *ONE HEALTH*

APPROCHE INTER-COMPARTMENTALE



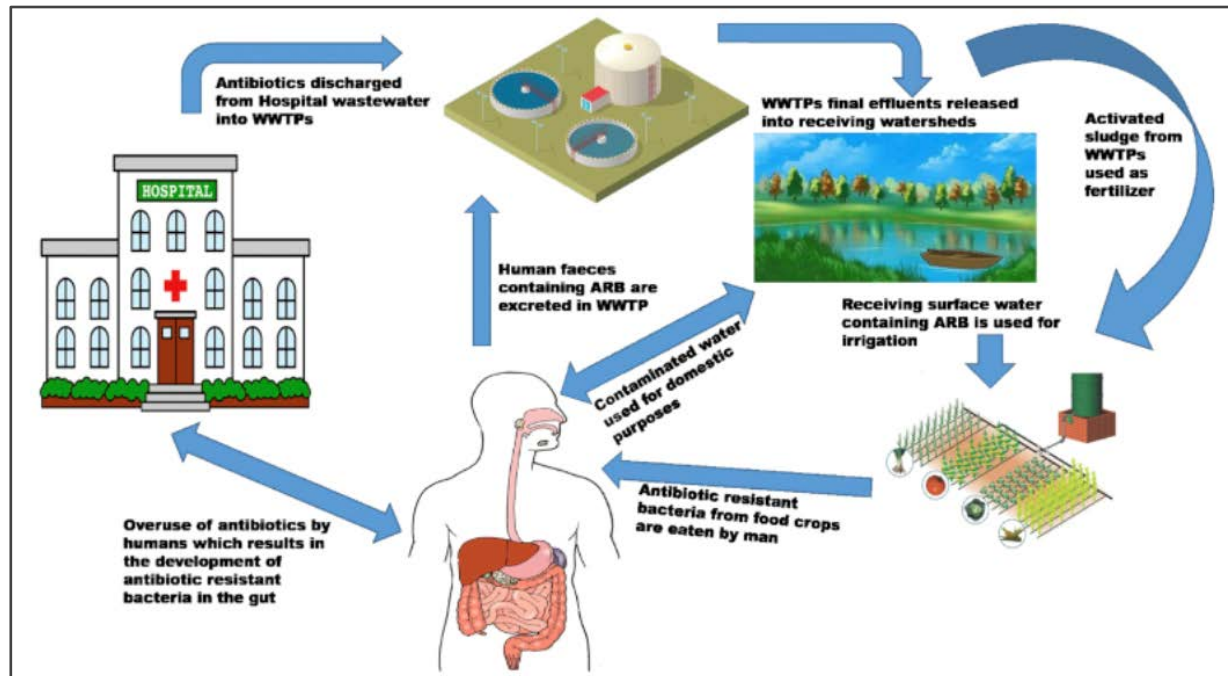
Destoumieux-Garzón *et al*, Front Vet Sci, 2018

- Émerge dans les années 2000
- Postulat selon lequel la santé de l'Homme
 - n'est pas *stricto sensu* lié à lui-même (vision anthropocentrique)
 - Mais également à son environnement (vision globale dite holistique)
- Approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires
- Promu par l'OMS et les différentes sociétés savantes pour l'étude de l'AR (*European Joint Program, PPR AMR, ...*)

LE CONCEPT ONE HEALTH

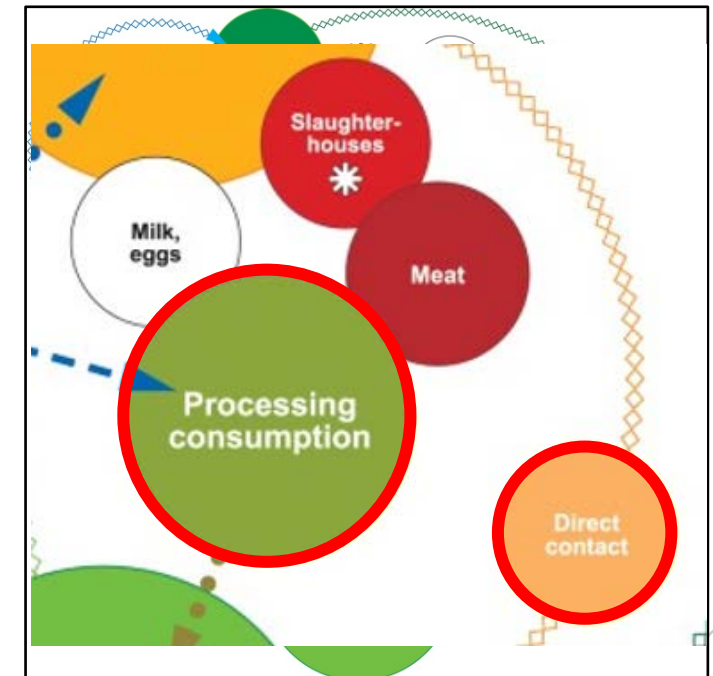
DES ÉCHANGES COMPLEXES ENTRE LES DIFFÉRENTES NICHES ÉCOLOGIQUES

■ Lien Homme-Environnement



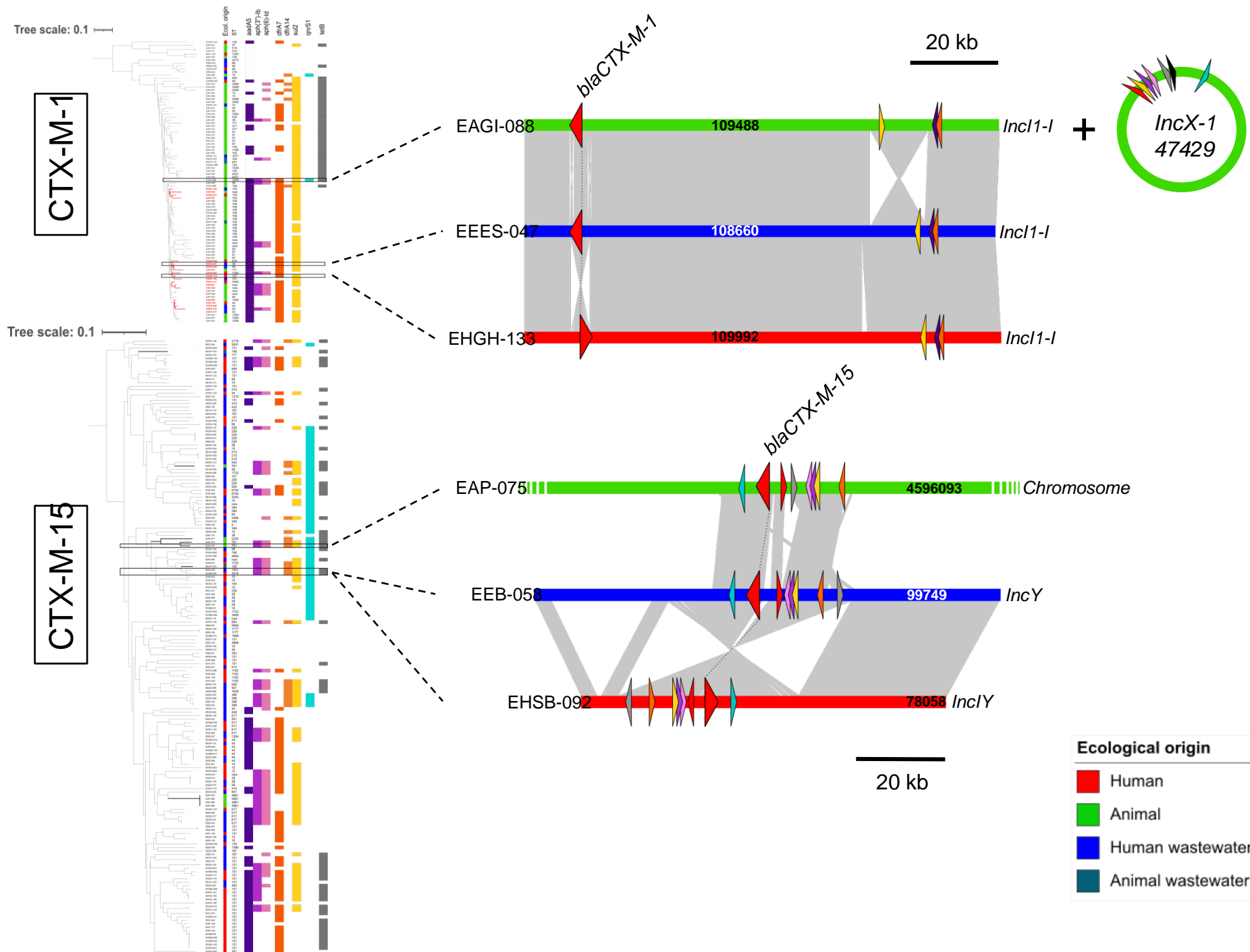
Ebomah *et al*, Heliyon, 2020

■ Lien Homme-Animal



Thanner *et al*, mBio, 2016

Figure 5.



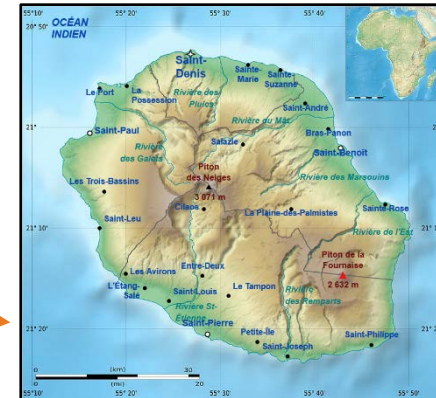
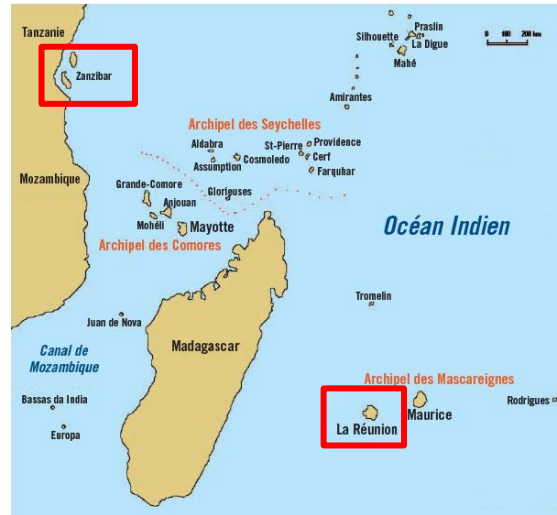
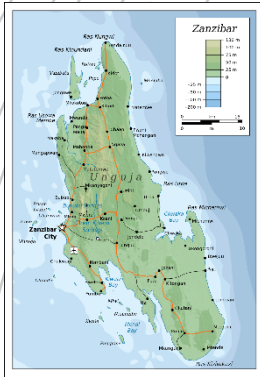
Études *One Health* : Zanzibar vs. La Réunion



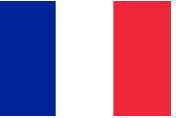
Tanzanie

RNB/hab. 2019
1080 \$

708 hab./km²



France

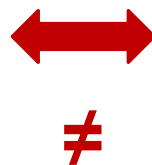


RNB/hab. 2019
42 450 \$

341 hab./km²

ZANZIBAR

- Infrastructures sanitaires = « *Low-income country* »
- Mode d'élevage : petite exploitation, dans le foyer
- Usage des antibiotiques : non contrôlé
- Prévalence EBLSE dans élevage/alimentation : 45-75%
- Prévalence des BMR dans la population générale : 91,5% de R-C3G ; 53,3% de EBLSE

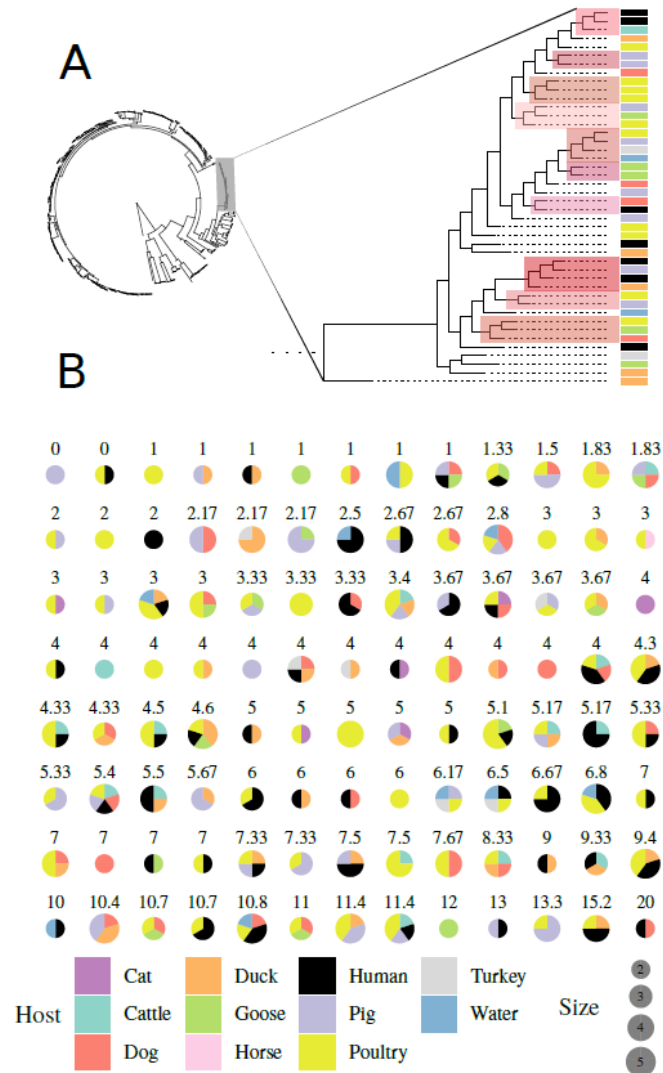



LA REUNION

- Infrastructures sanitaires = « *High-income country* »
- Mode d'élevage : structuré, hors du foyer
- Usage des antibiotiques : régulé, prescription médicale
- Prévalence EBLSE dans les élevages de rente : 47,6%
- Prévalence des BMR dans la population générale : 11,8% de R-C3G ; 8,3% de EBLSE

2021

Étude *One Health* à Madagascar


 RNB/hab. 520\$

- Étude menée en 2018 dans un district rural autour de Antananarivo (CIRAD-IPM)
- 510 *E. coli* BLSE issus de 1368 prélèvements Homme-animal-eau (de consommation)
 - Prévalence Animal (46%) > Homme (33%) > Water (18%)
- 181 génomes de *E. coli* BLSE séquencés
 - Diversité : 80 STs différents
 - 104 clusters (<20 SNPs) de faible effectifs dont 47% Homme-animal
 - Pas de spécificité d'hôtes retrouvée

→ Modèle *One Health* Homme-animal-environnement en PED

Gay *et al*, en préparation