

## Chapitre VI

### Résistance aux antibiotiques en France : données statistiques des réseaux fédérés dans l'ONERBA

#### 1

#### Rappel méthodologique

Les données présentées dans ce rapport et commentées dans le présent chapitre sont classées selon les quatre catégories d'informations définies dans le guide méthodologique de l'ONERBA [[www.onerba.org](http://www.onerba.org)] (1) et brièvement rappelées ci-dessous.

Analyse, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité (informations de type 1)

L'objectif est d'identifier et de décrire des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité. Pour cela, il faut disposer de données quantitatives (diamètres d'inhibition ou CMI). Ce type de données est utile pour définir les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques ou détecter l'apparition de souches de comportement anormal, qui ne seraient pas mises en évidence par les données qualitatives S, I, R, par exemple, souche de sensibilité diminuée, mais toujours dans la catégorie sensible, ou souche au niveau de résistance particulièrement élevé.

Statistiques globales de résistance au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical (informations de type 2)

L'objectif est d'évaluer le pourcentage de souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit du pourcentage de souches sensibles, intermédiaires ou résistantes au sein de l'espèce. Les souches sont celles isolées de

prélèvements à visée diagnostique, que l'infection soit documentée ou non (colonisation, portage).

Les statistiques globales de résistance des principales espèces bactériennes sont établies à partir des fichiers des laboratoires de bactériologie des réseaux. Ces résultats peuvent être stratifiés selon des paramètres simples, en général disponibles au laboratoire : malade ambulatoire ou hospitalisé, service d'hospitalisation, durée d'hospitalisation, etc.

Ce type de données est utile pour établir les spectres d'activité ou les indications cliniques des antibiotiques.

Résistance des bactéries isolées d'infections documentées dans des contextes épidémiologiques définis : statistiques et facteurs de risque (informations de type 3)

L'objectif est de dégager, dans des situations épidémiocliniques définies, les probabilités d'activité des principaux antibiotiques. Il faut pour cela disposer de quelques informations cliniques, sauf pour les prélèvements de séreuses (par exemple, liquide céphalorachidien) ou les hémocultures dont l'interprétation ne prête en général pas à confusion en dehors de certains cas (par exemple, hémocultures à staphylocoque à coagulase négative).

Ces informations sont essentielles pour aider à définir les indications des antibiotiques telles qu'elles figurent dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et constituent des informations précieuses pour les cliniciens dans leurs activités de prescription, ainsi que pour les sociétés savantes et autorités sanitaires dans le cadre de l'établissement de recommandations sur le bon usage des antibiotiques.

## CHAPITRE VI

Surveillance des bactéries multirésistantes :  
prévalence, incidence, caractéristiques  
(informations de type 4)

L'objectif est d'évaluer l'importance que représente le problème des bactéries multirésistantes (BMR) : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi ou résistantes aux carbapénèmes, entérocoques résistants aux glycopeptides, etc.

Les BMR, par leur fréquence ou leurs conséquences thérapeutiques, tant à l'hôpital (SARM) que dans la communauté (exemple : pneumocoques résistants aux bêta-lactamines, *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine et à l'isoniazide, etc.), justifient une surveillance spécifique chez l'homme, à l'hôpital et dans la communauté, voire chez l'animal et dans l'environnement.

Certains CNR ou réseaux de vétérinaires assurent la surveillance de la multirésistance de certaines espèces communautaires (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*). Les réseaux des C-CLIN assurent, quant à eux, la surveillance des SARM et entérobactéries BLSE, et parfois d'autres BMR. Certains indicateurs (incidence pour 100 admissions et pour 1 000 journées d'hospitalisation, caractère acquis dans l'établissement) ont été standardisés dans le cadre du Réseau Alerte Investigation et Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). Les résultats générés par RAISIN font l'objet de publications spécifiques (2). D'autres indicateurs (pourcentage de BMR dans l'espèce, corésistance aux autres antibiotiques, etc) sont recueillis, en dehors du cadre du RAISIN, par certains réseaux.

## 2

### Présentation des données statistiques

2.1 Analyse, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité (informations de type 1)

Les figures 1, 2, 4 et 5 permettent de comparer l'action de l'association amoxicilline + acide clavulanique (AMC) à celle de l'amoxicilline seule (AMX) sur *Escherichia coli*. Le comportement de cette espèce vis-à-vis d'AMX (figures 1 et 4) est bimodal, avec une sous-population nettement sensible (mode, 24-26 mm) et une sous-

population nettement résistante (mode, 6 mm) bien séparées par les valeurs critiques. Le comportement de *E. coli* vis-à-vis d'AMC montre une distribution sensiblement unimodale (mode, 21-24 mm) très étalée et à cheval sur D ( $\geq 21$  mm), diamètre critique supérieur (figures 2 et 5). La stratification entre souches sensibles (S) et non sensibles (intermédiaires et résistantes, R) à AMX (figures 7 et 8) permet de bien séparer deux populations. Les souches AMX-S ont un comportement vis-à-vis d'AMC analogue à celui d'AMX, avec une distribution unimodale (mode 24-25 mm). En revanche, pour les souches AMX-R, la distribution des diamètres d'AMC est bimodale, avec une population qui reste très résistante et sur laquelle AMC n'a pas d'activité visible (mode, 6 mm) et une population ayant une distribution très étalée et bien délimitée en deux parties par D, le diamètre critique supérieur (mode, 21 mm, écart 7 à 36 mm). AMC a permis de restaurer une sensibilité (diamètre  $\geq 21$  mm) pour un peu plus d'un tiers des souches, mais une proportion non négligeable (environ un quart) reste non sensible (diamètre  $< 21$  mm).

Il n'y a pas de différence entre les populations des souches isolées de bactériémies et celles des souches isolées de l'ensemble des prélèvements cliniques. Les distributions sont similaires à celles observées en 1999 (3).

Les figures 3 et 6 montrent le comportement de *E. coli* vis-à-vis du céfotaxime. La plus grande partie des souches est très sensible (diamètre d'inhibition  $\geq 36$  mm). Une petite fraction est moins sensible (diamètre d'inhibition  $< 23-32$  mm) voire intermédiaire ou résistante (diamètre d'inhibition  $< 21$  mm), et correspond à des souches résistantes à l'amoxicilline par un mécanisme inactivant partiellement les céphalosporines de troisième génération (hyperproduction de céphalosporinase, bêta-lactamases à spectre étendu).

La figure 10 montre le comportement de *E. coli* vis-à-vis de l'imipénème. La distribution est unimodale (diamètre d'inhibition modal : 31 mm), bien qu'il existe un pic à 35 mm en rapport avec la limite supérieure de détection de certains automates.

Les figures 9 et 12 montrent que le comportement de *E. coli* vis-à-vis de la gentamicine est trimodal : sensible (diamètre d'inhibition modal : 19-23 mm), intermédiaire ou modérément résistant (distribution étalée des diamètres de 8 à 15 mm) et résistant à haut niveau (diamètre 6 mm).

La figure 11 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis de l'acide nalidixique (NAL) est trimodal, avec une

population sensible de diamètre d'inhibition modal de 27 mm. Les *figures 6 et 7* montrent l'intérêt de considérer séparément les souches de *E. coli* sensibles et celles résistantes aux quinolones classiques (NAL) quand on veut apprécier l'activité d'une fluoroquinolone comme la ciprofloxacine (CIP). La quasi-totalité (95 %) de l'ensemble des souches est sensible à CIP (*figures 13 et 16*). Cependant, on voit que les souches résistantes à NAL (*figures 15 et 18*) sont beaucoup moins sensibles à CIP (distribution des diamètres d'inhibition en trois modes : 6 mm, 10-12 mm, 25-30 mm) que ne le sont les souches sensibles à NAL (distribution unimodale 31-36 mm), et cela quel que soit le type de prélèvement. Finalement, la moitié des souches NAL-R est résistante à CIP. Il n'y a pas de modification des distributions par rapport à l'année 1999 (3).

La *figure 19* montre que, pour les souches isolées dans les laboratoires de ville, le comportement de *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de la ticarcilline est trimodal : sensible (diamètre d'inhibition modal : 25 mm), modérément résistant (distribution étalée des diamètres de 12 à 17 mm) et résistants à haut niveau (diamètre 6 mm). Il apparaît que la population intermédiaire fait suite à la population sensible, sans cassure évidente dans la distribution.

La *figure 20* montre le comportement de *P. aeruginosa* vis-à-vis de la ceftazidime. Il existe deux populations : une sensible, de mode 28 mm, et une intermédiaire ou modérément résistante, de mode 16 mm.

La *figure 20* montre que le comportement de *P. aeruginosa* vis-à-vis de la ciprofloxacine est très hétérogène.

La *figure 22* montre que, pour les souches isolées dans les laboratoires de ville, le comportement de *Enterococcus faecalis* vis-à-vis de l'ampicilline est très homogène, avec une seule population sensible de mode 25 mm.

La *figure 23* montre que le comportement de *E. faecalis* vis-à-vis de la gentamicine 500 est bimodal : une population sensible (diamètre d'inhibition modal : 24 mm) et une population résistante à très haut niveau (diamètre d'inhibition modal : 6 mm).

La *figure 24* montre le comportement de *S. pneumoniae* vis-à-vis des trois principales bêta-lactamines : pénicilline G, ampicilline et céfotaxime. La distribution est bimodale pour ces trois bêta-lactamines. Le mode de la population sensible est identique pour les trois molécules (< 0,01 mg/l), mais celui de la population non sensible est différent selon la molécule considérée : 0,5 mg/l

pour le céfotaxime et 1 mg/l pour la pénicilline G et l'ampicilline.

La *figure 25* montre le comportement de *S. pneumoniae* vis-à-vis des fluoroquinolones. La distribution est unimodale pour les deux molécules testées, lévofloxacine et moxifloxacine, avec un mode à 0,25 mg/l pour la moxifloxacine mais à 1 mg/l pour la lévofloxacine. Il existe trois souches de CMI de la lévofloxacine > 4 mg/l. Pour deux de ces trois souches, la CMI de la moxifloxacine est supérieure à 2 mg/l et une souche a une CMI de 2 mg/l.

Les *figures 26 à 28* montrent le comportement des souches de *Streptococcus uberis* isolées de mammites de bovins vis-à-vis des macrolides et apparentés. Pour les trois antibiotiques testés (érythromycine, lincomycine et spiramycine), le comportement est hétérogène et grossièrement trimodal avec une population sensible, une population de sensibilité intermédiaire ou faiblement résistante et une population très résistante. Pour la spiramycine, la population majoritaire est nettement à cheval sur les deux diamètres critiques, alors que, pour les deux autres antibiotiques, cette population majoritaire est plus clairement délimitée par un des deux diamètres critiques.

## 2.2 Statistiques globales de résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical (informations de type 2)

### *Staphylococcus aureus*

La résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM) sera revue en détail plus loin (*annexe 4, bactéries multirésistantes*). Globalement, en milieu hospitalier (*tableaux 8-10*), seules 9 % des souches sont sensibles à la pénicilline G, et 35 % sont des SARM. Deux tiers des souches sont sensibles à la kanamycine (et donc à l'amikacine) et à la tobramycine, alors que 96 % le sont à la gentamicine. Cette dernière proportion est plus élevée qu'en 1999 pour le même réseau. Comme en 1999 (3), deux tiers des souches sont sensibles à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, et plus de 90 % le sont à la pristinamycine, à l'acide fusidique, au sulfaméthoxazole + triméthoprime et à la rifampicine. Les souches non sensibles aux glycopeptides sont très rares (< 0,5 %).

Les SARM sont beaucoup moins souvent sensibles que les SASM aux aminosides (15 % versus 95 % à kanamycine-amikacine, 16 % versus 97 % à la tobramycine, 91 % versus 99 % à la gentamicine), à l'érythromycine (35 % versus 79 %) et aux fluoroquinolones (6 % versus 91 %).

## CHAPITRE VI

### *Enterococcus* sp

*Enterococcus faecalis* (tableaux 11 et 12) est beaucoup plus fréquemment isolé que *Enterococcus faecium* dans les hôpitaux, 760 souches de *E. faecalis* ayant été isolées en 2002 dans les hôpitaux du réseau REUSSIR, alors que, pendant la même période, 43 souches de *E. faecium* ont été isolées dans le même réseau. *E. faecalis* reste beaucoup plus souvent sensible aux pénicillines A (100 %) que *E. faecium* (58 %). Il en est de même pour les furanes (98 % versus 23 %). La résistance aux glycopeptides est rare en France (< 1 %) en 2002 dans les deux espèces. Cela n'était pas le cas dans d'autres pays européens participant également à la surveillance dans le cadre du réseau EARSS puisque, par exemple, le taux de résistance à la vancomycine chez *E. faecium* était de 21 % en Italie et de 19 % en Espagne (4).

### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* (tableau 57) est plus souvent sensible au céfotaxime (> 80 %) et à l'amoxicilline (69 %) qu'à la pénicilline G (47 %). Cette espèce est également plus souvent sensible au cotrimoxazole (59 %) qu'à l'érythromycine (41 %). La fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones est très élevée (> 99 %).

### *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*

Chez *Streptococcus pyogenes* (streptocoque A), la résistance importante est celle aux macrolides (5). En 2002, seules 62 % à 80 % des souches étaient sensibles à l'érythromycine selon les réseaux et donc le type de patients considérés (tableaux 38 et 58), alors que la proportion de souches sensibles était supérieure à 90 % en 1996 (figure 29). En revanche, toutes les souches restent sensibles aux pénicillines A et à la pristinamycine. L'intérêt de l'érythromycine en alternative à la pénicilline G pour le traitement des angines est donc fortement diminué et des molécules de remplacement sont nécessaires (5).

Cette diminution de sensibilité aux macrolides est également observée chez *Streptococcus agalactiae*, bien que le recul dans le temps soit moins important. En effet, en 2002, seules 75 % des souches étaient sensibles à l'érythromycine, contre plus de 80 % en 2000 (tableau 33). Cette diminution doit être confirmée par d'autres réseaux. Dans le réseau du laboratoire associé au CNR des streptocoques, le taux de résistance à l'érythromycine de cette espèce était en 2003 de 17 %, soit un peu inférieur à celui observé en 2002 par le réseau REUSSIR (6). L'origine des souches

est toutefois différente, puisque celles du réseau REUSSIR proviennent de tous les types de prélèvements, alors que celles du CNR proviennent uniquement des prélèvements vaginaux réalisés en fin de grossesse.

### Entérobactéries

Les tableaux 13 à 21 montrent les différences importantes de proportion de souches sensibles selon l'espèce au sein de la famille des entérobactéries :

– À l'amoxicilline (AMX) au sein des espèces du groupe 1 (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) qui sont naturellement sensibles à cet antibiotique : environ 55 % chez *E. coli*.

– À l'amoxicilline-acide clavulanique (AMC), qui permet de restaurer une activité pour un peu plus de 10 % des souches de *E. coli*, 66 % des souches étant sensibles à cet antibiotique. Près de 80 % des souches de *P. mirabilis* sont sensibles à l'association et plus de 80 % pour les deux espèces du groupe 2 naturellement résistantes aux amino- et aux carboxypénicillines (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), et pour *Proteus vulgaris*, une des très rares espèces du groupe 3 dont la bêta-lactamase naturelle est inhibée par l'acide clavulanique.

– Au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 (≥ 99 %) par rapport à celles du groupe 2 (95-98 %) et surtout du groupe 3, qui sont naturellement résistantes aux aminopénicillines et céphalosporines de première génération (48-98 %), en particulier *Enterobacter cloacae* (73 %), *Enterobacter aerogenes* (48 %), *Citrobacter freundii* (74 %) et *Serratia marcescens* (86 %).

– Aux fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine pour les entérobactéries des groupes 1 et 2 (85-96 %) par rapport à celles du groupe 3 (44-83 %), en particulier *E. aerogenes* (45 %), *S. marcescens* (83 %) et *C. freundii* (77 %) ; les résultats obtenus pour les différentes molécules montrent bien les différences d'activité entre la péfloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine, cette dernière étant la plus active. Il faut noter que, dans certains cas, une plus grande proportion de souches est notée sensible à l'ofloxacine par rapport à la ciprofloxacine. Cela est dû au fait que la sensibilité à l'ofloxacine n'a pas été éprouvée pour l'ensemble des souches.

– À la gentamicine pour les entérobactéries des groupes 1 et 2 (93-97 %) par rapport à celles du groupe 3 (85-99 %).

– À l'amikacine pour *E. aerogenes* (61 %) par rapport aux autres espèces (> 95 %).

– À l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (≥ 78 %), sauf pour *E. aerogenes* (54 %).

### Autres espèces

Les espèces *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, presque exclusivement hospitalières et naturellement résistantes aux pénicillines A, céphalosporines de première et deuxième générations et quinolones classiques, ont souvent des résistances acquises aux autres antibiotiques (*tableaux 22 et 44 à 47*) :

- aux pénicillines à large spectre – *P. aeruginosa* est un peu plus souvent sensible à la pipéracilline qu'à la ticarcilline (79 versus 65 %), alors que c'est l'inverse pour *Acinetobacter* spp (40 versus 60 % en 2002) ;
- aux associations pénicillines + inhibiteurs de bêta-lactamases [pipéracilline-tazobactam est équivalent à ticarcilline-clavulate pour *Acinetobacter* (63-70 % de souches sensibles en 2002) mais un peu meilleure sur *P. aeruginosa* (82 versus 64 %) ;
- à l'imipénème : 100 % de souches sensibles pour *Acinetobacter*, mais 83 % seulement pour *P. aeruginosa* ;
- aux aminosides [68-85 % de souches sensibles à la tobramycine ou à l'amikacine, mais moins de 55 % à la gentamicine pour les deux espèces].

La quasi-totalité des souches de *P. aeruginosa* restent sensibles à la colistine, antibiotique utilisé de plus en plus fréquemment en dernier recours.

### Analyse stratifiée

L'intérêt de stratifier les statistiques globales de résistance en fonction des paramètres disponibles au laboratoire (type de patients, type de prélèvements, etc.) est souligné dans le guide méthodologique de l'ONERBA (1) et dans les recommandations européennes (7).

Les *tableaux 24 à 26* donnent des exemples pour les souches prélevées des urines. Globalement, il n'y a pas de différence notable entre la sensibilité des souches de *E. coli* isolées des urines et celle des souches provenant de tous les prélèvements. Il en est de même pour les souches de *P. aeruginosa*, à l'exception de la sensibilité à la ciprofloxacine, qui est de 60 % pour les souches isolées des urines et de 69 % pour l'ensemble des souches. En revanche, les souches de *S. aureus* isolées des urines dans les hôpitaux sont plus souvent résistantes à la méticilline que lorsque l'on considère l'ensemble des souches de *S. aureus* (60 % de SARM versus 35 %). Les souches isolées de bactériémies sont analysées plus loin.

Les *tableaux 48 à 56* donnent des exemples pour les souches isolées de patients ambulatoires se présentant aux consultations externes des hôpitaux et celles des patients vus dans le cadre des services d'urgence. Globalement, pour les trois espèces considérées (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) les souches isolées des patients venant en consultation sont plus sensibles aux antibiotiques que celles des patients se présentant aux urgences, en particulier pour *S. aureus* et la sensibilité à la méticilline (82 % versus 73 %), *E. coli* et les fluoroquinolones (93 % versus 92 %) et *P. aeruginosa* et la ciprofloxacine (78 % versus 64 %). Cela peut être expliqué par une plus grande fréquence d'antécédents d'hospitalisation chez les patients venant aux urgences.

### Évolution de la sensibilité

L'intérêt de suivre régulièrement dans le temps les statistiques globales de résistance est illustré par les *tableaux 27 à 56*. Toutefois, comme le recul n'est que de trois années, aucune analyse statistique n'a été conduite.

– Pour *S. aureus* sensible à la méticilline, il y a une tendance à une sensibilité plus fréquente à la pénicilline G et à une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones sur les trois années observées (2000-2002).

– Pour *E. faecalis*, les pourcentages de sensibilité sont globalement identiques de 2000 à 2002 pour l'ampicilline, alors qu'il existe une tendance à la diminution de la sensibilité (résistance de bas niveau) pour la gentamicine et la kanamycine. Les pourcentages de sensibilité restent stables pour les autres antibiotiques.

– Pour *E. faecium*, il semble exister une augmentation du pourcentage de souches sensibles à l'ampicilline de 2000 à 2002, mais le nombre total de souches testées est faible.

– Pour les entérobactéries, les pourcentages de sensibilité aux antibiotiques sont globalement stables, mais certaines disparités selon les espèces ou les antibiotiques méritent d'être soulignées.

Pour *E. coli*, la fréquence de sensibilité à la ciprofloxacine est passée de 95 % à 93 % de 2000 à 2002. Il en est de même pour la sensibilité au mécilinam (74 % versus 71 %).

Pour *E. cloacae*, la sensibilité aux céphalosporines de troisième génération, aux quinolones et aux aminosides a diminué au cours des trois années observées. Cela est probablement lié à l'augmentation de la proportion de BLSE dans cette espèce (*tableau 119*).

## CHAPITRE VI

La fréquence de sensibilité aux quinolones classiques et aux fluoroquinolones a augmenté chez *S. marcescens* (ciprofloxacine 75 % versus 83 %), alors que la sensibilité aux bêtalactamines est restée sensiblement identique.

– Pour *P. aeruginosa*, les pourcentages de sensibilité sont restés globalement identiques de 2000 à 2002 pour la majorité des antibiotiques. En revanche, pour *A. baumannii*, il existe une diminution de sensibilité à la ticarcilline (71 % versus 60 %), à la ceftazidime (50 % versus 32 %) et à la ciprofloxacine (47 % versus 34 %).

### 2.3 Résistance des bactéries isolées d'infections documentées dans des contextes épidémiologiques définis : statistiques et facteurs de risque (informations de type 3)

Des exemples de statistiques de résistance établies par plusieurs réseaux pour des infections documentées dans des contextes épidémiologiques précis (nosocomial/communautaire, type d'infection, etc.) sont exposés dans les [tableaux 60 à 113](#).

#### Bactériémies : évolution de la sensibilité aux antibiotiques

Les données du [tableau 61](#) montrent que, entre 1997 et 2002, la sensibilité des souches de *E. coli* isolées des hémocultures est restée stable vis-à-vis de la majorité des antibiotiques à l'exception de la ciprofloxacine (98 % à 94 %). La stratification des souches selon la sensibilité à l'amoxicilline (AMX) montre que les souches résistantes à AMX sont un peu moins souvent sensibles aux aminosides, et surtout à la ciprofloxacine, que les souches sensibles à AMX ([tableau 63](#)). De plus, on observe une diminution plus importante de sensibilité à la ciprofloxacine chez les souches résistantes à AMX (96 % à 91 %) que chez les souches sensibles à AMX (100 % à 97 %).

Cette tendance est inversée chez *K. pneumoniae* ([tableau 62](#), [figure 32](#)). En effet, la fréquence de sensibilité à la ciprofloxacine est passée de 86 % à 98 % de 1996 à 2002, probablement en rapport avec la diminution des souches de *K. pneumoniae* sécrétrices de BLSE ([tableaux 116 et 119](#)). Cette hypothèse est renforcée par l'augmentation de la fréquence de sensibilité de cette espèce au céfotaxime ([tableau 62](#)).

La comparaison de la fréquence de sensibilité des souches isolées de bactériémies avec celles isolées de prélèvements urinaires ([tableaux 68 à 73 et 45 à 47](#)) montre que :

– pour *S. aureus*, la fréquence de sensibilité à la méticilline est plus élevée pour les souches isolées des bactériémies que pour celles isolées des urines. Cela est attendu, car une proportion importante des bactériémies à *S. aureus* est communautaire, alors que les infections urinaires communautaires à *S. aureus* sont rares.

– Pour *E. coli*, les pourcentages de sensibilité sont globalement identiques pour les souches isolées des hémocultures et celles isolées des urines, cela étant lié à l'origine urinaire très fréquente des bactériémies à *E. coli*.

– Pour *P. aeruginosa*, les souches isolées de bactériémies sont plus fréquemment sensibles aux antibiotiques que les souches isolées des urines.

#### Bactériémies à l'hôpital : lien entre le caractère nosocomial/communautaire et la sensibilité aux antibiotiques

La répartition des micro-organismes isolés dans les bactériémies communautaires et nosocomiales est différente ([tableaux 74, 85, 88](#)) : *S. aureus* représente plus de 20 % des germes isolés de bactériémies nosocomiales et environ 10 % des bactériémies communautaires. Inversement, *E. coli* représente près de 50 % des germes isolés de bactériémies communautaires et environ 20 % des bactériémies nosocomiales. *P. aeruginosa* et les champignons sont presque exclusivement isolés de bactériémies nosocomiales, et *Salmonella* spp de bactériémies communautaires.

Pour les bactériémies à *S. aureus*, il est bien connu que l'acquisition nosocomiale expose à un risque beaucoup plus élevé de résistance aux bêtalactamines (SARM) que l'acquisition communautaire ([tableaux 75, 86, 90](#)). Les souches de SASM nosocomiales ne semblent pas plus résistantes aux aminosides, macrolides, rifampicine, fluoroquinolones et acide fusidique que les souches de SASM communautaires ([tableaux 76, 89](#)). En revanche, les souches de SASM sont beaucoup plus souvent sensibles à ces antibiotiques (86-99 %) que les souches de SARM (10-86 %), comme le montrent les [tableaux 76, 89 et 90](#).

La sensibilité des entérobactéries des bactériémies communautaires aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections graves (C3G, aminosides fluoroquinolones) est presque constante (95-100 %). En revanche, la sensibilité des entérobactéries

des bactériémies nosocomiales est seulement de l'ordre de 90 % (87-95 %) ce qui expose pour ces dernières à un risque d'échec en cas de monothérapie de première intention par ces antibiotiques ([tableaux 79, 86, 93 à 98](#)). Cela est d'abord lié à de petites différences de sensibilité au sein d'une même espèce pour les souches communautaires versus nosocomiales, par exemple chez *E. coli* ([tableaux 79, 86, 94](#)), que les souches soient d'origine urinaire ou non ([tableau 82](#)), sensibles ou non à l'amoxicilline ([tableau 80](#)) ou à l'acide nalidixique ([tableau 81](#)), et chez *P. mirabilis* ([tableau 95](#)) ou *K. pneumoniae* ([tableau 97](#)). Cela est aussi lié à la proportion beaucoup plus élevée des espèces hospitalières à forte fréquence de résistance (*Enterobacter*, *Serratia*, etc.) dans les bactériémies nosocomiales que dans les bactériémies communautaires ([tableau 93](#)).

Il est intéressant de noter que les souches isolées chez les enfants sont globalement plus sensibles aux antibiotiques que celles isolées d'adultes ([tableau 83](#)), et que les souches isolées en services de médecine, chirurgie ou pédiatrie sont globalement plus sensibles que celles isolées en onco-hématologie ou en soins de suite et réadaptation ([tableau 84](#)).

### ■ Infections communautaires

*Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*  
L'analyse de la résistance de *S. pneumoniae* en fonction de l'âge et du type de prélèvement est présentée dans les [tableaux 100 à 109](#). Les souches isolées des hémocultures des enfants (< 16 ans) ne sont pas plus fréquemment résistantes aux bêta-lactamines, aux fluoroquinolones, aux macrolides ou aux cyclines que les souches isolées des hémocultures des adultes. En revanche, les souches isolées de méningites de l'enfant sont plus souvent résistantes à la pénicilline G que celles isolées chez l'adulte (46,7 % versus 58,4 % ;  $p = 0,05$ ). Bien que les souches de méningites de l'enfant soient plus souvent résistantes à l'amoxicilline que celles de l'adulte (72,9 % versus 78,5 %), la différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,25$ ). Il n'y a pas de différence entre les taux de résistance des souches de méningites de l'enfant et de l'adulte pour ce qui concerne le céfotaxime.

Chez l'enfant, les souches isolées d'otites moyennes aiguës (OMA) sont bien plus souvent résistantes aux antibiotiques

que les souches isolées de méningites. C'est le cas pour la pénicilline G (26,5 % versus 46,7 % ;  $p < 0,01$ ), le céfotaxime (72,4 % versus 88,8 % ;  $p < 0,01$ ), l'érythromycine (20,4 % versus 43,9 % ;  $p < 0,01$ ) et le cotrimoxazole (46,9 % versus 58,9 % ;  $p = 0,05$ ).

Ce plus fort taux de résistance dans les OMA est également retrouvé chez *H. influenzae*, avec une résistance à l'amoxicilline chez 43 % des souches de pus conjonctivaux et 34 % des souches d'otites, mais cette différence n'est pas significative ( $p = 0,23$ ).

### *Mycobacterium tuberculosis*

Pour *Mycobacterium tuberculosis*, espèce pour laquelle il n'y a ni saprophytisme ni commensalisme et dont l'isolement est synonyme de maladie tuberculeuse, il est recommandé par l'OMS de stratifier les statistiques de résistance selon les antécédents de traitement antituberculeux.

On voit dans le [tableau 111](#) que le pourcentage de souches sensibles à isoniazide, rifampicine et éthambutol, trois des quatre antibiotiques du traitement standard, est de près de 95 % en l'absence d'antécédent (résistance dite "primaire" ou "initiale"), mais de 77 % en cas d'antécédent (résistance dite "secondaire" ou "acquise"). La résistance est plus fréquente à l'isoniazide (5,0 % de résistance primaire et 18,0 % de résistance secondaire) qu'à la rifampicine. La seule région où les souches résistantes sont plus fréquentes est l'Ile-de-France ([tableau 112](#)), mais la proportion de souches résistantes peut être plus fréquente dans certaines autres régions, en raison du faible nombre de souches isolées. Les taux de résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne ne sont pas statistiquement différents de ceux de 2001.

### ■ *Streptococcus uberis* chez les bovins

Les souches de *Streptococcus uberis* isolées de mammites de bovins ([tableau 113](#)) sont bien plus souvent résistantes aux macrolides et antibiotiques associés (sensibilité < 40 %) que les souches de streptocoques humains.

### Remarque

Il est souhaitable de pouvoir identifier tant le contexte épidémiologique (nosocomial/communautaire ; antécé-

dents de traitement antibiotique) que les situations dans lesquelles sont recueillies les souches analysées afin de pouvoir utiliser de manière efficace les statistiques de résistance. Il est important de rappeler que les statistiques globales de résistance (*informations de type 2*) sont alimentées en partie par des cas difficiles, des récurrences, des échecs thérapeutiques, des infections nosocomiales et iatrogènes, et qu'elles donnent donc une image biaisée qui exagère la fréquence de la résistance dans les infections communautaires et expose in fine à une surconsommation de certains antibiotiques. Par exemple, la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines n'étant pas recommandée en ville dans le cadre des infections urinaires non compliquées de la jeune femme, il est probable que la prescription de ce type d'examen soit plus fréquente en cas d'échec thérapeutique ou de récurrence, deux facteurs qui peuvent être liés à la fréquence de la résistance aux antibiotiques. C'est pourquoi il faut faire très attention aux caractéristiques des études sur les taux de résistance pour émettre des recommandations concernant l'antibiothérapie probabiliste.

### 2.4 Surveillance des bactéries multirésistantes (*informations de type 4*)

#### ■ SARM à l'hôpital

Comme nous l'avons vu plus haut, le pourcentage global de SARM au sein de l'espèce *S. aureus* était assez homogène dans les hôpitaux français : autour de 35 % en 2002 pour tous les types d'hôpitaux et pour l'ensemble des prélèvements (*tableaux 8, 114, 120*). Ce taux variait toutefois de 29 % à 35 % pour les hôpitaux de court séjour et de 62 % à 66 % pour ceux de moyen et long séjour (SSR-SLD). Le taux de SARM est resté stable pour l'ensemble des hôpitaux du réseau du C-CLIN Paris-Nord entre 1998 et 2002, mais il a nettement diminué dans les hôpitaux de court séjour de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, puisqu'il est passé de 39 % en 1993 à 29 % en 2002 (*figure 35*). Cette diminution est encore plus nette quand on analyse uniquement les données des services de réanimation de l'AP-HP, les taux de SARM étant passés de 55 % à 29 % pendant la même période (*tableau 114 et figure 36*). En revanche, le taux de SARM dans les hôpitaux de SSR-SLD est passé de 54 % à 62 % pendant les dix années de la surveillance (*tableau 114 et figure 36*).

Il faut se rappeler que ces taux de SARM représentent le résultat d'un mélange d'infections communautaires et

d'infections nosocomiales. Quand on ne considère que les infections nosocomiales, les taux sont beaucoup plus élevés, variant de 40 % à 60 % (*tableaux 75, 87*). Le pourcentage de SARM dans les urines proche de 60 % est également expliqué par le fait que les infections urinaires à *S. aureus* sont presque toujours nosocomiales, en général liées au sondage.

#### ■ Bêta lactamase à spectre élargi (BLSE) à l'hôpital

*Klebsiella pneumoniae*, qui était l'espèce presque exclusivement productrice de BLSE au début du phénomène BLSE en 1984-85 (*14*), est maintenant minoritaire par rapport à *Euphorbia aerogenes* ou *Escherichia coli* selon les réseaux (*tableaux 116, 119, 122*). L'importance grandissante de *E. coli* parmi les espèces productrices de BLSE est confirmée par les résultats des années 2003 et 2004 (*voir rapport suivant*) et fait craindre une diffusion dans la communauté. Des enquêtes spécifiques régulières seront nécessaires afin d'évaluer l'importance de ce phénomène.

Parallèlement à la raréfaction de *K. pneumoniae* comme espèce productrice de BLSE, on peut noter que cette espèce est devenue plus souvent sensible aux aminosides (amikacine : 38 % en 1993 versus 56 % en 2002), aux quinolones classiques et aux fluoroquinolones (ciprofloxacine : 38 % versus 50%) qu'au début de l'épidémie de BLSE (*tableau 117, figure 39*).

#### ■ Autres multirésistances dans la communauté

La multirésistance concerne aussi des bactéries communautaires. C'est le cas de *Mycobacterium tuberculosis*, chez qui la multirésistance, définie par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (les deux antituberculeux majeurs), est rare (< 1 %) en France. Toutefois, en 2002, cette proportion est passée au-dessus de 1 % (1,4 %) pour la première fois depuis 10 ans, soit une augmentation d'environ 50 % (*tableau 23*). Cette augmentation a ensuite été confirmée en 2003 (*8*). Une analyse détaillée des cas de tuberculose répertoriés en 2002 par le CNR a permis de montrer que les malades de 2002 étaient plus jeunes et plus souvent nés à l'étranger que ceux répertoriés les années précédentes (*8*). Il existait une augmentation significative du nombre de malades provenant d'Afrique subsaharienne et d'Europe de l'Est.



### Références bibliographiques

1. *Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques*. Conseil Scientifique de l'ONERBA. La Lettre de l'Infectiologue/Edimark, Paris 2000.  
[http://www.onerba.org/download/guide\\_onerba.pdf](http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf) (date d'accès le 6 février 2006).
2. Jarlier V. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). *BEH* 2004;32-33:148-51.
3. Conseil Scientifique de l'ONERBA. *Rapport d'activité 2002*. Editions Edimark Paris 2004.  
[http://www.onerba.org/IMG/pdf/ONERBA\\_rapport02\\_F.pdf](http://www.onerba.org/IMG/pdf/ONERBA_rapport02_F.pdf) (date d'accès le 6 février 2006).
4. *EARSS annual report 2002*. [http://www.rivm.nl/earss/Images/Earss\\_nieuw\\_totaal\\_tcm61-25028.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/Earss_nieuw_totaal_tcm61-25028.pdf) (date d'accès le 6 février 2006).
5. Bouvet A, Aubry-Damon H, Péan Y. Émergence de la résistance aux macrolides de *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. *BEH* 2004;32-33:154-5.
6. Loulergue J, Couhé C, Grasmick C, Laudat P, Quentin R. Sensibilité aux antibiotiques des souches de streptocoque du groupe B de portage vaginal isolées en France en 2003. *BEH* 2004;18:69-70.
7. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, Baquero F, on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance. European Recommendations for Antimicrobial Resistance Surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:349-83.
8. Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. La tuberculose multirésistante en France : prévalence et prise en charge. *BEH* 2005;17-18:78-80.

## CHAPITRE VI

---

### Notes

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---