

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 ci-dessous sont classées selon les quatre catégories d'informations définies dans le guide méthodologique de l'ONERBA (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 de 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.

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 céphalo-rachidien) 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.

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) : *S. aureus*

résistant à la méticilline (SARM), entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi ou résistantes aux carbapénèmes, entérocoques résistants aux glycopeptides, etc.

Les BMR, par leur fréquence ou leurs conséquences thérapeutiques, 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 (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. 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, co-résistance 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) [Annexe 1]

Les figures 1.1, 1.2, 1.10 et 1.11 permettent de comparer l'association amoxicilline + acide clavulanique (AMC) à l'amoxicilline seule (AMX) sur *Escherichia coli*. Le comportement de cette espèce vis-à-vis d'AMX (figure 1.1) est bimodal, 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 mm) très étalée et à cheval sur « D » (21 mm), diamètre critique supérieur (figure 1.2). La stratification entre souches sensibles (S) et non sensibles (intermédiaires et résistantes, R) à AMX (figures 1.10 et 1.11) permet de bien séparer les deux populations. Les souches AMX-S ont un comportement vis-à-vis de AMC analogue à celui d'AMX, avec une distribution unimodale (mode, 21-22 mm). En revanche, pour les souches AMX-R, la distribution des diamètres d'AMC est très hétérogène. AMC a permis de restaurer une sensibilité (diamètre

≥ 21 mm) pour une très faible proportion de souches AMX-R, suggérant un haut niveau de résistance à l'amoxicilline. Les distributions observées sont similaires à celles observées en 2002 (3).

Quand on compare les distributions à celles observées pour les souches isolées de bovins, on peut voir que vis-à-vis d'AMC (figure 1.45), la distribution est bimodale avec présence d'une population hautement résistante (mode, 6 mm), ce qui n'est pas le cas chez l'homme.

La figure 1.3 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis du céfotaxime est très homogène, la plus grande partie des souches étant très sensible (diamètre d'inhibition ≥ 35 mm). Par rapport à 1999, la proportion de souches donnant un diamètre < 26 mm est plus importante (4). Toutefois, les caractéristiques des deux réseaux (REUSSIR et AZAY-Résistance) ne sont pas identiques les deux années et doivent faire prendre ce résultat avec précautions. En ce qui concerne les souches isolées de bovins (figure 1.46), on peut observer des souches de sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de troisième génération (ceftiofur), possiblement en rapport avec l'apparition de souches CTX-M (5).

La figure 1.4 montre le comportement d'*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.

La figure 1.5 montre que le comportement d'*E. coli* vis-à-vis de l'acide nalidixique (NAL) est trimodal comme en 2002 : une population sensible de diamètre d'inhibition modal de 25-27 mm, une population très résistante (mode, 6 mm) et une population intermédiaire dispersée entre ces deux populations. La figure 1.7 montre le comportement des mêmes souches vis-à-vis de la ciprofloxacine (CIP) et permet de distinguer trois populations, la quasi-totalité (95 %) de l'ensemble des souches étant sensibles à CIP. Les figures 1.8 et 1.9, après stratification sur la sensibilité à l'acide nalidixique, montrent en fait la présence de quatre populations. Les souches sensibles à NAL sont toutes sensibles à CIP. En revanche, on peut voir que les souches résistantes à NAL sont beaucoup moins sensibles à CIP et qu'il existe trois populations (distribution des diamètres d'inhibition trimodale : 6 mm, 9-10 mm, 25-28 mm). 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 ou 2002 (3, 4).

Les figures 1.14, 1.20 et 1.25 montrent le comportement de *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* et *P. vulgaris* vis-à-vis de l'acide nalidixique. Pour *M. morganii* et *P. mirabilis*, la distribution est trimodale alors que pour *P. vulgaris*, elle est bimodale avec absence de population

intermédiaire de mode 10-15 mm. Il apparaît clairement que le mode de la population sensible des souches de *P. mirabilis* est moins élevé (23-25 mm) que celui des populations sensibles des deux autres espèces (27-30 mm). Cette différence de distribution n'est pas observée lorsque l'on analyse la sensibilité à la ciprofloxacine (figures 1.15-1.17, 1.21-1.23, 1.26).

Les distributions des diamètres d'inhibitions observés pour *Salmonella* Enteritidis sont très différentes de celles observées pour *S. Typhimurium* pour ce qui concerne l'amoxicilline (figures 1.27 et 1.31), l'acide nalidixique (figures 1.29 et 1.33) et la ciprofloxacine (figures 1.30 et 1.34), les diamètres et les modes étant moins élevés pour *S. Typhimurium*.

En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, la population sensible à la pipéracilline de mode 30 mm (figure 1.36) est mieux délimitée par « D » que la population sensible à la ticarcilline qui est répartie de part et d'autre de « D » (figure 1.35). Le comportement de *P. aeruginosa* vis-à-vis de la pipéracilline (figure 1.36) est peu différent de celui vis-à-vis de l'association pipéracilline + tazobactam (figure 1.37). Cette faible différence est soulignée par les figures 1.40 et 1.41 qui montrent le comportement, vis-à-vis de l'association, des souches sensibles ou non sensibles à la pipéracilline. Très peu de souches résistantes à la pipéracilline redeviennent sensibles à l'association, la distribution étant bimodale avec une population très résistante (mode, 6 mm) et une population de mode 15-16 mm de part et d'autre de « d » et « D ».

La figure 1.42 montre le comportement de *Streptococcus pneumoniae* vis-à-vis des trois principales β -lactamines, pénicilline G, ampicilline et céfotaxime. La distribution est bimodale pour ces trois β -lactamines. Le mode de la population sensible est identique pour les trois molécules (< 0,01 mg/L), mais le mode de la population non sensible est différent selon la molécule considérée mais identique à 2002.

La figure 1.43 montre le comportement de *S. pneumoniae* vis-à-vis des fluoroquinolones. La distribution est homogène et unimodale pour les deux molécules testées, lévofloxacine et moxifloxacine avec un mode à 0,12-0,25 mg/L pour la moxifloxacine, mais de 1 mg/L pour la lévofloxacine. Comme en 2002, il existe de rares souches résistantes aux fluoroquinolones.

Les figures 1.53 à 1.55 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 sans différence notable par rapport aux résultats de l'année 2002.

2.2 Statistiques globales de résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes (information de type 2) [Annexe 2]

Staphylococcus aureus

La résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM) sera revue plus loin (annexe 4, bactéries multi-résistantes). Globalement, 10 % des souches de *S. aureus* isolées à l'hôpital sont sensibles à la pénicilline G (tableau 2.1) et 32 % sont des SARM. La plupart des souches sont sensibles à la gentamicine (97 %) alors que deux tiers le sont à la kanamycine (et donc à l'amikacine) et à la tobramycine. 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 cotrimoxazole et à la rifampicine. La résistance aux glycopeptides reste très rare (moins de 0,5 %). Ces résultats sont comparables à ceux de 2002.

Les SARM sont beaucoup moins sensibles que les souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline (SASM) pour tous les antibiotiques : aminosides (10 % versus 94 % à la kanamycine, 13 % versus 96 % à la tobramycine et 93 % versus 99 % à la gentamicine), érythromycine (35 % versus 78 %) et fluoroquinolones (10 % versus 90 %) (tableaux 2.2 et 2.3).

Enterococcus

E. faecalis est isolé plus fréquemment que *E. faecium* (1 513 souches versus 109 en 2003 pour le réseau REUS-SIR, tableaux 2.4 et 2.5).

E. faecalis reste plus sensible aux pénicillines A (> 99%) que *E. faecium* (56 %). Le même constat est fait pour les furanes (96 % versus 34 %). La résistance aux glycopeptides de *E. faecium* est très faible en 2003 en France (< 1%), à la différence de quelques pays européens comme le Portugal (50 %), l'Italie (25 %), la Grèce (23 %) et l'Irlande (19 %) d'après les données EARSS (6).

Entérobactéries

Les tableaux 2.6 à 2.17 montrent les différences de proportion de souches sensibles selon les espèces d'entérobactéries :

- À l'amoxicilline (AMX) au sein des espèces du groupe 1 naturellement sensibles à cet antibiotique : environ 54 % chez *E. coli*.
- À l'amoxicilline-acide clavulanique qui permet de restaurer l'activité de l'AMX : 68 % de souches sensibles chez *E. coli* (soit un peu plus de 10 % que pour l'AMX), 79 % chez *P. mirabilis*, 80 % chez *K. pneumoniae* et 75 % chez *K. oxytoca*.

– Au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 (environ 98 % chez *E. coli*) par rapport à celles du groupe 2 (entre 96 % et 98 %) et surtout à celles du groupe 3 qui produisent naturellement une céphalosporinase (44 % à 97 %). On peut noter que l'espèce la moins sensible est *E. aerogenes* (44 %).

– Aux fluoroquinolones (notamment la ciprofloxacine) pour les entérobactéries des groupes 1 et 2 (de 85 % à 95 %) par rapport aux entérobactéries du groupe 3 (de 97 % à 36 %). L'activité de la ciprofloxacine est plus élevée que celle des autres fluoroquinolones. Certaines espèces sont très sensibles (92 % chez *E. coli*, 97 % chez *P. vulgaris*), d'autres sont sensibles dans moins de 90 % des cas (85 % chez *P. mirabilis*, 81 % chez *C. freundii*), tandis que d'autres sont peu souvent sensibles (43 % pour *E. aerogenes*, 36 % pour *P. stuartii*).

– À l'amikacine chez *E. aerogenes* et *S. marcescens* (62 % et 63 %) par rapport aux autres entérobactéries beaucoup plus sensibles (le plus souvent > 95 %).

Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii

Ce sont des espèces presque exclusivement hospitalières. Elles résistent naturellement aux pénicillines A, aux céphalosporines de première et deuxième générations et aux quinolones classiques. Par ailleurs, elles ont souvent acquis de nombreux mécanismes de résistance aux autres antibiotiques.

P. aeruginosa est un peu moins sensible à la pipéracilline (80 %) et à l'imipénème (81 %) qu'à la ceftazidime (84 %). La sensibilité à la ciprofloxacine est plus faible (environ 70 %). L'association du tazobactam à la pipéracilline restaure peu l'action de la pipéracilline seule (81,0 % versus 79,8 %) ([tableau 2.18](#)).

A. baumannii est plus sensible à la ticarcilline (54 %) qu'à la pipéracilline (50 %). L'activité de la ceftazidime (28 % de souches sensibles) est très inférieure à celle des pénicillines à large spectre comme la ticarcilline (54 %) ou la ticarcilline-acide clavulanique (57 %). L'imipénème reste l'antibiotique le plus actif sur cette espèce (95 %) ([tableau 2.19](#)).

Sensibilité des bactéries isolées de prélèvements d'animaux d'élevage

On peut noter que la sensibilité à l'amoxicilline est plus basse pour les souches de *E. coli* isolées des prélèvements de bovins que pour celles isolées chez l'homme (18 % versus 54 %). Le constat est identique pour la sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique (32 % versus 68 %) ([tableau 2.37](#)).

Cette spécificité ne concerne pas les prélèvements provenant de la volaille et du porc où les différences de sensi-

bilité avec les souches isolées chez l'homme sont moins grandes : 42 % de souches sensibles à l'amoxicilline chez l'animal versus 54 % chez l'homme ; 73 % de souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique chez l'animal versus 68 % chez l'homme ([tableau 2.39](#)).

Analyse stratifiée

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

Chez les souches communautaires et d'institutions de *Haemophilus influenzae* isolées dans les laboratoires de ville, 66 % sont sensibles à l'amoxicilline. Plus de 80 % des souches résistantes produisent une pénicillinase. La restauration de l'activité de l'amoxicilline par l'acide clavulanique est bonne (100 % des souches paraissent sensibles).

Évolution de la sensibilité

L'intérêt de suivre régulièrement les statistiques globales de sensibilité est montré par les [tableaux 2.20 à 2.35](#). Le test de χ^2 de tendance a été utilisé pour l'analyse statistique de l'évolution des pourcentages annuels de sensibilité pour les couples antibiotique/espèce bactérienne les plus représentatifs.

S. aureus

La sensibilité globale de *S. aureus* à la méticilline a augmenté progressivement mais significativement de 2000 à 2003 puisqu'elle est passée de 64 % à 68 % ([tableau 2.20](#)) ; $p < 0,01$, χ^2 de tendance). La sensibilité à la gentamicine continue d'augmenter en 2003 ($p < 0,01$). Cette variation est due à une augmentation de sensibilité chez les souches de SARM comme le montre le [tableau 22](#) ($p < 0,01$) et non par les SASM habituellement sensibles à la gentamicine ($p = 0,6123$) ([tableau 2.21](#)).

E. faecalis

Si la sensibilité des *E. faecalis* à l'ampicilline reste élevée (> 99%), la fréquence du haut niveau de résistance à la gentamicine augmente puisqu'elle est passée de 19 % en 2000 à près de 30 % en 2003 ($p < 0,01$) ([tableau 2.23](#)).

E. coli

Les variations de la sensibilité de *E. coli* aux principaux antibiotiques est faible ([tableau 2.25](#)). Cependant, on observe une diminution régulière de la sensibilité à

certaines antibiotiques : c'est le cas de la ciprofloxacine pour laquelle la sensibilité est passée en 4 ans de 95 % à 92 % ($p < 0,01$).

K. pneumoniae

La sensibilité de *K. pneumoniae* au céfotaxime et à la ceftazidime a diminué significativement depuis 2000, passant de 99 % à 96 % pour le céfotaxime ($p < 0,01$ pour céfotaxime et ceftazidime) ([tableau 2.30](#)). La sensibilité à la ciprofloxacine reste stable autour de 95 %.

E. aerogenes

La sensibilité de *E. aerogenes* au céfotaxime, à la ceftazidime et à la ciprofloxacine ([tableau 2.27](#)) est plus grande en 2002 et 2003 qu'elle ne l'était en 2000 et 2001 ($p < 0,01$ pour les trois antibiotiques), ce qui est probablement dû à la diminution des souches productrices de BLSE ([tableaux 4.13 et 4.14](#)).

E. cloacae

À la différence de *E. aerogenes*, la sensibilité de *E. cloacae* aux céphalosporines de troisième génération et à la ciprofloxacine reste stable ([tableau 2.28](#)).

P. aeruginosa

La sensibilité de *P. aeruginosa* à la ceftazidime est remarquablement stable ([tableau 2.34](#)). En revanche, on peut observer une diminution statistiquement significative de la sensibilité à l'imipénème sur les quatre années de surveillance (84,6 % à 81,1 % ; $p < 0,01$).

A. baumannii

L'évolution de la sensibilité de *A. baumannii* est préoccupante ([tableau 2.35](#)) : la sensibilité à la ceftazidime diminue à partir de 2001, puis reste basse jusqu'en 2003 ($p < 0,01$). En 2003, la sensibilité à l'imipénème a diminué de manière importante par rapport aux années précédentes (95 % versus 99 à 100 %). La sensibilité à la ciprofloxacine a aussi diminué entre 2000 et 2003, passant de 47 % à 33 % ($p < 0,01$).

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

Des exemples de statistiques de résistance établies par plusieurs réseaux pour des infections documentées dans des contextes épidémiologiques précis (type d'infection, nosocomial/communautaire, etc.) sont exposés dans les [tableaux 3.1 à 3.41](#).

Bactériémies : évolution de la sensibilité aux antibiotiques

Les données du [tableau 3.7](#) montrent que, entre 1996 et 2003, la sensibilité à la gentamicine des souches de *S. aureus* isolées des hémocultures a augmenté et approche les 100 %. Ceci s'explique par la nette augmentation de la sensibilité à la gentamicine des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline, qui est passée de 53 % à 97 % entre 1996 et 2003, alors que sur la même période, la sensibilité à la gentamicine des souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline est restée stable.

Entre 1996 et 2003, 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 l'amoxicilline (60 % à 48 %) et de la ciprofloxacine (98 % à 92 %) ([figure 3.2 et tableau 3.8](#)). La stratification des souches selon la sensibilité à l'amoxicilline (AMX) montre que les souches résistantes à AMX sont moins souvent sensibles à la gentamicine que les souches sensibles à AMX ([tableau 3.10](#)). De plus, on observe une diminution plus importante de sensibilité à la ciprofloxacine chez les souches résistantes à AMX (96 % à 87 %) que chez les souches sensibles à AMX (100 % à 97 %).

Cette tendance est inversée chez *K. pneumoniae* ([tableau 3.9 et figure 3.4](#)). En effet, la fréquence de sensibilité à la ciprofloxacine est passée de 86 % à 95 % entre 1996 et 2003, ce qui est probablement en rapport avec la diminution des souches de *K. pneumoniae* sécrétrices de BLSE ([tableaux 4.12-4.14](#)). Cette hypothèse est renforcée par l'augmentation de la fréquence de sensibilité de cette espèce au céfotaxime ([tableau 3.9 et figure 3.3](#)).

La comparaison de la fréquence de sensibilité des souches de *E. coli* isolées de bactériémies communautaires ([tableau 3.16](#)) avec celles isolées d'infections communautaires du tractus urinaire de la femme ([tableau 3.2](#)) montre que les pourcentages de sensibilité des souches isolées des hémocultures sont globalement proches de ceux des souches isolées des urines, cela étant lié à l'origine urinaire très fréquente des bactériémies à *E. coli*.

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 3.11 et 3.23](#)): *S. aureus* représente plus de 20 % des bactéries isolées de bactériémies nosocomiales

et autour de 10 % des bactériémies communautaires. Inversement, *E. coli* représente près de 40 % des germes isolés de bactériémies communautaires et 15 à 20 % des bactériémies nosocomiales. *P. aeruginosa* et les champignons sont presque exclusivement isolés de bactériémies nosocomiales, tandis que les salmonelles sont presque toujours isolées 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 β -lactamines (SARM) que l'acquisition communautaire ([tableau 3.12](#)). Les souches de SARM nosocomiales ne semblent pas plus résistantes aux aminosides, macrolides, rifampicine, acide fusidique et fluoroquinolones que les souches de SARM communautaires ([tableau 3.13](#)). En revanche et comme attendu, les souches de SARM sont beaucoup plus souvent sensibles à ces antibiotiques (82-100 %) que les souches de SARM (10-86 %), comme le montre le [tableau 3.3](#).

La sensibilité des entérobactéries isolées des bactériémies communautaires aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections graves (céphalosporines de troisième génération, aminosides, fluoroquinolones) est presque constante (95-100 %). En revanche, la sensibilité à ces antibiotiques 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 3.16 et 3.24](#)). Cela est d'abord lié à des différences de sensibilité au sein d'une même espèce pour les souches communautaires versus nosocomiales, par exemple chez *E. coli* ([tableau 3.16](#)), que les souches soient sensibles ou non à l'amoxicilline ([tableau 3.17](#)) ou à l'acide nalidixique ([tableau 3.18](#)). Cela est aussi lié à la proportion beaucoup plus élevée des espèces hospitalières à forte fréquence de résistance (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, etc.) dans les bactériémies nosocomiales que dans les bactériémies communautaires ([tableaux 3.11 et 3.23](#)).

■ Infections communautaires

Streptococcus pneumoniae

L'analyse de la résistance de *S. pneumoniae* en fonction de l'âge et du type de prélèvement est présentée dans les [tableaux 3.28 à 3.37](#). Les souches isolées de méningites ou des hémocultures des enfants (< 16 ans) qui, en 2003, ne sont pas plus fréquemment résistantes aux β -lactamines que les souches isolées de méningites ou des hémocultures des adultes, restent cependant plus résistantes aux macrolides et aux cyclines. À l'inverse, les souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroqui-

nolones sont plus fréquentes parmi les souches isolées des hémocultures des adultes.

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 (34,8 % versus 58,0 % ; $p < 0,01$), l'amoxicilline (59,9 % versus 81,2 % ; $p < 0,01$), le céfotaxime (78,1 % versus 92,8 % ; $p < 0,01$), l'érythromycine (27,2 % versus 43,0 % ; $p < 0,01$) et le cotrimoxazole (53,4 % versus 73,8 % ; $p = 0,03$). Ceci s'explique par le fait qu'en France, les paracentèses sont essentiellement réalisées en cas d'échec de traitement de l'OMA.

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 3.38](#) que le pourcentage de souches sensibles à isoniazide, rifampicine et éthambutol, trois des quatre antibiotiques du traitement standard, est de près de 94 % en l'absence d'antécédent de traitement (résistance dite « primaire » ou « initiale »), mais de 82 % en cas d'antécédent (résistance dite « secondaire » ou « acquise »). La résistance est plus fréquente à l'isoniazide (5,4 % de résistance primaire et 13,6 % de résistance secondaire) qu'à la rifampicine. La seule région où les souches résistantes sont plus fréquentes est l'île-de-France ([tableau 3.39](#)), 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 anti-tuberculeux de première ligne en 2003 ne sont pas statistiquement différents de ceux de 2001.

Staphylocoque à coagulase positive
et *Streptococcus uberis* chez les bovins

Les souches de staphylocoque à coagulase positive isolées de mammites de bovins ([tableau 3.40](#)) sont globalement moins résistantes aux antibiotiques que les souches humaines de *S. aureus* avec en particulier une sensibilité de 55,2 % pour la pénicilline, 98 % pour la méticilline, près de 90 % pour l'érythromycine et la tétracycline, et 100 % pour les fluoroquinolones. À l'inverse, les souches de *Streptococcus uberis* isolées de mammites de bovins ([tableau 3.41](#)) sont plus souvent résistantes aux macrolides et antibiotiques associés (sensibilité < 50 %) que les souches de streptocoques humains.

Remarque

Il est souhaitable de pouvoir identifier tant le contexte épidémiologique (nosocomial/communautaire ; antécédents 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 exposent *in fine* à une surconsommation de certains antibiotiques. Par exemple, la réalisation d'un examen cytotactériologique 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 multi-résistantes (information de type 4) [Annexe 4]

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Le pourcentage global de SARM parmi l'espèce *S. aureus* est très homogène dans les hôpitaux français : environ 35 % en 2003 pour la plupart des hôpitaux quel que soit le type de prélèvement cliniques (*tableaux 4.1-4.4*). Toutefois, ce pourcentage varie en fonction du type d'hospitalisation : entre 26 et 36 % dans les établissements de court séjour et entre 63 et 66 % pour les établissements de moyen et de long séjour. Le pourcentage de SARM demeure stable dans les hôpitaux du C-CLIN Paris-Nord entre 1998 et 2003, environ 40 % (*tableau 4.1*) alors qu'il décroît dans les établissements de court séjour de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris au cours de la même période. En effet, ce pourcentage a diminué de 39 % en 1993 à 27 % en 2003 (*tableau 4.2 et figure 4.2*). Cette diminution s'avère encore plus significative dans les services de réanimation de l'AP-HP, de 55 % en 1993 à 30 % en 2003 (*figure 4.4*). L'évolution dans ce même réseau est moins favorable dans les services de moyen et long séjour, de 54 % à 63 %. Dans d'autres réseaux, comme le réseau de Franche-Comté, on observe une décroissance de ce pourcentage dans les services de moyen et long séjour : de 58 % en 1999 à 48 % en 2003 (*tableau 4.4*).

Globalement, l'évolution de SARM dans les hôpitaux français est plutôt encourageante avec une réduction

sensible dans certaines régions dans les hôpitaux de court séjour et particulièrement dans les services de réanimation.

La plupart des souches de SARM (85 à 95 %) sont sensibles à la gentamicine, le pourcentage de souches sensibles à la tobramycine augmente régulièrement depuis 2000 pour atteindre 15 % (*tableaux 4.5-4.8*). Les souches de SARM demeurent très majoritairement résistantes aux fluoroquinolones mais la proportion de souches sensibles tend à augmenter. Le recueil de la sensibilité à l'érythromycine démontre que le niveau de sensibilité des souches de SARM est important (entre 42 et 50 %). Globalement, nous notons un retour vers la sensibilité des souches de SARM à l'ensemble des antibiotiques en dehors des β -lactamines et des fluoroquinolones.

Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (BLESE)

Au cours des dernières années, la distribution des espèces d'entérobactéries productrices de BLESE a été considérablement modifiée avec l'augmentation de souches de *Escherichia coli* et la réduction concomitante de *Enterobacter aerogenes* et *Klebsiella pneumoniae* qui en fonction des réseaux étaient les espèces les plus fréquemment isolées (*tableaux 4.12-4.15*). En 2003, dans le réseau AP-HP, plus de 50 % des EBLESE sont des souches de *Escherichia coli*. Une telle tendance est aussi observée dans les autres régions françaises. Elle est contemporaine d'une augmentation de l'incidence des EBLESE avec diffusion de souches de *E. coli* productrices de β -lactamases de type CTX-M. Le risque de dissémination communautaire et la situation observée dans des pays voisins comme l'Espagne (8) doit nous inciter à la plus grande vigilance concernant cette BMR, avec mise en place d'une surveillance spécifique. Les souches d'entérobactéries BLESE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes (*tableaux 4.17 et 4.18*).

Autres bactéries multi-résistantes

La multi-résistance chez *Mycobacterium tuberculosis* (définie par la résistance simultanée à l'isoniazide et la rifampicine) demeure faible : 1,4 % de l'ensemble des souches isolées en 2003 (*tableau 4.19*). L'augmentation significative de la multi-résistance observée entre 2001 et 2002 est donc confirmée en 2003 mais ne s'est pas aggravée (9).

Références

1. *Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Ed. La Lettre de l'Infectiologue/*

CHAPITRE VI / CHAPTER VI

- Edimark, Paris, 2000. 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 2003. Éd. DaTeBe, Paris, 2006.
 4. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2002. Éd. Edimark, Paris, 2005.
 5. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec J-Y. CTX-M-1- and CTX-M-15-type β -lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 402-7.
 6. EARSS annual report 2003. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20annual%20report.2003_tcm61-25029.pdf (date d'accès le 24 octobre 2006)
 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. 2004. European Recommendations for Antimicrobial Resistance Surveillance. *Clin Microbiol Infect* 10 : 349-83. Erratum in : *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 497.
 8. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359-66.
 9. Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. La tuberculose multi-résistante en France : prévalence et prise en charge. *BEH* 2005: 17-18:78-80.