

## 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 pénicilline (SARM), entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) 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 (*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, 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)

#### ■ Données humaines

Les figures 1.1, 1.2, 1.10, 1.11, et 1.13 à 1.15 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 (figures 1.2 et 1.13). La stratification entre souches sensibles (S) et non sensibles (intermédiaires et résistantes, R) à AMX (figures 1.10, 1.14 et 1.11, 1.15) 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 24-26 mm). En revanche, pour les souches AMX-R, la distribution des diamètres de AMC est très hétérogène. AMC a permis de restaurer une sensibilité (diamètre  $\geq 21$  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 2003 et 2004 [3,4].

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  $\geq 35$  mm). Comme les années précédentes, on peut observer une petite proportion de souches hautement résistantes, possiblement en raison de la production d'une BLSE du type CTX-M [5,6].

La figure 1.4 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. Des résultats similaires sont observés dans les espèces *P. mirabilis* (figure 1.16) (diamètre d'inhibition modal : 29 mm) et *P. vulgaris* (figure 1.18) (diamètre d'inhibition modal : 29 mm). La distribution des diamètres d'inhibition est différente pour l'espèce *Morganella morganii* (figure 1.17). Celle-ci est moins sensible à l'imipénème que les « autres espèces de *Proteus* » (diamètre d'inhibition modal : 25 mm). On observe également une petite proportion de souches intermédiaires et résistantes avec des diamètres d'inhibition distribués entre 16 et 21 mm.

La figure 1.5 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis de l'acide nalidixique (NAL) est trimodal comme les années précédentes : une population sensible de diamètre d'inhibition modal de 26 mm, une population très résistante (mode 6 mm) en légère augmentation par rapport à 2004 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 également de distinguer trois populations. La population des souches hautement résistantes à CIP est également en augmentation par rapport aux années précédentes et dépasse maintenant les 10 % (+ 4 % par rapport à 2004). Les souches sensibles à l'acide nalidixique (figure 1.8) sont toutes sensibles à CIP avec une répartition bimodale des diamètres d'inhibition (23-34 mm et  $> 34$  mm) pouvant suggérer la présence d'un mécanisme de résistance dans la population la moins sensible. Les souches intermédiaires ou résistantes à l'acide nalidixique (figure 1.9), sont distribuées en quatre populations pour les diamètres d'inhibition de la ciprofloxacine : 6 mm, 9-10 mm, 25-33 mm,  $> 34$  mm. Plus de la moitié des souches NAL-R est résistante à CIP. Il n'y a pas de modification des distributions par rapport aux années 2003 ou 2004 [3,4].

La figure 1.12 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis du cotrimoxazole est trimodal : une population sensible de diamètre d'inhibition modal de 28 mm, une population très résistante (mode 6 mm) et une population intermédiaire située exactement entre « d » et « D ». Il n'y a pas de variation par rapport à 2004.

La figure 1.6 montre le comportement des souches de *E. coli* vis-à-vis de la gentamicine. La répartition est trimodale avec une population principale sensible (mode 24 mm), une autre population résistante et intermédiaire dispersée (8-17 mm) et une dernière population hautement résistante (6 mm). Cette population hautement résistante (2,5 % des souches) est en diminution par rapport à 2004 (4,5 %).

En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, la population sensible à la pipéracilline de mode 30 mm (figure 1.20) est mieux délimitée par « D » que la population sensible à la ticarcilline qui est répartie de part et d'autre de « D » (figure 1.19). Le comportement de *P. aeruginosa* vis-à-vis de la pipéracilline (figure 1.20) diffère peu de celui de l'association pipéracilline + tazobactam (figure 1.21). Cette faible différence est soulignée par les figures 1.22 et 1.23 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 14-15 mm de part et d'autre de « d » et « D ». La figure 1.25 montre la répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de leur sensibilité à l'imipénème en 3 sous-populations : une population majoritaire sensible de mode 27 mm, une population hautement résistante (mode 6 mm) et une population plus hétérogène « résistante-intermédiaire » étalée de 8 à 21 mm de diamètre d'inhibition.

La figure 1.27 montre le comportement de *Enterococcus faecalis* vis-à-vis de l'amoxicilline et de l'ampicilline : dans les deux cas, la répartition de la population sensible est unimodale et centrée dans la zone sensible respectivement sur 26 mm et 28 mm. Il n'en va pas de même avec l'espèce *Enterococcus faecium*. En effet, la figure 1.29 montre qu'il existe une population bien individualisée hautement résistante à l'ampicilline et à l'amoxicilline (mode 6 mm), le reste de la population étant

dispersé dans l'ensemble des 3 zones, résistante, intermédiaire et sensible (de 7 à 36 mm de diamètre d'inhibition). La distribution des diamètres d'inhibition de la teicoplanine vis-à-vis de ces deux espèces est très homogène et unimodale avec un mode à 20 mm pour *E. faecalis* (figure 1.28) et à 19 mm pour *E. faecium* (figure 1.30). Très peu de souches sont résistantes à cet antibiotique et le niveau de résistance n'est pas très élevé si l'on se réfère au diamètre.

### ■ Données d'origine animale

La figure 1.33 montre le comportement d'*E. coli* d'origine bovine vis-à-vis du ceftiofur, céphalosporine de troisième génération utilisée en médecine vétérinaire. Les données 2005 sont en ligne avec les données 2004 et montrent la persistance de souches de sensibilité diminuée ou résistantes à cette molécule dans les filières animales. Les premières souches d'*E. coli* animales productrices de BLSE en France ont été décrites chez les bovins, porcs et volailles en 2006 [7], et leur prévalence significative mise en évidence lors d'enquêtes dédiées [8] constitue la meilleure hypothèse d'explication de l'observation de telles souches dans le cadre d'une surveillance de réseau. La figure 1.35 montre une distribution bimodale des diamètres d'inhibition pour l'enrofloxacin (modes, 6 et 30 mm) et près de 20 % des souches d'*E. coli* d'origine bovine sont intermédiaires ou résistantes à cet antibiotique. L'ensemble de ces données souligne l'attention qu'il faut continuer de porter au bon usage des bêta-lactamines et des fluoroquinolones en médecine vétérinaire, même si des facteurs de co-sélection peuvent également être impliqués. Pour *S. uberis* d'origine bovine, les figures 1.36 à 1.38 montrent que les distributions des diamètres d'inhibition de l'érythromycine, la spiramicine et la lincomycine sont trimodales et qu'environ 10 % des souches sont résistantes à ces antibiotiques.

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

### ■ *Staphylococcus aureus*

Dans le réseau MedQual de laboratoires de ville, près de 16 % des souches de *S. aureus* isolées en ville sont des SARM (tableau 2.23). Ceci ne signifie pas que ce sont des souches acquises en ville car les antécédents des patients ne sont pas recueillis. La plupart des souches sont sensibles à la gentamicine (99 %) et 88 % le sont à la tobramycine. Fait intéressant, seulement 81 % des souches sont sensibles aux fluoroquinolones, ce qui suggère qu'au moins 4 à 5 % des souches sensibles à la méticilline sont résistantes à ces antibiotiques. Finalement 10 % des souches sont résistantes à l'acide fusidique.

D'autres données sur la résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM) sont disponibles dans l'annexe 4 sur les bactéries multi-résistantes.

### ■ Entérobactéries

Les tableaux 2.1 à 2.26 montrent, selon les espèces d'entérobactéries, les différences de proportion de souches sensibles :

- à l'amoxicilline (AMX) : respectivement 53 % et 59 % de souches sensibles chez *E. coli* (espèce du groupe 1 naturellement sensible à cet antibiotique) selon le réseau hospitalier REUSSIR (tableau 2.1) et le réseau de laboratoires de ville MedQual (tableau 2.22) ;
- à l'association amoxicilline-acide clavulanique :
  - 66 % de souches sensibles chez *E. coli* selon le réseau REUSSIR (tableau 2.1) et 79 % selon le réseau MedQual (tableau 2.22) soit un peu plus de 10 % que pour l'AMX seule dans les 2 cas ;
  - 77 % chez *P. mirabilis* (tableau 2.9), 84 % chez *K. pneumoniae* (tableau 2.7) et 79 % chez *K. oxytoca* (tableau 2.6) ;
- au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (entre 96 % et 98 %) par rapport à celles du groupe 3 qui produisent naturellement une céphalosporinase (52 à 90 %). On peut noter que l'espèce la moins sensible au céfotaxime est *E. aerogenes*, avec seulement 52 % des souches sensibles à cet antibiotique (tableau 2.4) ;
- aux fluoroquinolones (notamment la ciprofloxacine) pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (de 79 à 94 %) par rapport aux entérobactéries du groupe 3 (de 30 à 81 %). Certaines espèces sont très sensibles (90 % chez *E. coli*, 97 % chez *P. vulgaris*), d'autres sont sensibles dans moins de 90 % des cas (81 % chez *P. mirabilis* et chez *M. morgani*, 78 % chez *C. freundii*), tandis que d'autres sont peu souvent sensibles (55 % pour *E. aerogenes*, 30 % pour *P. stuartii*) ;
- à l'amikacine chez *E. aerogenes* et *S. marcescens* (74 % et 71 %) par rapport aux autres entérobactéries beaucoup plus sensibles (le plus souvent > 95 %).

### ■ Données d'origine animale : sensibilité des souches isolées chez les animaux d'élevage

Pour les souches d'*E. coli* isolées chez la volaille et le porc (tableaux 2.24 et 2.25), entre 45 et 49 % d'entre elles sont sensibles à l'amoxicilline en 2005. Cette sensibilité est souvent restaurée par l'acide clavulanique et plus de 99 % des souches sont sensibles au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération). Entre 88 et 95 % des souches d'*E. coli* isolées respectivement chez la volaille et le porc sont sensibles aux fluoroquinolones et plus de 93 % des souches sont sensibles à la gentamicine dans ces 2 productions animales. Les pourcentages d'*E. coli* sensibles au cotrimoxazole sont significativement différents entre la volaille (60 %) et le porc (35 %) ( $p < 0,01$ ). Seulement 15 % des *E. coli* sont sensibles à la tétracycline.

Pour les souches d'*E. coli* isolées chez les bovins, la comparaison des années 2003, 2004 et 2005 (tableau 2.26) montre la stabilité d'un faible taux de sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline (autour de 20 %), de surcroît peu restauré par l'acide clavulanique dans cette filière (38,8 % de sensibilité en 2005). La sensibilité aux céphalosporines de troisième génération ne montre pas d'évolution visible dans le cadre du réseau.

La sensibilité aux fluoroquinolones reste également stable, mais persiste à un taux de 70 à 80 % de souches sensibles chez les bovins, inférieur à celui des deux autres filières (tableaux 2.24 et 2.25). Il faut aussi noter les faibles taux de sensibilité à la streptomycine (19,2 %) et à la tétracycline (25,2 %).

### ■ Évolution de la sensibilité

L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des principales espèces d'entérobactéries est donnée dans les tableaux 2.13 à 2.21.

#### *E. coli*

Pour *E. coli*, les variations de la sensibilité aux principaux antibiotiques est faible (tableau 2.13). On observe toutefois une diminution régulière de la sensibilité aux fluoroquinolones, la sensibilité étant passée de 95 % en 2000 à 90 % en 2005. Par ailleurs alors qu'aucune souche n'était résistante au céfotaxime en 2000, 2 % des souches sont résistantes à cet antibiotique en 2005.

#### *E. aerogenes*

La fréquence de sensibilité de *E. aerogenes* au céfotaxime, à l'amikacine et aux fluoroquinolones a augmenté significativement de 2000 à 2005, passant respectivement de 35 % à 52 % pour céfotaxime, de 55 % à 74 % pour amikacine et de 36 % à 56 % pour les fluoroquinolones (tableau 2.15). Cette diminution est probablement liée à la diminution des souches de *E. aerogenes* productrices de BLSE (tableau 4.10 à 4.13).

#### *E. cloacae*

À la différence de *E. aerogenes*, la sensibilité de *E. cloacae* aux céphalosporines de troisième génération reste stable depuis 2000 (tableau 2.16). En revanche, il semble exister une légère diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones (87 % en 2000 à 80 % en 2005) et au cotrimoxazole (93 % en 2000 à 89 % en 2005).

#### *K. pneumoniae*

La sensibilité de *K. pneumoniae* aux principaux antibiotiques n'a pas variée par rapport aux deux années précédentes (tableau 2.18).

#### *P. mirabilis*

Comme pour *E. cloacae*, on observe une légère diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones (87 % en 2000 à 82 % en 2005) et au cotrimoxazole (81 % en 2000 à 77 % en 2005).

## 2.3

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

Des exemples de statistiques de résistance établies dans 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 3.42.

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

L'analyse de l'évolution de la distribution respective des bactéries responsables de bactériémies communautaires et nosocomiales montre que les espèces à Gram négatif, constamment majoritaires lors de bactériémies communautaires depuis 2001, le sont également dans un contexte nosocomial depuis 2005 (tableau 3.9).

Chez l'espèce *S. aureus*, le pourcentage de souches sensibles à la méticilline est en augmentation quelle que soit l'origine des souches (tableau 3.10) ; la sensibilité à la gentamicine est désormais complète au sein des souches sensibles à la méticilline et atteint 90 % en cas de résistance à la méticilline. Cette quasi-disparition en 10 ans des souches de SARM résistantes à la gentamicine constitue l'un des principaux faits marquants concernant cette espèce (tableau 3.5). Au sein de l'espèce *S. pneumoniae*, la tendance à l'augmentation chez les souches invasives de la sensibilité aux bêta-lactamines et à l'érythromycine amorcée en 2003 s'affirme en 2005 (figures 3.21 et 3.22).

*E. coli*, la principale espèce bactérienne responsable à la fois d'infections communautaires et nosocomiales, a vu sa sensibilité à plusieurs antibiotiques majeurs diminuer lors de cette décennie. Ainsi, la sensibilité à l'amoxicilline a diminué de 12 % entre 1996 et 2005, avec désormais moins d'une souche sur 2 sensible à cet antibiotique (tableau 3.6). De même, le pourcentage de souches sensibles à la ciprofloxacine est en 2005 de 89 %, soit presque 10 % de moins qu'en 1996. Cette évolution est également retrouvée pour l'acide nalidixique avec désormais seulement 83 % de souches sensibles en 2005 (versus 90 % en 2000) (tableau 3.6). Cette diminution de sensibilité aux fluoroquinolones pendant cette période est également retrouvée chez *E. cloacae* et à un moindre niveau chez *K. pneumoniae* (tableau 3.7). La stratification de la sensibilité de *E. coli* aux quinolones et fluoroquinolones en fonction de la sensibilité à l'amoxicilline souligne la surreprésentation des souches résistantes au sein des souches ayant déjà perdu leur sensibilité à cette pénicilline du groupe A (tableau 3.8). Le pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes au céfotaxime par production d'une BLSE est de 1,5 % en 2005, retrouvant son niveau de 1996 (1,7 %). À partir de 2001, une tendance à l'augmentation du pourcentage de souches exprimant ce type de résistance apparaît clairement chez *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* (tableau 3.15). La diminution de sensibilité au céfotaxime, cette fois-ci tous mécanismes de résistance confondus, est en augmentation ces 10 dernières années chez l'espèce *E. cloacae* avec respectivement 83 % et 64 % de souches pleinement sensibles en 1996 et en 2005 (tableau 3.7). Cette tendance est inversée chez *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*.

### ■ 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 3.23 à 3.34. En 2005, les souches isolées de méningites ou des hémocultures des enfants (< 16 ans) ne sont pas plus fréquemment résistantes aux bêta-lactamines ou aux macrolides

que les souches isolées de méningites ou des hémocultures des adultes. À l'inverse, les souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones sont plus fréquentes parmi les souches isolées des hémocultures des adultes.

Chez l'enfant, les souches isolées d'otites moyennes aiguës (OMA) sont plus résistantes aux antibiotiques que les souches isolées de méningites ou de bactériémies. La proportion de souches sensibles est significativement différente pour la pénicilline G (42,0 % versus 67,6 % ;  $p < 0,001$ ), l'amoxicilline (70,0 % versus 83,6 % ;  $p < 0,001$ ) et l'érythromycine (39,7 % versus 65,6 % ;  $p < 0,01$ ) mais pas pour le bêta-lactamine (89,0 % versus 94,6 % ;  $p = 0,09$ ). Ceci s'explique par le fait qu'en France, les paracentèses sont essentiellement réalisées en cas d'échec de traitement de l'OMA.

Entre 2001 et 2005, la proportion de souches invasives sensibles aux bêta-lactamines et aux macrolides a significativement augmenté chez l'enfant (figure 3.21). Chez l'adulte, la même tendance est observée pour les bêta-lactamines, alors que pour les macrolides, elle n'est pas significative (figure 3.22). Cette évolution peut être expliquée par l'impact de deux mesures de santé publique : le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques [9] et la recommandation du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (mars 2002). En ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones, les chiffres sont stables depuis 2001.

#### *Mycobacterium tuberculosis*

Pour *Mycobacterium tuberculosis*, il est recommandé par l'OMS de stratifier les statistiques de résistance selon les antécédents de traitement antituberculeux.

En l'absence d'antécédent de traitement (résistance dite « primaire » ou « initiale »), le pourcentage de souches sensibles à isoniazide, rifampicine et éthambutol, trois des quatre antibiotiques du traitement standard, est de 94,2 % (95,7 % en 2004) mais de 84,8 % (81 % en 2004) en cas d'antécédent de traitement (résistance dite « secondaire » ou « acquise ») (tableau 3.38). Comme les autres années, la résistance la plus fréquemment observée est la résistance à l'isoniazide (5,5 % de résistance primaire et 14,3 % de résistance secondaire). La résistance « primaire » à la rifampicine reste autour de 1 %, et la majorité de ces souches sont des souches multirésistantes (résistantes à isoniazide + rifampicine). La résistance secondaire ou « acquise » à la rifampicine est 7 fois plus élevée (8,0 %). Les malades dont les antécédents de traitement sont inconnus ou douteux ont des taux de résistance très proches de ceux observés chez les malades sans antécédent de traitement. La région où les souches résistantes sont le plus fréquemment isolées reste l'Ile-de-France (tableau 3.39). Les taux de résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne est relativement stable depuis 2000 et proches de ceux observés dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest [10].

#### ■ Infections documentées chez les animaux

Les diarrhées néonatales du veau constituent un contexte pathologique majeur d'utilisation des antibiotiques en filière bovine. L'espèce *E. coli* est principalement en cause (tableau 3.35), et il est à noter le pourcentage particulièrement bas et

constant au cours des années, de sensibilité des souches d'*E. coli* vis-à-vis de l'amoxicilline (autour de 10 %). Les taux de résistance aux céphalosporines de dernière génération ainsi qu'aux fluoroquinolones sont non négligeables dans cette filière.

Les infections bactériennes respiratoires des bovins sont principalement dues aux deux espèces *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica*, qui, bien que conservant des taux très élevés de sensibilité à tous les antibiotiques (tableaux 3.36 et 3.37), montrent en 2005 une diminution de sensibilité à la tétracycline (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*), ainsi qu'à l'amoxicilline, aux sulfamides et quinolones (*Mannheimia haemolytica*).

### 2.4 Surveillance des bactéries multi-résistantes (information de type 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 : de 28 à 39 % suivant les réseaux en 2005 quel que soit le type de prélèvements cliniques (tableaux 4.1 à 4.4). Toutefois ce pourcentage varie en fonction du type d'hospitalisation : entre 24 et 34 % dans les services de court séjour et entre 60 et 69 % dans les unités de soins de suite et de réadaptation-soins de longue durée (SSR-SLD). Le pourcentage de SARM reste stable dans les établissements du C-CLIN Paris-Nord entre 1998 et 2005, 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 24 % en 2005 (tableau 4.2 et figure 4.2). Cette diminution est encore plus significative dans les services de réanimation de l'AP-HP, qui passent de 55 % de SARM en 1993 à 23 % en 2005 (figure 4.4). L'évolution dans les autres réseaux est moins favorable même si on note de façon constante une tendance à la baisse du taux de SARM.

Globalement, l'évolution de SARM dans les hôpitaux français est encourageante avec une réduction du pourcentage de SARM au sein de l'espèce *S. aureus*. Elle est plus sensible dans certaines régions dans les services de court séjour et notamment les services de réanimation. Cette évolution se produit dans un contexte international et notamment européen de hausse quasi généralisée de cet indicateur [11].

La plupart des souches de SARM (de 87 à 93 %) sont sensibles à la gentamicine, le pourcentage de souches sensibles à la tobramycine augmente régulièrement depuis 2000 pour atteindre 23 à 34 % suivant les réseaux en 2005 (tableaux 4.5 à 4.7). Entre 45 et 50 % des souches de SARM sont sensibles à l'érythromycine. Ce taux augmente régulièrement depuis plusieurs années (passant de 8 % en 1993 à 50 % en 2005 pour le réseau AP-HP et de 29 % en 1998 à 48 % en 2005 pour le réseau du CCLIN Paris-Nord). La sensibilité des SARM à d'autres antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine, la pristinamycine, le cotrimoxazole ou la fosfomycine est élevée, au-delà de 90 %, alors que leur résistance aux fluoroquinolones

demeure importante, supérieure à 90 %. Globalement le retour vers la sensibilité des souches de SARM amorcée à la fin des années 1990 se poursuit, à l'exception des fluoroquinolones et bien évidemment des bêta-lactamines.

#### ■ Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)

Au cours des dernières années, la distribution des espèces d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi a été considérablement modifiée avec l'apparition et l'augmentation de souches de *Escherichia coli* et la réduction concomitante de *Enterobacter aerogenes* et de *Klebsiella pneumoniae* qui, en fonction des réseaux, étaient les espèces les plus fréquemment isolées depuis les années 1990 (tableaux 4.9 à 4.13, figures 4.7 et 4.8). En 2005, dans le réseau de l'AP-HP, 55 % des EBLSE sont des souches de *E. coli* contre 9 % en 1995. Cette tendance est aussi observée dans les autres régions françaises avec un léger décalage dans le temps. Elle est secondaire à la diffusion de souches productrices de BLSE de type CTX-M et se traduit par une augmentation de l'incidence globale des EBLSE.

Dans l'enquête annuelle 2005 du réseau Col-BVH, la prévalence de souches productrices de BLSE au sein des entérobactéries est de 1,6 % (de 1 % dans les hémocultures à 4,2 % dans les prélèvements pulmonaires). Au sein de l'espèce, la prévalence des souches d'*E. coli* productrices de BLSE est de 1 % (tableau 4.17).

Parmi les 82 souches d'*E. coli* productrices de BLSE, 62 ont été trouvées positives en PCR pour les gènes de bla CTX-M (tableau 4.18).

Le risque de dissémination communautaire et la situation observée dans des pays voisins comme l'Espagne ou le Royaume-Uni [11] doit nous inciter à la plus grande vigilance concernant cette BMR, avec mise en place de procédures de surveillance et de contrôle spécifiques.

Les souches de EBLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes (tableaux 4.14 à 4.16, figure 4.9).

#### ■ Autres bactéries multi-résistantes

Chez *Acinetobacter baumannii*, la multi-résistance, définie comme la résistance à toutes les β-lactamines à l'exception de l'imipénème, est stable entre 2004 et 2005 pour le réseau du CCLIN Sud-Ouest avec, en 2005, 92 (34,6 %) souches multi-résistantes sur 266 isolées. Parmi celles-ci, 34 (12,8 %) sont également résistantes à l'imipénème (tableau 4.19). Les souches multi-résistantes sont retrouvées majoritairement dans les services de réanimation (tableau 4.20) et aucun département de la « région » surveillée par le CCLIN-Sud-Ouest n'est épargné à l'exception du Limousin (tableau 4.21).

Le nombre de malades porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistantes (définie par la résistance simultanée à l'isoniazide et la rifampicine) reste inférieur à 70 les deux dernières années de la surveillance. Depuis l'augmentation observée en 2002, le taux de multi-résistance est stable, entre 1,3 % et 1,4 % de l'ensemble des souches isolées dans

l'année (tableau 4.22), et reste proche des taux observés en Europe dans des pays comme la Suisse, la Norvège ou la Belgique mais plus bas qu'en Espagne (4,7 %), au Portugal (2,1%) ou en Allemagne (2,7 %) [10].

#### Références

1. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Ed. La Lettre de l'Infectiologue/Edimark, Paris 2000. [http://www.onerba.org/download/guide\\_onerba.pdf](http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf) (accédé le 06/05/2009).
2. Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin - Résultats 2005. InVS 2008. [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/bmr\\_raisin/RAPP\\_SCI\\_BMR-Raisin\\_Web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/bmr_raisin/RAPP_SCI_BMR-Raisin_Web.pdf) (accédé 06/05/2009).
3. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2004 - Annual Report 2004. Ed. DaTeBe Paris 2006. [http://www.onerba.org/article.php3?id\\_article=59](http://www.onerba.org/article.php3?id_article=59) (accédé 06/05/2009).
4. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2005 - Annual Report 2005. Ed. DaTeBe Paris 2008. [http://www.onerba.org/article.php3?id\\_article=69](http://www.onerba.org/article.php3?id_article=69) (accédé 06/05/2009).
5. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. J. Antimicrob Chemother 2008 ; 61: 273-281.
6. Arpin C, Quentin C, Grobost F, et al. Nationwide survey of extended-spectrum [beta]-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting. J. Antimicrob Chemother 2009 ; 63: 1205-1214.
7. 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 : 402-407.
8. Madec J-Y, Lazizzera C, Châtre P, et al. Prevalence of faecal carriage of acquired third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacteriaceae* from cattle in France. J Clin Microbiol 2008 ; 46 : 1566-1567.
9. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Ministère de la Santé, Novembre 2001. [http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_01.htm) (accédé 06/05/2009).
10. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis case notified in 2005. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, 2006. [http://www.eurotb.org/rapports/2005/full\\_report.pdf](http://www.eurotb.org/rapports/2005/full_report.pdf) (accédé 06/05/2009).
11. EARSS annual report 2005. [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005\\_tcm61-34899.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005_tcm61-34899.pdf) (accédé 06/05/2009).