

Chapitre IV

Travaux du Conseil Scientifique en 2007

1 Organisation du travail

L'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) a été créé en 1997 avec les objectifs suivants :

- rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, les analyser et les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers ;
- agir en conseiller pour améliorer la qualité des informations et les conditions de leur recueil ;
- mettre en place des études destinées à recueillir des informations non disponibles ;
- fournir, à leur demande, aux autorités sanitaires, sociétés savantes et professionnels de la santé, les informations concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques ;
- participer à des actions de formation entrant dans le cadre des objectifs ci-dessus, notamment par le biais de présentations et de publications.

Afin de remplir ces objectifs, un conseil scientifique (CS) a été créé en 1997. Les principes du fonctionnement du CS et du travail des réseaux en son sein ont été précisés par une charte (cf. Chapitre III).

Le Conseil Scientifique :

- sélectionne les thèmes de travail prioritaires ;
- définit les données minimales communes à recueillir ;
- précise la méthodologie : définitions, thésaurus, plan d'analyse ;
- confronte, analyse et valide les données obtenues ;
- met en place des études spécifiques « ONERBA ».

Le travail technique du CS se déroule au cours de journées de travail, organisées à la Faculté de Médecine « Les Cordeliers », 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris.

Un résumé des réunions tenues en 2007 est donné ci-dessous.

2 Calendrier des réunions du Conseil Scientifique de l'ONERBA en 2007

8 février, 21 mars, 24 mai, 28 juin, 26 septembre, 21 novembre 2007.

3 Résumé des réunions du Conseil Scientifique de l'ONERBA en 2007

Réunion du 8 février 2007

Présents : X. Bertrand, Y. Costa, J.-M. Delarbre, N. Fortineau, R. Fabre, F. Grobost, P. Pina, P. Laudat, J. Robert, D. Trystram, A. Vachée.

■ Validation de données

Les données du C-CLIN Paris-Nord, AFORCOPI et réseau Aquitaine sont validées en séance pour le rapport 2005.

■ Les différents chapitres du futur rapport 2005 sont distribués aux membres du CS

La version bilingue 2004 du rapport de l'ONERBA étant très appréciée, un devis pour un rapport identique sera demandé pour éditer le rapport 2005 de l'ONERBA selon les mêmes modalités. Il faudra améliorer la distribution des rapports. Pour cela, deux pistes envisagées seront soumises au président de l'ONERBA :

- Demander à la société DaTeBe (ou tout autre société amenée à éditer le rapport de l'ONERBA) un devis incluant l'édition et la distribution du rapport, par exemple lors des congrès JNI, ECCMID...
- Demander l'aide à des industriels présents aux congrès pour une distribution gracieuse.

■ Propositions d'enquêtes trans-réseaux de l'ONERBA

- F. Grobost propose de regarder le portage en ville des E-BLSE à partir des coprocultures.
- X. Bertrand propose d'évaluer l'incidence des souches de *P. aeruginosa* producteur de BLSE dans les hôpitaux.

Réunion du 21 mars 2007

Présents : X. Bertrand, Y. Costa, J.-M. Delarbre, E. Garrabé, N. Fortineau, R. Fabre, P. Pina, P. Laudat, J. Robert, A. Vachée, D. Trystram, J.-Y. Madec, E. Jouy.

C'est la dernière participation d'Eliane Garrabé au CS qui va débiter une nouvelle carrière à la DCSSA en juin 2007.

■ Rédaction du rapport 2005 : point d'étape sur le rapport

La finalisation est fixée au 24 mai. Chacun des coordonnateurs de chapitre fera une relance dernière semaine d'avril pour les éléments manquants.

■ Mise en place de l'enquête trans-réseaux 2007

« Épidémiologie des souches de *Pseudomonas aeruginosa* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et de carbapénémases dans Établissements de Santé ».

Cette enquête trans-réseaux ne concernera que des prélèvements à visée diagnostique chez des patients hors mucoviscidose. Toutes les souches ayant un diamètre d'inhibition < 15 mm à la ceftazidime ou une CMI \geq 32 mg/L et isolées pendant le mois de juin par les laboratoires participants seront envoyées au CNR associé qui réalisera les investigations complémentaires ainsi que les antibiogrammes par la méthode de référence. Les différents aspects du protocole, les fiches de recueil hôpital et patient sont discutés et corrigés en séance. Chacun des membres du CS est chargé d'informer son réseau.

■ Le protocole BLSE en ville (2) avance

L'étude est prévue sur quatre mois au cours de l'année 2008 avec possibilité d'un financement pour l'achat des milieux nécessaires et biologie moléculaire. Ce protocole sera présenté lors d'un prochain CS.

■ Le Devis Vivactis pour éditer et diffuser le rapport de l'ONERBA est étudié

Le CS décide de soumettre au CA la possibilité de diffuser le rapport ONERBA par ce moyen. J. Robert envoie les devis au président de l'ONERBA et à son trésorier.

■ Participation aux congrès nationaux

Pas de relance de l'ONERBA pour les JNI 2007 (en général c'est le président de l'organisation des JNI qui sollicite le président de l'ONERBA).

Réunion du 24 mai 2007

Présents : X. Bertrand, Y. Costa, J.-M. Delarbre, N. Fortineau, F. Grobost, P. Pina, A. Vachée, D. Trystram, J.-Y. Madec, E. Jouy, R. Fabre.

■ Rédaction du rapport 2005

Corrections de tous les chapitres et vérifications des données des réseaux. Les corrections et données manquantes sont listées et doivent être fournies avant le 15 juin aux responsables des chapitres correspondants. Passé cette date, les données ne pourront plus être incorporées au rapport. Ensuite, les responsables de chapitre adressent leurs fichiers à D. Trystram qui les téléchargera sur la conférence. Le rapport 2005 doit être définitivement terminé pour le 28 juin.

■ Enquête trans-réseaux

Pseudomonas aeruginosa : validation du protocole et évaluation du nombre de participants attendus : 90 centres participants dont 16 CHU, avec une bonne répartition sur le territoire français.

■ RICAI 2007

Le CS propose d'organiser une session sur *P. aeruginosa*.

Le détail des interventions et les différents intervenants sont évoqués. Le projet sera soumis au Président de l'ONERBA par J. Robert.

■ Départ de membres du CS et liste des futurs représentants de réseaux

Jean Winoc Decousser à la place de P. Pina (ColBVH). Audrey Mérens à la place de R. Fabre (AFORCOPI-BIO). Les démarches sont à effectuer auprès du CA afin d'être adhérent à l'association ONERBA.

■ Un point sur les travaux finalisés est effectué

(SARM PVL, Streptocoques A, ERV).

Réunion du 28 juin 2007

Présents : E. Varon, Y. Costa, J.-M. Delarbre, R. Fabre, F. Grobost, P. Pina, J. Robert, D. Trystram.

■ La demande officielle de MEDQUAL (réseau régional Pays de Loire et Bretagne) d'adhérer à l'ONERBA est discutée

Le pilotage est effectuée par J. Caillon (microbiologiste à Nantes) et F. Ballereau. Le CS propose d'inviter un des deux coordinateurs à une prochaine réunion de l'ONERBA pour connaître ce réseau plus amplement.

■ Les remplacements des différents membres du CS sont listés

- R. Fabre représentant des réseaux RHA et AFORCOPIBIO propose son remplacement par A. Mérens.
- P. Pina représentant du réseau COLBVH sera remplacé par Jean-Winoc Decousser biologiste à Dourdan (bactériologie).
- A. Dubouix quittant ses fonctions de MCU-PH à Toulouse est remplacée par Laurent Cavalié (PH en hygiène à Toulouse chez le Pr Nicole Marty).
- P. Laudat représentant du réseau RHC est remplacé par Nathalie van der Mee-Marquet.
- Pour EPIVILLE, pas de remplaçant pour l'instant. Il y a un projet de fusion d'EPIVILLE avec le réseau Aquitaine. Il est demandé à P. Laudat de contacter P. Weber pour connaître l'avenir du réseau et le futur représentant.

■ Réseau LABVILLE

F. Grobost et E. Varon ont représenté l'ONERBA à l'InVS pour une réunion sur le réseau LABVILLE destiné à fournir des données sur la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées en ville. Ce réseau a été constitué par tirage au sort des laboratoires sur l'ensemble du territoire. Les principes de fonctionnement de ce réseau sont présentés aux membres du CS.

■ Rapport 2005

Les dernières corrections du Chapitre 6 et de l'annexe 3 sont effectuées.

Réunion du 26 septembre 2007

Présents : E. Varon, Y. Costa, J.-M. Delarbre, R. Fabre, P. Pina, J. Robert, D. Trystram, N. Fortineau, J.-Y. Madec, E. Jouy, P. Laudat, A. Vachée, F. Grobost, L. Cavalié, N. van der Meer, J.-W. Decousser.

- Présentation des nouveaux arrivants du CS.
- Mise à jour du site de l'ONERBA et présentation de celui-ci aux nouveaux membres.
- Rappels des règles de fonctionnement du CS.
- Planification des séances 2008.
- David Trystram et Anne Vachée sont les nouveaux secrétaires de séance.

■ Réseaux Epiville et Aquitaine

Frédéric Grobost prépare actuellement une réunion au JIB (9 novembre 2007) pour présenter aux participants les résultats de l'enquête « BLSE dans les infections urinaires de ville » (40 biologistes en tout). À l'occasion de cette réunion, présentation du projet de fédération des réseaux de ville en un seul réseau.

■ Discussion autour de nouvelles informations concernant le réseau MEDQUAL (réseau régional Pays de Loire et Bretagne)

- F. Ballereau (pharmacien hospitalier à Nantes) et Jocelyne Caillon (bactériologiste au CHU de Nantes) coordonnent la partie microbiologie de ce projet qui au départ ne comprenait pas de microbiologiste. Le réseau compile des données informatiques loco-régionales. La question de la méthodologie des enquêtes et du recueil des données (contrôle de qualité) est posée. Il existe une lettre d'information (par abonnement). Les principes pour affilier ce réseau à l'ONERBA sont :

- avoir des données à fournir qui suivent les recommandations méthodologiques de l'ONERBA,
- envoyer une demande d'adhésion au président de l'ONERBA (fait) ;
- le CS fera un rapport au président de l'ONERBA à l'issue de la présentation du réseau par J. Caillon qui devrait venir à la prochaine réunion.

■ Rapport 2005

Dernière lecture.

■ Organisation pour le rapport 2006

Le point des données à fournir est effectué pour chaque réseau et pour chaque type de données. Des données évolutives sont également demandées. Il est rappelé de ne pas oublier de garder les valeurs absolues dans les tableaux. Chacun doit revoir la description de son réseau pour rapport 2006.

Réunion du 21 novembre 2007

Présents : Y. Costa, J. Robert, D. Trystram, N. Fortineau, J.-W. Decousser, L. Cavalié, E. Varon, F. Grobost. Remarque : le nombre d'absents est la conséquence de la grève des transports.

■ RICAI 2007

- Correction du résumé de la présentation de X. Bertrand sur l'enquête trans-réseaux « *P. aeruginosa*-BLSE » pour la RICAI 2007.
- Présentation par Yannick Costa des données sur la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à travers les données de l'ONERBA (programme Ricai 2007).

■ Enquête trans-réseaux 2006

Retour d'information de Frédéric Grobost et Claudine Quentin sur la présentation de l'enquête trans-réseaux 2006 « entérobactéries BLSE en ville » aux biologistes investigateurs à l'occasion des Journées Internationales de Biologie. Il y avait environ 20 participants, très dynamiques dont certains ne participant pas régulièrement à un réseau établi. À la fin de la réunion, F. Grobost et P. Laudat ont proposé de réunir les réseaux Epiville et Aquitaine en un seul réseau.

■ Présentation par Françoise Ballereau et Jocelyne Caillon du Réseau MedQual.

L'objectif de départ est d'être un centre d'information sur le bon usage des médicaments dont les antibiotiques dans la région des Pays de La Loire. Dans ce cadre, il a été mis en place une surveillance de l'épidémiologie bactérienne et de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ce réseau est établi depuis 2004, en région Pays de La Loire (c'est-à-dire les départements de Loire-Atlantique, Maine et Loire, Mayenne, Vendée et Sarthe). L'objectif actuel est la surveillance de la résistance de *E. coli*, et *S. aureus*. Il existe 175 laboratoires sur les Pays de La Loire, et environ 20 laboratoires (de taille importante) participent par an (18-20 % de l'activité bactériologie en B par rapport à la CNAM sur les 5 départements), dont un noyau stable supérieur à 15 laboratoires. Le réseau repose sur un volontariat, bénévole. Les laboratoires faxent les antibiogrammes anonymisés une fois par mois au centre coordonnateur. Les données transmises sont donc des données interprétées, et ne concernent que des données SIR (pas de données quantitatives). La saisie est effectuée par MedQual. Le référentiel utilisé est le REMIC. Il y a une vérification de la cohérence des antibiogrammes avec le cas échéant une vérification avec le biologiste de ville. Éventuellement MedQual (J. Caillon, Nantes) procède sur certaines souches à des contrôles d'antibiogrammes (entre autres en cas de résistance aux C3G et ou aux quinolones). Les laboratoires éliminent eux-mêmes les doublons. Les prélèvements sont réalisés pour les malades ambulatoires, hors établissements de soins. La sélection est faite par le biologiste qui envoie.

La question de l'interaction avec les autres réseaux de ville est posée. Il ne faut pas de conflit d'intérêt (par exemple avec « new EPVILLE »). Dans ce cadre il serait intéressant de rediscuter des objectifs et méthodes de travail de chaque réseau de laboratoires de ville.

Les membres du conseil scientifique de l'ONERBA émettent un avis favorable à l'entrée de MedQual au sein du CS. J. Robert va adresser un avis au Président de l'ONERBA pour que le CA statue sur l'entrée de MedQual au sein du CS de l'ONERBA.

■ Validation de données pour le rapport 2006

CNR des Mycobactéries, ColBVH.

■ La problématique de la modification des concentrations critiques par le CA-SFM sur le suivi des résistances est discutée en séance

Il est décidé de contrôler chaque année les modifications du CA-SFM et d'ajouter sur les graphiques évolutifs une flèche (petit trait avec une légende « modification des concentrations critiques ») pour signaler le changement en soulignant l'impact (de x%) (pointillé ou flèche).

4 Enquête trans-réseaux ONERBA

L'enquête trans-réseaux 2007 avait pour objectif principal d'évaluer, sur un échantillon représentatif des hôpitaux français, la fréquence des souches de *P. aeruginosa* productrices de BLSE et de carbapénémases. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les enzymes impliquées, de déterminer leur fréquence relative et d'identifier d'éventuelles sous-populations de patients à risque. L'étude s'est déroulée au cours du mois de Juin 2007. Tous les établissements faisant partie d'un réseau affilié à l'ONERBA ont été sollicités pour participer à l'étude. Toutes les souches isolées de prélèvement à visée diagnostique (prélèvement de dépistage ou d'environnement exclus) de patient en hospitalisation complète (une seule souche par patient) résistantes à la ceftazidime selon les critères du CA-SFM (diamètre d'inhibition de la ceftazidime inférieur ou égal à 15 mm ou CMI > 32 mg/L) ont été incluses. La production de BLSE et de carbapénémase a été recherchée par le CNR associé « résistance chez *P. aeruginosa* ». Quarante-deux établissements (dont 21 CHU) situés dans 70 villes comptabilisant un total de 58 022 lits d'hospitalisation complète et représentant une activité annuelle de 17 millions de jours d'hospitalisation ont participé à l'enquête. Deux mille trois cent vingt-six souches non redondantes de *P. aeruginosa* ont été isolées, ce qui représente un taux d'attaque d'infections/colonisations à *P. aeruginosa* de 0,76 pour 100 admissions et un taux de densité d'incidence de 1,58 pour 1 000 jours d'hospitalisation. Cent soixante dix-huit souches (8 %) résistantes à la ceftazidime ont été adressées au centre coordonnateur ; parmi ces 178 souches, 140 (6 % de l'ensemble des souches de *P. aeruginosa*) ont été confirmées comme résistantes à la ceftazidime (CAZ-R) selon les critères du CA-SFM. La réalisation de l'antibiogramme en milieu liquide était associée à une sur-estimation de la résistance à la ceftazidime : le taux de faux positifs était de 20 % dans cette technique et de 3 % pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques en milieu solide. Le taux de densité d'incidence moyen des patients colonisés/infectés par une souche de *P. aeruginosa* résistante à la ceftazidime était de 0,095 pour 1 000 journées d'hospitalisation. Il variait de 0 à 0,73 en fonction des établissements (de 0 à 0,43 pour les CHU). Les souches étaient isolées de prélèvements respiratoires (43 %), urinaires (24 %), superficiels (16 %), d'abcès (8 %), de cathéters vasculaires (5 %) et d'hémocultures (4 %). Les patients étaient hospitalisés en

unités de soins intensifs (39 %), en service de médecine (29 %), de chirurgie (16 %), de réadaptation (6 %), d'hématologie (4 %), de grands brûlés (4 %) ou d'urgence (2 %).

Parmi les 140 souches CAZ-R, 129 (92,1 %) hyperproduisaient la céphalosporinase constitutive. Une pénicillinase était identifiée chez 17 souches, associée à une hyperexpression de AmpC : TEM-2, PSE-1, OXA-9, OXA-10, OXA-56. Quinze BLSE ont été identifiées par PCR chez 13 souches. Les enzymes appartenaient à la classe A (n = 6), B (n = 4), et à la classe D (n = 5) d'Ambler.

Parmi les 140 souches CAZ-R, 5,7 % (n = 8) restaient sensibles à la ticarcilline (CMI ≤ 64 µg/ml), 9,3 % (n = 13) à pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 64/4 µg/ml), 5,7 % (n = 8) au céfépime (CMI ≤ 8 µg/ml) et 7,9 % (n = 11) à l'aztréonam (CMI ≤ 8 µg/ml). Parmi les souches sensibles à pipéracilline-tazobactam, trois produisaient l'oxacillinase à large spectre OXA-19 et pour une, la carbapénémase VIM-2. Par ailleurs, 44,3 % des souches étaient sensibles à l'imipénème (CMI ≤ 4 µg/ml), 46,4 % à l'amikacine (CMI ≤ 16 µg/ml) et 32,9 % à la ciprofloxacine (CMI ≤ 1 µg/ml).

Les données de cette étude suggèrent que l'incidence de la résistance à la ceftazidime n'est pas négligeable et qu'elle varie de façon importante en fonction des hôpitaux. Les incidences les plus élevées étant observées dans des établissements de l'est de la France. Cette résistance est principalement liée à la production de céphalosporinase dérégulée. La production de BLSE ou de carbapénémase chez *P. aeruginosa* demeure peu fréquente dans les hôpitaux français (9,3 % des 140 souches CAZ-R et 0,6 % de l'ensemble des souches).

5 Session de l'ONERBA organisée lors de congrès nationaux

■ ONERBA – RICAI 2007 : Actualités sur la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

- Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à travers les données de l'ONERBA (Y. Costa).
- Enquête transréseaux de l'ONERBA : *Pseudomonas aeruginosa* BLSE en 2007 (X. Bertrand).
- *Pseudomonas aeruginosa* et Antibiotiques : méthodes de détection des mécanismes de résistance (P. Plésiat).
- Prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants (B. Guéry).

6 Publications de l'ONERBA et de ses réseaux

Voir le paragraphe « Publications » dans la partie anglaise à la fin de ce chapitre.