

## 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).

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 multi-résistantes : prévalence, incidence, caractéristiques (informations de type 4)

L'objectif est d'évaluer l'importance que représente le problème des bactéries multi-résistantes (BMR) : *S. aureus* résistant à la méticilline (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 multi-résistance 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 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, 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 mm) très étalée et à cheval sur « D » (21 mm), diamètre critique supérieur (figures 1.2 et 1.11). 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 24-26 mm). En revanche, pour les souches AMX-R, la distribution des diamètres de AMC est très hétérogène. L'acide clavulanique a permis de restaurer une sensibilité (diamètre  $\geq 21$  mm) pour une faible proportion de souches AMX-R, suggérant un haut niveau de résistance à l'amoxicilline. Les distributions observées sont similaires à celles observées en 2004 et 2005 [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.

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), toujours en augmentation par rapport à 2004 et 2005, 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 et permet également de distinguer trois populations. La population des souches hautement résistantes à la ciprofloxacine est stable par rapport à l'année précédente (10 %) et marque une pause dans l'augmentation observée depuis plusieurs années (+ 4 % en 2004). Les souches sensibles à l'acide nalidixique (figure 1.8) sont toutes sensibles à la ciprofloxacine avec une répartition bimodale des diamètres d'inhibition (26-34 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 trois populations pour les diamètres d'inhibition de la ciprofloxacine : 6 mm, 8-10 mm, 24-33 mm. Plus de la moitié des souches résistantes à l'acide nalidixique sont résistantes à la ciprofloxacine. On n'observe pas comme en 2005 de quatrième population hypersensible ayant un diamètre supérieur à 35 mm [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 2005.

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 (3,5 % des souches) est en légère hausse par rapport à 2005 (2,5 %).

#### ■ Données d'origine animale

La figure 1.13 montre le comportement de *E. coli* d'origine bovine vis-à-vis du ceftiofur, céphalosporine de troisième génération utilisée en médecine vétérinaire. Les données 2006 prolongent celles des années précédentes et confirment l'existence d'un réservoir animal de souches de *E. coli* de sensibilité diminuée ou résistantes à cette molécule. Ce phénotype est largement sous-tendu par la production de BLSE par ces souches (des groupes CTX-M, essentiellement) [7,8], mais également par la production de céphalosporinases plasmidiques de type AmpC, parfois en colocalisation génétique avec d'autres gènes de résistance [9]. Ce dernier point permet d'envisager aussi d'autres hypothèses que celles de l'utilisation du ceftiofur dans la dissémination des souches résistantes aux C3G. La figure 1.14 montre, quant à elle, l'existence de près de 20 % des souches de *E. coli* d'origine bovine intermédiaires ou résistantes à l'enrofloxacin. 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. Les figures 1.15, 1.16 et 1.17 montrent l'existence d'environ 10 % des souches de *S. uberis* d'origine bovine résistantes à l'érythromycine, à la spiramicine et à la lincomycine.

### 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 15 % 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 de contact des patients avec les milieux de soins ne sont pas recueillis. La plupart des souches sont sensibles à la gentamicine (99 %) et 86,5 % le

sont à la tobramycine. Fait intéressant, seulement 79 % des souches sont sensibles aux fluoroquinolones, ce qui suggère qu'au moins 5 à 6 % des souches sensibles à la méticilline sont résistantes aux fluoroquinolones. Par ailleurs moins de 9 % 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 2.22** montrent, selon les espèces d'entérobactéries, les différences de proportion de souches sensibles en 2006 :

- à l'amoxicilline (AMX) : respectivement 52 % et 54 % 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**), ces chiffres sont superposables à ceux de l'année 2005 ;
- à l'association amoxicilline-acide clavulanique :
  - 66 % de souches sensibles chez *E. coli* selon le réseau REUSSIR (**tableau 2.1**) et 81 % selon le réseau MedQual (**tableau 2.22**) soit de 14 à 25 % de mieux que pour l'AMX seule dans les 2 cas,
  - 76 % de souches sensibles chez *P. mirabilis* (**tableau 2.9**), 81 % chez *K. pneumoniae* (**tableau 2.7**) et 76 % chez *K. oxytoca* (**tableau 2.6**) ;
- au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (entre 95 et 98 %) par rapport à celles du groupe 3 qui produisent naturellement une céphalosporinase (54 à 91 %). On peut noter que l'espèce la moins souvent sensible au céfotaxime est *E. aerogenes*, avec seulement 54 % des souches sensibles à cet antibiotique (**tableau 2.4**) ;
- aux fluoroquinolones (notamment la ciprofloxacine) pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (de 80 à 97 %) par rapport aux entérobactéries du groupe 3 (de 32 à 84 %). Certaines espèces sont très souvent sensibles (88-93 % chez *E. coli*, **tableaux 2.1 et 2.22**, 97 % chez *P. vulgaris*), d'autres sont sensibles dans moins de 90 % des cas (80 % chez *P. mirabilis*, 78 % chez *M. morgani*, 75 % chez *C. freundii*), tandis que d'autres sont peu souvent sensibles (56 % pour *E. aerogenes*, 32 % pour *P. stuartii*) ;
- à l'amikacine chez *E. aerogenes* et *S. marcescens* (77 % et 72 %) par rapport aux autres entérobactéries beaucoup plus souvent sensibles (le plus souvent > 95 %).

### ■ *Pseudomonas aeruginosa*

Il s'agit d'une espèce presque exclusivement hospitalière qui résiste naturellement aux pénicillines A, aux céphalosporines de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations et aux quinolones classiques. Par ailleurs, elle cumule de nombreux mécanismes de résistance aux autres antibiotiques.

*P. aeruginosa* (**tableau 2.24**) est un peu moins souvent sensible à la pipéracilline (80 %) et à l'imipénème (84 %) qu'à la ceftazidime (86 %). La sensibilité à la ciprofloxacine est moins fréquente (environ 69 %) que pour les β-lactamines.

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

La comparaison des années 2003 à 2006 (**tableau 2.28**) montre la stabilité d'un très faible taux de sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline chez les bovins (autour de 20 %), de surcroît peu restauré par l'acide clavulanique dans cette filière (41,1 % de sensibilité en 2006). La fréquence de sensibilité aux céphalosporines de troisième génération semble montrer une évolution à la baisse (98,4 % en 2005 *versus* 96,3 % en 2006) qui souligne à nouveau toute l'attention qu'il convient de porter au réservoir de BLSE dans le monde animal. 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. Il faut aussi noter les faibles taux de sensibilité à la streptomycine (19,2 %) et à la tétracycline (25,2 %).

Concernant les souches d'*E. coli* isolées chez la volaille et le porc (**tableaux 2.26 et 2.27**), entre 43 et 44 % d'entre elles sont sensibles à l'amoxicilline en 2006. Cette sensibilité est souvent restaurée par l'acide clavulanique et plus de 98 % des souches sont sensibles au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération). Entre 88 et 95 % des souches d'*E. coli* isolées respectivement chez le porc et la volaille sont sensibles aux fluoroquinolones et plus de 94 % 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 (36 %) ( $p < 0,01$ ). Seulement 15 % et 20 % des *E. coli* isolés respectivement chez la volaille et le porc sont sensibles à la tétracycline.

### ■ Évolution de la sensibilité

L'évolution de la fréquence de 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 fréquence de sensibilité aux principaux antibiotiques est faible (**tableau 2.13**). On observe toutefois une diminution régulière de la fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones, celle-ci étant passée de 95 % en 2000 à 88 % en 2006. Par ailleurs, alors qu'aucune souche n'était résistante au céfotaxime en 2000, 3 % des souches sont résistantes à cet antibiotique en 2006.

#### *E. aerogenes*

La fréquence de sensibilité de *E. aerogenes* au céfotaxime, à l'amikacine et aux fluoroquinolones a augmenté significativement de 2000 à 2006, passant respectivement de 35 % à 54 % pour céfotaxime, de 55 % à 77 % pour amikacine et de 36 % à 57 % pour les fluoroquinolones (**tableau 2.15**). Cette diminution est probablement liée à la diminution des souches de *E. aerogenes* productrices de BLSE (**tableaux 4.12 à 4.16**).

#### *E. cloacae*

À la différence de *E. aerogenes*, la fréquence de sensibilité de *E. cloacae* aux céphalosporines de troisième génération a diminué de 9 % entre 2000 (78 %) et 2006 (69 %) (**tableau 2.16**). Il existe également une diminution (10 %) de la sensibilité aux

fluoroquinolones (87 % en 2000 à 77 % en 2006) et dans une moindre mesure au cotrimoxazole (93 % en 2000 à 86 % en 2006). La sensibilité aux aminosides est en revanche très stable.

#### *K. pneumoniae*

La fréquence de sensibilité de *K. pneumoniae* aux principaux antibiotiques a peu varié entre 2000 et 2006. On note cependant en 2006 une légère baisse de fréquence de sensibilité aux céphalosporines de troisième génération (2 %) et aux fluoroquinolones (3 %) (tableau 2.18).

#### *P. mirabilis*

Comme pour *E. cloacae*, on observe une légère diminution de la fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones (87 % en 2000 à 80 % en 2006) et au cotrimoxazole (81 % en 2000 à 76 % en 2006) (tableau 2.19).

#### *P. aeruginosa*

On n'observe pas de modification significative de la fréquence de sensibilité de *P. aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines ou aux fluoroquinolones depuis 2000. En revanche, il y a une tendance à une sensibilité plus fréquente à la gentamicine et surtout à la tobramycine (74 % en 2000 à 83 % en 2006) (tableau 2.25).

### 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 résistances 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 3.55.

#### ■ 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 dans les bactériémies communautaires depuis 2001, le sont également dans un contexte nosocomial depuis 2005 (tableau 3.12).

Chez l'espèce *S. aureus*, le pourcentage de souches sensibles à la méticilline est en augmentation quelle que soit l'origine des souches (tableaux 3.13 et 3.51) ; la sensibilité à la gentamicine est désormais constante au sein des souches sensibles à la méticilline et atteint 90 % en cas de résistance à la méticilline. Cette quasi-disparition des souches de SARM résistantes à la gentamicine en 10 ans constitue l'un des principaux faits marquants concernant la résistance aux antibiotiques dans 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  $\beta$ -lactamines et à l'érythromycine amorcée en 2003 s'affirme en 2006 chez l'adulte (tableaux 3.27 et 3.28) mais n'est plus retrouvée chez l'enfant (tableaux 3.25 et 3.26).

*E. coli*, la principale espèce bactérienne responsable à la fois d'infections communautaires et nosocomiales, a vu sa fréquence

de sensibilité à plusieurs antibiotiques majeurs diminuer lors de cette décennie. Ainsi, la fréquence de sensibilité à l'amoxicilline a diminué de 12 % entre 1996 et 2006, avec désormais moins d'une souche sur deux sensible à cet antibiotique (tableau 3.6). De même, le pourcentage de souches sensibles à la ciprofloxacine est en 2006 de 89 %, soit presque 10 % de moins qu'en 1996. Cette évolution est également mise en évidence pour l'acide nalidixique avec désormais seulement 79 % de souches sensibles en 2006 (versus 90 % en 2000) (tableau 3.6). Cette diminution de fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones pendant cette période est également trouvée chez *E. cloacae* (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 aux pénicillines du groupe A (tableau 3.8). Le pourcentage de souches de *E. coli* résistantes au céfotaxime par production d'une BLSE est de 1,6 % en 2006, au même niveau qu'en 1996 (1,6 %) (tableau 3.6). À partir de 2001, une tendance à l'augmentation du pourcentage de souches exprimant ce type de résistance apparaît chez *E. cloacae* (tableau 3.17). La diminution de sensibilité au céfotaxime, cette fois-ci, tous mécanismes de résistance confondus, représente 20 % des souches de *E. cloacae*, retrouvant ainsi son niveau de la fin des années 1990 (tableau 3.7). Ce phénomène touche peu ou pas les espèces *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*.

#### ■ Infections communautaires

##### *Streptococcus pneumoniae*

L'analyse de la fréquence de résistance de *S. pneumoniae* en fonction de l'âge et du type de prélèvement est présentée dans les tableaux 3.25 à 3.32. Entre 2005 et 2006, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines est restée stable.

En 2006, les souches isolées de méningites des enfants (< 16 ans) sont plus souvent sensibles aux  $\beta$ -lactamines que les souches isolées de méningites des adultes. La proportion de souches sensibles est significativement différente pour la pénicilline G (73,1 % versus 63,1 % ;  $p = 0,038$ ), mais pas pour l'amoxicilline (83,7 % versus 82,5 % ;  $p = 0,4$ ) ni le céfotaxime (98,1 % versus 95,4 % ;  $p = 0,12$ ). Malgré l'augmentation de la proportion de souches sensibles aux macrolides depuis 2001, les souches résistantes à l'érythromycine représentent encore près de 40 % des pneumocoques invasifs en 2006 (36,6 % chez l'adulte, 39,5 % chez l'enfant). La proportion des souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (< 1 %) n'a pas augmenté depuis 2001, celles-ci restant plus fréquentes parmi les souches isolées des hémocultures des adultes.

##### *Mycobacterium tuberculosis*

Les résultats de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux sont analysés, comme recommandé par l'OMS, après stratification sur les antécédents de traitement antituberculeux car c'est le principal facteur de risque de résistance.

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 93,9 % (94,2 % en 2005). Comme attendu, ce pourcentage est beaucoup plus bas en cas d'antécédent de traitement (résistance dite « secondaire » ou « acquise ») puisque seulement 84,7 % (84,8 % en 2005) des souches sont sensibles aux trois antituberculeux (tableau 3.33). Comme les autres années, la résistance la plus fréquemment observée est la résistance à l'isoniazide (5,9 % de résistance primaire et 14,4 % de résistance secondaire). La résistance « primaire » à la rifampicine reste autour de 1 %, et toutes ces souches sont des souches multirésistantes (résistantes à isoniazide + rifampicine). La résistance secondaire ou « acquise » à la rifampicine est près de 10 fois plus élevée (12,6 %). 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'Île-de-France (tableaux 3.34 et 3.35). Les taux de résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne sont relativement stables 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 3.48), 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 %). Des résistances aux céphalosporines de dernière génération, ainsi qu'aux fluoroquinolones, sont également détectables dans cette filière.

Les infections bactériennes respiratoires des bovins sont principalement dues aux deux espèces *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica*, qui, bien que conservant une très grande sensibilité à tous les antibiotiques (tableaux 3.49 et 3.50), montrent en 2006 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 homogène dans les hôpitaux français : de 26 à 37 % suivant les réseaux en 2006 quel que soit le type de prélèvements cliniques (tableaux 4.1 à 4.5). Toutefois ce pourcentage varie en fonction du type d'hospitalisation : entre 21 et 33 % dans les services de court séjour et entre 62 et 71 % 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 2004, environ 40 % et tend à décroître depuis 2005 (tableau 4.1). Par contre,

dans les établissements de court séjour de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, la décroissance est observée depuis plus longtemps. En effet, le pourcentage de SARM est passé de 39 % en 1993 à 22 % en 2006 (tableau 4.2 et figure 4.3). Cette diminution est encore plus significative dans les services de réanimation de l'AP-HP, qui passent de 55 % de SARM en 1993 à 20 % en 2006 (figure 4.4). Cette diminution est également retrouvée dans les services de réanimation du réseau du CCLIN Sud-Ouest, où le taux de SARM était de 41,3 % en 1998 et de 28 % en 2006 (tableau 4.3). 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 92 à 94 %) sont sensibles à la gentamicine, le pourcentage de souches sensibles à la tobramycine augmente régulièrement depuis 2000 pour atteindre 37 % pour le réseau de l'AP-HP en 2006. Il demeure malgré tout des disparités en fonction des réseaux (seulement 26 % de sensibilité pour le réseau du CCLIN-Est) (tableaux 4.7 à 4.9). Entre 45 et 57 % des souches de SARM sont sensibles à l'érythromycine. Ce taux augmente aussi régulièrement depuis plusieurs années (passant de 8 % en 1993 à 57 % en 2006 pour le réseau AP-HP et de 29 % en 1998 à 51 % en 2006 pour le réseau du CCLIN Paris-Nord). La fréquence de sensibilité des souches de SARM aux autres antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine, la pristinamycine, le cotrimoxazole ou la fosfomycine est élevée, au-delà de 90 %, alors que la proportion de résistance aux fluoroquinolones demeure importante, supérieure à 90 %. Globalement, le retour vers une sensibilité plus fréquente des souches de SARM amorcée à la fin des années 1990 se poursuit à l'exception des fluoroquinolones.

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

Au cours des dernières années, la distribution des espèces d'entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi a été considérablement modifiée avec l'apparition et l'augmentation de souches de *E. coli* et la réduction concomitante de *E. aerogenes* et de *K. pneumoniae* qui en fonction des réseaux étaient les espèces les plus fréquemment isolées depuis les années 1990 (tableaux 4.12 à 4.16, figures 4.7 et 4.8). En 2006, dans le réseau de l'AP-HP, près de la moitié des EBLSE sont des *E. coli* contre moins de 10 % en 1995. Cette tendance est aussi observée dans les autres régions françaises avec un léger décalage dans le temps. Ainsi en 2006, dans le réseau du CCLIN Paris-Nord, 43 % des EBLSE sont des souches de *E. coli* contre 6 % en 2000 alors que les souches de *E. aerogenes* ne représentent plus que 22 % en 2006 contre 56 % en 2000. Pour le réseau REUSSIR, le pourcentage de souches d'*E. coli* au sein des EBLSE passe de 8 % en 2000 à 43 % en

2006. Parallèlement, en 2006, dans les réseaux AP-HP, CCLIN Sud-Ouest et REUSSIR, la proportion de souches de *K. pneumoniae* est de nouveau en augmentation.

Cette modification de la distribution des EBLSE est secondaire à la diffusion de souches productrices de BLSE de type CTX-M [5] et se traduit par une augmentation de l'incidence globale des EBLSE.

Le risque de dissémination communautaire et la situation observée dans des pays voisins comme l'Espagne ou le Royaume-Uni [11,12] doit nous inciter à la plus grande vigilance concernant cette BMR, avec mise en place de procédures de surveillance et de contrôle spécifiques.

Dans l'enquête trans-réseaux menée en 2006, le but était de décrire l'épidémiologie des EBLSE en milieu communautaire et donc de déterminer la fréquence des EBLSE, de les caractériser, de les typer et de caractériser la résistance aux quinolones associée [5]. Sur 6 771 entérobactéries collectées par 24 laboratoires d'analyses médicales, 72 souches non redondantes ont été trouvées productrices de BLSE conférant une prévalence des EBLSE de 1,1 %. Parmi ces souches, 48 étaient de *E. coli* (67 %) dont 40 exprimant une enzyme de type CTX-M (tableaux 4.25 et 4.27). Toutes les EBLSE étaient sensibles aux carbapénèmes et 15 % des souches étaient résistantes aux quinolones, mais un gène de résistance plasmidique de type *qnrA* été trouvé chez 1 seule souche (*K. oxytoca*). Au total, 62 % des patients porteurs d'une EBLSE avaient des antécédents d'hospitalisation. La prévalence des BLSE chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'hospitalisation était de seulement 0,5 %. Parmi les 10 patients n'ayant aucun autre facteur de risque, 80 % étaient des femmes, de moyenne d'âge plus basse (52 vs 66 ans) ; toutes les souches étaient des *E. coli* (9 CTX-M) (tableau 4.26).

Par ailleurs dans tous les réseaux, les souches de EBLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes (tableaux 4.17 à 4.19, figure 4.9).

#### ■ Autres bactéries multi-résistantes

Chez *Acinetobacter baumannii*, la multi-résistance, définie comme la résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines (sans tenir compte de l'imipénème), est stable entre 2004 et 2006 dans le réseau du CCLIN Sud-Ouest avec, en 2006, 91 (42 %) souches multi-résistantes sur 215 isolées. Parmi celles-ci, 21 (9,8 %) sont également résistantes à l'imipénème (tableau 4.21). Les souches multi-résistantes sont retrouvées majoritairement dans les services de réanimation (tableau 4.22) et aucun département de la « région » surveillée par le CCLIN-Sud-Ouest n'est épargné à l'exception de la Guyane (tableau 4.23).

Le nombre de malades porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistantes (définies par la résistance simultanée à l'isoniazide et la rifampicine) reste inférieur à 70 les trois dernières années de la surveillance. Depuis l'augmentation observée en 2002, le taux de multi-résistance est stable, entre 1,2 % et 1,4 % de l'ensemble des souches isolées dans l'année (tableau 4.24), et reste proche des taux observés en Europe [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 09/04/2010).
2. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France – Réseau BMR-Raisin – Résultats 2007. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, décembre 2009. 40 p. [http://www.invs.sante.fr/publications/2009/bmr\\_raisin\\_2007/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/bmr_raisin_2007/index.html) (accédé 09/04/2010).
3. 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 09/04/2010).
4. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2006 - Annual Report 2006. Ed. Vivactis Plus Editions Paris 2009. [http://www.onerba.org/article.php3?id\\_article=81](http://www.onerba.org/article.php3?id_article=81) (accédé 09/04/2010).
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, Cambau E, Robert J, Dubois V, Coulange L, André C, and the Scientific Committee of ONERBA. Nationwide survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. Antimicrob Chemother 2009;63:1205-1214.
7. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY. CTX-M-1 and CTX-M-15 type B-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. Int J Antimicrob Agents 2006;28:402-407.
8. Madec JY, Lazizzera C, Châtre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Ménard MF, Lebreton P, Rambaud T. Prevalence of faecal carriage of acquired third-generation cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae from cattle in France. J Clin Microbiol 2008; 46:1566-1567.
9. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Doublet B, Kobisch M, Cloeckaert A and Madec JY. Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and blaCMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. J Med Microbiol 2010;59:467-471.
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 09/04/2010).
11. EARSS annual report 2006. [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def\\_tcm61-44176.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf).
12. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Nonoutbreak Situations in Spain. J Clin Microbiol 2004;42: 4769-4775.