

**Chapitre VI-5/Chapter VI-5**  
Commentaires des données  
*Comments of data*



## Chapitre VI-5

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

### 1 Commentaires

#### 1.1

Analyse, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité (informations de type 1, chapitre 6.1)

#### Données humaines

Les figures 1.76, 1.77, 1.85, 1.86 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 1.76) 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 1.77 et 1.86). La stratification entre souches sensibles (S) et non sensibles (intermédiaires et résistantes, R) à AMX (Figures 1.85 et 1.86) 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 (environ 1/3), suggérant un haut niveau de résistance à l'amoxicilline. La proportion de souches de *E. coli* produisant une BLSE sensibles à AMC est encore plus faible avec une majorité de souches dans la catégorie intermédiaire (Figure 1.11). Il est intéressant de noter qu'en revanche la majorité de ces souches restent sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam avec une distribution des diamètres très étalée (Figure 1.13) [1, 2].

La figure 1.78 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, probablement en raison de la production d'une BLSE du type CTX-M [3,4]. Cette hypothèse est confirmée par la figure 1.15 qui montre clairement un pic de souches hautement résistantes au céfotaxime parmi les *E. coli* BLSE mais par ailleurs une grande hétérogénéité de la répartition des diamètres des souches ayant un niveau de résistance moindre, voire des rares souches qui restent sensibles.

La figure 1.79 montre le comportement de *E. coli* vis-à-vis de l'imipénème. La distribution est unimodale sensible (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. On note une distribution des diamètres d'inhibition très similaire parmi les souches de *E. coli* produisant une BLSE (Figure 1.20).

La figure 1.80 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis de l'acide nalidixique (NAL) est bi-modal : une population sensible de diamètre d'inhibition modal de 25 mm, une population très résistante (mode 6 mm), toujours en augmentation (elle dépasse les 25 %) par rapport à 2005 et 2006. La figure 1.82 montre le comportement des mêmes souches vis-à-vis de la ciprofloxacine (CIP) et permet de distinguer trois populations. La population des souches hautement résistantes à CIP en légère augmentation par

rapport à 2007 (12 %). Les souches sensibles à l'acide nalidixique (Figure 1.83) sont toutes sensibles à CIP 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 1.84), sont distribuées en trois populations pour les diamètres d'inhibition de la ciprofloxacine : 6 mm, 8-15 mm, 24-32 mm. Plus de la moitié des souches NAL-R est résistante à CIP [1].

La figure 1.87 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 2007.

La figure 1.81 montre le comportement des souches de *E. coli* vis-à-vis de la gentamicine. La répartition est trimodale avec une population principale sensible (mode 25 mm), une autre population résistante et intermédiaire dispersée (8-14 mm) et une dernière population hautement résistante (6 mm). Cette population hautement résistante (2 % des souches) est stable par rapport à 2007 (1,8 %).

#### Données animales

Les figures 1.88 et 1.89 montrent que les *E. coli* isolés de bovins présentent une résistance fréquente à l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique. La résistance aux céphalosporines de troisième génération est quant à elle détectée par le ceftiofur, C3G utilisée spécifiquement en médecine vétérinaire (Figure 1.90). Cette résistance aux C3G reste certes encore limitée mais ces données, ainsi que celles des années précédentes, confirment que les bovins constituent un réservoir de souches produisant des BLSE (en grande majorité du groupe CTX-M, [5,6]) ou sur-exprimant une AmpC chromosomique ou plasmidique (CMY-2) [7]. Bien que l'utilisation du ceftiofur semble la cause la plus probable de sélection des souches résistantes ou de sensibilité diminuée aux C3G, d'autres facteurs de co-sélection peuvent être impliqués. En effet, les figures 1.91 et 1.92 montrent qu'environ 20 % des souches d'*E. coli* présentent un phénotype de résistance à la gentamicine, et 80 % à l'enrofloxacin (fluoroquinolone vétérinaire), dont l'utilisation dans le cadre de traitements empiriques peut favoriser la dissémination des résistances aux C3G.

Les figures 1.93 à 1.96 montrent qu'environ 10 % des souches de *S. uberis* d'origine bovine, majoritairement isolées d'infections mammaires, sont résistantes à l'érythromycine, la lincomycine, la spiramycine et à la tétracycline. Ces résistances restent constantes dans le temps, même si elles touchent des antibiotiques largement utilisés dans le traitement des mammites bovines.

#### 1.2 Statistiques globales de résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes (information de type 2, chapitre 6.2)

#### Staphylococcus aureus

Les tableaux 2.24, 2.25, 2.26, 2.33 montrent les différences de proportion de souches de *S. aureus* sensibles en 2008 et le tableau 2.34 en 2009.

Dans le réseau MedQual plus de 16 % des souches de *S. aureus* isolées en ville sont résistantes à l'oxacilline (Tableaux 2.33 et 2.34). Ceci ne signifie

pas que ce sont des souches acquises en ville (les antécédents de contact des patients avec les établissements de soins n'ont pas été recueillis). La plupart des souches sont sensibles à la gentamicine (98 %), plus de 89 % le sont à la kanamycine et à la tobramycine. En 2009 plus de 80 % des souches sont sensibles à l'érythromycine et 92 % à l'acide fusidique. Seulement 80 % des souches de *S. aureus* sont sensibles aux fluoroquinolones, ce qui fait penser qu'environ 4 % des souches sensibles à l'oxacilline sont résistantes à cette classe d'antibiotique.

Dans le réseau hospitalier REUSSIR plus de 25 % des souches de *S. aureus* sont résistantes à l'oxacilline. La sensibilité à l'acide fusidique est légèrement plus élevée que dans le réseau MedQual (92,5 %) (Tableau 2.24). Comme attendu, les souches de SARM sont moins sensibles aux autres antibiotiques que les souches de SASM (Tableaux 2.25 et 2.26) : érythromycine (53,5 % versus 78,6 %), acide fusidique (86,0 % versus 95,1 %).

La résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM) est exposée plus en détail dans le chapitre 6.4 concernant les bactéries multi-résistantes.

### ■ Entérobactéries

Les tableaux 2.1 à 2.12 et les tableaux 2.35 à 2.36 montrent, selon les espèces d'entérobactéries isolées chez l'homme, les différences de proportion de souches sensibles :

- à l'amoxicilline (AMX) : 50,4 % de souches sensibles chez *E. coli* (espèce du groupe 1 naturellement sensible à cet antibiotique) selon le réseau hospitalier REUSSIR (Tableau 2.1) et près de 57 % selon le réseau de laboratoires de ville MedQual (Tableaux 2.35 et 2.36) ;
- à l'association amoxicilline-acide clavulanique : selon le réseau REUSSIR 67,2 % de souches sensibles chez *E. coli* (soit 16,8 % de plus qu'à l'AMX seule) et plus de 72 % le sont selon le réseau MedQual (15 % aussi de mieux que pour l'AMX seule), presque 77,8 % chez *P. mirabilis*, 82,7 % chez *K. pneumoniae* et 77 % chez *K. oxytoca* ;
- au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (entre 92 % et 97 % par rapport à celles du groupe 3 qui produisent naturellement une céphalosporinase (59 % à 94 %). On peut noter que l'espèce la moins sensible au céfotaxime est *E. aerogenes* (59,3 %) ;
- dans le réseau MedQual, 97,9 % de souches d'*E.coli* sont sensibles au céfotaxime ;
- aux fluoroquinolones pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (de 77,7 % à 94,7 %) par rapport aux entérobactéries du groupe 3 (de 26 % à 88 %). Certaines espèces demeurent sensibles (environ 86 % chez *E. coli* dans le réseau REUSSIR, et MedQual, 97 % chez *P. vulgaris*), d'autres moins (77,7 % chez *P. mirabilis*, 80,3 % chez *E. cloacae*, 79,6 % chez *M. morgani*, 78,7 % chez *C. freundii*), et d'autres peu (69,1 % pour *E. aerogenes*, 26,5 % pour *P. stuartii*).

### ■ *Pseudomonas aeruginosa*

Cette espèce hospitalière dans la majorité des cas, 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.

Dans le réseau REUSSIR, la sensibilité des souches de *P. aeruginosa* à la ceftazidime est de 86,1 % et à l'imipénème de 84,2 %, alors qu'à la ciprofloxacine elle est seulement de 72,5 % (Tableau 2.22).

Dans le réseau Microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais, la sensibilité des souches de *P. aeruginosa* est plus faible en 2008 que dans le réseau REUSSIR (78 % à la ceftazidime, 79 % à l'imipénème et seulement 66 % à la ciprofloxacine) (Tableau 2.37).

### ■ Évolution de la sensibilité

L'évolution de la fréquence de sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques, des principales espèces d'entérobactéries et de *Pseudomonas* est donnée dans les tableaux 2.13 à 2.21, 2.23, 2.27 à 2.29, 2.37 à 2.41

#### *S. aureus*

La fréquence de sensibilité à l'oxacilline a augmenté de 2000 à 2008, passant respectivement de 64 % à 74 % dans le réseau REUSSIR (Tableau .27) et de 68 % à 72 % dans le réseau ATB C-CLIN Paris-Nord (Tableau 2.41). On note aussi une augmentation de la sensibilité à la lincomycine (71 % en 2000, 83 % en 2008) et aux fluoroquinolones (62,5 % en 2000 et 71,4 % en 2008) (Tableau 2.27).

#### *E. coli*

Les variations de la sensibilité de *E. coli* aux principaux antibiotiques sont peu marquées. On observe néanmoins une diminution régulière de la sensibilité aux quinolones (95 % en 2000, 86 % en 2008). Alors qu'aucune souche n'était résistante au céfotaxime en 2000, 5 % des souches sont résistantes à cet antibiotique en 2008 dans le réseau REUSSIR, (Tableau 2.13) et 6,4 % dans le réseau ATB C-CLIN Paris-Nord (Tableau 2.38).

#### *E. aerogenes*

La fréquence de sensibilité de *E. aerogenes* au céfotaxime et aux fluoroquinolones (Tableau 2.15) a augmenté de 2000 et 2008 passant respectivement de 35 % à 59 % pour céfotaxime, 36 % à 69 % pour les fluoroquinolones.

#### *E. cloacae*

Dans le réseau REUSSIR, la sensibilité de *E. cloacae* aux céphalosporines de troisième génération a diminué entre 2000 (78 %) et 2008 (66 %). Il existe aussi une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones (de 87 % en 2000 à 80 % en 2008) et au cotrimoxazole (93 % en 2000 à 85 % en 2008). La sensibilité aux aminosides reste stable (Tableau 2.16).

Dans le réseau ATB C-CLIN Paris-Nord, la sensibilité de *E. cloacae* au céfotaxime est passée de 71,4 % en 2002 à 60,4 % en 2009 (Tableau 2.39).

#### *K. pneumoniae*

La fréquence de la sensibilité de *K. pneumoniae* aux principaux antibiotiques a peu varié entre 2000 et 2008 sauf au céfotaxime (99 % en 2000 et 92 % en 2008) (Tableau 2.18).

#### *P. mirabilis*

Comme pour *E. coli* on observe une légère diminution de la fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones (87 % en 2000 à 78 % en 2008) et au cotrimoxazole (81 % en 2000 à 73 % en 2008) (Tableau 2.19).

#### *S. marcescens*

La sensibilité de *S. marcescens* aux céphalosporines de troisième génération a augmenté de 12 % (82 % en 2000 à 94 % en 2008). On note également une augmentation de la fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones (75 % en 2000 à 88 % en 2008) et au cotrimoxazole (79 % en 2000 à 93 % en 2008) (Tableau 2.21).

#### *P. aeruginosa*

La sensibilité de *P. aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines est assez stable depuis 2000 (Tableau 2.23). Cependant on note une baisse de la sensibilité à la ticarcilline dans le réseau ATB C-CLIN Paris-Nord 63 % en 2003 et 55,6 % en 2009 (Tableau 2.40). En revanche, il y a une tendance à une sensibilité plus fréquente aux fluoroquinolones dans ce réseau (65,7 % en 2003 à 71 % en 2009). Dans le réseau Microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais les souches sont moins sensibles aux fluoroquinolones (64 % seulement en 2009) (Tableau 2.37).

### ■ Données animales : évolution de la sensibilité des souches isolées chez les animaux d'élevage

La comparaison des années 2003 à 2009 (Tableau 2.45) montre la tendance stable d'un faible taux de sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline chez les bovins (25,2 %), par ailleurs assez peu restauré par l'acide clavulanique dans cette filière (49,3% de sensibilité en 2009). La sensibilité aux céphalosporines de troisième génération présente une évolution à la baisse depuis 2005 (98,4 %, versus 94,8 % en 2009) et qui confirme toute l'attention qu'il convient de porter à l'existence de ce réservoir de BLSE dans le monde animal. La sensibilité aux fluoroquinolones reste uniformément très stable, se situant à un taux de 70 à 80 % de souches sensibles chez les bovins, ce qui est inférieur à celui des deux autres filières porcs et volailles (ci-dessous). Il faut aussi noter les faibles taux de sensibilité à la streptomycine (23,4 %) et à la tétracycline (21,9 %).

Concernant les *E. coli* isolés chez la volaille et le porc (Tableaux 2.42 à 2.44), les proportions de souches sensibles à l'amoxicilline varient de 37,3 % chez le porc à 44 % chez le poulet en 2009. Plus de 95 % des souches sont sensibles au ceftiofur chez le porc et la dinde, mais cette proportion n'est plus que de 87,8 % chez le poulet. Globalement, entre 2003 et 2009, une tendance à la diminution de la proportion d'*E. coli* sensibles au ceftiofur ou aux fluoroquinolones est observée chez ces trois espèces animales. Chez le porc, contrairement au poulet et à la dinde, cette tendance à la diminution est également observée pour la gentamicine. Les pourcentages d'*E. coli* sensibles au cotrimoxazole sont significativement différents entre la volaille (66,7 % à 73,2 %) et le porc (33,5 %) en 2009 ( $p < 0,01$ ), avec une tendance à l'augmentation des proportions de souches sensibles entre 2003 et 2009 pour le poulet et la dinde. Moins de 16 % des *E. coli* isolés chez la volaille et le porc sont sensibles à la tétracycline.

### 1.3

Statistiques de résistance dans des infections documentées et dans des contextes épidémiologiques définis (informations de type 3, chapitre 6.3)

### ■ Bactériémies et infections urinaires : évolution de la sensibilité aux antibiotiques

L'analyse de l'évolution de la distribution respective des bactéries responsables de bactériémies montre que les espèces à coloration de Gram négative restent majoritaires (Tableau 3.9, Tableau 3.4 et Tableau 3.46). Cette situation est systématique en situation communautaire (Tableau 3.9 et Tableau 3.46) mais variable selon les réseaux en situation nosocomiale (Tableau 3.9 et Tableau 3.46). Dans un des réseaux la proportion relative d'épisodes bactériémiques à *E. coli* a diminué sensiblement en situation communautaire depuis le début des années 2000 (37,5 % en 2009 vs 52,8 % en 2001) alors qu'elle reste stable en situation nosocomiale (Tableau 3.9). Concernant les bactéries à Gram positif, c'est encore en situation communautaire que les plus grandes variations sont notées avec une augmentation sensible de leur part relative au sein des bactériémies (40,8 % en 2009 vs 27,8 % en 2001) ; les streptocoques constituent le genre bactérien emblématique de cette évolution qui n'est pas retrouvée à l'hôpital (Tableau 3.9). Chez l'espèce *S. aureus*, le pourcentage de souches sensibles à la méticilline continue à augmenter, notamment au sein des souches nosocomiales (Tableau 3.10 et Tableau 3.45) ; ce pourcentage varie en 2009 selon les réseaux de 69 % à 76 % à l'hôpital et de 79,1 à 86,1 % en communautaire. La sensibilité à la gentamicine est désormais presque totale quelle que soit la sensibilité à la méticilline : 100 % des SASM et 99 % des SARM sont sensibles à la gentamicine en 2009 (Tableau 3.5 et Tableau 3.1, Figure 3.1). Cette quasi-disparition en 10 ans des souches de SARM résistantes à la

gentamicine constitue l'un des principaux faits marquants concernant cette espèce, avec la diminution du pourcentage de SARM au sein de l'espèce. *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 13 % entre 1996 et 2009, 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 2009 de 85 %, soit 13 % de moins qu'en 1996 (Tableau 3.6 et Tableau 3.49). Cette évolution est également retrouvée pour l'acide nalidixique avec désormais moins de 80 % de souches sensibles en 2009 (versus 90 % en 2000) (Tableau 3.6 et Tableau 3.49). Bien que désormais également présente en situation communautaire (84,8 % et 80 % de souches sensibles à la ciprofloxacine et à l'acide nalidixique dans les infections urinaires communautaires vues en laboratoire de ville), cette tendance est plus marquée chez les souches hospitalières (Tableau 3.49, Tableaux 3.16 b et c). Une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones pendant cette période est également retrouvée chez *E. cloacae* avec seulement deux tiers de souches sensibles à la ciprofloxacine et *K. pneumoniae* (Tableau 3.19, 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 sur-représentation 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 bactériémiques d'*E. coli* résistantes au céfotaxime par production d'une BLSE est de 5,3 % en 2009, triplant son niveau de 1996 (1,6 %) (Tableau 3.6). En ville, le pourcentage de *E. coli* BLSE a doublé dans les infections urinaires entre 2008 et 2009 (0,98% vs 1,83%, Tableau 3.49). En situation nosocomiale le pourcentage de souches de *E. coli* bactériémiques sensibles au céfotaxime n'est plus que de 81,7% dans l'un des réseaux (Tableaux 3.16 b et c). En 2009 le pourcentage de souches exprimant une résistance de type BLSE chez *K. pneumoniae* est multiplié par 10 par rapport à 2001 (15,1 % vs 1,5 %) (Tableau 3.20). La diminution de sensibilité au céfotaxime, cette fois-ci tout mécanisme de résistance confondu, représente près de la moitié des souches d'*E. cloacae* (Tableau 3.7). Ce phénomène touche peu *P. mirabilis*. Globalement la situation de la sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques et plus particulièrement de *E. coli* aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération est extrêmement préoccupante en ville et à l'hôpital.

### ■ *Streptococcus pneumoniae*

Entre 2001 et 2009, parmi les souches isolées d'infections invasives (bactériémies ou méningites), la proportion de souches sensibles aux bêta-lactamines et aux macrolides a significativement augmenté chez les enfants (< 16 ans) et les adultes ( $p < 10^{-3}$ ) (Tableaux 3.31 et 3.32, Figures 3.21 et 3.22). En ce qui concerne les fluoroquinolones, les chiffres restent stables depuis 2001 (Tableau 3.32, Figure 3.22). 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 2009, chez les adultes comme chez les enfants, la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime était respectivement de près de 27 %, 15 % et 8 % des souches invasives (isolées de méningites ou de bactériémies). Aucune souche résistante à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'a été isolée d'infections invasives chez l'enfant. Chez les adultes, une souche isolée de méningite était résistante au céfotaxime, et sept souches isolées de bactériémies étaient résistantes à l'amoxicilline. Malgré l'augmentation régulière de la proportion de souches sensibles aux macrolides depuis 2001, les souches résistantes à l'érythromycine représentent encore près de 30 % des pneumocoques invasifs en 2009 (28 % chez l'adulte, 24 % 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.

Pour les souches isolées d'otites moyennes aiguës (OMA) chez l'enfant, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (62 % pour la pénicilline, 39 % pour l'amoxicilline et 25 % pour le céfotaxime), aux macrolides (59 %) ou au cotrimoxazole (49 %) est significativement plus élevée que pour les souches invasives ( $p < 10^{-3}$ ). Ceci s'explique par le fait qu'en France les paracétèses sont essentiellement réalisées en cas d'échec de traitement de l'OMA.

#### ■ *Mycobacterium tuberculosis*

La fréquence de la résistance aux antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, ethambutol) de *M. tuberculosis* est donnée dans le [tableau 3.44](#).

En l'absence d'antécédent de traitement (résistance dite « primaire » ou « initiale ») qui représente la majorité des cas (84 % du total), le pourcentage de souches sensibles aux trois antituberculeux est de 93,5 %, soit très proche du taux observé depuis 2006. Ce pourcentage est beaucoup plus bas en cas d'antécédent de traitement (résistance dite « secondaire » ou « acquise ») puisque seulement 82,1 % des souches sont sensibles aux trois antituberculeux. Comme les autres années, la résistance la plus fréquemment observée est la résistance à l'isoniazide (6,1 % de résistance primaire et 17,0 % de résistance secondaire). La résistance « primaire » à la rifampicine reste très stable autour de 1 %, et toutes les souches sont des souches multirésistantes (résistantes à isoniazide + rifampicine). La résistance secondaire ou « acquise » à la rifampicine est plus de 10 fois plus élevée (13,2 %).

#### ■ 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 (13,1 % en 2005, 15,6 % en 2009). Des résistances aux céphalosporines de dernière génération (4,9 % en 2009), ainsi qu'aux fluoroquinolones (de 23,9 % à 32,7 % suivant la molécule), sont également détectables dans cette filière.

Les infections bactériennes respiratoires des bovins sont principalement dues aux deux espèces *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica*, qui conservent au fil des ans une très grande sensibilité à tous les antibiotiques ([Tableaux 3.36 et 3.37](#)).

### 1.4 Surveillance des bactéries multi-résistantes (information de type 4, chapitre 6.4)

#### ■ *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Le pourcentage global de SARM parmi l'espèce *S. aureus* est homogène dans les hôpitaux français : de 22 à 31 % suivant les réseaux en 2009 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 19 et 26 % dans les services de court-séjour et entre 54 et 58 % 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 décroît 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 a diminué de 39 % en

1993 à 19 % en 2009 ([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 16 % en 2009 ([Figure 4.4](#)). Parallèlement, l'incidence globale passe de 1,16 pour 1 000 jours d'hospitalisation en 1996 à 0,45 en 2009 et de 3 en 2000 à 0,87 en 2009 dans les services de réanimation ([Tableaux 4.5 et 4.25, Figure 4.5](#)). 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. À noter que le taux de SARM dans les hémocultures demeure très variable d'un réseau à l'autre allant de 18 à 28 % ([Tableaux 4.1 à 4.4](#)).

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 [9].

La plupart des souches de SARM (de 90 à 94 %) sont sensibles à la gentamicine, le pourcentage de souches sensibles à la tobramycine augmente régulièrement depuis 2000 pour atteindre 54 % pour le réseau du C-CLIN Paris-Nord en 2009. Il demeure malgré tout des disparités en fonction des réseaux (seulement 37 % de sensibilité pour le réseau du C-CLIN-Est) ([Tableaux 4.6 à 4.8](#)). Entre 54 et 59 % des souches de SARM sont sensibles à l'érythromycine. Ce taux augmente régulièrement depuis plusieurs années (passant de 29 % en 1998 à 59 % en 2009 pour le réseau du C-CLIN Paris-Nord) mais stagne autour de 60 % depuis 2007 pour le réseau AP-HP. La sensibilité des SARM à d'autres antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine, la pristnamycine, le cotrimoxazole ou la fosfomycine est élevée, au-delà de 90 %, alors que leur résistance aux fluoroquinolones demeure importante, majoritairement 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.

#### ■ 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 4.11 à 4.20, Figures 4.8 à 4.10](#)). En 2009, dans le réseau de l'AP-HP, plus 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. Cependant en 2009, dans le réseau du C-CLIN Paris-Nord, 62 % des EBLSE sont des souches de *E. coli* contre 6 % en 2000 alors que les souches d'*Enterobacter aerogenes* ne représentent plus que 6 % en 2009 contre 56 % en 2000. Dans le réseau C-CLIN Sud-ouest en 2008, le pourcentage au sein de l'espèce *E. coli* de souches produisant une BLSE est de 4,5 % contre 1,9 % en 2005 ([Tableau 4.23](#)). Parallèlement, en 2009, dans tous les réseaux, la proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE au sein des espèces d'entérobactéries productrices de BLSE 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 et se traduit par une augmentation de l'incidence globale des EBLSE. En effet, en 2009, l'incidence des EBLSE a atteint 0,35 pour 1 000 jours d'hospitalisation dans l'enquête du réseau du C-CLIN Sud-Ouest ([Tableau 4.24](#)) et 0,62 pour le réseau de l'AP-HP rejoignant ainsi le chiffre de l'incidence SARM ([Tableau 4.25, Figure 4.12](#)).

Le risque de dissémination communautaire et la situation observée dans des pays voisins comme l'Espagne ou le Royaume-Uni [10] doit nous inciter à la plus grande vigilance concernant cette BMR, avec mise en place de procédures de surveillance et de contrôle spécifiques.

Par ailleurs dans tous les réseaux, les souches de EBLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes (Tableau 4.19 à 4.22, Figure 4.11).

#### ■ Autres bactéries multi-résistantes

La proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistantes définies comme le nombre de souches résistantes à ticarcilline, ceftazidime et imipénème I ou R varie entre 8 et 10 % entre 2009 et 2008 pour le réseau microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais. Le taux d'incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation atteint 0,15 en 2008 (Tableau 4.27).

Chez *Acinetobacter baumannii*, la multi-résistance, définie comme la résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines (sans tenir compte de l'imipénème), diminue entre 2004 et 2009 pour le réseau du C-CLIN Sud-Ouest avec, en 2009, 37 (26 %) souches multi-résistantes sur 142 isolées. Parmi celles-ci, 9 (6 %) sont également résistantes à l'imipénème (Tableau 4.28). Les souches multi-résistantes sont retrouvées majoritairement dans les services de réanimation (Tableau 4.29) et aucun département de la « région » surveillée par le C-CLIN-Sud-Ouest n'est épargné à l'exception de la Guyane (Tableau 4.30).

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, le pourcentage de souches multirésistantes (résistance simultanée à l'isoniazide et la rifampicine) parmi l'ensemble des souches isolées en 2008 et 2009 (Tableau 4.31) est revenu à 1,2 % après un passage d'une année en 2007 sous la barre des 1 % (0,9 %). Toutefois, il n'y a pas de différence statistique au cours des 5 dernières années.

#### Références

1. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2006 - Annual Report 2006. Ed. Vivactis Plus Editions Paris 2009. [http://www.onerba.org/article.php?id\\_article=81](http://www.onerba.org/article.php?id_article=81) (accédé 09/09/2010).
2. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité 2008 - Annual Report 2008. Ed. Vivactis Paris 2010. <http://www.onerba.org>
3. 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.
4. 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.
5. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec J-Y. (2006) CTX-M-1 and CTX-M-15 type B-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. International Journal of Antimicrobial Agents, 28, 5, 402-407.
6. Madec J-Y, Lazizzera C, Châtre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Ménard M-F, Lebreton P, Rambaud T. (2008) Prevalence of faecal carriage of acquired third-generation cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae from cattle in France. J Clin Microbiol., 46, 4, 1566-1567
7. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Doublet B, Kobish M, Cloeckkaert A and Madec J-T. (2010) Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the *floR* and *blaCMY-2* genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. Journal of Medical Microbiology, 59: 467-471.
9. EARSS annual report 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_annual\\_EARS\\_Net\\_2009.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf)
10. 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.