

**Chapitre VI-5 - *Chapter VI-5***

Commentaires des données

*Comments of data*

## I Chapitre 6-5 I

### 6.5.1. 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)

Les figures 1.1 à 1.6 permettent de comparer l'activité de trois antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires pour les souches de *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* productrices ou non de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE). Pour *Escherichia coli*, il n'y a pas de différence de distribution des diamètres des furanes entre les souches BLSE- et les souches BLSE+. En revanche, pour le mécillinam et la fosfomycine, il la distribution des diamètres d'inhibition est clairement différente selon la production de BLSE : le diamètre modal de ces deux antibiotiques pour les souches BLSE+ est nettement inférieur à celui des souches qui ne produisent pas de BLSE. Toutefois, pour la fosfomycine la majorité des souches BLSE+ reste sensible à cet antibiotique. Pour *Klebsiella pneumoniae* la distribution des diamètres d'inhibition des furanes est globalement unimodale pour les souches BLSE- avec un diamètre modal de 19-20 mm alors que pour les souches BLSE+, il existe deux populations. La première avec un diamètre modal de 13 mm, inférieur au diamètre critique et la seconde très résistante avec un diamètre modal de 6 mm. La production de BLSE affecte clairement la sensibilité au mécillinam avec un diamètre modal de 26 mm pour les souches BLSE- et de 20 mm pour les souches BLSE+. Pour la fosfomycine, la distribution des diamètres d'inhibition n'est pas différente selon la production de BLSE par les souches. Elle est bimodale avec un mode à 6 mm et un à 19-20mm.

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

#### Staphylococcus aureus

Les tableaux 2.41, 2.42, 2.43, 2.54, 2.55 montrent les différences de proportion de souches de *S. aureus* sensibles en 2012 et 2013 et les tableaux 2.44 à 2.47, 2.56, 2.65 montrent l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques de 2000 à 2012 pour le réseau REUSSIR et à 2013 pour le réseau MedQual.

Dans le réseau hospitalier REUSSIR environ 21% des souches de *S. aureus* sont résistantes à l'oxacilline (tableau 2.41). Comme attendu, les souches de SARM sont moins sensibles aux autres antibiotiques que les souches de SASM (tableau 2.42 et 2.43) : érythromycine (76,6% versus 63,8%), acide fusidique (95,1% versus 83,1%).

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

Dans le réseau MedQual un peu plus de 16% des souches de *S. aureus* isolées en ville sont résistantes à l'oxacilline en 2012 (tableau 2.54) et presque 17% en 2013 (tableau 2.55). 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 (99%) et plus de 90% le sont à la kanamycine et à la tobramycine. En 2013 plus 75% des souches sont sensibles à l'érythromycine et 93% à l'acide fusidique. Plus de 79% des souches sont sensibles aux fluoroquinolones, ce qui fait penser qu'environ 3% des souches sensibles à l'oxacilline sont résistantes à cette classe d'antibiotique.

#### Entérobactéries

Les tableaux 2.1 à 2.24 et les tableaux 2.34, 2.35, 2.62, 2.63, 2.57, 2.58 montrent, selon les espèces d'entérobactéries isolées chez l'homme, les différences de proportion de souches sensibles :

- à l'amoxicilline (AMX) : 45,5% de souches sensibles chez *E. coli* (espèce du groupe 1 naturellement sensible à cet antibiotique) selon le réseau hospitalier REUSSIR (tableau 2.2) et environ 50% selon le réseau de laboratoires de ville MedQual (tableaux 2.57 et 2.58).
- à l'association amoxicilline-acide clavulanique : selon le réseau REUSSIR 59,2 % de souches sensibles chez *E. coli* (soit 14% de plus qu'à l'AMX seule) et plus de 66 % le sont selon le réseau MedQual en 2013 (16% de mieux que pour l'AMX seule), 79% chez *P. mirabilis* et 73% chez *K. pneumoniae*.
- au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (entre 82% et 92%) (tableau 2.34) par rapport à celles du groupe 3 qui produisent naturellement une céphalosporinase (59% à 88%) (tableau 2.35). On peut noter que l'espèce la moins sensible au céfotaxime est *E. cloacae* (59%). Dans le réseau MedQual, 96,2% de souches d'*E. coli* sont sensibles à la ceftriaxone en 2013 (tableau 2.58).
- aux fluoroquinolones pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 (de 79% à 98,4%) par rapport aux entérobactéries du groupe 3 (de 42,4% à 90%). Certaines espèces demeurent sensibles (plus de 85% chez *E. coli* dans le réseau REUSSIR en 2013, et 89,48 % dans le réseau MedQual en 2013), d'autres moins sensibles (plus de 81% chez *P. mirabilis* et chez *M. morgani*, environ 79% chez *C. freundii* et *E. aerogenes*, seulement 73,3% chez *E. cloacae*), d'autres peu sensibles (42,4% pour *P. stuartii*).

## Pseudomonas aeruginosa

Cette espèce hospitalière résiste naturellement aux pénicillines A, aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations et aux quinolones classiques. Par ailleurs, elle cumule de nombreux mécanismes de résistance aux autres antibiotiques.

Dans le réseau REUSSIR, en 2013, la sensibilité des souches de *P. aeruginosa* à la ceftazidime est de 86,29% et à l'imipénème de 79,7% alors qu'à la ciprofloxacine elle est seulement de 73,3% (**tableau 2.37**).

Dans le réseau Microbiologistes du Nord Pas de Calais, la sensibilité des souches de *P. aeruginosa* en 2013 est comparable à celle dans le réseau REUSSIR (84,5% à la ceftazidime, 78,3% à l'imipénème et 70,9% à la ciprofloxacine (**tableau 2.61**).

## Acinetobacter baumannii

Dans le réseau REUSSIR, en 2012, la sensibilité des souches d'*Acinetobacter baumannii* à la ticarcilline est de 69,6%, à l'imipénème de 78,5% (**tableau 2.39**).

## Streptococcus pyogenes et Streptococcus agalactiae

Dans le réseau REUSSIR, en 2012, la sensibilité des souches de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine et à la tétracycline est de 83%, (**tableau 2.48**) alors que celle de *Streptococcus agalactiae* est respectivement de 64% et 20% (**tableaux 2.49**).

## Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium

Dans le réseau REUSSIR, en 2012, la sensibilité des souches de *Enterococcus faecium* à l'ampicilline est seulement de 20,9% et de 99,8% aux glycopeptides (**tableau 2.51**). Toutes les souches d'*Enterococcus faecalis* étaient sensibles à la vancomycine (**tableau 2.50**).

## Neisseria gonorrhoeae

Dans le réseau REUSSIR, la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* au céfotaxime est de 100% en 2011 et de 97,3% en 2012 et à la ciprofloxacine de 52,6% en 2011 et 56,5% en 2013 (**tableau 2.52, 2.53**).

## Evolution de la sensibilité

L'évolution de la fréquence de sensibilité aux antibiotiques des principales espèces d'entérobactéries, des *Pseudomonas* et des staphylocoques est donnée dans les **tableaux 2.25 à 2.33, 2.38, 2.40, 2.44 à 2.47, 2.56, 2.59, 2.60 à 2.65**

### ■ S. aureus

La sensibilité à l'érythromycine augmente entre 2000 et 2012 passant de 61,9% à 74,7% (**tableau 2.44**). Cette tendance est surtout marquée pour SARM (**tableau 2.46**).

Le **tableau 2.47** montre l'évolution de la sensibilité des souches de *S. aureus* à la gentamicine. En 2012 près de 95% des SARM sont sensibles à la gentamicine alors que seulement 86,4% l'étaient en 2000.

La fréquence de sensibilité à l'oxacilline a augmenté de 2000 à 2012, passant respectivement de 64% à presque 79% dans le réseau REUSSIR (**tableau 2.44**). Dans le réseau ATB CCLIN Paris-Nord le pourcentage de SARM diminue également entre 2002 et 2013 (31,8% versus 19,9%) (**tableau 2.65**). Dans le réseau Medqual la sensibilité à l'oxacilline est stable entre 2005 et 2013 (environ 83%) (**tableau 2.56**).

### ■ E. coli

Les variations de la sensibilité de *E. coli* sont observées pour les principaux antibiotiques. On note une diminution régulière de la sensibilité à l'amoxicilline (55% en 2000, 45% en 2013 dans le réseau REUSSIR ; 60,7% en 2004 et 50,6% en 2013 dans le réseau MedQual), aux quinolones (95% en 2000, 85% en 2013). Alors qu'aucune souche n'était résistante au céfotaxime en 2000, 8% des souches sont résistantes à cet antibiotique en 2013 dans le réseau REUSSIR, (**tableau 2.25**), 3,9% dans le réseau MedQual en 2013 (**tableau 2.59**) et 9% dans le réseau ATB CCLIN Paris-Nord (**tableau 2.62**).

### ■ C. freundii

La fréquence de sensibilité de *C. freundii* au céfotaxime a diminué de 2000 et 2013 passant respectivement de 73% à 67,4% et elle a augmenté pour les fluoroquinolones (**tableau 2.26**).

### ■ E. aerogenes

La fréquence de sensibilité de *E. aerogenes* au céfotaxime et aux fluoroquinolones (**tableau 2.27**) a augmenté de 2000 et 2012 passant respectivement de 35% à 68,5% pour céfotaxime, 36% à 83,2% pour les fluoroquinolones.

#### ■ *E. cloacae*

Dans le réseau REUSSIR, la sensibilité de *E. cloacae* a diminué aux céphalosporines de troisième génération entre 2000 (78%) et 2013 (60,8%), aux fluoroquinolones (de 87% en 2000 à 72,8% en 2013). La sensibilité a diminué aussi au cotrimoxazole (93% en 2000 à 76% en 2010) mais une légère augmentation est observée depuis 2011 et 2012 (79% en 2012), puis diminue en 2013 (72,8%). La sensibilité aux aminosides varie peu (**tableau 2.28**).

Dans le réseau ATB CCLIN Paris-Nord, la sensibilité de *E. cloacae* au céfotaxime est passée de 71,4% en 2002 à 57,6% en 2013 (**tableau 2.63**).

#### ■ *K. pneumoniae*

La fréquence de la sensibilité de *K. pneumoniae* a varié pour les principaux antibiotiques entre 2000 et 2010, en particulier pour le céfotaxime (99% en 2000 et 84% en 2013), l'amoxicilline+clavulanate (85% en 2000 et 70% en 2013), les fluoroquinolones (95% en 2000 et 79% en 2013) (**tableau 2.30**).

#### ■ *P. mirabilis*

Comme pour *E. coli* on observe une légère diminution de la fréquence de sensibilité au cotrimoxazole (81% en 2000 à 72% en 2013), aux fluoroquinolones (87% en 2000 à 82% en 2013) (**tableau 2.31**).

#### ■ *S. marcescens*

La sensibilité de *S. marcescens* aux céphalosporines de troisième génération a augmenté de 12% au cours de la décennie (82% en 2000 à 92% en 2013). On note également une augmentation de la fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones (75% en 2000 à 90% en 2013) et au cotrimoxazole (79% en 2000 à 95% en 2013) (**tableau 2.33**).

#### ■ *P. aeruginosa*

La sensibilité de *P. aeruginosa* aux bêta-lactamines est assez stable depuis 2000 (**tableau 2.38**). Cependant on note une baisse de la sensibilité à la ticarcilline dans les réseaux REUSSIR (63% en 2000 et 60% en 2013 **tableau 2.38**) et ATB CCLIN Paris-Nord 63% en 2000 et 57,1% en 2010 (**tableau 2.64**). La fréquence de sensibilité aux fluoroquinolones est plus élevée en 2013 qu'au début de la surveillance, tant pour le réseau ATB CCLIN Paris-Nord (65,7% en 2003 à 72,5% en 2013) que pour le réseau REUSSIR (73% en 2013). Ceci est également observé dans le réseau des Microbiologistes du Nord Pas de Calais pour les fluoroquinolones (74,4 % en 2013) (**tableau 2.61**). Les souches de *P. aeruginosa* étaient isolées principalement de prélèvements respiratoires (**tableau 2.60**).

#### ■ *A. baumannii*

Dans le réseau REUSSIR, la sensibilité de *A. baumannii* à l'imipénème a diminué de plus de 20% au cours de la décennie (99% en 2000 à 78,5% en 2012) (**tableau 2.40**).

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

La comparaison des années 2003 à 2013 (**tableau 2.69**) montre la tendance stable d'un faible taux de sensibilité de *E. coli* à l'amoxicilline chez les bovins (24,2%), un peu restauré par l'acide clavulanique dans cette filière (51,8% de sensibilité en 2013). La sensibilité aux céphalosporines de troisième génération présente une évolution à la baisse depuis 2005 (98,6%, *versus* 92,7% en 2013), principalement due aux veaux issues d'élevages laitiers (voir Rapport Resapath ; [www.resapath.anses.fr](http://www.resapath.anses.fr)). Ces chiffres confirment tout l'intérêt d'une surveillance continue du réservoir de BLSE dans le monde animal. La sensibilité aux fluoroquinolones reste uniformément 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 (22,5 %) et à la tétracycline (30,6 %) en 2013.

Concernant les souches de *E. coli* isolées chez la volaille et le porc (**tableaux 2.66 à 2.68**), les proportions de souches sensibles à l'amoxicilline varient de 43 % chez le porc à 59,9% chez le poulet en 2013. Près de 97% des souches sont sensibles au ceftiofur chez le porc, 99% chez la dinde et 90% chez le poulet. Pour ces espèces animales, les taux de sensibilité aux fluoroquinolones varient de 89% à 94%. Globalement, chez ces trois espèces animales, la proportion de *E. coli* sensibles au ceftiofur ou aux fluoroquinolones a suivi une tendance à la baisse entre 2003 et 2010, tendance qui s'est ensuite inversée à partir de 2011. Les pourcentages de *E. coli* sensibles au cotrimoxazole sont différents entre la volaille (78,7 % à 81,3 %) et le porc (42,7 %) en 2013 avec une tendance à l'augmentation des proportions de souches sensibles depuis 2010 chez le porc et depuis 2003 pour le poulet et la dinde.

### 6.5.3. Statistiques de résistance dans des infections documentées et dans des contextes épidémiologiques définis (information de type 3, chapitre 6.3)

#### Bactériémie

Chez l'espèce *S. aureus*, le pourcentage de souches sensibles à la méticilline reste très élevé (Tableaux 3.4, et 3.11), y compris au sein des souches nosocomiales (Tableau 3.11). Par exemple pour les réseaux participant à la surveillance européenne EARS, le pourcentage de SARM au sein des hémocultures à *S. aureus* est de 17% en 2013, chiffre le plus bas observé depuis le début de la surveillance (Tableau 3.42). La sensibilité à la gentamicine est quasi permanente quel que soit la sensibilité à la méticilline : >99,5% des SARM et >97,5% des SARM sont sensibles à la gentamicine en 2013 (Tableaux 3.5 et 3.11).

Au sein de l'espèce *E. coli*, la principale espèce bactérienne responsable à la fois d'infections communautaires et nosocomiales, la sensibilité continue à diminuer pour plusieurs antibiotiques majeurs. La sensibilité à l'ampicilline varie de 39% à 48% selon le réseau en 2013 (Tableaux 3.6, 3.16, et 3.42). De même, le pourcentage de souches sensibles à la ciprofloxacine est en 2013 de 80% à 84%, soit les chiffres les plus bas observés au cours des 10 dernières années (Tableau 3.6, 3.16 et 3.47). Le pourcentage de souches bactériémiques d'*E. coli* productrices d'une BLSE est de 8,5% à 12,1% en 2013, soit au moins 10 fois plus élevé que 10 ans auparavant (Tableau 3.6 et 3.16).

#### Infections urinaires

Pour ce qui concerne les souches de *E. coli* isolées des urines à l'hôpital, seulement 92,3% sont sensibles au céfotaxime (Tableau 3.60), et ce pourcentage tombe à 89,6% quand on ne considère que les souches isolées des urines des hommes (Tableau 3.62a). Ces taux de sensibilité au céfotaxime sont très variables selon le service d'hospitalisation du malade (Tableaux 3.63 à 3.64).

En ville, le pourcentage de *E. coli* sensible au céfotaxime dans les infections urinaires est passé de 97,8% à 96,1% entre 2008 et 2013 (Tableaux 3.55 et 3.59). Pendant la même période, la sensibilité à la ciprofloxacine est passée de 91,3% à 89,5%. Si on ne considère que les souches de *E. coli* productrices de BLSE isolées des urines en 2012, la sensibilité à la ciprofloxacine n'atteignait que 47% alors que la sensibilité aux furanes et à la fosfomycine restait > 92% (tableau 3.57).

#### Streptococcus pneumoniae

Entre 2001 et 2013, 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) (Tableau 3.35). 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 3.38.

#### Mycobacterium tuberculosis

La fréquence de la résistance aux antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol) de *M. tuberculosis* est donnée dans le tableau 3.72.

En l'absence d'antécédent de traitement (résistance dite «primaire» ou «initiale») qui représente la majorité des cas (80% du total), le pourcentage de souches sensibles aux trois antituberculeux est de 93,9%, soit très proche des taux observés depuis 2006. Ce pourcentage est beaucoup plus bas en cas d'antécédent de traitement (résistance dite «secondaire» ou «acquise») puisque seulement 65,3% des souches sont sensibles aux trois antituberculeux. Comme les autres années, la résistance la plus fréquemment observée est la résistance à l'isoniazide (5,7% de résistance primaire et 32,2% de résistance secondaire). Ces taux sont bien plus élevés que les années précédentes en raison de l'arrivée importante en provenance de l'étranger de malades porteurs de souches à bacilles multirésistants (résistantes à isoniazide+rifampicine). Ceci peut être observé à la fois pour la multirésistance primaire qui atteint 1,7% des malades et pour la multirésistance secondaire qui touche 27,1% des cas.

### 6.5.4. 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 15 à 21% suivant les réseaux en 2013 quel que soit le type de prélèvements cliniques (tableaux 4.1 à 4.3). Toutefois ce pourcentage varie en fonction du type d'hospitalisation : 13% dans les services de court-séjour contre 44% dans les unités de soins de suite et de réadaptation-soins de longue durée (SSR-SLD) dans le réseau de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). 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, figure 4.1). Par contre, dans les établissements de court séjour de l'AP-HP, la décroissance est observée depuis plus longtemps. En effet, le pourcentage de SARM a diminué de 39 % en 1993 à 15 % en 2013 (tableau 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 14 % en 2010 (tableau 4.2). Parallèlement, l'incidence globale passe de 1,16 pour 1000 jours d'hospitalisation en 1996 à 0,33 en 2013 (tableau 4.4 et 4.27, figure 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. Ainsi l'incidence globale atteint, en 2013, 0,33 et 0,38 pour 1000 jours d'hospitalisation respectivement pour les réseaux du C-CLIN Paris-Nord et du C-CLIN Sud-Ouest (tableau 4.5 et 4.6) et dans les services de réanimation elle passe de 2,31 en 2005 à 1,04 en 2013 (Réseau CCLIN Paris-Nord) (tableau 4.5). 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<sup>9</sup>.

La plupart des souches de SARM (de 91 à 96%) sont sensibles à la gentamicine, le pourcentage de souches sensibles à la tobramycine augmente régulièrement depuis 2000 pour atteindre 70% pour le réseau de l'AP-HP en 2013. Il demeure malgré tout, des disparités en fonction des réseaux (seulement 61 % de sensibilité pour le réseau du CCLIN-Sud Ouest) (tableaux 4.7 à 4.9). Entre 63 et 71 % des souches de SARM sont sensibles à l'érythromycine. Ce taux augmente régulièrement depuis plusieurs années (passant de 29 % en 1998 à 63 % en 2013 pour le réseau du CCLIN Paris-Nord) (figure 4.4) mais stagne autour de 60% depuis 2007 pour le réseau AP-HP (figure 4.5). La sensibilité des SARM à d'autres antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine, la pristinaamycine, le cotrimoxazole ou la fosfomycine est élevée, au-delà de 80 %, 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 4.14 à 4.19, figures 4.9 à 4.12). En 2013, dans tous les réseaux, la moitié des EBLSE sont des *E. coli* contre moins de 10% en 1995 par exemple pour le réseau de l'AP-HP. Cette tendance est observée dans les autres régions françaises avec un léger décalage dans le temps. Ainsi en 2013, dans le réseau du CCLIN Paris-Nord, 58 % des EBLSE sont des souches de *E. coli* contre 6% en 2000 alors que les souches d'*Enterobacter aerogenes* ne représentent plus que 2% en 2013 contre 56% en 2000. Dans le réseau REUSSIR en 2013, le pourcentage au sein de l'espèce *E. coli* de souches produisant une BLSE est de près de 7% contre 0,2% en 2002 (tableau 4.18 et 4.19, figure 4.12). Parallèlement, en 2013, dans tous les réseaux, la proportion de souches de *Klebsiella 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 et se traduit par une augmentation de l'incidence globale des EBLSE. En effet, en 2013, l'incidence des EBLSE a atteint 0,61 pour 1000 jours d'hospitalisation dans l'enquête du réseau du CCLIN Sud-ouest (tableau 4.26) et 0,94 pour le réseau de l'AP-HP dépassant ainsi le chiffre de l'incidence SARM (tableau 4.27, figure 4.13).

Le risque de dissémination communautaire et la situation observée dans des pays voisins comme l'Espagne ou le Royaume-Uni<sup>10</sup> 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 (tableaux 4.21 à 4.24) à l'exception des carbapénèmes (tableaux 4.24 et 4.25).

### 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 diminue de 10% à 8 % entre 2008 et 2013 pour le réseau microbiologistes du Nord Pas-de-Calais. Le taux d'incidence pour 1000 jours d'hospitalisation passe de 0,15 en 2008 à 0,11 en 2013 (tableau 4.28).

La proportion de malades tuberculeux ayant une souche de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistante (résistante à isoniazide et rifampicine) était de 1,7% en 2011 et de 2,3% en 2012 contre 1,1 en 2009 et 2010. Cette augmentation très récente et importante est due à l'arrivée de malades originaires d'Europe de l'Est venant se faire traiter pour une tuberculose à bacilles multirésistants déjà connue dans leur pays d'origine<sup>11</sup> (tableau 4.29).

### ■ Références

9. EARS annual report 2013.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.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.

11. C. Bernard, F. Brossier, W. Sougakoff, N. Veziris, M. Frechet-Jachym, N. Metivier, A. Renvoisé, J. Robert, V. Jarlier, on behalf of the MDR-TB Management group of the NRC. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. Euro Surveill 2013;18(33):pii=20555

## Chapter 6-5

### 6.5.1. Subpopulation analysis of major bacterial species, according to their susceptibility level (type 1 information, chapter 6.1)

Figures 1.1 to 1.6 compare the activity of three antibiotics used to treat cystitis against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* according to the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). The activity of furans against *E. coli* isolates is similar for ESBL-positive and ESBL-negative isolates. However, for mécillinam and fosfomycin, the distribution of inhibition diameters against *E. coli* isolates varies clearly according to the production of ESBL. The mode is significantly lower for ESBL-positive isolates. It should be underlined that for fosfomycin, a majority of ESBL-positive isolates remains susceptible to this antibiotic.

Regarding *K. pneumoniae*, the distribution of furans inhibition diameters is unimodal for ESBL-negative isolates (mode, 19-20 mm). For ESBL-positive isolates, there are two subpopulations, one highly resistant (mode, 6 mm), and the second with a mode that is slightly inferior to the susceptible breakpoint (mode, 13 mm). The production of ESBL has a clear impact on the susceptibility of *K. pneumoniae* isolates. Indeed, although the distribution is unimodal for both groups, the diameter mode for ESBL-negative isolates is 26 mm while it is 20 mm for ESBL-positive isolates. When considering fosfomycin, there is no difference in the diameters distribution according to the production of ESBL. The displayed distribution is bimodal, with a resistant population (mode, 6 mm) and a susceptible population (mode, 19-20 mm).

### 6.5.2. Summary statistics of antibiotic resistance for the major bacterial species of medical interest (type 2 information, chapter 6.2)

#### Staphylococcus aureus

Tables 2.41, 2.42, 2.43, and 2.54, 2.55 show susceptibility rates of *S. aureus*.

In the MedQual network of private laboratories (Table 2.54 and 2.55), around 16% of *S. aureus* isolated in the community are resistant to methicillin (MRSA). This does not mean that these strains are community-acquired MRSA as previous history of patients is not recorded herein. Most of *S. aureus* strains (99%) are gentamicin-susceptible, and 90% are kanamycin and tobramycin-susceptible. Of interest, 75% of the strains are susceptible to erythromycin in 2013 and 93% to fusidic acid. 79% of the strains are susceptible to fluoroquinolones, suggesting that at least 3% of methicillin susceptible strains are fluoroquinolone-resistant.

In the REUSSIR network of hospital laboratories 21% are resistant to methicillin (MRSA). (Table 2.41).

#### Enterobacteriaceae

Tables 2.1 to 2.24, tables 2.34, 2.35, 2.57, 2.58, 2.62 and 2.63 show susceptibility rates of enterobacterial species isolated in Human.

- to amoxicillin (AMX): 45.5% of *E. coli* strains are susceptible to this antibiotic when considering the REUSSIR network of hospital laboratories (Table 2.2) and the MedQual network of private laboratories (Table 2.57 and 2.58).
- to the amoxicillin-clavulanic acid combination: 59.2% of *E. coli* strains are susceptible to this antibiotic when considering the REUSSIR network (Table 2.2) and more 66% for the MedQual network (Table 2.58), resulting in 14 % more susceptible strains than for AMX in both networks ; 80% among *P. mirabilis* (Table 2.17), 70% among *K. pneumoniae* (Table 2.14) and *K. oxytoca* (Table 2.12).
- to cefotaxime for group 1 and 2 Enterobacteriaceae (susceptibility rates between 82% and 92%) (Table 2.34) compared to group 3 Enterobacteriaceae that naturally produce AmpC enzyme (susceptible rate 59% to 88%) (Table 2.35). Of note, the least susceptible species is *E. aerogenes* that display a susceptibility rate of only 59%.
- to fluoroquinolones for group 1 and 2 Enterobacteriaceae (79% to 98.4%) compared to group 3 Enterobacteriaceae (42.4% to 90%). Some species remain susceptible (85% of susceptibility for *E. coli* in REUSSIR and MedQual network, 97% for *P. vulgaris*), while others are less susceptible (81% of susceptible for *P. mirabilis* and *M. morgani*, 73.3% for *E. cloacae*, 79% for *C. freundii* and *E. aerogenes*), and finally some species are rarely susceptible (42.4% for *P. stuartii*).

#### Pseudomonas aeruginosa

This species is almost strictly hospital acquired, and is naturally resistant to aminopenicillin, 1st and 2nd generation cephalosporins, and classical quinolones. In the REUSSIR network of hospital laboratories 86.3% of susceptibility for *P. aeruginosa* to ceftazidime, 79.7% to imipenem and only 73.3% to ciprofloxacin (Table 2.37). In Microbiologist network from Pas de Calais, 81.7% of *P. aeruginosa* are susceptible to ceftazidime, 78% to imipenem and 70.6% to ciprofloxacin (Table 2.61).

## Trends in susceptibility

(Tables 2.25 to 2.33, 2.38, 2.40, 2.44 to 2.47, 2.56, 2.59, 2.60 to 2.65)

### ■ S. aureus

*S. aureus* susceptibility to methicillin was higher in 2010, climbing from 64% in 2000 to 79% in 2013 in the REUSSIR network (Table 2.44) and from 68% to 80% in the ATB CCLIN Paris-Nord (Table 2.65).

### ■ E. coli

Almost no trend in *E. coli* susceptibility was observed for most antibiotics during the last 10 years (Table 2.25). However, there is a slight decrease in fluoroquinolones susceptibility of *E. coli* isolates, from 95% in 2000 to 85% in 2013. In addition, no strain resistant to cefotaxime was recorded in 2000 when 8% of isolates are resistant to this antibiotic in 2013 in the REUSSIR network (Table 2.25), 3.9% in the MedQual network (Table 2.59), and 9% in the ATB CCLIN Paris-Nord network (Table 2.62).

### ■ E. aerogenes

*E. aerogenes* susceptibility rates to cefotaxime and fluoroquinolones (Table 2.27) increased from 35% in 2000 to 68.5% in 2013 for cefotaxime, from 36% to 83.2% for fluoroquinolones, respectively.

### ■ E. cloacae

In the REUSSIR network, *E. cloacae* susceptibility to third generation cephalosporins has decreased from 2000 (78%) to 2010 (60.8%) (Table 2.28). Fluoroquinolones susceptibility decreased (87% in 2000 to 72.8% in 2013). In addition, there was a slight decrease in cotrimoxazole susceptibility (93% in 2000 to 72.8% in 2013). In the ATB CCLIN Paris-Nord network, *E. cloacae* susceptibility to cefotaxime has decreased from 2002 (71.4%) to 2013 (57.6%) (Table 2.63).

### ■ K. pneumoniae

*K. pneumoniae* susceptibility to most antibiotics has decreased from 2000 (99%) to 2010 (84%) (Table 2.30).

### ■ P. mirabilis

As for *E. coli*, there is a slight decrease in fluoroquinolones (87% in 2000 to 82% in 2013) and cotrimoxazole susceptibility (81% in 2000 to 72% in 2013 (Table 2.31).

### ■ S. marcescens

In contrast to *E. cloacae*, *S. marcescens* susceptibility to third generation cephalosporins has increased by

12% from 2000 (82%) to 2013 (92%) (Table 2.33). Fluoroquinolones susceptibility increased also (75% in 2000 to 90% in 2013). In addition, there was a light increase in cotrimoxazole susceptibility (79% in 2000 to 95% in 2013).

### ■ P. aeruginosa

There was no significant trend in *P. aeruginosa* susceptibility to -lactams from 2000 (Table 2.38). In the ATB CCLIN Paris-Nord network, only 63% of *P. aeruginosa* are susceptible to Ticarcillin in 2003 and 57.1% in 2010. (Table 2.64). On the opposite, there was an upward trend in susceptibility to fluoroquinolones (65.7% in 2003 to 74% in 2013). In the microbiologist Pas de Calais network, 74.4% of *P. aeruginosa* are susceptible to fluoroquinolones in 2013 (Table 2.61).

## Trends in susceptibility in strains isolated from animals

Comparison of the data gathered from 2003 to 2013 (Table 2.69) shows a constant and very low level of susceptibility of cattle *E. coli* to amoxicillin (24.2%), which is partially restored by clavulanic acid (51.8% of susceptible cattle isolates in 2013). Susceptibility to third generation cephalosporins is slowly decreasing over the years (98.6% in 2005 versus 92.7% in 2013), especially due to the high prevalence of ESBLs in veal calves (Resapath report; [www.resapath.anses.fr](http://www.resapath.anses.fr)). These data confirm the need for a continuous monitoring of the animal ESBL reservoir. Susceptibility to fluoroquinolones remains constant and stable as well, with about 70 to 80% of susceptible strains, a level, which is below the one observed in pigs and poultry. Low levels of susceptibility to streptomycin (22.5%) and tetracycline (30.6%) were also observed in 2013.

Amongst *E. coli* strains isolated from swine and poultry in 2013 (Table 2.66 to 2.68), susceptibility to amoxicillin was 43% and 59.9%, respectively. Nearly 97% of strains are susceptible to ceftiofur for pig, 99% for turkey and 90% for chicken. For these animals, 89% to 94% of *E. coli* isolates were susceptible to fluoroquinolones. Between 2003 and 2010, a decrease in the proportion of *E. coli* susceptible to ceftiofur or fluoroquinolones is observed for pig and poultry, but this trend reversed since 2011. Percentages of cotrimoxazole-susceptible *E. coli* are different between poultry (78.7% to 81.3%) and pig (42.7%) in 2013, with an increase in the proportion of susceptible *E. coli* since 2010 for pig, and since 2003 for chicken and turkey.

### 6.5.3. Bacterial resistances in isolates in well-documented infection or in specific epidemiological settings (type 3 information, chapter 6.3)

#### Bacteraemia

Among *S. aureus*, the percentage of methicillin susceptible strains remains very high (Tables 3.4 and 3.11), even among hospital-acquired isolates (Table 3.11). As an example, for the networks participating to the EARS European surveillance, the percentage of MRSA among all *S. aureus* positive blood culture was 17% in 2013 (Table 3.42). This is the lowest MRSA rate observed since the beginning of the EARS surveillance. The full susceptibility to gentamicin remains for MSSA (>99,5%) as well as for MRSA (>97.5%) in 2013 (Table 3.5 and 3.11).

Regarding *E. coli*, the main bacterial species responsible for community-acquired and hospital-acquired infections, its susceptibility to main antibiotics is still decreasing. The susceptibility to ampicillin varies from 39% to 48% according to the network in 2013 (Tables 3.6, 3.16, and 3.42). Similarly the percentage of ciprofloxacin susceptibility dropped to 80% to 84% in 2013; i.e. the lowest rates observed in the last 10 years (Tables 3.6, 3.16 and 3.47). In 2013, the percentage of extended-spectrum -lactamase producing isolates varied from 8.5% to 12.1% (Tables 3.6, and 3.16). It is at least 10 times higher of what was reported 10 years earlier.

#### Streptococcus pneumoniae

Between 2001 and 2013, the proportion of invasive isolates (isolated from meningitis or bacteraemia), susceptible to beta-lactams or macrolides significantly increased among isolates from children (<16 years) (Table 3.35). Analysis of *S. pneumoniae* resistance according to age and type of sample is presented in Tables 3.23 to Table 3.38.

#### Mycobacterium tuberculosis

The frequency of resistance of *M. tuberculosis* to first-line drugs (isoniazide, rifampicin, ethambutol) is showed in table 3.72.

Among patients without history of treatment or new patients (primary resistance or initial resistance) accounting for a majority of cases (80% of all cases), the percentage of isolates susceptible to all three anti-tuberculosis drugs is 93.9%, i.e. very similar to percentages observed since 2006. The proportion of susceptible isolates is far lower

in case of previous history of treatment (secondary resistance or acquired resistance). Indeed, only 65.3% of isolates from previously treated patients are susceptible to the three drugs. As in the previous years, the most prevalent resistance is isoniazide resistance (5.7% among new patients and 32.2% among previously treated patients). These rates are higher than those previously observed mainly because of recent arrival in France of foreign patients harbouring multidrug-resistant isolates (resistant to isoniazide+rifampicin). This phenomenon is observed for patients previously untreated (new cases) where 1.7% of the cases have multidrug-resistant isolates as well as for previously treated patients where 27.1% harbour multidrug-resistant isolates.

### 6.5.4. Surveillance of multidrug-resistant bacteria: prevalence, incidence, characteristics (type 4 information)

#### Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

The overall proportion of MRSA among all *S. aureus* isolates is homogenous in French hospitals. It was between 15% and 21% for most hospitals in 2013, regardless of the type of clinical sample (Tables 4.1 to 4.3). However, this proportion varies depending on the type of hospitalisation. It was between 13% in acute care, but reached 44% in chronic or long-term facilities. The proportion of MRSA remained stable (around 40%) in the Paris and Northern France region of the nosocomial network (CCLIN) between 1998 and 2004 and decreased afterwards (Table 4.1 and Figure 4.1). This decreased was more noticeable in acute-care facilities of the "Assistance Publique-Hôpitaux de Paris" network (Paris area). Indeed, the MRSA proportions fell from 39% in 1993 to 16% in 2013 (Table 4.2). This decrease was even more drastic in Intensive Care Units of the AP-HP network, where MRSA proportions dropped from 55% in 1993 to 14% in 2010 (Table 4.2). In the other networks, MRSA trends are encouraging, with a slight decreased MRSA proportions among all *S. aureus* isolates, although observed the downward trend is less pronounced. Of note, such a downward trend is observed in an international, and particularly European context of quasi-generalized rise of this indicator<sup>9</sup>.

Most MRSA isolates (between 91% and 96%) are gentamicin-susceptible, and the proportion of tobramycin-susceptible isolates increased steadily since 2000, reaching 70% in 2013 in AP-HP network (Tables 4.7 to 4.9). Between 63% and 71% of MRSA isolates are erythromycin-

susceptible. MRSA susceptibility to other antimicrobials such as fusidic acid, rifampicin, pristinamycin and cotrimoxazole is high, exceeding 80%. On the opposite, resistance to fluoroquinolones remains high, above 90%.

### Extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL)

In the past few years, the distribution of Enterobacteriaceae species producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases has changed considerably, showing an increase in *Escherichia coli* species and a concomitant decrease in *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae*, depending on the network (Tables 4.14 to 4.19 and Figures 4.9 to 4.12). In 2013, 50% of ESBL isolates belong to *E. coli* species while it was only 10% in 1995 in the AP-HP network. This trend is also observed in other French regions, with a slight time lag. In the Paris and Northern France region of the nosocomial network (CCLIN), 58% of ESBL-positive isolates belong to the *E. coli* species (6% in 2000) and 2% to the *E. aerogenes* species (56% in 2000). In 2013, in REUSSIR network, the proportion of ESBL-producing isolates reaches 7% (0,2% in 2002) (Table 4.18 to 4.19 and Figure 4.12). It occurs as a result of the spread of CTX-M producing isolates. Hence, there was an increase in the global ESBL-positive Enterobacteriaceae incidence. Risk of dissemination in the community and the situation observed in neighbouring countries such as Spain and the United Kingdom [10] must prompt us to the greatest vigilance concerning these MDR isolates that require specific monitoring and control procedures.

In 2013, the proportion of *K. pneumoniae* among ESBL-positive Enterobacteriaceae increased in the "Assistance Publique-Hôpitaux de Paris" network and in the South-West region of the nosocomial network (CCLIN).

Overall, ESBL-positive isolates remain highly resistant to most antimicrobials (Tables 4.21 to 4.24), except carbapenems (Tables 4.24 and 4.25).

### Other multidrug-resistant bacteria

The proportion of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates, defined as the number of isolates non-susceptible to ticarcillin, ceftazidime and imipenem decreases by 10 to 8% between 2008 and 2013 according to data collected by the microbiologic network of the northern region (Table 4.28).

Regarding tuberculosis, the proportion of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates (combined resistance to isoniazid and rifampicin) among all isolates isolated reached 1.7% in 2011 and 2.3% in 2012 (Table 4.29). This increase is mainly due to the recent arrival of patients from Eastern Europe entering in France to be treated for a previously diagnosed multidrug resistant tuberculosis.