

Chapitre VI

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

1

Introduction méthodologique

Pour pouvoir participer aux actions de surveillance de la résistance pour des besoins locaux (1, 2) ou dans un cadre national (3, 4), voire européen (5, 6), les microbiologistes doivent suivre une méthodologie comparable (1, 3). C'est pourquoi le Conseil Scientifique de l'ONERBA a édité en 2000 un guide de recommandations destinées aux microbiologistes de ville, hospitaliers et vétérinaires (7). Ce guide, disponible sur le site onerba.org, a servi de base lors de la rédaction de recommandations européennes par l'European Society for Chemotherapy, Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (13).

Les données présentées dans le présent rapport et commentées dans le présent chapitre sont classées selon les quatre catégories d'informations définies dans le guide méthodologique exposées 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)

Ce sont des informations quantitatives (concentrations minimales inhibitrices, diamètres d'inhibition) qui, présentées sous forme de distribution, ont comme objectif d'identifier et de décrire, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, les sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité. Ces informations permettent au Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) d'établir et de réviser les valeurs critiques qui délimitent les trois catégories cliniques (Sensible, Intermédiaire, Résistant) en confrontant, pour chaque espèce, la distribution des CMI (ou diamètres d'inhibition) aux données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, tout en intégrant les résultats des

études clinico-microbiologiques. Ces valeurs critiques font partie du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Au-delà de leur utilité évidente pour les dossiers d'AMM, ces informations quantitatives permettent d'identifier des sous-populations de souches de comportement anormal (sensibilité diminuée, très haut niveau de résistance, etc.) et sont ainsi à la base de l'identification de nouveaux mécanismes de résistance ou de l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance. Ces informations permettent enfin d'évaluer l'intérêt d'un antibiotique par rapport à d'autres antibiotiques, par exemple de la même classe, lorsqu'on les stratifie en fonction du comportement des souches vis-à-vis de ces derniers.

Statistiques globales de résistance au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical (informations de type 2)

Les statistiques globales de résistance des principales espèces bactériennes sont établies à partir des fichiers des laboratoires de bactériologie des réseaux. Ces statistiques peuvent être stratifiées selon des paramètres simples, en général disponibles au laboratoire : malade ambulatoire ou hospitalisé, service d'hospitalisation, durée d'hospitalisation, etc. Ce sont très souvent des statistiques de ce type qui sont utilisées pour apprécier la prévalence des résistances acquises au sein des espèces bactériennes.

Les statistiques de ce type permettent au Groupe de Travail des médicaments Anti-infectieux (GTA) de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) de classer les espèces dans l'une des trois classes thérapeutiques du spectre d'activité des antibiotiques (sensible, modérément sensible, résistante) dans le cadre des RCP, selon les normes européennes. En effet, ce classement est basé non seulement sur le niveau d'activité de l'antibiotique (espèce naturellement sensible, intermédiaire ou résistante) mais aussi sur la prévalence de la résistance acquise. Par exemple, la résistance

acquise à la pénicilline G, très fréquente chez le staphylocoque doré, fait classer cette espèce comme résistante à cet antibiotique (alors qu'elle lui est bien entendu sensible à l'état naturel). Pour chaque espèce bactérienne classée sensible, les recommandations européennes demandent de préciser des fourchettes de prévalence, réévaluées tous les cinq ans, des résistances acquises. En France, les fourchettes de prévalence de résistance ne sont précisées dans le RCP que lorsqu'elles sont supérieures à dix pour cent.

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

Ces informations sont essentielles pour aider à définir les indications des antibiotiques telles qu'elles figurent dans les 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. L'objectif est de dégager, dans des situations épidémiologiques définies, les probabilités d'activité des principaux antibiotiques. En effet, les statistiques globales de résistance par espèce bactérienne (informations de type 2, voir ci-dessus), pourtant très utilisées pour la prescription, rendent mal compte de la diversité des situations épidémiologiques.

Certains paramètres, corrélés avec la prévalence de la résistance (ex. : dans les infections urinaires communautaires, les infections à pneumocoques, les bactériémies à l'hôpital, etc.), sont particulièrement pertinents lorsqu'ils sont faciles à obtenir en pratique médicale courante et peuvent donc être pris en compte au moment de la prescription des antibiotiques.

Surveillance des bactéries multirésistantes : prévalence, incidence, caractéristiques (informations de type 4)

Les bactéries multirésistantes (BMR) qui cumulent de nombreuses résistances acquises posent des problèmes particuliers : diffusion épidémique, circulation des patients ou animaux porteurs, mode de transmission, menace de diffusion des gènes de résistance impliqués à d'autres espèces bactériennes (ex. :BLSE). Les BMR, par leur fréquence ou leurs conséquences thérapeutiques, tant à l'hôpital (ex. : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM) que dans la communauté (ex. : pneumocoques résistants aux β -lactamines, macrolides et chloramphénicol, *Salmonella* Typhimurium DT 104,

Mycobacterium tuberculosis résistants à la rifampicine et à l'isoniazide, etc.) justifient une surveillance spécifique chez l'homme, à l'hôpital et dans la communauté, voire chez l'animal et dans l'environnement. Une telle surveillance permet d'aider à la prise de mesures (prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes, politique d'antibiothérapie) et d'apprécier l'impact des mesures de préventions. La surveillance de ce type consiste à établir non seulement des indicateurs de prévalence dans l'espèce comme dans les informations de type 2, mais aussi des indicateurs d'incidence (taux d'attaque, densité d'incidence, etc.) et la caractérisation des cas (nosocomialité, modalité d'acquisition, circulation des patients et animaux porteurs, etc.).

Certains CNR ou réseaux de vétérinaires assurent la surveillance de la multirésistance de certaines espèces communautaires (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. 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 (8). D'autres indicateurs (pourcentage de BMR dans l'espèce, corésistance aux autres antibiotiques, études spécifiques sur la circulation des malades, BMR en ville) 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)

Les figures 1 à 3 permettent d'évaluer l'avantage de l'association amoxicilline + acide clavulanique (AMC) comparativement à l'amoxicilline seule (AMX) sur *Escherichia coli*. Le comportement de cette espèce vis-à-vis d'AMX (figure 1) est bimodal, une sous-population nettement sensible (diamètre d'inhibition 21 mm, CMI 4 mg/l), de mode 24-26 mm, et une sous-population nettement résistante (diamètre 6 mm, CMI 128 mg/l). En

revanche, le comportement de *E. coli* vis-à-vis d'AMC est plus complexe (figure 2), la distribution étant très étalée (6 à 34 mm) et non gaussienne. La stratification entre souches sensibles et résistantes à AMX (figure 3) permet de comprendre pourquoi. Sur les souches AMX-S, AMC a un comportement analogue à celui d'AMX (mode 24-26 mm). En revanche, sur les souches AMX-R, AMC est (a) plus actif qu'AMX, le diamètre d'inhibition étant > 6 mm pour la plupart des souches, mais (b) un tiers des souches seulement sont sensibles à AMC (diamètre 21 mm) et une partie non négligeable (environ 1/4) sont résistants (diamètre < 14 mm). En somme, évalué sur les souches de *E. coli* AMX-R qui constituent une indication potentielle d'AMC et qui représentent environ la moitié des souches de *E. coli* en France (cf. plus loin), l'avantage d'AMC sur AMX est d'un tiers. Les deux autres tiers des souches AMX-R sont I ou R à AMC.

La figure 4 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis du céfotaxime est hétérogène, bien que la quasi-totalité des souches soient sensibles. La plus grande partie des souches est très sensible (diamètre d'inhibition > 36 mm) alors qu'une petite fraction est moins sensible (diamètre < 23-32 mm) et correspond à des souches résistantes à l'amoxicilline par un mécanisme inactivant partiellement les céphalosporines de 3^e génération (hyperproduction de céphalosporinase, β-lactamases à spectre étendu).

La figure 5 montre que le comportement de *E. coli* vis-à-vis de la gentamicine est trimodal : sensible (diamètre d'inhibition modal 22-24 mm), intermédiaire ou modérément résistant (distribution étalée des diamètres de 9 à 15 mm) et résistants à haut niveau (diamètre 6 mm).

Des distributions similaires sont montrées dans les tableaux 5 et 7 pour les souches de *E. coli* isolées des bovins vis-à-vis des mêmes antibiotiques ou d'antibiotiques similaires (ex. : fluoroquinolones, cefquinome, etc.). Ces tableaux montrent aussi les distributions bimodales des souches pour les phénicolos, l'acide nalidixique, la tétracycline et l'association sulfaméthoxazole + triméthoprim.

Les figures 6 et 7 montrent l'intérêt de considérer séparément les souches de *E. coli* sensibles et résistantes aux quinolones classiques (acide nalidixique, NAL) quand on veut apprécier l'activité d'une fluoroquinolone comme la ciprofloxacine (CIP). La quasi-totalité (95 %) de l'ensemble des souches sont sensibles à CIP (figure 6). Cependant, on voit que les souches résistantes à NAL (figure 7) sont beaucoup moins sensibles à CIP (distribution des diamètres d'inhibition en 3 modes : 6 mm, 9-11 mm, 25-31 mm) que ne le sont les souches sensibles à NAL (distribution unimodale 30-36 mm). Finalement, la moitié des souches NAL-R sont

résistantes à CIP. Une analyse de ce type permet de détecter l'apparition de souches de haut niveau de résistance au sein des populations d'entérobactéries déjà anormales (27).

Les tableaux 1 à 4 montrent la variété des comportements de *Streptococcus pneumoniae* selon les antibiotiques :

- distribution bimodale pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime. Le 2^e mode est à cheval sur les catégories intermédiaires et résistantes pour les 3 β-lactamines, mais la proportion de souches R est de l'ordre de 10 % pour la pénicilline G, 1,5 % pour l'amoxicilline et 0,2 % pour le céfotaxime ;
- distribution bimodale plus ou moins étendue pour le chloramphénicol, les sulfamides, le triméthoprim, la tétracycline, les fluoroquinolones ;
- distribution trimodale pour l'érythromicine (un mode très résistant, un mode sensible, une petite population de bas niveau de résistance) ;
- distribution unimodale pour la vancomycine et la rifampicine.

Enfin, le comportement des souches de *Staphylococcus aureus* isolées des mammites des bovins est (a) trimodal pour la gentamicine, les phénicolos et l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim, (b) bimodal pour la tétracycline et l'érythromycine et (c) très hétérogène pour la pénicilline G.

2.2 Statistiques globales de résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical (informations de type 2)

Entérobactéries

Les tableaux 12 à 14, 18 à 20 et 25 à 43 montrent bien les différences importantes de proportion de souches sensibles selon l'espèce au sein de la famille des entérobactéries :

- à l'amoxicilline (AMX) au sein des espèces du groupe 1 (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*) qui sont naturellement sensibles à cet antibiotique : 26-34 % chez *Salmonella* Typhimurium, 50-60 % chez *E. coli*, 60-75 % chez *P. mirabilis* et 89-91 % chez *S. Enteritidis*. Les souches de *S. Typhi*, presque toujours d'importation, sont, pour ce groupe de 44 hôpitaux, sensibles à AMX dans seulement la moitié des cas ;
- à l'amoxicilline-clavulanate : 67-78 % pour *E. coli*, 75-93 % pour *P. mirabilis* et 75-90 % pour les 3 principales espèces du groupe 2 naturellement résistantes aux amino- et aux carboxy-pénicillines (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. koseri*), et pour *P. vulgaris* (75 %), une des

très rares espèces du groupe 3 dont la β -lactamase naturelle est inhibée par l'acide clavulanique ;

– au céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 1 (99-100 %) par rapport à celles du groupe 2 (92-95 %) et surtout du groupe 3 qui sont naturellement résistantes aux amino-pénicillines et céphalosporines de 1^{ère} génération (28-89 %), en particulier *Enterobacter cloacae* (74 %), *E. aerogenes* (34 %), *Citrobacter freundii* (69 %), *Serratia marcescens* (82 %), *Morganella morganii* (89 %) et *Providencia stuartii* (86 %) ;

– aux fluoroquinolones pour les entérobactéries des groupes 1 et 2 (89-100 %) par rapport à celles du groupe 3 (36-89 %), en particulier *E. aerogenes* (37 %), *P. stuartii* (36 %), *S. marcescens* (73 %) et *C. freundii* (75 %) ;

– à la gentamicine pour les entérobactéries des groupes 1 et 2 (92-100 %) par rapport à celles du groupe 3 (84-97 %) ;

– à l'amikacine pour *S. marcescens* (66 %) et *E. aerogenes* (54 %) par rapport aux autres espèces (92-100 %) ;

– à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine, (80 %) sauf pour *E. aerogenes* (47 %) et *P. stuartii* (62 %).

L'avantage d'AMC sur AMX peut être estimé sur la base de la proportion de souches non sensibles à AMX qui sont encore sensibles à AMC : environ 1/3 à 1/2 chez *E. coli* et *P. mirabilis*, et 3/4 chez *Klebsiella* qui est naturellement résistant à bas niveau à AMX. De manière similaire, l'avantage de pipéracilline + tazobactam (TZP) sur pipéracilline seule (PIP) peut être estimé sur la base de la proportion de souches non sensibles à PIP qui sont encore sensibles à TZP : 2/3 à 3/4 chez *P. stuartii* et *M. morganii*, mais 1/3 chez *S. marcescens* et *C. freundii* et <1/5 chez *E. cloacae* et *E. aerogenes*.

Les espèces *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp*, presque exclusivement hospitalières et naturellement résistantes aux pénicillines A, céphalosporines de 1^{ère} et 2^e générations et quinolones classiques, ont souvent des résistances acquises aux autres antibiotiques (tableaux 22 et 44 à 47) :

– aux pénicillines à large spectre : *P. aeruginosa* est un peu plus souvent sensible à la pipéracilline qu'à la ticarcilline (74 vs 58 %), alors que c'est l'inverse pour *Acinetobacter spp* (50 vs 68 % en 2002) ;

– aux associations pénicillines + inhibiteurs de β -lactamases : pipéracilline-tazobactam est équivalent à ticarcilline-clavulate pour *Acinetobacter* (70-75 % de souches sensibles en 2002) mais un peu meilleure sur *P. aeruginosa* (78 vs 61 %) ;

– à l'imipénème : 99 % de souches sensibles pour *Acinetobacter* mais 83 % seulement pour *P. aeruginosa* ;

– aux aminosides : 70-80 % de souches sensibles à la

tobramycine ou à l'amikacine mais 50-62 % à la gentamicine pour les 2 espèces.

La quasi-totalité des souches de ces 2 espèces restent sensibles à la colistine qui constitue parfois l'antibiotique de dernier recours.

L'espèce *Haemophilus influenzae* (tableau 58), presque exclusivement communautaire, est presque constamment (95 %) sensible au chloramphénicol, aux tétracyclines et à la rifampicine, mais est moins souvent sensible à l'association sulfaméthoxazole + triméthoprimine (85 %), et surtout à l'amoxicilline (44 % de souches résistantes, dont les 3/4 par production de β -lactamase).

La résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM) sera revue en détail plus loin (informations de type 4). Globalement, en milieu hospitalier (tableaux 48-52), seulement 8 % des souches sont sensibles à la pénicilline G et 35 % des souches sont des SARM. Deux tiers des souches sont sensibles à la kanamycine (et donc à l'amikacine) et à la tobramycine, alors que 91 % le sont à la gentamicine. Deux tiers des souches sont sensibles à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, mais plus de 90 % le sont à la pristinamycine, à l'acide fusidique, au sulfaméthoxazole + triméthoprimine et à la rifampicine. Les souches non sensibles aux glycopeptides sont très rares (< 0,5 %).

Les SARM sont beaucoup moins souvent sensibles que les SASM aux aminosides (8 vs 94 % à kanamycine-amikacine, 9 vs 96 % à la tobramycine, 77 vs 99 % à la gentamicine), à l'érythromycine (36 vs 80 %) et aux fluoroquinolones (8 vs 92 %). Les différences sont moindres (environ 80 vs 95 %) pour acide fusidique, rifampicine et fosfomycine.

Streptococcus pneumoniae (tableaux 54 à 57) est plus souvent sensible au céfotaxime (> 80 %) et à l'amoxicilline (72 %) qu'à la pénicilline G (55 %) et est plus souvent sensible au chloramphénicol (90 %) et sulfamides (85 %) qu'à l'érythromycine (55 %).

Chez *Streptococcus pyogenes* (streptocoque A), la résistance importante est celle aux macrolides (22). Actuellement, 80 % au plus des souches sont en effet sensibles à l'érythromycine. En revanche, toutes les souches sont sensibles aux pénicillines A (tableau 53).

Enterococcus faecalis, espèce beaucoup plus fréquente que *E. faecium*, est aussi beaucoup plus souvent sensible aux pénicillines A (> 99 % vs < 52 %). Il en est de même pour les furanes (78 % vs 18 %). En revanche, la sensibilité est du même ordre vis-à-vis de la gentamicine (résis-

tance dite de bas niveau permettant la synergie avec les β -lactamines et les glycopeptides, 70-80 %), des tétracyclines (20-30 %) et de l'érythromycine (10-15 %). La résistance aux glycopeptides est rare en France (< 1 %) dans les deux espèces (*tableaux 24, 59, 60*) (24).

L'intérêt de stratifier les statistiques globales de résistance en fonction des paramètres disponibles au laboratoire (type de patients, type de prélèvements, etc.) est mis en exergue dans le guide méthodologique de l'ONERBA (7).

Les *tableaux 12 à 14* et *18 à 20* donnent des exemples pour les entérobactéries isolées de patients ambulatoires et de patients de cliniques privées ou maisons de retraites, isolés dans les laboratoires de ville. *E. coli* est plus souvent sensible à l'amoxicilline (58 vs 50 %), à l'acide nalidixique (92 vs 84 %), à l'ofloxacine (95 vs 89 %), à l'association sulfaméthoxazole + triméthoprime (80 vs 73 %) chez les premiers que chez les seconds, que l'on considère les souches isolées d'urines ou de prélèvements non urinaires. Il en est de même pour *P. mirabilis*.

Les *tableaux 28* et *29* (*E. coli*), *45* et *46* (*P. aeruginosa*), *51* et *52* (*S. aureus*) donnent des exemples pour les souches prélevées des hémocultures et des urines. Il n'y a pas de différence pour *E. coli*, probablement parce que les urines sont le point de départ d'une grande partie des bactériémies à ce germe. En revanche, les souches de *P. aeruginosa* et *S. aureus* isolées des hémocultures en milieu hospitalier sont un peu plus sensibles que celles isolées des urines.

Enfin, il y a parfois avantage à prendre en compte le comportement des bactéries vis-à-vis d'un ensemble d'antibiotiques (phénotype), par exemple dans le cas des entérobactéries vis-à-vis des β -lactamines, ce qui permet une vue plus globale de la résistance. Les *tableaux 15* et *21* en donnent des exemples : pour les patients ambulatoires comparés aux patients de cliniques privées ou maisons de retraites. Les souches d'entérobactéries sont significativement plus souvent de phénotype sauvage chez les premiers que chez les seconds et, inversement, sont plus souvent de phénotype pénicillinase acquise ou BLSE, chez les seconds que chez les premiers.

L'intérêt de suivre régulièrement dans le temps les statistiques globales de résistance est illustré par les *tableaux 26* et *27* (*E. coli*), *47* (*Acinetobacter*) et *53* (*S. pyogenes*) :

- les pourcentages de sensibilité sont globalement identiques de 1999 à 2002 chez *E. coli* pour les β -lactamines, les aminosides, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, mais ont une tendance à l'augmentation pour les cyclines (59 à 64 %) et inversement à la diminution pour la ciprofloxacine (96 à 93 %) ;

- les pourcentages de sensibilité sont globalement identiques de 2000 à 2002 chez *Acinetobacter*, sauf pour la ciprofloxacine : 76 % de souches sensibles en 2000, 54 % en 2001, 48 % en 2002 (*tableau 3*) ;

- la sensibilité de *S. pyogenes* est demeurée stable pour la pénicilline A (100 % de sensibles) mais a chuté pour l'érythromycine de 90 à environ 70 % entre 1996 et 2002 (*tableau 5*), ce qui exclut d'utiliser maintenant les macrolides en 1^{ère} intention dans le traitement des angines à streptocoques (22).

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

Des exemples de statistiques établies par plusieurs réseaux pour des infections documentées dans des contextes épidémiologiques précis (nosocomial/communautaire, antécédents d'antibiothérapie, type d'affection, etc.) sont exposés dans les *tableaux 61 à 129*.

Infections communautaires : lien entre antécédents d'antibiothérapie et sensibilité aux antibiotiques

a. Infections urinaires communautaires à *E. coli* (*tableaux 61 à 66*).

Il y a une relation statistique très nette entre la sensibilité aux antibiotiques utilisables par voie orale pour le traitement des cystites et les antécédents d'antibiothérapie, en particulier quand on prend en compte le type d'antibiotique reçu (*tableaux 64 à 66*) :

- relation entre prise de β -lactamines et sensibilité à amoxicilline \pm clavulanate, la différence de sensibilité étant de plus de 20 % entre antécédents (41 %) et pas d'antécédent (64 %) ;

- relation entre prise de quinolone et sensibilité à la ciprofloxacine, la différence de sensibilité étant de plus de 20 % entre antécédents (78 %) et pas d'antécédent (97 %).

Il y a aussi une relation statistique nette entre la sensibilité aux mêmes antibiotiques et les antécédents d'hospitalisation, les sensibilités étant moins élevées en cas d'antécédents (*tableau 64*).

b. Infections communautaires à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (*tableau 67*).

Il y a une relation statistique nette entre antécédents d'antibiothérapie ou d'infection récidivante et la sensibili-

té aux β -lactamines. Les différences de sensibilité vont de 10 à 30 %.

Le lien entre antécédents d'antibiothérapie et sensibilité, démontré à de multiples reprises dans la littérature (11), est tel que ces antécédents devraient faire partie de tout interrogatoire avant la prise de décision thérapeutique, sous peine d'exposer le patient au risque d'échec thérapeutique.

Bactériémies à l'hôpital : lien entre caractère nosocomial/communautaire et la sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité des entérobactéries des bactériémies communautaires aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections graves (C3G, aminosides fluoroquinolones) est presque constante (95-100 %). En revanche, la sensibilité des entérobactéries des bactériémies nosocomiales est seulement de l'ordre de 90 % (87-95 %) ce qui expose pour ces dernières à un risque d'échec en cas de monothérapie de première intention par ces antibiotiques (tableau 105). Ceci est d'abord lié à de petites différences de sensibilité au sein d'une même espèce pour les souches communautaires versus nosocomiales, par exemple chez *E. coli* (tableaux 76, 88, 100, 103, 106) que les souches soient d'origine urinaire ou non (tableaux 91 et 92), sensibles ou non à l'amoxicilline (tableaux 89 et 90) et chez *Klebsiella* (tableau 109). Ceci est aussi lié à la beaucoup plus grande proportion des espèces hospitalières à forte fréquence de résistance (*Enterobacter*, *Serratia*, etc.) dans les bactériémies nosocomiales que dans les bactériémies communautaires (tableaux 87, 102, 104, 117).

Pour les bactériémies à *S. aureus*, s'il est bien connu que l'acquisition nosocomiale expose à un risque beaucoup plus élevé de résistance aux β -lactamines (SARM) que l'acquisition communautaire (tableaux 99, 112, 119), les souches de SARM nosocomiales ne semblent pas plus résistantes que les souches de SARM communautaires aux aminosides, macrolides, rifampicine, fluoroquinolones et a fusidique (tableaux 97, 113). En revanche, les souches de SARM sont beaucoup plus souvent sensibles à ces antibiotiques (86-99 %) que les souches de SARM (10-86 %), comme le montrent les tableaux 84, 97-99, 103, 113, 114.

Bactériémies à *E. coli* : évolution de la sensibilité aux antibiotiques au tournant du XXI^e siècle

Les données du tableau 74 montrent qu'entre 1996 et 2002 la sensibilité des souches de *E. coli* isolées des hémocultures est restée stable vis-à-vis du céfotaxime (97-100 %) mais a un peu diminué vis-à-vis de l'amoxicilline (60 à 52 %), amoxicilline-clavulanate (67 à 63 %) et ciprofloxacine (98 à 94 %). La stratification des souches selon la sensibilité à l'amoxicilline (AMX) prise comme marqueur montre que les souches résistantes à AMX sont un peu moins souvent sensibles aux aminosides et surtout à la ciprofloxacine que les souches sensibles à AMX (tableaux 75, 89-90, 100), montrant ainsi une tendance à l'accumulation des résistances dans les mêmes souches.

Bactériémies : sensibilité en France et en Europe

L'ONERBA participe, en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire, au réseau européen de Surveillance de la Résistance aux antibiotiques (EARSS) créé en 1999 et qui regroupe 28 pays participants. L'ONERBA participe par 2 réseaux, les réseaux Ile-de-France (8 hôpitaux généraux) et AZAY-résistance (15 CHU) à la surveillance des espèces *E. coli*, *S. aureus* et *Enterococcus* (*S. pneumoniae* est pris en charge par le CNR des pneumocoques en collaboration étroite avec les observatoires régionaux du pneumocoque). Les résultats pour 2001 et 2002, exposés dans les tableaux 99 à 101, montrent :

– Pour *E. coli* (tableau 100), un taux de sensibilité de 43 % à l'amoxicilline, 98 % au céfotaxime et 95 % à la gentamicine. Ces taux sont proches en France et dans les autres pays participant au système de surveillance d'EARSS (23, et www.earss.rivm.nl). En revanche, le taux de sensibilité à la ciprofloxacine est plus élevé en France (91 %) que dans 17 des 27 autres pays européens du réseau EARSS, notamment l'Allemagne (85 %), l'Espagne (81 %), l'Italie (79 %) et le Portugal (77 %). Les taux de sensibilité sont à peine plus bas, de 1 à 2 % seulement, dans les CHU que dans les CHG. Ils sont un peu plus bas en hématologie-oncologie et réanimation que dans les autres services hospitaliers. Enfin, les taux de sensibilité sont plus bas pour les souches des bactéries nosocomiales tardives (> 28 jours après l'hospitalisation) que par celles des bactériémies communautaires.

– Pour *S. aureus* (tableau 99) : le taux des souches résistantes à la méticilline (SARM) est de 33 % en France, c'est-à-dire comparable à celui d'autres pays du sud de l'Europe (Grèce 44 %, Italie 38 %, Portugal 38 %,

Espagne 23 %), et en Grande-Bretagne (44 %), Irlande (42 %) et Israël (38 %), mais beaucoup plus élevé que dans plusieurs pays du nord (Hollande, Danemark, Finlande, Suède) où il est inférieur à 5 %. Un contraste similaire avait été trouvé il y a dix ans lors d'une enquête européenne sur les SARM (15). Le taux de SARM (a) est identique dans les CHU et les CHG, (b) est plus élevé en réanimation, médecine et chirurgie qu'en pédiatrie et hématologie-oncologie et (c) est d'autant plus élevé que le bactériémie est tardive (> 7 jours et surtout > 14 jours après l'hospitalisation).

– Pour *Enterococcus* (tableau 101) : le taux de sensibilité à la gentamicine (résistance naturelle de bas niveau permettant une synergie avec les β -lactamines et les glycopeptides) est un peu moins élevé chez *E. faecalis* (85 %) que chez *E. faecium* (90 %) alors que c'est l'inverse pour le taux de sensibilité aux pénicillines A (respectivement 94 et 66 %). La sensibilité à l'érythromicine est rare (9 à 24 %) dans les deux espèces. Enfin, heureusement, la résistance aux glycopeptides (VRE) est très rare en France dans les bactériémies (1 %).

M. tuberculosis

Pour *M. tuberculosis*, espèce pour laquelle il n'y a ni saprophytisme ni commensalisme et qui est synonyme de maladie tuberculeuse, il est recommandé par l'OMS de stratifier les statistiques de résistance selon les antécédents de traitement antituberculeux.

On voit dans le tableau 121 que le % de souches sensibles à isoniazide, rifampicine et éthambutol, 3 des 4 antibiotiques du traitement standard, est de 96 % en absence d'antécédent (résistance dite 1^{ère}) mais de 89 % en cas d'antécédent (résistance dite 2^{ème} ou acquise). La résistance est plus fréquente à l'isoniazide (3,8 % de résistance 1^{ère} et 9,8 % de résistance 2^{ème}) qu'à la rifampicine. La seule région où les souches résistantes sont fréquentes est l'Ile-de-France (tableau 122).

E. coli chez les bovins

Il y a une relation statistique très nette entre le contexte épidémioclinique et la sensibilité aux antibiotiques. Les taux de sensibilité, en particulier à amoxicilline-clavulanate, gentamicine, cotrimoxazole et fluoroquinolones sont beaucoup plus élevés pour les mammites de la vache adulte que pour les diarrhées des veaux (tableaux 126 à 128). Les vaches adultes sont soumises à des antibiothé-

rapies (pression de sélection) plus faibles et vivent dans une promiscuité (risque de transmission croisée) plus faible que les veaux.

S. aureus chez les bovins

Il faut remarquer que les souches de *S. aureus* isolés des mammites des bovins sont exceptionnellement résistantes à la méticilline (SARM) et aux aminosides, et que 90 % sont sensibles aux macrolides et 50 % à la pénicilline G. Clairement, les souches des bovins sont plus souvent sensibles que les souches humaines.

Remarques

En l'absence de ce type d'information spécifique, les prescripteurs, qui ne peuvent se baser que sur des statistiques de résistance globales et non stratifiées par situations épidémiologiques (case-mix), sont tentés de prescrire les antibiotiques dont la probabilité d'être actifs est globalement très élevée même aux patients qui ne présentent pas a priori de facteur de risque de résistance. Ceci tend à induire la prescription des antibiotiques les plus récents avec tous les risques de pression de sélection que cela entraîne. Or, parmi les patients pris en charge par des praticiens de ville et aux urgences en milieu hospitalier, la proportion de ceux qui présentent des facteurs de risque de résistance (antécédents d'hospitalisation, d'antibiothérapie, rechutes, etc.) est limitée, et en tout cas facile à identifier. Une approche rationnelle tenant compte des données statistiques stratifiées de manière adéquate devrait permettre de limiter la prescription d'antibiotiques récents et, inversement, d'identifier les patients à risque qui doivent bénéficier d'antibiothérapies particulières.

En somme, les statistiques globales de résistance (informations de type 2), alimentées en grande partie par des cas difficiles, des récurrences, des échecs thérapeutiques, des infections nosocomiales et iatrogènes, donnent une image tronquée qui exagère la fréquence de la résistance dans les infections communautaires et exposent in fine à une surconsommation de certains antibiotiques. C'est pourquoi il faut faire très attention aux caractéristiques des études sur les taux de résistance qui sont utilisés pour émettre les recommandations concernant l'antibiothérapie probabiliste. Il faut pouvoir identifier, tant que faire se peut, les cas d'infection de première venue dans les situations épidémiologiques simples.

2.4 Surveillance des bactéries multirésistantes: prévalence, incidence, caractéristiques (informations de type 4)

SARM et entérobactéries BLSE à l'hôpital

Le taux global de SARM chez *S. aureus*, déjà vu plus haut, est assez homogène dans les hôpitaux français, comme le montrent les données des [tableaux 130, 131, 134, 137 et 142](#). Il était, en 2002, de 30 à 40 % selon les réseaux des C-CLIN, c'est-à-dire très proche du taux observé pour les souches tout-venant et celles des hémocultures ([tableaux 48, 51, 83, 96, 99](#)). Globalement, le taux n'a pas sensiblement évolué durant les dernières années, sauf à l'AP-HP et, à un moindre degré, au C-CLIN Sud-Ouest.

Une analyse plus détaillée montre que dans les hôpitaux de l'AP-HP qui ont mis en place, en 1993, un programme coordonné de prévention de la transmission croisée et de surveillance des SARM et EBLSE (16), repris au niveau national en 1999 (2), la diminution du taux de SARM a été nette ([tableau 137](#)) en court séjour (39 à 29 %), et surtout en réanimation (55 à 29 %). Ce résultat très encourageant incite à généraliser le programme de prévention national (2) et à le compléter par un programme de réduction de la pression de sélection par les antibiotiques, en particulier à l'hôpital.

Les pourcentages de SARM chez *S. aureus* sont très élevés (50 à 60 %) dans deux circonstances particulières : dans les services de SSR-SLD ([tableaux 132, 134, 137](#)), d'une part, et parmi les souches isolées des urines ([tableaux 132, 137, 142](#)), d'autre part. Ceci est lié au fait que dans ces deux circonstances la quasi-totalité des souches de *S. aureus* sont d'origine nosocomiale : en raison de la durée d'hospitalisation très longue en SSR-SLD, et du fait que les infections urinaires à *S. aureus* sont presque toujours nosocomiales, en général liées au sondage. Or, le pourcentage de SARM parmi les souches de *S. aureus* strictement nosocomiales est très élevé, comme le montrent les résultats des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales menées en 1996 (57 %) et 2001 (64 %) (17).

La sensibilité des SARM aux antibiotiques autres que les β -lactamines s'est beaucoup modifiée depuis l'apparition et la diffusion des souches sensibles à la gentamicine (18-19). Les données des [tableaux 138 et 142](#) montrent bien ce phénomène qui, certes, permet d'élargir les possibilités thérapeutiques, mais montre le dynamisme de la transmission épidémique dans notre pays puisque le remplacement des souches genta-R par des souches genta-S, qui appartiennent à des clones très différents, s'est produit en

quelques années dans toute la France (17). On voit aussi dans le [tableau 138](#) l'augmentation de la sensibilité à l'érythromycine et à la rifampicine. On voit enfin ([tableaux 133, 138, 143](#)) que, en dépit des changements de clones, les SARM restent exceptionnellement sensibles aux fluoroquinolones et à la tobramycine (et donc aussi à l'amikacine).

Les entérobactéries productrices de BLSE, essentiellement de l'espèce *K. pneumoniae* au début du phénomène BLSE en 1984-85 (14), sont maintenant au terme d'une évolution progressive ([tableaux 136, 141, 144](#)) au moins aussi souvent (a) de l'espèce *E. coli*, ce qui fait craindre un risque de diffusion dans la communauté et (b) de l'espèce *E. aerogenes*, saprophyte qui diffuse bien en milieu hospitalier.

On note que dans les hôpitaux de l'AP-HP le taux de souches BLSE chez *K. pneumoniae* a beaucoup diminué dès la mise en place du programme de prévention en 1993 : 23 % en 1993, 11 % en 1996, 4 % en 2000 (respectivement 39 %, 11 % et 4 % en réanimation).

On note enfin que les souches BLSE de *K. pneumoniae* sont rarement sensibles à l'association amoxicilline-clavulanate, à la tobramycine et à l'amikacine, à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine, et aux quinolones classiques. La céfoxitine et la ciprofloxacine sont actives in vitro sur la moitié des souches.

Evaluation des SARM "en ville"

Les [tableaux 145 et 146](#) exposent les résultats d'une enquête menée simultanément par plusieurs réseaux de l'ONERBA en 1998-99 afin de déterminer la place de la ville dans l'épidémiologie des SARM. Le [tableau 145](#) montre que les cas de SARM diagnostiqués dans les 2 premiers jours après leur entrée dans un hôpital sont fréquents et représentent 15 % des SARM. En revanche, après analyse détaillée, les cas potentiellement acquis dans la communauté, c'est-à-dire isolés dans les 2 premiers jours d'hospitalisation chez des malades sans antécédent récent d'hospitalisation, sont rares (<1 % des cas). Il pourrait ainsi y avoir 200 à 400 de ces cas par an en France, ce qui contraste avec le total des cas annuels de SARM isolés des prélèvements à visée diagnostique, qui sont de plus de 50 000 par an dans notre pays (18). Le [tableau 146](#) montre que la prévalence du portage nasal de SARM chez des personnes de ville et entrant en clinique pour un acte programmé (accouchement, chirurgie orthopédique) est très faible (0,3 %), est en général en relation avec des antécédents médicaux. Une troisième série de données recueillies grâce à la même enquête et

qui ne font pas l'objet de tableau montre que sur 414 patients de ville pour lesquels une souche de *S. aureus* a été isolée de prélèvements à visée diagnostique pendant une période de 6 mois dans 9 laboratoires de villes, la souche était un SARM chez 29 patients (soit une proportion de 7 %). Parmi ces 29 patients, un seul n'avait pas d'antécédent d'hospitalisation récent ni de contact avec des établissements de soins.

En clair, même s'il y a en France, comme à l'étranger, des cas communautaires de portage ou d'infection à SARM bien documentés, ces cas restent rares. C'est dans nos hôpitaux que doivent être concentrés les efforts pour maîtriser l'épidémie de SARM. L'apparition de souches de SARM très différentes des souches hospitalières par leur production de la toxine de Panton-Valentine, leur phénotype de résistance (plus sensible que les SARM hospitaliers) et leur génotype, et responsables d'infections communautaires surtout cutanées, pourrait modifier cet état de fait dans les années à venir (20).

Autres multirésistances dans la communauté

La multirésistance concerne aussi des bactéries communautaires. C'est le cas de *Salmonella* Typhimurium chez qui les souches multirésistantes, dites DT 104, sont fréquentes en France (tableau 25), et de *Mycobacterium tuberculosis* chez qui la multirésistance, définie par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (les deux antituberculeux majeurs), est heureusement rare < 1 % en France depuis 10 ans (tableau 147).

Références bibliographiques

1. *Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.* ANDEM, août 1996.
2. *Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.* Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action sociale, 1999.
3. *Plan national d'action pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques, France.* Réseau national de santé publique, Saint-Maurice, janvier 1999.
4. *Statens Serum Institut, Danish Veterinary & Food Administration, Danish Medicine Agency, Danish Veterinary Laboratory. Consumption of antimicrobial*

agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and human in Denmark. DANMAP 2002.

5. *The microbial threat : report from the invitational EU conference held in Copenhagen (9-10 september 1998).* Ed. Vibeke Thamdrup Rosdahl and Knud Borge Pedersen.
6. *Monnet DL. Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe.* *Int J Antimicrob Agents* 2000 ; 15 : 91-101.
7. *Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques.* Conseil Scientifique de l'ONERBA. Ed. La Lettre de l'Infectiologue/Edimark, 2000
8. *La résistance aux antibiotiques en France. Bilan 1997 de l'ONERBA.* *Bulletin Epidémiologique Annuel* 1998. Institut de Veille Sanitaire : 179-82.
9. *La résistance aux antibiotiques en France. Bilan 2000 de l'ONERBA.* *Bulletin Epidémiologique Annuel* 2001. Institut de Veille Sanitaire. Site : www.invs.sante.fr.
10. *En direct de l'ONERBA. Un aperçu de la résistance bactérienne hors de l'hôpital.* *La Lettre de l'Infectiologue* 2000 ; 15 : 158-64.
11. *ONERBA. Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de sensibilité aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli et Proteus mirabilis isolées au cours des infections urinaires chez les patients ambulatoires.* *Méd Mal Inf* 2000 : 714-20.
12. *ONERBA. Résistance aux antibiotiques en ville et à l'hôpital : la surveillance en réseau au service de la prescription.* *Med Mal Inf* 2002 : 144-55.
13. *Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Strachounski L, Baquero F on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance.* *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 349-83.
14. *Marty L, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes : justification, rôle du laboratoire, indicateurs, données françaises récentes.* *Path Biol* 1998 ; 46 : 217-26.
15. *Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994 ; 13 : 50-5.

16. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des germes hospitaliers multirésistants. Service Etude, Hygiène et Prévention de l'AP-HP. Ed. mai 1993.
17. Jarlier V. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin). *B.E.H.* n° 32-33/2004 : 148-51.
18. Aubry-Damon H, Legrand P, Brun-Buisson C, Astier A, Soussy CJ, Leclercq R. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 647-53.
19. Lemaître N, Sougakoff W, Masmoudi A, Fievet MH, Bismuth R, Jarlier V. Characterization of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in nosocomial spread. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 81-5.
20. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N. Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in school children. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 121-4.
21. Robert J, Cambau E, Grenet K, Trystram D, Péan Y, Fievet MH, Jarlier V. Trends in quinolone susceptibility of enterobacteriaceae among inpatients of a large university hospital : 1992-1998. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7 : 553-61.
22. Bouvet A, Aubry-Damon H, Péan Y. Emergence de la résistance aux macrolides de *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. *B.E.H.* n°32-33/2004 : 154-55.
23. Trystram D, Varon E, Péan Y, Grundmann H, Gutmann L, Jarlier V, Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. *B.E.H.* n° 32-33/2004 : 142-144.