



LE POINT SUR ...

LE POINT SUR LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ACTUELLE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE SENSIBILITÉ DIMINUÉE AUX GLYCOPEPTIDES (VANCOMYCINE ET TEICOPLANINE) EN FRANCE

Synthèse du groupe de travail réuni à l'instigation de l'Institut de Veille Sanitaire, comprenant par ordre alphabétique : P-Y Allouch (hosp. A. Mignot), P. Astagneau (CCLIN Paris-Nord), H. Aubry-Damon (InVS), R. Bismuth (CHU Pitié Salpêtrière), Ch. Brun-Buisson (CHU H. Mondor), A. Buu-Hoï (CHU Broussais), J. Carlet (CTIN), O. Chesneau (CNR des staphylocoques), J. Chaperon (CCLIN Ouest), P. Courvalin (CNR pour les mécanismes de résistance aux antibiotiques), J-C Desenclos (InVS), J. Drucker (InVS), H. Drugeon (CHU Laennec), N. El Solh (CNR des staphylocoques), J. Etienne (CNR des toxémies staphylococciques), J. Fabry (CCLIN Sud Est), L. Gutmann (CHU Broussais), V. Jarlier (CHU Pitié Salpêtrière), C. Joly (CCLIN Paris-Nord), G. Kac (CHU Broussais), R. Leclercq (CHU Côte de Nacre), P. Legrand (CHU H. Mondor), J.L. Mainardi (CHU Broussais), O. Meunier (CCLIN Est), P. Parneix (CCLIN Sud Ouest), V. Pierre (DGS), I. Podglajen (CHU Broussais), MC Ploy (CHU Dupuytren), A. Rauss (AFSSAPS), ME Reverdy (CHU E. Herriot), A. Savey (CCLIN Sud Est), C.J. Soussy (CHU H. Mondor), M. Struelens (ULB hôpital Erasme, Belgique), B. Tran (DGS).

INTRODUCTION

Pendant plus de 30 ans, la vancomycine a été considérée comme l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). Or, des souches de SARM de sensibilité diminuée ou, intermédiaires aux glycopeptides (vancomycine ou teicoplanine) ont été isolées récemment au Japon, aux USA, en Turquie et en Europe (Angleterre, Espagne, Allemagne, France et Grèce) [1-8]. Certaines de ces souches ont été isolées lors d'infections échappant au traitement par ces antibiotiques, d'autres à la suite de transmission croisée.

En France, de telles souches ont été détectées pour la première fois dans un hôpital parisien en 1992 ; il s'agissait d'infection (7 cas) et de colonisation (6 cas) à SARM de sensibilité intermédiaire à la teicoplanine (Concentration Minimale Inhibitrice, CMI = 8 à 16 µg/ml) et sensibles à la vancomycine malgré une CMI augmentée (CMI = 2 µg/ml au lieu de 0,5-1 µg/ml pour les souches « normales ») [9]. En 1995, le premier échec thérapeutique rapporté en France avec la vancomycine a concerné une patiente immunodéprimée, hospitalisée dans un hôpital du Centre de la France et souffrant d'une septicémie à SARM. Initialement sensible à cet antibiotique (CMI = 2 µg/ml), la souche est devenue, sous traitement (vancomycine à 35 mg/kg par voie parentérale), de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (CMI = 8 µg/ml) et résistante à la teicoplanine (CMI = 16 µg/ml) [10]. Une étude rétrospective menée par le CNR des staphylocoques sur un échantillon représentatif des SARM épidémiques et endémiques circulant en France depuis 1987, a permis d'établir qu'il préexistait des clones renfermant des sous-populations capables de croître sur des milieux additionnés de 4 µg/ml de vancomycine [11]. Entre octobre 1998 et mars 1999, la diffusion d'un de ces clones a été détectée dans un CHU parisien et 4 hôpitaux généraux de la région parisienne [7, 12, 13]. L'ensemble de ces observations a suscité l'organisation d'une réunion qui s'est tenue à l'instigation de l'InVS le 8 décembre 1999 au sein du Département des Maladies Infectieuses. Les médecins coordinateurs des cinq CCLIN, des microbiologistes, cliniciens et hygiénistes, disposant de données ou concernés par la lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques y ont échangé leurs points de vue. Les objectifs de cette réunion étaient : (i) d'analyser ce phénomène apparemment émergent en France (ii) de discuter ses implications en termes de prévention et de surveillance épidémiologique. Ce manuscrit présente la synthèse et discute les données présentées lors de cette réunion.

DÉFINITIONS

Les concentrations critiques de vancomycine et de teicoplanine proposées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) pour séparer les souches sensibles et résistantes sont les suivantes :

- Souches sensibles : CMI de vancomycine et de teicoplanine ≤ 4 µg/ml
- Souches résistantes : CMI > 16 µg/ml
- Souches intermédiaires : 4 < CMI ≤ 16 µg/ml

Les souches de *S. aureus* résistantes au traitement par la vancomycine se répartissent en deux catégories : celles qui sont inhibées in vitro par 8 µg/ml de vancomycine et celles qui apparaissent sensibles in vitro (CMI de vancomycine ≤ 4 µg/ml) mais dont les cultures comportent des populations bactériennes plus résistantes (CMI de vancomycine = 8 µg/ml). Les mécanismes de résistance impliqués ne sont pas encore totalement élucidés. Il est donc compréhensible que les dénominations de ces souches soient variées à ce jour : glycopeptide intermédiaire *S. aureus* (GISA), vancomycin intermédiaire *S. aureus* (VISA), comportement hétérogène vis-à-vis de la vancomycine (HétéroVISA) (cf. Tab. 1).

Un cas est défini comme un patient colonisé ou infecté par une souche de SARM de sensibilité diminuée ou, intermédiaire aux glycopeptides.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Epidémie de *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine et à la teicoplanine dans un hôpital parisien

Cette épidémie a débuté en octobre 1998. Fin novembre 1999, un total de 79 cas (23 infectés et 56 colonisés) a été répertorié. Les patients étaient répartis dans 9 des 12 services de l'hôpital. Les trois quarts des cas rapportés étaient acquis dans l'hôpital, les autres importés d'un autre hôpital parisien ou de la région parisienne, où les patients n'étaient pas connus comme porteurs. Le ratio des souches acquises/importées a décroché de façon significative de 5,8 à 2,8, respectivement d'octobre 1998 à mai 1999 et de juin 1999 à novembre 1999, témoignant de l'effort de maîtrise de la diffusion de ces souches. Actuellement, il n'y a plus qu'un cas acquis par mois dans l'hôpital [G. Kac, communication personnelle, décembre 1999]. Ces souches présentaient une résistance hétérogène à la vancomycine et à la teicoplanine (HétéroVISA) semblable à ce qui a été décrit par Hiramatsu et al [1] (cf. Tab. 1). La détermination du lysotype et l'analyse par électrophorèse en champ pulsé ont montré que ces souches étaient indistinguables. Elles étaient reconnaissables par leur lysotype rare et un profil particulier de sensibilité aux antibiotiques : 1) résistance

Tableau 1. Données présentées lors de la réunion du 8 décembre 1999.

Abréviations	Définitions américaines [23]	Concentrations minimales inhibitrices déterminées	Données présentées	Techniques utilisées dans les laboratoires concernés	Techniques de confirmation utilisées
VISA ou GISA	souches de <i>S. aureus</i> ont une résistance intermédiaire à la vanco. et peuvent être résistantes ou intermédiaires à la teico.	4 < CMI vanco. ≤ 16 µg/ml et CMI teico. > 16 µg/ml	• 1 cas*** à Bruxelles en 1999 [Struelens M., c.p., 12/1999]		
VISA hétérogènes	souches de <i>S. aureus</i> dont la population majoritaire est sensible à la vanco. mais qui comportent des sous-populations pouvant croître dans un milieu BHI gélosé contenant au moins 4 µg/ml de vanco.*	CMI teico. = 8 µg/ml	<ul style="list-style-type: none"> • 79 cas soit 25 % des SARM, hôp. parisien du 01/10/1998 au 31/11/1999 [12] • 3 cas soit 0,8 % des souches de <i>S. aureus</i>, hôp. lyonnais de nov. 1998 à avril 1999 [14, Reverdy E., c.p., 01/2000] • 0 à 2,8 % des SARM selon les hôp. belges [Struelens M., c.p., 12/1999] 	<ul style="list-style-type: none"> • E-test (AB Biodisk, Suède) sur milieu BHI, fort inoculum** • idem • diverses 	<ul style="list-style-type: none"> • étude des populations et de la paroi en ME. • idem • dilution en milieu gélosé et étude des populations
<i>S. aureus</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides	des souches détectées sur un milieu gélosé de BHI contenant 6 µg/ml de teico. avec un fort inoculum**	CMI teico. = 4-8 µg/ml	<ul style="list-style-type: none"> • 13 cas, hôp. de la région parisienne de janv. à avril 1999 [Allouch P., c.p., 12/1999] • 27,4 % des SARM homogènes résistants à la genta et 0,3 % des SARM hétérogènes sensibles à la genta., 45 hôp. région parisienne en mai 1999 [Jarlier V., c.p., 12/1999] 	<ul style="list-style-type: none"> • criblage sur milieu MH contenant 4 µg/ml de teico. • microdilution en MH liquide (API, bioMérieux) 	<ul style="list-style-type: none"> • dilution en MH gélosé

* au moins 25 colonies après 24 h d'incubation du milieu ensemencé avec 100 µl d'une suspension contenant 10⁸ bactéries/ml ;

** soit inoculum de 2 Mac Farland ;

*** un cas est défini comme un patient colonisé ou infecté par une souche de SARM de sensibilité diminuée ou, intermédiaire aux glycopeptides.

Abréviations : Brain-Heart-Infusion agar (BHI), Mueller Hinton (MH), vancomycine (vanco.), teicoplanine (teico.), gentamycine (genta.)

homogène à la méticilline, 2) résistance à tous les antibiotiques excepté le triméthoprime, la pristinaamycine et le chloramphénicol, 3) résistance intermédiaire à l'acide fusidique et à la fosfomycine. Ces souches représentaient 25 % des SARM isolés dans cet hôpital d'octobre 1998 à mars 1999, c'est-à-dire au plus fort de l'épidémie [12].

Epidémie de *S. aureus* intermédiaire à la teicoplanine dans un hôpital de la région parisienne

Dans un hôpital général de la région parisienne au 1^{er} trimestre 1999, 13 cas (19 infections ou colonisations) ont déclenché le renforcement des mesures destinées à maîtriser la transmission croisée des SARM [13]. Près de la moitié des patients étaient hospitalisés dans le service de réanimation où le transfert de patients déjà colonisés ou infectés provenant d'autres services et hôpitaux a été un obstacle au contrôle de l'épidémie [P.Y. Allouch, communication personnelle, décembre 1999].

Enquête des hôpitaux de l'AP-HP

Les résultats de l'étude de la sensibilité aux glycopeptides de 442 SARM isolés de prélèvements à visée diagnostique en mai 1999 dans 41 hôpitaux de l'AP-HP, où se déroule l'enquête annuelle des Bactéries MultiRésistantes sont présentés et résumés dans le tableau 1 [V. Jarlier, communication personnelle, décembre 1999].

Enquête dans deux hôpitaux lyonnais

L'étude de la sensibilité aux glycopeptides de 81 souches sélectionnées par la méthode des stries parmi 640 souches de *S. aureus* isolées consécutivement de novembre 1998 à avril 1999 (sur milieu gélosé de MH contenant soit 4 µg/ml de teicoplanine soit 2 µg/ml de vancomycine avec un inoculum de 0,5 Mac Farland) a permis d'identifier cinq souches (0,8 %) intermédiaires à la vancomycine et à la teicoplanine (Tab. 1) avec une paroi bactérienne épaissie en microscopie électronique, caractéristique morphologique décrite pour les souches GISA japonaises [14, ME Reverdy, communication personnelle, janvier 2000].

Données issues du CNR des staphylocoques

La dissémination des souches intermédiaires aux glycopeptides en France est probablement ancienne, car une souche adressée par un hôpital de la

région parisienne au CNR des staphylocoques en 1998 pour validation de ses niveaux de résistance à la vancomycine (CMI = 8 µg/ml) et à la teicoplanine (CMI = 32 µg/ml) avait le même profil de macro-restriction *Sma*I qu'une souche isolée en 1993 dans un hôpital bordelais. Cette souche de SARM, résistante à la gentamicine, est l'un des cinq clones criblés comme HétéroVISA lors de l'étude rétrospective menée en 1998 [11].

La détermination des CMI de vancomycine à l'aide du E-test® (AB Biodisk, Suède) a permis de cribler toutes les souches avec toutefois la possibilité que certaines souches inhibées par 5 ou 6 µg/ml de vancomycine apparaissent sensibles après dénombrement des colonies sur un milieu BHI gélosé contenant 4 µg/ml de vancomycine [11]. Seule l'étude des populations, utilisée en routine au CNR des staphylocoques, s'est avérée satisfaisante pour discriminer les HétéroVISA des souches sensibles à la vancomycine.

DISCUSSION

Sur la base des données résumées ci dessus, la proportion de *S. aureus* intermédiaires à la teicoplanine ou à la vancomycine parmi les SARM varie en France de moins de 1 à 25 % selon les hôpitaux et les régions. La diffusion de ces souches représente un danger potentiel et sûrement sous-estimé. La difficulté réside dans le fait que la définition phénotypique de ces souches n'est pas univoque, que les mécanismes de résistance ne sont pas connus et qu'il n'existe pas de technique simple et standardisée disponible en routine pour les détecter [15]. Il n'y a pas pour le moment de consensus sur les modalités des techniques de détection. Le CA-SFM travaille à l'élaboration de recommandations concernant les techniques de criblage et de confirmation des GISA [C.J. Soussy, coordonnateur, communication personnelle, janvier 2000].

Les données cliniques et épidémiologiques, bien que très limitées, ne permettent pas d'établir que la virulence de *S. aureus* intermédiaire à la teicoplanine ou à la vancomycine est différente de celle des autres SARM [7]. En 1999, dans l'hôpital parisien touché par l'épidémie citée ci dessus, 9 patients sont décédés parmi ceux infectés par *S. aureus* intermédiaire, dont 4 en rapport direct avec l'infection, sans que l'imputabilité au caractère de résistance de ces souches ait pu être démontrée [7]. Cependant, les souches pour lesquelles les CMI des glycopeptides sont les plus élevées, par exemple, celles isolées de patients recevant des antibiotiques, semblent dériver de souches de sensibilité diminuée ou de comportement hétérogène [1, 9, 10, 12, 14, 16]. Il est possible que le réservoir de souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides déjà constitué dans les hôpitaux génère des infections particulièrement difficiles à traiter surtout chez les patients

immunodéprimés ou dans les infections profondes (en particulier osseuses et sur matériel étranger) du fait de la mauvaise diffusion des glycopeptides dans les tissus [17].

La diffusion hospitalière de *S. aureus* intermédiaire à la teicoplanine ou à la vancomycine que quelques hôpitaux de la région parisienne ont pu détecter, rend compte de la pression de la sélection exercée par l'utilisation des glycopeptides en milieu hospitalier [17, 18]. En France, les ventes de vancomycine sont restées inchangées de 1990 à 1999 pour sa forme orale, mais ont significativement augmenté pour sa forme injectable, d'après les données fournies par les Laboratoires Lilly France et extrapolées en fonction des parts de marché. Non seulement le nombre de grammes de vancomycine vendus (unités des différents dosages de tous les laboratoires ramenées en gramme de produit) a presque doublé en France depuis 1990 mais aussi les ventes d'unité (en équivalent 200 mg) de teicoplanine ont été multipliées par un facteur légèrement supérieur à 2 [A. Rauss, AFSSAPS, communication personnelle, mars 2000]. Il est certain que l'utilisation importante des glycopeptides mais aussi leur prescription inappropriée favorise l'émergence et la diffusion de ces souches.

La détection de ce phénomène dans plusieurs hôpitaux situés dans diverses régions constitue donc un signal qui doit être pris en compte et soulève deux questions importantes :

- 1) Quelle est l'ampleur exacte du problème et son évolutivité ?
- 2) Cette situation nécessite-t-elle, en l'état actuel des connaissances, des mesures supplémentaires de prévention et de contrôle par rapport aux actions déjà menées et décrites dans le programme de lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques publié en 1998 [19] ?

Toutes les souches cliniques VISA et HétéroVISA décrites à ce jour sont des souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline à l'exception d'une souche isolée dans la région lyonnaise, en cours d'étude. L'apparition de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides intervient donc dans un contexte d'épidémies intra-hospitalières de SARM non maîtrisées et où la consommation des glycopeptides est élevée, en partie en raison de ces épidémies, et en partie parce que les recommandations sur le bon usage des antibiotiques sont insuffisamment mises en œuvre. C'est pourquoi, il est essentiel que les recommandations contenues dans le programme national de lutte contre les BMR [19], dans le guide pour la maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques [20] et dans le guide des recommandations sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital [21] soient mises en œuvre. Le rôle du COM.MED, en particulier, de la commission des anti-infectieux est essentiel car il soutient la prescription et la dispensation nominative des antibiotiques dans les hôpitaux, indispensables pour la surveillance pharmaco-épidémiologique de la résistance aux glycopeptides mais aussi pour leur rationalisation. Ces propositions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques sont présentées dans le rapport de l'InVS fait par des experts en janvier 1999 à la demande du Secrétaire d'État à la Santé [22]. Par ailleurs, il serait utile de pouvoir identifier précocement les situations infectieuses pour lesquelles il y a un risque élevé de sélection de *S. aureus* intermédiaires à la vancomycine ou à la teicoplanine, d'autant plus que des souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides ou de comportement hétérogène préexistent le plus souvent au sein de la population de SARM [10, 11, 12].

Pour conclure, il semble au vu des données présentées que la modification de la sensibilité de *S. aureus* aux glycopeptides en France soit un phénomène évolutif depuis quelques années plutôt qu'un phénomène émergent. La question sur l'ampleur et l'évolutivité du problème doit être traitée rapidement pour guider et évaluer les activités de prévention contre les BMR [19]. Il est donc indispensable de mettre en place une étude des souches intermédiaires dans plusieurs hôpitaux répartis dans toute la France avec des techniques qui devront être standardisées. Les principaux objectifs de cette étude seront d'estimer la proportion au sein des SARM et l'incidence, des souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides et de *S. aureus* intermédiaire à la teicoplanine ou à la vancomycine, et de suivre l'évolution dans le temps de ces deux indicateurs. Cette étude pourra peut-être être intégrée dans le cadre de la surveillance séquentielle annuelle des BMR coordonnée par les 5 CCLIN en collaboration avec l'InVS et les CNR. Parallèlement, une étude multicentrique prospective du devenir clinique des patients infectés par *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine ou à la teicoplanine est aussi à planifier afin d'évaluer l'impact clinique de ces souches. Nos voisins européens, eux aussi concernés par ce problème pourraient être associés à ces études.

REMERCIEMENTS

Remerciements au Laboratoire Lilly France pour ses données de ventes de vancomycine en France.

RÉFÉRENCES

- [1] Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997 ; 350 : 1670-3.
- [2] CDC. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States 1997. *MMWR* 1997 ; 46 : 765-6.
- [3] Gulay Z, Atay T, Kucukguven M, Yulug N. *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously resistant to vancomycin at an university hospital in Turkey. 38th ICAAC, abstract n° C-136. San Diego, 1998.
- [4] Wootton M, Walsh, Howe R, et al. Methodological factors in the detection of heterogeneously vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. 38th ICAAC, abstract n° C-139. San Diego, 1998.
- [5] Linares J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibilities to glycopeptides in a Spanish hospital. 38th ICAAC, abstract C-143. San Diego, 1998.
- [6] Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L, et al. Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Düsseldorf area. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 43 : 846-8.
- [7] Kac G, Podglajen I, Buu-Hoi A, Gutmann L, Fagon J. Infections and colonizations due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with decreased-susceptibility to glycopeptides in a medical intensive care unit. 39th ICAAC, abstract n° 2083, San Francisco 1999.
- [8] Kantzanou M, Tassios PT, Tseleni-Kotsoyili A, Legakis NJ, Vatopoulos AC. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 43 : 729-31.
- [9] Mainardi JL, Schlaes DM, Goering RV, Schlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 1646-50.
- [10] Ploy M-C, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998 ; 351 : 1212.
- [11] Chesneau O, Morvan A, El Solh N. Retrospective screening for heterogeneous vancomycin resistance in diverse *Staphylococcus aureus* clones disseminated in French hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; sous presse.
- [12] Guérin F, Buu-Hoi A, Mainardi J-L et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian Hospital : an old clone with a new label. *J Clin Microbiol* 2000 ; sous presse.
- [13] Pina P, Decousser JW, Guerrini P, et al. Cas groupés de colonisations par des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline intermédiaires à la teicoplanine et résistantes à la mupirocine. 19^e RICAI, abstract n° 362/P2. Paris, 1999.
- [14] Reverdy ME, Bobin-Dubreux S, Burel E, et al. Incidence des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides. 19^e RICAI, abstract n° 226/C19. Paris, 1999.
- [15] Boyle-Vavra S, Berke SK, Lee JC, Daum RS. Reversion of the glycopeptide resistance phenotype in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 272-7.
- [16] Sieradzki D, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 517-23.
- [17] Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 493-501.
- [18] Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 556-7.
- [19] Programme national de maîtrise de la diffusion des Bactéries MultiRésistantes, CTIN décembre 1998.
- [20] Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, CTIN 4^e trimestre 1999.
- [21] Bon usage des antibiotiques à l'hôpital, ANDEM, août 1996.
- [22] Propositions au Secrétaire d'État à la Santé et à l'Action Sociale pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Réseau National de Santé Publique, janvier 1999.
- [23] Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1020-27.

Données provisoires non validées

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 2000	Typho./Paratypho.	SIDA	Inf. à méningo.	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Listériose	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 2000	Typho./Paratypho.	SIDA	Inf. à méningo.	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Listériose		
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	1 043 000	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	142 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	68 Rhin (Haut-)	720 700	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		12 Aveyron	277 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Total	1 763 700	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0		31 Garonne (Hte-)	1 067 400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AQUITAINE	24 Dordogne	402 400	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	NORD-PAS-DE-CALAIS	32 Gers	180 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	33 Gironde	1 315 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	46 Lot		167 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	40 Landes	341 000	0	1	0	0	0	1	0	0	0	65 Pyrénées (Htes-)		231 800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	47 Lot-et-Garonne	317 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	81 Tarn		355 800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	64 Pyrénées-Atlant.	620 800	0	0	0	0	0	1	1	0	0	82 Tarn-et-Gar.		213 200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Total	2 997 500	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0		Total	2 636 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AUVERGNE	03 Allier	357 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NORMANDIE (BASSE-)	59 Nord	2 597 400	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	
	15 Cantal	157 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	62 Pas-de-Calais		1 469 800	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0		
	43 Loire (Haute-)	218 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total		4 067 200	0	0	1	0	0	20	0	0	0	0	0		
	63 Puy-de-Dôme	622 400	0	1	0	0	0	0	0	0	0	14 Calvados		663 400	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		
BOURGOGNE	Total	1 355 100	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	NORMANDIE (HAUTE-)	50 Manche	499 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	21 Côte-d'Or	521 300	/	/	/	/	/	/	/	/	/	61 Orne		302 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	58 Nièvre	233 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Total		1 464 900	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		
	71 Saône-et-Loire	565 200	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0		27 Eure	557 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
BRETAGNE	89 Yonne	345 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	PAYS DE LA LOIRE	76 Seine-Maritime	1 262 500	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	Total	1 665 100	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0		Total	1 819 500	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	22 Côtes-d'Armor	565 100	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0		44 Loire-Atlant.	1 165 200	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	29 Finistère	886 300	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0		49 Maine-et-Loire	757 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
CENTRE	35 Ille-et-Vilaine	893 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PICARDIE	53 Mayenne	295 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	56 Morbihan	670 600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		72 Sarthe	545 900	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	Total	3 015 500	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0		85 Vendée	559 900	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	18 Cher	325 100	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0		Total	3 323 700	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	28 Eure-et-Loir	419 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		02 Aisne	552 700	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
CHAMPAGNE-ARDENNE	36 Indre	239 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	POITOU-CHARENTES	60 Oise	788 300	0	3	1	0	0	2	1	0	0	0	0	
	37 Indre-et-Loire	568 000	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		80 Somme	569 600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	41 Loire-et-Cher	325 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		Total	1 910 600	0	3	1	0	0	3	1	0	0	0	0	
	45 Loiret	636 900	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0		16 Charente	353 600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	Total	2 514 700	0	1	0	0	0	5	0	0	0	0		17 Charente-Mar.	579 200	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CORSE	08 Ardennes	299 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	79 Sèvres (Deux-)	358 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	10 Aube	301 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		86 Vienne	412 100	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	51 Marne	583 100	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		Total	1 703 800	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	
	52 Marne (Haute-)	204 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		04 Alpes-Hte-Prov.	144 800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FRANCHE-COMTÉ	Total	1 388 100	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	RHÔNE-ALPES	05 Alpes (Hautes-)	126 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	2 A Corse-du-Sud	121 900	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0		06 Alpes-Marit.	1 022 700	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	2 B Corse (Haute-)	145 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		13 B.-du-Rhône	1 861 100	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	Total	267 300	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0		83 Var	921 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
ÎLE-DE-FRANCE	25 Doubs	515 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	FRANCE OUTRE-MER	84 Vaucluse	510 700	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	39 Jura	261 900	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		Total	4 587 500	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	70 Saône (Haute-)	239 100	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0		01 Ain	529 400	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	90 Terr. de Belfort	142 100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		07 Ardèche	294 500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	1 158 400	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0		26 Drôme	450 700	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
LANGUEDOC-ROUSSILLON	75 Paris (Ville)	2 147 900	1	5	0	0	0	25	2	0	0	0	TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE	38 Isère	1 116 400	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	77 Seine-et-Marne	1 213 800	0	0	2	0	0	6	0	0	0	0		42 Loire	744 400	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2		
	78 Yvelines	1 376 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		69 Rhône	1 605 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	91 Essonne	1 149 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		73 Savoie	385 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	92 Hauts-de-Seine	1 442 900	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0		74 Savoie (Haute-)	649 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	93 Seine St-Denis	1 391 200	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		Total	5 775 900	0	0	1	0	0	3	0	0	1	2		
	94 Val-de-Marne	1 236 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		971 Guadeloupe	425 400	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	95 Val d'Oise	1 118 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		972 Martinique	383 900	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	11 076 200	1	15	2	0	0	33	2	0	0	0		0	973 Guyane	157 700	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIMOUSIN	11 Aude	319 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	TOTAL FRANCE MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER	974 Réunion	714 000	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	30 Gard	638 200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		Total	1 681 000	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	34 Hérault	911 500	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		2	27	5	0	0	99	6	0	4	3				
	48 Lozère	78 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		2	27	5	0	0	102	6	0	4	3				
	66 Pyrénées-Orient.	400 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/															
LORRAINE	Total	2 348 100	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	FRANCE MÉTROPOLITAINE	21 premières semaines de 2000	19	244	118	10	3	935	69	2	66	49			
	19 Corrèze	244 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		TOTAL : 59 951 800	21 premières semaines de 1999	7	118	40	3	2	545	29	0	27	28		
	23 Creuse	130 800	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0			21 premières semaines de 2000	20	252	122	12	3	984	74	2	66	49		
	87 Vienne (Haute)	364 400	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0			FRANCE MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER	TOTAL : 61 632 800											
LORRAINE	Total	739 500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	FRANCE MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER		54 Meurthe-et-Mos.	730 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	55 Meuse	200 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		21 premières semaines de 2000	20	252	122	12	3	984	74	2	66	49			
	57 Moselle	1 047 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		57 Moselle	1 047 600	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	88 Vosges	395 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0		88 Vosges	395 500	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
LORRAINE	Total	2 373 400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	FRANCE MÉTROPOLITAINE + OUTRE-MER	Total	2 373 400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	