

## Numéro thématique RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

### Éditorial

### « Résistance à la résistance »

Pendant de très nombreuses années, les « trente glorieuses » de l'antibiothérapie, la résistance bactérienne aux antibiotiques a été en France l'objet d'une simple curiosité, dans l'euphorie du progrès pharmaceutique. Elle passionnait plus par ses mécanismes que par sa capacité à se répandre. Dans un pays où la préoccupation épidémiologique, par essence collective, a souvent été reléguée au deuxième plan de la médecine, il aura fallu une véritable révolution culturelle pour que l'on aborde la résistance aux antibiotiques dans sa globalité.

De l'identification des mécanismes à la transmission, de l'émergence du phénomène à son amplification par la circulation privilégiée de certains clones et par la pression de sélection des antibiotiques, la meilleure connaissance de la résistance, tant en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier, est née des outils modernes que la biologie moléculaire a élaborés. Parallèlement à ces progrès déterminants, est née l'idée que la résistance aux antibiotiques représentait une menace pour la santé et donc un enjeu de sécurité sanitaire. Sur le terrain, elle doit être associée dans l'esprit de tous les professionnels, tout comme les infections nosocomiales, à un enjeu de qualité des soins.

Gérer les résistances aux antibiotiques, en assurer la maîtrise, c'est d'abord les mesurer. Leur fréquence et leur évolution, dans le temps comme dans l'espace, sont des indicateurs de l'impact des mesures prises à leur rencontre. Les corrélés à d'autres marqueurs relatifs aux soins et aux modalités de prise en charge des malades, tels que la consommation des antibiotiques, c'est montrer que la médecine est un tout et qu'il n'y a pas de barrière entre exercice médical et santé publique. Mettre à plat les connaissances, assurer leur suivi en comparant les données obtenues à celles, selon les cas, des autres services, des autres hôpitaux, des autres régions, des autres pays, c'est choisir ses repères et donc mieux définir sa marche pour l'avenir.

Ce numéro spécial du Bulletin épidémiologique hebdomadaire fournit ainsi de multiples informations. Elles ne sont pas faites pour le spécialiste, mais pour tous les professionnels de santé. Les articles réunis ici témoignent en effet de la nécessaire multidisciplinarité de la politique à mener, et des collaborations étroites qu'elle impose.

Il s'agit bien d'un point d'étape. Les outils de surveillance et de mesure sont mis en place, au moins pour une bonne part d'entre eux, et se sont appuyés sur de nombreux réseaux pré-existants. La voie est tracée, de la capacité à détecter rapidement l'apparition et l'expansion de nouvelles résistances, à identifier les liens dans certaines espèces avec ce qui est observé en santé animale, à mesurer la résistance dans les espèces bactériennes d'intérêt commun, à gérer une épidémie, à l'amélioration du recueil des données, et à notre contribution aux informations européennes dans le cadre du Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS).

Il est également crucial, dans un large contexte de médiatisation des informations, que soit mieux connu des professionnels l'état de la situation des bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : la place qu'elles prennent dans les infections nosocomiales justifie que des indicateurs consensuels robustes aient été bâtis et qu'ils soient maintenant largement utilisés. Ils permettent de prendre conscience du travail à mener, mais aussi de mesurer les quelques progrès déjà réalisés, encourageants pour l'avenir.

Mieux décrire les résistances, leurs mécanismes et la circulation des souches dans la population est un point majeur, apte à nous éclairer sur le contrôle épidémiologique de la résistance et ses implications en termes d'organisation des soins et de prévention. Il faut les confronter à nos pratiques, et tout particulièrement à l'usage des antibiotiques. Des outils de suivi existent déjà ; ils fournissent des informations intégrables à des données européennes. Il faut cependant encore progresser, en améliorer et en affiner le recueil ; c'est le cas dans les établissements de santé, pour lesquels une méthodologie de recensement doit être élaborée. Celle-ci doit tenir compte des produits utilisés, de l'exposition aux antibiotiques des populations de sujets hospitalisés, mais aussi des caractéristiques de leur séjour et de leurs modalités de prise en charge : il nous faudra à terme une médicalisation de l'information qui permette le croisement des données de consommation et des données relatives aux diagnostics et à l'activité médicale. La tâche à mener est considérable. Il y faut autant de motivation que de moyens.

**Benoît Schlemmer,**  
Hôpital Saint-Louis, Paris  
Président du Comité national de suivi du Plan  
pour préserver l'efficacité des antibiotiques

### SOMMAIRE

|                                                                                                                                                                                               |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Éditorial                                                                                                                                                                                     | p. 141 |
| Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France                                                                   | p. 142 |
| Consommation des antibiotiques en France                                                                                                                                                      | p. 144 |
| Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin)                   | p. 148 |
| Diffusion régionale inter hospitalière d'un <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004 | p. 152 |
| Émergence de la résistance aux macrolides des <i>Streptococcus pyogenes</i> ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A                                                                    | p. 154 |
| Évolution de la résistance des <i>Campylobacters</i> aux antibiotiques en France (1986-2002)                                                                                                  | p. 156 |
| Épidémie de Salmonellose à <i>Salmonella enterica</i> serotype Newport multirésistante aux antibiotiques, liée à de la viande de cheval importée, France, 2003                                | p. 158 |
| Tendances récentes de la résistance aux antibiotiques des <i>Salmonella</i> d'origines animale et humaine                                                                                     | p. 160 |
| Prévalence des traitements antibiotiques à l'hôpital. Résultats de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001                                                         | p. 162 |

**Coordination scientifique du numéro :**  
Jean-Claude Desenclos, Responsable du département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire  
Avec l'aide d'Agnès Lepoutre, médecin épidémiologiste, département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire

# Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France

David Trystram<sup>1</sup>, Emmanuelle Varon<sup>2</sup>, Yves Péan<sup>3</sup>, Hajo Grundmann<sup>4</sup>, Laurent Gutmann<sup>2</sup>, Vincent Jarlier<sup>5</sup>, Hélène Aubry-Damon<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Réseau « AZAY », Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba)

<sup>2</sup>Centre national de référence des Pneumocoques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

<sup>3</sup>Réseau « Île de France », Onerba

<sup>4</sup>Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS), Institut national de santé publique et de l'environnement, Pays-Bas

<sup>5</sup>Représentant national EARSS, réseau « AZAY », Onerba

<sup>6</sup>Représentant national EARSS du département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

## INTRODUCTION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est favorisée par la pression de sélection par les antibiotiques et la transmission croisée [1]. L'étude moléculaire des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (PSDP) a permis de démontrer que certaines souches avaient diffusé à travers de nombreux pays d'Europe [2,10]. Pour disposer d'informations régulières sur la résistance aux antibiotiques, la Commission Européenne (CE) a financé depuis 1998 un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques, appelé *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, (EARSS). EARSS est un réseau de réseaux nationaux dont le but est de rassembler des données chiffrées comparatives sur la résistance aux antibiotiques en santé humaine [3, 5]. EARSS est actuellement coordonné par l'Institut national de santé publique et de l'environnement (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid* en Milieu, RIVM) des Pays Bas.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### EARSS : un réseau européen de réseaux nationaux

Le nombre de pays participant était de 14 l'année de sa création en 1999 et de 28 en 2002. Le programme de surveillance est focalisé sur 5 espèces bactériennes : *S. aureus* et *S. pneumoniae*, depuis 1999, puis *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, depuis 2001. *S. pneumoniae* est une espèce bactérienne essentiellement communautaire, alors que les 4 autres sont à la fois communautaires et nosocomiales. Les réseaux nationaux participant à EARSS colligent des données sur les infections invasives (bactériémies et méningites dans le cas de *S. pneumoniae*) causées par ces espèces bactériennes et leur sensibilité à quelques antibiotiques choisis comme marqueurs. Les données sont celles disponibles dans les laboratoires (âge et sexe des patients, type de service...) et les résultats des tests d'identification bactérienne et de sensibilité aux antibiotiques effectués en routine. Les résultats des tests de sensibilité sont basés sur les recommandations nationales en vigueur dans chaque pays participant. Parce que ces recommandations diffèrent selon les pays, un contrôle de qualité externe annuel a été mis en place en 2000, par contrat avec le *National External Quality Assessment System* (Royaume-Uni). Toutes les données sont transmises en respectant la protection des personnes physiques à l'égard du traitement informatique des données.

La France participe à EARSS depuis 2001 pour *S. aureus* et *S. pneumoniae* et depuis 2002 pour *E. coli* et *Enterococcus*. Les données concernant *S. pneumoniae* sont colligées par le Centre national de référence des Pneumocoques (CNRP) en collaboration étroite avec le réseau des Observatoires régionaux du Pneumocoque. Les données concernant *S. aureus*, *E. coli* et *Enterococcus* sont colligées par deux réseaux fédérés dans l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba, [www.onerba.org](http://www.onerba.org)) : le réseau Île-de-France et le réseau AZAY-résistance.

Cet article présente les principales statistiques de résistance réunies dans le cadre d'EARSS pour l'année 2002 en France et dans les autres pays européens.

### Recueil des données en France en 2002

Les données concernant *S. pneumoniae* proviennent de 296 laboratoires hospitaliers répartis dans toute la France et qui représentent 71 % des 418 laboratoires hospitaliers de microbiologie recensés en France métropolitaine en 2001. Toutes les souches invasives (doublons exclus) isolées durant le premier semestre 2002 ont été incluses. Les données concernant les 4 autres espèces bactériennes proviennent de 21 hôpitaux (13 CHU et 8 CHG) totalisant 19 000 lits et répartis dans 7 des 22 régions françaises. Cet ensemble de 21 hôpitaux (le troisième en nombre de lits dans EARSS) dessert environ 11 % de la population générale française sur la base de la proportion des lits hospitaliers représentée dans chaque région concernée<sup>1</sup>. Cet ensemble d'hôpitaux se situait aussi en troisième position dans EARSS en terme de nombre d'hémocultures pratiquées qui était de 42 pour 1 000 jours d'hospitalisation (extrêmes : 1,6 et 75,1/1 000 JH ; médiane 16,7/1 000 JH) ce qui témoigne d'une activité soutenue de diagnostic des bactériémies. Toutes les souches isolées des hémocultures (doublons exclus) en 2002 ont été incluses.

### RÉSULTATS : RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE ET EN EUROPE EN 2002

En 2002, EARSS a collecté les données concernant 49 400 épisodes d'infections invasives essentiellement des bactériémies : 6 747 à *S. pneumoniae*, 18 726 à *S. aureus*, 20 034 à *E. coli* et 3 893 à *Enterococcus*. La France a contribué pour environ 1/10<sup>e</sup> de ces épisodes pour chacune des 5 espèces (tableau 1).

Comme le montrent les résultats publiés par EARSS [5] le pourcentage de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) était le plus élevé en France (53 %), devant la Roumanie (50 %), Israël (38 %), l'Espagne (33 %) et la Pologne (30 %). En revanche, ce pourcentage était inférieur à 5 % en Autriche, Danemark, Allemagne, Hollande. Le pourcentage de pneumocoques résistants aux macrolides était aussi particulièrement élevé en France (58 %), juste derrière la Pologne (67 %) et devant la Belgique (34 %) et l'Italie (32 %). Il faut remarquer que la proportion de souches invasives de pneumocoque isolées chez des enfants de 0 à 4 ans était de 36 % (481/1337) en France mais seulement de 11 % (1 700/15 288) dans les autres pays pour la période 1999-2001.

Les pourcentages de résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM) étaient les plus élevés dans les pays du Sud de l'Europe (Grèce 44 %, Italie 38 %, Portugal 38 %, France 33 %, Espagne 23 %), ainsi qu'en Grande-Bretagne (44 %), en Irlande (42 %) et en Israël (38 %). En revanche, ces pourcentages étaient inférieurs à 5 % dans plusieurs pays du nord (Hollande, Danemark, Finlande, Suède). Comparés à 2001, les pourcentages de SARM en 2002 étaient demeurés identiques pour la France mais avaient augmenté (19 % à 22 %) pour l'ensemble des pays participants.

La distribution des pourcentages de SARM selon les hôpitaux (données cumulées 1999-2002) est présentée pour chaque pays dans la figure 1. Parmi les 10 pays pour lesquels le pourcentage global de SARM était supérieur à 20 %, la distribution par hôpital était plus homogène en France (médiane : 32 % ; 25<sup>e</sup> percentile : 29 %, 75<sup>e</sup> percentile : 39 %). En revanche, la dispersion était nettement plus importante dans sept des neuf autres pays, les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles différant de 10 % au moins de la médiane.

<sup>1</sup> D'après les données population moyenne Insee 1999. Cramif - Division statistique générale. 2001.

Tableau 1

Résistance aux antibiotiques au sein des 5 espèces bactériennes étudiées dans le cadre d'EARSS (prélèvements invasifs) : comparaison des résultats pour la France et pour l'ensemble des pays participant à EARSS, 2002

| Espèce               | Antibiotique     | Nombre de souches |        | % Résistance |         | Rang de la France***<br>(Total pays EARSS) |
|----------------------|------------------|-------------------|--------|--------------|---------|--------------------------------------------|
|                      |                  | France            | EARSS  | France       | EARSS** |                                            |
| <i>S. pneumoniae</i> | - Pénicilline G* | 580               | 6 747  | 53           | 12      | 1 (26)                                     |
|                      | - Macrolide*     | 580               | 5 816  | 58           | 14      | 2 (25)                                     |
| <i>S. aureus</i>     | - Méticilline    | 1 663             | 18 726 | 33           | 23      | 10 (27)                                    |
| <i>E. coli</i>       | - Ampicilline    | 2 493             | 20 034 | 52           | 47      | 6 (25)                                     |
|                      | - Ciprofloxacine | 2 493             | 20 034 | 8            | 11      | 18 (25)                                    |
| <i>E. faecium</i>    | - Vancomycine*   | 123               | 1 344  | 2            | 2       | 11 (24)                                    |
|                      | - Gentamicine    | 123               | 1 344  | 10           | 37      | 20 (23)                                    |
| <i>E. faecalis</i>   | - Gentamicine    | 339               | 2 549  | 15           | 38      | 21 (23)                                    |

\* % de R+L.

\*\* % médian = médiane de la distribution des % de l'ensemble des pays participant à EARSS.

\*\*\* ordre décroissant de % de résistance.

Nombre de laboratoires français participants pour la France : 418 pour *S. pneumoniae*, 21 pour les autres espèces (cf. texte).

Environ 50 % des souches de *E. coli* étaient résistantes à l'ampicilline en France, comme globalement dans l'ensemble des pays participants à EARSS (25<sup>e</sup> percentile 42 %, médiane 47 %, 75<sup>e</sup> percentile 52 %). En revanche, le pourcentage de souches de *E. coli* résistants à la ciprofloxacine était en France un peu plus bas (8 %) que la médiane de l'ensemble des pays (11 %) et nettement plus bas que dans certains pays : Portugal 23 %, Italie 21 %, Espagne 19 %, Allemagne 15 %.

Les pourcentages de résistance de haut niveau à la gentamicine chez *E. faecalis* et *E. faecium* étaient globalement élevés en Europe (médianes 37-38 %), excepté en France (10-15 %), Autriche (17-20 %) et Finlande ( $\leq 13$  %). Enfin, le pourcentage de souches de *E. faecium* résistantes à la vancomycine était en France identique à la médiane européenne (2 %) mais beaucoup plus bas que dans certains autres pays : Italie 21 %, Grèce 19 %, Roumanie 17 %.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'analyse des données concernant la résistance aux antibiotiques obtenues en 2002 à travers le réseau européen EARSS montre que la place de la France en Europe diffère selon l'espèce bactérienne.

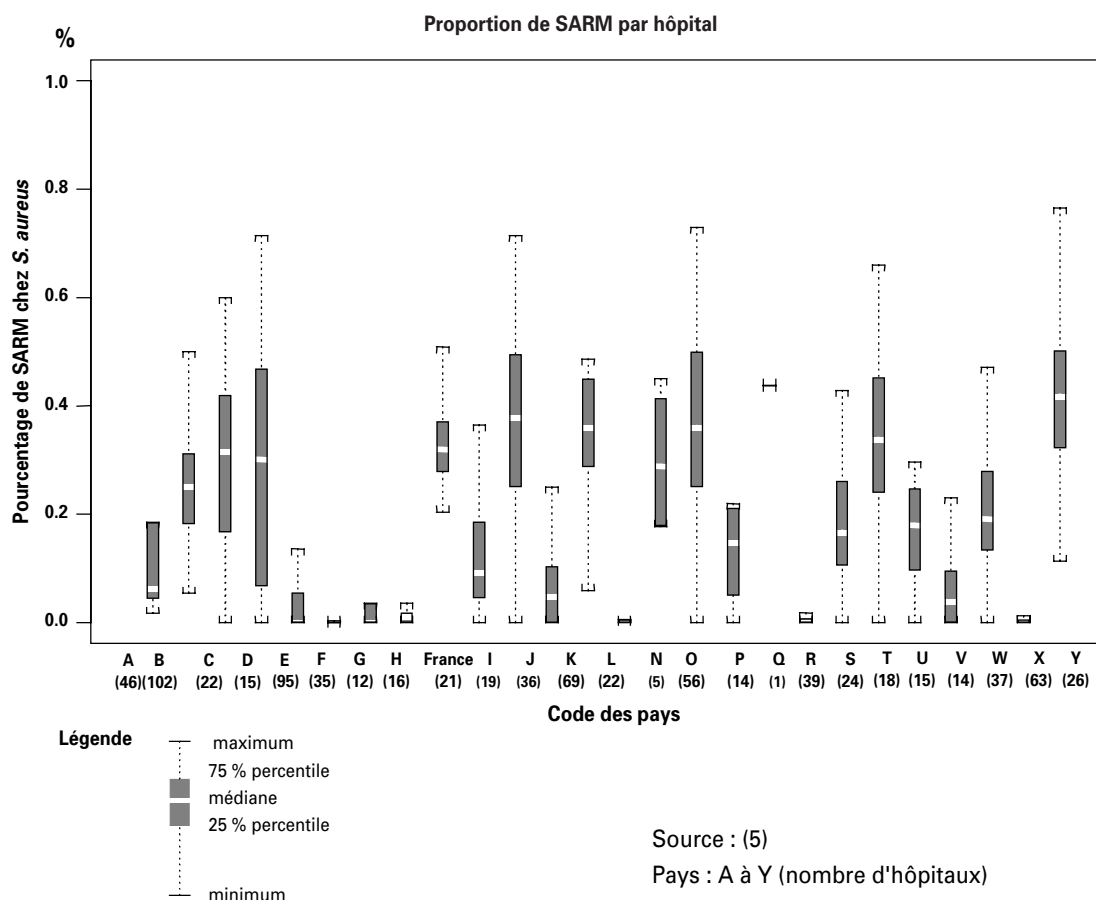
Les taux de résistance à la pénicilline G et aux macrolides chez *S. pneumoniae* sont très élevés (> 50 %) en France et dans les pays frontaliers et la France occupe à cet égard la première (pénicilline) ou la deuxième (macrolides) place en Europe. Il faut cependant noter que la proportion de souches incluses en 2002 provenant de jeunes enfants était plus élevée en France que dans les autres pays d'Europe, alors qu'il est bien connu que la prévalence des PSDP est particulièrement élevée à cet âge. Ces données sont particulièrement pertinentes sur le plan médical car elles concernent les souches invasives, en majorité

celles des hémocultures, pour lesquelles le choix thérapeutique en cas de résistance aux  $\beta$ -lactamines et aux macrolides est limité à quelques  $\beta$ -lactamines, utilisées à forte posologie, aux glycopeptides et éventuellement aux fluoroquinolones. La multirésistance chez *S. pneumoniae* est en passe de devenir un problème sérieux en Europe car elle se généralise comme le montrent les données évolutives. C'est un argument en faveur de la vaccination anti-pneumococcique des enfants de moins de 2 ans dans le but de diminuer le portage et la transmission des souches multirésistantes [11].

Pour *S. aureus*, le taux de résistance à la méticilline, très élevé en Europe du Sud en 2002 comme au début des années 1990 [9] s'étend à certains pays voisins de la France (ex. : Grande-Bretagne). En France, les taux de SARM sont restés inchangés entre 2001 et 2002 dans les réseaux participant à EARSS. La mobilisation autour du programme national contre la diffusion

Figure 1

Distribution des proportions de SARM par hôpital pour chaque pays participant à EARSS, données cumulées 1999-2002





des bactéries multirésistantes à l'hôpital lancé en 1999 peut expliquer cette stabilité. Par contraste, la situation de la résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli*, à la gentamicine et à la vancomycine chez les *Enterococcus* est plutôt favorable en France.

Il y a de nombreuses preuves directes et indirectes de la relation entre la consommation des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques [1]. L'intérêt évident de confronter les informations sur la résistance et sur la consommation des antibiotiques, et le fait qu'il y a des écarts importants de consommation entre les pays européens [4], a conduit la Commission Européenne à financer aussi un système de surveillance de l'utilisation des antibiotiques en santé humaine, appelé *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (Esac, [www.ua.ac.be/Esac](http://www.ua.ac.be/Esac)). Les données générées par ESAC ont montré que la France était en 2001 le plus important prescripteur de pénicillines en Europe [8]. La consommation globale d'antibiotiques, très élevée en France, est probablement un facteur qui concourt aussi aux taux très élevés de SARM chez *S. aureus*, même s'il est clair que la transmission croisée joue un rôle clef dans ce domaine. Les faibles taux de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, contraste apparemment avec l'usage intensif des glycopeptides à l'hôpital. Ceci peut être lié au fait que ce type de résistance est en partie liée à l'usage des glycopeptides et apparentés chez les animaux, usage qui était limité en France jusqu'à l'interdiction de l'avoparcine comme facteur de croissance en 1999. La collaboration entre les réseaux européens EARSS et ESAC devrait permettre de mieux comprendre la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance en tenant compte aussi des pratiques d'hygiène hospitalière.

En conclusion, les données présentées dans cet article justifient l'engagement de la France dans des actions visant à limiter la résistance aux antibiotiques : programme contre la diffusion des bactéries multirésistantes à l'hôpital, plan pour la maîtrise de la consommation des antibiotiques.

## RÉFÉRENCES

- [1] Conclusions of the European Union Conference on 'The microbial threat', 9-10 September 1998. The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet Res* 1999; 30:119-22.
- [2] Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:180-9.
- [3] Bronzwaer SL, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MC, Vatopoulos AC, Sprenger MJ. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. *Euro Surveill* 1999; 4:41-4.
- [4] Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3.
- [5] EARSS management team, members of the advisory board and national representatives of EARSS. EARSS annual report 2002: on-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium* and *E. faecalis*. [www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)
- [6] Pallares R, Fenoll A, Linares J. The epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:S15-S24.
- [7] Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:278-82.
- [8] Results of the ESAC retrospective data collection: consumption of antibiotics in hospital care in Europe. 13th ESCMID, Glasgow, UK, 10-13 May 2003. *Clin Microbiol Inf* 2003; 9 suppl: 356-63.
- [9] 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.
- [10] de Lencastre H, Tomasz A. From ecological reservoir to disease: the naso-pharynx, day-care centres and drug-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (S2): 75-81.
- [11] Amsden GW. Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S125-8.

## Consommation des antibiotiques en France

Didier Guillemot<sup>1</sup>, Philippe Maugendre<sup>2</sup>, Claire Chauvin<sup>3</sup>, Catherine Sermet<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centre de ressource en biostatistiques, épidémiologie et pharmacoépidémiologie appliquées aux maladies infectieuses, Institut Pasteur, Paris

<sup>2</sup>Secrétariat général de la commission de la transparence, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis

<sup>3</sup>Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort

<sup>4</sup>Institut de recherche et de documentation en économie de la santé, Paris

## INTRODUCTION

L'apparition de bactéries pathogènes devenues résistantes aux antibiotiques et leur diffusion dans les populations humaines constituent un des phénomènes infectieux émergent majeur des vingt dernières années. Cette évolution se concrétise par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes qui étaient multisensibles il y a cinquante ans. Pour la plupart des pathogènes, l'exposition des populations aux antibiotiques est une condition indispensable au succès de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance (c'est-à-dire de son implantation dans un écosystème individuel ou dans une population) et à la diffusion de la bactérie résistante parmi les individus de la population (comparativement à la bactérie sensible). Dans un contexte de décalage croissant entre la progression de la résistance bactérienne vers la multirésistance et les perspectives réduites de découvertes de nouvelles classes d'antibiotiques, la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une préoccupation sanitaire majeure dans tous les pays développés dont la France. Optimiser l'usage des antibiotiques devient dès lors un élément essentiel de la maîtrise du risque bactérien lié aux pathogènes résistants.

A l'hôpital, limiter la transmission des bactéries résistantes fait référence aux mesures d'hygiènes professionnelles destinées à contrôler les infections nosocomiales. Si l'efficacité de ces

mesures est certaine, il n'en reste pas moins que l'exposition des populations hospitalisées crée un avantage sélectif des bactéries résistantes comparativement aux bactéries sensibles. Certains travaux ont ainsi observé que la maîtrise de l'usage des antibiotiques a un impact sur le risque d'infection nosocomiale lié à des pathogènes résistants. A ce titre, le suivi de la consommation d'antibiotique à l'hôpital devient de fait un outil de la maîtrise de la résistance dès lors qu'il est le moyen de rendre visible pour les équipes de soins et les professionnels de santé travaillant dans les hôpitaux les aspects collectifs de l'exposition aux antibiotiques.

En ville, intervenir sur la transmission interindividuelle des bactéries est une modalité d'action de santé publique peu réaliste. La diminution de l'exposition des populations aux antibiotiques reste avec certaines perspectives vaccinales (notamment contre *Streptococcus pneumoniae*) le seul moyen de maîtrise de la progression de la résistance bactérienne. Chez l'animal, la sélection des bactéries résistantes liée à l'exposition aux antibiotiques est comparable à ce qui se passe dans les populations humaines.

Cet article passe en revue les principales sources de données susceptibles de contribuer à estimer et à suivre la consommation d'antibiotiques et en décrit les principales tendances en France.

## ÉVOLUTION DE L'USAGE HUMAIN DES ANTIBIOTIQUES DEPUIS 1980

### Indicateur d'exposition aux antibiotiques

Afin de réaliser des comparaisons internationales, il a été choisi d'exprimer les résultats en utilisant l'unité « *Defined Daily Dose* » (DDD). Une DDD est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour chaque dénomination commune (DC) comme étant une posologie journalière de « référence » pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale du médicament dans son utilisation en ville. Les limites de l'interprétation des résultats exprimés en DDD tiennent, par exemple, au fait qu'il s'agit d'une unité théorique qui peut ne pas correspondre à la réalité des pratiques, qu'il n'existe ni DDD spécifique de l'hôpital, ni de DDD adaptée à l'usage des antibiotiques chez les enfants. Elle a cependant l'avantage d'être une unité de référence internationale. Elle peut être assimilée à une extrapolation du nombre de jours de traitement et permet des comparaisons entre les classes d'antibiotiques, les années et les pays.

### La surveillance Européenne de la consommation d'antibiotiques « Surveillance of Antibiotic Consumption » (ESAC)

Ce programme est actuellement en cours et a été mis en œuvre suite à la recommandation du Conseil Européen du 15 novembre 2001 relative à « l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine »<sup>1</sup>. Il a pour objectif<sup>2</sup> de centraliser des données harmonisées et standardisées de consommation et d'utilisation des antibiotiques des différents pays européens. Dans ce cadre, l'Afssaps représente la France et a produit les données de ventes des antibiotiques de 1997 à 2002, sur la base des déclarations de ventes que les titulaires d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) lui adressent chaque année<sup>3</sup>. Les données sont exprimées annuellement en DDD/1 000 habitants/Jour pour chaque dénomination commune et sont présentées séparément pour la ville et l'hôpital (Figures 1 et 2).

### Évolution des ventes

En DDD/1 000 habitant/J, plus de 90 % des antibiotiques vendus concernent la prescription de ville, et moins de 10 % l'hôpital. Ce rapport s'inverse si, pour l'hôpital la quantité d'antibiotiques

vendus est rapportée au nombre de journées d'hospitalisation, soit plus de 90 % à l'hôpital et moins de 10 % en ville. Ceci suggère que si les quantités d'antibiotiques utilisés sont très importantes en ville, le potentiel sélectif est de loin le plus important à l'hôpital.

En ville, les ventes représentaient en 2002, 32,2 DDD/1 000 hab/J (32,2 DID<sup>4</sup>). Ce chiffre place la France à la première place des pays d'Europe quant à la consommation d'antibiotiques. Globalement, les ventes ont augmenté de 3,1 % de 1997 à 1999 puis une décroissance de 5,6 % a été observée entre 1999 et 2002. (Figure 1). Près de 80 % des ventes (en 2002) sont représentées par ordre décroissant par les pénicillines (16,4 DID), les macrolides (5,3 DID), et les céphalosporines (3,7 DID). Dans la classe des pénicillines, dont les ventes sont en décroissance (-4,5 %) depuis 1997, la part des pénicillines large spectre est en baisse au profit des pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases. Depuis 1997, les ventes de céphalosporines sont en baisse (-20,9 %) et, si les céphalosporines de seconde génération sont stables, les céphalosporines de troisième génération remplacent progressivement les céphalosporines de première génération (la part des céphalosporines de troisième génération passe de 24,4 % à 46,9 % entre 1997 et 2002). Parmi les macrolides dont les ventes ont augmenté de 12,4 % de 1997 à 2001 et diminué de 14,8 % en 2002, la part des nouvelles molécules (clarithromycine, azithromycine, telithromycine) est en augmentation d'année en année (34,0 % en 1997 à 54,0 % en 2002<sup>5</sup>).

A l'hôpital, les ventes représentaient 3,9 DDD/1 000 hab/J (3,9 DID) en 2002. Ce chiffre place la France parmi les pays d'Europe où la consommation d'antibiotique à l'hôpital est la plus importante. Les ventes ont augmenté de 13,9 % de 1997 à 2002 (Figure 2). Près de 85 % des ventes (en 2002) sont représentées par ordre décroissant par les pénicillines (2,01 DID), les nitro-imidazolés (0,61 DID), les quinolones (0,34 DID) et les céphalosporines (0,28 DID).

Dans la classe des pénicillines, dont les ventes sont en augmentation (4,7 %) depuis 1997, la part prédominante des pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases est elle aussi en augmentation (de 53 % en 1997 à 63 % en 2002). Les ventes de céphalosporines ont augmenté entre 1997 et 2000 de 31,2 % pour ensuite décroître de 23,1 % de 2000 à 2002. Les céphalosporines de troisième génération représentent environ

Figure 1

#### Évolution des ventes des antibiotiques en ville, en France entre 1997 et 2002

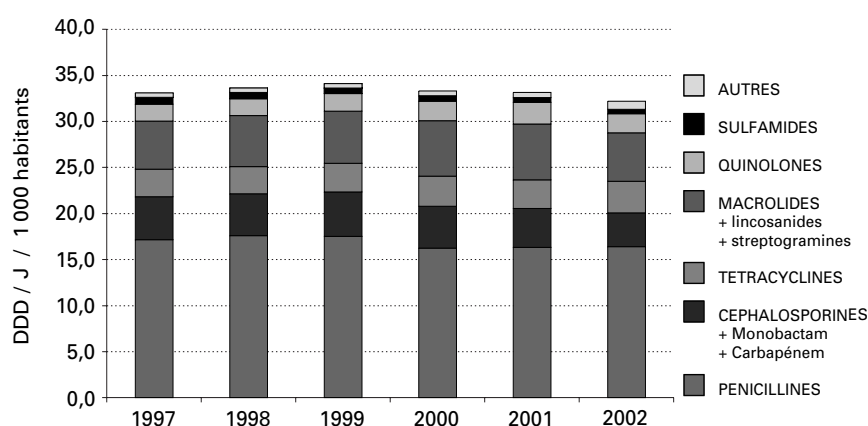
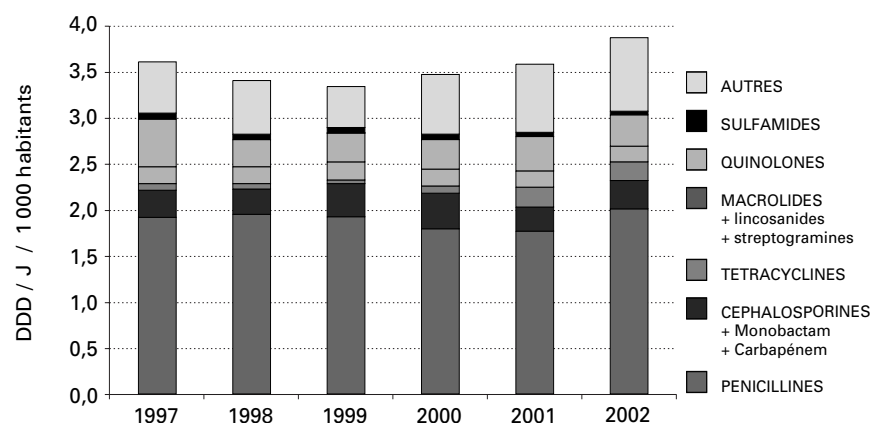


Figure 2

#### Évolution des ventes des antibiotiques à l'hôpital, en France entre 1997 et 2002



### Sources de données en France

Il existe pour la ville, plusieurs sources de données dont les méthodologies de production d'information sont parfaitement connues et accessibles (Tableau 1). Concernant l'hôpital, la production d'information reste encore macroscopique et seules les données de ventes issues de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) permettent de disposer d'une « photographie » exacte de la situation (Figure 2) mais leur caractère global ne permet pas d'analyse fine de l'exposition antibiotiques à l'hôpital.

<sup>1</sup> 2002/77/EC, OJ C 34 p. 13-6 (alinéa 8, et recommandation I-1-b).

<sup>2</sup> Projet coordonné par le Professeur Herman Goossens (Lab. de microbiologie - Université de Antwerp - Belgique).

<sup>3</sup> Article L 5121-17 et suivants du Code de la santé publique.

<sup>4</sup> DID : DDD per 1 000 Inhabitants per Day.

<sup>5</sup> La Telithromycine n'est commercialisée que depuis 2002.

Tableau 1

## Sources de données pour le suivi de l'usage des antibiotiques en ville, en France

| Origine des données                                                             | Producteur des données | Intérêt                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Limites                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données de ventes des laboratoires pharmaceutiques en France (Ville et hôpital) | Afssaps                | Exhaustivité<br>Hôpital et ville<br>Disponibilité de l'information depuis 1988 et exprimée en DDD depuis 1997<br>Stabilité du dispositif sur le temps                                                                                                                                               | Données annuelles<br>Reflète les ventes et non la consommation des individus                         |
| Enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (Ville)                    | Insee                  | Disponible depuis 1970<br>Échantillon représentatif des ménages français investigué sur une année par vagues de trois mois (deux mois en 2003)<br>Informations sur le motif disponible (symptômes ou diagnostic)                                                                                    | Reflète les acquisitions<br>Seulement tous les 10 ans<br>Vision régionale d'interprétation difficile |
| Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS)                            | Irdes                  | Annuelle de 1988 à 1998. Bisannuelle depuis.<br>Échantillon représentatif de 95 % des ménages ordinaires investigué en deux vagues d'un mois au printemps et en automne<br>Information sur le motif disponible (symptômes ou diagnostic)<br>Appariement avec les prestations de l'assurance maladie | Pas d'interprétation régionale possible<br>Ne couvre pas toute l'année                               |
| Assurance maladie                                                               | CnamTS*<br>MSA         | Exhaustivité<br>Information très précise sur la galénique du produit remboursé (code CIP)<br>Âge et sexe du bénéficiaire                                                                                                                                                                            | Pas d'information clinique<br>Aucune information sur la posologie                                    |

\* Il est à noter que la CnamTS dispose d'une autre source de donnée : Échantillon permanent des assurés sociaux (Epas) dont la particularité repose sur la possibilité de suivre les individus dans le temps.

50 % des ventes de céphalosporines (à l'exception des années 1999 et 2000). En 1999 et 2000, ce sont les céphalosporines de première et deuxième génération qui ont augmenté. Par ailleurs, les ventes de fluoroquinolones ont progressé de 17,8 % entre 1997 et 2002 avec un pic en 2001. Enfin, on peut noter que les ventes des nitro-imidazolés ont fortement progressé depuis 1997 (+ 53,8 %), ainsi que celles des aminosides (+ 25,8 %).

## Évolution des motifs d'utilisation

Le suivi de l'évolution de ces motifs peut être réalisé à partir des enquêtes Santé Protection Sociale (SPS) de l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (Irdes). En 1977, la CnamTS a élaboré avec l'aide de l'Irdes un Échantillon permanent d'assurés sociaux du régime général (Epas). Celui-ci est représentatif au 1/1 200<sup>e</sup> des assurés du régime général. Depuis 1988, l'échantillon de l'enquête SPS est composé de ménages tirés dans l'Epas de manière aléatoire. L'échantillon s'est étendu en 1994 aux ménages dont un membre au moins est assuré au régime des professions indépendantes et en 1996 au régime des professions agricoles. Ainsi, l'enquête SPS est actuellement représentative d'environ 95 % des ménages français. Depuis 1988, un quart de l'échantillon complet est enquêté tous les ans. Depuis 1998 la

moitié de l'Epas étant dorénavant enquêté tous les deux ans. Les informations relevées portent sur les modes de protection, les caractéristiques socio-économiques et les conditions de vie, l'état de santé et les consommations médicales pendant un mois.

A partir de ces données, il est possible de suivre les motifs d'utilisation des médicaments. Ces résultats présentés jusqu'en 2000 dans les figures 3 et 4, permettent notamment d'observer que les infections respiratoires présumées virales (rhino-pharyngites, bronchites, syndromes grippaux) restent le motif principal de l'usage des antibiotiques en ville, près de 50 % de l'usage chez les enfants et de 30 à 40 % chez l'adulte.

## Évolution de l'usage des antibiotiques en élevage

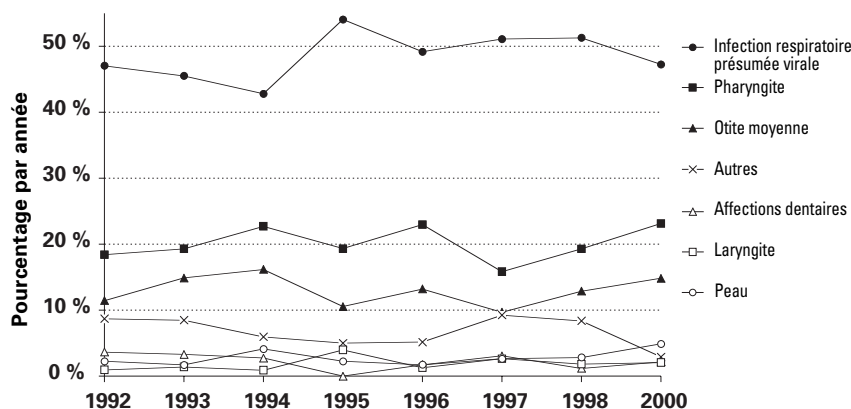
Depuis 1999, des actions de surveillance de l'usage des antibiotiques en élevage ont été mises en œuvre en France. Conformément aux lignes directrices de l'Office international des épizooties<sup>6</sup>, les quantités d'antibiotiques employées en élevage font l'objet d'un recueil annuel, distinguant usage des antibiotiques additifs et usage des antibiotiques médicaments vétérinaires.

L'usage des additifs antibiotiques fait l'objet d'une surveillance assurée par la Direction générale de l'alimentation (DGAl) du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires Rurales à qui les entreprises de l'alimentation animale communiquent les quantités employées d'additifs antibiotiques et de coccidiostatiques.

La surveillance nationale des ventes de médicaments vétérinaires est assurée, avec le soutien de la DGAl, par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), en partenariat avec le Syndicat des industries du médicament vétérinaire et réactif [1,2]. Les quantités de matière active vendues, sont rapportées en kilos, par famille antibiotique, voie d'administration (orale, parentérale, intramammaire, externe) et animaux destinataires (animaux de compagnie et/ou animaux de rente). Les animaux de rente sont destinataires d'environ 90 % des quantités antibiotiques enregistrées, à l'exception des furanes, interdits en productions

Figure 3

## Évolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les enfants (&lt; 15 ans)

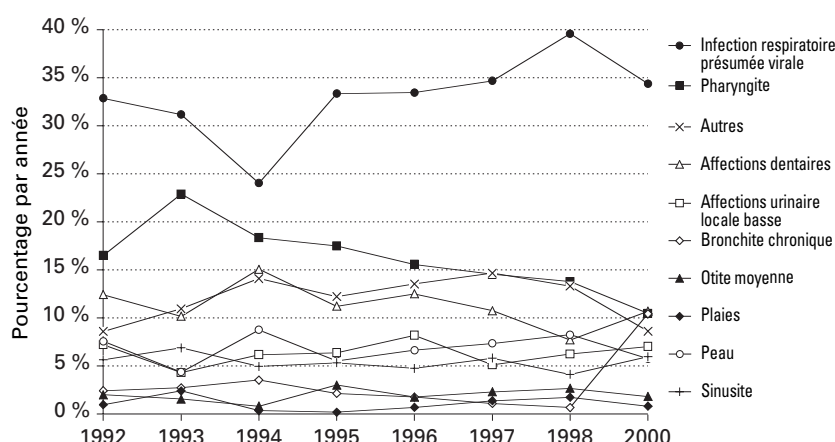


<sup>6</sup> Code sanitaire pour les animaux terrestres - 2003



Figure 4

### Évolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les adultes (> 15 ans)



animales, et des céphalosporines, majoritairement utilisées chez les animaux de compagnie. La voie d'administration des antibiotiques est ainsi très majoritairement orale.

La quantité de médicaments vétérinaires vendue en France est en légère augmentation depuis 1999 (Figure 5) notamment pour quelques familles antibiotiques telles que les aminoglycosides, macrolides et tétracyclines. Cependant, la diversité des espèces visées par les prescriptions, l'existence de médicaments vétérinaires autorisés pour plusieurs espèces et l'absence à ce jour de définition harmonisée de DDD animales, rendent difficiles la comparaison et l'analyse des données.

Le programme français a également pour objectif l'investigation des modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage. Dans ce but, des enquêtes sont conduites auprès des utilisateurs, vétérinaires prescripteurs et éleveurs [3]. Les études de cohortes et enquêtes transversales ponctuelles nécessaires à l'analyse détaillée des pratiques sont doublées en productions avicoles d'un observatoire pérenne fondé sur le recueil permanent d'un échantillon représentatif de fiches

commémoratives, renseignées conformément à la réglementation française sur le registre d'élevage<sup>7</sup>. Il est possible de quantifier et analyser l'usage des antibiotiques par espèce, élevage, animal, âge, stade physiologique et de décrire précisément les modalités d'utilisation de ces antibiotiques (motifs de prescription, principes actifs prescrits, posologies, durées de traitement, voie d'administration...) tout en suivant l'évolution des usages.

Le recoupement des données d'enquête et des données de surveillance a permis d'imputer en partie l'augmentation des ventes de macrolides à un usage accru dans l'espèce porcine, notamment pour le traitement d'affections digestives. L'hypothèse émise d'une relation entre cette augmentation et l'arrêt en 1999 d'additifs antibiotiques facteurs de croissance [4] ne peut être confirmée avec les données disponibles en France. En revanche, les outils de suivi mis en place devraient permettre d'évaluer l'impact de l'arrêt en 2006 des additifs encore autorisés.

## CONCLUSION

Le système d'information concernant le suivi de l'usage des antibiotiques chez l'homme et chez l'animal est actuellement en France encore en construction. De ce point de vue la France n'a pas de retard significatif par rapport à de nombreux autres pays. Il reste néanmoins que certains éléments de ce dispositif pourraient être améliorés notamment à l'hôpital. L'objectif principal de la mise en œuvre et de l'utilisation de ce système reste la maîtrise de la progression de la résistance bactérienne chez les pathogènes humains. De ce point de vue il serait souhaitable que dans le futur les informations produites tendent à être utilisées par les acteurs de la surveillance de la résistance bactérienne et par les acteurs des politiques d'usage des antibiotiques aux différents niveaux opérationnels et notamment au sein des hôpitaux, des régions et des élevages d'animaux.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient particulièrement Stéphanie Leclerc et François Meyer (Afssaps) pour leurs contributions au travail de production de données pour le programme ESAC et pour leur conseil de rédaction du manuscrit de cet article, ainsi que Gérard Moulin (ANMV) et Sandrine Roux (ANMV) pour le suivi national des ventes de médicaments vétérinaires.

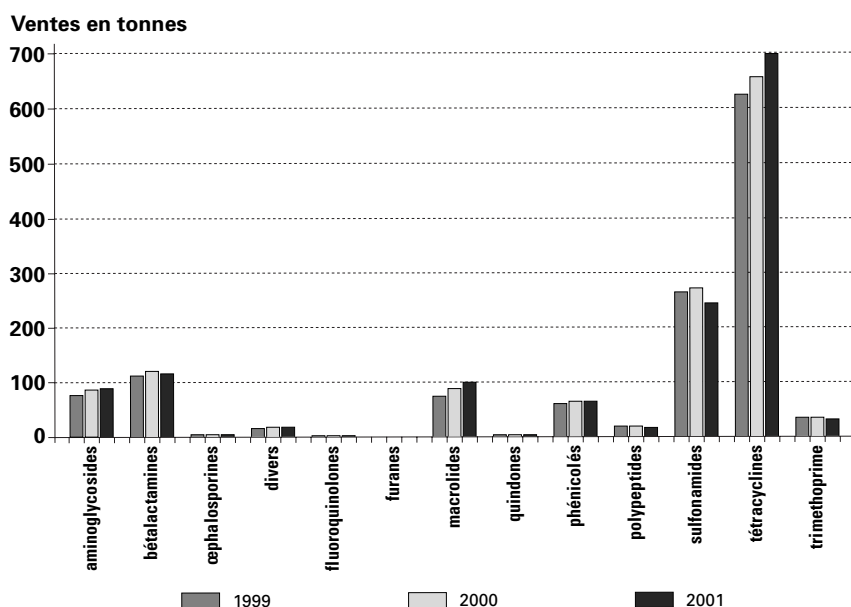
Le programme français de suivi de l'utilisation des antibiotiques en élevage est financé par la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales.

## RÉFÉRENCES

- [1] Moulin G, Roux S. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2001. Paris : Agence française de sécurité sanitaire des aliments – Agence nationale du médicament vétérinaire et ministère de l'Agriculture de l'Alimentation de la Pêche et des Affaires rurales, 2003 : 43
- [2] Moulin G. Surveillance of antimicrobial consumption activities in France. OIE International standards on antimicrobial resistance. Paris: OIE, 2003:118-21
- [3] Chauvin C, Beloeil PA, Orand JP, Sanders P and Madec F. A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev Vet Med* 2002;55:109-20
- [4] Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P and Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:159-61

Figure 5

### Répartition des ventes d'antibiotiques par famille en 1999, 2000 et 2001



Source : Moulin et Roux, 2003

<sup>7</sup>Article L.234-1 du Code rural

# Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin)

Synthèse réalisée par Vincent Jarlier  
Coordinateur Raisin pour les bactéries multirésistantes  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

## INTRODUCTION

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation des résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. La multirésistance est une étape vers l'impasse thérapeutique. Elle concerne les bactéries des infections communautaires (ex : pneumocoques, bacilles de la tuberculose) et les bactéries des infections nosocomiales.

La lutte contre les BMR à l'hôpital, qui s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales (IN) et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques, est une priorité nationale qui implique toute la communauté hospitalière et fait partie des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé [1, 2].

En raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion hors de l'hôpital, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués, les BMR qui font l'objet du programme national [1] et de la présente synthèse sont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE). D'autres BMR nosocomiales qui ne présentent pas toutes ces caractéristiques (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* ou *Serratia* hyperproducteurs de céphalosporinase...), ne sont pas incluses dans le programme national, mais peuvent justifier, dans certaines circonstances, d'une surveillance ou de mesures d'intervention, en particulier au niveau local en matière de pression de sélection par les antibiotiques.

## BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES ET INFECTIONS NOSOCOMIALES

### Places relatives des différentes BMR

Les BMR ont une place importante dans les IN en France. Comme le montrent les résultats des enquêtes nationales de prévalence 1996 et 2001 [2, 4], *S. aureus* représente 1/5 de l'ensemble des bactéries des IN, y compris des bactériémies, et 1/3 des bactéries des infections du site opératoire (ISO) et l'ensemble des entérobactéries représentent 40 % des bactéries des IN, y compris des bactériémies, 2/3 de celles des infections urinaires et 1/4 de celles des ISO. Les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) est la plus fréquente des BMR (environ 13 % de l'ensemble des bactéries des IN) suivies par les entérobactéries résistantes au céfotaxime (environ 5 %). Enfin, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcilline représentent environ 4 % des bactéries des IN, et les entérocoques résistants à l'ampicilline ou aux glycopeptides, *Acinetobacter* résistants à la ceftazidime et les *Pseudomonas* autres que *P. aeruginosa* sont nettement moins fréquents (<1 % des IN chaque).

### Principales caractéristiques des SARM et des entérobactéries productrices de BLSE

Les SARM sont résistants à toutes les  $\beta$ -lactamines, et sont généralement résistants aux fluoroquinolones et très souvent aux aminosides. Depuis quelques années, les profils de résistance des SARM se sont diversifiés en France. Des souches de SARM de résistance hétérogène aux  $\beta$ -lactamines et résistantes à la tobramycine mais sensibles à la gentamicine ont rapidement diffusé depuis le début des années 1990 dans les hôpitaux français et remplacé en grande partie les anciennes souches de résistance homogène aux  $\beta$ -lactamines et résistantes à tous les aminosides (5, 6 et tableau 1), preuve manifeste du dynamisme de l'épidémie. Enfin, des souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) sont

apparues à la fin des années 1990 dans les pays à forte incidence de SARM, dont la France [7]. Il n'y a pas encore, heureusement, en France de SARM résistant aux glycopeptides par intégration des gènes d'entérocoques (*vanA*).

Tableau 1

### Évolution 1994-2002 de la sensibilité (en %) des SARM aux antibiotiques autres que les $\beta$ -lactamines

| Antibiotique     | Réseau | 1994 | 1996 | 1998 | 2000 | 2002 |
|------------------|--------|------|------|------|------|------|
| Gentamicine      | A      | 15   | 39   | 67   | 73   | 80   |
|                  | B      |      |      | 63   | 77   | 85   |
|                  | C      |      |      |      | 7    | 92   |
| Tobramycine      | A      | 2    | 5    | 10   | 12   | 19   |
|                  | B      |      |      | 6    | 7    | 12   |
|                  | C      |      |      |      | 10   | 14   |
| Rifampicine      | A      | 25   | 52   | 74   | 78   | 82   |
|                  | B      |      |      | 68   | 82   | 86   |
|                  | C      |      |      |      | 95   | 94   |
| Erythromycine    | A      | 10   | 29   | 41   | 45   | 43   |
|                  | B      |      |      | 29   | 36   | 38   |
|                  | C      |      |      |      | 16   | 30   |
| Fluoroquinolones | A      | 5    | 7    | 5    | 5    | 7    |
|                  | B      |      |      | 6    | 5    | 6    |
|                  | C      |      |      |      | 6    | 7    |

A : CClin Paris-Nord réseau AP-HP (données non publiées) ; B : CClin Paris-Nord réseau hors AP-HP (rapport « Bactéries multirésistantes » 2002) ; CClin Est : réseau Franc-Comtois (données non publiées)

Les entérobactéries productrices de BLSE étaient essentiellement *Klebsiella pneumoniae* au début du phénomène BLSE au milieu des années 1980 mais sont maintenant plus diversifiées (tableau 2) : *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*... La tendance à la diffusion clonale des EBLSE et de leurs plasmides de résistance est bien démontrée. Les EBLSE sont très souvent résistantes aussi aux aminosides, en particulier à la tobramycine et l'amikacine, et aux fluoroquinolones.

Tableau 2

### Évolution 1996-2002 de la distribution des 3 principales espèces parmi les entérobactéries productrices de BLSE

| Espèce                        | Réseau | 1996 | 1998 | 2000 | 2002 |
|-------------------------------|--------|------|------|------|------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | A      | 44   | 55   | 25   | 18   |
|                               | B      |      | 20   | 22   | 16   |
| <i>Escherichia coli</i>       | A      | 10   | 8    | 23   | 49   |
|                               | B      |      | 6    | 6    | 11   |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | A      | 23   | 16   | 31   | 14   |
|                               | B      |      | 59   | 57   | 55   |

A : CClin Paris-Nord réseau AP-HP (données non publiées)

B : CClin Paris-Nord réseau hors AP-HP (rapport « Bactéries multirésistantes » 2002)

## LES INDICATEURS

Les indicateurs utilisés pour apprécier la place des SARM et EBLSE sont variés [1] et ont été introduits successivement dans la surveillance menée par les réseaux de surveillance afin d'affiner la description de la situation épidémiologique.

### Pourcentage de BMR dans l'espèce

Le pourcentage de BMR dans l'espèce a été le premier indicateur utilisé. Le pourcentage de SARM chez *S. aureus* était en 1993-94 de 38 à 41 % dans plusieurs régions de France, que



ce soit globalement ou dans les hémocultures, selon les données de quatre réseaux de laboratoires hospitaliers (tableau 3). Le pourcentage de souches BLSE chez *K. pneumoniae* était à la même époque de 20 % environ, et même de 38 % en réanimation, et était le résultat d'une augmentation régulière depuis 1985, année des premiers cas [8].

**Tableau 3**

| SARM dans les hôpitaux français en 1991-1994 : chez <i>S. aureus</i> |       |            |                                   |                                         |
|----------------------------------------------------------------------|-------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Réseau                                                               | Année | N Hôpitaux | % chez <i>S. aureus</i><br>global | % chez <i>S. aureus</i><br>hémocultures |
| France <sup>a</sup>                                                  | 1991  | 4          | 34                                | -                                       |
| CClin Sud-Ouest <sup>b</sup>                                         | 1993  | 44         | 38                                | 37                                      |
| AP-HP <sup>c</sup>                                                   | 1993  | 44         | 42                                | 46                                      |
| Franco-Comtois <sup>d</sup>                                          | 1994  | 12         | 41                                | -                                       |

Sources bibliographiques :

a : [9]

b : Malavaud et Didier. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1995;13:59

c : Marty et Jarlier. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1998;10:41

d : Cailleaux. Med Mal Inf 1996, 26:475

Le pourcentage dans l'espèce a aussi été l'indicateur utilisé lors des enquêtes européennes menées en 1990-1991 et qui montraient que le pourcentage de SARM chez *S. aureus* était de 30 à 34 % en France, Italie et Espagne mais de 0 à 2 % en Suisse, Hollande, Suède et Danemark [9] et que le pourcentage de souches BLSE chez *K. pneumoniae* en réanimation était de 38 % en France mais de 6 à 13 % en Allemagne, Hollande et Belgique [10]. Enfin, c'est le même indicateur qui est utilisé pour les SARM et les *E. coli* BLSE par le réseau européen EARSS : le pourcentage de SARM chez *S. aureus* dans les bactériémies était en France de 33 % en 2001 et 2002 pour les établissements participant à ce réseau.

#### Indicateurs d'incidence

Le nombre absolu de patients porteurs de BMR détectés sur la base des prélèvements à visée diagnostique positifs (cas incidents) est un indicateur simple et accessible qui reflète directement l'ampleur des épidémies dans les établissements de soins et mesure la charge de travail pour l'équipe opérationnelle d'hygiène et les équipes soignantes en charge de la prévention. Le nombre de cas incidents est très informatif lorsqu'il est rapporté au nombre de patients admis (taux d'attaque) ou au nombre de journées d'hospitalisation (densité d'incidence) durant la même période. Le nombre d'admissions directes (c'est-à-dire transferts intérieurs exclus) est un bon dénominateur pour les services de court séjour mais pas pour les unités de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée (SSR-SLD) en raison de la longue durée de séjour. En revanche, le nombre de journées d'hospitalisation est un dénominateur polyvalent utile à tous les services.

Des enquêtes menées entre 1993 et 1997 par des réseaux régionaux, interrégionaux (CClin) ou nationaux ont permis d'estimer (tableau 4) l'incidence globale des prélèvements à visée diagnostique positifs à SARM à 0,5-1 pour 100 admissions, et plus spécifiquement à 0,8-1 admissions en court séjour.

La densité d'incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation (JH) a été utilisée depuis 1995 dans certaines enquêtes, d'abord lors de l'enquête « Hôpital propre II » menée dans 43 hôpitaux et qui a permis de mesurer une densité de 2,82 en réanimation, 0,85 en chirurgie, 0,56 en médecine et 0,15 en long séjour [11]. En 1999, la densité de l'incidence des SARM (tableau 5) était en France, selon les réseaux interrégionaux ou régionaux, de 0,63 à 0,92 (médiane 0,88) pour 1 000 JH. Les mêmes réseaux ont aussi mesuré le pourcentage de SARM chez *S. aureus* qui était de 26 à 41 % (médiane 34 %). L'examen des données du tableau 5 montre que dans certains réseaux l'incidence était proche alors que le pourcentage dans l'espèce différait d'une proportion allant jusqu'à un tiers, et inversement. La raison en est que le pourcentage de SARM dans l'espèce *S. aureus* dépend aussi du nombre d'infections communautaires à *S. aureus* sensible diagnostiquées à l'hôpital, qui font partie du dénominateur. La densité d'incidence des EBLSE (tableau 6) était en 1999 de 0,1 à 0,23 pour 1 000 JH (médiane 0,11) toutes espèces confondues (0,02 à 0,15 pour la seule espèce *E. aerogenes*) c'est-à-dire environ 8 fois plus faible que pour SARM.

**Tableau 4**

#### SARM dans les hôpitaux français en 1994-1996 : incidence pour 100 admissions

| Réseau                        | Année  | N hôpitaux<br>(dont CHU) | Incidence p. 100 admissions |              |
|-------------------------------|--------|--------------------------|-----------------------------|--------------|
|                               |        |                          | globale                     | court séjour |
| Pays de la Loire <sup>a</sup> | 1994   | 19 (2)                   | 0,45                        | -            |
| CClin Est <sup>b</sup>        | 1994-5 | 21 (4)                   | 0,98                        | -            |
| COL-BVH <sup>c</sup>          | 1995   | 95 (0)                   | 0,72                        | -            |
| France <sup>d</sup>           | 1995   | 43 (12)                  | 0,59                        | -            |
| CClin Paris-Nord <sup>e</sup> | 1996   | 35 (3)                   | -                           | 0,79         |
| AP-HP <sup>f</sup>            | 1996   | 44 (44)                  | -                           | 0,99         |

Sources bibliographiques :

a : Aplein. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1995, 23:105

b : Talon. Eur J Intern Med 1996, 7: 153

c : Le Coustumier. Med Mal Inf 1996, 26 : 634

d : [11]

e : Bulletin CClin Paris-Nord 1997, 8:2

f : Marty et Jarlier. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1998, 10:41

**Tableau 5**

#### SARM dans les hôpitaux français en 1998-1999 : % chez *S. aureus* et densité d'incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation, réseaux des CClin

| CClin                   | N Hôpitaux | % chez <i>S. aureus</i> | Incidence<br>p. 1000 JH |
|-------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Paris-Nord</b>       |            |                         |                         |
| Hors AP-HP 1999         | 95         | 39                      | 0,92                    |
| AP-HP 1999              | 44         | 35                      | 0,88                    |
| <b>Est</b>              |            |                         |                         |
| Champagne Ardennes 1999 | 16         | 34                      | 0,63                    |
| Franco-Comtois 1999     | 30         | 30                      | 0,72                    |
| <b>Sud-Ouest 1998</b>   | 36         | 41                      | 0,92                    |
| <b>Sud-Est 1999</b>     | 126        | 26                      | 0,84                    |

Sources : rapports des CClin P. Nord, S. Ouest, S. Est et réseaux Champagne-Ardenne

et Franco-Comtois du CClin Est.

#### Nombre et incidence des patients infectés à BMR

Cet indicateur est difficile à établir car il nécessite une enquête médicale pour chaque patient ayant un prélèvement à visée diagnostique positif. Lors des enquêtes nationales de prévalence des IN menées en 1996 et 2001, le taux de prévalence des patients infectés à SARM était respectivement de 0,6 et 0,7 pour 100 patients présents et la proportion de SARM chez *S. aureus* était respectivement de 57 et 64 % [3, 4].

**Tableau 6**

#### Entérobactéries productrices de BLSE dans les hôpitaux français en 1999 : densité incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation, réseaux des CClin

| CClin                       | N Hôpitaux | Incidence p. 1 000 JH     |                     |
|-----------------------------|------------|---------------------------|---------------------|
|                             |            | Toutes<br>entérobactéries | <i>E. aerogenes</i> |
| <b>Paris-Nord</b>           |            |                           |                     |
| Hors AP-HP                  | 95         | 0,21                      | 0,10                |
| AP-HP                       | 44         | 0,11                      | 0,02                |
| <b>Est (Franco-Comtois)</b> | 30         | -                         | 0,07                |
| <b>Sud-Ouest</b>            | 30         | 0,10                      | 0,04                |
| <b>Sud-Est</b>              | 126        | 0,23                      | 0,15                |

Sources : rapports « Bactéries multirésistantes » des CClin P. Nord, S. Ouest, S. Est et réseau

Franco-Comtois du CClin Est.

#### Autres indicateurs

La répartition des espèces parmi les EBLSE est un indicateur important car il permet de juger de la diffusion des mécanismes de résistance impliqués à partir de l'espèce initiale *K. pneumoniae*. Cette résistance gagne l'espèce *E. coli*, espèce commensale majeure, ce qui fait craindre une diffusion dans la communauté. Elle gagne aussi l'espèce *E. aerogenes*, espèce surtout saprophyte dont les souches multirésistantes diffusent de manière épidémique dans certains hôpitaux (tableau 2).

Le nombre et l'incidence des patients ayant acquis une BMR dans un hôpital donné ou dans un service donné est un reflet de l'ampleur de la transmission locale des BMR et constitue donc un bon indicateur de l'efficacité des actions de prévention entreprises [12]. En 1999, 2/3 des cas de SARM étaient acquis

dans le service où était le patient au moment du diagnostic. Le délai médian d'acquisition des BMR, autre indicateur intéressant car il peut être rapproché des durées de séjour dans les établissements, était en 1999 de 13 jours pour les SARM et de 14 jours pour les EBLSE.

Les indicateurs prioritaires nationaux dans le cadre du Raisin

Depuis 1993, des réseaux de surveillance des BMR ont été mis en place progressivement dans les CClin. Depuis 2000, les cinq CClin en sont dotés. La méthodologie a été harmonisée en 1998 dans les réseaux des CClin Paris-Nord, Sud-Ouest et Est [13], puis en 2001 dans les réseaux récemment mis en place dans les CClin Ouest et Sud-Est. Les BMR est l'un des cinq axes de surveillance du Raisin créé en 2001, au côté des ISO, des bactériémies nosocomiales, des accidents exposant au sang et des IN en réanimation. En matière de BMR, l'objectif du Raisin est de disposer d'indicateurs nationaux standardisés pour les SARM et les EBLSE, afin d'évaluer l'impact national des actions de prévention. Les indicateurs retenus sont le taux d'incidence pour 100 JH et, pour les activités de court séjour, le taux d'attaque pour 100 hospitalisations. La définition des cas inclus est un patient hospitalisé pour plus de 24 heures et ayant au moins un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM ou EBLSE.

Une sélection des premiers résultats obtenus dans le cadre du Raisin en 2002 sont exposés dans le tableau 7. Ces données ont été recueillies dans 478 établissements de soins, essentiellement publics et PSPH, totalisant près de 170 000 lits, soit 1/3 du total des lits, et près de 12 millions de journées d'hospitalisation (JH) durant la période du recueil (avril-juin) soit 1/3 du total des journées d'hospitalisation pour une période de trois mois. Le nombre de cas incidents de SARM correspondants aux définitions ci-dessus a été en trois mois de 8 000 dont 39 % en médecine, 20 % en chirurgie, 10 % en réanimation et 24 % en SSR/SLD. La densité d'incidence moyenne des SARM a été de 0,68 pour 1 000 JH (médiane 0,68), les extrêmes selon les interrégions étant 0,47 et 0,81. L'incidence était la plus faible (0,47) dans l'interrégion Ouest où la proportion des JH représentée par la réanimation était la plus faible (1,2 %) et la plus élevée (0,72 à 0,81) dans les deux interrégions où la proportion de JH de réanimation était la plus élevée (4 % dans le Sud-Ouest, 3,3 % à Paris-Nord hors AP-HP et 5,6 % à l'AP-HP).

À partir de ces données d'incidence, il est possible d'extrapoler le nombre de cas annuels de patients pour lesquels il y a au moins un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM. Ce nombre est d'environ 68 000 par an en France dans les hôpitaux publics et PSPH sur la base du nombre annuel de journées d'hospitalisation qui est de 100 millions environ dans ces hôpitaux. Le nombre d'établissements privés inclus en 2002 dans les réseaux est trop faible pour permettre les extrapolations à l'ensemble des établissements de soins français.

Le programme national de surveillance des BMR mené dans le cadre du Raisin, a permis de générer en 2002 de nombreuses autres données qui feront l'objet d'une publication complète spécifique.

DISCUSSION-CONCLUSION

Les BMR sont impliquées dans 1/5 des infections nosocomiales, et les 3/4 des BMR hospitalières sont des SARM et des entérobactéries BLSE dont la diffusion épidémique est encore mal contrôlée dans nos hôpitaux. Les chiffres élevés enregistrés en France pour les BMR exposés plus haut sont le reflet de la transmission croisée et de la politique d'utilisation des antibiotiques dans nos hôpitaux.

Les BMR, notamment les SARM, sont dans la très grande majorité des cas acquis au cours d'une hospitalisation. En effet, une enquête menée par l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) en 1998-99 (tableau 8) a montré que les cas de SARM diagnostiqués dans 33 hôpitaux publics et apparemment acquis dans la communauté, c'est-à-dire isolés dans les deux premiers jours d'hospitalisation, représentent environ 10 % du total des cas de SARM diagnostiqués à l'hôpital. Cependant, les cas d'acquisition vraiment communautaires, c'est-à-dire chez des malades sans antécédent récent d'hospitalisation, sont en fait très rares, inférieurs à 1 % du total des cas de SARM. La même enquête a permis de montrer (a) que la prévalence du portage nasal de SARM chez 1 170 personnes venant de ville et entrant dans 14 services de clinique ou d'hôpital général pour un acte programmé (accouchement, chirurgie orthopédique) est très faible : 231 porteurs de *S. aureus*, soit 20 %, mais seulement 3 porteurs de SARM dont 1 seul n'avait pas d'antécédent d'hospitalisation ou de soins à domicile et (b) que parmi 414 patients ambulatoires chez lesquels une souche de *S.aureus* a été isolée d'un prélèvement à visée diagnostique par 9 laboratoires privés d'analyse médicale durant une période de six mois, 29 (7 %) étaient porteurs de SARM, dont 2 seulement n'avaient pas d'antécédent d'hospitalisation.

| Tableau 8                                                                                                                                                                                                       |                |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|
| Estimation des acquisitions communautaires de SARM basée sur les antécédents des patients chez lesquels on a isolé un SARM d'un prélèvement à visée diagnostique (étude Onerba, 33 hôpitaux publics, 1998-1999) |                |                          |
| Patients                                                                                                                                                                                                        | Nombre (100 %) | Extrapolation nationale* |
| Avec SARM                                                                                                                                                                                                       | 1 112 (100 %)  | 50 000                   |
| SARM isolé <48 h après admission                                                                                                                                                                                | 165 (15 %)     | 7 500                    |
| Idem, pas de transfert d'un autre hôpital                                                                                                                                                                       | 97 (9 %)       | 4 500                    |
| Idem, pas d'antécédent d'hospitalisation                                                                                                                                                                        | 9 (0,8 %)      | 400                      |
| Idem, pas de contact direct avec personnel de soin                                                                                                                                                              | 5 (0,4 %)      | 200                      |

\* Base de calcul = incidence des patients avec un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM : 0,7 % des patients admis en court séjour dans les hôpitaux publics français ; 7 millions d'admissions par an en court séjour dans les hôpitaux publics français.

Tableau 7

| SARM dans les établissements de soins français en 2002 : densité d'incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) et répartition des cas de SARM par activité. Programme Raisin de surveillance des BMR. |            |                |         |            |           |         |                      |                                       |           |             |         |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|---------|------------|-----------|---------|----------------------|---------------------------------------|-----------|-------------|---------|--------|
| CClin                                                                                                                                                                                                          |            | Établissements | Lits    | JH         | % JH Réa* | N. SARM | incidence P. 1000 JH | Répartition (%) des SARM par activité |           |             |         |        |
|                                                                                                                                                                                                                |            |                |         |            |           |         |                      | médecine                              | chirurgie | réanimation | SSR/SLD | autres |
| Paris Nord                                                                                                                                                                                                     | hors AP-HP | 93             | 45 642  | 3 332 161  | 3,3       | 2 551   | 0,77                 | 39                                    | 17        | 12          | 25      | 7      |
|                                                                                                                                                                                                                | AP-HP      | 33             | 21 167  | 1 037 657  | 5,6       | 838     | 0,81                 | 28                                    | 21        | 17          | 21      | 13     |
| Est                                                                                                                                                                                                            |            | 52             | 16 456  | 1 201 634  | 2,2       | 769     | 0,64                 | 45                                    | 21        | 9           | 20      | 5      |
| Ouest                                                                                                                                                                                                          |            | 86             | 25 648  | 1 943 878  | 1,2       | 922     | 0,47                 | 41                                    | 22        | 8           | 23      | 6      |
| Sud-Est                                                                                                                                                                                                        |            | 141            | 34 789  | 2 541 456  | 2,1       | 1 726   | 0,69                 | 40                                    | 20        | 7           | 27      | 6      |
| Sud-Ouest                                                                                                                                                                                                      |            | 73             | 24 286  | 1 647 402  | 4         | 1 194   | 0,72                 | 39                                    | 20        | 11          | 22      | 8      |
| Total                                                                                                                                                                                                          |            | 478            | 167 988 | 11 704 188 | 3,2       | 8 000   | 0,68                 | 39                                    | 20        | 10          | 24      | 7      |

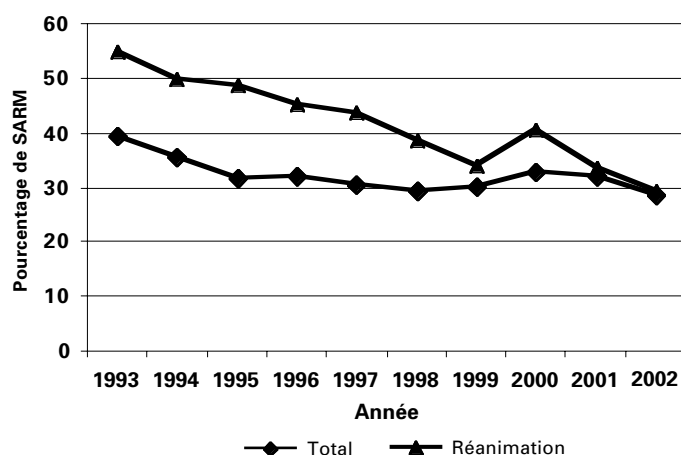
\* Proportion (%) des JH représentée par la réanimation.

En clair s'il y a des cas communautaires de portage ou d'infection à SARM bien documentés, ces cas sont relativement peu nombreux et c'est dans nos hôpitaux que doivent être concentrés les efforts pour maîtriser l'épidémie et diminuer le risque de diffusion vers la communauté. L'apparition de souches de SARM très différentes des souches hospitalières par leur production de toxine, leur phénotype de résistance et leur génotype, et responsables d'infections communautaires, surtout cutanées, pourrait modifier cet état de fait dans les années à venir [14].

Depuis une quinzaine d'années de nombreux réseaux de laboratoires surveillent les BMR en utilisant des indicateurs de plus en plus précis qui, par leur complémentarité, permettent d'avoir une vue globale de l'épidémiologie de ces bactéries en France. L'ensemble des résultats vus plus haut, et ceux de l'article consacré à EARSS dans ce même numéro, montrent que les taux de SARM n'ont pas ou peu augmenté en France ces dernières années, alors qu'ils ont beaucoup augmenté dans quelques pays voisins comme la Grande-Bretagne. De plus, des résultats encourageants, même s'ils sont encore insuffisants, sont enregistrés dans les hôpitaux qui ont mis en place activement, et depuis plusieurs années, un programme de maîtrise des BMR [1, 15, 16]. Dans les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP qui ont mis en place un tel programme en 1993, la baisse du pourcentage de SARM chez *S. aureus* a été de 1/4 en court séjour et de 1/2 en réanimation (Figure 1). Des signes suggérant une tendance à la baisse des SARM en réanimation durant les quatre dernières années sont enregistrés dans les réseaux du CCLin Paris-Nord (hors AP-HP) et Sud-Est. C'est pourquoi le programme de prévention contre la transmission croisée doit être effectivement appliqué dans tous les établissements de soins et être complété par une politique active en matière d'utilisation des antibiotiques afin de réduire la pression de sélection qui est, avec la transmission croisée, un facteur clef du succès épidémique des SARM [2].

Figure 1

Évolution du pourcentage de SARM chez *S. aureus* dans les hôpitaux de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 1993-2002



La standardisation de la surveillance a abouti, dans le cadre du Raisin, à des indicateurs d'incidence robustes (en particulier densité pour 1 000 jours d'hospitalisation) utilisés par tous les réseaux des CCLin depuis 2002. Ces indicateurs permettront d'apprécier au niveau national les progrès obtenus par l'application du programme national de prévention de la

diffusion des SARM et entérobactéries BLSE [1] et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques [2]. Les indicateurs sur les infections nosocomiales que le ministère de la Santé souhaite mettre en place en 2004 dans tous les établissements de soins incluent un indicateur d'incidence des SARM, en cohérence avec le programme Raisin.

## RÉFÉRENCES

- [1] Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'état à la Santé et à l'Action sociale. 1999.
- [2] Plan national d'action pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. France. Réseau national de santé publique. Saint-Maurice, janvier 1999.
- [3] Raisin (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001. Résultats. InVS ed. Octobre 2003.
- [4] Comité technique national des infections nosocomiales, Cellule infections nosocomiales du ministère de la Santé, CCLin Est, CCLin Ouest, CCLin Paris-Nord, CCLin Sud-est, CCLin Sud-Ouest et 830 établissements de santé participants. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996. Bull. Epidemiol Hebd. 1997; 36:161-3.
- [5] Aubry-Damon H., Legrand P., Brun-Buisson C., Astier A., Soussy C.J., 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.
- [6] Lemaître N., Sougakoff W., Masmoudi A., Fievet M.H., 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.
- [7] Mainardi J.L., Shlaes D.M., Goering R.V., Shlaes J.H., Acar J.F., Goldstein F.W. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. J. Infect. Dis. 1995; 171:1646-50.
- [8] Marty L., Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes : justification, rôle du laboratoire, indicateurs, données françaises récentes. Path. Biol. 1998; 46:217-26.
- [9] 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.
- [10] Jarlier V., Fosse T., Philippon A., Study Group ICU. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 french teaching hospitals (ICU study). Intensive Care Med. 1996; 22:1057-65.
- [11] The Hôpital Propre II Study Group. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in French Hospitals : A 2-month survey in 43 hospitals, 1995. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999; 20:478-86.
- [12] Delière-Baron E., Jourdan B., Duviquet M. et Abramowitz Cl. Importation et acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline isolé en milieu gériatrique institutionnel. Méd. Mal. Infect. 1996; 26:644-50.
- [13] Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. Onerba. Edimark ed. 2000 [www.onerba.org](http://www.onerba.org)
- [14] Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N. Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. Emerg Infect Dis. 2004; 10:121-4.
- [15] 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.
- [16] Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections nosocomiales de l'interrégion Paris Nord. CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes. Documentation C-Clin Paris Nord. Paris 1997.



# Diffusion régionale inter hospitalière d'un *Acinetobacter baumannii* multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004

Anne Carbonne<sup>1</sup>, Karine Blanckaert<sup>1</sup>, Thierry Naas<sup>2</sup>, Elise Seringe<sup>1</sup>, Anne-Hélène Bothereau<sup>1</sup>, Michèle Aggoune<sup>1</sup>, Christian Lahoute<sup>3</sup>, Christian Cattoen<sup>4</sup>, Pascal Astagneau<sup>1</sup>, Patrice Nordmann<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales, Paris-Nord, Paris

<sup>2</sup>Direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Nord-Pas-de-Calais, Lille

<sup>3</sup>Service de bactériologie-virologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

<sup>4</sup>Centre Hospitalier de Valenciennes

<sup>5</sup>Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

## INTRODUCTION

De nombreuses épidémies à *Acinetobacter baumannii* (Ab) ont été décrites, le plus souvent en réanimation, en chirurgie ou chez les brûlés [1]. Ab est un coccobacille à gram négatif susceptible de coloniser la peau, le tube digestif et l'oropharynx de l'homme. Son pouvoir pathogène est faible et il est responsable d'infections nosocomiales (pneumopathies, bactériémies, infections du site opératoire ou urinaires) chez des patients très fragilisés. Sa transmission est essentiellement manuportée de patient à patient, l'environnement jouant un rôle de réservoir secondaire [1]. Les souches responsables d'épidémies nosocomiales sont souvent multirésistantes, réduisant le nombre d'antibiotiques utilisables notamment pour l'antibiothérapie probabiliste [2]. L'impact de Ab sur la mortalité est controversé. La sévérité de la pathologie sous-jacente est le facteur de risque de mortalité indépendant le plus souvent retrouvé lors d'épidémies [2]. En France, lors de l'enquête nationale de prévalence des IN de 2001, Ab représentait 1,2 % des microorganismes isolés d'infections nosocomiales [3].

En octobre 2001, une épidémie de souche de Ab produisant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) de type VEB-1 [4] survenue en réanimation était signalée au CClin et à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) par le centre hospitalier de Valenciennes. Elle avait concerné 20 cas avec 12 décès dont 4 directement attribuables à l'infection.

En 2003, la même souche était identifiée à nouveau dans plusieurs établissements du Nord-Pas-de-Calais (NPC). Nous décrivons ici le déclenchement de l'alerte, les investigations et le contrôle de la diffusion régionale de cette bactérie multirésistante (BMR).

## ALERTE

Du 30 juillet 2003 au 19 septembre 2003, le CClin reçoit 5 signalements d'infections nosocomiales à Ab de quatre établissements de santé du Nord ; 23 patients sont concernés dont 8 (35 %) décédés à la date du signalement. Les souches d'Ab isolées ont toutes le même phénotype de résistance : elles sont envoyées pour expertise au laboratoire de bactériologie du CHU de Bicêtre qui avait étudié les souches de l'épidémie de 2001 [4].

Pour évaluer l'ampleur de cette épidémie, le réseau régional de microbiologistes est sollicité. Fin septembre 2003, le CClin informe également les présidents de Clin de l'interrégion de cette épidémie et diffuse des recommandations pour une surveillance renforcée, le contrôle et la prévention de ces infections [5]. L'alerte est ensuite étendue au niveau national dans le cadre du Raisin. L'InVS recommande aux établissements de santé de signaler tous les cas de colonisation à Ab VEB-1.

## MÉTHODES

Le Nord-Pas-de-Calais comprend quatre bassins de vie où résident près de 4 millions d'habitants. L'activité de court séjour concerne 91 établissements (32 publics, 12 privés participants au service public (PSPH) et 48 privés), dont 16 (14 publics et 2 PSPH) se partagent 242 lits de réanimation.

Un cas probable est défini comme tout patient infecté ou colonisé depuis avril 2003 par une souche de Ab au profil de résistance similaire à celui de la souche isolée en 2001 (résistant à toutes les pénicillines et céphalosporines, à tous les aminosides, aux fluoroquinolones, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la rifampicine et sensible aux carbapénèmes et à la colimycine). Un cas est certain quand la production de BLSE de type VEB-1 a été confirmée par le laboratoire expert.

La distinction entre colonisation et infection fait appel aux informations cliniques disponibles et aux définitions nationales [6]. Un cas est défini comme importé si transféré d'un autre hôpital et connu porteur ou si le premier prélèvement positif à Ab a été effectué moins de 48 heures après son admission.

Chaque cas signalé par le circuit habituel réglementaire [7] ou identifié lors de l'investigation a été décrit. Pour chaque cas, le CClin recueillait en outre auprès de l'équipe opérationnelle d'hygiène de chaque établissement : le service d'hospitalisation, la provenance du patient et le caractère importé ou acquis dans l'établissement de la souche. Les décès signalés ont fait l'objet d'une investigation spécifique pour étudier leur lien avec l'infection à Ab.

Les souches de *Acinetobacter baumannii* étaient identifiées dans chaque hôpital par les techniques « standard » de laboratoire et l'antibiogramme réalisé en accord avec les recommandations de la Société française de microbiologie. Une synergie entre les disques de céfépime et de ticarcilline / acide clavulanique, signe de la présence possible d'une BLSE, était recherchée [4]. Les souches répondant à la définition de cas probable étaient transmises au laboratoire du CHU de Bicêtre où une recherche du gène codant pour la BLSE VEB-1 était effectuée.

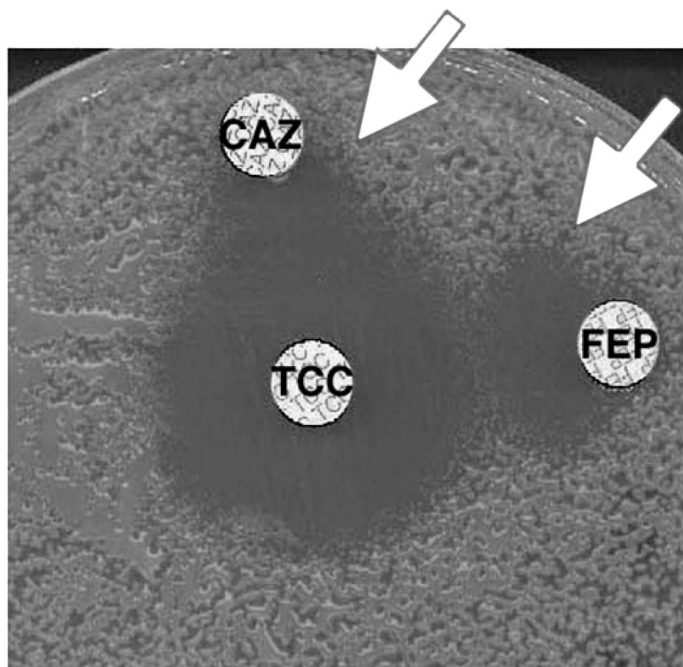
## RÉSULTATS

De juillet 2003 à février 2004, 215 cas (136 certains et 79 probables) répartis dans 28 établissements (un tiers des établissements de la région) ont été recensés ; 164 (76 %) ont fait l'objet d'un signalement. Parmi eux, 91 cas groupés ont été recensés dans 21 services de 11 établissements. Quatre établissements ont eu plus de 10 cas dont 2 plus de 40. Ces quatre établissements représentaient à eux seuls 142 cas (66 %), et trois d'entre eux étaient à l'origine de la plupart des cas importés (15 au total) dans 10 autres établissements. La courbe épidémique montre un pic initial en octobre 2003, un nouveau pic en décembre lié à l'alerte régionale, puis une décroissance régulière jusqu'en février 2004 (Figure 1). La répartition géographique des établissements concernés révèle une diffusion régionale très importante. La plupart des patients (96 soit 45 %) étaient hospitalisés en réanimation ; les autres étaient dans des services de pneumologie (20), de moyen ou long séjour (25), de médecine (32) ou chirurgie (9). Sur les 215 cas recensés depuis juillet, 48 (22 %) sont décédés : le lien entre décès et infection à Ab VEB-1 n'était certain que pour 2 cas et probable ou partiel pour 6.

Fin février, le laboratoire de bactériologie-virologie du CHU de Bicêtre avait reçu 268 souches de Ab de 50 établissements de santé de l'interrégion Paris Nord ; 200 exprimaient la BLSE VEB-1 provenant essentiellement du Nord-Pas-de-Calais.

Figure 1

*Acinetobacter baumannii* VEB-1 ; mise en évidence de l'image de synergie entre l'acide clavulanique (TCC) et le céfépime (FEP) et la ceftazidime (CAZ) sur milieu de Muller Hinton contenant de la cloxacilline



L'antibiogramme des souches de Ab productrices de la BLSE VEB-1 était identique et seules les résistances aux aminosides s'exprimaient de manière variable dans quelques souches. Chez toutes les souches, une synergie franche était mise en évidence entre l'acide clavulanique et le céfépime (figure 2). L'utilisation de cloxacilline a favorisé la détection de cette synergie, en levant l'effet de la céphalosporinase qui pouvait masquer la BLSE.

La caractérisation du support génétique (intégon) du gène de la BLSE VEB-1 et le génotypage par la technique de RAPD (*Random Amplification of Polymorphic DNA*) d'une trentaine de souches choisies selon la date et le lieu géographique d'isolement ne permettaient pas de les différencier. Ces résultats en faveur d'une origine clonale ont été confirmés par une électrophorèse en champ pulsé.

## DISCUSSION

Nous avons décrit ici la première épidémie régionale à BMR identifiée grâce au signalement des infections nosocomiales mis en place en juillet 2001 [7]. Le signalement a permis de détecter l'émergence et la diffusion de cette souche et de déclencher une alerte interrégionale puis nationale. Il a aussi servi de support à l'investigation, permettant de localiser rapidement les situations épidémiques problématiques. Un effort complémentaire important a été nécessaire pour le suivi épidémiologique des établissements concernés. Les quatre services en situation épidémique ont été observés : les solutions hydro-alcooliques (SHA) étaient disponibles et les patients porteurs de BMR étaient en isolement. Cependant, des améliorations dans l'organisation des soins ont dû être apportées.

L'importance de l'épidémie peut s'expliquer par des particularités régionales que l'investigation a permis de souligner : - des transferts multiples de patients nécessitant des soins lourds entre

établissements, facilitant la diffusion de la souche dans un même réseau de soins ;

- une offre en soins de réanimation insuffisante, déjà identifiée en 1996 par le Schéma régional d'organisation sanitaire ;
- un taux d'occupation des lits élevé, proche de 100 % alors que la réglementation recommande 80 % [8], rendant difficile le respect des mesures de prévention de la diffusion des BMR, en particulier la désinfection correcte des chambres entre deux patients ;
- la sévérité des patients admis en réanimation, reflétée par une proportion élevée de patients ventilés plus de 48 heures et un indice de gravité simplifié (IGS II) supérieur à la moyenne nationale [8].

Cette épidémie est aussi un marqueur de la situation générale de l'épidémiologie des BMR dans la région. En particulier, les résultats de la surveillance du CClin ont montré une incidence élevée des SARM. D'autre part, une épidémie à *Enterobacter aerogenes* producteur de BLSE évolue depuis 1997 ; l'incidence de cette BMR dans le Nord-Pas-de-Calais est 3 fois celle de la moyenne interrégionale et 5 fois celle de l'Île de France [9].

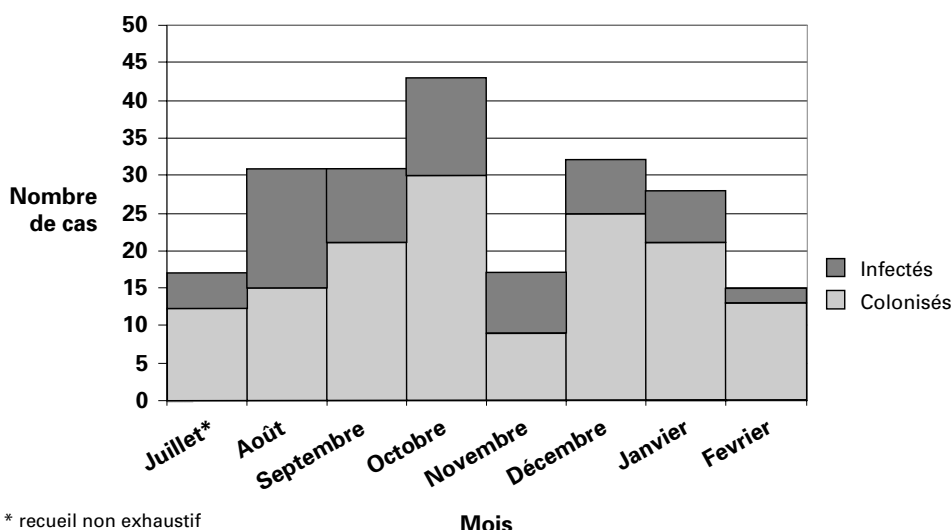
Le caractère nouveau de la souche épidémique a fait prendre conscience aux équipes hospitalières que les BMR n'étaient pas une fatalité et que, prise à temps, une épidémie pouvait être jugulée. D'énormes efforts ont été faits par les soignants et les équipes opérationnelles d'hygiène pour améliorer les pratiques d'isolement des patients colonisés. Le dépistage systématique dans les services à risque a permis d'identifier rapidement les cas « source » potentiels et de les isoler. On peut espérer que, comme à Valenciennes en 2002, l'impact des mesures prises sur Ab fera diminuer l'incidence des autres BMR [10]. Un effort particulier doit être fait dans cette région où l'offre en soins de réanimation est insuffisante, et où les conditions de travail dans ces services à risque sont extrêmement difficiles.

La collaboration entre les services et laboratoires hospitaliers, le CClin, l'InVS, un laboratoire expert et les autorités sanitaires a joué un rôle majeur dans l'identification précoce et le contrôle de cette épidémie et la diffusion rapide à tous les acteurs des informations utiles. Cette étude souligne également l'intérêt de détecter précocement des mécanismes émergents de résistance aux antibiotiques, pour assurer ensuite la surveillance de leur incidence et ne pas se baser seulement sur des taux de résistance qui par leur stabilité peuvent masquer l'émergence d'un nouveau phénomène.

Actuellement, l'épidémie semble en voie d'être contrôlée dans le Nord-Pas-de-Calais. Cependant, des souches de Ab productrices de VEB-1 ont été isolées depuis dans d'autres régions françaises. Ce qui nécessite de maintenir la vigilance. La communication sur cette épidémie a remis au premier plan l'importance de renforcer, en France, la lutte contre la diffusion des BMR.

Figure 2

Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* BLSE VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, juillet 2003 à février 2004



## REMERCIEMENTS

Aux équipes soignantes, laboratoires de microbiologie et équipes opérationnelles d'hygiène de chacun des hôpitaux concernés ; à Véronique Pavet et Benoit D'Almeida, médecins inspecteurs de santé publique des Ddass du Nord et du Pas-de-Calais ; à Karine Lebasclé (CClin Paris-Nord), Lise Denoeud et Agnès Lepoutre (InVS).

## RÉFÉRENCES

- [1] Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24: 284-95.
- [2] Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii* : risk factors and attributable mortality. J Infect Dis 1996;174:1279-87.
- [3] Enquête de prévalence nationale 2001 - Résultats. Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Institut de veille sanitaire, 2003. 84 p. [http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2003/raisin\\_enp\\_2001/index.html](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2003/raisin_enp_2001/index.html)
- [4] Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. J Clin Microbiol 2003;41:3542-7.
- [5] Recommandations du CClin Paris Nord aux établissements de santé de la région Nord-Pas-de-Calais, Octobre 2003. [http://www.ccr.jussieu.fr/CClin/ACTU\\_DIVERS/RecoAcineto.pdf](http://www.ccr.jussieu.fr/CClin/ACTU_DIVERS/RecoAcineto.pdf)
- [6] Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2<sup>ème</sup> ed. ministère de la Santé, 1999, pp.19-24. <http://www.sante.gouv.fr/hm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html>
- [1] Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique. [http://leaannecy.free.fr/Documents/legislation/decret\\_26\\_07\\_2001.htm](http://leaannecy.free.fr/Documents/legislation/decret_26_07_2001.htm)
- [8] Circulaire Dhos/SDO/N° 2003/413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue. <http://nosobase.univ-lyon1.fr/legislation/organisation/ci270803.pdf>
- [9] CClin Paris-Nord. Surveillance des BMR à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord (hors AP-HP de Paris) : rapports 2000, 2001, 2002. <http://web.ccr.jussieu.fr/CClin/BMR/BMR.html#rapp>
- [10] Cattoen C, Lagravelle B, Blanckaert K, Urbina MA, Chagnon JL. Impact de modifications de pratiques en matière d'hygiène, d'organisation des soins et de prescription sur la consommation d'antibiotiques dans un service de réanimation polyvalente. 23<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (Ricaï), Paris, 4-5 décembre 2003 (abstract n° 367/51P).

# Émergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A

Anne Bouvet<sup>1</sup>, Hélène Aubry-Damon<sup>2</sup>, Yves Péan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centre national de référence des Streptocoques, Service de microbiologie, Hôtel Dieu, AP-HP, Université Paris V

<sup>2</sup>Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

<sup>3</sup>Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

## INTRODUCTION

*Streptococcus pyogenes* ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est à la fois responsable d'infections focales comme les angines et les infections cutanées bénignes, et d'infections invasives sévères [1]. Une augmentation de la résistance aux macrolides des souches invasives et non invasives a été constatée en France et dans d'autres pays européens [2-4].

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Depuis l'enquête prospective nationale de 1995, le Centre national de référence (CNR) des Streptocoques a étudié les souches responsables d'infections invasives, telles que dermohypodermite nécrosante ou syndrome de choc toxique. Ces souches lui ont été adressées spontanément lors d'infections sévères ou de cas groupés, indépendamment de tout échec thérapeutique. La résistance aux antibiotiques de ces souches a été comparée à celle des souches responsables d'angines aiguës (Observatoire de surveillance de la sensibilité des SGA en Bourgogne) ou d'autres infections répertoriées par les microbiologistes du réseau du CNR. Ces données ont été confrontées aux autres données françaises disponibles.

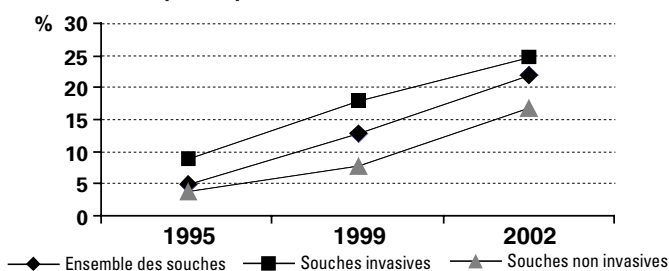
## RÉSULTATS

La proportion de souches résistantes aux macrolides analysées par le CNR a progressé de 13,5 % (10/74) en 1995 à 23 % (19/82) en 2002 pour les souches invasives, et de 8 % (14/177) en 1995 à 23 % (58/247) en 2002 pour les souches non invasives (figure 1). En 2003, elle dépasse 20 % de l'ensemble des souches.

L'analyse des autres sources d'information corrobore la progression de la résistance des SGA en France (tableaux 1 et 2).

Figure 1

Résistance à l'érythromycine des souches invasives et SGA, 1995-2002



Source : données du Centre national de référence des Streptocoques

Tableau 1

Évolution de la résistance aux macrolides des souches de *S. pyogenes*

| Année     | Population (source)                             | Infections                              | Nombre de souches | Résistance aux macrolides                                                               | Auteurs                         | Référence                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1996-1999 | Enfants et Adultes (Réseau hospitalier Réussir) | Infections invasives et non invasives   | 2 890             | 9 % en 1996 - 11 % en 1997<br>16 % en 1998 - 18 % en 1999                               |                                 | Colloque Onerba Ricaï <sup>a</sup> Paris 2003<br><a href="http://www.onerba.org">www.onerba.org</a> |
| 1997-2002 | Enfants et Adultes (Hôpital de Caen)            | Infections ORL et suppurations cutanées | 329 (50/an)       | 2 % en 1997 - 12 % en 1998<br>6 % en 1999 - 17 % en 2000<br>24 % en 2001 - 45 % en 2002 | Almire C, Leclercq R et Fines M | Ricaï-Paris 2003<br>Abstract 166/34c                                                                |

<sup>a</sup> Ricaï: Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse



Tableau 2

Études complémentaires sur la résistance aux macrolides de *S.pyogenes*

| Année              | Population (source)                                                           | Infections                            | Nombre de souches | Résistance aux macrolides | Auteurs                                                                                          | Référence                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1996-1999          | Enfants (réseau pédiatres)                                                    | Angines aiguës                        | 1 500             | 6 %                       | Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, <i>et al.</i>                          | Antimicrob Agents Chemother 2000 [5]                  |
| 1999 (2 semaines)  | Patients hospitalisés (111 CHG) <sup>b</sup>                                  | Bactériémies                          | 56                | 12 %                      | Collège de Bactériologie, de Virologie et d'Hygiène des hôpitaux généraux                        | Colloque Onerba, RicaiParis 2000                      |
| 2000-2001 (8 mois) | Population générale (Observatoire Bourgogne)                                  | Angines aiguës                        | 247               | 15 %                      | Mihaila-Amrouche L, Loubinoux J et Bouvet A                                                      | ECCMID <sup>c</sup> -Glasgow 2003 Abstract P736 & [3] |
| 2002               | Consultation enfants (Hôpital R. Debré, Paris)                                | Angines aiguës                        | 93                | 14 %                      | Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, François M, Van Den Abbeele T, <i>et al.</i> | Ricai-Paris 2003 Abstract 327/49p                     |
| 2002               | Enfants et Adultes (15 CHU <sup>d</sup> ou CHG et 4 réseaux ville et hôpital) | Infections invasives et non invasives | 1 375             | 28 %                      |                                                                                                  | Coloquie Onerba Ricai Paris 2003                      |
| 2002-2003          | Enfants                                                                       | Angines aiguës                        | 322               | 22 %                      | Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, <i>et al.</i>                | [4]                                                   |

<sup>b</sup> CHG : Centres Hospitaliers Généraux ; <sup>c</sup> ECCMID : European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ; <sup>d</sup> CHU : Centres Hospitalo-Universitaires

Depuis 2002, le principal mécanisme de résistance aux macrolides en France est une méthylation liée au gène *ermB* et conférant une résistance de haut niveau à tous les macrolides et apparentés : érythromycine, josamycine, spiramycine, midécamycine, azithromycine et clindamycine. La streptogramine A, composant de la pristinamycine, reste cependant active sur ces souches, contrairement à la streptogramine B. Le clone de biotype 1, sérotype T28 et génotype *emm28*, responsable d'une épidémie d'angines en Bourgogne pendant l'hiver 2000 [3], a diffusé en France [4] et dans d'autres pays d'Europe [6, 7]. Ce clone présente un haut niveau de résistance à l'érythromycine, la streptomycine, la kanamycine et la bacitracine ; il reste sensible aux pénicillines, aux céphalosporines et aux synergistines [3]. Il participe en France aux 21 % de souches invasives (25/119) étudiées en 2003 (Rapport CNR).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'incidence des infections invasives à SGA tend à augmenter depuis 2000 [8]. Cette augmentation n'est probablement pas due à un biais de surveillance, du fait de la stabilité du réseau Epibac lors des dernières années. L'incidence des septicémies est estimée à 1,7 pour 100 000 habitants en 2002, après redressement lié à une exhaustivité des signalements de 80 % [8]. La proportion des souches résistantes aux macrolides isolées de l'ensemble des infections à SGA en France dépasse 20 % depuis 2002. Elle varie de 30 à 45 % des souches selon les rapports. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve établissant un lien direct entre augmentation de la résistance et augmentation de l'incidence des infections invasives. L'émergence concomitante d'un clone de biotype 1, sérotype T28, génotype *emm28* de haut niveau de résistance à l'érythromycine, risque d'amplifier encore le phénomène de sélection de souches multirésistantes. En effet, tous les macrolides et la bacitracine (utilisée en traitement local) ont la capacité de sélectionner ce clone [3, 6]. En Europe, les disparités du niveau de résistance peuvent être liées à une pression de sélection variable d'un pays à l'autre, selon les modes de prescriptions des antibiotiques [9].

L'atteinte d'un tel niveau de résistance des SGA aux macrolides et à la clindamycine doit être prise en compte dans les recommandations de traitement des angines chez les sujets allergiques aux pénicillines. En effet, des traitements de courte durée incluant céphalosporines ou macrolides sont recommandés. Cependant, ces derniers ne peuvent être prescrits que

si les souches ont été isolées et reconnues sensibles. De même, l'efficacité d'autres antibiotiques mérite d'être évaluée pour le traitement des infections graves à SGA nécessitant l'association à la pénicilline G d'un antibiotique à pénétration intracellulaire, tel que la clindamycine [1].

Les données du CNR, corroborées par d'autres études ont permis de détecter l'émergence progressive de ce phénomène de résistance et d'en caractériser le mécanisme. La surveillance de la résistance des SGA responsables d'infections communautaires mérite d'être renforcée en France à la fois pour les infections focales les plus fréquentes, et pour les infections invasives.

## RÉFÉRENCES

- [1] Veyssier-Belot C, Lejoyeux-Chartier F et Bouvet A. Erysipèle, cellulites et autres infections cutanées sévères à *Streptococcus pyogenes*. Presse Med 1999; 28:1959-65.
- [2] Schlegel L, Merad B, Rostane H, Broc V and Bouvet A. In vitro activity of midcamycin diacetate, a 16-membered macrolide, against *Streptococcus pyogenes* isolated in France, 1995-1999. Clin Microbiol Infect 2001; 7:362-6.
- [3] Mihaila-Amrouche L, Bouvet A. and Loubinoux J. Clonal spread of *emm* type 28 isolates of *Streptococcus pyogenes* multiresistant to antibiotics. J Clin Microbiol 2004; 42. A paraître en août 2004.
- [4] Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, *et al.* Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48. A paraître.
- [5] Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, *et al.* Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1453-7.
- [6] Malhotra-Kumar S, Wang S, Lammens C, Chapelle S. and Goossens H. Bacitracin-resistant clone of *Streptococcus pyogenes* isolated from pharyngitis patients in Belgium. J Clin Microbiol 2003; 41:5282-4.
- [7] Perez-Trallero E, Garcia C, Orden B, Marimon JM and Montes M. Dissemination of *emm28* erythromycin-, clindamycin- and bacitracin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:123-6.
- [8] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Levy-Bruhl D, *et al.* Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd; 34, à paraître le 20 juillet 2004.
- [9] Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, *et al.* Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. Clin Infect Dis 2004; 38:1251-6.

# Évolution de la résistance des *Campylobacters* aux antibiotiques en France (1986-2002)

Francis Mégraud, Valérie Prouzet-Mauléon

Centre national de référence des *Campylobacters* et des *Hélicobacters*, laboratoire de bactériologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 et Hôpital Pellegrin, Bordeaux

## INTRODUCTION

Les *Campylobacters*, en particulier les espèces *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli*, se sont révélés être la première cause d'infection intestinale dans les pays développés. Ces infections peuvent être sévères et justifient alors un traitement antibiotique, les macrolides, les fluoroquinolones et l'amoxicilline étant les plus utilisés.

Dans une faible proportion de cas une complication infectieuse peut survenir à type de septicémie et de localisation secondaire variée. Dans une telle situation une bi antibiothérapie est recommandée, incluant la gentamicine et soit une  $\beta$ -lactamine, soit une fluoroquinolone.

Des résistances acquises à ces antibiotiques se sont cependant développées, sauf à la gentamicine [1]. Il est intéressant de connaître leur évolution. Notre laboratoire, devenu Centre national de référence pour les *Campylobacters* en 1993, a mis en place un réseau de surveillance des infections à *Campylobacters* basé sur des laboratoires hospitaliers de France métropolitaine depuis 1986. Nous rapportons ici l'évolution des résistances observées de 1986 à 2002.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Origine des souches

Elles ont été isolées essentiellement de selles de malades hospitalisés, dans une dizaine de laboratoires hospitaliers de 1986 à 2002. Des souches d'autres laboratoires ont également été reçues pour identification.

### Identification et étude de la sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches ont été identifiées par méthode phénotypique, notamment à l'aide de la galerie ApiCampy (bioMérieux). L'espèce *C. jejuni* a été en particulier identifiée sur la base d'un test à l'hippurate positif. Depuis 1995 une identification génotypique a été réalisée à l'aide de 2 PCR spécifiques de *C. jejuni* et *C. coli* respectivement.

La sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode des disques sur Mueller Hinton contenant 5 % de sang de mouton inoculé en nappe à partir d'une suspension McFarland 0,5 diluée au 1/10. Des disques (Diagnostics Pasteur, puis BioRad) ont été déposés et les boîtes incubées 24 heures en atmosphère microaérobie. Les diamètres critiques proposés par le CA SFM ont été utilisés. La méthodologie de l'antibiogramme est restée constante pour la durée de l'étude.

## RÉSULTATS

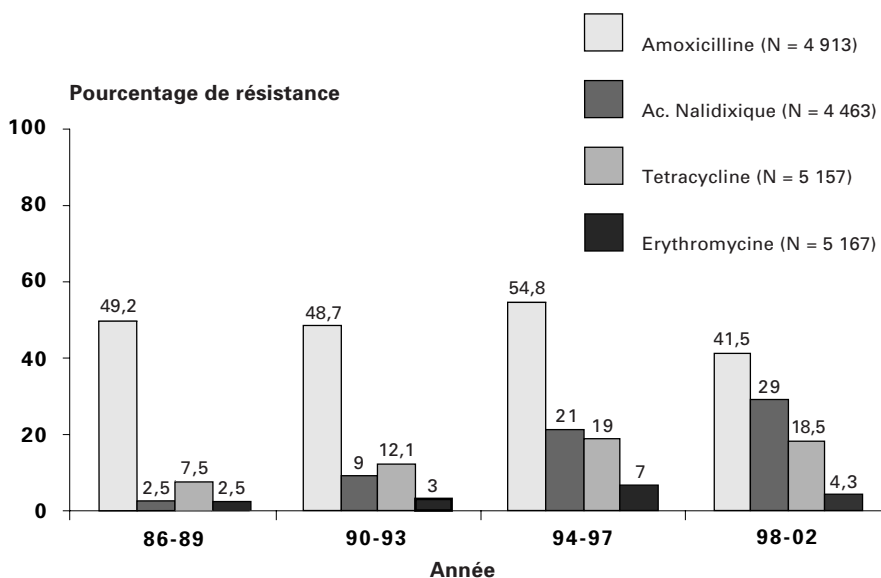
Durant la période considérée (1986-2002) 5 250 souches ont été étudiées (moyenne annuelle 308, valeurs extrêmes 121 – 697), la répartition par espèce était *C. jejuni* : 3 575 ; *C. coli* : 937 ; autres : 738 (dont 514 *C. fetus*). Les résultats globaux et pour *C. jejuni* et *C. coli* sont présentés dans les figures 1, 2 et 3, respectivement.

### $\beta$ -lactamines

L'amoxicilline a été essentiellement testée. La résistance globale est de 47 % (intervalle de confiance 95 % : 45,3-48,1). Elle est légèrement supérieure pour *C. coli* (54,2 %, IC 95 % : 50,9-57,5) que pour *C. jejuni* (48,9 %, IC 95 % : 47,2-50,6 ( $p = 0,005$ )) mais beaucoup plus faible pour *C. fetus* (19 %,

Figure 1

Évolution de la résistance aux antibiotiques des *Campylobacters* isolés en France de 1986 à 2002



Les espèces ayant une résistance intrinsèque à l'acide nalidixique ne sont pas incluses. Les effectifs maximums testés sont : période 86-89 = 2 087 ; 90-93 = 1 251 ; 94-97 = 718 ; 98-02 = 1 112.

IC 95 % : 15,6-22,6 ( $p < 10^{-3}$ ). Le suivi dans le temps par période de quatre ans ne montre pas de tendance évolutive, les valeurs oscillant entre 41,5 % et 54,8 %.

La séquence d'une souche de *C. jejuni* a montré la présence d'un gène *bla* chromosomique [2]. Le mécanisme de résistance n'est toutefois pas élucidé.

L'amoxicilline clavulanate n'est testé que depuis 2001. Il est en général actif, seules quelques souches ont une sensibilité intermédiaire. L'acide clavulanique possède une activité antibactérienne propre en plus de son action sur les  $\beta$ -lactamases.

### Macrolides

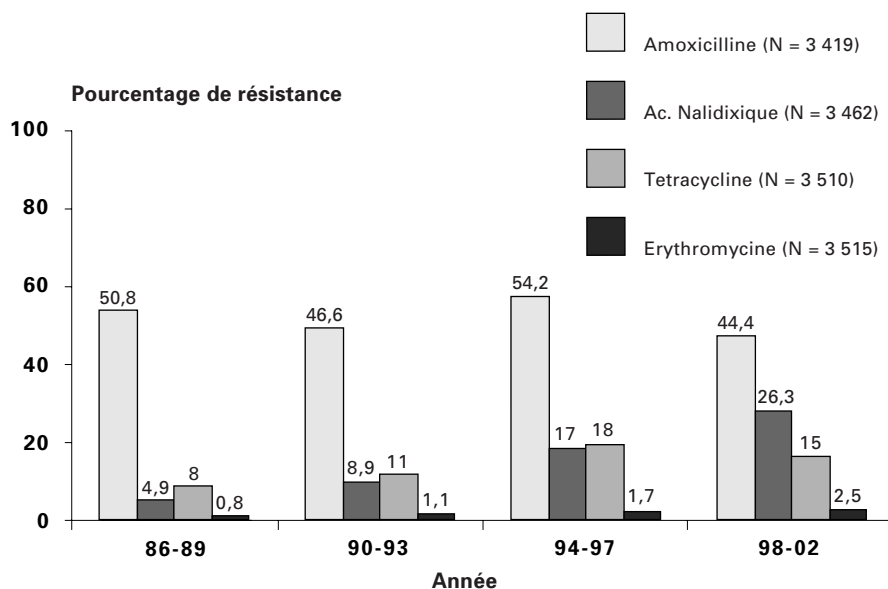
L'érythromycine a été testée comme chef de file de cette famille d'antibiotiques. La résistance globale croisée pour tous les macrolides est de 3,7 % (IC 95 % : 3,2-4,2). Elle est plus élevée chez *C. coli* (9,4 %, IC 95 % : 7,7-11,3) que chez *C. jejuni* (1,4 %, IC 95 % : 1-1,8) et *C. fetus* (1,2 %, IC 95 % : 0,4-2,6 ( $p < 10^{-3}$ )). Ceci peut s'expliquer par le fait que *C. coli* est une bactérie à l'origine porcine et que ces animaux recevaient dans le passé un macrolide, la tylosine comme facteur de croissance. Cette résistance est due à des mutations sur le gène de l'ARNr 23S [3]. La mutation essentiellement rencontrée est A2075G (95 %) exceptionnellement A2074C. Contrairement à ce que l'on observe pour *H. pylori*, la résistance aux macrolides des *Campylobacters* n'a pas augmenté ces dernières années, et est toujours globalement en France comme dans la plupart des autres pays à un niveau faible. Elle a oscillé entre 0,8 % et 2,5 % pour *C. jejuni* et entre 6 % et 18 % pour *C. coli* durant la période considérée.

### Tétracyclines

Les tétracyclines peuvent être utilisées pour le traitement d'infections entériques à *Campylobacter* en cas de résistance à d'autres antibiotiques.

Figure 2

Évolution de la résistance aux antibiotiques des *Campylobacter jejuni* isolés en France de 1986 à 2002



Les effectifs maximums testés sont :

période 86-89 = 1 565 ; 90-93 = 761 ; 94-97 = 450 ; 98-02 = 744.

La résistance globale est encore limitée (12,6 %, IC 95 % : 11,7-13,5). Elle est là encore légèrement supérieure pour *C. coli* (19,4 %, IC 95 % : 16,9-22,1) que pour *C. jejuni* (11,5 %, IC 95 % : 10,5-12,6) et *C. fetus* (7,1 %, IC 95 % : 5-9,6 ( $p < 10^{-3}$ )). Elle a augmenté entre la période 1986-1989 et la période 1998-2002 de 7,5 % à 18,5 %. Cette augmentation est surtout nette pour *C. coli* (de 11,3 % à 33 %) mais est très significative dans tous les cas ( $p < 10^{-3}$ ). Elle est très variable dans d'autres pays. Elle est due à un gène *tetO* porté par un plasmide dont la protéine protège le ribosome. Ce gène semble acquis des bactéries Gram positives. C'est d'ailleurs une des rares résistances plasmidiques rencontrées chez les *Campylobacter* [3].

#### Aminosides

Si la gentamicine reste le seul antibiotique pour lequel aucune résistance n'est apparue, il n'en est pas de même des autres aminosides. En effet, des résistances à la kanamycine restent peu fréquentes (1 %), mais sont plus fréquentes pour la streptomycine (5 à 10 %).

L'enzyme la plus souvent rencontrée est une aminoglycoside phosphotransférase 3' type III responsable de la résistance à la kanamycine. Elle serait d'origine plasmidique dans la majorité des cas [3].

#### Quinolones

L'acide nalidixique a été testé durant toute cette période. Indépendamment des espèces pour lesquelles la résistance est intrinsèque (*C. fetus*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*) un taux global de résistance de 13,2 % (IC 95 % : 12,2-14,2) est observé, plus marqué pour *C. coli* (19 %, IC 95 % : 16,5-21,7) que pour *C. jejuni* (12 %, IC 95 % : 10,9-13). Une nette évolution vers la résistance a été notée entre la période 1986-1989 et la période 1998-2002. Elle est passée de 4,9 % à 26,3 % pour *C. jejuni* et de 6 % à 44,6 % pour *C. coli* ( $p < 10^{-3}$ ).

Les résultats pour la ciprofloxacine testée depuis l'an 2000 sont proches mais légèrement plus faibles que pour l'acide nalidixique : *C. coli* : 36,5 % contre 41,8 %, et *C. jejuni* : 25,6 % contre 28,3 % sur la période considérée.

Cette résistance est due à des mutations au niveau de la région dite « Quinolone Resistance

Determining Region » (QRDR) du gène *gyrA* en particulier une mutation *Thr86*. D'autres mutations peuvent être en jeu au niveau de *gyrA* mais aussi de *parC* [3].

Les taux de résistance ont également été étudiés en fonction de l'âge, et de caractéristiques épidémiologiques, à savoir l'existence d'une épidémie familiale et d'un voyage outremer. Une résistance à l'acide nalidixique était beaucoup plus fréquente pour les souches isolées de malades revenant de voyage que ceux ayant acquis leur infection en métropole (70 % contre 15 % ( $p < 10^{-3}$ )). Il faut noter que la réponse à cette question n'était renseignée que dans moins d'un tiers des cas et que seulement 3 % des souches avaient été isolées après retour d'un voyage.

Une différence significative de la résistance à l'acide nalidixique a été notée en fonction de l'âge de 0-19 ans : 10,5 % ; 20-49 ans : 26,6 % et > 50 ans : 18,5 % ( $p < 10^{-3}$ )

## DISCUSSION

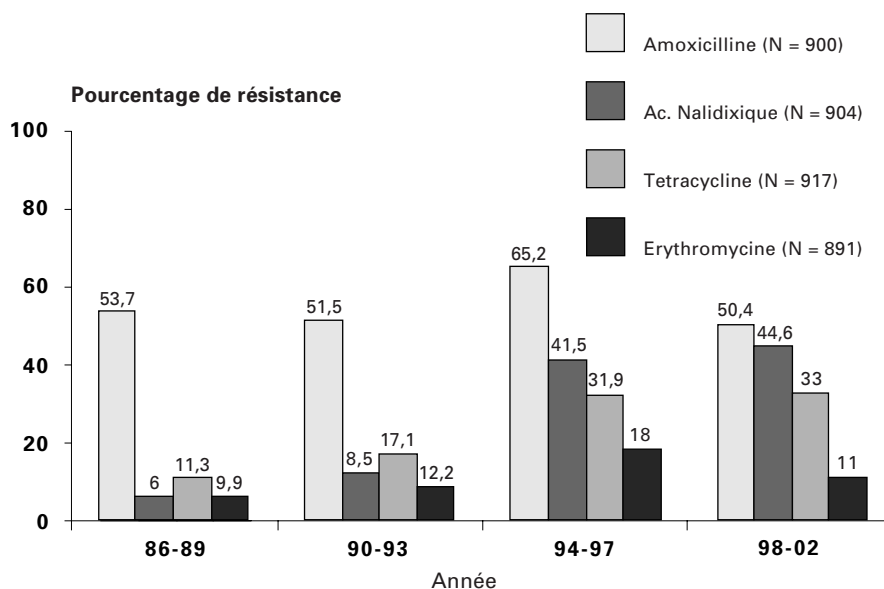
Ces résultats qui concernent un nombre important de souches de *Campylobacter* isolées sur une longue période en France métropolitaine montrent une résistance aux antibiotiques globalement plus élevée de *C. coli* que de *C. jejuni* et une relative stabilité de la résistance de ces bactéries aux antibiotiques au fil des ans, à l'exception de la résistance aux quinolones et à un moindre degré de celle à la tétracycline.

Un certain nombre de limitations doivent cependant être apportées à cette étude :

- ces souches ont été essentiellement isolées dans des laboratoires hospitaliers, ce qui ne reflète pas forcément avec exactitude la résistance existant au niveau de la communauté. On peut admettre que ces infections ont toutefois été acquises à l'extérieur de l'hôpital mais peut-être par des sujets plus fragiles plus souvent traités par des antibiotiques. Environ 15 % des souches ont cependant été isolées de malades ambulatoires ;

Figure 3

Évolution de la résistance aux antibiotiques des *Campylobacter coli* isolés en France de 1986 à 2002



Les effectifs maximums testés sont :

période 86-89 = 371 ; 90-93 = 269 ; 94-97 = 141 ; 98-02 = 141.



- les méthodes d'identification ont été uniquement phénotypiques durant la première partie de l'étude (1986-1995) et l'on doit admettre qu'un petit pourcentage de souches ont pu être faussement identifiées comme *C. coli* au lieu de *C. jejuni* du fait d'un test à l'hippurate négatif. De plus, des souches de *Arcobacter butzleri* maintenant identifiées par les méthodes moléculaires ont aussi pu être à tort classées comme *C. fetus* ou *C. coli* ;

- la méthode utilisée pour tester la sensibilité aux antibiotiques a été la méthode des disques avec des diamètres critiques non spécifiquement validés pour les *Campylobacters* d'où un risque d'erreur. Toutefois, plus de la moitié des souches résistantes aux macrolides ont été retestées par méthode moléculaire et la résistance a été confirmée à quelques exceptions près.

La résistance à l'amoxicilline va faire l'objet d'une étude à la fois phénotypique et moléculaire dans un avenir proche.

Si la résistance aux macrolides, antibiotique de choix utilisé dans le traitement des infections intestinales à *Campylobacter*, est restée faible, il est important de surveiller la résistance aux quinolones qui est en augmentation. La cause de cette augmentation est controversée et peut être la conséquence soit de l'utilisation de fluoroquinolones en médecine humaine, soit de l'introduction d'une fluoroquinolone (enrofloxacin) en médecine vétérinaire dans la filière porcine et surtout avicole [4], considérée comme une source majeure des *Campylobacters* de l'homme [5]. Il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'un ou à l'autre car l'utilisation a commencé pour les deux, médecine humaine et médecine vétérinaire, au début des

années 1990 et les études épidémiologiques souvent difficiles ne permettent pas de trancher. Cette résistance très facilement sélectionnée, limite les possibilités thérapeutiques non seulement dans les diarrhées où les fluoroquinolones auraient l'avantage d'être actives sur la plupart des autres bactéries pathogènes intestinales, mais aussi dans les infections systémiques où un antibiotique ayant une bonne diffusion tissulaire est parfois nécessaire.

De plus elle hypothèque la méthode traditionnelle d'identification des *Campylobacters* où la résistance à l'acide nalidixique était un élément important d'orientation.

## RÉFÉRENCES

- [1] Nachamkin I, Engberg J, Aarestrup FM. Dignosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. p 45-66 In: Nachamkin I, Blaser MJ (Eds), *Campylobacter* 2nd Edition ASM Press, Washington DC, 2000.
- [2] Parkhill J, Wren BW, Mungall K, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature*. 2000; 403:665-8.
- [3] Trieber CA, Taylor DE. Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* p 441-54 In : Nachamkin I, Blaser MJ (Eds), *Campylobacter* 2nd Edition ASM Press, Washington DC, 2000.
- [4] Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 27:199-208
- [5] Appréciation des risques alimentaires liés aux *Campylobacters*. Application au couple poulet/*Campylobacter jejuni*. Rapport Afssa 2004. [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

# Épidémie de Salmonellose à *Salmonella enterica* serotype Newport multirésistante aux antibiotiques, liée à de la viande de cheval importée, 2003, France

François-Xavier Weill<sup>1</sup>, Emmanuelle Espié<sup>2</sup>, Nathalie Quelquejeu<sup>3</sup>, Frédérique Le Querrec<sup>4</sup>, Henriette De Valk<sup>2</sup>, Véronique Vaillant<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre national de référence des *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris

<sup>2</sup>Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint Maurice

<sup>3</sup>Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Paris

<sup>4</sup>Direction générale de l'alimentation, Paris

Le 2 juin 2003, le Centre national de référence (CNR) des *Salmonella* a identifié 11 cas de salmonellose à *S. Newport* multirésistante aux antibiotiques sur trois semaines, dans le Nord de la France. Les souches présentaient un même profil de résistance aux céphalosporines de troisième génération, à la streptomycine, aux sulfamides, aux tétracyclines et au chloramphénicol.

Une investigation épidémiologique était mise en œuvre afin de mesurer l'importance du phénomène épidémique, d'identifier son origine et de proposer des mesures de contrôle adaptées.

## MÉTHODES

Un cas a été défini comme une personne ayant présenté une diarrhée (au moins trois selles liquides par jour) et pour laquelle *S. Newport* multirésistante a été isolée en mai ou en juin 2003.

Les cas, identifiés par le CNR, ont été interrogés avec un questionnaire standardisé portant sur les symptômes et les expositions (aliments et boissons consommés, contacts avec des personnes ayant présenté de la diarrhée, contacts avec des animaux, voyages, etc.) dans les trois jours précédant le début des symptômes.

Pour chaque aliment suspecté, les circuits de distribution et d'approvisionnement des lieux d'achat cités par les cas ont été reconstitués afin de rechercher une origine commune.

La sensibilité des souches de *S. Newport* aux antibiotiques a été étudiée par la méthode des disques selon les recommandations

du CA-SFM<sup>1</sup>. Les souches ont été caractérisées par électrophorèse en champ pulsé (PFGE). La recherche des gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines : *bla*<sub>CMY</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> et la recherche d'intégrons de classe I ont été effectuées par amplification génique.

## RÉSULTATS

Entre le 12 mai et le 4 juin 2003, 14 cas ont été identifiés dans trois départements du nord de la France (figure 1). Sept cas étaient des femmes. Neuf cas étaient des enfants.

Les symptômes décrits étaient : diarrhée (100 %) ; sanglante (50 %), vomissement (86 %) et fièvre (71 %). Onze cas (79 %) ont été hospitalisés. Aucun décès n'a été observé.

La seule exposition commune rapportée par tous les cas était la consommation de viande de cheval, sous forme de viande hachée (11 cas) ou de steak (3 cas). La viande provenait de 14 boucheries fixes ou ambulantes appartenant à une même enseigne.

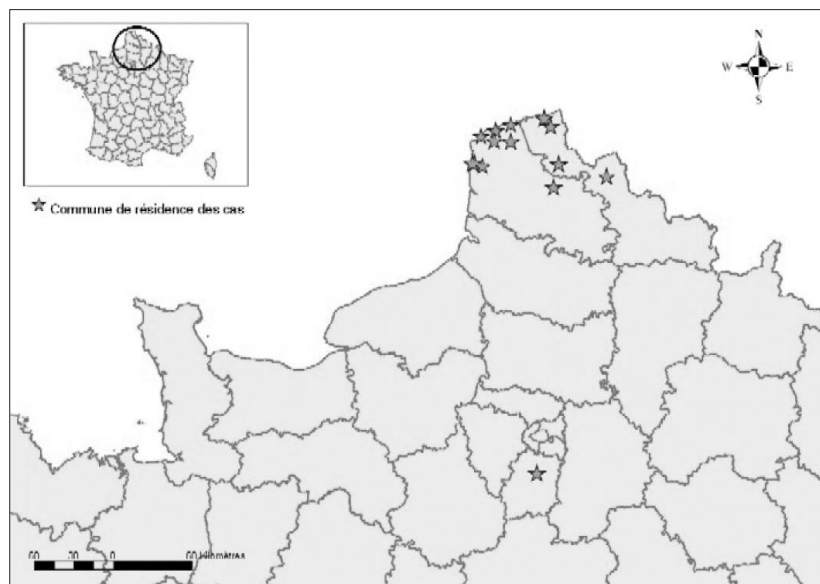
L'enquête vétérinaire a retrouvé un grossiste commun aux lieux d'achat cités par 13 des 14 cas. Ce grossiste importait des carcasses de cheval de : Argentine, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Hongrie, Royaume-Uni et Uruguay. Les données sur l'origine des carcasses n'ont pas permis de remonter la filière jusqu'au pays d'origine de la viande.

Les 14 souches de *S. Newport* isolées présentaient une résistance aux  $\beta$ -lactamines de type céphalosporinase haut-niveau, à la streptomycine, aux sulfamides, à la tétracycline et au chloramphénicol. Toutes les souches possédaient comme

<sup>1</sup> CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie

Figure 1

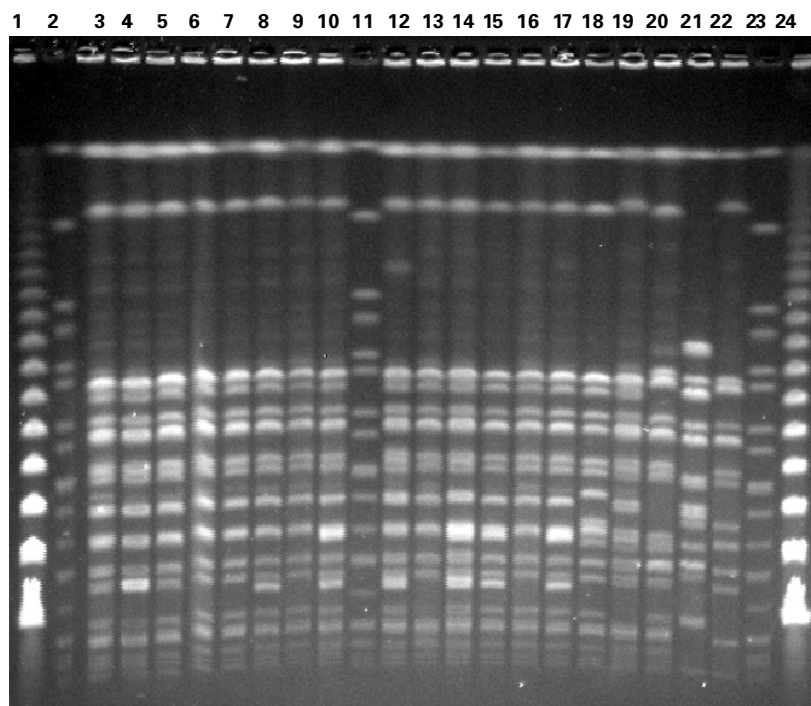
Distribution géographique des cas selon la commune de résidence. *S. Newport* multirésistante. France, mai-juin 2003



gène de résistance *bla*<sub>CMY</sub> (*bla*<sub>CMY-2</sub> pour 2 souches séquencées). En PFGE, deux profils étaient identifiés : profil A (8 souches) et profil B (6 souches) qui ne différaient que par une bande de bas poids moléculaire, correspondant vraisemblablement à un plasmide additionnel (figure 2). Le profil A était indifférenciable du profil majoritairement décrit chez *S. Newport* multirésistante aux Etats-Unis.

Figure 2

Caractérisation moléculaire par électrophorèse en champ pulsé des souches de *S. Newport* (*Xba*I). *S. Newport* multirésistante. France, mai-juin 2003



- 1, 24- Marqueur moléculaire : phage lambda  
2, 11, 23- *S. Braenderup* H9812  
3 à 10, 12 à 17- *S. Newport* multirésistantes épidémiques (mai-juin 2003, France)  
18- *S. Newport* multirésistante (2000, France)  
19, 20- *S. Newport* multirésistante (USA)  
21- *S. Newport* sensible (2003, France)  
22- Souche de référence de *S. Newport*

## DISCUSSION

Cette épidémie de salmonellose à *S. Newport* multirésistante possédant le gène de résistance *bla*<sub>CMY-2</sub> est la première documentée en France. *S. Newport* présentant ce profil de résistance avait déjà été identifié en France chez l'homme (21 souches de 2000 à 2002, soit 7 % des souches de *S. Newport* isolées), mais jamais à partir de prélèvements animaux ou alimentaires.

Aux Etats-Unis, des souches de *S. Newport*, produisant la céphalosporinase CMY-2 (appelées MDRampC), ont émergé à la fin des années 1990 et sont en augmentation constante depuis. En 2001, elles représentaient 25 % des souches de *S. Newport* isolées [1]. Dans ce pays, les facteurs de risque d'acquisition d'une salmonellose à *S. Newport* multirésistante sont le contact avec des bovins et la consommation de produits d'origine bovine [1].

A ce jour, aucun phénomène épidémique n'a été rapporté en Europe. Mais la diffusion de souches de *S. Newport* multirésistante est à craindre comme cela a été observé précédemment pour *S. Typhimurium* DT104.

La consommation de viande de cheval importée semble à l'origine de cette épidémie. Aucune carcasse de cheval n'a pu être retrouvée chez le grossiste pour analyses microbiologiques et l'origine exacte de la viande importée et l'origine de sa contamination n'ont pu être déterminées. Cependant, *S. Newport* a déjà été isolée chez des chevaux [2], dans de la viande et des carcasses de cheval au Brésil [3] et aux Etats-Unis [4]. Aux Etats-Unis, des souches de *S. Newport* MDRampC ont été isolées chez des chevaux en 2000 et 2001 [5].

Lors de cette épidémie, les symptômes observés ont été particulièrement sévères avec une proportion élevée de diarrhée sanglante et d'hospitalisation, comme cela a déjà été décrit aux Etats-Unis [1]. La résistance de ces souches à de nombreux antibiotiques utilisés dans le traitement des salmonelloses invasives risque donc de poser des problèmes de prise en charge thérapeutique chez l'homme.

La détection et l'investigation de cette épidémie en France illustre l'intérêt de disposer d'une surveillance des salmonelles sensible et réactive, associée à un suivi de la résistance aux antibiotiques aussi bien en santé humaine que dans les domaines vétérinaires ou alimentaires. Cet épisode souligne aussi la nécessité de disposer d'une traçabilité efficace de la viande de cheval, comme le prévoit la réglementation à venir au plan national et communautaire pour l'ensemble des denrées alimentaires.

## RÉFÉRENCES

- [1] Gupta A, Fontana A, Crowe C, Bolstorff B, Stout A, Duyne SV, et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *J Infect Dis* 2003; 188:1707-16
- [2] Traub-Dargatz JL, Salman MD, Jones RL. Epidemiologic study of salmonellae shedding in the feces of horses and potential risk factors for development of the infection in hospitalized horses. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196:1617-22
- [3] Hofer E, Zamora MRN, Lopes AE, Moura AMC, Araujo HL, Leite MDD, et al. *Salmonella* serovars in meat of horses slaughtered in northeastern Brazil. *Pesq Vet Bras* 2000; 20:80-4
- [4] Lyytikäinen O, Koort J, Ward L, Schildt R, Ruutu P, Japissou E, et al. Molecular epidemiology of an outbreak caused by *Salmonella enterica* serovar Newport in Finland and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2000; 124:185-92
- [5] Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular characterization of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport isolates from animals in Pennsylvania. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4679-84

# Tendances récentes de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* d'origines animale et humaine

François-Xavier Weill<sup>1</sup>, Renaud Lailier<sup>2</sup>, Anne Brisabois<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre national de référence des *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris

<sup>2</sup>Unité caractérisation et épidémiologie bactérienne, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, LERQAP, Maisons-Alfort

En France, 65 % des toxi-infections alimentaires collectives déclarées sont liées à *Salmonella* [1]. L'incidence des *Salmonella* dans les pays développés est en diminution depuis quelques années, mais de plus en plus de souches résistantes aux antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire sont identifiées. *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium appartenant au lysotype DT104 résistant habituellement à l'amoxicilline/ampicilline, à la streptomycine et à la spectinomycine, aux sulfamides, au chloramphénicol/ florfenicol, et à la tétracycline, s'est répandu dans les pays développés chez l'homme et l'animal depuis la fin des années 80. Plus récemment, des souches du sérotype Newport multirésistantes aux antibiotiques (Newport-MDRampC) viennent d'émerger aux Etats-Unis. Ces souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération par production de la céphalosporinase plasmidique CMY-2, seraient apparues initialement chez le bétail après la mise sur le marché d'une céphalosporine de troisième génération en médecine vétérinaire. La surveillance des salmonelloses chez l'homme en France repose sur un réseau volontaire constitué par environ 1 500 laboratoires hospitaliers et privés de France métropolitaine, des Dom ou des Tom qui envoient leurs souches pour sérotypage, au Centre national de référence des *Salmonella* (CNR-Salm) ou des informations concernant des souches sérotypées localement. Depuis 2000, le CNR-Salm étudie la sensibilité aux antibiotiques à partir d'un échantillon représentatif de souches. La surveillance des salmonelles d'origine non humaine s'effectue au travers du réseau *Salmonella* regroupant environ 150 laboratoires vétérinaires et agro-alimentaires sur l'ensemble du territoire français. Ils transmettent régulièrement et volontairement à l'Afssa, les souches qu'ils ont isolées dans le cadre d'enquêtes, d'auto-contrôles, de plans de surveillance ou de contrôles réglementaires, pour sérotypage ainsi que leurs propres résultats de sérotypage. Les souches reçues sont accompagnées de renseignements épidémiologiques concernant leur origine d'isolement et permettant de les diviser en trois secteurs principaux (i) « Santé et production animales » (SA), qui regroupe les souches isolées de prélèvements sur l'animal et les souches de l'environnement proche de l'élevage (ii) « Hygiène des aliments » (HA), qui comprend les souches isolées de l'alimentation humaine ou animale et celles provenant de l'environnement des ateliers de transformation et

des abattoirs (iii) « Ecosystème naturel » (E), qui regroupe les souches issues du milieu naturel de l'environnement. La surveillance de la résistance aux antibiotiques est effectuée depuis plus de 20 ans sur un échantillon représentatif des souches collectées.

## MÉTHODES

Le CNR-Salm a reçu 6 607 souches humaines en 2002 dont 2 511 (32 %) provenaient de laboratoires de centres hospitaliers (n = 332) et 4 096 (68 %) de laboratoires d'analyse de biologie médicale (n = 1 080). Pour chacun des 15 sérotypes de *Salmonella* étudiés (Enteritidis, Typhimurium, Hadar, Infantis, Virchow, Derby, Typhi, Brandenburg, Heidelberg, Newport, Dublin, Paratyphi B, Bovismorbificans, Agona, Bredeney et Saintpaul), une base de sondage dédoublonnée a été constituée puis les souches à étudier (n = 1 140) ont été sélectionnées aléatoirement avec stratification selon le sérotype. Le centre de sérotypage de l'Afssa a reçu 6 744 souches non-humaines en 2002 à partir desquelles 4 773 ont été sélectionnées après élimination des doublons. Parmi ces 6 744 isolats, 46 % avaient été isolées en SA, 50 % en HA et 4 % en E.

La sensibilité aux antibiotiques (tableau 1) des isolats sélectionnés a été étudiée selon la technique de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé (*Enterobacteriaceae*) avec 16 à 32 disques d'antibiotiques suivant les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM, communiqué 2002). Les résultats sont exprimés en proportion (%) de souches résistantes.

Pour les isolats humains des sérotypes Typhimurium et Enteritidis, la détermination du lysotype (Système Colindale), des gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines : *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub>, *bla*<sub>PSE-1</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, et la présence d'intégrons de classe I, ont été effectuées sur toutes les souches.

## RÉSULTATS

Les résultats présentés ici concernent les 10 sérotypes les plus fréquents (Typhi excepté) soit 874 (82,5 %) des 1 140 souches humaines et 1 595 (33 %) des 4 773 souches non-humaines sélectionnées pour l'étude (tableau 1). L'intégralité de l'étude réalisée sur les isolats humains est disponible dans le rapport annuel 2003 du CNR des *Salmonella*.

Tableau 1

Comparaison de la résistance en pourcentage aux antibiotiques des *Salmonella* d'origine humaine et non-humaine isolées en 2002 en fonction du sérotype

| Pourcentage de souches résistantes (R) |             |       |             |       |       |      |          |      |         |      |       |      |             |      |            |      |         |      |        |      |
|----------------------------------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|------|----------|------|---------|------|-------|------|-------------|------|------------|------|---------|------|--------|------|
| Antibiotique                           | Enteritidis |       | Typhimurium |       | Hadar |      | Infantis |      | Virchow |      | Derby |      | Brandenburg |      | Heidelberg |      | Newport |      | Dublin |      |
|                                        | H           | NH    | H           | NH    | H     | NH   | H        | NH   | H       | NH   | H     | NH   | H           | NH   | H          | NH   | H       | NH   | H      | NH   |
| n                                      | 99          | 246   | 320         | 538   | 79    | 105  | 51       | 152  | 40      | 82   | 39    | 192  | 39          | 64   | 67         | 85   | 66      | 72   | 74     | 59   |
| N                                      | 4 469       | 1 126 | 3 998       | 3 159 | 282   | 992  | 178      | 773  | 174     | 639  | 162   | 486  | 142         | 132  | 126        | 965  | 99      | 594  | 92     | 243  |
| Amoxicilline/ampicilline               | 6,1         | 4,1   | 65,0        | 44,4  | 51,9  | 61,9 | 2,0      | 2,0  | 5,0     | 2,4  | 5,1   | 2,1  | 7,7         | 1,6  | 31,3       | 20,0 | 1,5     | 27,8 | 0      | 1,7  |
| Ceftriaxone/ceftazidime                | 0           | 0     | 0,3         | 0     | 0     | 0    | 0        | 0    | 0       | 0    | 0     | 0    | 0           | 0    | 0          | 0    | 1,5     | 0    | 0      | 0    |
| Streptomycine                          | 0           | 2,8   | 64,5        | 58,9  | 92,4  | 90,5 | 5,9      | 9,9  | 5,0     | 2,4  | 51,3  | 60,4 | 7,7         | 14,1 | 40,3       | 32,9 | 4,5     | 22,2 | 40,5   | 33,9 |
| Gentamicine                            | 0           | 0,4   | 0,3         | 0,9   | 0     | 1,0  | 0        | 0    | 0       | 0    | 2,6   | 0    | 2,6         | 0    | 0          | 1,2  | 0       | 0    | 1,3    | 0    |
| Acide nalidixique                      | 11,1        | 11,8  | 4,0         | 14,7  | 79,7  | 61,0 | 2,0      | 3,95 | 45,0    | 48,8 | 2,6   | 0,5  | 2,6         | 0    | 13,4       | 3,5  | 4,5     | 34,7 | 1,3    | 3,4  |
| Ciprofloxacine                         | 0           | -     | 0,3         | -     | 0     | -    | 0        | -    | 0       | -    | 0     | -    | 0           | -    | 0          | -    | 0       | -    | 0      | -    |
| Enrofloxacin                           | -           | 0     | -           | 0,4   | -     | 1,9  | -        | 0,7  | -       | 0    | -     | 0    | -           | 0    | -          | 1,2  | -       | 0    | -      | 0    |
| Sulfamides                             | 0           | 2,8   | 68,0        | 49,4  | 1,3   | 1,0  | 3,9      | 3,3  | 10,0    | 2,4  | 51,3  | 52,6 | 15,4        | 6,2  | 26,9       | 16,5 | 4,5     | 20,8 | 1,3    | 1,7  |
| Triméthoprime                          | 0           | -     | 5,3         | -     | 6,3   | -    | 0        | -    | 5,0     | -    | 7,7   | -    | 15,4        | -    | 28,3       | -    | 3,0     | -    | 0      | -    |
| Sulfaméthoxazole-triméthoprime         | -           | 1,2   | -           | 7,1   | 1,3   | 0    | -        | 0,7  | -       | 2,4  | -     | 7,8  | -           | 6,2  | -          | 14,1 | -       | 20,8 | -      | 0    |
| Chloramphénicol                        | 0           | 0,8   | 57,0        | 36,2  | 0     | 0    | 2,0      | 4,6  | 2,5     | 1,2  | 0     | 0,5  | 2,6         | 10,9 | 0          | 7,1  | 1,5     | 16,7 | 0      | 1,7  |
| Tétracycline                           | 3,0         | 8,1   | 71,0        | 55,0  | 91,1  | 89,5 | 3,9      | 13,8 | 5,0     | 9,8  | 61,5  | 74,5 | 74,3        | 71,9 | 26,9       | 29,4 | 3,0     | 27,8 | 1,3    | 1,7  |

n : nombre de souches étudiées  
N : nombre de souches du sérotype recensées (souches adressées et déclarations) au CNR-Salm (souches humaines) ou à l'Afssa Maisons-Alfort (souches non-humaines)  
- : non testé  
H : souches humaines  
NH : souches non-humaines



En 2002, parmi ces 10 sérotypes isolés chez l'homme, le profil de résistance le plus fréquent pour les sérotypes Typhimurium, Hadar, Heidelberg et Virchow chez l'homme était : AmSSpSulCTe chez 48,8 % (Intervalle de confiance 95 % : 43,3-54,3) des souches de Typhimurium, AmSTeNal chez 43 % (IC 95 % : 32,1-53,9) des souches d'Hadar, AmSSpSulTmPte chez 19,4 % (IC 95 % : 9,9-28,9) des souches d'Heidelberg et Nal chez 42,5 % (IC 95 % : 27,2-57,8) des souches de Virchow. Les souches d'origine non-humaines présentaient au sein de chaque sérotype le même profil majoritaire de résistance que les souches humaines. En effet, 31,6 % (IC 95 % : 27,7-35,5) des souches Typhimurium présentaient le profil AmSSulCTe, 46,7 % (IC 95 % : 37,2-56,2) des souches Hadar le profil AmSTeNal, 9,4 % (IC 95 % : 3,2-15,6) des souches Heidelberg le profil AmSSulTmPte et 43,9 % (IC 95 % : 33,2-54,6) des souches Virchow étaient résistantes à l'acide nalidixique.

L'étude par lysotypie des 320 souches d'origine humaine du sérotype Typhimurium a mis en évidence le lysotype DT104 chez 182 souches (56,9 %) et les lysotypes apparentés U302 et DT120 chez 18 (5,6 %) et 10 (3,1 %) souches, respectivement. Les profils de résistance les plus fréquemment associés à ces lysotypes étaient AmSSpSulCTe (143 souches), AmSSpSulCTeNal (10 souches), AmSSpSulCTeTmP (10 souches), SSpSul (7 souches) et AmSul (5 souches). La recherche des gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les isolats humains du sérotype Typhimurium produisant une pénicillinase a mis en évidence *bla<sub>PSE-1</sub>* chez 174 souches (54,4 %), *bla<sub>TEM</sub>* chez 20 souches (6,3 %), *bla<sub>OXA-1</sub>* chez 9 souches (2,8 %), et *bla<sub>OXA-30</sub>* chez 4 souches (1,3 %). Une seule souche humaine produisant une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) a été mise en évidence lors de notre étude. Cette BLSE détectée dans un isolat de sérotype Typhimurium était de type TEM-52 [2]. De plus, une seule souche humaine a présenté une résistance de haut niveau à la ciprofloxacine (CMI de 32 mg/L). Cette souche de Typhimurium appartenait à un lysotype 12 variant et possédait le profil AmSSpSulCTe (présence du gène *bla<sub>OXA-1</sub>*). Les isolats non-humains de ce sérotype étaient moins résistants aux aminopénicillines (44,4 % versus 65 %), au chloramphénicol (36,2 % vs 57 %), aux sulfamides (49,4 % vs 68 %) et à la tétracycline (55 % vs 71 %) mais plus résistants à l'acide nalidixique (14,7 % vs 4 %) que les isolats humains.

Une souche humaine de profil AmCroCazSCTeSul du sérotype Newport produisait la céphalosporinase plasmidique CMY-2. Les autres souches humaines de ce sérotype demeuraient très sensibles (< 5 %) à tous les antibiotiques alors que les souches non-humaines présentaient des fréquences de résistance plus élevées, correspondant à plusieurs phénotypes dont les principaux étaient Nal (22,2 %), AmSSulTmPte (8,3 %) et AmSKSulTmPteC (7 %). Les sérotypes Enteritidis et Dublin

restaient quant à eux très sensibles aux antibiotiques utilisés en médecine humaine.

Entre 2000 et 2002, le nombre d'isolements des trois principaux sérotypes de *Salmonella* responsables de pathologie humaine (Enteritidis, Typhimurium et Hadar) a évolué de manière parallèle au sein du réseau du CNR-Salm et de celui de l'Afssa (tableau 2). Le nombre de souches du sérotype Enteritidis a diminué de 4 % (CNR-Salm) et de 7 % (Afssa). Celui du sérotype Typhimurium a progressé de 5 % (CNR-Salm) et de 16 % (Afssa). Enfin la fréquence d'isolement du sérotype Hadar a fortement baissé de 64 % (CNR-Salm) et de 30 % (Afssa). La résistance des isolats humains de *Salmonella* appartenant aux sérotypes étudiés est globalement similaire aux résultats de 2000 alors que les souches non-humaines du sérotype Typhimurium présentent une diminution des fréquences de résistance, entre 2000 et 2002, à l'ampicilline, à la streptomycine, au chloramphénicol, aux sulfamides et à la tétracycline. Les souches non-humaines présentant les phénotypes de résistance habituellement associés au lysotype DT104, sont également en légère diminution entre 2000 et 2002 (44,5 % vs 36,35 %) alors que ces valeurs ne semblent pas évoluer pour les souches humaines (tableau 3). Les résultats indiqués dans le tableau 3 associés à ceux de la lysotypie des souches humaines indiquent que le lysotype DT 104 restait fortement implanté dans notre pays au sein des isolats humains et non-humains, représentant respectivement environ 60 % et 36 % des souches du sérotype Typhimurium. Parmi les souches de sérotype Hadar, peu de variations sont observées entre ces deux années, mais les niveaux de fréquence de résistance restent très élevés pour les aminopénicillines, la streptomycine, la tétracycline et l'acide nalidixique.

Tableau 3

**Évolution des profils de résistance principaux habituellement associés au lysotype DT104 parmi les souches de *S. enterica* sérotype Typhimurium entre 2000 et 2002 : comparaison entre les souches d'origine humaine et animale**

| Profils de résistance | Pourcentage des souches testées (IC 95%) |                  |                   |                   |
|-----------------------|------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                       | 2000                                     |                  | 2002              |                   |
|                       | H                                        | NH               | H                 | NH                |
| Am S Sul C Te         | 51 (45,5-56,5)                           | 37,9 (33,3-42,5) | 48,8 (48,3-54,2)  | 31,6 (27,7-35,5)  |
| Am S Sul C Te Nal     | 3,8 (1,7-5,8)                            | 5,3 (3,2-7,4)    | 3,8 (1,7-5,8)     | 1,85 (0,7-3,0)    |
| Am S Sul C Te Tmp     | 2,5 (1,0-4,5)                            | 0,9 (0-1,8)      | 3 (1,1-4,9)       | 0,7 (0-1,4)       |
| S Sul                 | 1 (0,2-2,1)                              | 0,2 (0-0,6)      | 2,8 (1,0-4,5)     | 0,9 (0,1-1,7)     |
| Am Sul                | 0,3 (0-0,9)                              | 0,2 (0-0,6)      | 1,5 (0,2-2,8)     | 1,3 (0,3-2,3)     |
| Total                 | 58,6 (53,2-64,0)                         | 44,5 (39,8-49,2) | 59,75 (54,4-65,1) | 36,35 (32,3-40,4) |

H : souches humaines  
NH : souches non-humaines

Tableau 2

**Évolution de la résistance entre 2000 et 2002 chez les 3 principaux sérotypes de *Salmonella***

| Antibiotique                   |             |             |            |             | Pourcentage de souches résistantes (R) |             |             |             |           |             |           |            |
|--------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|
|                                | Enteritidis |             |            |             | Typhimurium                            |             |             |             | Hadar     |             |           |            |
|                                | 2000        |             | 2002       |             | 2000                                   |             | 2002        |             | 2000      |             | 2002      |            |
| n<br>N                         | H           | NH          | H          | NH          | H                                      | NH          | H           | NH          | H         | NH          | H         | NH         |
|                                | 82<br>4656  | 257<br>1206 | 99<br>4469 | 246<br>1126 | 320<br>3800                            | 430<br>2643 | 320<br>3998 | 538<br>3159 | 80<br>787 | 324<br>1408 | 79<br>282 | 105<br>992 |
| Amoxicilline/ampicilline       | 7,3         | 6,6         | 6,1        | 4,1         | 64,3                                   | 56,7        | 65,0        | 44,4        | 57,5      | 59,8        | 51,9      | 61,9       |
| Ceftriaxone/ceftazidime        | 0           | 0           | 0          | 0           | 0                                      | 0           | 0,3         | 0           | 0         | 0           | 0         | 0          |
| Streptomycine                  | 1,2         | 3,5         | 0          | 2,8         | 72,0                                   | 64,7        | 64,5        | 58,9        | 100,0     | 91,0        | 92,4      | 90,5       |
| Gentamicine                    | 1,2         | 0,4         | 0          | 0,4         | 1,0                                    | 0,7         | 0,3         | 0,9         | 1,2       | 0           | 0         | 1,0        |
| Acide nalidixique              | 9,7         | 11,7        | 11,1       | 11,8        | 10,3                                   | 12,8        | 4,0         | 14,7        | 77,5      | 60,7        | 79,7      | 61,0       |
| Ciprofloxacine/enrofloxacin    | 0           | 0           | 0          | 0           | 0                                      | 0,9         | 0,3         | 0,4         | 0         | NT          | 0         | 1,9        |
| Sulfamides                     | 1,2         | 4,7         | 0          | 2,8         | 69,6                                   | 63,0        | 68,0        | 49,4        | 1,2       | 11,2        | 1,3       | 1,0        |
| Triméthoprime                  | 2,4         | -           | 0          | -           | 8,7                                    | -           | 5,3         | -           | 2,4       | -           | 6,3       | -          |
| Sulfaméthoxazole-triméthoprime | -           | 2,3         | -          | 1,2         | -                                      | 7,9         | -           | 7,1         | -         | 2,8         | -         | 0          |
| Chloramphénicol                | 0           | 0,8         | 0          | 0,8         | 59,0                                   | 50,2        | 57,0        | 36,2        | 0         | 0,9         | 0         | 0          |
| Tétracycline                   | 12,1        | 14,0        | 3,0        | 8,1         | 81,2                                   | 77,7        | 71,0        | 55,0        | 98,7      | 93,2        | 91,1      | 89,5       |

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype recensées au CNR-Salm (H) ou à l'Afssa Maisons-Alfort (NH)

- : non testé

H : souches humaines

NH : souches non-humaines

## DISCUSSION

Cette étude comparative des fréquences de résistance pour l'année 2002 révèle que la résistance aux antibiotiques reste globalement stable et comparable entre les isolats humains et non-humains appartenant aux dix sérotypes étudiés. Le sérotype majoritairement isolé chez l'homme, Enteritidis reste encore très sensible aux antibiotiques avec une résistance aux aminopénicillines de l'ordre de 6 % à 7 % au cours de notre étude. Ce taux de résistance est comparable à celui obtenu lors d'études effectuées par le collège de bactériologie et virologie des hôpitaux (ColBVH) en 1994, 1997 et 2000 sur des souches isolées en milieu hospitalier [3, 6]. Bien que modéré, le taux de résistance à l'acide nalidixique (11 %) est en progression depuis 1994 (2 %). *S. enterica* sérotype Typhimurium présente un taux de multirésistance stable parmi les isolats humains depuis 1994 du fait de l'implantation du clone DT104 ayant intégré dans son chromosome les gènes conférant la pentarésistance de type AmS(Sp)CTeSul. La fréquence de ces souches penta-résistantes semble diminuer depuis 2000 dans les isolats non-humains mais cette tendance nécessite d'être confirmée. L'hypothèse d'une apparition massive de souches possédant en plus une résistance aux quinolones ne semble toujours pas se vérifier, mais la détection sporadique de souches clonales résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine est un phénomène inquiétant [4]. De même, l'identification d'une souche productrice de BLSE lors de cette étude et d'autres depuis (TEM-52, CTX-M-2 et CTX-M-9) parallèlement chez l'homme et dans la filière volaille (2 et travaux non publiés) doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Enfin, la détection d'une souche du sérotype Newport et deux souches du sérotype Agona (rapport annuel du CNR-Salm 2003) produisant la céphalosporinase plasmidique CMY-2 appelle également à la vigilance. La dissémination de ces souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération et à la ciprofloxacine limiterait très sérieusement les choix thérapeutiques pour les salmonelloses humaines. Un élément plus optimiste concerne le sérotype Hadar, troisième sérotype le plus fréquemment isolé chez l'homme et qui bien que multi-résistant, voit sa fréquence d'isolement diminuer de façon notable chez l'homme et l'animal.

En conclusion, la détection précoce de l'apparition des résistances et de leurs tendances évolutives chez *Salmonella* est permise par la réalisation régulière d'enquêtes nationales à travers des réseaux complémentaires (CNR-Salm, ColBVH et réseau *Salmonella*-Afssa) ainsi que par une collaboration transversale active. Ces résultats doivent être confrontés aux données d'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire de façon à identifier les comportements pouvant être à l'origine de l'apparition de ces résistances pour les prévenir et en limiter la dissémination.

### Abréviations utilisées pour les profils de résistance :

Am, amoxicilline/ampicilline ; Cro, ceftriaxone ; Caz, ceftazidime ; S, streptomycine ; Sp, spectinomycine ; K, kanamycine ; Sul, sulfamides ; Tmp, triméthoprim ; C, chloramphénicol ; Te, tétracycline ; Nal, acide nalidixique.

## RÉFÉRENCES

- [1] Haeghebaert S, Le Querrec F, Bouvet P, Gallay A, Espié E, Vaillant V. Les Toxi-infections alimentaires collectives en France en 2001. Bull Epidemiol Hebd 2002; 50:249-53
- [2] Weill FX, Demartin M, Fabre L, Grimont P.A.D. Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (TEM-52)-producing strains of *Salmonella enterica* of various serotypes isolated in France. Journal of Clinical Microbiology, 2004, sous presse.
- [3] Breuil J, Casin I, Armand-Lefèvre L, Frémy S, Collatz E. Antibiotic resistance in salmonellae isolated from humans and animals in France : comparative data from 1994 and 1997. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000. 46:965-71.
- [4] Casin I, Breuil J, Darchis JP, Guelpa C, E. Collatz. Fluoroquinolone resistance linked to *gyrA*, *gyrB*, and *parC* mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium in Humans. Emerging Infectious Diseases 2003. 9:1945-7.
- [5] Casin I, Breuil J, Brisabois, Moury F, Grimont F, E. Collatz. Multidrug-resistant human and animal *Salmonella* typhimurium belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome-and Integron-encoded  $\beta$ -lactamase PSE-1. Journal of Infectious Diseases 1999. 179:1173-82.
- [6] Breuil J, Casin I, Hanau-Bercot B, Dublanche A, E. Collatz. Troisième enquête nationale sur la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles : résultats de l'étude 2000 du Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. Bulletin Epidemiol Hebd 2001; 43.

# Prévalence des traitements antibiotiques à l'hôpital. Résultats de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001

Hélène Aubry-Damon, Véronique Lemanissier, Agnès Lepoutre, Bruno Coignard

Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice  
et le groupe de pilotage de l'enquête de prévalence nationale 2001  
du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin)\*

## INTRODUCTION

D'après les données sur les ventes d'antibiotiques, la France est le premier consommateur d'antibiotiques en Europe avec 3 Doses Définies Journalières /1 000 habitant-jours à l'hôpital [1]. Des données individuelles ont pu être recueillies lors d'enquêtes hospitalières ; elles ne sont toutefois pas extrapolables à l'ensemble des établissements de santé. Un des objectifs de l'Enquête nationale de prévalence (ENP) en 2001 était de décrire un jour donné l'usage des antibiotiques à l'hôpital [2].

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'enquête a été proposée « un jour donné » à tous les établissements publics et privés entre le 21 mai et le 23 juin 2001. Elle était coordonnée au niveau national par un comité de pilotage au sein du Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) et mise en œuvre au niveau interrégional par les CClin. Elle concernait tous les patients présents dans l'hôpital, excepté les hospitalisations de jour et de nuit. Dans chaque établissement participant, les données étaient recueillies par des médecins et infirmiers à partir des dossiers cliniques et des résultats d'analyses microbiologiques, selon les méthodes définies par le Raisin. Les traitements comprenant au moins un antibiotique administré par voie générale, étaient recueillis en fonction de l'indication :

en curatif pour traiter une infection nosocomiale\* (IN) ou communautaire (IC) ou en prophylaxie. Un traitement antibiotique était défini par un patient traité par un ou plusieurs antibiotiques pour une indication donnée. La prévalence des traitements antibiotiques était la proportion de patients recevant un traitement rapportée au nombre de patients hospitalisés le jour de l'enquête. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 8.

## RÉSULTATS

### Population incluse

Les établissements (n = 1 533) participant à l'ENP 2001 représentaient en nombre de lits 90 % des établissements publics et 54 % des établissements privés. Le jour de l'enquête, 305 656 patients étaient présents, 45 % dans les centres hospitaliers généraux, 20 % dans les centres hospitaliers universitaires et 13 % dans les établissements médico-chirurgicaux et obstétricaux (MCO), 9 % dans ceux de moyen ou long séjour et 13 % dans les autres catégories d'établissements. Plus de la moitié des patients étaient hospitalisés dans des services de court séjour, 20 % en long séjour, 15 % en soins de suite et de rééducation et 12 % en psychiatrie [2].

\* Définitions adaptées de celles du Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Tableau 1

| Prévalence de traitement antibiotique en court séjour par indication en fonction du type de service et du statut de l'établissement |                      |                       |               |               |               |              |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Service d'hospitalisation                                                                                                           | Statut établissement | Patients traités<br>N | Prévalence    | Communautaire |               | Nosocomiale  |               | Prophylaxie   |               |
|                                                                                                                                     |                      |                       |               | N traités*    | Prévalence    | N traités*   | Prévalence    | N traités*    | Prévalence    |
| Chirurgie                                                                                                                           | Privé                | 5 933                 | 25,4 %        | 1 345         | 5,8 %         | 660          | 2,8 %         | 3 976         | 17,0 %        |
|                                                                                                                                     | PSPH                 | 943                   | 22,1 %        | 308           | 7,2 %         | 208          | 4,9 %         | 435           | 10,2 %        |
|                                                                                                                                     | Public               | 9 074                 | 25,3 %        | 3 578         | 10,0 %        | 1 671        | 4,7 %         | 3 902         | 10,9 %        |
|                                                                                                                                     | <b>Total</b>         | <b>15 950</b>         | <b>25,1 %</b> | <b>5 231</b>  | <b>8,2 %</b>  | <b>2 539</b> | <b>4,0 %</b>  | <b>8 313</b>  | <b>13,1 %</b> |
| Médecine                                                                                                                            | Privé                | 1 660                 | 14,7 %        | 1 103         | 9,8 %         | 207          | 1,8 %         | 256           | 2,3 %         |
|                                                                                                                                     | PSPH                 | 1 347                 | 22,5 %        | 847           | 14,2 %        | 324          | 5,4 %         | 192           | 3,2 %         |
|                                                                                                                                     | Public               | 17 449                | 23,3 %        | 12 553        | 16,8 %        | 3 015        | 4,0 %         | 2 098         | 2,8 %         |
|                                                                                                                                     | <b>Total</b>         | <b>20 456</b>         | <b>22,2 %</b> | <b>14 503</b> | <b>15,7 %</b> | <b>3 546</b> | <b>3,8 %</b>  | <b>2 646</b>  | <b>2,9 %</b>  |
| Réanimation                                                                                                                         | Privé                | 309                   | 38,7 %        | 102           | 12,8 %        | 71           | 8,9 %         | 141           | 17,6 %        |
|                                                                                                                                     | PSPH                 | 152                   | 51,7 %        | 65            | 22,1 %        | 53           | 18,0 %        | 38            | 12,9 %        |
|                                                                                                                                     | Public               | 2 561                 | 47,2 %        | 1 080         | 19,9 %        | 1 019        | 18,8 %        | 502           | 9,3 %         |
|                                                                                                                                     | <b>Total</b>         | <b>3 022</b>          | <b>46,4 %</b> | <b>1 247</b>  | <b>19,1 %</b> | <b>1 143</b> | <b>17,5 %</b> | <b>681</b>    | <b>10,5 %</b> |
| <b>Total</b>                                                                                                                        | Privé                | 7 915                 | 22,3 %        | 2 555         | 7,2 %         | 938          | 2,6 %         | 4 481         | 12,6 %        |
|                                                                                                                                     | PSPH                 | 2 443                 | 23,2 %        | 1 220         | 11,6 %        | 586          | 5,6 %         | 665           | 6,3 %         |
|                                                                                                                                     | Public               | 29 085                | 25,0 %        | 17 212        | 14,8 %        | 5 705        | 4,9 %         | 6 502         | 5,6 %         |
|                                                                                                                                     | <b>Total</b>         | <b>39 443</b>         | <b>24,3 %</b> | <b>20 987</b> | <b>12,9 %</b> | <b>7 229</b> | <b>4,5 %</b>  | <b>11 648</b> | <b>7,2 %</b>  |

\* La somme des patients traités par indication n'est pas égale au nombre total de patients traités puisqu'un même patient peut cumuler plusieurs indications et que certaines données sur l'indication sont manquantes.

### Prévalence des traitements antibiotiques

Le jour de l'enquête, 48 517 patients (16 %) recevaient un traitement\* : 23 027 (8 %) pour IC, 12 972 (4 %) pour IN et 12 995 (4 %) pour prophylaxie. Parmi les patients sous antibiotique, 33 % (7 510/23 027) recevaient une association d'antibiotiques pour traiter une IC et 30 % (3 893/12 972) pour une IN.

La prévalence des traitements antibiotiques variait selon le type d'établissement et était la plus élevée dans les établissements MCO (21,2 % des patients hospitalisés), les centres de lutte contre le cancer (21,2 %) et dans les centres hospitaliers régionaux universitaires (20,4 %). L'indication la plus répandue était la prophylaxie dans les établissements privés (57 % des patients sous antibiotique) et le traitement d'une IC dans les établissements publics (59 %).

Parmi les 162 220 patients hospitalisés en court séjour, 39 443 (24,3 %) recevaient un antibiotique. Les prévalences de traitement antibiotique par indication ont été calculées pour les patients hospitalisés en court séjour en fonction du type de service et du statut de l'établissement (tableau I). Elles étaient les plus élevées en réanimation, concernant notamment les IC et les IN. La prévalence de traitement d'une IC était aussi élevée dans les services de médecine surtout ceux d'établissements publics. La prévalence de traitement pour une IN était 2 fois plus élevée dans les établissements publics que dans les établissements privés. La prévalence de patients sous prophylaxie était la plus importante en chirurgie ; elle était 1,5 fois plus élevée dans les établissements privés que dans les établissements publics.

En court séjour, les antibiotiques les plus fréquemment prescrits pour le traitement d'une IC comme pour une IN, étaient l'amoxicilline clavulanate, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération.

La prévalence des traitements comprenant soit un glycopeptide soit l'amikacine était près de 6 fois plus élevée en réanimation qu'en médecine ou en chirurgie, et celle comprenant soit une céphalosporine de troisième génération soit une amoxicilline clavulanate, soit une fluoroquinolone, était 2 fois plus élevée (tableau 2).

### DISCUSSION

Lors de l'ENP 2001, la prévalence des traitements antibiotiques par voie générale était de 16 % parmi l'ensemble des patients hospitalisés, de 24 % parmi ceux hospitalisés en court séjour et de 46 % en réanimation. Cette prévalence élevée est cohérente avec les études sur les données de vente et mériterait d'être corroborée par d'autres études de consommation des antibiotiques à l'hôpital. Lors de la mise en place du plan 2001-2005, le ministère de la Santé estimait à 40 % la proportion de patients hospitalisés sous antibiotique, qui n'était toutefois pas mesurée « un jour donné » mais sur toute la période du séjour hospitalier [3].

Tableau 2

### Prévalence en pourcentage des traitements antibiotiques pour les principales classes en fonction de l'indication et du type de service en court séjour

| Antibiotique                            | Service     | Prévalence de traitement antibiotique pour 1000 patients hospitalisés |            |             |                |
|-----------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|-------------|----------------|
|                                         |             | Toute indication                                                      | Communaire | Nosocomiale | Prophylactique |
| Pénicilline A                           | Chirurgie   | 23,1                                                                  | 7,0        | 2,6         | 13,6           |
|                                         | Médecine    | 27,5                                                                  | 20,1       | 2,9         | 4,5            |
|                                         | Réanimation | 42,7                                                                  | 22,9       | 8,4         | 11,4           |
| Amoxicilline+Clavulanate                | Chirurgie   | 78,6                                                                  | 32,2       | 8,4         | 38,3           |
|                                         | Médecine    | 70,4                                                                  | 55,2       | 8,1         | 7,2            |
|                                         | Réanimation | 110,8                                                                 | 56,8       | 21,8        | 32,4           |
| Céphalosporines de troisième génération | Chirurgie   | 19,7                                                                  | 9,9        | 4,6         | 5,2            |
|                                         | Médecine    | 40,9                                                                  | 31,2       | 7,1         | 2,6            |
|                                         | Réanimation | 112,0                                                                 | 56,0       | 41,7        | 14,3           |
| Amikacine                               | Chirurgie   | 4,3                                                                   | 1,9        | 1,8         | 0,7            |
|                                         | Médecine    | 7,0                                                                   | 4,5        | 2,0         | 0,5            |
|                                         | Réanimation | 40,1                                                                  | 13,5       | 21,3        | 5,2            |
| Fluoroquinolones                        | Chirurgie   | 49,7                                                                  | 20,0       | 13,5        | 16,4           |
|                                         | Médecine    | 59,5                                                                  | 42,4       | 12,6        | 4,6            |
|                                         | Réanimation | 104,5                                                                 | 53,4       | 41,0        | 10,3           |
| Glycopeptides                           | Chirurgie   | 7,6                                                                   | 1,8        | 4,3         | 1,5            |
|                                         | Médecine    | 10,3                                                                  | 4,4        | 4,7         | 1,3            |
|                                         | Réanimation | 67,2                                                                  | 12,0       | 49,1        | 6,1            |

**N patients hospitalisés en chirurgie = 63 461,  
N médecine = 92 160, N réanimation = 6 515**

La prévalence des traitements antibiotiques pour IC était plus élevée dans les établissements publics, notamment dans les services de réanimation et de médecine, et dans les établissements de plus de 200 lits. La prévalence des traitements antibiotiques pour IN était plus élevée dans les établissements publics et dans ceux participant au service public hospitalier que dans les établissements privés. Le jour de l'ENP, 83 % des établissements privés avaient identifié au moins un patient atteint d'infection nosocomiale contre 98 % des établissements publics. Ces derniers recrutent probablement des sujets plus fragiles, de part leurs activités spécialisées et leur capacité d'accueil en réanimation [2]. Ce sont dans les services de réanimation que la prévalence de traitement pour IN était la plus élevée.



Les traitements prophylactiques qui regroupaient la prophylaxie chirurgicale et celle des infections opportunistes, étaient plus fréquemment observés dans les services de chirurgie et de réanimation des établissements privés (17 % des patients hospitalisés). Dans l'ENP, un service de réanimation était défini dans le guide de l'enquêteur « comme un service où l'on peut pratiquer une ventilation respiratoire assistée... ». Il est possible que certains lits de soins intensifs post-chirurgicaux des établissements privés aient été enregistrés en réanimation et, non en spécialité médicale ou chirurgicale comme il était recommandé dans le guide de l'enquêteur ; la prophylaxie était alors majoritairement une prophylaxie chirurgicale.

Les antibiotiques les plus prescrits dans les IC étaient l'amoxicilline clavulanate (premier rang), devant les fluoroquinolones (second rang) et les céphalosporines de troisième génération (troisième rang). La part croissante de l'utilisation des pénicillines avec inhibiteur de bêta-lactamases parmi les pénicillines est observée en ville en France depuis 1997 [4]. Dans l'ENP, le recours aux fluoroquinolones et céphalosporines de troisième génération était fréquent dans le traitement des IC. Or ces classes antibiotiques sont recommandées en antibiothérapie de première intention aux urgences devant des signes de gravité ou une infection présumée à entérobactérie [5]. Dans les services de réanimation, les céphalosporines de troisième génération, les aminosides et les glycopeptides étaient les plus fréquemment prescrits en curatif conformément à la littérature [6]. Les antibiotiques les plus prescrits dans les IN étaient les fluoroquinolones (premier rang), devant l'amoxicilline clavulanate (second rang) et les céphalosporines de troisième génération (troisième rang).

Les limites de l'ENP sont liées à son caractère transversal et à l'absence de données quantitatives concernant l'usage des antibiotiques. Cette enquête ne permet pas d'analyser la consommation d'antibiotiques en DDJ pour 1 000 jours d'hospitalisation, qui est l'indicateur recommandé pour évaluer la pression de sélection des antibiotiques et comparer les consommations d'antibiotiques entre les établissements [7]. Cependant, l'analyse des données de l'ENP 2001 a permis de décrire au niveau national les pratiques d'antibiothérapie à l'hôpital, en fonction des caractéristiques des établissements, des services d'hospitalisation, de l'indication du traitement et des caractéristiques des patients.

## CONCLUSION

Cette première description au niveau national de l'usage « un jour donné » des antibiotiques à l'hôpital a été rendue possible par la participation de la quasi totalité des établissements hospitaliers publics et de la moitié des établissements privés. En 2001, près d'un quart des patients en court séjour recevait un traitement antibiotique un jour donné et près de la moitié en réanimation. Ces prévalences élevées posent la question du

caractère appropriée ou non de certaines prescriptions antibiotiques à l'hôpital, question à laquelle cette enquête n'avait pas pour objectif de répondre.

Dans le cadre du plan national « Pour préserver l'efficacité des antibiotiques », d'autres études sur l'usage des antibiotiques dans les établissements de santé sont prévues : celles à type d'audit réalisées par les établissements pour évaluer les pratiques de prescription, celle de la Dress dans le cadre de son enquête nationale sur la consommation des médicaments dans les établissements de santé. Elles contribueront à évaluer l'impact de ce plan.

### \*Groupe de pilotage de l'enquête de prévalence nationale 2001 du Raisin :

CCLin Paris Nord (A. Carbonne, S. Maugeat, P. Astagneau)

CCLin Est (C. Hommel, S. Gayet)

CCLin Sud-Est (A. Boulétreau, L. Ayzac, A. Savey)

CCLin Sud-Ouest (P. Parneix, J.P. Gachie)

CCLin Ouest (B. Branger, B. Lejeune, C. Bernet, P. Thibon)

InVS (A. Lepoutre, J.C. Desenclos)

CTIN (J. Carlet)

DGS- Cellule infection nosocomiale (B. Tran)

Nous tenons à remercier plus particulièrement tous les professionnels de santé qui ont permis à 1 533 établissements de participer à l'enquête nationale de prévalence en 2001.

## RÉFÉRENCES

- [1] European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). Results of the ESAC retrospective data collection: consumption of antibiotics in hospital care in Europe. <http://www.ua.ac.be>
- [2] Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Enquête de prévalence nationale 2001. 1-84. 2003. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.
- [3] Ministère de la Santé. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. [www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/index.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/index.htm). 24-7-2003.
- [4] Meyer F, Guillemot D, Maugeat P, Leclerc S, Stamenkovic S, Elseviers M et al. Consumption of antibiotics in France. Results of the ESAC Retrospective Data Collection. Common European Antimicrobial Resistance Surveillance System / European Surveillance of Antimicrobial Consumption meeting of National EARSS and ESAC Representatives. 2002.
- [5] Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale. PILLY. 19<sup>e</sup> ed. 2004.
- [6] Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:388-94.
- [7] Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. Int J Antimicrob Agents 2000; 14:21-31.

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS

Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, [f.rossollin@invs.sante.fr](mailto:f.rossollin@invs.sante.fr)

Rédaction : Nolwenn Bodo, InVS, [n.bodo@invs.sante.fr](mailto:n.bodo@invs.sante.fr)

Présidente du comité de lecture : Pr Elisabeth Bouvet, Hôpital Bichat, CCLin Paris-Nord - Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine, Paris V ; Dr Rosemary Ancelle-Park, InVS ; Dr Pierre Arwidson, Inpes ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Eugénia Gomes do Espírito Santo, InVS ; Dr Catherine Ha, InVS ; Dr Magid Herida, InVS ; Dr Loïc Josseran, InVS ; Eric Jougle, Inserm CépIdc ; Dr Agnès Lepoutre, InVS ; Laurence Mandereau-Bruno, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Institut de veille sanitaire - Site internet : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex

Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : [abobeh@invs.sante.fr](mailto:abobeh@invs.sante.fr)

Tarifs 2004 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC

Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT

Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)