

# Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe (\*)

par D. TRYSTRAM (david.trystram@sap.aphp.fr)<sup>1</sup>, H. CHARDON<sup>2</sup>, Y. PÉAN<sup>3</sup>, J.-M. DELARBRE<sup>4</sup>, Y. COSTA<sup>5</sup>, S. MAUGAT<sup>6</sup>, B. COIGNARD<sup>6,7</sup>, V. JARLIER<sup>1,8</sup>

## RÉSUMÉ

La France participe depuis 2001 à la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* dans les bactériémies (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) à travers plusieurs réseaux de laboratoires fédérés dans l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba).

La proportion de souches résistantes à la méticilline chez *S. aureus* (Sarm) a diminué de 2001 à 2010 (33,2 à 21,5 %). Cette diminution s'est produite aussi bien pour les bactériémies diagnostiquées pendant les 2 premiers jours après l'admission (25 à 17 %) que dans les bactériémies tardives pendant la 2<sup>e</sup> semaine (34 à 25 %), 3<sup>e</sup> semaine (45 à 27 %) ou plus tard (53 à 36 %).

La proportion de souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) chez *E. coli* est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2 %) mais a augmenté depuis (8,6 % en 2010), 2/3 de ces souches ayant été détectées productrices de β-lactamases à spectre étendu (BLSE). L'augmentation a été plus forte dans les bactériémies tardives : 2 à 7% pendant les 2 premiers jours après l'admission mais 2 à 13 % pendant la 3<sup>e</sup> semaine et 4 à 15 % au-delà. En 2010, la proportion de souches résistantes était la plus élevée en réanimation (13,2 %) et la plus faible en gynécologie-obstétrique (1,5 %).

La proportion de souches résistantes aux C3G chez *K. pneumoniae* a augmenté de 2005 à 2010 (4,9 % à 19,3 %), 3/4 de ces souches ayant été détectées productrices de BLSE. L'augmentation a été plus forte dans les bactériémies tardives : 3 à 13 % pendant les 2 premiers jours mais 4 à 28 % pendant la 3<sup>e</sup> semaine et 13 à 33 % au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient particulièrement élevées en réanimation (38 %) en 2010.

Les résultats de l'EARSS montrent que la France i) fait partie du petit nombre de pays où la proportion de Sarm chez *S. aureus* a nettement diminué ces dernières années, ii) occupait en 2010 une situation médiane pour la résistance de *E. coli* aux C3G, cependant moins favorable qu'elle ne l'était en 2008 en raison d'une augmentation plus forte que dans les pays scandinaves et iii) était dans une situation défavorable pour la résistance de *K. pneumoniae* aux C3G puisqu'elle est passée du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> rang en Europe entre 2005 et 2010. Ceci suggère un contrôle insuffisant de la diffusion de ce type de résistance (majoritairement lié aux BLSE) chez ces deux espèces.

**MOTS CLÉS :** bactéries multirésistantes, Sarm, BLSE, *E. coli*, *K. pneumoniae*.

(\*) Texte paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 13 novembre 2012 / N° 42-43.

<sup>1</sup> Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France ; coordination du réseau AZAY-résistances de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin), France.

<sup>2</sup> Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital d'Aix-en-Provence ; coordination du réseau Réussir.

<sup>3</sup> Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, Institut mutualiste Montsouris, Paris, France ; coordination du réseau Île-de-France.

<sup>4</sup> Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital de Mulhouse; coordination du réseau Réussir.

<sup>5</sup> Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital de Lagny ; coordination du réseau Île-de-France.

<sup>6</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France

<sup>7</sup> Représentant national au réseau EARS-Net, ECDC.

<sup>8</sup> Représentant national au réseau EARS-Net ; Comité de pilotage EARS-Net, ECDC.

## I. - INTRODUCTION

La Commission européenne finance depuis 1998 (1) un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS*)<sup>9</sup>, d'abord coordonné par l'Institut national de santé publique et de l'environnement des Pays-Bas, puis par le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) à partir de 2009 (EARS-Net). L'EARSS est un réseau de réseaux nationaux qui s'est focalisé jusqu'à ce jour sur les souches invasives (bactériémies et méningites) de sept espèces bactériennes : *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (depuis 1999), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (depuis 2001), *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (depuis 2005) (2).

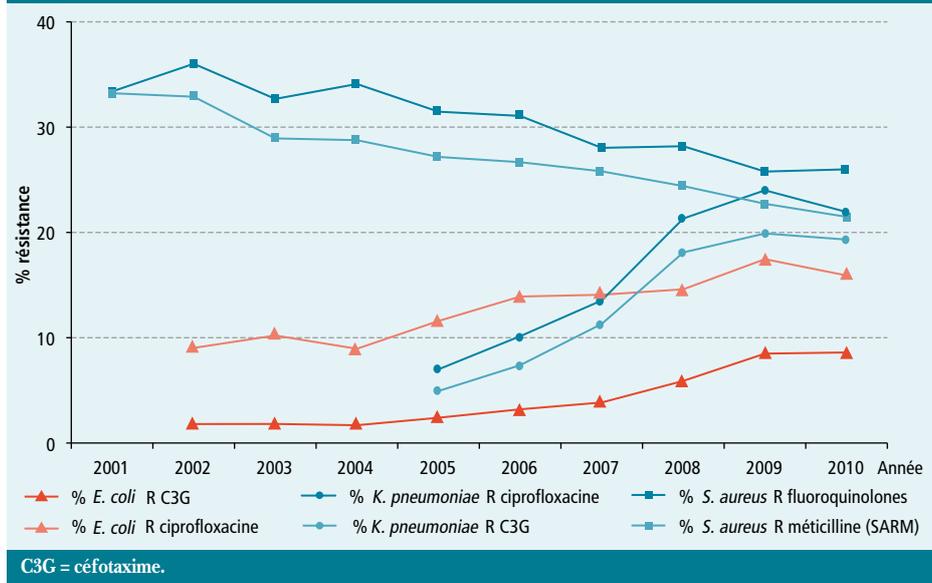
Plusieurs pays de l'Union européenne (UE) ont spécifiquement créé un réseau de laboratoires pour pouvoir participer à l'EARSS. La France, qui disposait déjà en 1999 de nombreux réseaux de surveillance, la plupart fédérés dans l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques<sup>9</sup> (Onerba), participe à EARSS via différents partenaires : les Observatoires régionaux du pneumocoque et le Centre national de références des pneumocoques (depuis 2001) pour *S. pneumoniae*; les réseaux AZAY-résistance (depuis 2001), Microbiologistes de l'Île-de-France (depuis 2001) et Réussir (depuis 2005) pour les six autres espèces.

Le présent article est focalisé sur l'évolution en France de la résistance de *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae*, espèces majeures dans les infections communautaires et nosocomiales, ainsi que sur la comparaison des données françaises avec celles des autres pays européens.

## II. - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les données de chaque pays (sensibilité à quelques antibiotiques marqueurs exprimée en sensible (S), intermédiaire (I) et résistant (R) ; âge et sexe des patients ; type de service hospitalier ; date de prélèvement) sont, après vérification (3), transmises à l'EARSS, par voie électronique, par l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'indicateur principal utilisé est la proportion de résistance aux antibiotiques au sein de chaque espèce bactérienne. Dans le présent article, les souches I et R sont regroupées sous le terme « résistant ». Un contrôle de qualité (souches de mécanisme de résistance connu) est organisé annuellement par un organisme extérieur (*National External Quality Assessment Service, NEQASS, UK*).

Fig. 1 - Évolution des % de résistance aux Jactamines et aux fluoroquinolones chez *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* dans les bactériémies en France de 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) ou 2005 (*K. pneumoniae*) à 2010. Réseau EARSS-France.



## III. - RÉSULTATS

En 2010, plus de 900 laboratoires de microbiologie, desservant plus de 1 400 hôpitaux des 28 pays de l'EARSS (14 lors de sa création en 1999), ont inclus plus de 131 000 souches (près de 20 000 pour la France, soit 15% du total). Pour les espèces concernées par cet article, 53 hôpitaux (23 centres hospitaliers universitaires, 26 centres hospitaliers généraux et 4 hôpitaux d'instruction des armées), totalisant 48 804 lits et répartis dans 21 des 22 régions de France métropolitaine, ont représenté la France en 2010, à travers les trois réseaux cités ci-dessus. Ils ont inclus toutes les souches de bactériémies (doublons exclus) soit 4 822 *S. aureus* 8 949 *E. coli* et 1 527 *K. pneumoniae*.

## IV. - RÉSULTATS POUR LA FRANCE

### A) *S. aureus*

La proportion de souches résistantes à la méticilline chez *S. aureus* (Sarm) a diminué régulièrement de 2001 à 2010 (33,2 à 21,5 %, figure 1). La résistance aux fluoroquinolones a légèrement augmenté chez les Sarm (93 à 95 %) et les Sasm (5 à 7 %). La baisse observée de la résistance aux fluoroquinolones pour l'ensemble de l'espèce (34 % à 27 %) reflète la diminution de la proportion des Sarm. La résistance à la rifampicine ou à la gentamicine, restée rare chez les Sasm (environ 1 %), a nettement diminué chez les Sarm (25 à 4 %). La résistance à l'érythromycine est restée stable chez les Sasm (17 %) mais a diminué chez les Sarm (67 à 39 %).

L'évolution 2001-2010 de la distribution des hôpitaux selon leur proportion de Sarm chez *S. aureus* montre une

<sup>9</sup> L'EARSS compte à ce jour les 27 États membres de l'UE, plus l'Islande.

<sup>10</sup> <http://www.onerba.org>

diminution globalement homogène (tableau 1). Cette diminution concerne aussi bien les bactériémies diagnostiquées dans les 2 premiers jours suivant l'admission à l'hôpital (25 à 17 %) que les plus tardives : dans la 2<sup>e</sup> semaine (34 à 25 %), dans la 3<sup>e</sup> semaine (45 à 27 %) ou au-delà (53 à 36 %). Ces proportions varient peu selon le type de service, même en réanimation.

### B) *E. coli*

La proportion élevée de souches résistantes aux pénicillines A (Ampi) est restée stable chez *E. coli*, autour de 55 %. Le pourcentage de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G, basé sur le céfotaxime) est resté stable de 2002 à 2005 (environ 2 %), mais a augmenté jusqu'à 8,6 % en 2010 (figure 1).

Environ 2/3 des souches I ou R au céfotaxime ont été détectées productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE). Il y avait donc en 2010 environ 6 % de souches BLSE dans les bactériémies à *E. coli*. La résistance aux FQ (ciprofloxacine) a beaucoup augmenté dans cette espèce (9 à 16 %, figure 1), essentiellement en raison d'une forte augmentation de la résistance à ces antibiotiques (17 à 26 %) chez les souches de *E. coli* Ampi-R. La résistance aux aminosides est restée stable (gentamicine environ 5 %, amikacine environ 1 %). En 2010, les proportions de résistance ont beaucoup varié selon le phénotype de résistance aux -lactamines. Par exemple, pour les souches respectivement Ampi-S, Ampi-R mais C3G-S et Ampi-R et C3G-R, les proportions de souches résistantes à la gentamicine étaient de 1 %, 8 % et 23 %, à l'amikacine < 1 %, de 2 % et 16 %, au cotrimoxazole de 5 %, 47 % et 63 % et à la ciprofloxacine de 3 %, 18 % et 64 %.

L'évolution 2001-2010 de la distribution des hôpitaux selon la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* montre une augmentation globalement homogène (tableau I). Cette augmentation a été plus importante pour les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission : 2 à 7 % dans les 2 premiers jours, 2 à 9 % ensuite et jusqu'à la 2<sup>e</sup> semaine, mais 2 à 13 % dans la 3<sup>e</sup> semaine et 4 à 15 % au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient les plus élevées en réanimation (13,2 %) et les plus faibles en gynécologie-obstétrique (1,5 %) en 2010.

### C) *K. pneumoniae*

La proportion de souches résistantes aux C3G a beaucoup augmenté chez *K. pneumoniae* de 2005 à 2010 (4,9 % à 19,3 %, figure 1). Environ les 3/4 des souches I ou R au céfotaxime ont été détectées productrices de BLSE. Il y avait donc en 2010 environ 15 % de souches BLSE dans les bactériémies à *K. pneumoniae*. La résistance globale aux FQ dans cette espèce a aussi beaucoup augmenté (7 à

Tableau 1 - Évolution de la distribution des 53 hôpitaux français selon la proportion de Sarm chez *S. aureus* et de résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae* parmi les bactériémies de 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) ou 2005 (*K. pneumoniae*) à 2010. Réseau EARSS-France

		1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>e</sup> quartile
<i>S. aureus</i>	2001	28%	34%	38%
	2010	17%	22%	26%
	Évolution 2001-2010*	(:1,6)*	(:1,5)*	(:1,5)*
<i>E. coli</i>	2001	0,9%	1,7%	2,4%
	2010	5,2%	8,5%	11,1%
	Évolution 2001-2010*	(x5,8)*	(x5)*	(x4,6)*
<i>K. pneumoniae</i>	2005	0%	0%	6%
	2010	5%	12%	25%
	Évolution 2005-2010*	nc	nc	(x4,2)*

\* Facteur de division (:) ou de multiplication (x) 2001-2010  
C3G = céfotaxime

21,9 %, figure 1), essentiellement en raison d'une forte augmentation de la résistance à ces antibiotiques chez les souches C3G-R. Les souches C3G-R étaient en 2010 beaucoup plus souvent résistantes aux aminosides (gentamicine : 60 %, amikacine : 50 %), au cotrimoxazole (81 %) et aux FQ (87 %) que les souches C3G-S (respectivement 1 %, < 1 % ; 7 % et 6 %).

L'évolution 2005-2010 de la distribution des hôpitaux selon la proportion de résistance aux C3G chez *K. pneumoniae* montre une croissance hétérogène (tableau I). L'augmentation de la proportion de résistance aux C3G a été particulièrement importante dans les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission : 3 à 13 % dans les 2 premiers jours, 5 à 19 % ensuite et jusqu'à la 2<sup>e</sup> semaine, mais 4 à 28 % dans la 3<sup>e</sup> semaine et 13 à 33 % au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient particulièrement élevées en réanimation (38 %) en 2010.

### D) Estimation de l'incidence de la résistance

Si l'on utilise les nombres de cas de résistance colligés en 2010 par les hôpitaux participant à l'EARSSFrance, en tenant compte du nombre de lits de ces hôpitaux et d'un coefficient d'occupation moyen de 80 %, on peut estimer l'ordre de grandeur des incidences pour 1 000 journées d'hospitalisation comme suit : 0,073 bactériémies à Sarm, 0,056 à *E. coli* C3G-R et 0,027 à *K. pneumoniae* C3G-R. Ces chiffres estimés sont un peu plus élevés que ceux mesurés par les enquêtes BMR-Raisin (voir l'article d'I. Arnaud et coll. p. 473 de ce même numéro).

### E) Comparaison avec les autres pays européens

En 2010, la proportion de Sarm (21,5 %) chez *S. aureus*, situait la France au 17<sup>e</sup> rang des 28 pays européens participant à l'EARSS. Cette proportion était alors inférieure à 5 % dans 7 pays (Scandinavie, Pays-Bas) et supérieure à 30 % dans 7 autres (dont le Portugal, la Grèce et l'Italie) (4). Pour la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli*, la France (8,5 %) était au 11<sup>e</sup> rang. Cette proportion était alors inférieure à 5 % dans 4 pays scandinaves et supérieure à 20 % dans 4 autres pays (dont l'Italie, la Bulgarie

et la Roumanie). Enfin, pour la proportion de résistance aux C3G chez *K. pneumoniae*, la France (19,3 %) se situait au 15<sup>e</sup> rang. Cette proportion était alors inférieure à 5 % dans 4 pays scandinaves et supérieure à 40 % dans 8 autres pays (dont l'Italie, la Grèce, la Hongrie, la Bulgarie et la Roumanie). Il faut noter que la place de la France en Europe s'est dégradée durant ces dernières années pour la résistance aux C3G chez *E. coli* (7<sup>e</sup> rang en 2008) et surtout chez *K. pneumoniae* (5<sup>e</sup> rang en 2005), cette place étant alors proche de celle des pays scandinaves.

Sur la période 2003-2010, la proportion de Sarm chez *S. aureus* a diminué significativement, à partir d'un pourcentage compris entre 15 et 40 %, dans 6 pays (Autriche, Belgique, France, Royaume-Uni, Irlande, Pologne), mais a augmenté ou est restée stable dans 7 autres (dont l'Allemagne, l'Espagne, le Portugal et l'Italie). La proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* a augmenté dans tous les pays à des degrés divers, et plus nettement en Italie, Espagne, Hongrie, Bulgarie ou Grèce. La résistance aux C3G a beaucoup augmenté chez *K. pneumoniae* dans 5 pays : Grèce, Italie, Hongrie, République tchèque et France. Enfin, la résistance aux carbapénèmes chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, restée exceptionnelle dans l'UE, notamment en France (0 et 4 cas sur plus de 8 000 et 1 400 bactériémies à *E. coli* et *K. pneumoniae*, respectivement, en 2010), est désormais fréquente chez *K. pneumoniae* en Hongrie (5 %), en Italie (15 %), à Chypre (16 %) et surtout en Grèce (49 %).

## V. - DISCUSSION

Les résultats de l'EARSS montrent que la place de la France en Europe en matière de résistance aux antibiotiques diffère selon l'espèce bactérienne. La France fait partie du petit nombre de pays où la proportion de Sarm chez *S. aureus* a nettement diminué ces dernières années, suite à la mise en place de programmes de contrôle (5), mais le chemin est encore long pour rejoindre les pays scandinaves et les Pays-Bas. La situation de la France en Europe en 2010 était médiane pour la résistance de *E. coli* aux C3G, cependant moins favorable qu'elle ne l'était en 2008, en raison d'une augmentation plus forte que dans les pays scandinaves. La situation de la France est défavo-

rable pour la résistance de *K. pneumoniae* aux C3G, puisqu'elle est passée du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> rang européen en raison d'une plus forte augmentation, ce qui suggère un contrôle insuffisant de la diffusion de ce type de résistance (majoritairement lié aux BLSE) chez cette espèce essentiellement nosocomiale. C'est d'ailleurs aussi le cas dans 4 autres pays (Grèce, Italie, Hongrie, République tchèque).

L'augmentation particulièrement importante de la résistance aux C3G de *E. coli* et surtout de *K. pneumoniae* dans les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission dans les établissements de soins suggère un problème nosocomial, même s'il y a aussi une diffusion importante de ce type de résistance dans la communauté, du moins chez *E. coli*. Les chiffres de résistance concernant les bactériémies diagnostiquées en début d'hospitalisation correspondent à un mélange d'infections communautaires et d'infections nosocomiales chez des patients transférés d'un autre hôpital ou ayant des antécédents récents d'hospitalisation. C'est pourquoi, au-delà de ces chiffres, il est nécessaire de tenir compte de données individuelles lors de la prescription.

Les tendances évolutives de ces données, exprimées en proportion de résistance dans l'espèce, sont cohérentes avec celles des données exprimées en incidence, rapportées par la surveillance nationale organisée par les cinq centres de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et par l'InVS dans le cadre du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections associées (Raisin) (6). La résistance aux carbapénèmes est encore exceptionnelle en France dans les bactériémies à *E. coli* et *K. pneumoniae*, au contraire de ce qui se passe dans d'autres pays de la l'UE. Cependant, les systèmes de surveillance tels qu'EARS-Net ne sont pas conçus pour détecter précocement les événements émergents de ce type lorsqu'ils sont encore très rares. Les systèmes de signalement précoce et prospectif des cas (*early reporting*), tels qu'ils sont pratiqués en France, sont plus adaptés pour cela (7).

En conclusion, les programmes de contrôle de la résistance (transmission croisée, consommation des antibiotiques) en France doivent être poursuivis pour les Sarm et développés pour les entérobactéries résistantes aux C3G, notamment celles produisant des BLSE.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (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(1):119-22.
- (2) 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(4):41-4.
- (3) Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. 2000. 72 p.
- Disponible à : [http://www.onerba.org/download/guide\\_onerba.pdf](http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf)
- (4) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. 208 p.  
Disponible à : [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=774](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=774)
- (5) Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, *et al.* Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med.* 2010 ; **170** (6) : 552-9.
- (6) Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France – Réseau BMR-Raisin, résultats 2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2012. 84 p.  
Disponible à : [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=10482](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10482)
- (7) Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B. RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. *Euro Surveill.* 2011 ; **16** (22). pii:19880.