



Incidence croissante de la résistance au triméthoprim et à la ciprofloxacine de *Salmonella typhimurium* : p. 209.

Réduction du risque de salmonelloses dues aux œufs dans quelques pays d'Europe : p. 211.

N° 47/1997

18 novembre 1997

REÇU LE
11 DEC 1997

Centre Européen

Les articles publiés dans ce numéro du BEH sont repris du n° 11 vol. 2 du mensuel EUROSURVEILLANCE de novembre 1997

Eurosurveillance a pour objectif d'accoler, au sein de l'Union européenne, la circulation d'information dans le domaine de l'épidémiologie des maladies transmissibles. Les articles concernent les programmes européens en cours, les données de surveillance, les comparaisons des politiques de santé publique entre les états membres ainsi que les rapports d'investigation d'épidémies dont l'intérêt dépasse les frontières nationales. Ce bulletin mensuel a débuté en juillet 1996 ; toutes les suggestions ou collaborations sont

souhaitées pour que cette jeune publication reste dynamique et adaptée au besoin des personnes impliquées dans la santé publique.

La version papier, bilingue (français et anglais), est diffusée à 11 000 exemplaires ; une version électronique est accessible sur Internet en français, anglais, espagnol et portugais :

<http://www.b3e.jussieu.fr/ceses/eurosurv>

Contact en France : Françoise Reboul Salze, Eurosurveillance, Hôtel National de Saint-Maurice, 14 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice - France, Tél. : (33) (1) 43 96 65 45 - Fax : (33) (1) 43 96 50 81, email : frscses@b3e.jussieu.fr

ENQUÊTE

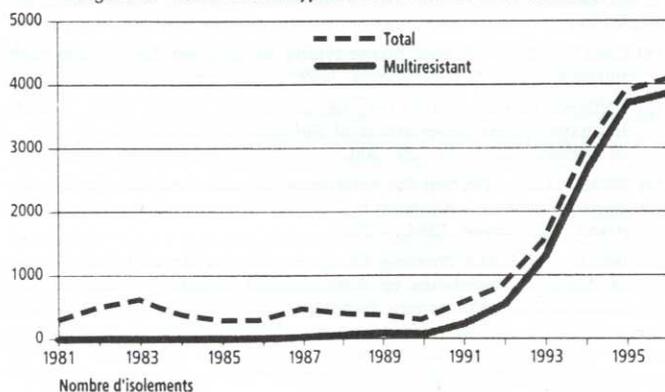
INCIDENCE CROISSANTE DE LA RÉSISTANCE AU TRIMÉTHOPRIME ET À LA CIPROFLOXACINE DE *SALMONELLA TYPHIMURIUM* DT 104 ÉPIDÉMIQUE EN ANGLETERRE ET AU PAYS DE GALLES

E.-J. THRELFALL*, L.-R. WARD*, B. ROWE*

INTRODUCTION

Depuis 1990, les souches de *Salmonella typhimurium* de lysotype 104 (= DT104) qui comportent une résistance chromosomique à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la streptomycine, aux sulfamides et à la tétracycline (= phénotype ACSSuT) [1] sont devenues de plus en plus fréquentes chez l'homme en Angleterre et au Pays de Galles (fig. 1). Depuis 1992, seul *S. enteritidis* de lysotype 4 représente une fraction plus importante des cas de salmonelloses humaines [2]. En 1995, 94 % des isolats envoyés au laboratoire des entéro-pathogènes (Laboratory of Enteric Pathogens, LEP) du Public Health Laboratory Service (PHLS) par les laboratoires situés en Angleterre et au Pays de Galles étaient multirésistants à 4 antibiotiques ou plus. Parmi les animaux destinés à l'alimentation, les bovins sont le principal réservoir de la souche DT104 multirésistante [3-5] mais, depuis 1993, DT104 est devenu la souche de *S. typhimurium* prédominante chez d'autres animaux dont les volailles, les ovins et les porcins [5]. L'émergence du DT104 multirésistant est maintenant observée dans plusieurs pays européens [6-8] et des épidémies ont été rapportées récemment aux États-Unis à la fois dans le bétail [9] et chez l'homme [10].

Figure 1. - *Salmonella typhimurium* DT104 chez l'homme



* WHO Collaborating Centre for Phage Typing and Drug Resistance in Enterobacteria, Public Health Laboratory Service Laboratory of Enteric Pathogens, Central Public Health Laboratory, Londres, Angleterre.

En 1995, un élargissement du spectre de résistance de DT104 chez l'homme a été observé en Angleterre et au Pays de Galles, 27 % des isolats présentant une résistance supplémentaire au triméthoprim (concentration minimale inhibitrice [CMI] : > 16 mg/l) et 6 % à la ciprofloxacine (CMI : 0,25-0,5 mg/l) [2]. Cet article rapporte les dernières données disponibles sur le DT104 en Angleterre et au Pays de Galles, particulièrement celles concernant sa résistance au triméthoprim et à la ciprofloxacine.

MÉTHODES

Nous avons pris en compte les isolats de *S. typhimurium*, envoyés au LEP par les laboratoires hospitaliers et de santé publique situés en Angleterre et au Pays de Galles, qui ont été typés par lysotypage [11] et identifiés comme DT104 [12]. La majorité des isolats provenait de cas sporadiques mais plusieurs provenaient d'épidémies survenues aussi bien en population générale que dans des hôpitaux. Il n'y a pas eu de sélection préalable des isolats en fonction d'une résistance aux antibiotiques. Les antibiogrammes étaient déterminés en testant les isolats pour leur résistance à l'ampicilline (A 8 mg/l), au chloramphénicol (C 8 mg/l), à la gentamicine (G 4 mg/l), à la kanamycine (K 16 mg/l), à la streptomycine (S 16 mg/l), aux sulfonamides (Su 64 mg/l), aux tétracyclines (T 8 mg/l), au triméthoprim (Tm 2 mg/l), au furazolidone (Fu 8 mg/l), à l'acide nalidixique (Nx 16 mg/l) et à la ciprofloxacine (Cp 0,125 mg/l) par une méthode d'incorporation en milieu agar [13].

RÉSULTATS

Incidence de la résistance.

Depuis 1990, le nombre d'isolements de DT104 chez l'homme a été multiplié par quinze en Angleterre et au Pays de Galles, passant de 259 en 1990 à 4006 en 1996 ; mais l'augmentation a été moins élevée entre 1995 et 1996 (4 %) qu'entre 1994 et 1995 (33 %) [tabl. 1]. La proportion des isolats résistants aux antibiotiques est passée de 39 % en 1990 à 98 % en 1996, avec des augmentations considérables dans l'incidence de la résistance à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la streptomycine, aux sulfonamides et aux tétracyclines (tabl. 1). L'incidence de la résistance au triméthoprim est passée de 2 % en 1993 à 30 % en 1995 et, même si on peut noter une légère baisse en 1996, 24 % des isolats reçus en 1996 étaient résistants au triméthoprim. Depuis 1994, l'incidence des isolats résistants à la ciprofloxacine a augmenté de façon exponentielle et, en 1996, 14 % des isolats étaient

résistants à cet antibiotique (tabl. 1). Comme tous les isolats résistants à l'acide nalidixique étaient également résistants à la ciprofloxacine à 0,25 mg/l, on a pris en compte dans ce rapport la résistance à la ciprofloxacine en la considérant comme superposable à la résistance à l'acide nalidixique qui lui était toujours associée.

Tableau 1. - *S. typhimurium* DT104 isolé chez l'homme en Angleterre et au Pays de Galles, 1990-1996 : résistance aux antibiotiques

Antibiotiques	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
	(n = 259)	(n = 554)	(n = 808)	(n = 1526)	(n = 2873)	(n = 3837)	(n = 4006)
	% résistant						
Ampicillin	37	50	72	85	88	90	95
Chloramphenicol	32	49	60	83	87	89	94
Gentamicin	0,4	0,7	0,2	0,4	0,1	0,1	0,1
Kanamycin	0,4	0	0,4	0,1	0,2	< 0,1	2
Streptomycin	38	52	75	85	92	97	97
Sulphonamides	37	53	76	86	93	90	97
Tetracyclines	36	50	74	83	88	90	97
Triméthoprim	0,4	3	3	2	13	30	24
Furazolidone	0,8	3	0,6	1	0,4	0,3	< 0,1
Ciprofloxacine	0	0	0,2	0	1	7	14

Profils de résistance aux médicaments.

Depuis 1990, le profil de résistance le plus courant de DT104 est ACSSuT. 79 % des isolats présentaient ce profil de résistance. Sur les trois dernières années, la proportion d'isolats de phénotypes ACSSuTm et ACSSuTCp a augmenté avec une baisse correspondante de la proportion des isolats de phénotype ACSSuT (tabl. 2). En particulier, la proportion d'isolats de phénotype ACSSuTCp a plus que doublé depuis 1995. De plus, en 1996, 43 isolats (1 %) étaient résistants à la fois au triméthoprim et à la ciprofloxacine (phénotype ACSSuTmCp). Comme pour le phénotype résistant ACSSuT qui est déterminé par des gènes de résistance, la résistance à la ciprofloxacine est déterminée chromosomiquement alors que la résistance au triméthoprim pour les isolats de phénotypes ACSSuTm et ACSSuTmCp est d'origine plasmidique [2].

Tableau 2. - Profils prédominants de résistance aux antibiotiques de *S. typhimurium* DT104 isolés chez l'homme en Angleterre et au Pays de Galles, 1990-1996

Année	Total des isollements	Résistance	% des isolats de type-R				
			ACSSuT	ACSSuTm	ACSSuTCp	ACSSuTmCp	Autres
1990	259	100 (39)	27	0	0	0	11
1991	554	314 (57)	43	0	0	0	13
1992	808	612 (76)	67	0,9	0,1	0	8
1993	1526	1325 (87)	79	1	0	0	7
1994	2873	2693 (93)	74	12	1	0	8
1995	3837	3727 (97)	54	27	6	0,2	10
1996	4006	3935 (98)	58	21	13	1	6

Type R = spectre de résistance aux antibiotiques.

Symboles de résistance aux antibiotiques : A, ampicillin; C, chloramphenicol; S, streptomycin; Su, sulphonamides; T, tetracyclines; Tm, triméthoprim; Cp, ciprofloxacine.

% entre parenthèses.

CONCLUSION

En Angleterre et au Pays de Galles, 24 % des DT104 multirésistants isolés chez l'homme en 1996 présentaient une résistance au triméthoprim et 14 % à la ciprofloxacine. 1 % des isolats multirésistants étaient résistants aux deux antibiotiques. Il a été suggéré que l'apparition de souches DT104 résistantes au triméthoprim puisse être la conséquence de l'utilisation de triméthoprim dans le bétail pour traiter des infections causées par des DT104 de phénotype ACSSuT [2]. L'émergence et la propagation des isolats présentant une résistance supplémentaire à la ciprofloxacine sont apparues après l'autorisation de commercialisation en novembre 1993 de l'enrofloxacin apparenté aux fluoroquinolones pour un usage vétérinaire au Royaume-Uni. À la suite de cette décision, l'enrofloxacin a été utilisé comme traitement et prophylaxie parmi les bovins et la volaille. Depuis 1993, des souches de DT104 résistantes à l'acide nalidixique sont apparues chez ces espèces animales destinées à l'alimentation [5]. Des études menées par le LEP ont montré que ces souches sont également résistantes à la ciprofloxacine à 0,125-0,25 mg/l. L'infection à *S. typhimurium* est de type invasif dans le bétail et, avec l'émergence de résistances, il est probable que le traitement des animaux malades par des fluoroquinolones devienne difficile. Les bovins et les volailles sont également d'importants réservoirs de souches DT104 à l'origine d'infections humaines et il est inquiétant d'observer qu'en 1996,

14 % des isolats humains de DT104 multirésistants étaient résistants à la ciprofloxacine, qui est actuellement le médicament de choix pour le traitement des salmonelloses humaines invasives.

S. typhimurium DT104 multirésistant est maintenant la seconde souche la plus courante de salmonelles isolée chez les malades présentant des gastro-entérites en Angleterre et au Pays de Galles. La caractérisation et le typage de DT104 sont des pré-requis essentiels pour connaître et contrôler cette épidémie chez l'homme, mais l'éradication de cette souche dans ses réservoirs animaux doit être le principal objectif à long terme. À cet égard, il semble vain de continuer à vouloir enrayer l'épidémie en élargissant l'éventail des antibiotiques utilisés dans l'élevage animal, car cela ne fera qu'assurer la dissémination de souches résistantes dans des environnements extrêmement sélectifs. Il est très probable que la persistance de *S. typhimurium* DT104 chez les animaux destinés à l'alimentation en Grande-Bretagne et dans plusieurs pays européens ait été favorisée par l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages animaux, non seulement pour le traitement des animaux malades mais également comme prophylaxie. En 1994, un groupe de travail de l'OMS, le groupe de travail scientifique sur la surveillance et le management de la résistance bactérienne aux agents antimicrobiens, recommandait que l'utilisation d'antibiotiques à titre prophylactique chez les animaux destinés à l'alimentation soit découragée lorsqu'elle n'était pas nécessaire et que les agents antimicrobiens ne servent pas de substituts à une bonne hygiène dans l'élevage animal [14]. Afin de combattre la propagation de *S. typhimurium* DT104 multirésistant et des autres salmonelles zoonotiques multirésistantes, il est nécessaire de réévaluer de façon urgente l'utilisation des antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation. Au Royaume-Uni, ce problème est actuellement réexaminé par le groupe de travail sur la résistance microbienne aux antibiotiques du comité consultatif sur la sécurité microbiologique des produits alimentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] THRELFALL E.J., FROST J.A., WARD L.R., ROWE B. - Epidemic in cattle of *S. typhimurium* DT104 with chromosomally-integrated multiple drug resistance. - *Vet. Rec.* 1995; 134 : 577.
- [2] THRELFALL E.J., FROST J.A., WARD L.R., ROWE B. - Increasing spectrum of resistance in multiresistant *Salmonella typhimurium*. - *Lancet* 1996; 347 : 1053-4
- [3] Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Welsh Office, Agriculture Department, Scottish Office, Agriculture and Fisheries Department. - *Salmonella in Animal and Poultry Production*, 1992, London, HMSO, 1993.
- [4] WRAY C., DAVIES R.H. - A veterinary view of salmonella in farm animals. - *PHLS Microbiology Digest* 1996; 13 : 44-8.
- [5] Veterinary Laboratories Agency. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Welsh Office, Agriculture Department. Scottish Office, Agriculture and Fisheries Department. - *Salmonella in Livestock Production*, 1995, London, HMSO, 1996.
- [6] BRISABOIS A., CAZIN I., BREUIL J., COLLATZ E. - Surveillance of antibiotic resistance in salmonella. - *Eurosurveillance*, 1997; 2 : 19-20.
- [7] KÜHN H., TSCHÄPE H. - Klinische und epidemiologische Bedeutung der Antibiotika Resistenzentwicklung. - In : Kühn H., Tschäpe H., editors. - *Salmonellosen des Menschen*. Berlin, RKI Schriften, 1996.
- [8] FISHER I.S.T. - *Salmonella enteritidis* and *S. typhimurium* in Western Europe for 1993-1995 : a surveillance report from Salm-Net. - *Eurosurveillance*, 1997; 2 : 4-6.
- [9] BESSER T.E., GAY C.C., GAY J.M., HANCOCK D.D., RICE D., PRITCHETT L.C., et al. - Salmonellosis associated with *S. typhimurium* DT104 in the USA. - *Vet. Rec.*, 1997; 140 : 75.
- [10] C.D.C. - Multidrug-resistant *Salmonella* serotype typhimurium - United States, 1996. - *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 1997; 46 : 308-10.
- [11] CALLOW B.R. - A new phage-typing scheme for *Salmonella typhimurium*. - *Journal of Hygiene*, 1959; 57 : 346-59.
- [12] ANDERSON E.S., WARD L.R., DE SAXE M.J., DE SA J.D.H. - Bacteriophage-typing designations of *Salmonella typhimurium*. - *Journal of Hygiene*, 1977; 78 : 297-300.
- [13] FROST J.A. - Testing for resistance to antimicrobial drugs. - In : Chart H. (editor). - *Methods in practical laboratory bacteriology*. Boca Raton : CRC Press, 1994 : 73-82.
- [14] WHO. - Scientific Working Group on Monitoring and Management of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. - *Bacterial, viral diseases and immunology*. Geneva : WHO, 1994. WHO/CDS/BVI/95.7