

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

David Trystram¹, Emmanuelle Varon², Yves Péan³, Hajo Grundmann⁴, Laurent Gutmann², Vincent Jarlier⁵, Hélène Aubry-Damon⁶

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

²Centre national de référence des Pneumocoques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

³Réseau « Île de France », Onerba

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

⁵Représentant national EARSS, réseau « AZAY », Onerba

⁶Représentant 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) : 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 concernée¹. 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^e 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^e percentile : 29 %, 75^e percentile : 39 %). En revanche, la dispersion était nettement plus importante dans sept des neuf autres pays, les 25^e et 75^e percentiles différant de 10 % au moins de la médiane.

¹ 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*** (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^e percentile 42 %, médiane 47 %, 75^e 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 (≤ 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.

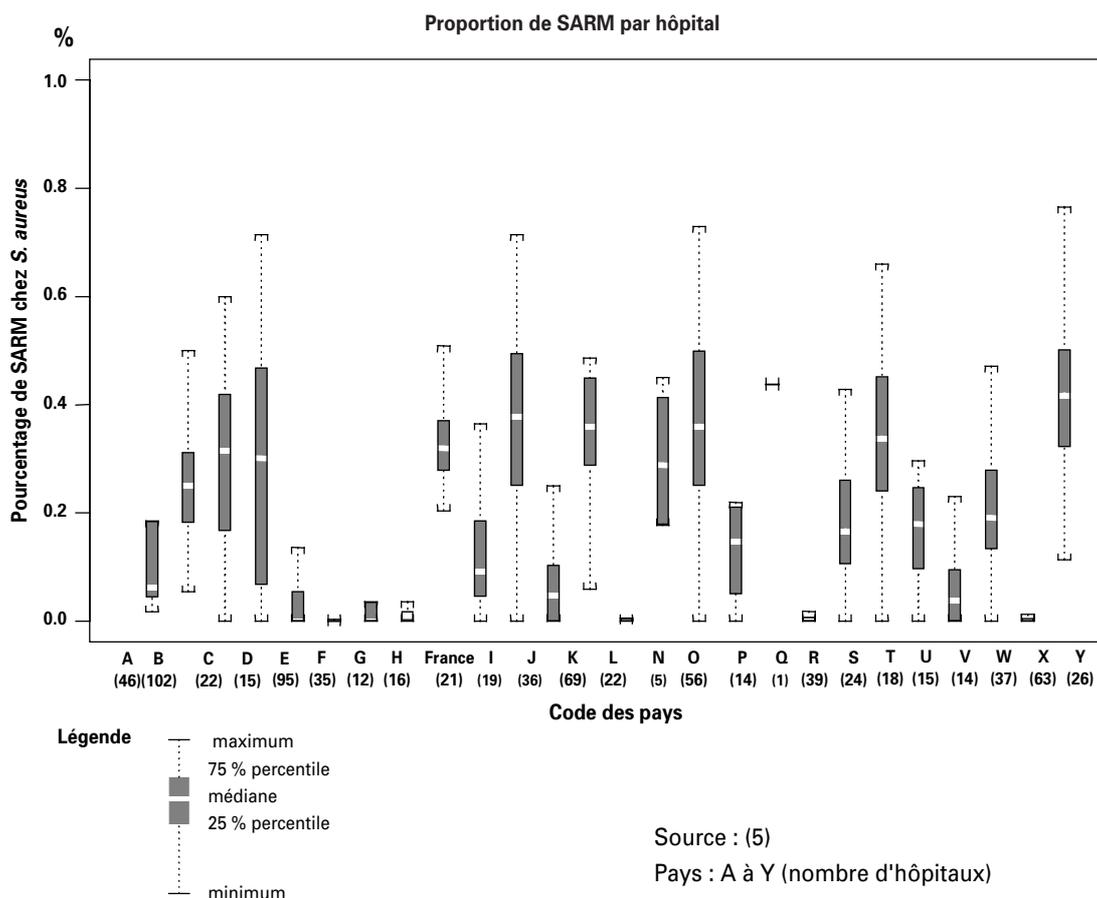
Les taux de résistance à la pénicilline G et aux macrolides chez *S. pneumoniae* sont très élevés (> 50 %) en France et dans les pays frontaliers et la France occupe à cet égard la première (pénicilline) ou la deuxième (macrolides) place en Europe. Il faut cependant noter que la proportion de souches 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 β-lactamines et aux macrolides est limité à quelques β-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). 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.

Consommation des antibiotiques en France

Didier Guillemot¹, Philippe Maugendre², Claire Chauvin³, Catherine Sermet⁴

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

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

³Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort

⁴Institut 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'hygiène professionnelles destinées à contrôler les infections nosocomiales. Si l'efficacité de ces

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: ongoing surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium* and *E. faecalis*. 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.

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.