



ÉTUDE

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.

J. BREUIL^{1,2}, I. CASIN², B. HANAU- BERCOT², A. DUBLANCHET¹, E. COLLATZ²

Et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux

INTRODUCTION

L'importance relative des salmonelles, bactéries isolées en France dans plus de deux tiers des foyers de toxi-infections alimentaires collectives bactériologiquement documentés, reste globalement stable depuis plus de dix ans (1). L'absence de données concernant la résistance aux antibiotiques de ces pathogènes majeurs avait conduit le Collège de bactériologie, virologie et hygiène des hôpitaux (ColBVH) à réaliser une enquête d'envergure nationale sur ce thème en 1994, puis à la renouveler en 1997 (2). La troisième enquête du ColBVH, effectuée en 2000, survient dans un environnement très différent : d'autres réseaux, dont le Centre National de Référence des *Salmonella* et *Shigella* (CNRSS) fournissent maintenant quelques données d'antibio-résistance (3) et de nombreuses organisations professionnelles européennes, tant en médecine humaine que vétérinaire, recommandent une grande prudence dans l'emploi des antibiotiques et élaborent des guides de bonne pratique. Dans ce contexte, il devenait contributif de vérifier que les phénotypes de résistance aux β -lactamines étaient comparables avec ceux relevés en 1994 et 1997 et de surveiller l'émergence de souches résistantes à haut niveau aux fluoroquinolones. Une bonne connaissance de ce qu'est, aujourd'hui, la réalité de ce phénomène de résistance aux antibiotiques des salmonelles et shigelles isolées en France et de sa dynamique semble plus que jamais indispensable pour justifier le bien fondé de recommandations parfois contraignantes. La répétition de ce travail permettra dans l'avenir d'évaluer l'impact à plus long terme des mesures prises pour contenir la propagation des bactéries résistantes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le protocole d'étude a été expédié aux 190 laboratoires d'hôpitaux non universitaires du ColBVH. Il comprenait le relevé du nombre de souches de *Salmonella enterica* et de *Shigella*, isolées du 1^{er} janvier au 31 décembre 2000, de prélèvements de selles et de sang, avec leurs phénotypes de résistance aux antibiotiques, et l'étude centralisée des souches présentant un ou plusieurs caractères de résistance. Les 95 laboratoires qui ont répondu et envoyé 300 souches résistantes étaient implantés sur l'ensemble du territoire français et dans les DOM, sans sur-représentation régionale particulière (se référer à la liste des laboratoires participants).

Les identifications bactériennes ont été réalisées selon les méthodes conventionnelles. La détermination des sérovars a été effectuée par chaque

laboratoire participant et en cas de doute confirmée par le CNRSS. Les souches identifiées incomplètement, ainsi que les diagnostics de sous espèce *enterica* ne correspondant à aucun sérotype répertorié, n'ont pas été pris en considération.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les techniques habituellement mises en œuvre par les laboratoires participants : diffusion en milieu gélosé (n = 42), méthode automatisée en milieu liquide (n = 42), Sir scan/ Micro scan (n = 8) ; non précisée (n = 3). Les souches ont été classées comme sensibles ou résistantes (dont « intermédiaires ») d'après les critères d'interprétation du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de microbiologie. Les antibiotiques inclus (β -lactamines, aminosides, cyclines, quinolones, chloramphénicol et sulfaméthoxazole) ont été choisis pour leur activité théorique sur les salmonelles ou, en ce qui concerne les aminosides par exemple, sur leur intérêt comme marqueurs épidémiologiques des résistances. L'analyse a été réalisée séparément pour les souches isolées du sang et des selles.

RÉSULTATS

*Salmonella**Souches et sérovars*

Dans la présente enquête, 2 005 souches isolées de coprocultures dont 1 772 exploitables et 194 de prélèvements sanguins ont été répertoriées. La distribution en sérovars et espèces est précisée dans les tableaux 1 et 2. La répartition globale des sérovars isolés en 2000 apparaît très semblable à celle de 1997, *S.Typhimurium* devant toujours légèrement *S.Enteritidis* alors que les sérovars Hadar et Virchow, bien que situés en 3^e et 4^e position, étaient en pratique peu souvent diagnostiqués. Ces deux sérovars sont largement dépassés, dans les seules hémocultures, par le sérovar Typhi qui représentait 15 % des isolements de salmonelles.

Sensibilité aux antibiotiques

Le nombre des souches de salmonelles et shigelles sensibles et résistantes aux antibiotiques, isolées par coproculture et par hémoculture, est indiqué dans les tableaux 1 et 2. Les fréquences de résistance aux antibiotiques des trois principaux sérovars isolés en 2000, toutes souches confondues, est rapportée dans le tableau 3, avec les valeurs correspondantes des enquêtes 1994 et 1997.

Il n'a pas été relevé de différence des taux de résistance en fonction de la technique mise en œuvre. A l'évidence, l'importance épidémiologique du phénomène de la résistance concerne, aujourd'hui comme depuis au moins 7 ans, les sérovars Typhimurium et Hadar, même si d'autres, comme Heidelberg ou Newport, semblent capables d'acquérir des résistances à certains antibiotiques.

Tableau 1

Nombre de souches sensibles et résistantes isolées de coprocultures

sérotypes	n	b-lactamines						Aminosides				Cyclines		Quinolones						Divers					
		peniA		AM/AC		BLSE		Genta		Amika		Tetra		Ac Nal		Peflo		Oflo		Cipro		CHLO		TSU	
		R	S	R	S	Oui	Non	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Typhimurium	720	439	232	450	244	1	687	20	688	1	668	174	85	29	536	18	575	2	291	0	600	100	59	72	616
Enteritidis	677	39	608	32	644	0	677	4	668	1	646	68	200	29	487	26	592	2	292	0	559	10	124	18	618
Hadar	86	61	19	62	24	0	83	2	83	0	80	22	2	55	11	54	27	9	28	2	72	0	13	3	82
Virchow	40	2	37	0	40	0	40	0	40	0	34	2	3	16	18	14	24	2	10	0	35	0	5	2	37
Infantis	35	2	33	2	33	0	35	0	35	0	33	4	7	9	23	6	28	0	9	0	32	0	5	1	33
Heidelberg	29	16	12	11	17	0	28	0	28	0	24	5	6	0	22	0	26	0	9	0	23	0	2	16	24
Derby	21	1	17	1	18	0	19	0	18	0	17	8	1	1	14	1	15	0	6	0	14	1	15	2	18
Brandenbourg	21	2	19	2	19	0	21	2	18	0	19	6	2	2	15	0	17	0	7	0	16	1	6	2	17
Newport	20	12	8	12	8	0	19	2	16	0	18	3	1	5	9	1	18	0	5	0	17	1	3	2	15
Bovis morbilif.	11	0	10	0	11	0	11	0	11	0	10	1	2	0	8	0	9	0	2	0	10	0	1	1	10
Indiana	8	3	4	3	4	0	7	0	6	0	6	0	3	0	6	0	4	0	5	0	6	0	3	3	4
Typhi	7	2	5	2	5	0	7	0	6	0	5			0	5	0	5	0	3	0	6	1	0	0	6
<i>S. sonnei</i>	59	14	43	9	50	0	58	1	57	0	56	8	12	1	44	1	55	0	9	1	46	0	8	27	26
<i>S. flexneri</i>	38	20	17	19	19	0	38	0	38	0	37	10	8	0	25	0	34	0	5	0	32	5	3	11	26

Les chiffres sont donnés en valeur absolue. R = I + R

Tableau 2

Nombre de souches sensibles et résistantes isolées d'hémocultures

sérotypes	n	b-lactamines						Aminosides				Cyclines		Quinolones						Divers					
		peniA		AM/AC		BLSE		Genta		Amika		Tetra		Ac Nal		Peflo		Oflo		Cipro		CHLO		TSU	
		R	S	R	S	Oui	Non	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Typhimurium	57	37(65)	20	30(53)	27	1	56	5(9)	52	1	52	15(65)	8	5(11)	40	3(6)	44	0	27	0	53	9(50)	9	9(16)	48
Enteritidis	54	9(17)	44	8(15)	46	0	54	0	53	0	52	3(20)	12	5(11)	40	4(9)	44	0	21	0	44	0	9	2(4)	49
Typhi	29	3(10)	25	1	28	0	28	0	28	0	28	3	11	4(20)	16	3	21	0	5	0	25	2	1	1	25
Dublin	10	1	9	1	9	0	10	0	10	0	9	0	1	0	2	0	4			0	3	0	1	1	7
Brandenbourg	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	3	1	0	0	4	0	4	0	4	0	5	0	3	0	5
Heidelberg	4	3	1	2	2	0	4	0	4	0	3	0	1	0	2	0	4			0	3			2	2
Virchow	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	4			0	4	0	4	0	2	0	4			0	4
Panama	3	0	3	0	3	0	3	0	3	0	2	0	1	1	2	0	2			0	2	0	2	0	2
Derby	3	0	2	0	3	0	3	0	3	0	3	2	0	1	2	1	2			0	3	1	0	1	2
Infantis	3	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3			1	2	1	2			0	3			0	3
ParatyphB	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	2	0	1	0	2
Hadar	2	1	1	1	1	0	2	0	2	0	2	1	0	2	0	2	0			0	2			0	2
Autres	17																								
<i>S. flexneri</i>	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1			0	1	0	1			0	1			0	1

Les chiffres sont donnés en valeur absolue, et en pourcentage (%) quand l'information paraît contributive. R = I + R

Les souches « autres » correspondent à des sérotypes de salmonelles non précisés ou représentés par un seul isolat.

L'étude préliminaire des génotypes des souches des *Salmonella* Typhimurium résistantes à l'association amoxicilline- acide clavulanique montrait que le gène *PSE-1*, associé au phénotype Am Sm/Sp Su Te Cm caractéristique du lysotype DT104 (4), pouvait être détecté chez plus de 80 % des souches résistant à l'amoxicilline. Les souches rapportées comme résistantes (R + I) aux fluoroquinolones présentaient toutes de bas niveaux de résistance, avec des CMI de l'ofloxaciné et de la ciprofloxacine ne dépassant jamais, respectivement, 2 mg/l et 1 mg/l.

Shigella

Les shigelles, et en particulier *S. sonnei*, demeurent très sensibles aux antibiotiques. Elles apparaissent indemnes de BLSE et exceptionnellement résistantes aux fluoroquinolones.

DISCUSSION

Le nombre total des souches de salmonelles et shigelles isolées par les hôpitaux du ColBVH semble en baisse sensible par rapport à 1997, ce qui confirme une tendance constatée par le CNRSS en France et dans d'autres pays européens (3).

Les enquêtes du collège sont marquées par une légère prédominance du sérovar Typhimurium, qui n'apparaît pas dans les rapports du CNRSS. Ceci pourrait être lié à des modes de recrutement différents, les laboratoires participants aux enquêtes du ColBVH étant moins nombreux mais incluant toutes les souches isolées pendant l'année de l'étude, y compris celles qui n'ont posé aucun problème d'identification ou d'antibiorésistance.

Il est remarquable que la détection de β -lactamases à spectre étendu (image de synergie avec le clavulanate), si fréquente pour d'autres espèces d'entérobactéries, reste exceptionnelle chez les salmonelles.

Chez *Salmonella* Typhimurium, la forte prévalence de la quintuple résistance Am Sm/Sp Su Te Cm, habituellement associée au lysotype DT 104, confirme la solide implantation de ce clone particulier dans notre environnement.

Le sérovar Hadar, épidémiologiquement plus discret qu'il y a trois ans, présentait des phénotypes de résistance aux β -lactamines très semblables à ceux de 1997. Ce sérovar a toujours une fréquence élevée de résistance à l'acide nalidixique et aux fluoroquinolones de 1^{re} génération. Les données pour les fluoroquinolones doivent cependant être interprétées avec prudence, particulièrement en ce qui concerne l'ofloxaciné très peu testée par les laboratoires (Tableau 1). En effet, la résistance aux fluoroquinolones concernait peu de souches et était toujours de bas niveau. Il conviendrait certainement de parler plutôt de sensibilité réduite, même pour ce sérovar apparemment plus résistant à la ciprofloxacine que les autres mais pour lequel aucune souche présentant une CMI > 1 mg/l n'a pu être détectée. Indépendamment du sérovar considéré, on ne peut affirmer que les bas niveaux de résistance à cette classe d'antibiotiques, détectés par leur résistance à l'acide nalidixique et connus depuis plusieurs années, précèdent et annoncent l'émergence épidémiologique de hauts niveaux.

Les résultats concernant les souches isolées d'hémocultures et de coprocultures ont été analysés séparément afin de connaître la prévalence de l'antibiorésistance des bactéries impliquées dans différents types d'infections, selon les recommandations de l'ONERBA. Pour les deux sérovats

majeurs, *S. Typhimurium* et *S. Enteritidis*, aucune différence quant à la fréquence de résistance aux antibiotiques ou à la répartition des phénotypes de résistance n'apparaît. *Salmonella* Typhi, 3^e serovar le plus fréquent dans les hémocultures, était isolé dans 21 centres répartis sur tout le territoire ; seul l'hôpital de Cayenne (Guyane), avec quatre isolements, déclarait plus de deux cas annuels. Quatre souches résistantes à l'acide nalidixique étaient isolées par quatre laboratoires différents; la résistance aux quinolones apparaissait isolée deux fois, et associée dans la moitié des cas avec une résistance à l'amoxicilline non exprimée vis-à-vis de l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Enfin, il était intéressant de savoir si *Salmonella* Typhimurium ayant la quintuple résistance Am Sm/Sp Su Te Cm traditionnellement associée au lysotype DT104 était plus fréquemment isolé d'hémoculture, ces souches ayant été soupçonnées responsables d'une morbidité plus élevée que les souches sensibles (5). Cela n'a pas été le cas dans cette étude.

L'analyse de l'évolution de la résistance des shigelles est d'intérêt épidémiologiquement limité, car ce sont classiquement des bactéries isolées d'infections de retour de voyage tropical ou de migrants. Les souches isolées par les hôpitaux du ColBVH apparaissent, dans leur ensemble, assez sensibles aux antibiotiques utilisés.

Tableau 3

Pourcentage (%) des résistances aux antibiotiques pour les 3 principaux sérovars isolés des coprocultures et des hémocultures en 2000 et comparaison avec les données des études antérieures.

	S. Enteritidis			S. Typhimurium			S. Hadar		
	1994	1997	2000	1994	1997	2000	1994	1997	2000
	n=1 016	n=880	n=731	n=1 093	n=992	n=777	n< 8	n=141	n=88
Amoxicilline	5	7	7	61	73	64	-	72	76
A- acide clav.	3	5	5,5	48	66	63	-	70	72
BLSE	0	0	0	0	0	<0,5	-	0	0
Gentamycine	0	1	0,5	0	2	3	-	2	2,5
Amikacine	0	0	<0,5	0	0	<0,5	-	3	0
Tetracycline	17	17	25	66	83	67	-	85	92
A. nalidixique	2	4	6	3	5	5,5	-	92	84
Pefloxacin	1	1	4,5	1	4	3,5	-	75	67
Ofloxacin	1	0	0,5	0	2	0,5	-	10	24
Ciprofloxacine	-	-	0	-	-	0	-	-	2,5
Chloram.	2	4	7	37	56	62	-	0	0
TSU	2	3	3	14	9	12	-	8	3,5

CONCLUSION

L'étude de la sensibilité des salmonelles isolées en 2000 par les hôpitaux du ColBVH conduit à une double constatation : la stabilisation de la fréquence des résistances aux β -lactamines et l'absence d'émergence de souches présentant de hauts niveaux de résistance aux fluoroquinolones. Pour ces dernières, cette apparente stabilisation épidémiologique est peut-

être, au moins pour partie, liée aux conditions d'utilisation très strictes des fluoroquinolones, tant en médecine humaine que vétérinaire. Cependant, la description récente aux USA d'une épidémie due à une souche de *S. Schwarzengrund* originaire des Philippines présentant des CMI de la ciprofloxacine > 4 mg/l montre que le risque que de telles souches s'implantent en France ou en Europe n'est pas nul (6). Ce risque a récemment été illustré par l'isolement en France d'une souche de *S. Typhimurium* présentant un très haut niveau de résistance (CMI de la ciprofloxacine > 64 mg/l) chez une jeune migrante indienne (observation non publiée).

RÉFÉRENCES

- 1) Haeghebaert S., Le Querrec F., Vaillant V., Delarocque Astagneau E., Bouvet P. Les toxico-infections alimentaires collectives en France en 1998. BEH 2001, 15.
- 2) Breuil J., Armand-Lefevre L., Casin I., Dublanquet A., Collatz E. Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles isolées dans 77 hôpitaux français BEH 1998, 51.
- 3) Bouvet P.J.M. et Grimont P.A.D. Données de surveillance 1999 du Centre National de référence des *Salmonella* et *Shigella* BEH 2001, 12.
- 4) Casin I., Breuil J., Brisabois A., Moury F., Grimont F. et Collatz E. Multi-drug resistant human and animal *Salmonella typhimurium* isolates in France belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome encoded β -lactamase PSE-1. Journal of Infectious Diseases 1999, 79, 1 173- 82.
- 5) Anonyme. *Salmonella* Typhimurium multiresistante. Aide mémoire OMS N°139, janvier 1997. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact139.html>
- 6) Olsen S.J., DeBless E.E., McGivern T.E., Marano N., Elby T., Mauvais S., Balan V.K., Zirnstein G., Cieslak P.R., Angulo F.J. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone - resistant *salmonella* infection. New England Journal of Medicine 2001, 344, 1572- 9.

LISTE DES 95 CENTRES HOSPITALIERS QUI ONT PARTICIPÉ À CETTE ENQUÊTE :

CH Alençon ; CH Aix en Provence ; CH Ales ; CH Annecy ; CH Annonay ; CH Antibes ; CH Argenteuil ; CH Arras ; CH Aubagne ; CH Aubenas ; CH Auch ; CH Avranches- Granville ; CH Bar le Duc ; CH Bayeux ; CH Beaumont sur Oise ; CH Beaune ; CH Belfort ; CH Blois ; CH Bourg en Bresse ; CH Bourges ; CH Bry sur Marne ; CH Brignoles ; CH Cahors ; CH Calais ; CH Cayenne ; CH Chalons sur Saône ; CH Charleville Mezières ; CH Chartres ; CH Châteaudun ; CH Chaumont ; CH Cholet ; CH Creil ; CH Dax ; CH Dôle ; CH Elbeuf ; CH Epinal ; CH Fréjus ; CH Gap ; CH Gonesse ; CH Langres ; CH La Rochelle ; CH La Roche sur Yon ; CH Le Havre ; CH Le Mans ; CH Le Vésinet ; CH Libourne ; CH Desgenettes, Lyon- armées ; Centre Léon Bérard, Lyon ; CH St- Joseph et St- Luc, Lyon, CH Martigues, CH Meaux ; CH Metz ; HIA Metz ; CH Meulan- les Mureaux ; CH Montbrison ; CH Montceau les Mines ; CH Morlaix ; CH Mulhouse ; CH Narbonne ; CH Nemours ; CH Orléans ; CH Paimpol (Esvant) ; CH Périgueux ; CH Perpignan ; EPS Plaisir ; CH Poissy ; CH Provins ; CH Quimper ; CH Quimperlé ; CH Rambouillet ; CH Remiremont ; CH Rodez ; CH Roubaix ; Pôle Santé Sablé sur Sarthe ; CH Salon de Provence ; CH St- Brieu ; CH St- Denis Réunion ; Clinique mutualiste St- Etienne ; CH St- Jean d'Angely ; CH St- Omer ; CH Saumur ; CH Seclin ; CH Selestat ; CH Sens ; CH Soissons ; CH Troyes ; CH Tulle ; CH Val d'Ariège ; CH Vannes ; CH Versailles ; CH Vesoul ; CH Villefranche sur Saône ; CH Villeneuve St Georges ; CH Ville-neuve sur Lot ; CH Voiron.

ERRATUM

Des erreurs se sont glissées dans la version papier du BEH n° 33/2001, " Observatoires régionaux du Pneumocoque : surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés en situation pathogène en France en 1999".

Pour la version électronique, les corrections ont été directement intégrées.

Dans les noms d'auteur, il fallait lire MF Laaberkit10

Dans le deuxième paragraphe de la discussion, il fallait lire : Les pourcentages de résistance varient selon les antibiotiques, les prélèvements et l'âge (Ery 73,2% dans les pus d'oreille de l'enfant vs 42,6% dans les hémocultures de l'adulte ou, toujours dans les pus d'oreille de l'enfant Ery 73,2% vs SXT 55,4%). C'est pourquoi le

suivi de l'évolution de la résistance devrait toujours se faire pour chaque antibiotique, par prélèvement et selon l'âge.

Dans le septième paragraphe de la discussion, il fallait lire :

En ce qui concerne les LCR, chez l'enfant, les pourcentages de souches dont la CMI est $\geq 0,5$ mg/l à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'ont pas augmenté par rapport à 1997 (respectivement 33,9 % en 1999 vs 36,2% en 1997 et 28,5% vs 34,7%) mais 3 souches avaient une CMI > 2 mg/l pour l'amoxicilline. Chez l'adulte, bien qu'aucune souche résistante n'ait été isolée, le pourcentage de souches de CMI $\geq 0,5$ mg/l a considérablement augmenté tant pour l'amoxicilline (26,9% en 1999 vs 16,9% en 1997) que pour le céfotaxime (27,4% vs 17,8%). Les recommandations les plus strictes de la Conférence de Consensus sur les méningites purulentes communautaires sont plus que jamais applicables (9).