



**UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2017**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques
des bactéries d'intérêt médical
à HỒ-Chí-Minh-Ville entre 2011 et 2016**

Présentée et soutenue publiquement
le 12 Mai 2017 à 14 heures au Pôle Recherche
Par Louis Kreitmann

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Saad Nseir

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Ralph Zahar

Monsieur le Professeur Éric Senneville

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Henri Mariès

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

« Owing to this struggle for life, any variation, however slight and from whatever cause proceeding, if it be in any degree profitable to an individual of any species, in its infinitely complex relations to other organic beings and to external nature, will tend to the preservation of that individual, and will generally be inherited by its offspring »

Charles Darwin

Không có gì quý hơn độc lập, tự do

HỒ CHÍ MINH

« I dream it, I work hard, I grind 'til I own it! »

Beyoncé Knowles-Carter – Formation

A mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Saad Nseir

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Pôle de Réanimation polyvalente
Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille

Tu m'as fais l'honneur de présider mon Jury de thèse.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de l'intérêt que tu portes à l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques en France et dans le monde.

J'admire ta force tranquille et la carrière que tu as menée, et je veux que tu saches que j'ai énormément appris à ton contact durant les gardes que nous avons traversées ensemble et durant mon stage en unité D. Surmonter tes taquineries sur ma consommation alimentaire compulsive, mon passé d'interniste et mon engouement pour les histoires médicales complexes a certainement contribué à faire de moi un réanimateur plus aguerri. J'espère surtout que tu accepteras de continuer dans le futur proche à assurer ce rôle de mentor malgré mon (relatif) éloignement géographique.

Je te prie de voir en ce travail l'expression de ma sincère admiration.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Ralph Zahar

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Département de Microbiologie Clinique, Unité de Contrôle et de Prévention du risque Infectieux
Groupe Hospitalier Paris Seine Saint-Denis, AP-HP, CHU Avicenne
IAME, UMR 1137, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité

Tu me fais l'immense plaisir de faire partie de mon jury de thèse.

J'ose à peine espérer que tu jugeras ce travail à la hauteur de ton expertise dans le domaine de la résistance aux antibiotiques.

Tu as été une rencontre absolument déterminante dans ma courte carrière médicale, et j'ai admiré instantanément ta passion boulimique pour la médecine, la science et la vie en général, ton sens de l'humour, ta connaissance inépuisable. Tu m'as dit un jour à Necker : « P'tit Louis, retiens bien ceci, les deux plus grandes qualités d'un médecin sont la curiosité et l'humilité » ; sache que j'ai fait mienne cette maxime, que je la transmets à mon tour à mes externes, et que je m'efforce de l'incarner chaque jour passé à l'hôpital. J'ai hérité de toi la passion de la microbiologie et des maladies infectieuses, de la réanimation et de la recherche, et j'espère très sincèrement que tu continueras d'être mon mentor et mon guide durant tout le reste de ma carrière.

Je te prie de voir en ce travail l'expression de ma plus grande affection.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Éric Senneville

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef du service des Maladies infectieuses et du voyageur
Centre Hospitalier Gustave Dron, Tourcoing

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, qui aborde un sujet dans lequel vous êtes un expert, dans un contexte géographique qui je l'espère vous intéressera et vous tiendra particulièrement à cœur.

Je garde un souvenir marquant de mon stage dans votre service des maladies infectieuses à Tourcoing, et le regret de n'avoir pas pu continuer d'apprendre davantage l'infectiologie à vos côtés. Vous m'avez toujours soutenu, conseillé et aidé : avant même de me connaître en 2010 en facilitant le début de mon Master à Montréal ; ensuite alors que j'hésitais encore à m'orienter vers le DESC de maladies infectieuses ; puis en 2015 alors que je préparais ce stage d'interne au Vietnam. Comme Saad et Jean-Ralph, vous avez bâti une carrière impressionnante où l'infectiologie et la réanimation se mêlent, et j'éprouve une immense admiration pour vos talents de clinicien.

Je vous prie de voir en ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Henri Mariès

Chef de service

Service d'Anesthésie et Réanimation polyvalente

Hôpital Franco-Vietnamien, HỒ-Chí-Minh-Ville (Vietnam)

Vous m'avez fait l'honneur et le plaisir d'encadrer ce travail de recherche, qui a aboutit à la rédaction de ma thèse de Médecine.

Vous avez été l'initiateur de ce projet, né à la fois de ma curiosité personnelle et de votre désir de prendre en charge les patients de réanimation du FVH atteints de sepsis en vous basant sur des données scientifiques spécifiques à l'écologie bactérienne du Vietnam. Vous m'avez épaulé et encouragé, toujours écouté avec patience et confiance, et conduit à poursuivre ce travail malgré des périodes de doute et de découragement. Je vous remercie de m'avoir initié à l'anesthésie, et de m'avoir appris autant à manier les gaz et les morphiniques qu'à faire face avec humour aux sautes d'humeur imprévisibles de certains chirurgiens. Je garde en mémoire les verres de cà fè sũra đấ le matin, nos déjeuners autour d'une soupe phở ou d'un bún bò à Phú Mỹ Hưng, et les dîners de fête dans votre jolie résidence de l'hôpital.

C'est avec vous que j'accède aujourd'hui au statut de médecin, et par ce travail je veux vous témoigner ma plus sincère gratitude et toute mon amitié.

Ma thèse est dédié au Docteur Thịnh, à ses parents Bác gái et Bác trai, et à tous les membres de sa famille, qui m'ont accueilli, nourri, choyé, appris à parler quelques mots de vietnamien pendant presque un an, et qui par leur amour ont rendu possible ce long travail.

A toute l'équipe du département d'Anesthésie et Réanimation de l'Hôpital Franco-Vietnamien de HỒ-Chí-Minh-Ville, Bác sĩ Giang, Bác sĩ Vy, Bác sĩ Khuyên, Bác sĩ Phúc, Bác sĩ Khoa, Bác sĩ Nam, Bác sĩ Hoa ; à Sœur Hoa, Anh Tam et toutes les infirmières et aides-soignantes de l'ICU ; à Pascal, Miss Thư et tout le personnel du bloc opératoire ; à Phoebe, chị Kim... merci pour votre accueil, vos conseils, vos rires.

Au Docteur Raymond Zanda, au Docteur Friend Maviza, à Bác sĩ Trinh et tous les membres du laboratoire du FVH : mille merci, j'espère que ce travail est à la hauteur de votre confiance.

Au Professeur Éric Boulanger et aux membres de la Commission des Relations Internationales de la Faculté de Médecine de Lille : votre générosité a rendu ce voyage possible, je vous prie de voir en ce travail le témoin de toute ma gratitude.

Au Professeur Cristian Preda : merci, j'ai été subjugué par votre intelligence et votre sens de la pédagogie, c'est un vrai honneur d'avoir pu travailler sur ces statistiques avec vous, j'espère vraiment que nous resterons en contact.

Au Docteur Caroline Loiez : un grand merci pour votre disponibilité, votre bonne humeur et vos conseils avisés, votre aide m'a été très précieuse.

Au Docteur Bernard Colin : merci pour ton amitié et ta générosité, à bientôt à Lyon !

Au Docteur Fazli : merci de m'avoir transmis si rapidement les données concernant la consommation d'antibiotiques au FVH.

Ma thèse est aussi dédiée à mes parents Jacques et Nelly, et à mes deux frères Pierre et Victor ; à Jacinthe Dallaire et Michel Bergeron ; à Adélie le puma et Claire la mangouste ; à Dominique Candelier pour son aide dans la relecture du texte ; à Coco, Chouchou et Monsieur Pimpim ; à tous les membres du pôle de Réanimation du CHRU de Lille, médecins, infirmières et infirmiers, aides-soignants, brancardiers, secrétaires, hôtesse d'accueil, cadres, kinés... avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont tant appris aux cours des dernières années ; à tous mes co-internes et à mes externes.

Table des matières

Liste des abbréviations.....	12
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	15
Résumé.....	18
Introduction.....	19
Emergence de la résistance au sein d'un micro-organisme.....	21
Acquisition de bactéries résistantes par l'Homme.....	22
Rôle des réservoirs environnementaux et animaux.....	22
Utilisation des antibiotiques en médecine humaine.....	23
La résistance aux antibiotiques dans les pays en voie de développement.....	25
La résistance aux antibiotiques au Vietnam.....	26
Objectifs de l'étude.....	28
Matériels et méthodes.....	30
Site de l'étude.....	30
Analyse microbiologique.....	30
Recueil et traitement des données.....	31
Contrôle du nombre de réplicats.....	32
Analyse de la sensibilité aux antibiotiques, inférence algorithmique des mécanismes de résistance et contrôle des phénotypes aberrants.....	32
Analyse des déterminants épidémiologiques de la résistance.....	33
Ethique.....	35
Conflits d'intérêt.....	35
Résultats.....	36
1. Entérobactéries.....	37
Sensibilité aux bêta-lactamines.....	38
Sensibilité aux autres antibiotiques.....	40
Souches hautement résistantes et multi-résistantes.....	41
Entérobactéries virulentes.....	45
Facteurs associés à la résistance aux antibiotiques.....	45
Déterminants épidémiologiques de la résistance dans un modèle de régression logistique univariée et multivariée à effets mixtes.....	47

Souches d'entérobactéries communautaires et nosocomiales.....	52
Evolution temporelle de la résistance des entérobactéries.....	53
2. Entérobactéries entéropathogènes.....	55
Sensibilité aux bêta-lactamines.....	56
Sensibilité aux autres antibiotiques.....	57
<i>Campylobacter jejuni</i>	58
<i>Shigella</i> sp. hautement et multi-résistantes.....	58
3. Cocci à gram positif.....	59
3.1. Staphylocoques.....	59
Sensibilité aux antibiotiques.....	60
Staphylocoques dorés résistants à la méticilline et multi-résistants.....	62
Facteurs associés à la résistance à la méticilline de <i>S. aureus</i>	64
Staphylocoques résistants aux glycopeptides.....	67
Influence du service de prélèvement dans la résistance aux antibiotiques.....	67
Staphylocoques dorés communautaires et nosocomiaux.....	68
Staphylocoques dorés virulents.....	70
Evolution temporelle de la résistance des staphylocoques dorés.....	70
3.2. Streptocoques (hors pneumocoque).....	70
Sensibilité aux antibiotiques.....	72
3.3. Entérocoques.....	73
Sensibilité aux antibiotiques.....	74
4. Bacilles à gram négatifs non fermentants.....	74
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75
<i>Acinobacter baumannii</i>	78
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	80
5. Bactéries impliquées dans les infections respiratoires.....	80
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	80
<i>Haemophilus</i> sp.....	81
6. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.....	82
7. Consommation d'antibiotiques au FVH (patients hospitalisés).....	82
8. Situations cliniques et antibiothérapie probabiliste.....	83
Infections urinaires.....	83
Infections respiratoires.....	85
Bactériémies.....	86

Discussion.....	88
Recueil des données.....	88
Analyse microbiologique.....	89
Population humaine étudiée et généralisation des résultats.....	90
Analyse des données.....	91
Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries.....	92
Résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les infections intestinales.....	94
Résistance aux antibiotiques des cocci à gram positifs.....	95
Résistance aux antibiotiques des autres à gram négatifs.....	96
Poids relatif des facteurs communautaires et nosocomiaux.....	97
Implications pour les recommandations d'antibiothérapie probabiliste.....	99
Conclusion.....	100
Bibliographie.....	101

Liste des abréviations

BL : bêta-lactamine

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

C1G : céphalosporine de première génération

C3G : céphalosporine de troisième génération

Case : céphalosporinase

CMI : concentration minimale inhibitrice

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

DDD : dose journalière standard

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA : Food and Drug Administration

FVH : Hôpital Franco-Vietnamien

HCMV : HỒ-Chí-Minh-Ville

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

mdr : multi-résistant

ORL : oto-rhino-laryngologique

Pase : pénicillinase

SARM : staphylocoque doré résistant à la méticilline

SAMS : staphylocoques doré sensible à la méticilline

TRI : pénicillinase résistante aux inhibiteurs

Liste des tableaux

Tableau 1 – Nombre d'échantillons de chaque espèce bactérienne retenue dans l'analyse, dans la base de données globale, dans la base de données réduite « patient », et dans la base de données réduite « épisode ».....	36
Tableau 2 – Sensibilité des entérobactéries aux bêta-lactamines.....	38
Tableau 3 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries aux bêta-lactamines.....	39
Tableau 4 – Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques (autres que les bêta-lactamines).....	41
Tableau 5 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries aux aminosides.....	42
Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches d'entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines, productrices de BLSE et multi-résistantes.....	44
Tableau 7 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine et au triméthoprime – sulfaméthoxazole pour les entérobactéries.....	49
Tableau 8 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant pour les entérobactéries.....	50
Tableau 9 – Analyse statistique des déterminants de la résistance des entérobactéries au céfotaxime.....	52
Tableau 10 – Sensibilité des entérobactéries entéropathogènes aux bêta-lactamines.....	56
Tableau 11 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries entéropathogènes aux bêta-lactamines.....	57
Tableau 12 – Sensibilité des entérobactéries entéropathogènes aux quinolones, aux aminosides, au nitrofuranes, à la colimycine et au co-trimoxazole.....	58
Tableau 13 – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux bêta-lactamines.....	61
Tableau 14 – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux macrolides.....	61
Tableau 15 – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux aminosides.....	61
Tableau 16 – Sensibilité des staphylocoques aux autres antibiotiques.....	62
Tableau 17 – Sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques dorés résistants (SARM) et sensibles (SAMS) à la méticilline, et des staphylocoques dorés multi-résistants.....	63
Tableau 18 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez <i>S. aureus</i>	64
Tableau 19 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de la résistance à l'oxacilline et du phénotype multi-résistant chez <i>Staphylococcus aureus</i>	66

Tableau 20 – Sensibilité aux antibiotiques des streptocoques.....	72
Tableau 21 – Sensibilité aux antibiotiques des entérocoques.....	74
Tableau 22 – Sensibilité aux antibiotiques des bacilles à gram négatif non fermentant.....	76
Tableau 23 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez <i>P. aeruginosa</i>	76
Tableau 24 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	78
Tableau 25 – Sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques.....	81
Tableau 26 – Sensibilité des <i>Haemophilus</i> sp. aux antibiotiques.....	82
Tableau 27 – Sensibilité des <i>Neisseria</i> sp. aux antibiotiques.....	82

Liste des figures

Figure 1 – Décès attribuables à la résistance aux antibiotiques dans le monde, aujourd'hui et en 2050	20
Figure 2 – Représentation schématique des facteurs déterminants de la résistance aux antibiotiques	24
Figure 3 – La résistance aux antibiotiques concerne de manière disproportionnée les pays en voie de développement.....	26
Figure 4 – Données disponibles sur la résistance aux antibiotiques dans le monde.....	28
Figure 5 – Distribution des entérobactéries entre les différents services de l'hôpital (5A) et les différentes sources de prélèvement (5B).....	37
Figure 6 – Distribution des entérobactéries totales, des entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines (résistantes aux C3G et/ou aux carbapénèmes), des entérobactéries sensibles aux C3G, des souches productrices de BLSE et des souches multi-résistantes entre les différents services de l'hôpital (6A) et les différentes sources de prélèvement (6B).....	43
Figure 7 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine, de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant chez <i>Escherichia coli</i>	46
Figure 8 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine, de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant chez <i>Klebsiella pneumoniae</i>	48
Figure 9 – Influence du service où a lieu le prélèvement dans le niveau de résistance des entérobactéries à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole.....	51
Figure 10 – Âge médian (en années) des patients dans les services de l'hôpital.....	52
Figure 11 – Pourcentage de souches d'entérobactéries sensibles à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole parmi les entérobactéries d'origines communautaire et nosocomiale.....	53
Figure 12 – Pourcentage de souches d'entérobactéries multi-résistantes et productrices de BLSE parmi les bactéries d'origines communautaire et nosocomiale.....	54
Figure 13 – Evolution de la sensibilité à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole des entérobactéries entre 2011 et 2016.....	54
Figure 14 – Evolution du phénotype multi-résistant et de l'expression de BLSE des entérobactéries entre 2011 et 2016.....	55
Figure 15 – Distribution des entérobactéries entéropathogènes entre les différentes sources de prélèvement.....	56

Figure 16 – Variables démographiques associées à la résistance au céfotaxime et à la ciprofloxacine chez <i>Shigella</i> sp.....	59
Figure 17 – Répartition des staphylocoques entre les différents services de l'hôpital (17A) et les différentes sources de prélèvement (17B).....	60
Figure 18 – Distribution des staphylocoques dorés résistants (SARM) et sensibles (SAMS) à la méticilline, et des staphylocoques dorés multi-résistants (mdr) entre les différents services de l'hôpital	62
Figure 19 – Déterminants épidémiologiques de la résistance à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine, à l'érythromycine et du phénotype multi-résistant chez <i>Staphylococcus aureus</i>	65
Figure 20 – Influence du service où a eu lieu le prélèvement dans le niveau de résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine et à l'érythromycine.....	68
Figure 21 – Délai entre l'admission et le prélèvement microbiologique chez les patients porteurs de staphylocoques dorés (quelque soit leur sensibilité aux antibiotiques) dans les différents services de l'hôpital.....	68
Figure 22 – Résistance à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine et à l'érythromycine parmi les souches de staphylocoques dorés communautaires et nosocomiales.....	69
Figure 23 – Evolution de la sensibilité à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine et à l'érythromycine des staphylocoques dorés entre 2011 et 2016.....	70
Figure 24 – Répartition des streptocoques entre les différents services de l'hôpital (24A) et les différentes sources de prélèvement (24B).....	71
Figure 25 – Répartition des entérocoques entre les différents services de l'hôpital (25A) et les différentes sources de prélèvement (25B).....	73
Figure 26 – Répartition des bacilles à gram négatif non fermentant entre les différents services de l'hôpital (26A) et les différentes sources de prélèvement (26B).....	75
Figure 27 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au ceftazidime, à la tazocilline, à l'imipénème, à la ciprofloxacine et à la gentamycine chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	77
Figure 28 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au ceftazidime, à la tazocilline, à l'imipénème, à la ciprofloxacine et à la gentamycine chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	79
Figure 29 – Distribution des bactéries impliquées dans les infections respiratoires entre les différents services de l'hôpital (29A) et les différentes sources de prélèvement (29B).....	81
Figure 30 – Consommation d'antibiotiques au FVH entre 2011 et 2016 pour les patients en hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour, par classes, exprimée en doses standard journalières.....	83
Figure 31 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans	

les infections urinaires communautaires.....	84
Figure 32 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les infections urinaires nosocomiales.....	85
Figure 33 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les infections respiratoires.....	86
Figure 34 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les bactériémies.....	87

Résumé

Introduction : La résistance aux antibiotiques est un problème global qui menace la santé humaine et le développement économique, notamment dans les pays en voie de développement. L'Asie du sud-est et le Vietnam en particulier montrent des niveaux élevés de résistance parmi les bactéries d'intérêt médical, mais les données de bonne qualité méthodologique sont parcellaires.

Matériels et méthodes : Nous avons utilisé un recueil de données exhaustif portant sur les antibiogrammes des bactéries isolées sur les patients de l'Hôpital Franco-Vietnamien (FVH) de HỒ-Chí-Minh-Ville (HCMV) entre 2011 et 2016 pour décrire la sensibilité des espèces d'intérêt médical, et pour caractériser les déterminants épidémiologiques de la résistance.

Résultats : Notre recueil comprend 16940 bactéries isolées sur 9640 patients. Nous avons observé un niveau de résistance important chez les entérobactéries, avec notamment 40% de souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) et 28.4% de souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE). Nous avons retrouvé ~43% de staphylocoques dorés résistants à la méticilline parmi les souches communautaires, et près de 70% parmi les souches nosocomiales. Nous avons observé un niveau de résistance élevé des shigelles aux bêta-lactamines et aux quinolones, une résistance quasi-totale des gonocoques aux quinolones. *Pseudomonas aeruginosa* présente un niveau de résistance modéré, surtout les souches communautaires, et chez *Acinetobacter baumannii* les niveaux de résistance sont plus préoccupants, notamment dans le contexte hospitalier. Nous avons aussi observé des taux intermédiaires de résistance parmi les espèces impliquées dans les pneumopathies. Nous avons comparé nos données aux publications européennes, asiatiques et vietnamiennes. Nous avons évalué le poids relatif des facteurs communautaires et hospitaliers dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques à travers les différentes espèces bactériennes. Nous avons étudié la consommation d'antibiotiques au FVH et montré un lien avec la résistance aux antibiotiques. Finalement, nos données peuvent être utilisées pour la rédaction de protocoles d'antibiothérapie probabiliste au FVH, et plus généralement à HCMV.

Conclusion : Nous proposons une description approfondie de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'intérêt médical isolées à HCMV entre 2011 et 2016, et des déterminants épidémiologiques de cette résistance.

Introduction

Les bactéries représentent la forme la plus ancienne, la plus variée et la plus abondante de vie sur Terre¹. L'immense majorité des bactéries présentes à la surface de la Terre peuple les sols et les eaux, vivant au sein d'écosystèmes d'où sont exclues toutes formes de vie eucaryote. Une minorité d'espèces bactériennes a cependant développé des relations spécifiques et durables avec certains mammifères, notamment *Homo sapiens*, à travers une co-évolution temporelle, géographique et surtout génétique². Même si les déterminants moléculaires précis qui gouvernent l'interaction entre la bactérie et son hôte sont encore incomplètement élucidés, il existe aujourd'hui des données scientifiques abondantes qui démontrent que cette interaction résulte d'un équilibre délicat qui aboutit le plus souvent à une cohabitation pacifique, et qui peut même avoir des conséquences mutuellement bénéfiques^{3,4}. Parfois cependant, soit parce que la bactérie exprime des facteurs de virulence, soit lorsque le système immunitaire de l'hôte est défaillant, l'équilibre est rompu, et surviennent des manifestations cliniques qui compromettent la santé et la survie de l'hôte. D'un point de vue ethnocentrique, il est légitime que l'intérêt médical de l'Homme envers les maladies infectieuses l'ait poussé à étudier les bactéries, et que la théorie microbienne de Pasteur et Koch, basée sur les concepts de virulence et de pathogénicité, ait dominée et domine encore la recherche en bactériologie^{5,6}. Cela résulte d'un fait épidémiologique évident : les maladies infectieuses, et notamment bactériennes, ont été la principale cause de morbidité et de mortalité dans l'histoire de l'Homme⁷.

La découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming en 1928 et plus tard la mise au point des nombreuses molécules anti-bactériennes qui composent aujourd'hui notre pharmacopée ont permis de décroître de manière majeure la mortalité humaine. Mais ces découvertes ont aussi eu des répercussions favorables dans d'autres domaines scientifiques et technologiques, dans l'agriculture, en santé vétérinaire et dans la production alimentaire, et ont donc entraîné un progrès global pour la civilisation humaine, au même titre certainement que l'imprimerie ou la découverte de l'électricité. Cependant, dès les années 1940, les chercheurs qui avaient participé à la découverte de la pénicilline ont constaté l'émergence d'une pénicillinase bactérienne conférant une résistance à cet antibiotique⁸. Il a ensuite été compris que ce phénomène résultait de manière inévitable de forces de sélection s'inscrivant dans la théorie darwinienne de l'évolution, faisant déclarer à Fleming en 1946 : « There is probably no chemotherapeutic drug to which in suitable circumstances the bacteria cannot react by in some way acquiring [resistance] ».

La résistance aux antibiotiques est devenue aujourd'hui un problème de santé majeur qui concerne

l'ensemble des régions de la Terre et menace de manière globale la santé humaine, la sécurité alimentaire et le développement économique⁹⁻¹¹. Comme pour le changement climatique, l'utilisation irréfléchie par l'Homme d'outils (bio-)technologiques générateurs de progrès lui fait courir le risque de répercussions environnementales et sociétales graves. Il est indéniable que sans changement drastique dans la façon d'utiliser les antibiotiques, les prochaines années verront une augmentation du nombre de vies humaines perdues à cause de ce phénomène, ce qui est illustré dans la figure 1. Cela a fait évoquer dans un rapport récent de l'OMS la crainte de l'entrée prochaine dans une « ère post-antibiotique » où des maladies infectieuses aujourd'hui guérissables pourraient de nouveau devenir meurtrières¹¹.

Les pays en voie de développement sont impliqués de manière croissante dans ce problème car la résistance aux antibiotiques y est élevée, car leurs populations en sont aussi les victimes les plus vulnérables, et enfin car les solutions proposées pour réduire l'impact de ce bouleversement écologique y sont les plus difficiles à mettre en œuvre. L'exemple du Vietnam illustre très bien cet état de fait, et c'est ce qui a motivé la réalisation de cette étude visant à évaluer le niveau de résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées en pathologie humaine dans ce pays, et d'en identifier les principaux déterminants épidémiologiques.

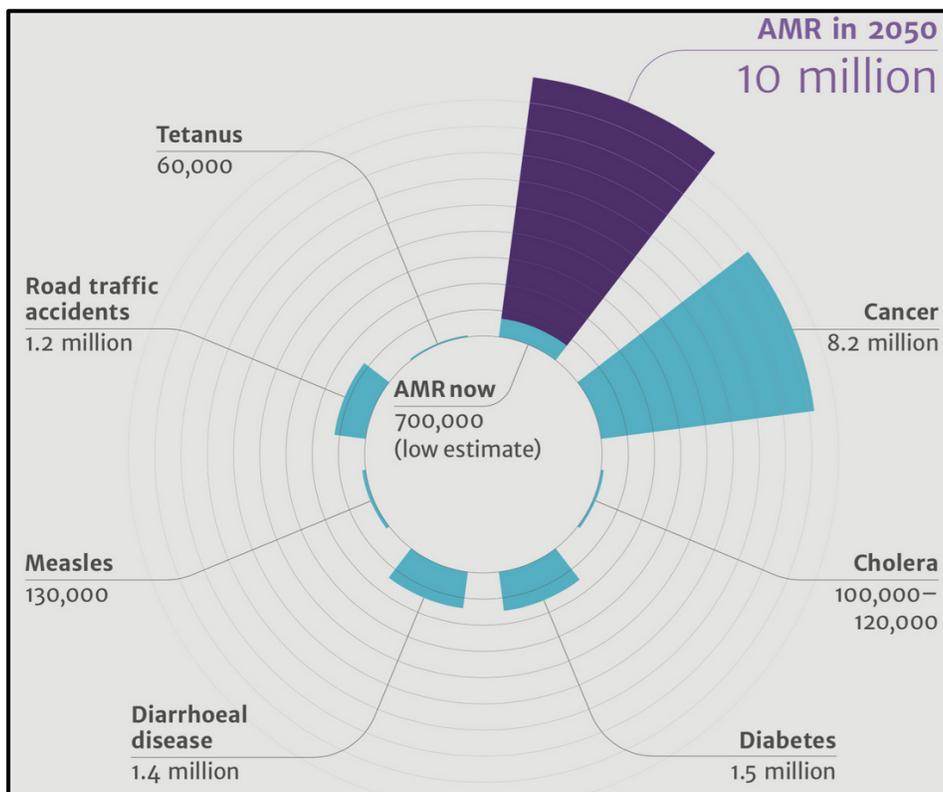


Figure 1 – Décès attribuables à la résistance aux antibiotiques dans le monde, aujourd'hui et en 2050

AMR : résistance aux anti-microbiens. Estimations extraites de la référence 10.

Émergence de la résistance au sein d'un micro-organisme

La plupart des molécules anti-bactériennes sont produites naturellement par des microorganismes, notamment les bactéries saprophytes et les champignons de l'environnement aquatique ou terrestre ; c'est le cas par exemple de la pénicilline, produite par l'Actinomycète *Penicillium*. Seulement une minorité des antibiotiques est produite de manière totalement synthétique, comme par exemple les fluoroquinolones et les sulphonamides¹².

La survenue de mutations aléatoires au cours de la réplication du matériel génétique d'une bactérie entraîne l'émergence naturelle de mutants, dont certains présentent un phénotype de résistance vis-à-vis d'un antibiotique donné. Exposées à cet antibiotique, les bactéries mutantes possèdent un avantage écologique qui augmente la probabilité qu'elles survivent dans l'environnement. A travers ce processus de sélection darwinienne, les bactéries ont donc développé de puissants mécanismes de résistance : par changement conformationnel de la cible de l'antibiotique ; par augmentation de son efflux vers le compartiment extra-cellulaire ou par restriction de son entrée dans le compartiment intra-cellulaire ; et enfin par la production d'enzymes capables de dégrader les antibiotiques (comme par exemple les bêta-lactamases).

Des études métagénomiques sur des bactéries environnementales ont montré la présence d'éléments génétiques encodant des facteurs de résistance aux antibiotiques à la fois anciens¹³ (ayant précédé de plusieurs milliers d'années l'utilisation des antibiotiques par l'homme) et extrêmement divers¹⁴ (puisque seulement une fraction d'entre eux étaient similaires à ceux retrouvés au sein de bactéries pathogènes pour l'homme). Cependant, il n'existe pas de preuve que leur présence dans l'environnement participe de manière significative à l'émergence de mutants résistants : dans un écosystème où la concentration d'antibiotiques est faible, on constate une cohabitation stable de bactéries sauvages sensibles et de bactéries résistantes, la concentration de ces dernières étant maintenue relativement basse par la faible pression de sélection évolutive.

À ces mécanismes de résistance dite naturelle s'ajoutent des moyens pour les bactéries d'acquérir de nouvelles résistances aux antibiotiques, grâce à l'échange de matériel génétique : par transformation (la captation de courts fragments génétiques), par conjugaison (l'échange de fragments génétiques plus longs comme les plasmides, par contact inter-bactérien direct grâce à des pili sexuels) et par transduction (l'échange de matériel génétique par l'intermédiaire de bactériophages). De manière intéressante, la pression de sélection liée à l'exposition aux antibiotiques, en plus de favoriser l'émergence de mutants résistants, accroît ces phénomènes de transfert de matériel génétique entre les bactéries d'un écosystème¹⁵.

Puisque la plupart des bactéries identifiées en clinique humaine avant l'utilisation médicale des antibiotiques étaient sensibles à ces molécules, il apparaît évident que l'augmentation de la résistance

aux antibiotiques que l'on connaît actuellement résulte directement de leur utilisation abondante par l'Homme. L'exemple de la résistance aux quinolones, qui sont des antibiotiques synthétiques auxquels les bactéries ont été exposées de manière particulièrement récente au cours de l'évolution, a permis de démontrer l'impact écologique de l'utilisation humaine de ces molécules¹⁶.

Acquisition de bactéries résistantes par l'Homme

L'être humain habite (on pourrait même dire constitue) un écosystème bactérien particulièrement riche qui est soumis aux mêmes forces gouvernant l'émergence et l'acquisition de la résistance aux antibiotiques.

Les nouveau-nés sont très rapidement colonisés par des bactéries commensales (notamment des entérobactéries) acquises dans l'environnement maternel ; dans un pays comme l'Inde, une étude a montré qu'un jour après la naissance, 14.3% des nouveau-nés étaient colonisés par des bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), et que ce taux s'élevait à 41.5% chez les nourrissons âgés de 60 jours (sans que ceux-ci ne reçoivent de traitement antibiotique)¹⁷.

Le deuxième mode d'acquisition de bactéries résistantes pour un individu donné résulte bien évidemment de son exposition personnelle aux antibiotiques, puisqu'il existe des preuves multiples de l'émergence de mutants résistants au cours de traitements antibiotiques chez l'Homme, aussi bien à l'échelle individuelle¹⁸ qu'à l'échelle de la population^{19,20}.

Finalement, le rôle de l'échange inter-humain de bactéries résistantes a été clairement démontré : tout d'abord à l'échelle de la communauté, par transmission manuelle, oro-fécale (favorisée par des conditions d'hygiène défavorables et la promiscuité des lieux d'habitation) et sexuelle (par exemple pour les souches résistantes de *Neisseria gonorrhoeae*) ; et de manière plus globale entre populations humaines éloignées, favorisé par l'accès croissant aux voyages touristiques et l'augmentation des échanges commerciaux²¹.

Rôle des réservoirs environnementaux et animaux

Les antibiotiques sont administrés par l'Homme aux animaux d'élevage de manière thérapeutique (dans le cadre du traitement d'un petit nombre d'animaux atteints d'une maladie bactérienne), de manière prophylactique (pour prévenir l'émergence d'une infection dans un large groupe d'animaux), ou enfin plus globalement dans le but d'augmenter rentabilité de la production animale (souvent à des doses infra-thérapeutiques qui augmentent indéniablement la croissance et la longévité des animaux d'élevage)^{22,23}. L'utilisation des antibiotiques dans la production animale est répandue de manière globale à la surface de la Terre : à titre d'exemple, une étude conduite en 1989 par l'Institut de Médecine des Etats-Unis d'Amérique estimait qu'environ la moitié des 32 millions de livres

d'antimicrobiens consommés aux Etats-Unis était destinée à une utilisation non-thérapeutique chez l'animal²⁴. Cependant, les données précises sur le sujet sont rares, tout d'abord parce que la réglementation concernant cette utilisation des antibiotiques est variable d'un pays à l'autre ; ensuite parce qu'une partie des prescriptions vétérinaires échappe justement à tout cadre réglementaire ; et finalement parce que les études publiées à ce sujet varient en terme de méthodologie et d'objectifs²⁵⁻²⁷.

L'impact de l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture sur la résistance des bactéries qui colonisent et infectent l'Homme a été clairement démontré par des études observationnelles rétrospectives, prospectives et même dans le cadre d'essais contrôlés et randomisés : il existe une association indéniable entre d'une part l'utilisation vétérinaire des antibiotiques et d'autre part l'identification de bactéries résistantes sur des animaux d'élevage vivants, sur des produits issus de ces animaux et commercialisés pour la consommation humaine, dans l'environnement immédiat des fermes d'élevage, et enfin sur les humains au contact des animaux, ou consommateurs de leur viande. Les antibiotiques administrés à l'animal sont excrétés en grande quantité sous forme active dans leurs selles et leur urine, contaminant ainsi l'environnement extérieur (les eaux, les sols, les cultures agricoles) ; ils entraînent aussi la sélection de mutants résistants au sein de leurs populations bactériennes commensales, les souches résistantes étant ensuite transmises directement de l'animal à l'Homme^{24,28,29}.

En 2006, l'Union Européenne a interdit l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance dans l'industrie agricole, et il existe des arguments indirects montrant une réduction du taux de bactéries résistantes isolées sur des porcs et volailles d'élevage au Danemark suite à cette réglementation³⁰ ; comme énoncé précédemment, la législation à ce sujet est très hétérogène dans le monde, puisqu'à titre d'exemple aux Etats-Unis la Food and Drug Administration (FDA) a récemment publié des recommandations similaires qui n'ont toujours pas de valeur obligatoire au plan légal³¹, et dans la majeure partie des pays en voie de développement aucune forme de réglementation n'est véritablement mise en pratique³².

Utilisation des antibiotiques en médecine humaine

Comme le montre la figure 2, c'est l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine qui constitue la force de sélection la plus importante dans l'émergence de la résistance bactérienne¹². À ce titre, il n'est pas surprenant que les premiers rapports d'isolement de bactéries résistantes aux antibiotiques aient concerné des bactéries commensales ou pathogènes de l'Homme, isolées sur des individus malades hospitalisés⁸.

Plus précisément, il est démontré que certaines pratiques d'utilisation des antibiotiques associent une

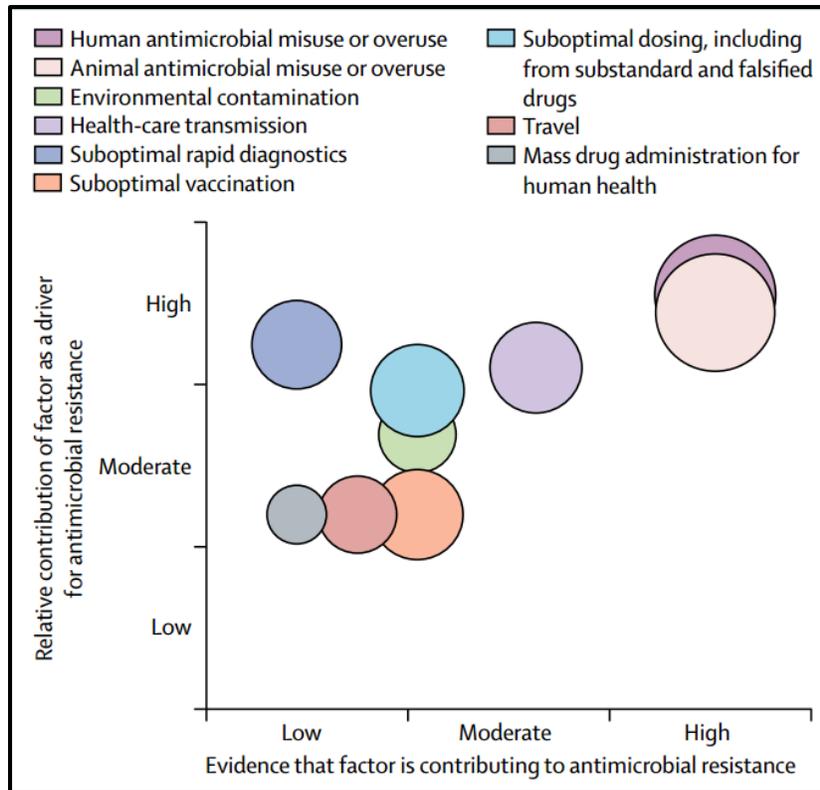


Figure 2 – Représentation schématique des facteurs déterminants de la résistance aux antibiotiques

L'utilisation en médecine animale et vétérinaire des antibiotiques, notamment le mésusage, contribue une part importante à la pression de sélection. Tiré de la référence 12.

réduction de l'effet bénéfique que l'on peut en attendre à une plus grande probabilité d'émergence de la résistance : l'accès libre des patients à des antibiotiques obtenus hors du cadre de la prescription médicale (accès libre en pharmacie ou via la contrefaçon médicamenteuse), et la non-compliance aux schémas thérapeutiques prescrits sont deux exemples de ce mésusage des antibiotiques. Et d'autres facteurs sont imputables aux professionnels de santé eux-mêmes : la prescription d'antibiotiques dans des syndromes infectieux dont l'étiologie bactérienne est peu probable, ainsi que la prescription de molécules, de posologies et de durées de traitement inadéquates résultent à des degrés divers de moyens diagnostiques limités, d'une insuffisance de formation, d'impératifs économiques, de difficultés rencontrées dans le suivi des malades, et des demandes parfois pressantes que ces derniers expriment auprès de leurs praticiens^{12,23}.

Il est intéressant à la fois d'un point de vue théorique (celui du microbiologiste ou de l'épidémiologiste) et dans le but plus pragmatique de mettre au point des interventions qui permettraient de réduire la résistance, de distinguer parmi les facteurs de mésusage des antibiotiques ceux qui sont liés à la pratique hospitalière et ceux qui sont plus prévalents dans la communauté. A

l'hôpital, certains services comme la réanimation constituent des terreaux fertiles pour l'émergence de la résistance, parce qu'on y délivre de grandes quantités d'antibiotiques à des patients plus malades et plus vulnérables aux infections, dont l'exposition antérieure aux anti-bactériens a augmenté le portage de souches résistantes, et ceci dans des conditions de proximité qui facilitent la transmission inter-humaine. Le poids des facteurs de risque liés à l'hospitalisation dans l'acquisition de bactéries résistantes, comme les entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines (notamment par expression de bêta-lactamases à spectre élargi, dont le support génétique de nature plasmidique facilite la transmission inter-bactérienne par transduction) ou les staphylocoques dorés résistants aux pénicillines M (SARM) a été clairement établi, et a conduit à des mesures de contrôle, comme par exemple l'utilisation de solutés hydro-alcooliques et l'isolement des patients porteurs de souches résistantes³³.

Mais c'est aussi dans la communauté que s'exprime la pression de sélection liée au mésusage des antibiotiques et qu'émerge la résistance bactérienne¹⁹, notamment au sein de populations spécifiques où l'on rencontre plus souvent les déterminants épidémiologiques associés à la résistance : chez les plus malades, les plus âgés, les plus pauvres³⁴. C'est dans la communauté que se disséminent certaines bactéries typiquement hospitalières et hautement résistantes (entérobactéries productrices de BLSE, SARM), mais aussi certaines espèces bactériennes d'acquisition surtout extra-hospitalières comme *Shigella* sp. (dont la transmission est liée à des facteurs sanitaires), *Neisseria gonorrhoea* (dont la transmission exclusivement sexuelle expose de manière disproportionnée certains groupes à risque), *Streptococcus pneumoniae*, et bien sûr *Mycobacterium tuberculosis*.

La résistance aux antibiotiques dans les pays en voie de développement

Comme le montre la figure 3, le rôle des pays en voie de développement dans l'émergence de la résistance aux antibiotiques ne peut pas aujourd'hui être négligé³⁵, car ces pays sont en train de devenir les plus grands consommateurs d'antibiotiques (à usages humain et vétérinaire)³⁶, car de nombreuses études y ont documenté des taux de résistance alarmants, et enfin parce que leurs populations sont les plus vulnérables aux conséquences de ce phénomène.

Divers facteurs sociétaux clairement associés à la résistance aux antibiotiques concernent particulièrement les pays en voie de développement³⁷. La prévalence des maladies infectieuses, liée en partie au déficit de couverture vaccinale, y augmente le besoin d'utilisation des antibiotiques en santé humaine, et donc la pression de sélection. Paradoxalement, les anti-infectieux les plus récents, les moins toxiques et les plus efficaces y sont plus difficile d'accès, ce qui complique l'application de schémas thérapeutiques validés. Les conditions sanitaires défavorables comme l'absence d'accès à l'eau potable ou la sur-population favorisent la transmission inter-humaine des souches résistantes. La

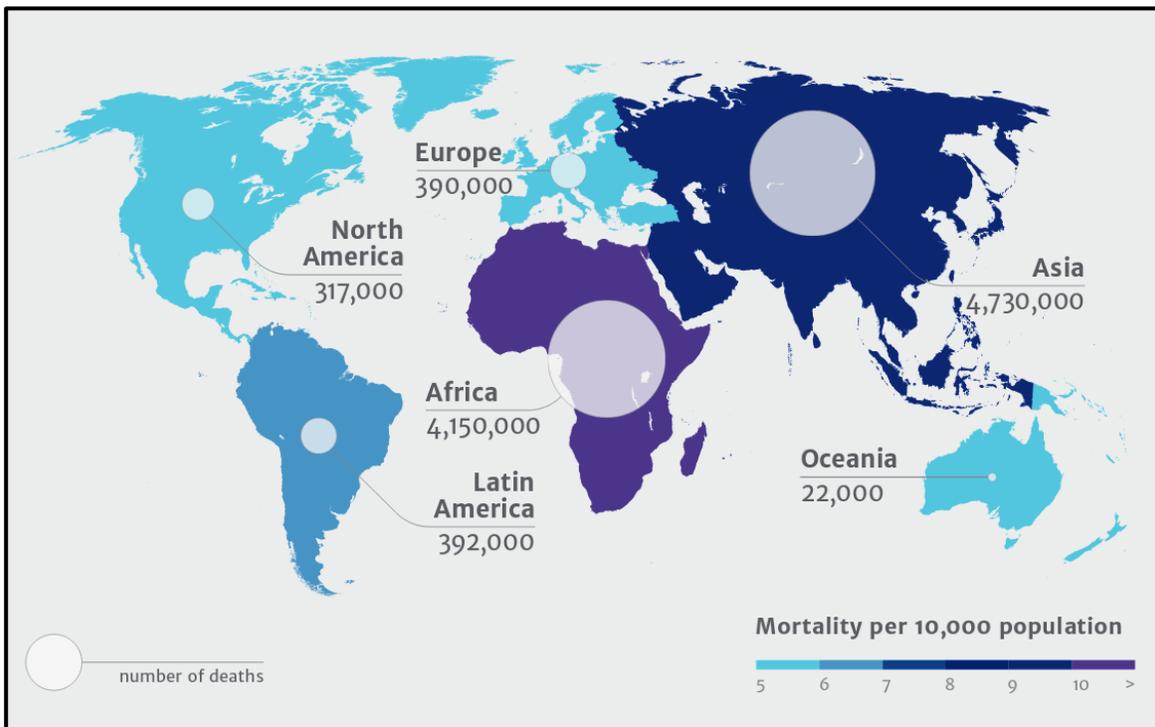


Figure 3 – La résistance aux antibiotiques concerne de manière disproportionnée les pays en voie de développement

Cette figure représente la mortalité attribuable à la résistance aux anti-microbiens dans le monde chaque année. Tirée de la référence 10.

moins de régulation de l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture y est justifiée par des impératifs alimentaires et économiques. On y constate aussi une moins bonne éducation des personnels de santé, et une moins bonne sensibilisation de leurs patients quant à la gravité du problème de la résistance et à la nécessité de restreindre l'usage des antibiotiques. Enfin, l'absence de systèmes de veille épidémiologique efficaces restreint l'évaluation systématique du taux de souches résistantes dans la communauté et à l'hôpital, et limite donc l'application de mesures de contrôle et de prévention pourtant efficaces et peu coûteuses.

La résistance aux antibiotiques au Vietnam

Le République Socialiste du Vietnam, située dans la Péninsule d'Indochine, bordée au Nord par la Chine, et à l'Ouest par le Laos et le Cambodge, et à l'Est par la mer de Chine, est avec 88 millions d'habitants de treizième pays le plus peuplé du monde. Le Vietnam entretient avec la France des relations historiques, culturelles, économiques, démographiques riches et anciennes, parfois aussi douloureuses, mais l'intérêt que nous devons porter à la résistance aux antibiotiques au Vietnam s'intègre surtout dans une démarche scientifique, et résulte notamment de l'évolution récente du statut économique de ce pays. En effet, depuis la fin des années 1980 et l'implémentation de réformes économiques appelées *Đổi Mới*, le Vietnam a atteint un taux de croissance du produit

intérieur brut qui en a fait l'un des pays les plus performants du monde d'un point de vue économique, permettant malgré des inégalités marquées l'accroissement global des conditions sanitaires, des salaires, de l'accès à la santé et à l'éducation. Alors qu'il y a 25 ans l'accès à la médecine au Vietnam reposait exclusivement sur un système de santé gouvernemental aux ressources limitées, le développement économique s'est accompagné de l'ouverture du marché de la santé à des acteurs privés (hôpitaux, assurances, pharmacies...) qui n'ont certes pas contribué à la réduction des inégalités, mais ont permis d'accroître l'accès global des Vietnamiens aux soins de santé et aux médicaments, dont les antibiotiques^{38,39}.

Si l'accès aux antibiotiques a certainement eu un impact positif sur la santé des vietnamiens, il a aussi entraîné un niveau élevé de résistance, parce que leur utilisation s'intègre dans un contexte qui associe de nombreux facteurs favorisant l'émergence et la dissémination de souches bactériennes résistantes. Les inégalités de ressource, les conditions climatiques et parfois aussi sanitaires entraînent au Vietnam une prévalence élevée de maladies infectieuses, notamment les infections bactériennes digestives, les infections respiratoires, les infections néo-natales et les infections nosocomiales. L'utilisation des antibiotiques hors de l'hôpital est plus large et moins contrôlée : les pharmacies de ville peuvent délivrer des antibiotiques sans prescription médicale, et l'utilisation vétérinaire et agro-alimentaire n'est pas réglementée. A l'hôpital aussi la résistance aux antibiotiques est préoccupante : le système hospitalier publique est surchargé, atteignant des taux d'occupation des lits supérieurs à 100% qui favorisent la transmission croisée ; les systèmes de diagnostic des maladies bactériennes et d'analyse de la sensibilité aux antibiotiques ne respectent pas toujours les standards internationaux ; les médecins prescripteurs ne reçoivent pas en général une formation optimale dans la prescription des antibiotiques ; les systèmes de surveillance et de contrôle des infections intra-hospitalières sont limités³⁸.

Malgré l'ampleur du problème, comme le montre la figure 4, les données scientifiques sur la résistance aux antibiotiques au Vietnam sont rares : car la recherche sur le sujet manque de financements, car beaucoup de données sont simplement indisponibles (par exemple sur l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture), et car il n'existe pas de système de surveillance systématique du niveau de résistance aux antibiotiques. Les rapports publiés dans la littérature médicale concernent surtout les bactéries isolées sur des animaux ou dans des éco-systèmes agricoles (notamment les entérobactéries, dont *Salmonella* sp.), les bactéries commensales isolées sur certaines populations dans la communauté, les épidémies intra-hospitalières (notamment à bacilles gram négatifs non fermentants ou entérobactéries productrices de BLSE), ou certains pathogènes spécifiques comme le Pneumocoque, *Shigella* sp., *Mycobacterium tuberculosis*. Ces rapports indiquent globalement des taux de résistance bien supérieurs à ceux observés dans les pays développés, notamment d'Europe de

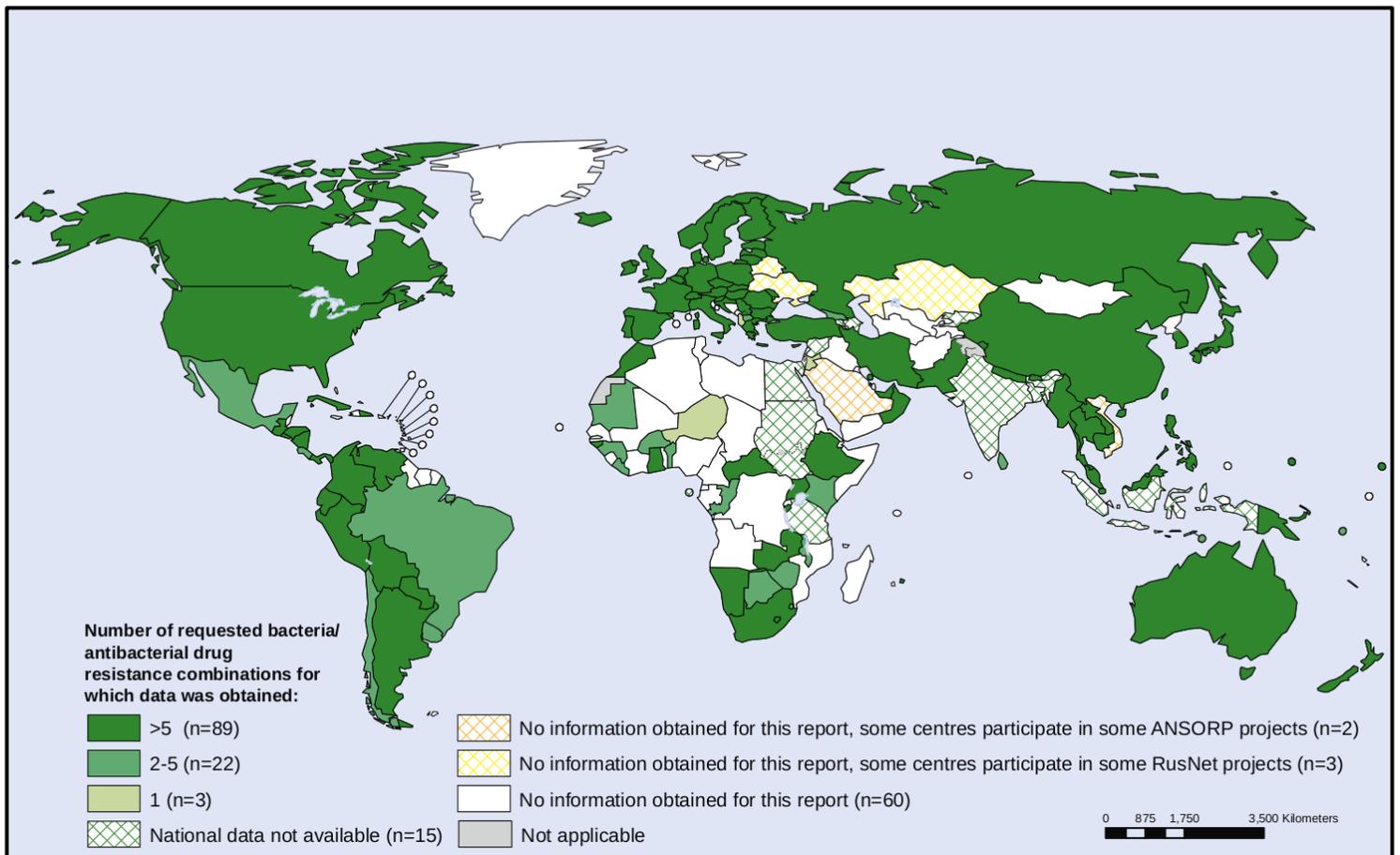


Figure 4 – Données disponibles sur la résistance aux antibiotiques dans le monde

Cette figure indique clairement que le Vietnam ne dispose pas de système de surveillance fiable de la résistance aux antibiotiques pour les bactéries rencontrées en pathologie humaine.

Tiré de la référence 11.

l'Ouest comme la France, et montrent clairement qu'en dehors d'épidémies intra-hospitalières où des clones extrêmement résistants se propagent et atteignent une prévalence alarmante, l'émergence et la transmission de la résistance est aussi et surtout un problème que l'on rencontre dans la communauté.

Objectifs de l'étude

Au cours d'un stage en tant qu'interne dans le service d'Anesthésie et Réanimation de l'Hôpital Franco-Vietnamien (FVH) à HỒ-Chí-Minh-Ville au Vietnam, nous nous sommes interrogés sur les bases scientifiques qui sous-tendent les recommandations d'antibiothérapie mises au point par le comité de gestion du risque infectieux et appliquées dans le service et plus généralement dans l'hôpital. Sous la supervision du Dr. Henri Mariès, nous avons donc entrepris d'utiliser les données collectées par le laboratoire de microbiologie de l'hôpital entre 2011 et 2016 pour étudier la sensibilité aux antibiotiques des espèces bactériennes pertinentes en médecine humaine isolées sur des patients du

FVH ; pour déterminer les facteurs épidémiologiques associés à la résistance, en essayant de distinguer pour chaque espèce si la résistance était déterminée par des facteurs d'origine hospitalière ou communautaire ; et enfin d'évaluer la pertinence clinique de ces données microbiologiques, en les confrontant avec les recommandations d'antibiothérapie de l'hôpital.

Matériels et méthodes

Site de l'étude

L'Hôpital Franco-Vietnamien est un groupe hospitalier privé fondé en 2003 par un groupe de médecins français à HỒ-Chí-Minh-Ville au Vietnam, accrédité par la Haute Autorité en Santé (HAS) depuis 2007 et par la Joint Commission International (JCI) depuis 2016. Il comprend deux centres de soins : l'hôpital lui-même est situé dans le district 7 et comprend 220 lits de médecine, de soins intensifs médico-chirurgicaux, de cancérologie, de chirurgie, de gynécologie et obstétrique, et de pédiatrie, ainsi qu'une maternité, un bloc opératoire polyvalent, un service d'accueil des urgences, un hôpital de jour, des salles de consultations polyvalentes, un service d'Imagerie médicale, un département de pharmacie et le laboratoire de biologie médicale ; le deuxième site, FV Saigon Clinic, a ouvert plus récemment en 2013 au sein de la tour Bitexco dans le district 1, et comprend exclusivement des salles de consultations de médecine, de chirurgie et de pédiatrie. L'hôpital emploie un millier de personnes, dont 150 médecins à temps plein, ce qui permet de dispenser environ un demi-million de consultations ou hospitalisations par an à des patients provenant de 68 pays et territoires du monde entier, mais en majorité d'origine vietnamienne, vivant dans à HỒ-Chí-Minh-Ville ou dans ses environs. L'analyse régulière des données concernant la susceptibilité des bactéries isolées sur les patients de l'hôpital est coordonnée par le directeur du laboratoire de biologie médicale (le Dr. Raymond Zanda jusqu'en novembre 2016, et son successeur le Dr. Friend Maviza) ; un comité de gestion du risque infectieux (comprenant des médecins cliniciens, des médecins biologistes et des pharmaciens) publie chaque année des recommandations de prescription des antibiotiques ; et finalement, le département de pharmacie vérifie la majorité des prescriptions et peut éventuellement donner un avis consultatif au clinicien prescripteur en cas de mauvaise compliance aux recommandations.

Analyse microbiologique

Tous les prélèvements microbiologiques prescrits par les médecins du FVH sont analysés au sein du laboratoire de microbiologie situé dans l'hôpital du district 7, en utilisant un système d'identification microbienne automatisé VITEK2 Compact, suivi d'une analyse semi-automatisée de susceptibilité aux antibiotiques par une méthode de diffusion à partir de disques (méthode de Kirby-Bauer) dans un système OSIRIS.

Chaque échantillon bactériologique est testé en routine sur un panel d'antibiotiques spécifiques dépendant de l'espèce isolée, et des antibiotiques additionnels peuvent être testés dans certains cas particuliers (haut degré de résistance aux antibiotiques usuels, demande du clinicien, etc.) En cas

d'identification d'une entérobactérie hautement résistante aux bêta-lactamines, l'échantillon est testé sur un panel de 5 bêta-lactamines (cefepodoxime, céfotaxime, ceftriaxone, aztrénam and ceftazidime) en plus de l'acide clavulanique, permettant de détecter l'expression d'une bêta-lactamase de spectre étendu (BLSE) par la mise en évidence d'un aspect de synergie caractéristique.

Chaque antibiogramme est analysé individuellement par un médecin microbiologiste qui corrige éventuellement les données incohérentes avant validation et transmission au clinicien en charge du patient.

Toutes les étapes du traitement et de l'analyse des échantillons microbiologiques sont effectuées en conformité avec les standards d'analyse de la susceptibilité aux antibiotiques publiés par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et mis à jour chaque année.

Recueil et traitement des données

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2016, l'ensemble des résultats d'analyse de sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans des échantillons prélevés sur des patients consultant ou étant hospitalisés au FVH ont été inclus de manière consécutive et exhaustive dans notre base de données. Pour l'ensemble des échantillons, des informations concernant le tissu ou organe de prélèvement, le site hospitalier (l'hôpital du district 1 ou le centre de consultation du district 7) et le service ayant requis l'analyse ont aussi été colligés ; à partir du 1^{er} janvier 2014 (du fait d'un changement du système informatique du FVH), nous avons aussi pu inclure des données démographiques concernant les patients, tels que l'âge, le sexe, le délai entre l'admission et la date du prélèvement, le type de visite hospitalière (distinguant d'une part les hospitalisation de longue durée et de l'autre les séjours de courte durée, c'est-à-dire les consultations et les hospitalisation de jour).

L'analyse des antibiogrammes a été précédé par la ségrégation des bactéries de la base en différents groupes et sous-groupes : les entérobactéries, classées en trois sous-groupes basés sur la résistance naturelle aux bêta-lactamines ; les entérobactéries spécifiquement impliquées dans les infections digestives (*Salmonella* sp., *Shigella* sp. et *Plesiomonas shigelloides*) ; les cocci à gram positif (excepté le pneumocoque), comprenant les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques ; les bacilles à gram négatif non fermentant, pathogènes opportunistes impliqués dans des infections intra-hospitalières et comprenant notamment *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ; les bactéries impliquées dans les infections respiratoires, comprenant le pneumocoque et *Haemophilus* sp. ; les cocci à gram négatifs (*Neisseria* sp.). Les anaérobies strictes (par exemple *Clostridium* sp.), les levures, les espèces bactériennes pour lesquelles il y avait moins de 30 échantillons dans la base de donnée, ainsi que les celles dont la pertinence en microbiologie médicale n'est pas établie ont été retirées avant l'analyse.

Contrôle du nombre de répliquats

Du fait de la présence dans une telle base de données d'échantillons bactériologiques différents correspondant en réalité à une même souche bactérienne (par exemple lorsqu'une bactérie est isolée à la fois dans le sang et l'urine d'un même patient au cours d'un évènement infectieux unique, ou bien lorsqu'un même patient est prélevé à plusieurs reprises au cours d'un suivi prolongé), l'analyse d'antibiogrammes cumulatifs peut être biaisée, conduisant le plus souvent à une inflation artificielle du taux d'échantillons résistants (car les patients qui ont le plus de prélèvements correspondent aussi à ceux qui ont une plus grande probabilité d'être porteurs de souches résistantes)⁴⁰. Pour contrôler ce biais, plusieurs approches ont été adoptées, même si aucune ne fait l'objet de recommandations officielles⁴¹.

La première stratégie consiste, pour chaque espèce bactérienne isolée sur un patient donné, à ne garder dans l'analyse que le première souche, en éliminant les échantillons de la même espèce bactérienne isolés par la suite ; nous avons implémenté cette première approche de manière algorithmique en utilisant le langage de programmation R pour obtenir une base de données réduite (appelée base « patient » puisqu'elle ne contient pour chaque espèce bactérienne qu'un seul échantillon par patient) qui a fait l'objet de l'analyse des pourcentages de sensibilité aux antibiotiques usuels.

La deuxième stratégie, moins drastiquement réductrice, est basée sur l'identification d'épisodes infectieux survenant chez un patient donné et impliquant une espèce bactérienne possédant un certain phénotype de résistance aux antibiotiques ; dans cette approche, pour chaque couple patient-bactérie, nous formons des paquets d'échantillons isolés dans un intervalle de 30 jours et dont le phénotype de sensibilité comprend > 90% d'homologie, en ne gardant que le premier échantillon de chaque paquet et retirant les autres de l'analyse ; cette deuxième base de données réduite (appelée base « épisode » puisqu'elle repose sur la définition d'épisodes infectieux) a été utilisée pour l'analyse des échantillons hautement résistants aux antibiotiques, et pour augmenter la sensibilité de l'analyse des facteurs associés à la résistance par régression logistique.

Analyse de la sensibilité aux antibiotiques, inférence algorithmique des mécanismes de résistance et contrôle des phénotypes aberrants

Pour chaque espèce bactérienne retenue dans la base de données, nous avons étudié la sensibilité aux antibiotiques couramment testés, en distinguant les souches sensibles d'un côté et les souches intermédiaires ou résistantes de l'autre (en utilisant les limites des diamètres d'inhibition de pousse publiées par le CLSI). Nous avons calculé le pourcentage de souches sensibles, ainsi que l'intervalle de confiance binomial correspondant au seuil de risque α de 0.05. Nous n'avons pas rapporté de manière

systématique la sensibilité aux antibiotiques lorsque cette donnée était disponible pour moins de 80% des échantillons d'une espèce bactérienne donnée, pour contrôler l'inflation artificielle du niveau de résistance liée à un biais de sélection qui consiste à ne tester certains antibiotiques qu'après avoir constaté un haut niveau de résistance aux antibiotiques testés de manière usuelle.

Pour certaines espèces bactériennes, la lecture du phénotype de sensibilité à une famille d'antibiotiques permet d'inférer un certain mécanisme de résistance ; c'est le cas notamment de la résistance acquise liée à l'expression de bêta-lactamases par les entérobactéries. Nous avons donc utilisé pour chaque échantillon une approche algorithmique dans R, basée sur la correspondance entre le phénotype de sensibilité à une famille d'antibiotiques d'un côté, et un aspect typique renvoyant à un certain mécanisme de résistance de l'autre. Pour *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus lugdunensis*, la résistance à la pénicilline M était basée sur la résistance à la céfoxitine, alors que pour les autres espèces de staphylocoques, elle était basée sur la résistance à l'oxacilline.

Cette approche algorithmique a aussi permis d'éliminer de la base de donnée globale les phénotypes aberrants (par exemple un staphylocoque résistant aux glycopeptides mais sensible aux pénicillines M, une entérobactérie résistante aux carbapénèmes mais sensible aux céphalosporines, etc..) Ainsi, il n'a jamais été effectué de correction manuelle d'un résultat de sensibilité donné après inclusion des échantillons dans la base de données, les échantillons incohérents étant simplement exclus de l'analyse.

Analyse des déterminants épidémiologiques de la résistance

Nous avons étudié la répartition de chaque espèce ou groupe de bactéries entre les différents services de l'hôpital (en effectuant des groupements en départements de médecine, de chirurgie, de pédiatrie, etc. pour limiter le nombre de services à comparer), et entre les différents organes ou tissus de prélèvement (là aussi en effectuant des groupements, par exemple en regroupant dans les prélèvements respiratoires les examens cytologiques d'expectoration, les lavages bronchiques et les prélèvements pleuraux, etc.)

Dans certains cas, nous avons étudié la corrélation dans la résistance d'une espèce bactérienne à plusieurs classes d'antibiotiques en calculant l'odds-ratio pour la résistance à une molécule si l'espèce était résistante à une autre, ainsi que les intervalles de confiance à 95% selon la méthode de Wald. Nous avons ensuite estimé la prévalence des souches multi-résistantes, qui étaient définies pour les entérobactéries par la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G), à la gentamycine et à la ciprofloxacine ; pour *Staphylococcus aureus* par la résistance à au moins 3 classes parmi les 4 suivantes : les bêta-lactamines (résistance à la pénicilline M), les quinolones (résistances à la péfloxacin), les macrolides (résistances à l'érythromycine ou à la lincomycine) et les aminosides

(résistance à la gentamycine ou à la kanamycine) ; pour *Shigella* sp. par la résistance aux céphalosporines de troisième génération et à la ciprofloxacine ; et pour les bacilles à gram négatif non fermentant par la résistance combinée à 3 bêta-lactamines, à la ciprofloxacine et à la gentamycine. Pour les entérobactéries, nous avons étudié la prévalence des souches exprimant une BLSE, définie par des caractéristiques phénotypiques, et confirmée (dans certains cas) par la mise en évidence d'images typiques de synergie par la méthode de diffusion à partir de disques.

Nous avons distingué les échantillons bactériologiques résistants et sensibles à certains antibiotiques clés et comparé la distribution de certaines variables démographiques entre ces deux groupes : l'âge et le sexe des patients ; le type de séjour hospitalier (hospitalisation vs. séjour de courte durée) ; le délai entre l'admission et le prélèvement (traité comme une variable linéaire, ou comme une variable catégorielle en séparant les échantillons prélevés avant et après 48 heures d'hospitalisation) ; le pourcentage de prélèvements réalisés sur un cathéter urinaire ou vasculaire ; et enfin le district (permettant de distinguer les deux centres du FHV distants de plusieurs kilomètres).

Pour les variables quantitatives, nous avons rapporté les médianes et écarts inter-quartiles, et effectué les comparaisons en utilisant le test non-paramétrique U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Pour comparer la distribution d'une variable quantitative entre les différents niveaux d'une autre variable (comme la distribution de l'âge des patients en fonction des différents services de prélèvement), nous avons utilisé l'analyse de variance (ANOVA).

Nous avons ensuite procédé à une analyse par régression logistique univariée puis multivariée pour déterminer les variables permettant de prédire la résistance de certaines espèces bactériennes à les antibiotiques clés, en utilisant les variables indépendantes décrites ci-dessus (âge, sexe, hospitalisation, délai de prélèvement, cathéter, district). L'unité statistique de la base de données est un échantillon bactérien, et ces échantillons ne sont pas indépendants les uns des autres, car ils sont parfois prélevés sur un même patient ; l'hypothèse d'indépendance qui sous-tend la validité d'un modèle de régression à effets fixes n'étant pas vérifiée, nous avons utilisé un modèle de régression logistique à effets mixtes, en utilisant comme effet lié au hasard le patient, et comme effets fixes les variables indépendantes décrites ci-dessus. L'augmentation de la performance statistique entre le modèle à effets fixes et le modèle à effet mixtes a ensuite été vérifiée au moyen de courbes ROC. Les variables statistiquement associées à la résistance en analyse univariée au seuil de risque α de 0.05 étaient ensuite entrées dans un modèle multivarié.

Nous avons comparé la sensibilité aux antibiotiques des souches communautaires et des souches nosocomiales en les distinguant en fonction du délai entre l'admission du patient et le moment où le prélèvement était envoyé au laboratoire : < 48 heures pour les souches communautaires et > 48

heures pour les souches nosocomiales. Nous avons aussi comparé la sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes isolées dans les hémocultures (considérant que ces souches étaient potentiellement plus virulentes) aux souches isolées dans d'autres prélèvements pour estimer l'association entre virulence et résistance aux antibiotiques.

L'ensemble du traitement et de l'analyse statistique des données, la recherche et le référencement bibliographique, la production des tables et figures, la rédaction du texte ont été conduits sur un système d'exploitation Linux de distribution Mint 17.3 Rosa, en utilisant les logiciels LibreOffice (version 5.0.3.2), Zotero (version 4.0.29.5), Firefox (version 51.0.1), R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.3.3) et RStudio (version 1.0.136) dotés des packages ROCR, DAAG, ordinal, lme4, glmm, R2WinBUGS, dplyr, bestglm, multcomp, vcd, vcdExtra, VGAM, ggplot2, gdata, reshape2.

Ethique

Chaque échantillon de notre base de données a été analysé au FVH dans le cadre de soins courants, à la requête des cliniciens prenant en charge les patients consultant ou hospitalisés au FVH. L'anonymat des patients ayant été totalement préservé, leur consentement écrit individuel pour la participation à l'étude n'était pas nécessaire. Le comité d'éthique de l'hôpital a donné son accord pour la réalisation et la publication de cette étude.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer.

Résultats

Le tableau 1 indique le nombre d'échantillons de chaque espèce bactérienne retenue pour l'analyse dans la base de données globale, et dans les bases de données réduites « patient » et « épisode ». Il y a 16940 échantillons uniques dans la base de données globale, isolés sur 9640 patients, 13947 échantillons dans la base de données réduite « patient » et 16651 échantillons dans la base de données réduite « épisode ».

Espèce	Base de données complète	Base de données réduite « patient »	Base de données réduite « épisode »
<i>Escherichia coli</i>	5490	4066	5376
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2214	1824	2198
<i>Staphylococcus aureus</i>	1304	1135	1295
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1126	919	1115
Staphylocoques à coagulase négative	1009	907	1002
<i>Enterococcus faecalis</i>	741	604	734
Streptocoques (excepté <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. pneumoniae</i>)	722	682	717
Entérocoques (excepté <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)	662	608	659
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	473	315	470
<i>Proteus mirabilis</i>	424	332	418
<i>Salmonella</i> sp.	353	329	351
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	231	219	227
<i>Acinetobacter baumannii</i>	187	159	186
<i>Enterobacter cloacae</i>	184	162	181
<i>Haemophilus influenzae</i>	152	141	151
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	130	122	129
<i>Morganella morganii</i>	128	114	127
<i>Streptococcus pyogenes</i>	107	102	107
<i>Enterobacter aerogenes</i>	106	97	104
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	99	96	97
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	79	72	78
<i>Citrobacter koserii</i>	67	64	67
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	63	49	63
<i>Enterococcus faecium</i>	53	51	53
<i>Serratia marcescens</i>	48	39	47
<i>Klebsiella oxytoca</i>	45	42	45
<i>Shigella</i> sp.	37	36	37
Total	16940	13947	16651

Tableau 1 – Nombre d'échantillons de chaque espèce bactérienne retenue dans l'analyse, dans la base de données globale, dans la base de données réduite « patient », et dans la base de données réduite « épisode »

1. Entérobactéries

Sur 8258 entérobactéries dans la base de données globale, 7618 ont été retenues dans la base de données réduite « patient », et en excluant les 3 espèces entéropathogènes, les espèces dont la pertinence en pathologie humaine n'est pas établie, et celles dont le nombre d'échantillons dans la base est inférieur à 30, il reste 5835 échantillons sur lesquels ont été conduites les analyses de sensibilité aux antibiotiques. Pour les autres analyses, notamment pour l'étude des souches bactériennes hautement résistantes et multi-résistantes, et pour l'analyse statistique des facteurs associés à cette résistance, nous avons utilisé la base de données réduite « épisode » (permettant une réduction moins drastique du nombre de réplicats), qui comporte 7420 souches uniques d'entérobactéries.

Quelque soit la méthode de réduction du nombre de duplicats, il y a parmi les entérobactéries une majorité d'*Escherichia coli* (~70%) et de *Klebsiella pneumoniae* (~15%). On constate une répartition assez homogène des espèces entre les départements de médecine, de chirurgie et les urgences

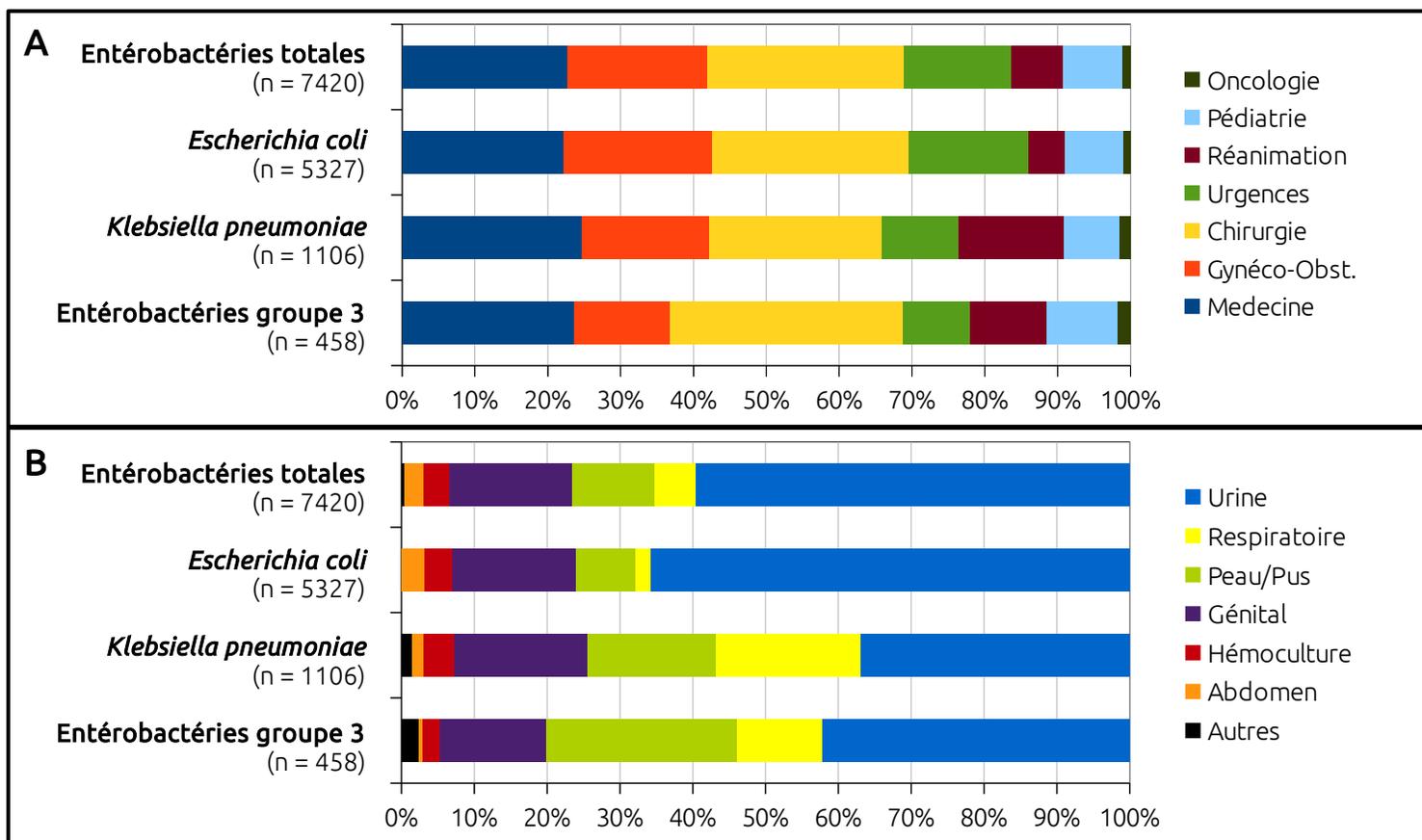


Figure 5 – Distribution des entérobactéries entre les différents services de l'hôpital (5A) et les différentes sources de prélèvement (5B)

(figure 5A), et une prépondérance de prélèvements urinaires et génitaux (figure 5B), ce qui n'est pas surprenant. Il y a proportionnellement plus d'hémocultures et de prélèvements respiratoires pour *Klebsiella pneumoniae*, et cette espèce est aussi isolée plus souvent en réanimation, ce qui reflète certainement l'expression de facteurs de virulence spécifiques.

Sensibilité aux bêta-lactamines

Comme l'indique le tableau 2, parmi les entérobactéries d'intérêt médical, 16.5% (CI_{95%} 15.5 – 17.5%) sont sensibles aux pénicillines A, 57.8% (CI_{95%} 56.5 – 59.1%) sont sensibles à l'association amoxicilline – clavulanate, 27.6% (CI_{95%} 26.4 – 28.9%) sont sensibles à la ticarcilline, 49.2% (CI_{95%} 47.9 – 50.5%) sont sensibles aux céphalosporines de première génération, 68.1% (CI_{95%} 66.9 – 69.3%) sont sensibles au céfotaxime (et légèrement moins au cefpodoxime) et 99.8% (CI_{95%} 99.6 – 99.9%) sont sensibles à l'imipénem.

Les profils de sensibilité aux molécules de cette classe sont très variables entre les espèces :

- de manière attendue, la sensibilité aux pénicillines A est quasiment absente chez les espèces des groupes 2 et 3 (qui y sont naturellement résistantes par expression d'une pénicillinase de bas niveau et d'une céphalosporinase constitutionnelle, respectivement),
- de manière attendue, la sensibilité à l'association amoxicilline – clavulanate est presque absente chez

Espèce	pénicilline A	amoxicilline - clavulanate	ticarcilline	C1G	cefpodoxime	céfotaxime	céfotaxime	imipénème
Entérobactéries totales (n = 5835)	16.5% 15.5 – 17.5%	57.8% 56.5 – 59.1%	27.6% 26.4 – 28.9%	49.2% 47.9 – 50.5%	65% 63.8 – 66.3%	68.1% 66.9 – 69.3%	83.9% 82.9 – 84.8%	99.8% 99.6 – 99.9%
<i>Escherichia coli</i> (n = 4066)	20.4% 19.1 – 21.6%	58.6% 57.1 – 60.1%	25.7% 24.2 – 27.1%	47.5% 46 – 49.1%	58.7% 57.1 – 60.2%	60.4% 58.9 – 61.9%	88.9% 87.9 – 89.9%	100% 99.9 – 100%
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 332)	41.3% 35.9 – 46.6%	87.5% 84 – 91.1%	54.2% 48.7 – 59.8%	87.5% 84 – 91.1%	92.9% 90.1 – 95.7%	93.8% 91.2 – 96.4%	98.5% 97.2 – 99.8%	99.6% 98.9 – 100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 919)	0.3% 0 – 0.7%	66.4% 63.3 – 69.5%	0.7% 0.1 – 1.3%	62.8% 59.7 – 66%	71.8% 68.8 – 74.7%	78.8% 76.1 – 81.5%	80.8% 78.3 – 83.4%	98.9% 98.2 – 99.6%
<i>Citrobacter koseri</i> (n = 64)	0% 0 – 0%	89.1% 81.4 – 96.7%	1.7% 0 – 4.9%	87.5% 79.4 – 95.6%	95.2% 90 – 100%	98.4% 95.3 – 100%	96.9% 92.6 – 100%	100% 100 – 100%
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 42)	0% 0 – 0%	92.7% 84.7 – 100%	0% 0 – 0%	87.8% 77.8 – 97.8%	92.3% 83.9 – 100%	92.3% 83.9 – 100%	97.6% 92.8 – 100%	100% 100 – 100%
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 162)	0% 0 – 0%	0.6% 0 – 1.8%	73.6% 66.6 – 80.7%	1.2% 0 – 3%	78.1% 71.7 – 84.5%	88.2% 83.2 – 93.2%	0% 0 – 0%	100% 100 – 100%
<i>Morganella morganii</i> (n = 114)	0.9% 0 – 2.6%	0% 0 – 0%	71% 62.4 – 79.6%	0% 0 – 0%	80.6% 72.6 – 88.7%	90.2% 84.7 – 95.7%	75.4% 67.5 – 83.3%	100% 100 – 100%
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 97)	1.1% 0 – 3.1%	2.1% 0 – 4.9%	82.4% 74.6 – 90.2%	3.2% 0 – 6.7%	85.3% 78.1 – 92.4%	88.3% 81.8 – 94.8%	1% 0 – 3.1%	99% 97 – 100%
<i>Serratia marcescens</i> (n = 39)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	91.9% 83.1 – 100%	0% 0 – 0%	94.6% 87.3 – 100%	100% 100 – 100%	73.7% 59.7 – 87.7%	100% 100 – 100%

Tableau 2 – Sensibilité des entérobactéries aux bêta-lactamines

Le pourcentage de souches sensibles pour chaque espèce est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. C1G : céphalosporines de première génération.

les entérobactéries du groupe 3, et conservée à des degrés divers chez les entérobactéries des groupes 1 et 2 : au minimum 58.6% pour *Escherichia coli* et 66.4% pour *Klebsiella pneumoniae*, mais > 85% pour les autres espèces,

- la sensibilité à la ticarcilline est très variable au sein des espèces du groupe 1 (25.7% pour *Escherichia coli* mais 54.2% pour *Proteus mirabilis*), absente pour les bactéries du groupe 2 (naturellement résistantes), et > 70% pour les espèces du groupe 3,

- la sensibilité aux céphalosporines de première génération est presque nulle pour les espèces du groupe 3 (naturellement résistantes), et parmi les espèces naturellement sensibles la résistance acquise elle plus importante chez *Escherichia coli* (47.5% de souches sensibles) et *Klebsiella pneumoniae* (62.8% de souches sensibles),

- les taux de résistance acquise aux céphalosporines de troisième génération sont les plus élevés pour *Escherichia coli* (60.4% de souches sensibles au céfotaxime, CI_{95%} 58.9 – 61.9%) et pour *Klebsiella pneumoniae* (78.8% de souches sensibles au céfotaxime, CI_{95%} 76.1 – 81.5%), avec une sensibilité > 80% pour les autres espèces,

- la sensibilité à l'imipénem est par contre homogène et > 98% pour toutes les espèces.

Espèce	Groupe 1 sauvage	Résistance de bas niveau					Résistance de haut niveau			
		Pase bas niveau	Pase haut niveau	TRI	Case bas niveau	Total (bas niveau)	Case haut niveau	BLSE	Résistance pénems	Total (haut niveau)
<i>E. coli</i> (n = 4066)	20.2% 19 – 21.5%	26.3% 25 – 27.7%	9.1% 8.2 – 10%	0.4% 0.2 – 0.6%	0.1% 0 – 0.2%	40% 38.5 – 41.5%	8% 7.2 – 8.9%	29.5% 28.1 – 30.9%	0% 0 – 0%	39.5% 38 – 41%
<i>P. mirabilis</i> (n = 332)	41.3% 36 – 46.6%	18.4% 14.2 – 22.5%	1.2% 0 – 2.4%	0.6% 0 – 1.4%	3.3% 1.4 – 5.2%	51.5% 46.1 – 56.9%	0.3% 0 – 0.9%	5.7% 3.2 – 8.2%	0.3% 0 – 0.9%	6.3% 3.7 – 8.9%
<i>K. pneumoniae</i> (n = 919)	0.1% 0 – 0.3%	61.5% 58.3 – 64.6%	7% 5.3 – 8.6%	0.1% 0 – 0.3%	0% 0 – 0%	78.2% 75.6 – 80.9%	7.7% 6 – 9.5%	10% 8.1 – 12%	0.7% 0.1 – 1.2%	21.2% 18.6 – 23.9%
<i>C. koseri</i> (n = 64)	0% 0 – 0%	87.5% 79.4 – 95.6%	7.8% 1.2 – 14.4%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	98.4% 95.4 – 100%	0% 0 – 0%	1.6% 0 – 4.6%	0% 0 – 0%	1.6% 0 – 4.6%
<i>K. oxytoca</i> (n = 42)	0% 0 – 0%	85.7% 75.1 – 96.3%	4.8% 0 – 11.2%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	90.5% 81.6 – 99.4%	2.4% 0 – 7%	4.8% 0 – 11.2%	0% 0 – 0%	7.1% 0 – 14.9%
<i>E. cloacae</i> (n = 162)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	88.3% 83.3 – 93.2%	88.3% 83.3 – 93.2%	10.5% 5.8 – 15.2%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	11.7% 6.8 – 16.7%
<i>M. morgani</i> (n = 114)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	4.4% 0.6 – 8.1%	0% 0 – 0%	86% 79.6 – 92.3%	86% 79.6 – 92.3%	1.8% 0 – 4.2%	2.6% 0 – 5.6%	0% 0 – 0%	9.6% 4.2 – 15.1%
<i>E. aerogenes</i> (n = 97)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	85.6% 78.6 – 92.6%	85.6% 78.6 – 92.6%	8.2% 2.8 – 13.7%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	12.4% 5.8 – 18.9%
<i>S. marcescens</i> (n = 39)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	7.7% 0 – 16.1%	0% 0 – 0%	92.3% 83.9 – 100%	92.3% 83.9 – 100%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%

Tableau 3 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries aux bêta-lactamines

Pour chaque espèce, le pourcentage de souche exprimant chaque mécanisme de résistance est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. Pase : pénicillinase ; Case : céphalosporinase ; TRI : pénicillinase résistante aux inhibiteurs ; BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi.

L'analyse des mécanismes suspectés de résistance acquise est résumée dans le tableau 3, et il est intéressant d'analyser ces données séparément pour chaque espèce bactérienne :

- *Escherichia coli* présente un phénotype sauvage dans seulement 20.2% des cas (CI_{95%} 19 – 21.5%), une résistance de bas niveau dans 40% des cas (CI_{95%} 38.5 – 41.5%), le plus souvent par expression d'une pénicillinase de bas niveau (26.3% des souches), et une résistance de haut niveau dans 39.5% des cas (CI_{95%} 38 – 41%), soit par expression d'une céphalosporinase de haut niveau (8% des souches), ou d'une bêta-lactamase à spectre élargi (29.5% des souches),
- *Proteus mirabilis* présente un phénotype sauvage dans 41.3% des cas, une résistance acquise de bas niveau dans 51.5% des cas, et une résistance acquise de haut niveau dans seulement 6.3% des cas,
- *Klebsiella pneumoniae* présente un phénotype sauvage correspondant à l'expression d'une pénicillinase de bas niveau dans 61.5% des cas (CI_{95%} 58.3 – 64.6%), et une résistance acquise de haut niveau dans 21.2% des cas (CI_{95%} 18.6 – 23.9%), soit par expression d'une céphalosporinase de haut niveau (7.7% des souches) ou d'une BLSE (10% des souches),
- Pour *Citrobacter koseri* et *Serratia marcescens*, le taux de résistance acquise de haut niveau est faible (maximum 1.6%, CI_{95%} 0 – 4.6%), alors que pour *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* et *Enterobacter aerogenes*, la résistance de haut niveau aux bêta-lactamines touche 7 à 13% des souches.

Sensibilité aux autres antibiotiques

La sensibilité des entérobactéries aux quinolones, aminosides, nitrofuranes, sulfonamides et polymyxines est présentée dans le tableau 4.

L'étude de la sensibilité aux quinolones montre qu'en moyenne, les entérobactéries sont sensibles à l'acide nalidixique dans 44.1% des cas (CI_{95%} 42.8 – 45.4%) et à la ciprofloxacine dans 62.8% des cas (CI_{95%} 61.6 – 64.1%). Ce taux est fortement influencé par la part représentée par *Escherichia coli* dans notre base de données, et le niveau élevé de résistance constaté pour cette espèce : sensibilité à l'acide nalidixique dans 33.4% des cas (CI_{95%} 31.9 – 34.9%), à la ciprofloxacine dans 55.8% des cas (CI_{95%} 54.2 – 57.3%) et à la lévofloxacine dans 48.4% des cas (CI_{95%} 38.1 – 52.8%, 91 échantillons testés). Des niveaux de résistance importants sont aussi observés pour *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* et *Klebsiella pneumoniae* (respectivement 61.1%, 73.5% et 78.8% de sensibilité à la ciprofloxacine), alors que pour les autres espèces la sensibilité est préservée pour > 80% des souches.

La sensibilité à l'amikacine est conservée (c'est-à-dire > 98%) pour l'ensemble des espèces d'entérobactéries présentes dans notre base de données, alors qu'en moyenne 72% des souches (CI_{95%} 70.9 – 73.2%) sont sensibles à la gentamycine, avec des taux de sensibilité à cette molécule voisins de 60-70% pour *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Morganella morganii*, ~85% pour *Klebsiella*

Espèce	acide nalidixique	norfloxacine	ciprofloxacine	gentamycine	amikacine	nitrofurantoïne	colimycine	co-trimoxazole
Entérobactéries totales (n = 5835)	44.1% 42.8 – 45.4%	58.9% 57.6 – 60.1%	62.8% 61.6 – 64.1%	72% 70.9 – 73.2%	99.3% 99.1 – 99.5%	88.2% 87.3 – 89%	89.1% 87.7 – 90.5%	47.8% 46.2 – 49.3%
<i>Escherichia coli</i> (n = 4066)	33.4% 31.9 – 34.9%	52.4% 50.8 – 53.9%	55.8% 54.2 – 57.3%	67.2% 65.8 – 68.7%	99.5% 99.2 – 99.7%	95.4% 94.8 – 96.1%	89.1% 87.4 – 90.8%	41.8% 39.9 – 43.7%
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 332)	46.7% 41.3 – 52.2%	55.9% 50.5 – 61.3%	61.1% 55.8 – 66.4%	65.5% 60.4 – 70.7%	99.4% 98.6 – 100%	41.6% 36 – 47.3%	89.9% 83.6 – 96.2%	43.1% 37.3 – 49%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 919)	70.5% 67.5 – 73.5%	73.6% 70.7 – 76.5%	78.8% 76.1 – 81.4%	86.4% 84.2 – 88.6%	98.4% 97.5 – 99.2%	81.8% 79.1 – 84.4%	87.9% 84 – 91.8%	58.2% 54.8 – 61.7%
<i>Citrobacter koseri</i> (n = 64)	96.8% 92.5 – 100%	98.4% 95.3 – 100%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%	94.7% 88.9 – 100%	100% 100 – 100%	97.1% 91.6 – 100%
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 42)	94.9% 87.9 – 100%	92.3% 83.9 – 100%	95.1% 88.5 – 100%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%	97.1% 91.4 – 100%	100% 100 – 100%	67.6% 51.9 – 83.4%
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 162)	78.8% 72.4 – 85.1%	84.4% 78.7 – 90%	90.1% 85.4 – 94.7%	90.6% 86.1 – 95.1%	98.8% 97 – 100%	78% 71 – 85.1%	84.9% 75.3 – 94.5%	85.3% 77.3 – 93.3%
<i>Morganella morganii</i> (n = 114)	44.6% 35.4 – 53.8%	58% 48.9 – 67.2%	73.5% 65.3 – 81.6%	65.8% 57.1 – 74.5%	100% 100 – 100%	52% 42.2 – 61.8%	97.7% 93.2 – 100%	49.5% 39.6 – 59.3%
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 97)	83.2% 75.6 – 90.7%	93.6% 88.7 – 98.6%	94.8% 90.3 – 99.2%	95.9% 91.9 – 99.8%	100% 100 – 100%	69.9% 60 – 79.7%	84% 69.6 – 98.4%	86.3% 76.8 – 95.7%
<i>Serratia marcescens</i> (n = 39)	97.2% 91.9 – 100%	97.3% 92.1 – 100%	100% 100 – 100%	94.9% 87.9 – 100%	100% 100 – 100%	50% 33.7 – 66.3%	78.6% 57.1 – 100%	75.8% 61.1 – 90.4%

Tableau 4 – Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques (autres que les bêta-lactamines)

Le pourcentage de souches sensibles pour chaque espèce est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

pneumoniae, et plus pour les autres espèces. La sensibilité à la tobramycine n'est pas indiquée dans le tableau 4 car le nombre d'échantillons testés est faible, mais cette donnée a pu être exploitée pour inférer un mécanisme supposé de résistance acquise : le tableau 5 indique que le plus souvent, on peut suspecter l'expression d'une aminoside acétyltransférase (3)-I, conférant une résistance uniquement à la gentamycine.

La sensibilité à la nitrofurantoïne est en moyenne de 88.2% (CI_{95%} 87.3 – 89%), plus faible pour *Proteus mirabilis* (~ 40%), *Morganella morganii* et *Serratia marcescens* (~ 50%), mais > 80% pour *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

La sensibilité au triméthoprim – sulfaméthoxazole est en moyenne plus faible (47.8%, CI_{95%} 46.2– 49.3%) à cause du poids représenté par *Escherichia coli* (sensibilité dans 41.8% des cas), avec des taux de sensibilité voisins pour *Proteus mirabilis* et *Morganella morganii*, et des taux plus élevés pour les autres espèces.

La sensibilité à la colimycine est plus homogène et > 80% pour l'ensemble des souches testées.

Souches hautement résistantes et multi-résistantes

Sur 7420 entérobactéries dans la base de données réduite « épisode », 2623 souches (35.4%), isolées sur 1903 patients, présentent un phénotype de haute résistance aux bêta-lactamines, défini par la

Espèce	sauvage	A	G	GT	GTA
Entérobactéries totales (n = 5835)	72.1% 70.9 – 73.2%	0% 0 – 0.1%	26.9% 25.8 – 28.1%	0.5% 0.3 – 0.7%	0.5% 0.3 – 0.7%
<i>Escherichia coli</i> (n = 4066)	67.3% 65.8 – 68.7%	0% 0 – 0.1%	31.8% 30.4 – 33.2%	0.5% 0.3 – 0.8%	0.4% 0.2 – 0.6%
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 332)	65.4% 60.3 – 70.6%	0% 0 – 0%	33.9% 28.8 – 39.1%	0.3% 0 – 0.9%	0.3% 0 – 0.9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 919)	86.7% 84.4 – 88.9%	0% 0 – 0%	11.8% 9.7 – 13.9%	0.3% 0 – 0.7%	1.2% 0.5 – 1.9%
<i>Citrobacter koseri</i> (n = 64)	100% 100 – 100%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 42)	100% 100 – 100%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 162)	90.6% 86.1 – 95.1%	0% 0 – 0%	8.1% 3.9 – 12.4%	0% 0 – 0%	1.2% 0 – 3%
<i>Morganella morganii</i> (n = 114)	65.8% 57.1 – 74.5%	0% 0 – 0%	33.3% 24.7 – 42%	0.9% 0 – 2.6%	0% 0 – 0%
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 97)	95.9% 91.9 – 99.8%	0% 0 – 0%	3.1% 0 – 6.5%	1% 0 – 3%	0% 0 – 0%
<i>Serratia marcescens</i> (n = 39)	94.9% 87.9 – 100%	0% 0 – 0%	5.1% 0 – 12.1%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%

Tableau 5 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries aux aminosides

Pour chaque espèce, le pourcentage de souche exprimant chaque mécanisme de résistance est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

résistance aux céphalosporines de troisième génération et/ou aux carbapénèmes, et 2105 souches (28.4%) sont productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

Parmi les souches hautement résistantes aux bêta-lactamines, 2075 (soit 76.9%) sont productrices d'une BLSE, mais ce taux est variable entre les espèces : respectivement 81.8 % (CI_{95%} 80.2 – 83.4%) chez *Escherichia coli*, 65.1%, (CI_{95%} 59.4 – 70.9%) chez *Klebsiella pneumoniae*, et 38.5% (CI_{95%} 25.2 – 51.7%) chez les entérobactéries du groupe 3 de hautement résistantes aux bêta-lactamines ; la résistance dans les autres cas (~23%) est vraisemblablement médiée par d'autres mécanismes, notamment l'expression d'une céphalosporinase de haut niveau. Il y a enfin 20 souches résistantes à l'imipénème (soit 0.07% du total des entérobactéries), dont 11 expriment une BLSE. Des chiffres analogues sont obtenus si l'on considère la base de données réduite « patient », avec notamment 1867 entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines sur 5835 (soit 32%), et 1591 productrices de BLSE (soit 27.3%).

La figure 6A montre parmi les souches hautement résistantes une large prédominance d'*E. coli* (2275 sur 2623, soit 86.7%) en comparaison aux souches sauvages ou de bas niveau de résistance, ce qui n'est pas surprenant au vu des résultats du tableau 3 qui indique qu'environ 40% des souches de cette espèce ont un phénotype de haute résistance aux bêta-lactamines. La part représentée par *E. coli* dans

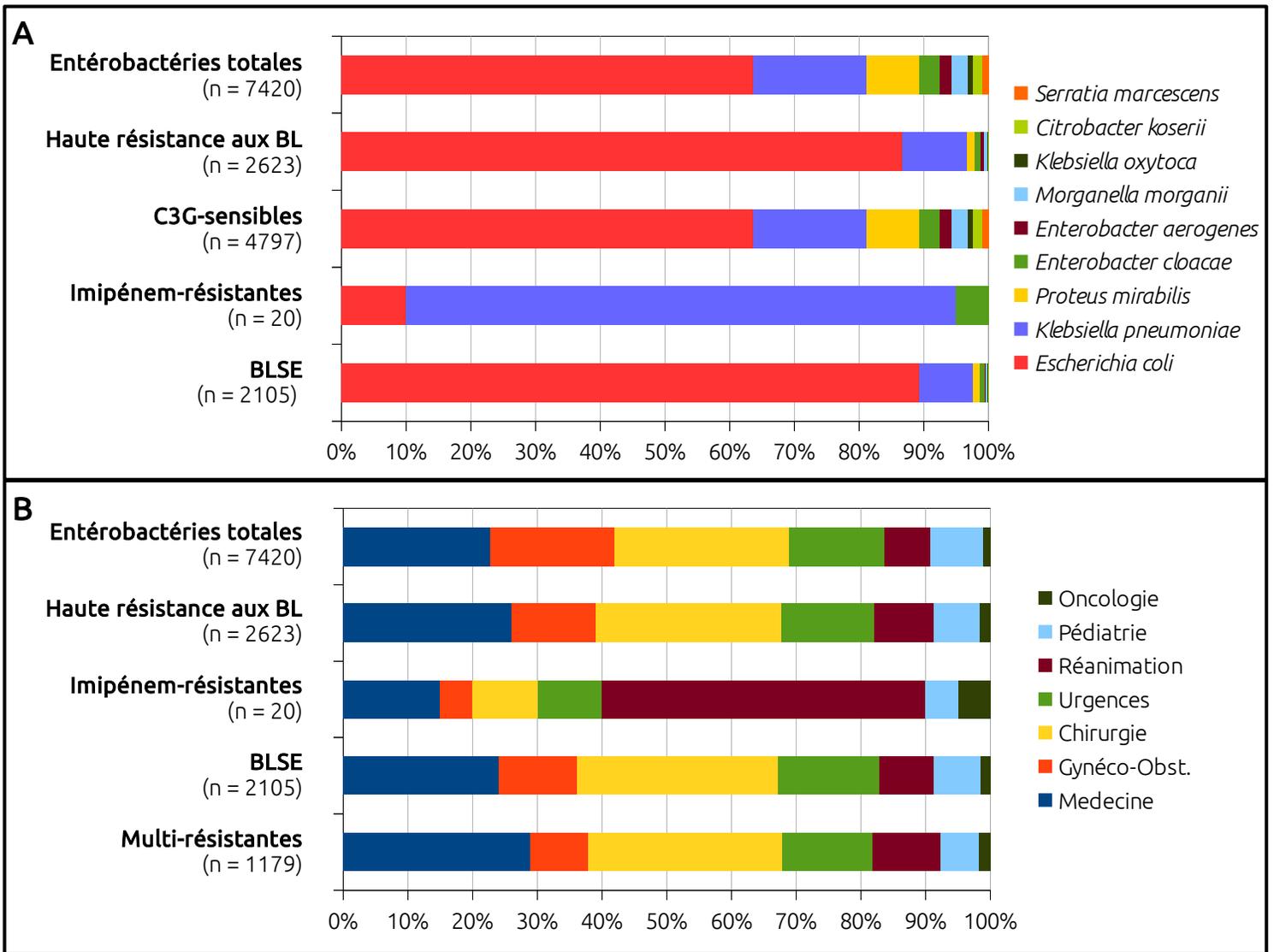


Figure 6 – Distribution des entérobactéries totales, des entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines (résistantes aux C3G et/ou aux carbapénèmes), des entérobactéries sensibles aux C3G, des souches productrices de BLSE et des souches multi-résistantes entre les différents services de l'hôpital (6A) et les différentes sources de prélèvement (6B)
 BL : bêta-lactamines

les entérobactéries productrices de BLSE est encore plus importante (1880 sur 2105, soit 89.3%). Par contre, la résistance aux carbapénèmes concerne en majorité *Klebsiella pneumoniae* (14 échantillons sur 20).

La figure 6B indique que pour les entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines ou productrices de BLSE, la répartition entre les différents services où les échantillons ont été prélevés ne diffère pas significativement par rapport à l'ensemble des entérobactéries, même s'il y a un peu plus de prélèvements obtenus en réanimation. Par contre, la majorité des souches résistantes aux carbapénèmes est isolée en réanimation.

La sensibilité des souches de haute résistance aux bêta-lactamines et des souches BLSE à certains

	amoxicilline	amoxicilline-clavulanate	ticarcilline	pipéracilline - tazobactam	cefopodoxime	céfotaxime	ceftriaxone
Haute résistance aux bêta-lactamines (n = 2623)	0% 0 – 0%	21.2% 19.6 – 22.8%	0.4% 0.1 – 0.6%	64.6% 54.3 – 75%	0% 0 – 0.1%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%
BLSE (n = 2105)	0% 0 – 0.1%	21.2% 19.4 – 22.9%	0.5% 0.1 – 0.8%	67.6% 56.5 – 78.8%	1.1% 0.6 – 1.5%	1.4% 0.9 – 1.9%	0% 0 – 0%
Entérobactéries multi-résistantes (n = 1179)	0% 0 – 0%	18.6% 16.4 – 20.8%	0% 0 – 0%	50% 32.1 – 67.9%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%
	aztréonam	ertapénème	méropénème	imipénème	gentamycine	tobramycine	
Haute résistance aux bêta-lactamines (n = 2623)	20% 0 – 55.1%	93.6% 86.6 – 100%	66.7% 42.8 – 90.5%	99.1% 98.7 – 99.4%	47.5% 45.5 – 49.4%	46.8% 35.6 – 57.9%	
BLSE (n = 2105)	0% 0 – 0%	93% 85.4 – 100%	50% 19 – 81%	99.3% 98.9 – 99.6%	47.1% 45 – 49.3%	45.5% 33.4 – 57.5%	
Entérobactéries multi-résistantes (n = 1179)	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	100% 100 – 100%	42.9% 6.2 – 79.5%	0% 0 – 0%	4% 0 – 11.7%	
	amikacine	acide nalidixique	ciprofloxacine	lévofloxacine	tygécycline	colimycine	
Haute résistance aux bêta-lactamines (n = 2623)	98% 97.5 – 98.6%	11.7% 10.4 – 12.9%	23.2% 21.6 – 24.8%	24% 14.3 – 33.7%	97.2% 93.4 – 100%	87.2% 84.7 – 89.7%	
BLSE (n = 2105)	98% 97.4 – 98.6%	11.7% 10.3 – 13.1%	23.2% 21.4 – 25%	21.5% 11.5 – 31.5%	98.4% 95.3 – 100%	87.5% 84.5 – 90.4%	
Entérobactéries multi-résistantes (n = 1179)	96.3% 95.3 – 97.4%	0.3% 0 – 0.6%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	95.5% 86.8 – 100%	87.8% 84.3 – 91.3%	

Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches d'entérobactéries hautement résistantes aux bêta-lactamines, productrices de BLSE et multi-résistantes

Le pourcentage de souches sensibles pour chaque groupe est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

antibiotiques non testés en routine est présentée dans le tableau 6, et on observe notamment une sensibilité conservée à la tazocilline dans ~65% des cas, une résistance complète et homogène à toutes les céphalosporines de troisième génération, une sensibilité faible (< 50%) à l'aztréoname, au méropénème, à la gentamycine, à la tobramycine et aux quinolones, mais conservée pour à l'ertapénème, l'amikacine, la tygécycline et à la colimycine.

En comparaison au tableau 4, ceci indique par ailleurs que la résistance aux quinolones est plus fréquente chez les entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines (odds-ratio pour la résistance à la ciprofloxacine en cas de résistance au céfotaxime de 10.53, CI_{95%} 9.86 – 11.25), et un résultat similaire est obtenu avec les aminosides (odds-ratio pour la résistance à la gentamycine de 4.86, CI_{95%} 4.56 – 5.17) ; enfin, de la même manière, il existe une association positive et significative entre la résistance à la ciprofloxacine et la résistance à la gentamycine (avec un odds-ratio de 8.29, CI_{95%} 7.77 – 8.84).

Il y a ainsi 1179 souches multi-résistantes (résistantes à la fois aux céphalosporines de troisième génération, à la ciprofloxacine et à la gentamycine, dénotées souches mdr) dans la base de données réduite « épisode » (soit 15.9% des entérobactéries). De manière intéressante, la répartition de ces souches entre les différents services n'est pas très différente de celle de l'ensemble des entérobactéries (figure 6B), ce qui semble indiquer que ces souches ne proviennent pas

majoritairement d'épidémies intra-hospitalières limitées à certains départements de l'hôpital. Le tableau 7 indique que ces souches présentent des degrés alarmants de résistance, avec notamment ~50% de souches résistantes à l'association pipéracilline – tazobactam et à l'imipénème (alors que la sensibilité au méropénème semble conservée), une résistance à toutes les quinolones, à tous les aminosides sauf l'amikacine, mais une sensibilité conservée pour > 85% des souches à la tygécycline et à la colimycine.

Entérobactéries virulentes

En analysant de manière distincte les souches d'entérobactéries isolées dans les hémocultures (ce qui témoigne de leur virulence), on constate que leur sensibilité aux antibiotiques est habituellement légèrement plus faible que celle des souches isolées dans les autres prélèvements, mais pas de manière statistiquement significative. En ce qui concerne spécifiquement *E. coli*, on trouve que seule la sensibilité au céfotaxime est significativement plus faible dans les hémocultures que dans les autres prélèvements (50.3% vs. 57.7%, $p = 0.05$), mais il n'y a pas de différence significative pour les autres antibiotiques. Et pour *K. pneumoniae*, les souches isolées d'hémocultures ont une sensibilité significativement plus élevée que les autres souches, notamment au céfotaxime (88.1% vs. 75.9% de sensibilité, $p = 0.012$), à l'imipénème (100% vs. 98%, $p = 0.001$), à l'amikacine (100% vs. 98.2%, $p = 0.007$) et à la ciprofloxacine (86.7% vs. 73.4%, $p = 0.019$).

Cela indique que pour les entérobactéries en général, nous ne détectons pas d'argument en faveur d'une co-expression des déterminants de la virulence et des déterminants de la résistance aux antibiotiques.

Facteurs associés à la résistance aux antibiotiques

Comme le montre la figure 7, si l'on s'intéresse aux souches d'*Escherichia coli* hautement résistantes aux bêta-lactamines (résistantes aux C3G) en les comparant aux souches sensibles à ces antibiotiques, on constate que les souches résistantes sont isolées plus souvent chez des hommes (31.1% chez les souches résistantes au céfotaxime vs. 26.7% chez les souches sensibles, $p = 0.004$), et en médiane chez des sujets plus âgés (56.3 vs. 43.1 ans, $p < 10^{-15}$). L'acquisition de souches résistantes semble faiblement liée à des facteurs hospitaliers : en effet, chez les patients porteurs des souches résistantes, le pourcentage de patients hospitalisés est marginalement plus élevé que chez ceux qui sont porteurs de souches sensibles (39.5% vs. 36.3%, $p = 0.014$), la durée médiane entre l'admission et le prélèvement est un peu plus élevée (1.7 heure vs. 1.3 heure, $p < 10^{-6}$), et il y a environ deux fois plus de prélèvements datant de > 48 heures après l'admission (14.7% vs. 7.8%, $p < 10^{-11}$). De manière attendue, le prélèvement sur cathéter veineux ou urinaire (et il s'agissait dans 80% des cas d'un

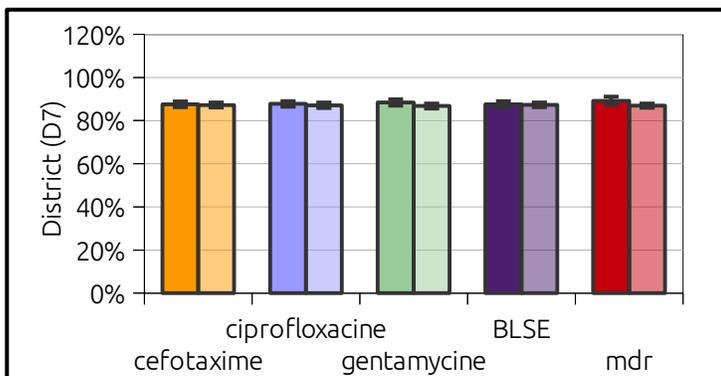
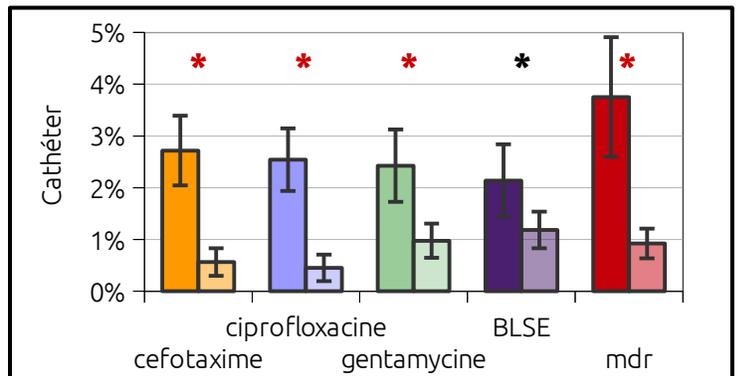
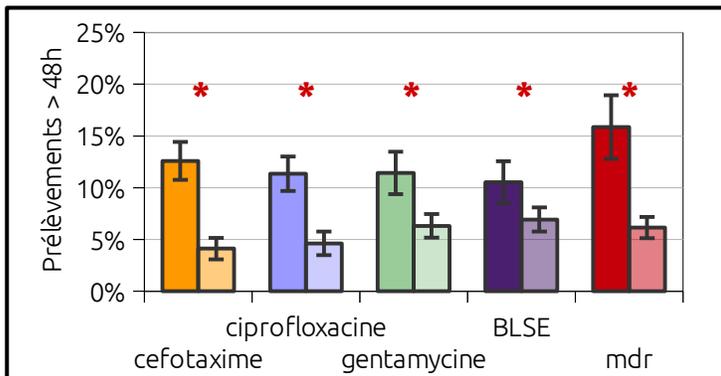
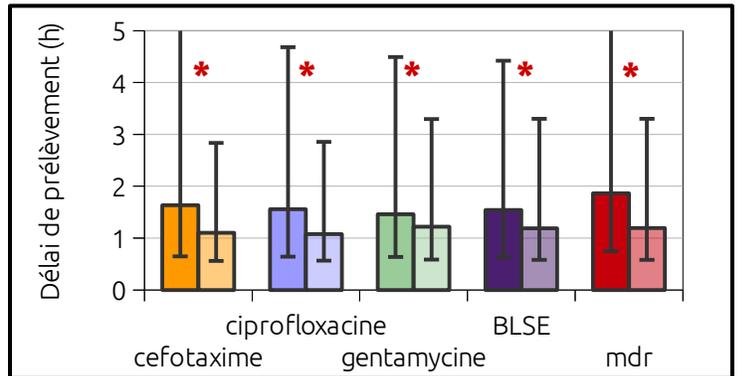
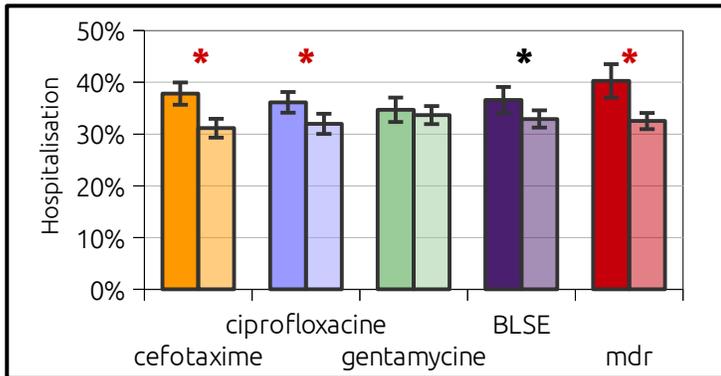
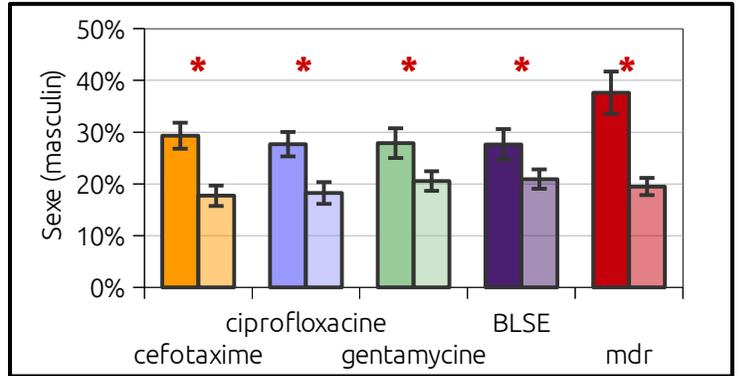
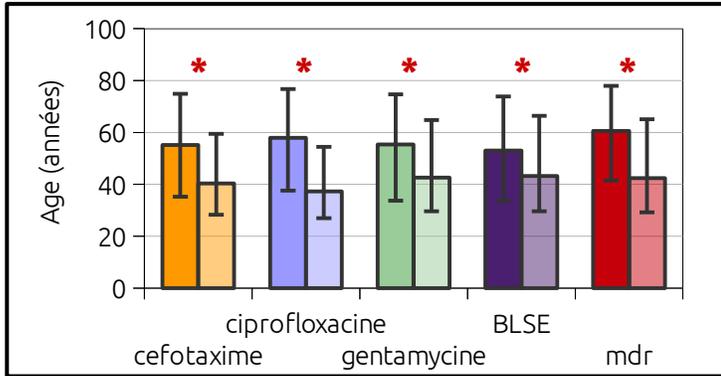


Figure 7 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacin, à la gentamycine, de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant chez *Escherichia coli*

Pour chaque marqueur, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associés à la résistance. * : $p < 0.05$, * : $p < 0.01$.

cathéter urinaire) est plus fréquent pour les souches résistantes (3.3% vs. 1% chez les souches sensibles, $p < 10^{-11}$), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le site hospitalier (D1 vs. D7) où a eu lieu le prélèvement.

Comme l'indique la figure 7, des résultats identiques sont obtenus en comparant les souches d'*E. coli* résistantes à la gentamycine aux souches sensibles, les souches résistantes à la ciprofloxacine aux souches sensibles, les souches exprimant une BLSE aux souches n'en exprimant pas, et les souches mdr aux souches non-mdr : âge plus élevé, légèrement plus de patients de sexe masculin, plus de patients hospitalisés, délai médian plus long entre l'admission et le prélèvement, plus grande proportion de prélèvements réalisés > 48 heures après l'admission, et enfin plus de prélèvements sur cathéter pour les souches résistantes par rapport aux souches sensibles.

En concentrant l'analyse sur *Klebsiella pneumoniae* (figure 8), les facteurs démographiques significativement différents entre souches résistantes et sensibles au céfotaxime, à la gentamycine et à la ciprofloxacine, entre les souches exprimant ou non une BLSE et entre les souches mdr et non-mdr sont notamment la proportion plus importante de prélèvements réalisés plus de 48 heures après l'admission du patient et la proportion plus importante de prélèvements sur cathéter pour les souches résistantes. L'âge plus élevé ressort de manière significative pour la résistance à la gentamycine, à la ciprofloxacine et pour les souches mdr ; le pourcentage de patients hospitalisés pour la résistance à la gentamycine et l'expression de BLSE ; le délai de prélèvement pour la résistance à la gentamycine, l'expression d'une BLSE et pour le phénotype mdr.

Même si la probabilité de portage de souches résistantes est positivement influencée par des déterminants liés à l'hospitalisation, ces chiffres montrent également que > 60% des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G sont isolées chez des patients ambulatoires, et dans > 85% des cas le délai entre admission et prélèvement est inférieur à 48 heures. Toujours pour *E. coli*, 88.7% des souches résistantes à la ciprofloxacine, 88.6% des souches résistantes à la gentamycine, 89.5% des souches BLSE et 84.4% des souches mdr sont isolées moins de 48 heures après l'entrée du patient à l'hôpital, témoignant de l'importance du réservoir communautaire pour ces souches résistantes. En ce qui concerne *K. pneumoniae*, > 70% des souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération, à la gentamycine et à la ciprofloxacine proviennent de prélèvements communautaires, de même que 68.6% des souches BLSE et 67.8% des souches mdr.

Déterminants épidémiologiques de la résistance dans un modèle de régression logistique univariée et multivariée à effets mixtes

Dans un modèle de régression logistique univariée à effets mixtes (tableau 7A), les variables permettant de prédire un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines pour l'ensemble des

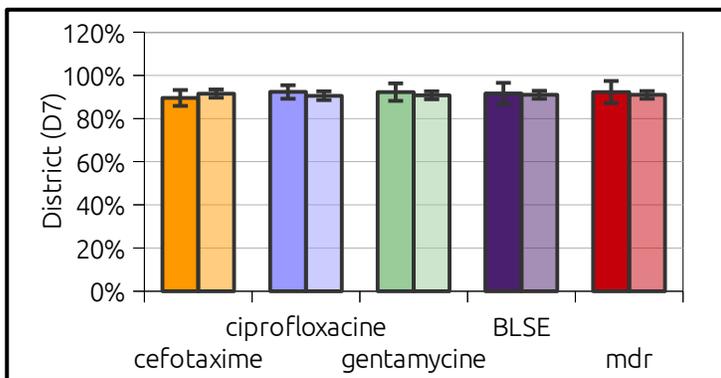
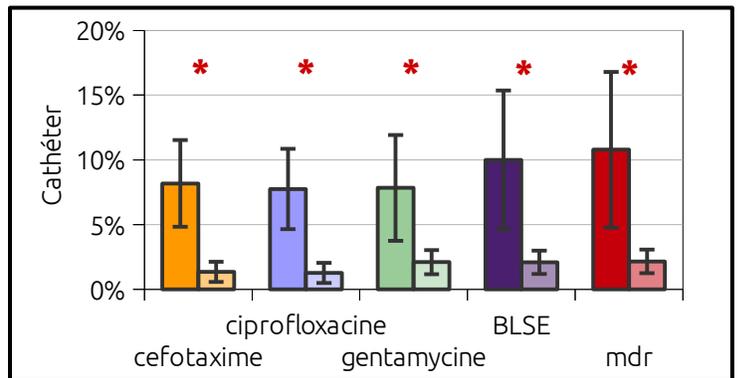
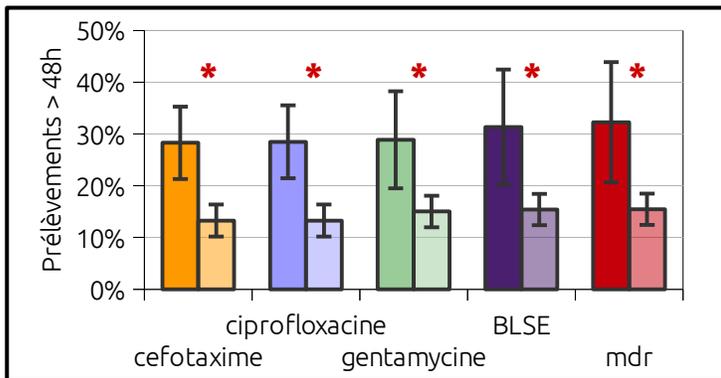
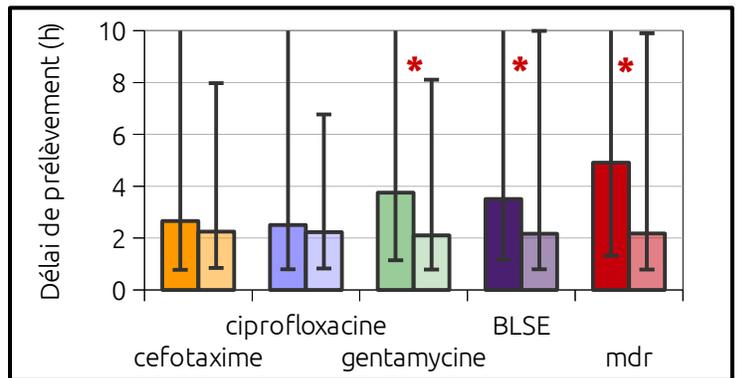
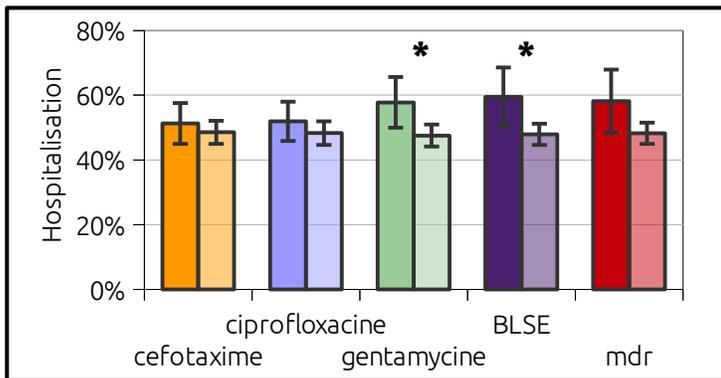
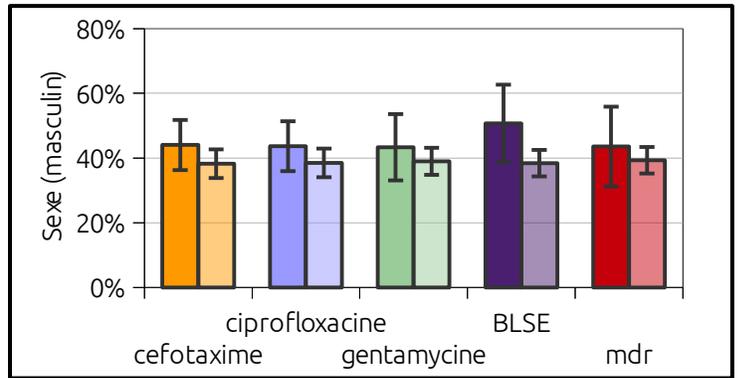
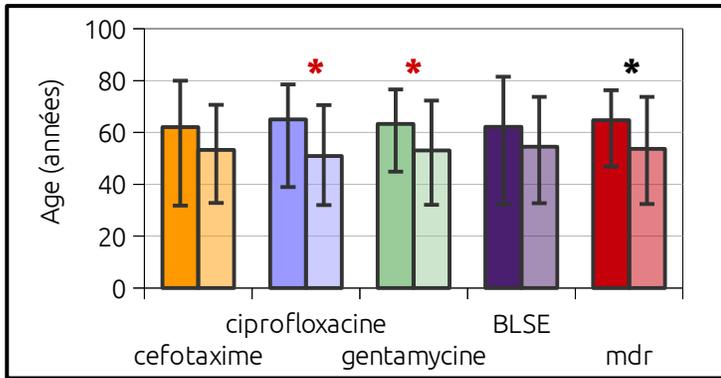


Figure 8 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine, de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant chez *Klebsiella pneumoniae*

Pour chaque marqueur, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associés à la résistance. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

entérobactéries sont l'âge ($\beta = 0.01911$ par an, $p < 2 \cdot 10^{-16}$), la présence d'un cathéter ($\beta = 1.41994$, correspondant à un odds-ratio de 4,1368, $p < 1.13 \cdot 10^{-4}$), le délai de prélèvement ($\beta = 0.99311$, correspondant à un odds-ratio de 2.7289 entre moins et plus de 48 heures d'hospitalisation, $p = 1.05 \cdot 10^{-9}$) et l'hospitalisation ($\beta = 0.393$, soit un odds-ratio de 1.48 pour les patients hospitalisés par rapport aux patients ambulatoires, $p = 0.00057$). Le sexe masculin semble faiblement associé à la résistance, mais par contre il n'y a pas d'association avec le district. En analyse multivariée, en incluant dans un modèle à effets mixtes les 5 variables pour lesquels une association existe en analyse univariée, seulement l'âge, la présence d'un cathéter et le délai de prélèvement ressortent comme variables indépendantes prédictives de la résistance de haut niveau aux bêta-lactamines.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.01608	2.48E-13	0.01396	2.88E-10
sexe (masculin)	0.32063	0.00606	0.2065	0.08697
cathéter	1.38827	0.0001	0.86967	0.01723
district (D7)	0.2086	0.0796		
délai de prélèvement (> 48h)	0.99311	1.05E-09	0.70774	0.00012
hospitalisation	0.39326	0.00056	-0.06739	0.60959

Tableau 7A – Facteurs prédictifs de la résistance au céfotaxime

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.029514	<2E-16	0.02823	<2E-16
sexe (masculin)	0.21548	0.0745		
cathéter	2.46271	1.47E-07	1.89413	<2E-16
district (D7)	0.2	0.102		
délai de prélèvement (> 48h)	0.87772	2.74E-07	0.31348	4.27E-05
hospitalisation	0.18934	0.11		

Tableau 7B – Facteurs prédictifs de la résistance à la ciprofloxacine

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.012601	0.0558		
sexe (masculin)	0.04763	0.893		
cathéter	2.9499	0.00016	2.69031	0.00084
district (D7)	0.062	0.802		
délai de prélèvement (> 48h)	1.016	0.00084	0.77470	0.01442
hospitalisation	0.2532	0.292		

Tableau 7C – Facteurs prédictifs de la résistance à la gentamycine

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.008618	1.62E-06	0.00826	4.47E-06
sexe (masculin)	-0.0186	0.855		
cathéter	0.90767	0.00972	0.77397	0.0268
district (D7)	0.02674	0.79987		
délai de prélèvement (> 48h)	0.31057	0.03360		
hospitalisation	-0.07415	0.466		

Tableau 7D – Facteurs prédictifs de la résistance au triméthoprime – sulfaméthoxazole

Tableau 7 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de la résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine et au triméthoprime – sulfaméthoxazole pour les entérobactéries

Chaque tableau indique les résultats d'une analyse par régression logistique dans un modèle à effets mixtes, avec un effet lié au hasard qui était le patient et des effets fixes qui étaient les déterminants épidémiologiques d'intérêt. Nous rapportons les coefficients beta en analyse univariée (associés à la statistique p). Les variables permettant de prédire la résistance en analyse univariée au seuil de $p < 0.05$ ont été incluses dans l'analyse multivariée. La couleur rouge dénote la significativité statistique au seuil de $p < 0.05$.

Nous avons répété cette analyse pour identifier les variables permettant de prédire la résistance des entérobactéries à d'autres molécules, et nous avons mis en évidence :

- pour la ciprofloxacine (tableau 7B) , les variables associées positivement et de manière significative à la résistance en analyse multivariée sont l'âge ($\beta = 0.02823$, $p < 2 \cdot 10^{-16}$), le prélèvement sur cathéter

($\beta = 1.8941$, $p < 2 \cdot 10^{-16}$) et le délai entre admission et prélèvement ($\beta = 0.31348$, $p = 4.27 \cdot 10^{-5}$),

- pour la gentamycine (tableau 7C), seulement le prélèvement sur cathéter et le délai de prélèvement > 48 heures ressortent de manière significative en analyse multivariée ($\beta = 2.69031$, $p = 0.00084$ et $\beta = 0.77470$, $p = 0.01442$, respectivement),

- pour le co-trimoxazole (tableau 7D), seulement l'âge et la présence d'un cathéter sont positivement associés à la résistance de manière significative en analyse multivariée ($\beta = 0.00826$, $p = 4.47 \cdot 10^{-6}$ et $\beta = 0.77397$, $p = 0.0268$, respectivement).

Finalement, la seule variable démographique permettant de prédire de manière positive l'expression d'une BLSE dans un modèle à effets fixes en analyse multivariée (tableau 8A) est l'âge ($\beta = 0.006973$, $p < 10^{-5}$), alors que la même analyse dans un modèle à effets mixtes n'est pas concluante. Et pour le phénotype multi-résistant des entérobactéries, ce sont l'âge ($\beta = 0.0162$, $p < 10^{-15}$), le sexe masculin ($\beta = 0.50357$, $p = 6.73 \cdot 10^{-7}$), la présence d'un cathéter ($\beta = 0.90851$, $p = 0.000977$) et le prélèvement > 48 heures ($\beta = 0.39600$, $p = 0.0131$) qui ressortent de manière significative en analyse multivariée (tableau 8B).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.00733	1.74E-06	0.006973	9.05E-06
sexe (masculin)	0.06053	0.477		
cathéter	0.48497	0.0706		
district (D7)	-0.0005822	0.995		
délai de prélèvement (> 48h)	0.2538	3.52E-02	0.129395	0.296
hospitalisation	0.05555	0.529		

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.017597	<2e-16	0.01612	2.39E-16
sexe (masculin)	0.56896	2.1E-09	0.50357	6.73E-07
cathéter	1.34721	2.57E-07	0.90851	0.000977
district (D7)	0.185	0.114		
délai de prélèvement (> 48h)	0.75574	2.45E-09	0.39600	1.31E-02
hospitalisation	0.3592	0.000313	-0.22622	0.077981

Tableau 8A – Facteurs prédictifs de l'expression de BLSE

Tableau 8B – Facteurs prédictifs du phénotype multi-résistant

Tableau 8 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de l'expression de BLSE et du phénotype multi-résistant pour les entérobactéries

Chaque tableau indique les résultats d'une analyse par régression logistique dans un modèle à effets fixes utilisant comme variables indépendantes les déterminants épidémiologiques d'intérêt. Nous rapportons les coefficients beta en analyse univariée (associés à la statistique p). Les variables permettant de prédire la résistance en analyse univariée au seuil de $p < 0.05$ ont été incluses dans l'analyse multivariée. La couleur rouge dénote la significativité statistique au seuil de $p < 0.05$.

Influence du service de prélèvement dans la résistance aux antibiotiques

La résistance de haut niveau aux bêta-lactamines n'est pas répartie de manière homogène au sein des différents départements où a eu lieu le prélèvement, comme le montre la figure 9 : on peut ainsi distinguer d'une part les services de gynécologie-obstétrique et pédiatrie, où les taux de résistance sont faibles (< 25%) ; d'autre part les services d'urgences, de médecine et de chirurgie avec des taux de résistance moyens (31-38%) ; et enfin les services de réanimation adulte et oncologie, avec des taux de résistance élevés (45% et 56% respectivement).

D'ailleurs dans un modèle de régression logistique univarié à effets fixes évaluant l'effet de la variable « service » sur la résistance de haut degré aux bêta-lactamines des entérobactéries (tableau 9), seuls les services de gynécologie-obstétrique et pédiatrie ressortent comme prédicteur négatifs de manière significative par rapport au service de référence médecine (ils sont donc prédicteurs de la sensibilité aux céphalosporines de troisième génération : $\beta = -0.77099$, $p = 4.92 \cdot 10^{-12}$ et $\beta = -0.40512$, $p = 7.37 \cdot 10^{-3}$, respectivement).

Des tendances similaires sont observées si l'on s'intéresse à la sensibilité à la gentamycine, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole (même si la sensibilité à la gentamycine semble plus homogène à travers les différents services où ont eu lieu les prélèvements).

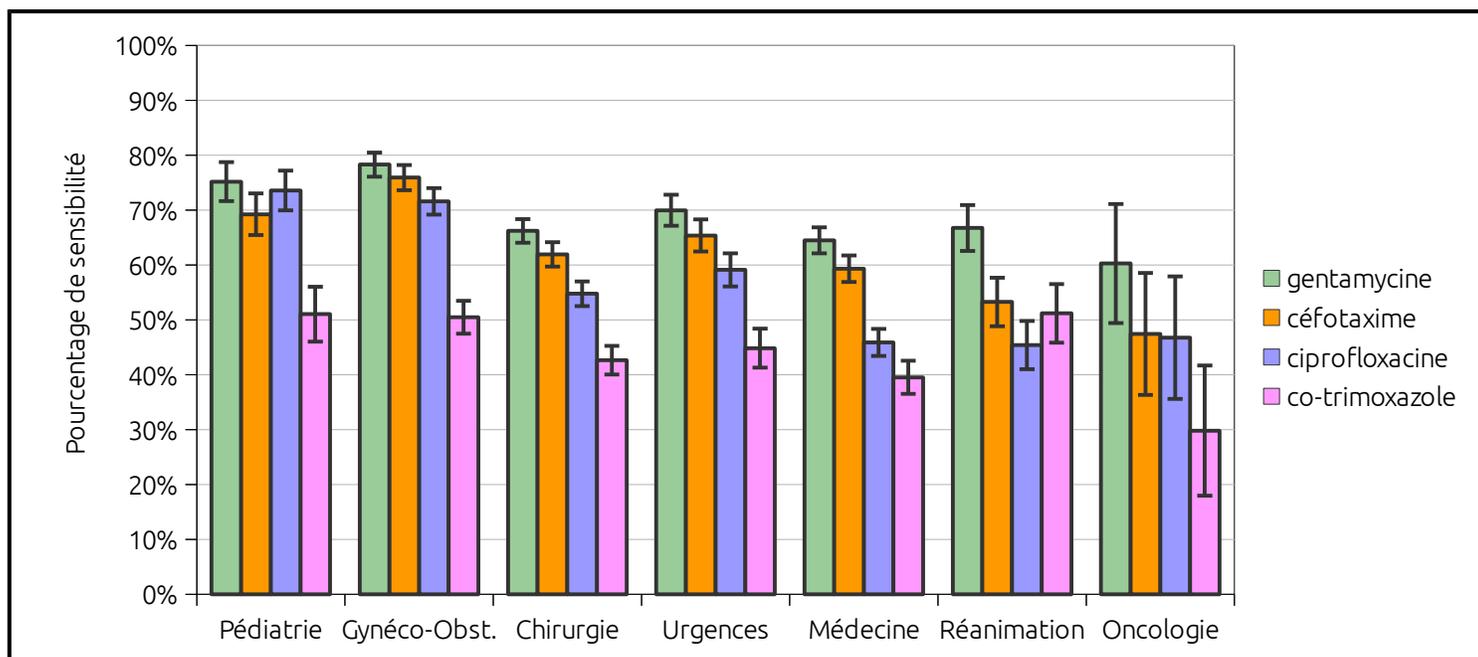


Figure 9 – Influence du service où a lieu le prélèvement dans le niveau de résistance des entérobactéries à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole

Le pourcentage de souches sensibles à chaque antibiotique est rapportée, les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95% : on observe que les entérobactéries sont globalement plus résistantes aux antibiotiques testés dans les services de réanimation et d'oncologie.

De manière évidente, il existe un lien fort entre l'âge des patients porteurs des entérobactéries et le département où ils sont prélevés, comme le montrent la figure 10 et le haut degré de significativité statistique du résultat de l'analyse de variance de la variable « âge » en fonction du département ($F = 614.7$, $p < 10^{-16}$). Il n'est donc pas surprenant de constater qu'en analyse multivariée l'âge reste un prédicteur fort de la résistance aux bêta-lactamines, alors qu'en ce qui concerne le service de prélèvement, la gynécologie-obstétrique reste un prédicteur négatif de la résistance (donc associé à des taux plus élevés de sensibilité) mais avec un coefficient β plus petit en valeur absolue ($\beta = -0.43025$, $p = 0.000579$), alors que la pédiatrie perd toute significativité statistique (tableau 9).

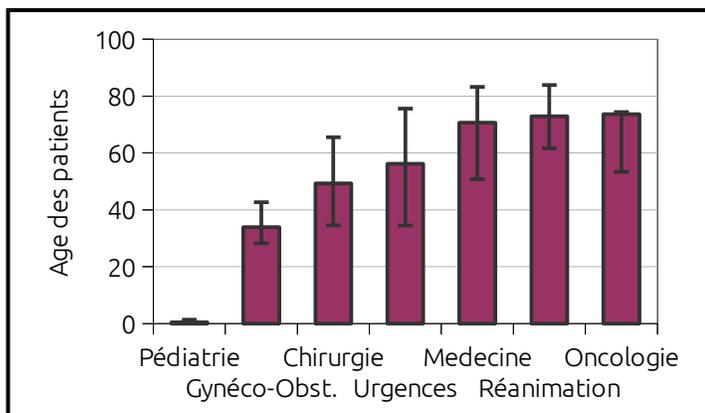


Figure 10 – Age médian (en années) des patients dans les services de l'hôpital

Les barres d'erreur représentent les écarts inter-quartiles.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0,011903	<2E-16	0,01145	7,47E-10
Gynéco-Obst.	-0,77099	4,92E-12	-0,43025	0,000579
Urgences	-0,23484	0,03835	-0,10615	0,360416
Réanimation	0,24967	0,12077	0,19997	0,216849
Pédiatrie	-0,40512	7,37E-03	0,33758	0,082086
Oncologie	0,26238	0,38478	0,28039	0,354733
Chirurgie	-0,13274	0,1866	0,04651	0,658721

Tableau 9 – Analyse statistique des déterminants de la résistance des entérobactéries au céfotaxime

Nous rapportons les coefficients beta associés à la variable « âge » et aux différents niveaux de la variable « service » en analyse univariée et en analyse multivariée dans un modèle de régression logistique à effets fixes. La couleur rouge dénote la significativité statistique au seuil de $p < 0.05$.

Souches d'entérobactéries communautaires et nosocomiales

Nous avons séparé les souches d'entérobactéries d'origine communautaire (si le délai entre l'admission et le prélèvement microbiologique était inférieur à 48 heures) et les souches d'origine nosocomiale (délai entre admission et prélèvement supérieur à 48 heures).

Comme l'indique la figure 11, les souches d'entérobactéries communautaires ont une sensibilité plus élevée que les souches nosocomiales à la gentamycine (71.1% vs. 62.1%, $p = 0.00029$), au céfotaxime (63.8% vs. 43.9%, $p < 10^{-10}$), à la ciprofloxacine (57.7% vs. 43.4%, $p < 10^{-7}$) et au co-trimoxazole (43.9% vs. 38.4%, $p = 0.041$). Cependant, la sensibilité des souches nosocomiales semble conservée pour d'autres antibiotiques comme l'imipénème (96.8%, $CI_{95\%}$ 95 – 98.8%), la colimycine (100%) ou l'amikacine (98%, $CI_{95\%}$ 96.6 – 99.4%) : les niveaux de sensibilité des souches communautaires et nosocomiales pour ces molécules ne sont pas statistiquement différents. Enfin, comme le montre la figure 12, les souches d'origine communautaire présentent un pourcentage moins élevé de souches productrices de BLSE (24.8% vs. 30.1%, $p = 0.02819$) et de souches mdr (14.7% vs. 27.5%, $p = 9.974 \cdot 10^{-11}$) que les souches nosocomiales.

De manière intéressante, lorsque l'on compare les souches nosocomiales isolées plus de 7 jours après l'admission du patient à celles isolées moins de 7 jours après son admission, il n'y a pas de différence significative dans la sensibilité à la gentamycine, au céfotaxime, au co-trimoxazole ; seule la sensibilité à la ciprofloxacine est significativement plus basse parmi les souches isolées après 7 jours d'hospitalisation (36.5% vs. à 51.4%, $p = 0.00419$). De même entre ces deux groupes, nous ne retrouvons pas de différence significative dans le pourcentage de souches productrices de BLSE, ni dans le pourcentage de souches de phénotype multi-résistant. Ces données démontrent le poids des facteurs hospitaliers dans l'acquisition d'entérobactéries résistantes, mais cependant la probabilité

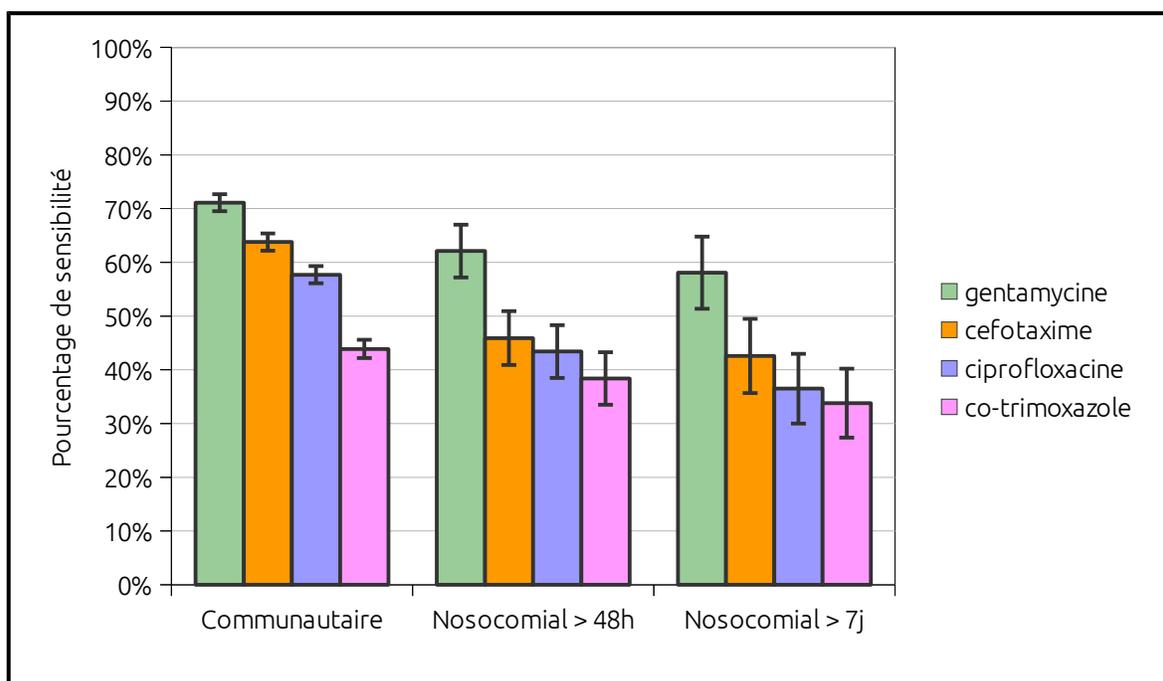


Figure 11 – Pourcentage de souches d'entérobactéries sensibles à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole parmi les entérobactéries d'origines communautaire et nosocomiale

Nous avons séparé les entérobactéries d'origine communautaire (isolées moins de 48 heures après l'admission du patient) des entérobactéries nosocomiales (isolées plus de 48 heures après l'admission du patient), et parmi ces dernières celles isolées plus de 7 jours après l'admission du patient, et comparé leur sensibilité à certains antibiotiques clés. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

d'acquisition de souches résistantes n'augmente pas avec la durée d'hospitalisation.

Evolution temporelle de la résistance des entérobactéries

La figure 13 permet d'apprécier l'évolution temporelle entre 2011 et 2016 de la sensibilité des entérobactéries au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamycine et au co-trimoxazole. Même si ces courbes donnent l'impression d'une globale stabilité, on constate que pour ces 4 molécules la sensibilité a baissé entre 2011 et 2016 : de 66.8% à 65.7% pour la gentamycine, de 64.6% à 58.2% pour le céfotaxime, de 57.3% à 53.8% pour la ciprofloxacine et de 52% à 39.6% pour le co-trimoxazole. Des données similaires sont observées en concentrant l'analyse sur *E. coli* et *K. pneumoniae* (données non présentées). Enfin, comme le montre la figure 14, on remarque une globale stabilité du pourcentage des souches d'entérobactéries présentant un phénotype de multi-résistance et productrices de BLSE entre 2011 et 2016.

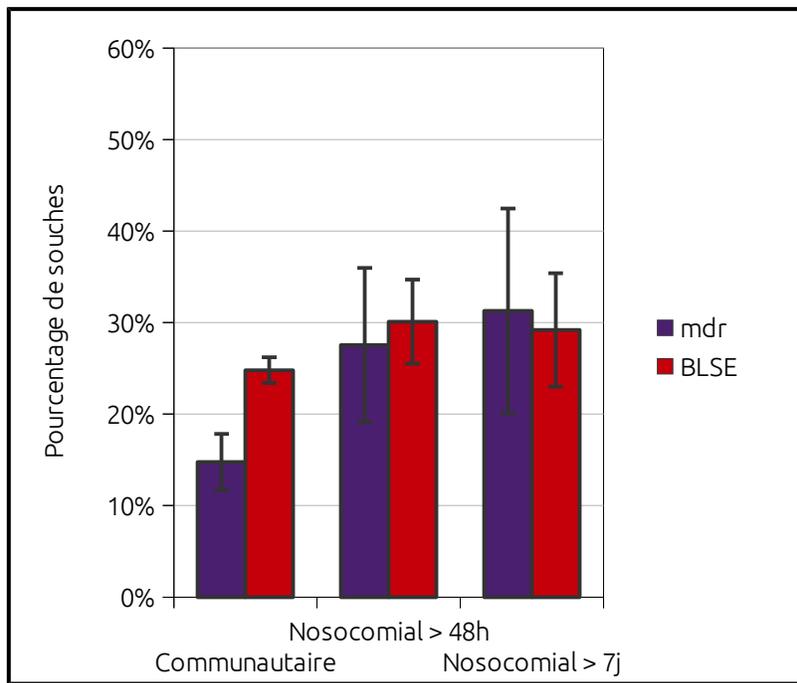


Figure 12 – Pourcentage de souches d'entérobactéries multi-résistantes et productrices de BLSE parmi les bactéries d'origines communautaire et nosocomiale

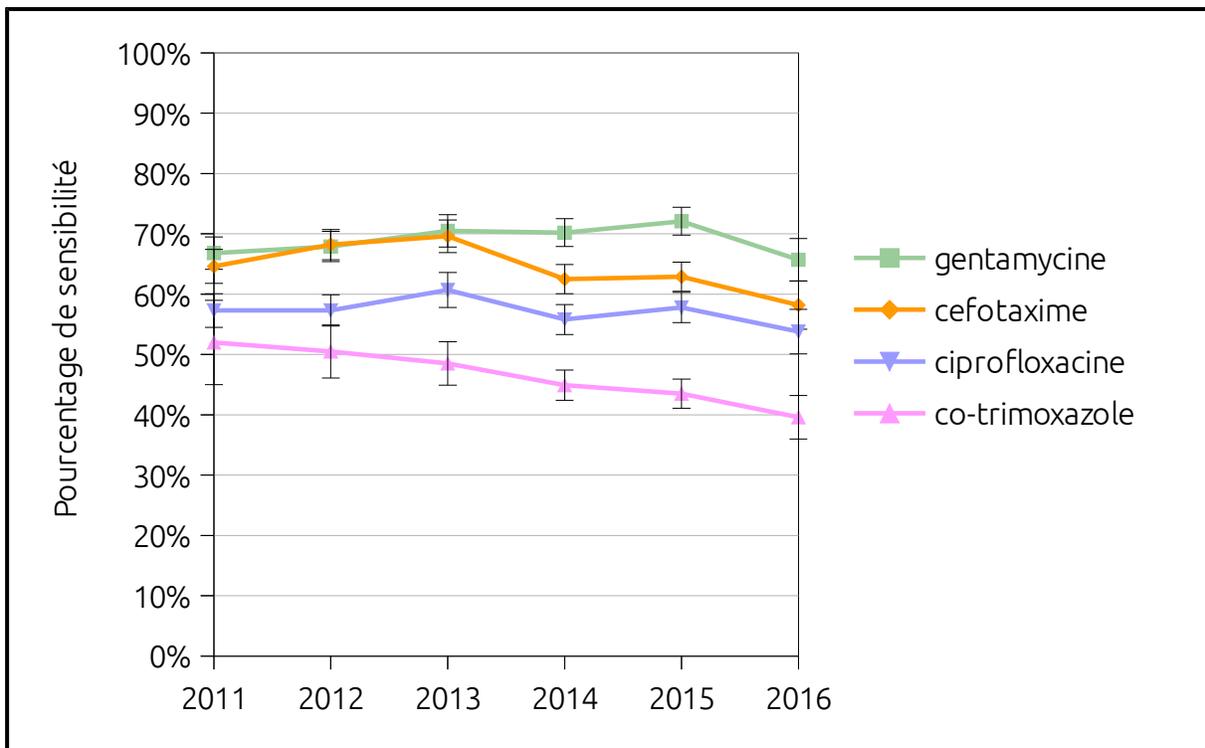


Figure 13 – Evolution de la sensibilité à la gentamycine, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et au co-trimoxazole des entérobactéries entre 2011 et 2016

Le pourcentage de souches sensibles à chaque antibiotique est rapportée, les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

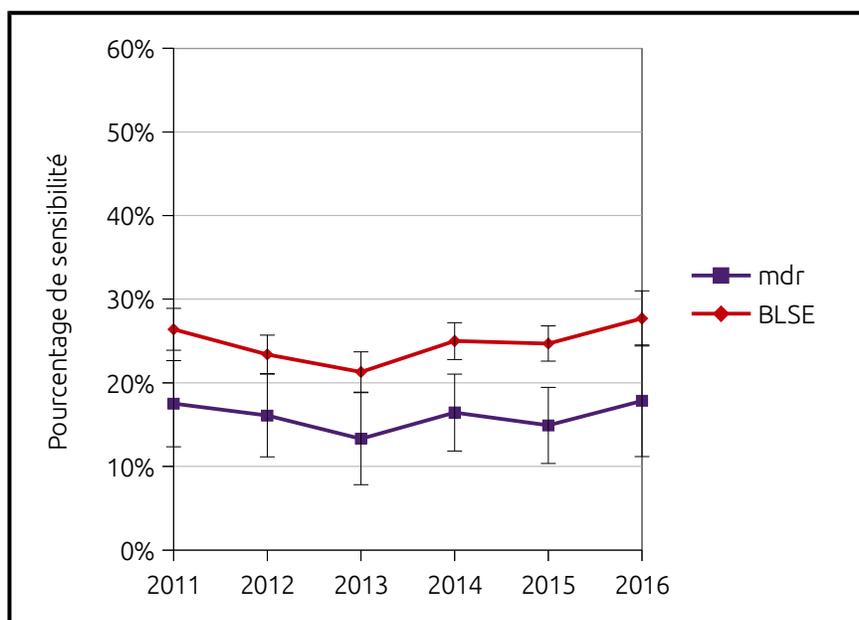


Figure 14 – Evolution du phénotype multi-résistant et de l'expression de BLSE des entérobactéries entre 2011 et 2016

Le pourcentage de souches exprimant chaque phénotype est rapportée, les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

2. Entérobactéries entéropathogènes

Comme l'indique la figure 15, la grande majorité des prélèvements positifs à *Salmonella* sp., *Shigella* sp. et *Plesiomonas shigelloides* est d'origine fécale, ce qui justifie leur analyse distincte des autres espèces d'entérobactéries.

Sur 36 échantillons dans la base de données réduite « patient » correspondant à l'espèce *Shigella* sp., il y a 4 *Shigella flexneri* et 31 *Shigella sonnei*. Sur 329 échantillons correspondant à l'espèce *Salmonella* sp., il y a 3 salmonelles du groupe A (dont 2 *Salmonella paratyphi* A), 34 salmonelles du groupe B (dont 3 *Salmonella paratyphi* B), 13 salmonelles du groupe C (dont 2 *Salmonella choleraesuis* et 1 *Salmonella paratyphi* C), 14 salmonelles du groupe D (dont 2 *Salmonella typhi* et 2 *Salmonella paratyphi* D), et 265 souches dont le sérotype n'est pas identifié.

Les salmonelles sont isolées le plus souvent chez des enfants (âge médian 1.7 ans, écart inter-quartile 1 – 14.3 ans), les shigelles chez de jeunes adultes (âge médian 23.4 ans, écart inter-quartile 8.5 – 32.2 ans), et *P. shigelloides* dans une population d'âge plus varié (âge médian 23.1 ans, écart inter-quartile 7.1 – 47.3 ans), avec un ratio homme/femme compris entre 45% et 69% pour les 3 espèces.

De manière attendue, la quasi-totalité de ces bactéries est prélevée sur des patients ambulatoires (parmi les 3 espèces, il y a seulement 6% de salmonelles prélevées plus de 48 heures après l'admission du patient).

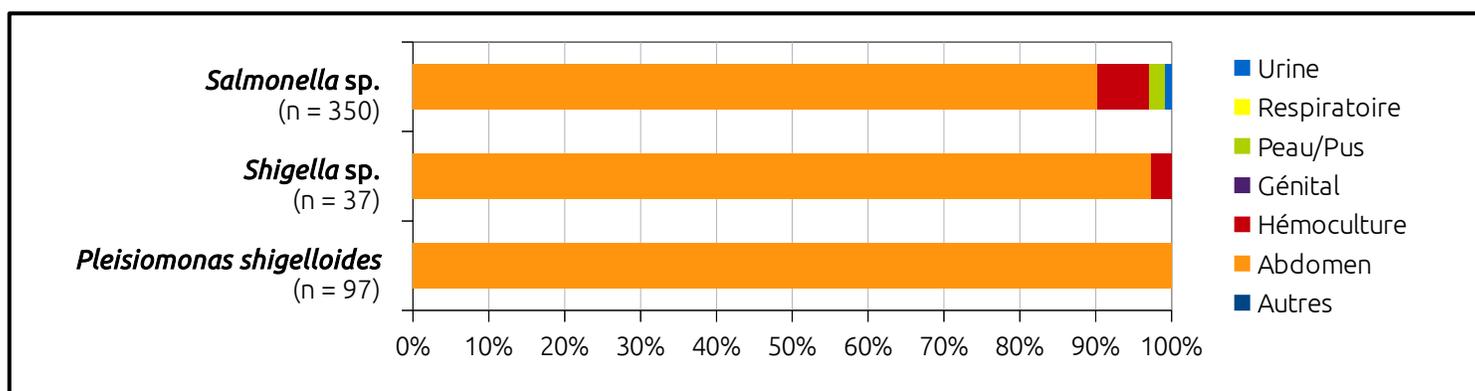


Figure 15 – Distribution des entérobactéries entéropathogènes entre les différentes sources de prélèvement

Sensibilité aux bêta-lactamines

Le tableau 10 indique la sensibilité de ces 3 espèces aux bêta-lactamines, et le tableau 11 les mécanismes supposés de résistance acquise aux bêta-lactamines, déduits à partir des phénotypes de résistance.

Pour *Salmonella sp.*, la sensibilité aux pénicillines A est préservée pour 57.5% (CI_{95%} 52 – 62.9%) des souches, la sensibilité à la ticarcilline atteint un taux similaire (60.1%, CI_{95%} 54.6 – 65.7%), la sensibilité à l'amoxicilline – acide clavulanique est élevée (92.4%, CI_{95%} 89.5 – 95.2%), ce qui témoigne de la fréquence élevée de souches présentant un faible niveau de résistance acquise (38.6%, CI_{95%} 33.3 – 43.9%), dont la majorité par production d'une pénicillinase de bas niveau (34.3% des souches, CI_{95%} 29.2 – 39.5%). La sensibilité aux céphalosporines de première génération est très faible (3.8%, CI_{95%} 1.7 – 5.9%), témoignant d'une résistance naturelle (les souches apparaissant sensibles *in vitro* ayant souvent été rendues résistantes par le microbiologiste responsable de l'analyse), de même que pour les céphamycines. La sensibilité au céfotaxime est conservée pour 93.7% des échantillons (CI_{95%} 91 – 96.4%), et pour les 6.4% de souches présentant une résistance élevée, on détecte l'expression d'une BLSE dans ~80% des cas (soit 5.2% des souches, CI_{95%} 2.8 – 7.6%).

Pour *Shigella sp.*, la sensibilité aux pénicillines A et aux uréidopénicillines est beaucoup plus faible, de l'ordre de 25%, et on retrouve ~70% de sensibilité à l'association amoxicilline – acide clavulanique et

Espèce	pénicilline A	amoxicilline - clavulanate	ticarcilline	C1G	cefepodoxime	céfotaxime	céfoxitine	imipénem
<i>Salmonella sp.</i> (n = 329)	57.5% 52 – 62.9%	92.4% 89.5 – 95.2%	60.1% 54.6 – 65.7%	3.8% 1.7 – 5.9%	93.7% 91 – 96.4%	93.7% 91 – 96.4%	4.6% 2.3 – 6.8%	100% 100 – 100%
<i>Shigella sp.</i> (n = 36)	25% 10.9 – 39.1%	71.4% 56.5 – 86.4%	26.5% 11.6 – 41.3%	5.6% 0 – 13%	44.4% 28.2 – 60.7%	44.4% 28.2 – 60.7%	11.1% 0.8 – 21.4%	100% 100 – 100%
<i>Plesiomonas shigelloides</i> (n = 96)	3.3% 0 – 7%	98.9% 96.9 – 100%	1.3% 0 – 3.8%	97.8% 94.9 – 100%	98.9% 96.8 – 100%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%

Tableau 10 – Sensibilité des entérobactéries entéropathogènes aux bêta-lactamines

Le pourcentage de souches sensibles pour chaque espèce est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. C1G : céphalosporines de première génération

~45% de sensibilité aux céphalosporines de troisième génération. De manière logique, on retrouve ~25% de phénotypes sauvages, ~20% de résistance acquise de bas niveau, et ~55% de résistance acquise de haut niveau, avec détection de l'expression d'une ESBL pour 47.2% des souches (CI_{95%} 30.9 – 63.5%).

Pour *Plesiomonas shigelloides*, 3.3% des souches (CI_{95%} 0 – 7%) sont sensibles à l'amoxicilline et la sensibilité est restaurée dans 98.9% (CI_{95%} 96.9 – 100%) des cas grâce à l'acide clavulanique, indiquant un taux élevé de sécrétion d'une pénicillinase de bas niveau, alors qu'aucune souche ne présente une résistance de haut niveau aux bêta-lactamines.

Pour les 3 espèces, nous n'avons pas détecté de souche résistante à l'imipenem (ni aux autres carbapénèmes).

Espèce	Sauvage	Résistance de bas niveau					Résistance de haut niveau			
		Pase bas niveau	Pase haut niveau	TRI	Case bas niveau	Total (bas niveau)	Case haut niveau	BLSE	Résistance pénems	Total (haut niveau)
<i>Salmonella sp.</i> (n = 329)	55% 49.6 – 60.4%	34.3% 29.2 – 39.5%	3% 1.2 – 4.9%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	38.6% 33.3 – 43.9%	0% 0 – 0%	3.6% 1.6 – 5.7%	0% 0 – 0%	6.4% 3.7 – 9%
<i>Shigella sp.</i> (n = 36)	25% 10.9 – 39.1%	13.9% 2.6 – 25.2%	2.8% 0 – 8.1%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	19.4% 6.5 – 32.4%	0% 0 – 0%	47.2% 30.9 – 63.5%	0% 0 – 0%	55.6% 39.3 – 71.8%
<i>P. shigelloides</i> (n = 96)	3.1% 0 – 6.6%	93.8% 88.9 – 98.6%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	96.9% 93.4 – 100%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%	0% 0 – 0%

Tableau 11 – Mécanismes de résistance supposés des entérobactéries entéropathogènes aux bêta-lactamines

Pour chaque espèce, le pourcentage de souche exprimant chaque mécanisme de résistance est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. Pase : pénicillinase ; Case : céphalosporinase ; TRI : pénicillinase résistante aux inhibiteurs ; BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi.

Sensibilité aux autres antibiotiques

Comme l'indique le tableau 12, pour *Salmonella sp.* 61.8% (CI_{95%} 57.2 – 66.3%) des souches sont sensibles à l'acide nalidixique et 79.8% (CI_{95%} 76.1 – 83.5%) à la ciprofloxacine, et des taux similaires sont observés pour *Plesiomonas shigelloides* avec 44.1% (CI_{95%} 34 – 54.2%) de sensibilité à l'acide nalidixique et 77.1% (CI_{95%} 68.7 – 85.5%) à la ciprofloxacine. La résistance de *Shigella sp.* est beaucoup plus importante, puisqu'aucune souche n'est sensible à l'acide nalidixique et que la sensibilité à la ciprofloxacine n'est conservée que pour 61.1% (CI_{95%} 45.2 – 77%) des échantillons.

La sensibilité aux aminosides est faible pour *Shigella sp.* et *Salmonella sp.*, témoignant d'un taux élevé de résistance naturelle, alors qu'elle semble relativement conservée (> 80%) pour *P. shigelloides*.

La sensibilité à la nitrofurantoïne et à la colimycine est préservée (> 90%) pour les 3 espèces, mais plus faible pour le co-trimoxazole : ~60% pour *Salmonella sp.*, ~45% pour *P. shigelloides*, et seulement ~13% pour *Shigella sp.*

Espèce	acide nalidixique	norfloxacine	ciprofloxacine	gentamycine	amikacine	nitrofurantoine	colimycine	co-trimoxazole
<i>Salmonella</i> sp. (n = 329)	73.9% 69 – 78.7%	86.7% 83 – 90.5%	82.6% 78.5 – 86.7%	4% 1.8 – 6.1%	4.6% 2.3 – 6.8%	92.5% 89.5 – 95.5%	93.6% 88.7 – 98.6%	61% 55.4 – 66.6%
<i>Shigella</i> sp. (n = 36)	0% 0 – 0%	58.3% 42.2 – 74.4%	61.1% 45.2 – 77%	8.3% 0 – 17.4%	11.1% 0.8 – 21.4%	100% 100 – 100%	100% 100 – 100%	13.3% 1.2 – 25.5%
<i>Plesiomonas shigelloides</i> (n = 96)	44.1% 34 – 54.2%	61.3% 51.4 – 71.2%	77.1% 68.7 – 85.5%	88.5% 82.2 – 94.9%	91.7% 86.1 – 97.2%	98.8% 96.5 – 100%	93.3% 84.4 – 100%	46.2% 35.3 – 57.2%

Tableau 12 – Sensibilité des entérobactéries entéro-pathogènes aux quinolones, aux aminosides, au nitrofuranes, à la colimycine et au co-trimoxazole

Le pourcentage de souches sensibles pour chaque espèce est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%. C1G : céphalosporines de première génération

Campylobacter jejuni

Il n'y a que 3 échantillons pour l'espèce *Campylobacter jejuni* dans notre base de données réduite « patient » dont 2 sensibles à l'amoxicilline, 3 à l'association amoxicilline – acide clavulanique, 2 au céfotaxime, aucun à la ciprofloxacine, et 3 à l'érythromycine.

***Shigella* sp. hautement et multi-résistantes**

Il y a 37 *Shigella* sp. dans la base de données réduite « épisode », et ces bactéries présentent un taux élevé d'acquisition de résistance, notamment aux bêta-lactamines et aux quinolones. Il existe d'ailleurs une corrélation modérée dans la résistance à ces deux classes (avec un odds-ratio de 3.3, CI_{95%} 1.1 – 10.3 pour la résistance à la ciprofloxacine lorsque la souche est résistante aux céphalosporines de troisième génération).

Il a 11 souches (soit ~ 30%) de *Shigella* sp. présentant à la fois une résistance de haut niveau aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones, et ces souches sont par ailleurs résistantes à l'ensemble des antibiotiques testés sauf à l'imipénème et à la nitrofurantoine.

En comparant les souches résistantes au céfotaxime aux souches sensibles, il n'y a pas de différence significative dans l'âge des patients, leur sexe, le pourcentage de patients hospitalisés, le délai entre admission et prélèvement, le district et la présence d'un cathéter, indiquant l'absence de facteurs liés aux soins dans le portage ou l'infection par souches de shigelles hautement résistantes (figure 16), et les mêmes résultats sont obtenus en comparant les souches mdr et non-mdr. D'ailleurs, dans un modèle de régression logistique univariée explorant ces facteurs pour prédire la résistance de *Shigella* sp. au céfotaxime, la seule variable prédictive était l'hospitalisation avec un coefficient β très négatif à -23.086 ($p = 9.58 \cdot 10^{-7}$) pour les patients hospitalisés, indiquant que ces souches résistantes sont clairement d'origine communautaire.

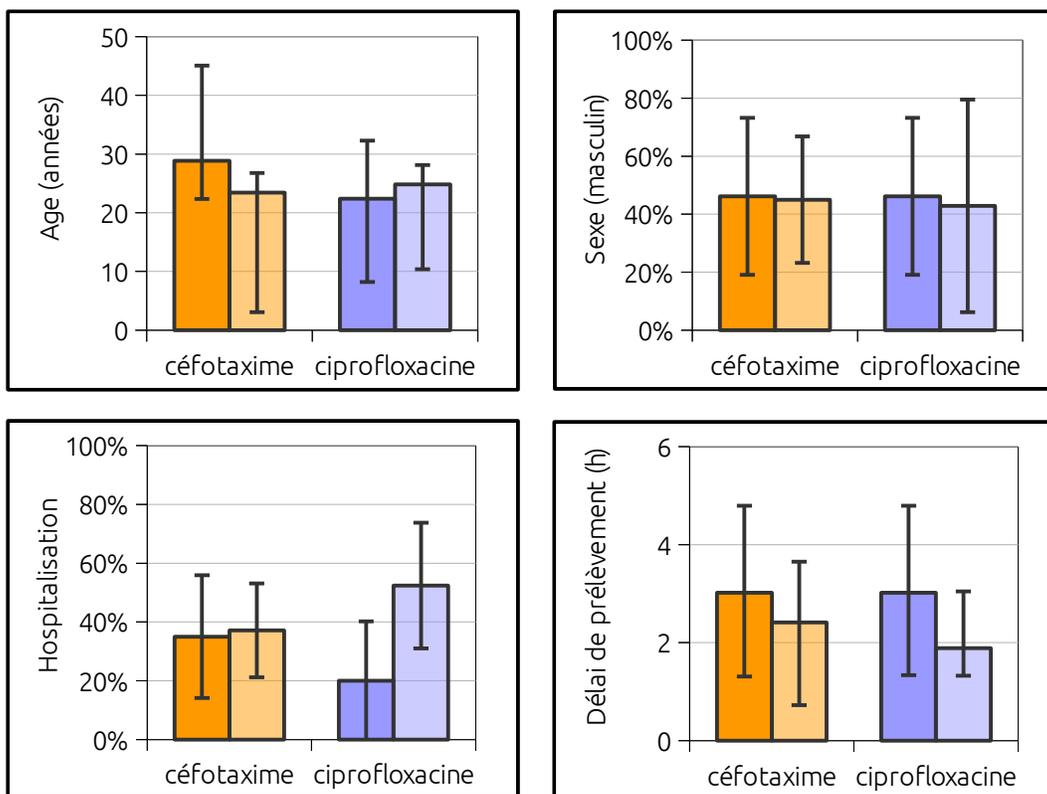


Figure 16 – Variables démographiques associées à la résistance au céfotaxime et à la ciprofloxacine chez *Shigella* sp.

Pour ces deux antibiotiques, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalisé (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associées à la résistance. * : $p < 0.05$, * : $p < 0.01$.

3. Cocci à gram positif

3.1. Staphylocoques

Il y a 2293 staphylocoques dans la base de données réduite « patient » et 2042 dans la base de données réduite « épisode », avec respectivement 1295 et 1135 *Staphylococcus aureus* (~55%).

La répartition entre les services est difficile à interpréter, avec notamment proportionnellement plus de prélèvements en chirurgie et réanimation pour les staphylocoques à coagulase négative et plus de prélèvements en médecine, en gynécologie-obstétrique et aux urgences pour *S. aureus* (figure 17A).

Les staphylocoques à coagulase négative sont isolés plus fréquemment dans les hémocultures et les prélèvements urinaires, ce qui témoigne vraisemblablement de contaminations, alors que la

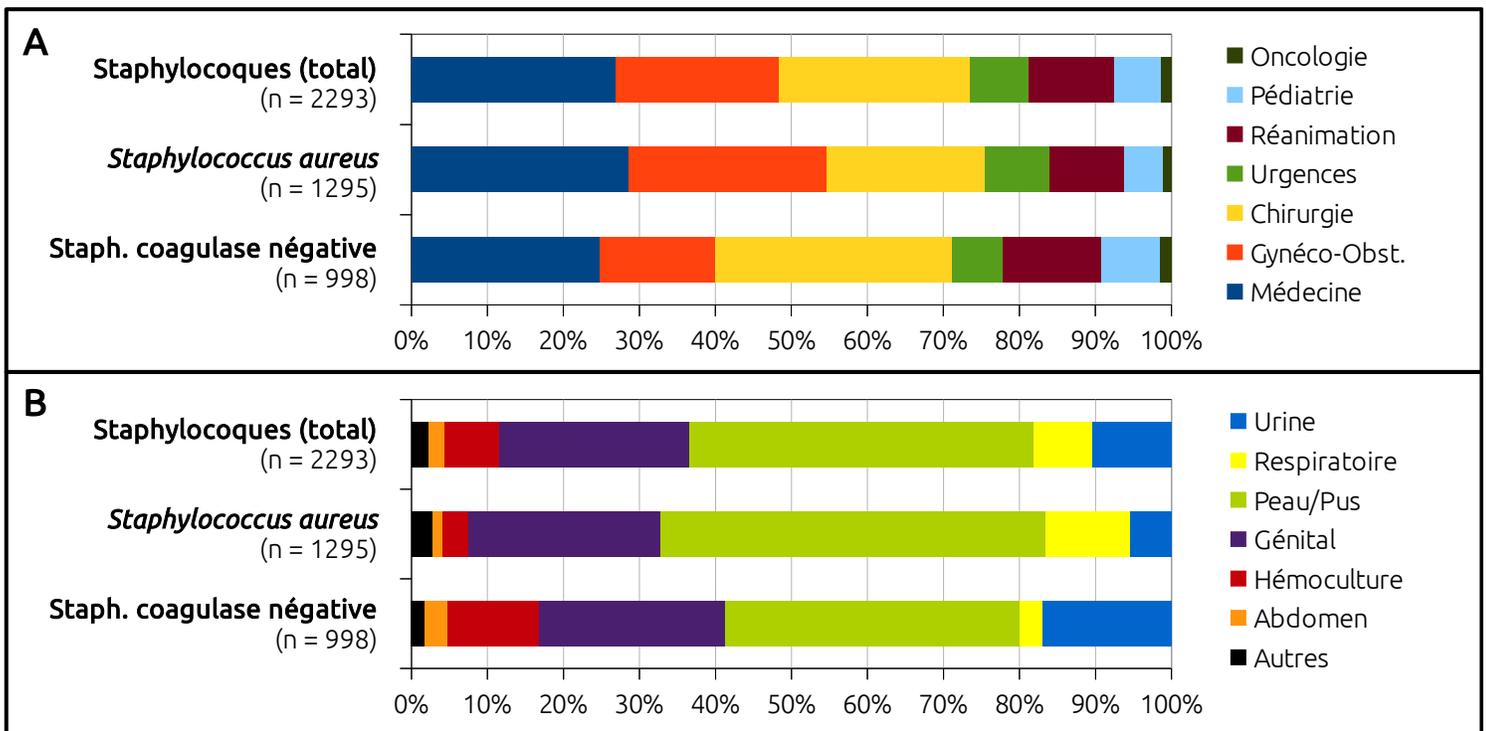


Figure 17 – Répartition des staphylocoques entre les différents services de l'hôpital (17A) et les différentes sources de prélèvement (17B)

proportion de prélèvements respiratoires et cutanéomuqueux est plus importante pour *S. aureus*, ce qui témoigne vraisemblablement de la pathogénicité spécifique de cette espèce (figure 17B).

Sensibilité aux antibiotiques

Comme l'indique le tableau 13, la résistance acquise aux bêta-lactamines est très importante pour *S. aureus* avec seulement 10.8% (CI_{95%} 9 – 12.6%) de souches de phénotype sauvage, qui sont sensibles à la pénicilline, 46.1% (CI_{95%} 43.2 – 49%) de souches productrice d'une pénicillinase (ces souches sont résistantes aux pénicillines G/V mais sensibles aux pénicillines M) et 43.2% (CI_{95%} 40.3 – 46.1%) de souches oxacilline-résistantes. Le taux de souches de staphylocoques à coagulase négative résistantes aux pénicillines M est encore plus important à 55.9% (CI_{95%} 52.7 – 59.2%).

Les taux de résistance acquise aux macrolides (tableau 14) sont aussi très importants, car < 50% des staphylocoques dorés et des staphylocoques à coagulase négative sont sensibles à l'érythromycine et aux lincosamides, avec respectivement 37% (CI_{95%} 34.2 – 39.8%) et 23.4% (CI_{95%} 20.6 – 26.1%) de phénotypes sauvages, et > 50% de souches présentant un phénotype de résistance MSb ou MLSb.

Espèce	pénicilline	oxacilline	céfoxitine	sauvage	pénicillinase	oxacilline-résistant
Staphylocoques (total) (n = 2042)	11.6% 10.2 – 13%	45.6% 43.5 – 47.8%	55.4% 53.2 – 57.6%	11.1% 9.7 – 12.5%	40.1% 38 – 42.2%	48.8% 46.6 – 51%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 1135)	10.8% 9 – 12.6%	47.4% 44.5 – 50.3%	57.7% 54.8 – 60.6%	10.7% 8.9 – 12.5%	46.1% 43.2 – 49%	43.2% 40.3 – 46.1%
Staphylocoques à coagulase négative (n = 907)	12.6% 10.5 – 14.8%	43.4% 40.2 – 46.6%	52.5% 49.2 – 55.8%	11.5% 9.4 – 13.6%	32.5% 29.4 – 35.6%	55.9% 52.7 – 59.2%

Tableau 13: – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux bêta-lactamines

Le pourcentage de souches sensibles et le pourcentage de souches exprimant chaque mécanisme de résistance sont rapportés, ainsi que les intervalles de confiance à 95%.

Espèce	érythro-mycine	lincomycine	pristinamycine	sauvage	L	MS	MLS	MLSbSa
Staphylocoques (total) (n = 2042)	36.9% 34.8 – 39%	43.9% 41.7 – 46.2%	99.2% 98.8 – 99.6%	31% 28.9 – 33%	5.6% 4.6 – 6.6%	11.8% 10.4 – 13.2%	46.3% 44.2 – 48.5%	0.6% 0.3 – 0.9%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 1135)	42.2% 39.4 – 45.1%	44.1% 41.1 – 47.1%	99.1% 98.6 – 99.7%	37% 34.2 – 39.8%	4.8% 3.5 – 6%	6.2% 4.8 – 7.6%	46.9% 44 – 49.8%	0.7% 0.2 – 1.2%
Staphylocoques à coagulase négative (n = 907)	30.2% 27.2 – 33.2%	43.8% 40.4 – 47.1%	99.3% 98.7 – 99.9%	23.4% 20.6 – 26.1%	6.6% 5 – 8.2%	18.9% 16.3 – 21.4%	45.6% 42.4 – 48.9%	0.4% 0 – 0.9%

Tableau 14 – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux macrolides

Le pourcentage de souches sensibles et le pourcentage de souches exprimant chaque mécanisme de résistance sont rapportés, ainsi que les intervalles de confiance à 95%

La sensibilité à la gentamycine et à la tobramycine est conservée pour ~65% des souches de *S. aureus* et de staphylocoques à coagulase négative, alors que la sensibilité à la kanamycine est < 50% pour toutes les espèces (tableau 15). En moyenne 45.9% (CI_{95%} 43.7 – 48.1%) des souches du genre *Staphylococcus* présentent un phénotype sauvage, 16% (CI_{95%} 14.3 – 17.6%) un phénotype de résistance isolée à la kanamycine et 34.7% (CI_{95%} 32.6 – 36.8%) un phénotype KTG .

Espèce	gentamycine	tobramycine	kanamycine	sauvage	K	KT	KTG
Staphylocoques (total) (n = 2042)	66.6% 64.6 – 68.7%	67.1% 64.9 – 69.2%	48.2% 46 – 50.5%	45.9% 43.7 – 48.1%	16% 14.3 – 17.6%	3.5% 2.6 – 4.3%	34.7% 32.6 – 36.8%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 1135)	69.1% 66.4 – 71.8%	68.9% 66.1 – 71.7%	51% 48 – 54%	49.4% 46.5 – 52.4%	16.6% 14.4 – 18.8%	2% 1.2 – 2.9%	31.9% 29.2 – 34.7%
Staphylocoques à coagulase négative (n = 907)	63.5% 60.4 – 66.7%	64.8% 61.6 – 68%	44.8% 41.5 – 48.2%	41.4% 38.1 – 44.7%	15.2% 12.8 – 17.6%	5.2% 3.7 – 6.7%	38.2% 34.9 – 41.4%

Tableau 15 – Sensibilité et mécanismes de résistance supposés des staphylocoques aux aminosides

Le pourcentage de souches sensibles et le pourcentage de souches exprimant chaque mécanisme de résistance sont rapportés, ainsi que les intervalles de confiance à 95%.

Le tableau 16 indique la sensibilité aux autres classes : il y a ~60% de souches sensibles aux quinolones et aux cyclines, ~70% de souches sensibles au triméthoprimé – sulfaméthoxazole, ~85% à l'acide fucidique et > 90% de souches sensibles à la fosfomycine, à la rifampicine, à la vancomycine, à la colimycine et aux nitrofuranes. Par ailleurs, la sensibilité à la daptomycine est conservée pour 142 des 143 staphylocoques testés, et la sensibilité au linézolide et à la tygécycline est conservée pour 100% des 107 et 104 échantillons testés respectivement avec ces 2 molécules.

Espèce	pefloxacine	tétracycline	fosfomycine	rifampicine	vancomycine	co-trimoxazole	acide fucidique	nitrofurantoïne
Staphylocoques (total) (n = 2042)	59.2% 57 – 61.4%	65.3% 63.3 – 67.4%	91.3% 90 – 92.5%	96.4% 95.6 – 97.2%	98.6% 98.1 – 99.1%	71% 68.9 – 73.1%	85.3% 83.1 – 87.4%	93% 91.3 – 94.6%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 1135)	67.9% 65.1 – 70.7%	66.9% 64.1 – 69.7%	97.8% 96.9 – 98.7%	98.5% 97.7 – 99.2%	98.5% 97.8 – 99.2%	76.3% 73.6 – 79%	95.9% 94.3 – 97.6%	92.7% 90.4 – 94.9%
Staphylocoques à coagulase négative (n = 907)	48.3% 44.9 – 51.7%	63.4% 60.3 – 66.6%	83% 80.4 – 85.5%	93.9% 92.3 – 95.4%	98.7% 97.9 – 99.4%	64.6% 61.2 – 67.9%	73.6% 69.8 – 77.4%	93.4% 90.8 – 95.9%

Tableau 16 – Sensibilité des staphylocoques aux autres antibiotiques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

Staphylocoques dorés résistants à la méticilline et multi-résistants

Sur 1135 *S. aureus* dans la base de données réduite « patient », il y a 487 souches résistantes à la méticilline (SARM), soit 42.9% (et 580 sur 1295 dans la base de données réduite « épisode », soit 44.8%). La figure 18 indique une répartition légèrement différente pour les SARM et les staphylocoques dorés sensibles à la méticilline (SAMS) entre les différents services de l'hôpital, avec notamment plus de SARM dans les départements de réanimation et de chirurgie, mais aussi de pédiatrie.

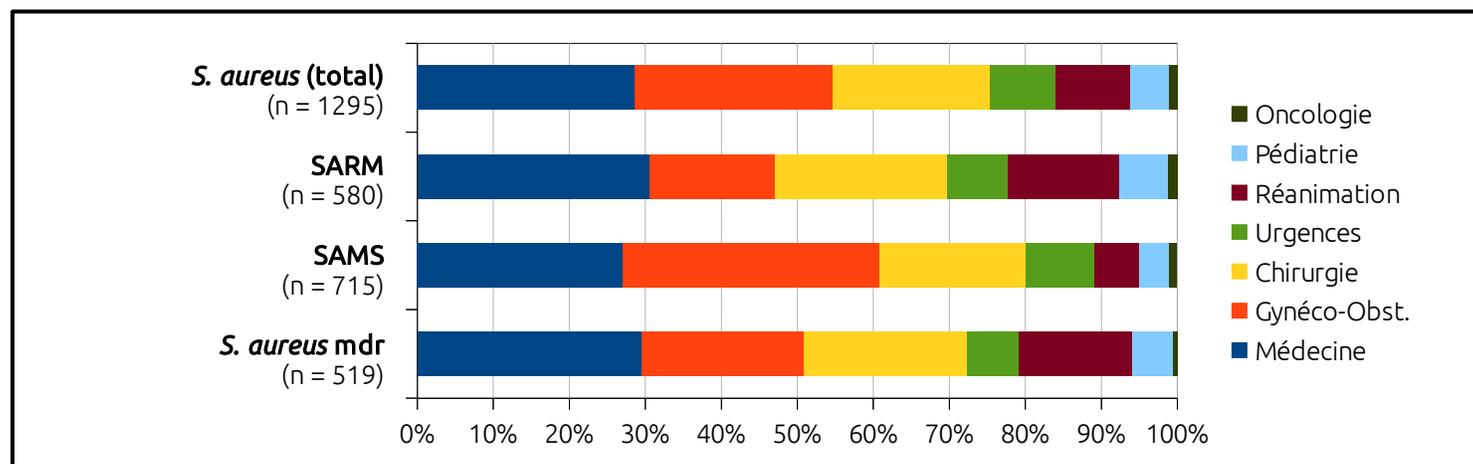


Figure 18 – Distribution des staphylocoques dorés résistants (SARM) et sensibles (SAMS) à la méticilline, et des staphylocoques dorés multi-résistants (mdr) entre les différents services de l'hôpital

Le tableau 17 permet de comparer la sensibilité aux antibiotiques entre SARM et SAMS : par rapport aux SAMS, les SARM ont une sensibilité diminuée de manière statistiquement significative aux quinolones, aux aminosides, aux macrolides et aux cyclines. D'ailleurs pour l'ensemble des staphylocoques dorés, la résistance à l'oxacilline est associée de manière statistiquement significative à la résistance aux macrolides (érythromycine ou lincomycine, avec un odds-ratio = 7.7, CI_{95%} 6.3 – 9.4), aux aminosides (gentamycine ou tobramycine, avec un odds-ratio = 4.6, CI_{95%} 3.9 – 5.5) et aux quinolones (péfloxacin avec un odds-ratio = 3.47, CI_{95%} 2.94 – 4.1) ; et de même, les odds-ratio élevés présentés dans le tableau 18 témoignent de l'importance de la co-résistance à ces 4 classes. Par contre les taux de sensibilité aux autres antibiotiques (notamment la vancomycine, le linézolide, la daptomycine, l'acide fucidique, la fosfomycine, la rifampicine, la nitrofurantoïne et le triméthoprime – sulfaméthoxazole) sont sensiblement identiques entre SARM et SAMS, témoignant du fait que ces molécules ne semblent pas touchées par ce phénomène de co-résistance.

Sur 1135 échantillons de *S. aureus* dans la base de données réduite « patient », il y a 422 échantillons multi-résistants (dénotés mdr, soit 37.2%), présentant une résistance à au moins 3 classes sur 4 parmi les bêta-lactamines (résistance à l'oxacilline), aux macrolides (résistance à l'érythromycine ou à la

Espèce	pénicilline	oxacilline	céfoxitine	gentamycine	tobramycine	kanamycine	pefloxacin	ciprofloxacin
SARM (n = 487)	0% 0 – 0%	0.6% 0 – 1.3%	0% 0 – 0%	54.3% 49.8 – 58.7%	53.8% 49.2 – 58.5%	29.3% 25 – 33.5%	51.8% 47.2 – 56.4%	57.1% 40.7 – 73.5%
SAMS (n = 648)	18.9% 15.8 – 21.9%	82.5% 79.6 – 85.5%	100% 100 – 100%	80.3% 77.2 – 83.3%	79.7% 76.5 – 82.9%	66.6% 62.9 – 70.3%	79.4% 76.3 – 82.6%	73.9% 56 – 91.9%
<i>S. aureus</i> mdr (n = 422)	0.2% 0 – 0.7%	18.5% 14.8 – 22.2%	21.3% 17.3 – 25.2%	29.6% 25.3 – 34%	32.1% 27.6 – 36.6%	2.9% 1.3 – 4.6%	28.1% 23.8 – 32.5%	7.7% 0 – 22.2%
Espèce	lévofloxacin	moxifloxacin	érythromycine	clindamycine	lincomycine	pristinamycine	daptomycine	tétracycline
SARM (n = 487)	57.1% 40.7 – 73.5%	77.1% 63.2 – 91.1%	15.6% 12.4 – 18.9%	25.7% 11.2 – 40.2%	22.3% 18.4 – 26.2%	98.2% 97 – 99.4%	100% 100 – 100%	56.3% 51.8 – 60.7%
SAMS (n = 648)	73.9% 56 – 91.9%	91.3% 79.8 – 100%	62.1% 58.4 – 65.9%	56.5% 36.3 – 76.8%	59.7% 55.8 – 63.6%	99.8% 99.5 – 100%	100% 100 – 100%	74.9% 71.5 – 78.3%
<i>S. aureus</i> mdr (n = 422)	7.7% 0 – 22.2%	46.2% 19.1 – 73.3%	2.1% 0.8 – 3.5%	0% 0 – 0%	7.3% 4.8 – 9.9%	98.2% 97 – 99.5%	100% 100 – 100%	57.3% 52.5 – 62%
Espèce	tygécyline	fosfomycine	rifampicine	vancomycine	linézolide	acide fucidique	nitrofurantoïne	co-trimoxazole
SARM (n = 487)	100% 100 – 100%	97.3% 95.8 – 98.8%	97.7% 96.3 – 99%	99.4% 98.7 – 100%	100% 100 – 100%	95.7% 93.1 – 98.3%	91.1% 87.4 – 94.7%	75.1% 70.9 – 79.2%
SAMS (n = 648)	100% 100 – 100%	98.2% 97.2 – 99.3%	99% 98.3 – 99.8%	99.7% 99.3 – 100%	100% 100 – 100%	96.1% 94 – 98.2%	94% 91.3 – 96.8%	77.3% 73.8 – 80.8%
<i>S. aureus</i> mdr (n = 422)	100% 100 – 100%	96.8% 95.1 – 98.5%	97.6% 96.1 – 99.1%	99.8% 99.3 – 100%	100% 100 – 100%	96.2% 93.5 – 98.8%	91.9% 88.1 – 95.7%	69.9% 65.2 – 74.6%

Tableau 17 – Sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques dorés résistants (SARM) et sensibles (SAMS) à la méticilline, et des staphylocoques dorés multi-résistants

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

lincomycine), aux aminosides (résistance à la gentamycine ou à la kanamycine) ou aux quinolones (résistance à la péfloxacin). Nous trouvons des résultats similaires en étudiant la base de données réduite « épisode », avec 519 échantillons de phénotype multi-résistant sur 1295, soit 40.1%. ~80% des *S. aureus* mdr sont des SARM, et tous sauf 1 sont résistants à la pénicilline. La répartition des souches de *S. aureus* mdr entre les différents services est d'ailleurs très similaire à celle des SARM (figure 18). Le tableau 18 indique la sensibilité aux antibiotiques des souches mdr, et nous notons de manière logique des taux de sensibilité encore plus bas que les pour les SARM aux quinolones, aux aminosides, aux macrolides et aux cyclines, alors que la sensibilité semble préservée (> 90%) pour la pristinaamycine, la daptomycine, la vancomycine, la rifampicine, la fosfomycine, le linézolide, l'acide fucidique.

	Oxacilline	Macrolides	Aminosides	Quinolones
Oxacilline		7.7 6.3 – 9.4	4.6 3.9 – 5.5	3.5 2.9 – 4.1
Macrolides			9.6 7.8 – 11.7	7.17 5.9 – 8.7
Aminosides				11.9 10.1 – 14
Quinolones				

Tableau 18 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez *S. aureus*

Le tableau présente l'odds-ratio de résistance à une molécule (en colonne) lorsque la souche est déjà résistante à une autre (en ligne), ainsi que l'intervalle de confiance à 95% calculé selon la méthode de Wald.

Facteurs associés à la résistance à la méticilline de *S. aureus*

En comparant SARM et SAMS (figure 19), on constate que les patients chez qui sont isolés les SARM sont en médiane plus âgés que les porteurs de SAMS (44.4 ans vs. 34.5 ans, $p < 10^{-5}$), mais la proportion homme/femme est identique ($p = 0.07479$). Le portage de SARM semble associé aux soins hospitaliers car la proportion de patients hospitalisés est plus importante pour les porteurs de SARM que pour les porteurs de SAMS (54.9% vs. 38.2%, $p < 10^{-7}$), de même que le délai médian de prélèvement (2.31 vs. 1.29 heures, $p = 7.184 \cdot 10^{-8}$) et le pourcentage d'échantillons prélevés 48 heures ou plus après l'admission (22.6% vs. 8.1%, $p < 10^{-6}$). Des résultats tout à fait similaires sont obtenus en comparant les souches de *S. aureus* résistants et sensibles à la gentamycine, à la péfloxacin, à l'érythromycine, ainsi que les souches mdr aux souches non-mdr. Finalement le portage de cathéter et le district où a eu lieu le prélèvement ne sont pas significativement différents entre SARM et SAMS, mais il y a plus de prélèvements sur cathéter parmi les souches résistantes à la gentamycine, à la

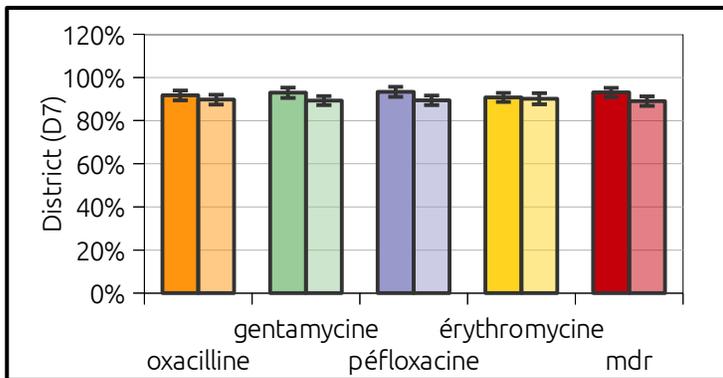
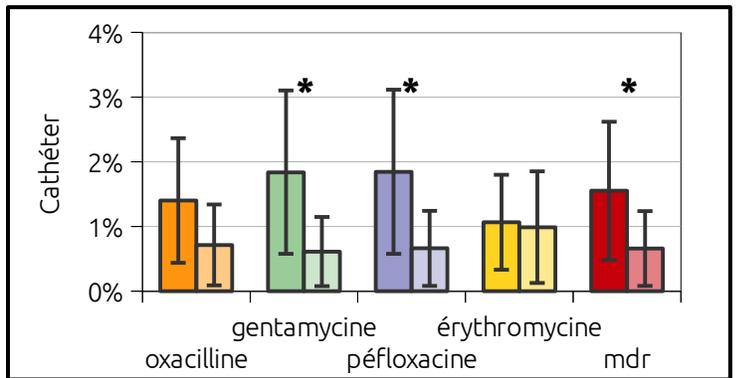
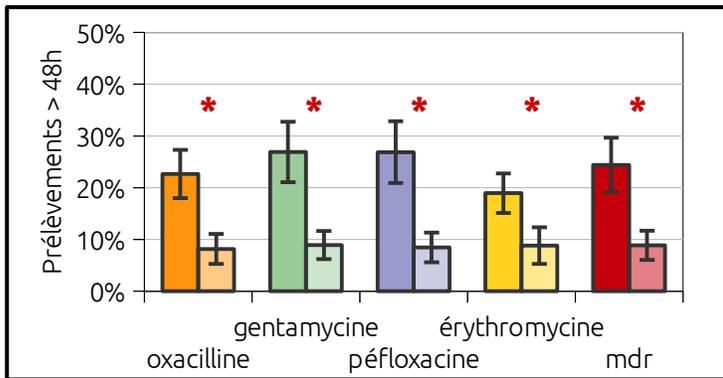
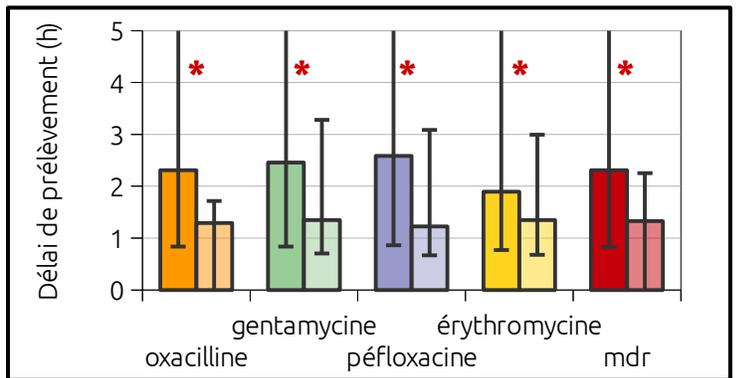
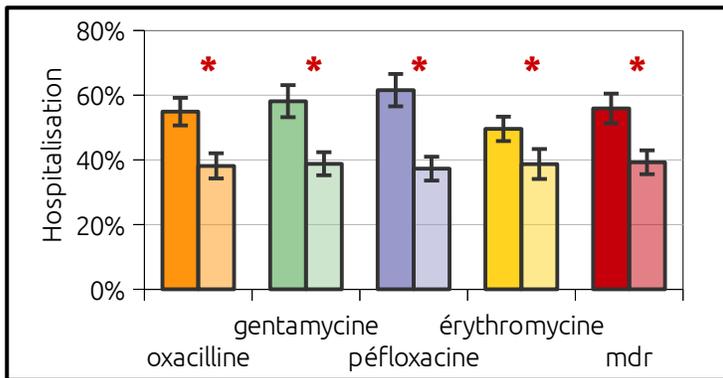
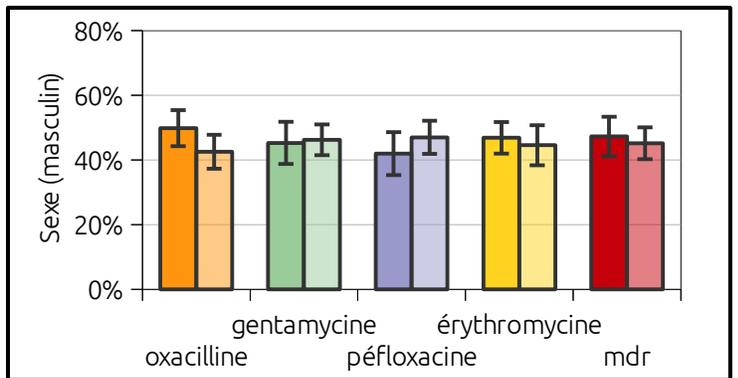
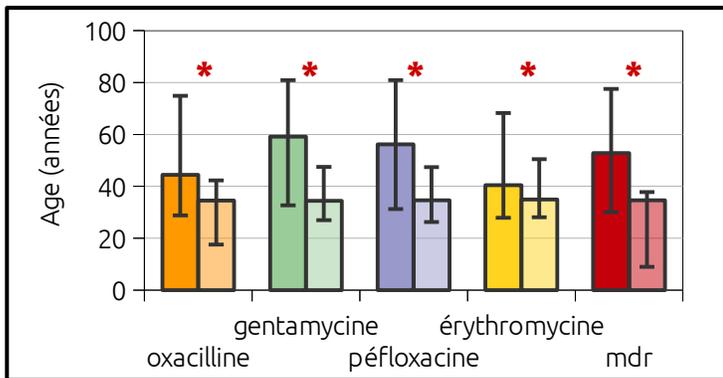


Figure 21 – Déterminants épidémiologiques de la résistance à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine, à l'érythromycine et au phénotype multi-résistant chez *Staphylococcus aureus*

Pour chaque marqueur, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associés à la résistance. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

péfloxacin, et parmi les souches mdr.

Dans un modèle de régression logistique à effets mixtes (tableau 19A), on retrouve comme variables permettant de prédire la résistance à la méticilline en analyse univariée l'âge ($\beta = 0.38645$, $p = 7.86 \cdot 10^{-16}$), le délai entre admission et prélèvement ($\beta = 0.00836$ par heure, $p = 0.000741$ et $\beta = 2.03755$ entre moins et plus de 48 heures, $p < 10^{-16}$, soit un odds-ratio pour la résistance à la méticilline de 7.7 pour si le prélèvement a lieu après 48 heures d'hospitalisation) et le type de visite ($\beta = 19.97$, $p < 2 \cdot 10^{-16}$). En analyse multivariée, ces 3 variables permettent toujours de prédire de manière positive la résistance à la méticilline, avec pour la variable « hospitalisation » un coefficient β particulièrement élevé ($\beta = 5.7$, $p < 2 \cdot 10^{-16}$, indiquant le poids de l'hospitalisation pour prédire le portage d'une souche de staphylocoque doré résistante à la méticilline).

En ce qui concerne les facteurs démographiques associés au caractère multi-résistant de *S. aureus*, nous retrouvons des résultats analogues à ceux observés pour les SARM, avec notamment un âge médian plus important, une proportion plus importante de patients hospitalisés, ~3 fois plus de prélèvements après 48 heures d'hospitalisation, et un délai médian entre admission et prélèvement environ 2 fois plus important pour les souches mdr par rapport aux souches non-mdr ; il y a aussi une légère prépondérance de souches prélevées dans l'hôpital du district 7, où se trouvent tous les services d'hospitalisation (93.1% vs. 89%, $p = 0.018$).

Enfin, dans un modèle de régression logistique à effets mixtes (tableau 19B), les variables associées significativement au caractère multi-résistant, en analyse univariée comme en analyse multivariée, sont l'âge, la présence d'un cathéter et l'hospitalisation.

Il est important de noter que même si ces résultats indiquent (de manière encore plus nette que pour les entérobactéries) l'importance de facteurs liés à l'hospitalisation dans l'acquisition de souches de *S. aureus* résistantes aux antibiotiques (notamment à la méticilline), les souches résistantes sont aussi

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.38610	<2e-16	0.3349	<2e-16
sexe (masculin)	1.15570	0.11900		
cathéter	28.92000	0.99998		
district (D7)	0.58840	0.26390		
délai de prélèvement	0.00836	0.00062	0.01281	<2e-16
hospitalisation	19.91950	<2e-16	5.702	<2e-16

Tableau 19A – Facteurs prédictifs de la résistance à la méticilline

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Beta	p	Beta	p
âge	0.36380	0.00000	0.02633	<2e-16
sexe (masculin)	0.12930	0.87600		
cathéter	19.98240	0.00010	18.14176	<2e-16
district (D7)	0.52030	0.65000		
délai de prélèvement	0.00276	0.50100		
hospitalisation	19.52562	<2e-16	0.53980	<2e-16

Tableau 19B – Facteurs prédictifs du phénotype multi-résistant

Tableau 19 – Analyse statistique des déterminants épidémiologiques de la résistance à l'oxacilline et du phénotype multi-résistant chez *Staphylococcus aureus*

Chaque tableau indique les résultats d'une analyse par régression logistique dans un modèle à effets mixtes utilisant comme variables indépendantes les déterminants épidémiologiques d'intérêt. Nous rapportons les coefficients beta en analyse univariée (associés à la statistique p). Les variables permettant de prédire la résistance en analyse univariée au seuil de $p < 0.05$ ont été incluses dans l'analyse multivariée. La couleur rouge dénote la significativité statistique au seuil de $p < 0.05$.

isolées de manière fréquente chez des patients non hospitalisés : par exemple 77.3% des souches oxacilline-résistantes, ~73% des souches résistantes à la gentamycine ou à la péfloxacine, 81% des souches résistantes à l'érythromycine et 75.6% des souches mdr sont isolées moins de 48 heures après l'admission du patient à l'hôpital, témoignant de l'importance de leur portage dans la communauté.

Staphylocoques résistants aux glycopeptides

Parmi les 2293 souches de *Staphylococcus* sp. présents dans la base de données réduite « épisode », il y a 12 échantillons résistants à la vancomycine, dont 5 *S. aureus*. Il y a 2 prélèvements génitaux, 6 prélèvements de pus et peau, 1 prélèvement respiratoire et 3 prélèvements urinaires, et les services de prélèvements sont le département de médecine (6), de gynécologie-obstétrique (1), de chirurgie (1), les urgences (2) et la réanimation (2).

En comparaison aux staphylocoques sensibles aux glycopeptides, les staphylocoques résistants à la vancomycine semblent être isolés chez des patients plus âgés (45.3 vs. 38.2 ans), avec un délai médian après l'admission légèrement plus long (1.7 vs. 1.4 heures), et ~2 fois plus souvent sur cathéter (8% vs. 4%), mais le faible effectif ne permet pas d'atteindre le seuil de significativité statistique. De manière intéressante, il ne semble pas y avoir de différence entre les deux groupes dans la proportion de patients hospitalisés (41% vs. 45%), le pourcentage de prélèvements réalisés plus de 48 heures après l'admission (13% vs. 15%), le district et le sexe des patients, mais là encore l'analyse statistique est limitée par le faible nombre d'échantillons.

Influence du service de prélèvement dans la résistance aux antibiotiques

La figure 20 montre clairement que la sensibilité de *S. aureus* aux antibiotiques n'est pas homogène entre les différents services de l'hôpital. Nous observons notamment qu'en ce qui concerne l'oxacilline et l'érythromycine, les services où sont isolées le plus fréquemment les souches résistantes sont la pédiatrie, l'oncologie et la réanimation. Les données sont différentes pour la gentamycine et la péfloxacine, même si la réanimation habrite clairement le plus grand nombre de souches résistantes. Comme l'indique la figure 21, pour les staphylocoques dorés de la base de données réduite « épisode », le délai médian entre l'admission du patient et le prélèvement n'est pas distribué de manière homogène entre les différents services de l'hôpital (noter l'échelle logarithmique). De manière intéressante, il semble que plus ce délai médian est long, plus le niveau global de résistance des staphylocoques dorés aux antibiotiques (notamment la méticilline et l'érythromycine) isolés dans un service y est élevé, ce qui explique certainement en partie pourquoi la réanimation et l'oncologie ont le plus de souches de staphylocoques dorés résistants aux antibiotiques.

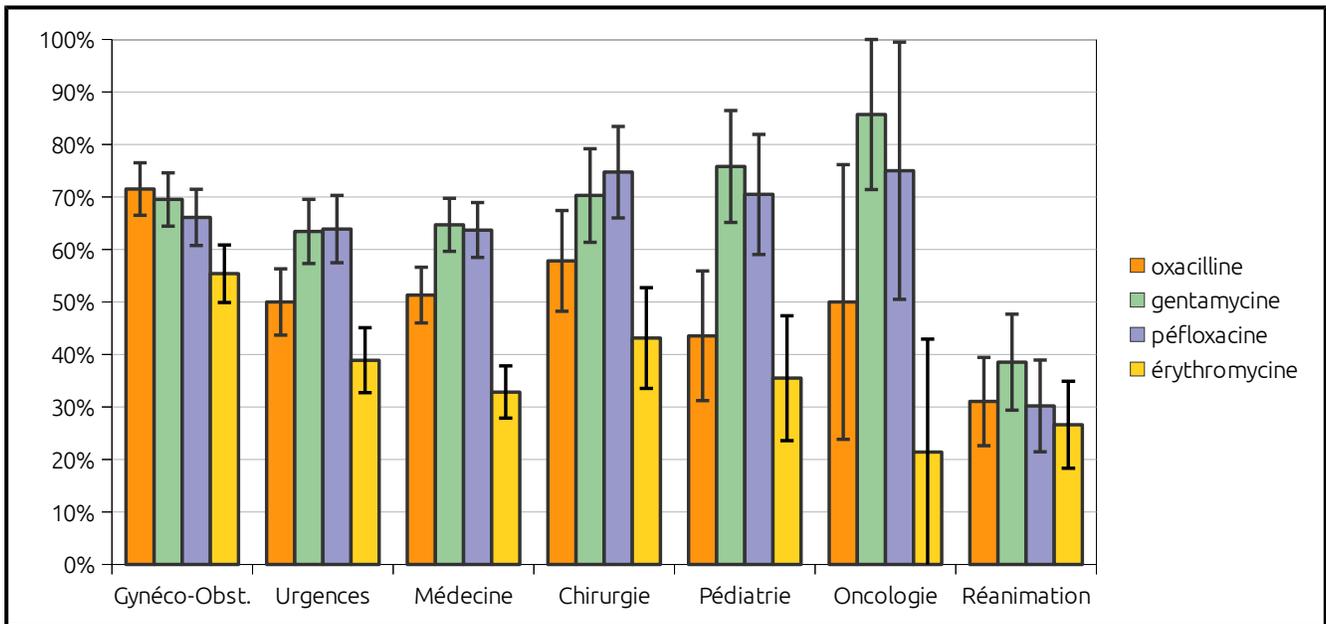


Figure 20 – Influence du service où a eu lieu le prélèvement dans le niveau de résistance de *Staphylococcus aureus* à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine et à l'érythromycine

Le pourcentage de souches sensibles à chaque antibiotique est rapportée, les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95% : les taux de résistance les plus élevés sont observés en réanimation.

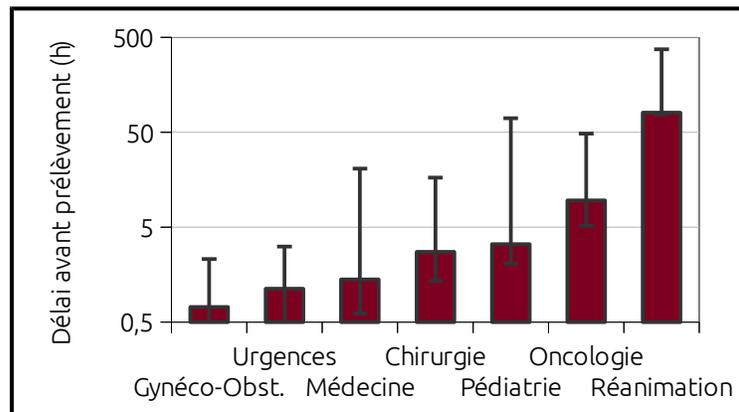


Figure 21 – Délai entre l'admission et le prélèvement microbiologique chez les patients porteurs de staphylocoques dorés (quelque soit leur sensibilité aux antibiotiques) dans les différents services de l'hôpital

Nous rapportons le délai médian en heures, les barres d'erreur correspondant aux écarts inter-quartiles. Noter l'échelle logarithmique.

Staphylocoques dorés communautaires et nosocomiaux

La figure 22 indique une sensibilité plus basse pour les *S. aureus* d'origine nosocomiale (délai entre admission et prélèvement > 48 heures) que pour les *S. aureus* communautaires à l'oxacilline (56.7% vs. 28.6%, $p = 4.124 \cdot 10^{-7}$), à la gentamycine (70.4% vs. 38.8%, $p = 2.492 \cdot 10^{-9}$), avec des résultats analogues

pour la tobramycine et la kanamycine), à la péfloxacine (68.4% vs. 35.2%, $p = 0.002999$) et à l'érythromycine (41.1% vs. 22.4%, $p = 0.00069$, avec des résultats analogues pour la lincomycine). Cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans la sensibilité à la pristinamycine (100%), à la tétracycline (63.3% vs. 58.3%, $p = 0.9$), à la fosfomycine (95.4 et 90.7% respectivement, $p = 0.08$), à la vancomycine, à la rifampicine, à l'acide fucidique (> 95% de sensibilité à ces molécules pour les 2 groupes).

De manière intéressante, les souches isolées après 7 jours d'hospitalisation présentent des degrés de sensibilité significativement plus bas que les souches isolées entre 2 et 7 jours à l'oxacilline (14.6%, $p = 0.005$), à la gentamycine (20.8%, $p = 0.0007$), à la péfloxacine (18.6%, $p = 0.002$), mais pas de manière significative à l'érythromycine (14.6%, $p = 0.11$) ni aux autres molécules testées.

Ceci indique que les facteurs de risque hospitaliers qui participent à l'acquisition de souches de *S. aureus* résistantes aux antibiotiques conservent leur impact tout au long de la durée d'hospitalisation (contrairement à ce qui est observé pour les entérobactéries).

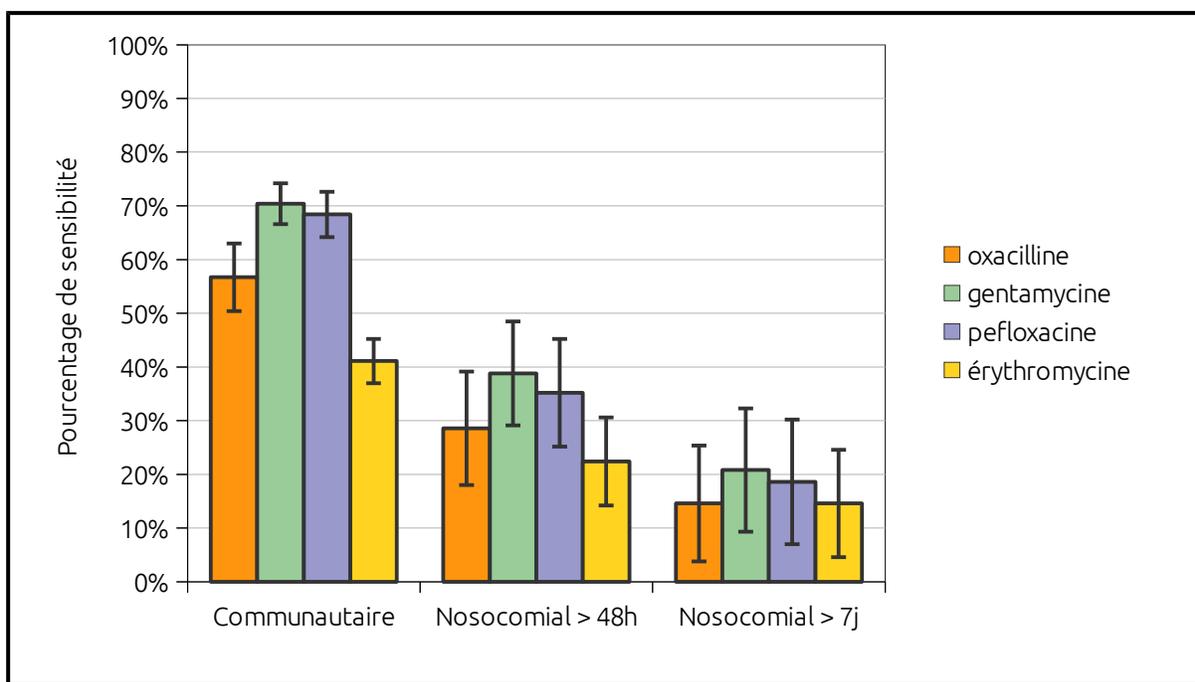


Figure 22 – Résistance à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacine et à l'érythromycine parmi les souches de staphylocoques dorés communautaires et nosocomiales

Nous avons séparé les souches de staphylocoques dorés d'origine communautaire (isolées moins de 48 heures après l'admission du patient) des souches nosocomiales (isolées plus de 48 heures après l'admission du patient), et parmi ces dernières celles isolées plus de 7 jours après l'admission du patient, et comparé leur sensibilité à certains antibiotiques clés. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

Staphylocoques dorés virulents

En comparant la sensibilité aux antibiotiques des *S. aureus* isolés dans les hémocultures à ceux issus

d'autres prélèvements, seul la sensibilité à la gentamycine (50.0% dans les hémocultures vs. 66% dans les autres prélèvements, $p = 0.04194$) et à la péfloxacin (44.2% vs. 64.5%, $p = 0.01024$) sont plus basses dans les hémocultures, indiquant une association entre virulence et résistance aux antibiotiques. Cependant cela n'est retrouvé pour aucune autre molécule testée, notamment pas pour les bêta-lactamines et les macrolides.

Evolution temporelle de la résistance des Staphylocoques dorés

La figure 23 donne une impression de stabilité de la sensibilité des *S. aureus* aux antibiotiques, et les intervalles de confiance relativement larges ne permettent pas d'atteindre la significativité statistique, mais pour les 4 molécules étudiées, la sensibilité a baissé entre 2011 et 2016 : de 57.6% (CI_{95%} 46.8 – 68.4%) à 46.2% (CI_{95%} 33.8 – 58.5%) pour l'oxacilline, de 68.1% (CI_{95%} 61.4 – 74.8%) à 60.7% (CI_{95%} 51.8 – 69.6%) pour la gentamycine, de 66.7% (CI_{95%} 59.9 – 73.5%) à 50% (CI_{95%} 35.6 – 64.4%) pour la péfloxacin, et de 39.4% (CI_{95%} 32.4 – 46.4%) à 35% (CI_{95%} 26.4 – 43.6%) pour l'érythromycine.

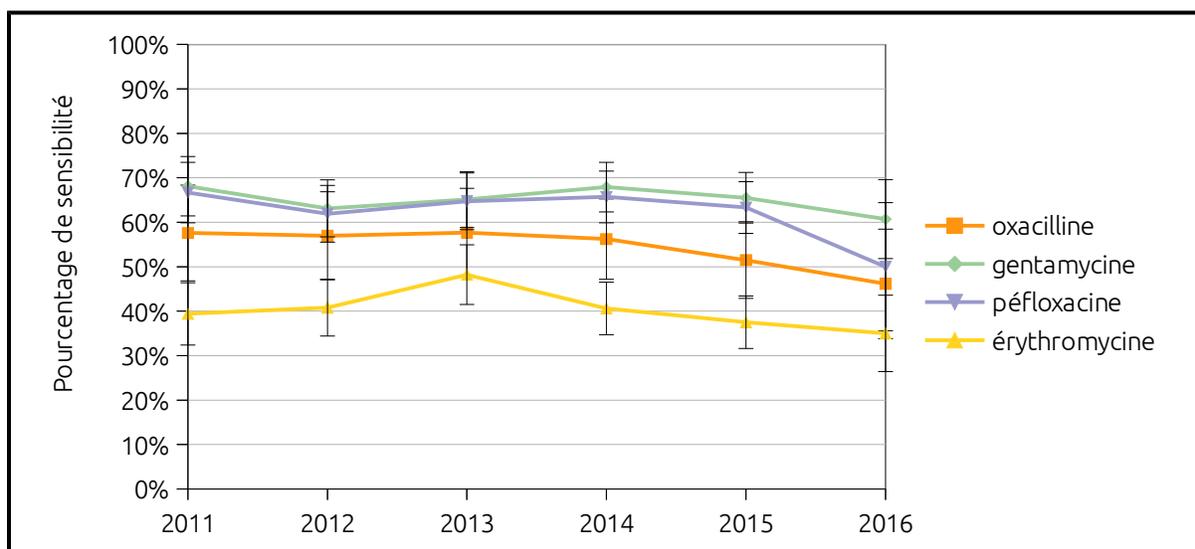


Figure 23 – Evolution de la sensibilité à l'oxacilline, à la gentamycine, à la péfloxacin et à l'érythromycine des staphylocoques dorés entre 2011 et 2016

Le pourcentage de souches sensibles à chaque antibiotique est rapportée, les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%/

3.2. Streptocoques (hors pneumocoque)

Il y a 2608 isolats uniques dans la base de données réduite « patient » correspondant au genre *Streptococcus*, dont la répartition selon les groupes de Lancefield est la suivante : 102 streptocoques du groupe A (correspondant à l'espèce *S. pyogenes*), 1824 streptocoques du groupe B (correspondant à l'espèce *S. agalactiae*), 25 streptocoques du groupe C, 120 streptocoques du groupe D (dont 57 *S.*

bovis, 13 *Streptococcus gallolyticus* ssp. *pasteurianus* et 1 *Streptococcus infantarius* ssp. *coli*), 36 streptocoques du groupe F, 38 streptocoques du groupe G (dont 4 *S. dysgalactiae* et 1 *S. canis*), 52 streptocoques du groupe *milleri* (dont 40 *Streptococcus anginosus*, 9 *Streptococcus constellatus*, 3 *Streptococcus intermedius*), et 8 *S. gordonii*, 18 *S. mitis*, 1 *S. mutans*, 1. *S. oralis*, 42 *S. sanguinis*, 1 *S. parasanguinis*, 2 *S. uberis* et 1. *S. suis*.

La figure 24A présente la répartition de ces échantillons entre les différents services, avec pour *S. agalactiae* une part très importante de prélèvements issus du département de gynécologie-obstétrique, mais pour *S. pyogenes* et les autres streptocoques une répartition plus équilibrée, notamment entre les services d'urgences, de médecine, de chirurgie et de gynécologie-obstétrique.

La figure 24B présente la répartition entre les différentes sources de prélèvement, avec une prépondérance de prélèvements génitaux pour *S. agalactiae* (ce qui est attendu), pour *S. pyogenes* plus de prélèvements cutanés et de pus, et pour les autres streptocoques une répartition plus homogène entre prélèvements cutanés, génitaux et urinaires. Il y a en tout 47 hémocultures positives, dont 4 à *S. pyogenes*, 9 à *S. agalactiae* et 34 à d'autres espèces de streptocoques.

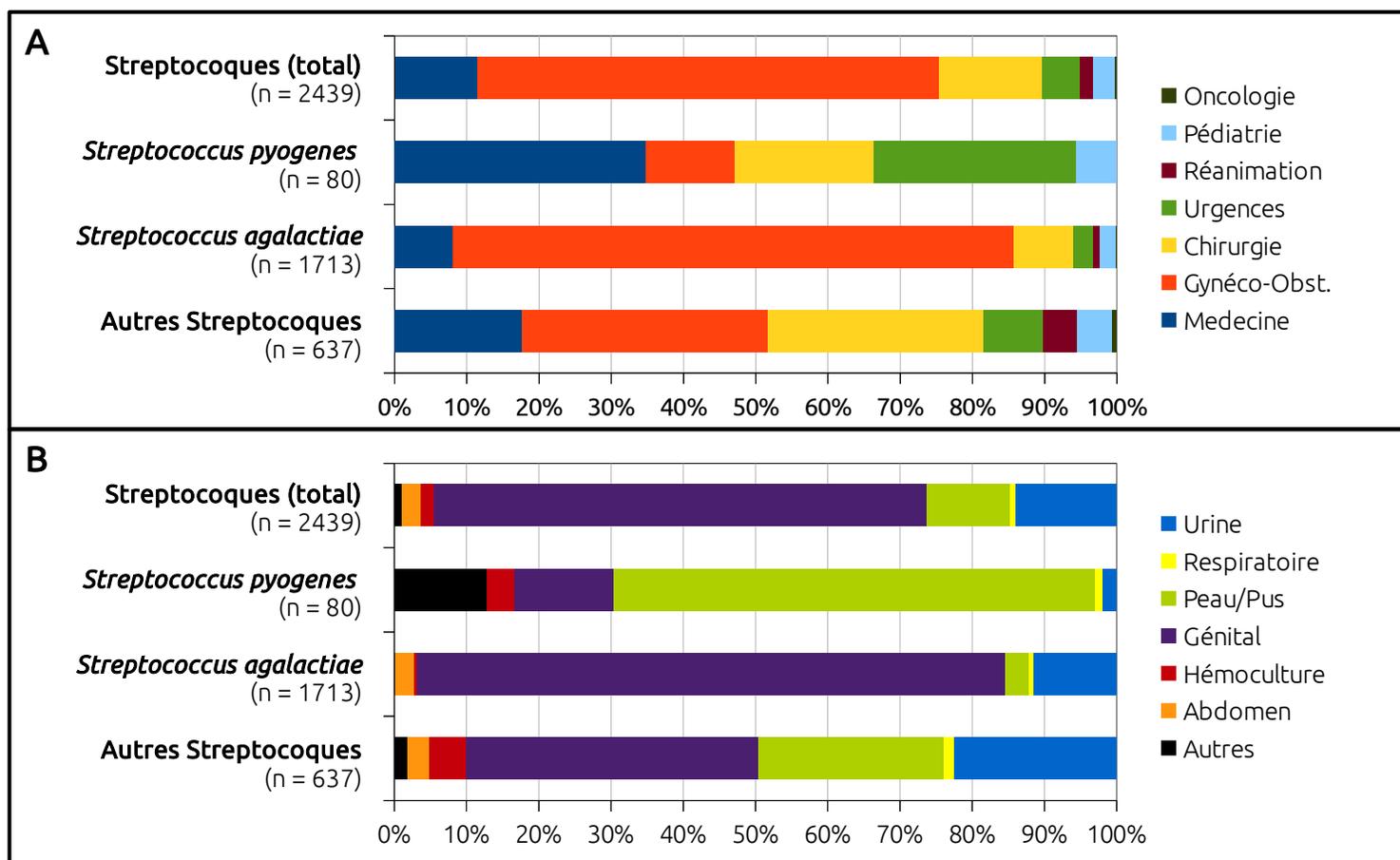


Figure 24 – Répartition des streptocoques entre les différents services de l'hôpital (24A) et les différentes sources de prélèvement (24B)

Sensibilité aux antibiotiques

Comme le montre le tableau 20, la sensibilité aux pénicillines G/V et A est > 98% pour *S. pyogenes* et *S. agalactiae*, mais respectivement de 83% (CI_{95%} 80.1 – 85.9%) et 90.5% (CI_{95%} 88.2 – 92.7%) pour les autres espèces de streptocoques. Des taux similaires sont observés pour les céphalosporines de troisième génération, avec au total > 85% de souches sensibles.

La sensibilité à la gentamycine est préservée pour 57% (CI_{95%} 55 – 58.9%) des streptocoques, avec des taux légèrement plus bas pour *S. agalactiae*.

La sensibilité à la ciprofloxacine est préservée pour 70.3% (CI_{95%} 68.5 – 72.1%) des souches.

La sensibilité à l'érythromycine est nettement plus basse (35.6%, CI_{95%} 33.7 – 37.4%) pour l'ensemble des streptocoques, de même que la sensibilité à la clindamycine (39.6%, CI_{95%} 37.7 – 41.5%); en ce qui concerne ces deux molécules, l'espèce *S. pyogenes* conserve une sensibilité dans ~70% des cas. La sensibilité à la pristnamycine semble plus élevée, et ceci de manière homogène pour l'ensemble des espèces.

La sensibilité aux cyclines est particulièrement faible (< 30%) pour toutes les espèces.

La sensibilité au triméthoprim – sulfaméthoxazole est voisine de 50%.

Par contre la sensibilité à la rifampicine, à la vancomycine et à la colimycine semble conservée pour l'ensemble des souches.

Espèce	pénicilline	ampicilline	gentamycine	ciprofloxacine	érythromycine	clindamycine
Streptocoques (total) (n = 2608)	94.6% 93.7 – 95.5%	96.7% 96.1 – 97.4%	57% 55 – 58.9%	70.3% 68.5 – 72.1%	35.6% 33.7 – 37.4%	39.6% 37.7 – 41.5%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (n = 102)	99% 97 – 100%	100% 100 – 100%	68% 58.8 – 77.3%	76% 67.5 – 84.6%	69.3% 60.3 – 78.3%	78.2% 70.2 – 86.3%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n = 1824)	98.5% 98 – 99.1%	98.8% 98.3 – 99.3%	54.6% 52.2 – 56.9%	75.7% 73.7 – 77.7%	32.8% 30.6 – 35%	37.4% 35.1 – 39.6%
Autres Streptocoques (n = 682)	83% 80.1 – 85.9%	90.5% 88.2 – 92.7%	61.6% 57.9 – 65.3%	54.6% 50.8 – 58.4%	37.8% 34.1 – 41.5%	39.9% 36.2 – 43.6%
Espèce	pristinamycine	tétracycline	rifampicine	vancomycine	nitro-furantoine	co-trimoxazole
Streptocoques (total) (n = 2608)	95.8% 95 – 96.6%	17.4% 15.9 – 18.8%	98.4% 97.9 – 98.9%	99.5% 99.2 – 99.8%	91.1% 89.9 – 92.3%	54.1% 50.9 – 57.3%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (n = 102)	96.8% 93.3 – 100%	20.6% 12.7 – 28.4%	96.9% 93.4 – 100%	100% 100 – 100%	98.8% 96.4 – 100%	68.4% 53.6 – 83.2%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n = 1824)	98.2% 97.6 – 98.8%	13.7% 12.1 – 15.3%	99.6% 99.3 – 99.9%	99.6% 99.3 – 99.9%	90.7% 89.2 – 92.1%	54.9% 51.1 – 58.7%
Autres Streptocoques (n = 682)	89.4% 87 – 91.8%	26.7% 23.4 – 30.1%	95.4% 93.7 – 97%	99.1% 98.4 – 99.8%	91.2% 88.9 – 93.5%	49.3% 42.7 – 55.9%

Tableau 20 – Sensibilité aux antibiotiques des streptocoques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

3.3. Entérocoques

Il y a 1263 échantillons d'entérocoques dans la base de données réduite « patient », dont 604 *E. faecalis*, 51 *E. faecium* et 608 autres espèces d'entérocoques.

Les figures 25A et 25B indiquent leur répartition entre les différents organes de prélèvement et les différents services où étaient admis les patients porteurs de ces souches. Au total, la répartition semble assez homogène, on constate une prépondérance de prélèvements génitaux et urinaires, et pour *E. faecium* il y a plus de souches isolées en réanimation et dans des hémocultures, ce qui témoigne vraisemblablement de la virulence particulière de cette espèce.

Sensibilité aux antibiotiques

En ce qui concerne la sensibilité aux antibiotiques, *E. faecium* présente des taux élevés de résistance à l'ampicilline (~ 70% de souches résistantes), et ~ 50% de souches résistantes aux aminosides, ~ 65% de souches résistantes aux quinolones et aux cyclines, > 90% de souches résistantes à l'érythromycine, et

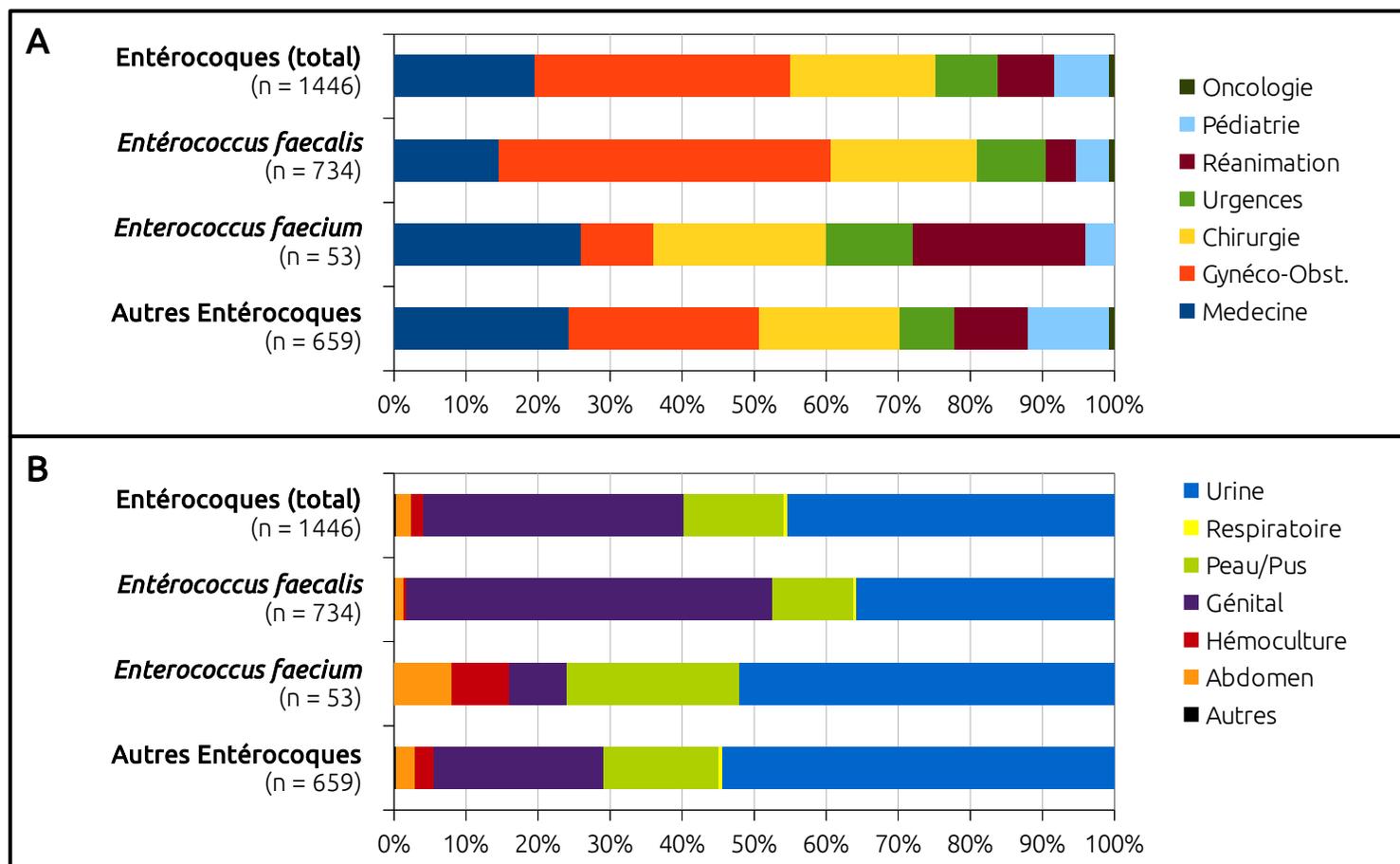


Figure 25 – Répartition des entérocoques entre les différents services de l'hôpital (25A) et les différentes sources de prélèvement (25B)

12% (CI_{95%} 3 – 21%) de souches résistantes à la vancomycine (voir tableau 21).

Pour les autres espèces d'entérocoques, notamment *E. faecalis*, la sensibilité à l'ampicilline est préservée pour > 80% des souches, on retrouve une sensibilité intermédiaire aux aminosides et aux quinolones, très faible (< 10%) pour l'érythromycine et la tétracycline.

Nous avons observé 25 souches d'entérocoques résistants à la vancomycine, dont 7 *E. faecium* et 2 *E. faecalis*, isolés sur 21 patients. Le délai médian entre l'admission du patient et le prélèvement pour ces souches est 9.2 heures (intervalle inter-quartile 0.96 – 23.4), et 83% d'entre elles ont été prélevés moins de 48 heures après l'admission du patient, signant vraisemblablement leur origine communautaire.

Sur 71 échantillons de la base de données réduite « patient » testés pour la sensibilité au linézolide, 62 y sont sensibles (87.3%, CI_{95%} 79.6 – 95.1%), sur 92 testés pour la sensibilité à la daptomycine, 9 y sont sensibles (9.8%, CI_{95%} 3.7 – 15.9%), et 100% des 68 échantillons testés pour la tygécycline y sont sensibles.

Espèce	ampicilline	gentamycine	ciprofloxacine	érythromycine	tétracycline	rifampicine	vancomycine	nitro-furantoïne
Entérocoques (total) (n = 1263)	91.9% 90.4 – 93.5%	48.2% 45.4 – 51%	61.3% 58.6 – 64%	8.9% 7.3 – 10.5%	14% 12.1 – 15.9%	87.8% 85.9 – 89.7%	98.3% 97.5 – 99%	94.6% 93.2 – 95.9%
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 604)	99.2% 98.4 – 99.9%	71% 67.4 – 74.7%	68.3% 64.6 – 72%	7% 4.9 – 9%	8.6% 6.4 – 10.9%	88.4% 85.7 – 91.1%	99.7% 99.2 – 100%	98.3% 97.3 – 99.4%
<i>Enterococcus faecium</i> (n = 51)	32.7% 19.5 – 45.8%	56% 42.2 – 69.8%	34% 20.9 – 47.1%	6% 0 – 12.6%	34% 20.9 – 47.1%	74.5% 62 – 86.9%	88% 79 – 97%	75.6% 63 – 88.1%
Autres Entérocoques (n = 608)	89.5% 87 – 92%	24.4% 20.9 – 27.8%	56.4% 52.4 – 60.4%	11.2% 8.6 – 13.7%	17.8% 14.7 – 20.8%	88.4% 85.8 – 91%	97.7% 96.5 – 98.9%	91.8% 89.3 – 94.2%

Tableau 21 – Sensibilité aux antibiotiques des entérocoques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%

4. Bacilles à gram négatifs non fermentants

La figure 26 indique la répartition des organes et tissus de prélèvement pour les 3 espèces de bacilles à gram négatif non fermentant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, et montre notamment la part plus importante représentée par les prélèvements respiratoires (et dans une moindre mesure par les hémocultures). De manière attendue, ces espèces sont isolées en majorité en réanimation, et à un moindre degré en médecine.

Pseudomonas aeruginosa

Comme le montre le tableau 22, la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques est conservée (> 80%) pour l'ensemble des molécules testées, sauf le triméthoprime – sulfaméthoxazole

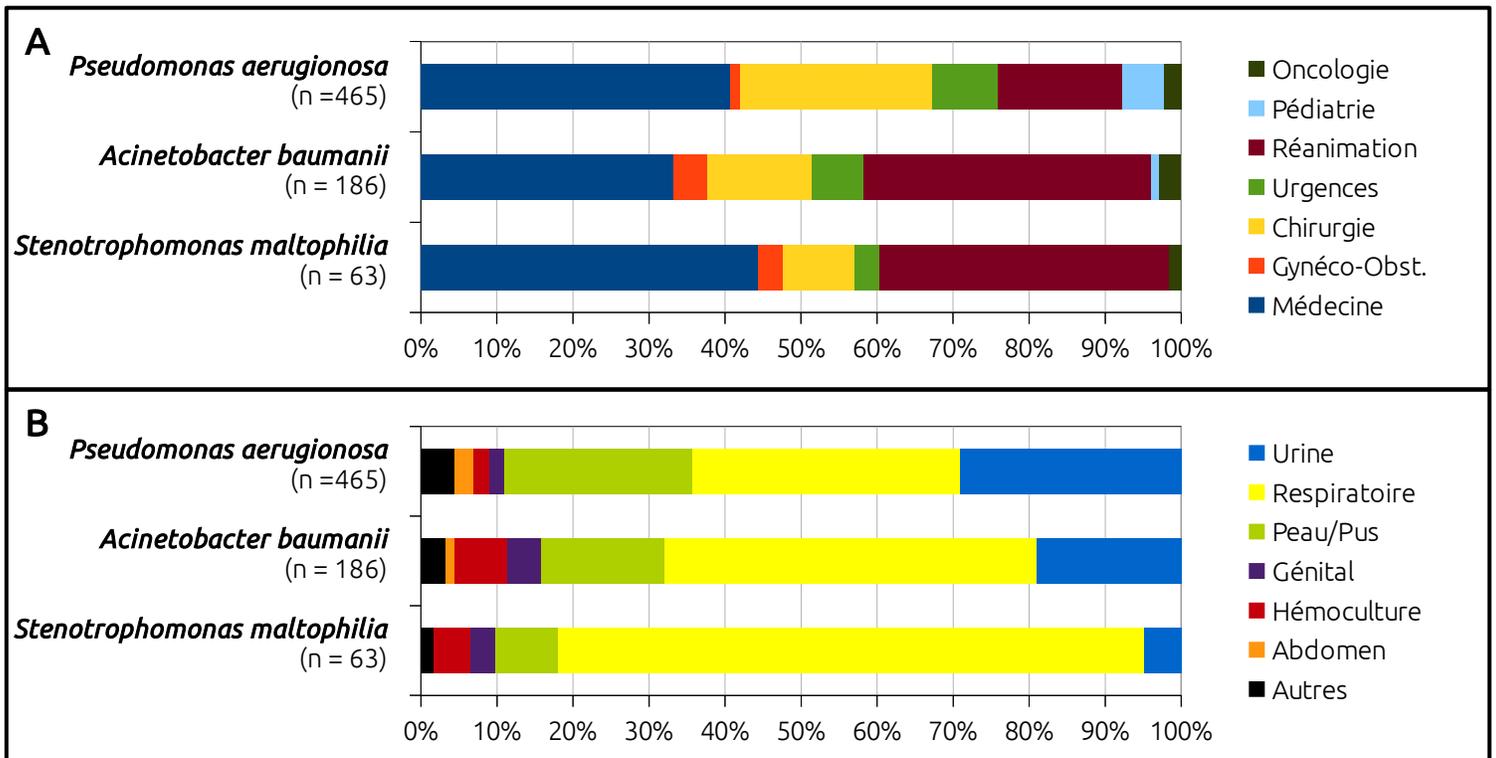


Figure 26 – Répartition des bacilles à gram négatif non fermentant entre les différents services de l'hôpital (26A) et les différentes sources de prélèvement (26B)

(~25%). Il existe d'ailleurs une forte association dans la résistance aux bêta-lactamines, aux quinolones et aux aminosides (voir les odds-ratio élevés du tableau 23).

En séparant les prélèvements de *P. aeruginosa* entre souches résistantes et souches sensibles à l'imipénème (figure 27), on observe que les souches résistantes sont isolées chez des patients plus âgés (83.1 vs. 65.5 ans, $p = 0.0041$), plus souvent hospitalisés (90.1% vs. 60.2%, $p = 1.154 \cdot 10^{-5}$), avec un délai médian entre admission et prélèvement nettement plus élevé (235 vs. 3.1 heures, $p = 3.04 \cdot 10^{-10}$), et plus souvent plus de 48 heures après l'admission du patient (69.7% vs. 17.1%, $p = 3.578 \cdot 10^{-12}$), alors que le sexe, la présence d'un cathéter et le district ne sont pas différents entre les deux groupes. Les souches résistantes à l'imipénème sont aussi plus fréquemment isolées en réanimation que les souches sensibles (28.1% vs. 15.5%).

Lorsque l'on s'intéresse à d'autres antibiotiques clés (ceftazidime, tazocilline, ciprofloxacine, gentamycine), les variables les plus discriminantes pour distinguer les souches résistantes des souches sensibles sont l'hospitalisation (avec > 80% de patients hospitalisés pour les souches résistantes) et la proportion de prélèvements obtenus au moins 48 heures après l'admission du patient.

Ces données indiquent assez clairement que la majorité des souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques se trouvent à l'hôpital, et une part non négligeable a une origine vraisemblablement

Espèce	ticarcilline	ticarcilline - clavulanate	pipéracilline	tazocilline	ceftazidime	aztréonam	méropénème	imipénème
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 315)	88.8% 85.3 – 92.3%	87.7% 84 – 91.4%	89.7% 86.4 – 93.1%	90.3% 87 – 93.6%	91.7% 88.6 – 94.7%	92.3% 89.4 – 95.3%	92.9% 90 – 95.8%	93.3% 90.5 – 96.1%
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 159)	56% 47.6 – 64.4%	47% 39 – 55%	40.3% 32.4 – 48.1%	52.3% 44.3 – 60.4%	47.4% 39.5 – 55.3%	8% 3.7 – 12.3%	60% 51.9 – 68.1%	61% 53.4 – 68.6%
<i>S. maltophilia</i> (n = 49)	NA	54.2% 40.1 – 68.3%	NA	NA	49% 35 – 63%	NA	NA	NA
Espèce	gentamycine	tobramycine	amikacine	ciprofloxacine	fosfomycine	colimycine	co-trimoxazole	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 315)	89.5% 86.1 – 92.9%	90.7% 87.5 – 93.9%	93% 90.1 – 95.8%	88.5% 85 – 92.1%	79.6% 75.1 – 84.1%	98.7% 97.2 – 100%	NA	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 159)	58.3% 50.6 – 66.1%	58% 50.1 – 65.9%	62.2% 54.6 – 69.8%	49.4% 41.5 – 57.2%	1.4% 0 – 3.2%	95.8% 92.2 – 99.4%	61.7% 49.4 – 74%	
<i>S. maltophilia</i> (n = 49)	NA	NA	NA	77.6% 65.9 – 89.2%	NA	92.3% 77.8 – 100%	76.2% 63.3 – 89.1%	

Tableau 22 – Sensibilité aux antibiotiques des bacilles à gram négatif non fermentant

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

communautaire, car par exemple 9.8% des souches résistantes à l'imipénème ont été prélevées chez des patients ambulatoires, et 30.2% l'ont été moins de 48 heures après l'admission du patient.

	ceftazidime	tazocilline	imipénème	amikacine	ciprofloxacine
ceftazidime		170.29 139.49 – 207.9	19.68 16.07 – 24.09	40.12 32.94 – 48.86	12.98 10.58 – 15.91
tazocilline			19.48 15.89 – 23.89	32.35 26.49 – 39.52	15.79 12.85 – 19.39
imipenem				19.79 16.22 – 24.14	8.66 7.05 – 10.63
amikacine					37.51 30.75 – 45.76
ciprofloxacine					

Tableau 23 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez *P. aeruginosa*

Le tableau présente l'odds-ratio de résistance à une molécule (en colonne) lorsque la souche est déjà résistante à une autre (en ligne), ainsi que l'intervalle de confiance à 95% calculé selon la méthode de Wald.

Acinetobacter baumannii

La sensibilité d'*A. baumannii* aux bêta-lactamines est nettement plus basse que chez *P. aeruginosa*, avec notamment 47% (CI_{95%} 39 – 55%) de souches sensibles à l'association ticarcilline – clavulanate, 52.3% (CI_{95%} 44.3 – 60.4%) à l'association pipéracilline – tazobactam, 47.4% (CI_{95%} 39.5 – 55.3%) au ceftazidime, 61% (CI_{95%} 53.4 – 68.6%) à l'imipénème. ~60% de souches sont sensibles aux aminosides

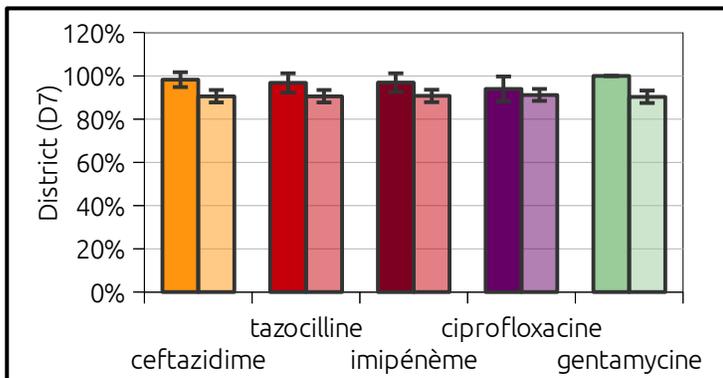
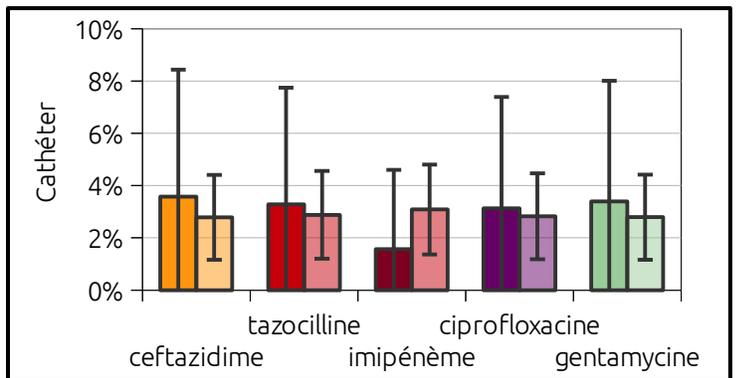
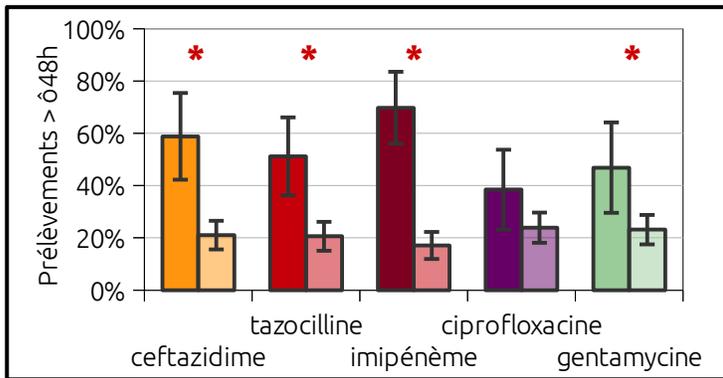
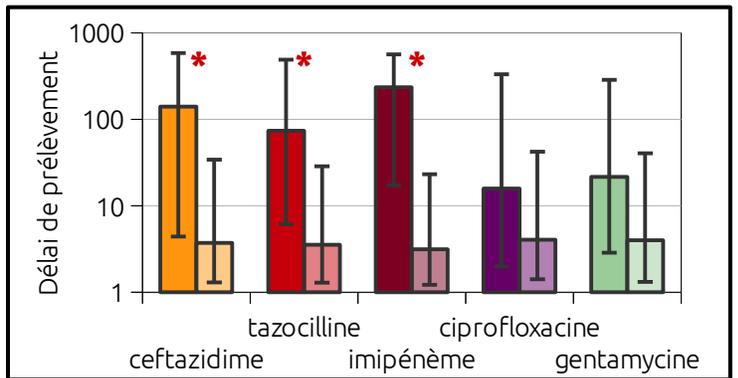
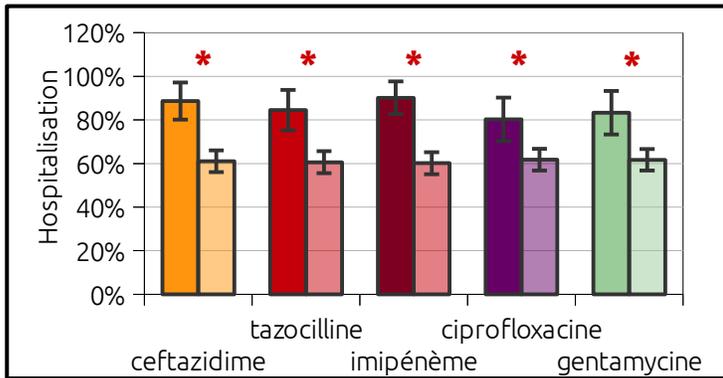
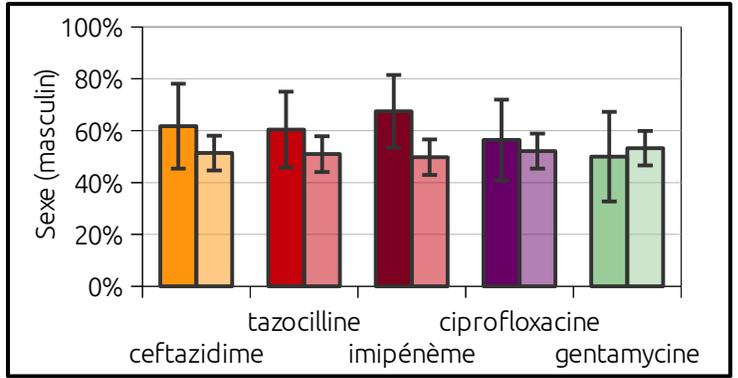
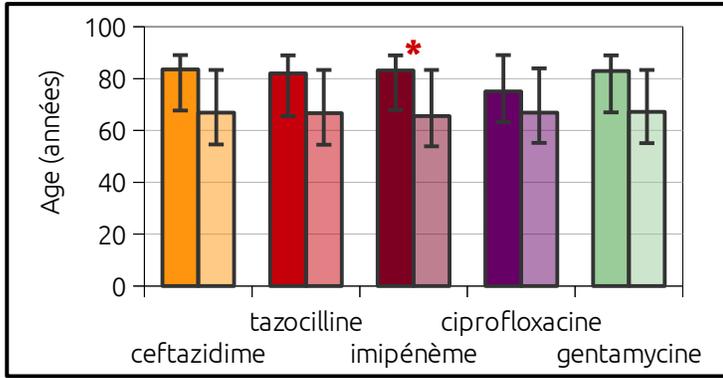


Figure 27 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au ceftazidime, à la tazocilline, à l'imipénème, à la ciprofloxacine et à la gentamycine chez *Pseudomonas aeruginosa*
 Pour chaque marqueur, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associés à la résistance. * : $p < 0.05$, * : $p < 0.01$.

et ~50% aux quinolones. La sensibilité à la colimycine est préservée à 95.8% (CI_{95%} 92.2 – 99.4%).

Le portage de souches imipénème-résistantes semble surtout lié à des facteurs hospitaliers (figure 28) car en comparaison aux souches sensibles, ces souches sont plus fréquemment isolées sur des patients hospitalisés (88.9% vs. 65.3%, p = 0.00079), plus souvent après 48 heures d'hospitalisation (60% vs. 32%, p = 0.02648), avec une médiane de délai admission à prélèvement beaucoup plus importante (83 vs. 2.3 heures, p = 0.007399), et nettement plus souvent en réanimation (63.9% vs. 19.4%). Des résultats similaires sont observés en comparant souches résistantes et sensibles à d'autres antibiotiques, mais l'effectif total étant plus faible, la significativité statistique n'est pas toujours atteinte. Le délai médian entre admission et prélèvement est notamment beaucoup plus important parmi les souches résistantes aux antibiotiques (noter l'échelle logarithmique de la figure 28D).

Comme l'indique le tableau 24, il y a une forte association entre la résistance aux bêta-lactamines, aux aminosides et aux quinolones. D'ailleurs, sur les 186 *A. baumannii* dans la base de données réduite « épisode », il y a 66 souches (soit 35.5%) multi-résistantes (résistantes à la fois à la tazocilline, au ceftazidime, à l'imipénème, à la ciprofloxacine et à l'amikacine). Parmi ces souches mdr, 43 (65.1%) sont isolées en réanimation et 10 (15.1%) dans le département de médecine, et il s'agit de 39 (59.1%)

	ceftazidime	tazocilline	imipénème	amikacine	ciprofloxacine
ceftazidime		69.52 43.94 – 110	46.67 30.11 – 72.33	∞	23.63 14.64 – 38.14
tazocilline			113.92 74.09 – 175.17	141.48 89.97 – 222.47	161 104.97 – 246.93
imipenem				141.62 96.25 – 208.39	39.92 25.83 – 61.71
amikacine					232.12 151.72 – 355.1
ciprofloxacine					

Tableau 24 – Association dans la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

Le tableau présente l'odds-ratio de résistance à une molécule (en colonne) lorsque la souche est déjà résistante à une autre (en ligne), ainsi que l'intervalle de confiance à 95% calculé selon la méthode de Wald.

prélèvements respiratoires, 15 (22.7%) prélèvements de pus ou tissus cutanés et 3 hémocultures. Les souches mdr présentent des taux de résistance > 90% à l'ensemble des antibiotiques testés, sauf la colimycine (97.8% de souches sensibles, CI_{95%} 93.6 – 100%), et de manière plus anecdotique à la nitrofurantoïne (87.9% de souches sensibles, CI_{95%} 76.7 – 99%) et au triméthoprim – sulfaméthoxazole (16% de souches sensibles, CI_{95%} 1.6 – 30.4%). 80% des souches mdr sont

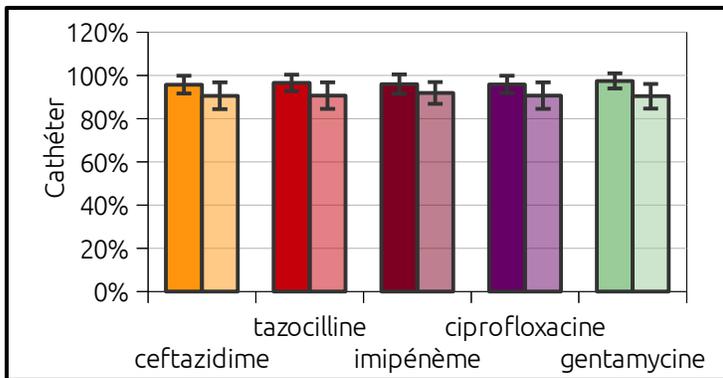
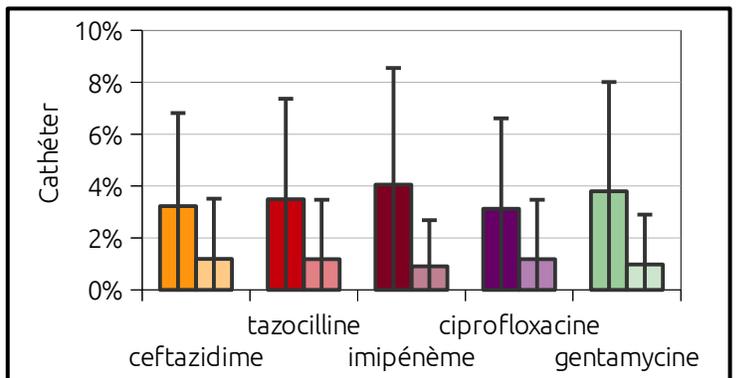
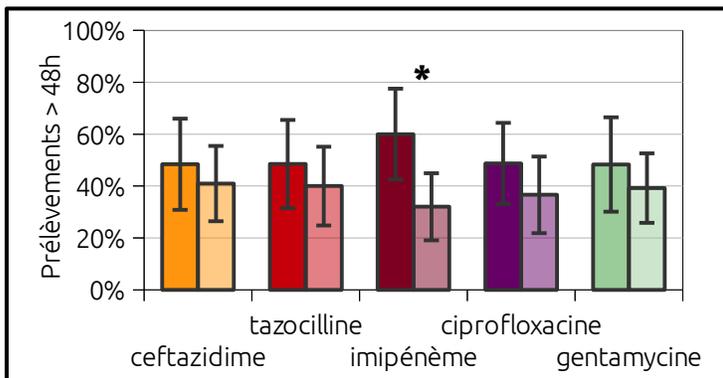
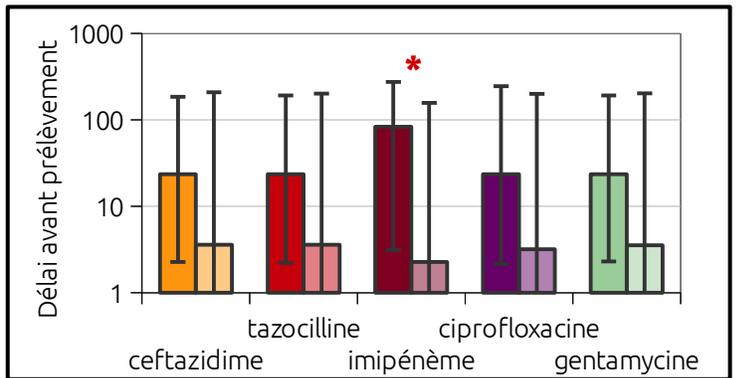
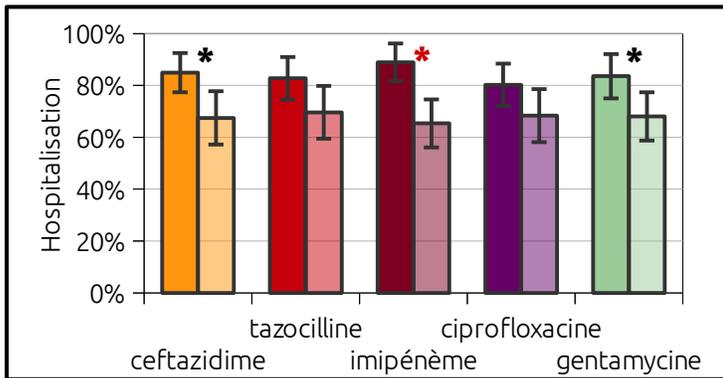
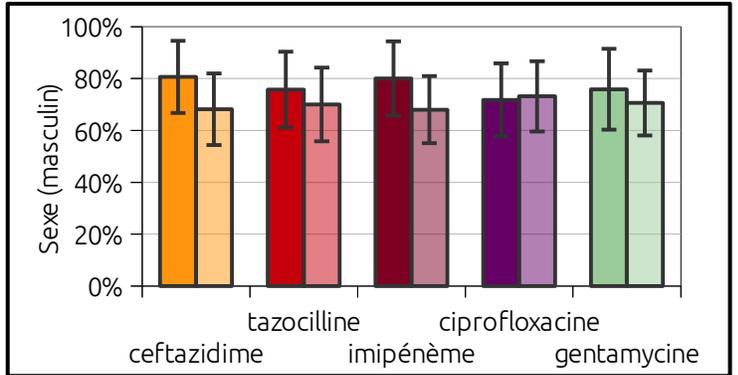
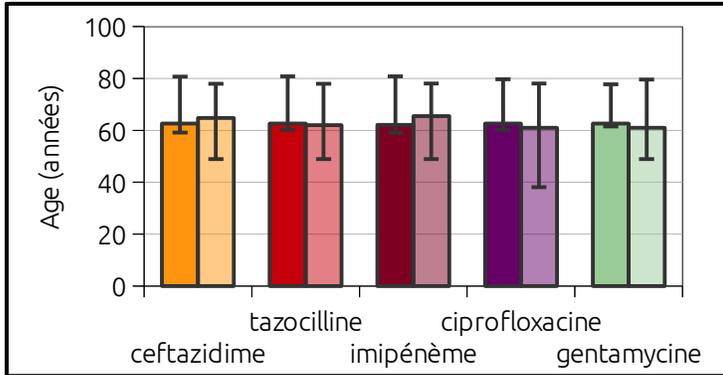


Figure 28 – Déterminants épidémiologiques de la résistance au ceftazidime, à la tazocilline, à l'imipénème, à la ciprofloxacine et à la gentamycine chez *Acinetobacter baumannii*
 Pour chaque marqueur, les variables démographiques suivantes sont comparées entre les souches résistantes (couleur pleine) et les souches sensibles (couleur claire) : âge, sexe, type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée vs. ambulatoire), délai entre admission et prélèvement, présence d'un cathéter et district. Pour les variables quantitatives nous rapportons la médiane et l'écart inter-quartile, pour les variables qualitatives le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95%. La comparaison à l'aide d'un test statistique permet de caractériser les déterminants épidémiologiques associés à la résistance. * : $p < 0.05$, * : $p < 0.01$.

hospitalières, mais cela indique que 20% ont été prélevées sur des patients venant au FVH en consultation ou soins externes, et parmi celles prélevées chez des patients hospitalisés, 40.9% ont été prélevées moins de 48 heures après l'admission du patient, indiquant l'importance du réservoir communautaire pour ces souches résistantes à quasiment tous les antibiotiques testés.

Stenotrophomonas maltophilia

Cette espèce essentiellement impliquée dans des infections opportunistes présente une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques, mais dans notre recueil, les taux d'acquisition de résistance sont assez importants, avec notamment 54.2% (CI_{95%} 40.1 – 68.3%) de souches sensibles à la ticarcilline – clavulanate, 49% (CI_{95%} 35 – 63%) au ceftazidime, ~80% aux quinolones (ofloxacin et ciprofloxacine), 76.2% (CI_{95%} 63.3 – 89.1%) au triméthoprim – sulfaméthoxazole et 92.3% (CI_{95%} 77.8 – 100%) de souches sensibles à la colimycine.

Sur les 63 souches de la base de données réduite « épisode », 38.1% sont prélevées en réanimation et 44.4% dans le service de médecine, et il s'agit en majorité (74.6%) de prélèvements respiratoires. De manière attendue, les patients porteurs de cette espèce bactérienne sont âgés (74.3 ans), et 90.3% des prélèvements ont eu lieu sur des patients hospitalisés, avec un long délai médian entre admission et prélèvement (207.7 heures).

5. Bactéries impliquées dans les infections respiratoires

Streptococcus pneumoniae

Sur les 77 échantillons de pneumocoque retenus pour l'analyse, 60 correspondent à des prélèvements respiratoires, 9 à des hémocultures, 5 à des prélèvements ORL (mais aucun prélèvement de liquide cébro-spinal). De manière attendue, ces souches ont été prélevées en médecine (~40%), aux urgences, en réanimation (21%) et en pédiatrie (figure 29). La majorité d'entre elles (> 90%) est d'origine communautaire.

~60% (CI_{95%} 38.8 – 86.2%) des souches sont rendues sensibles à la pénicilline mais la faible sensibilité (~25%) à l'oxacilline indique que la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines est vraisemblablement nettement supérieure à 40% ; ~80% sont sensibles aux céphalosporines de troisième génération, ~60% à la gentamycine, < 20% des souches sont sensibles à l'érythromycine, ~50% aux cyclines ; enfin, 100% des souches sont sensibles à la lévofloxacine et à la vancomycine, et la sensibilité semble aussi conservée (> 90%) pour la pristinamycine et la rifampicine.

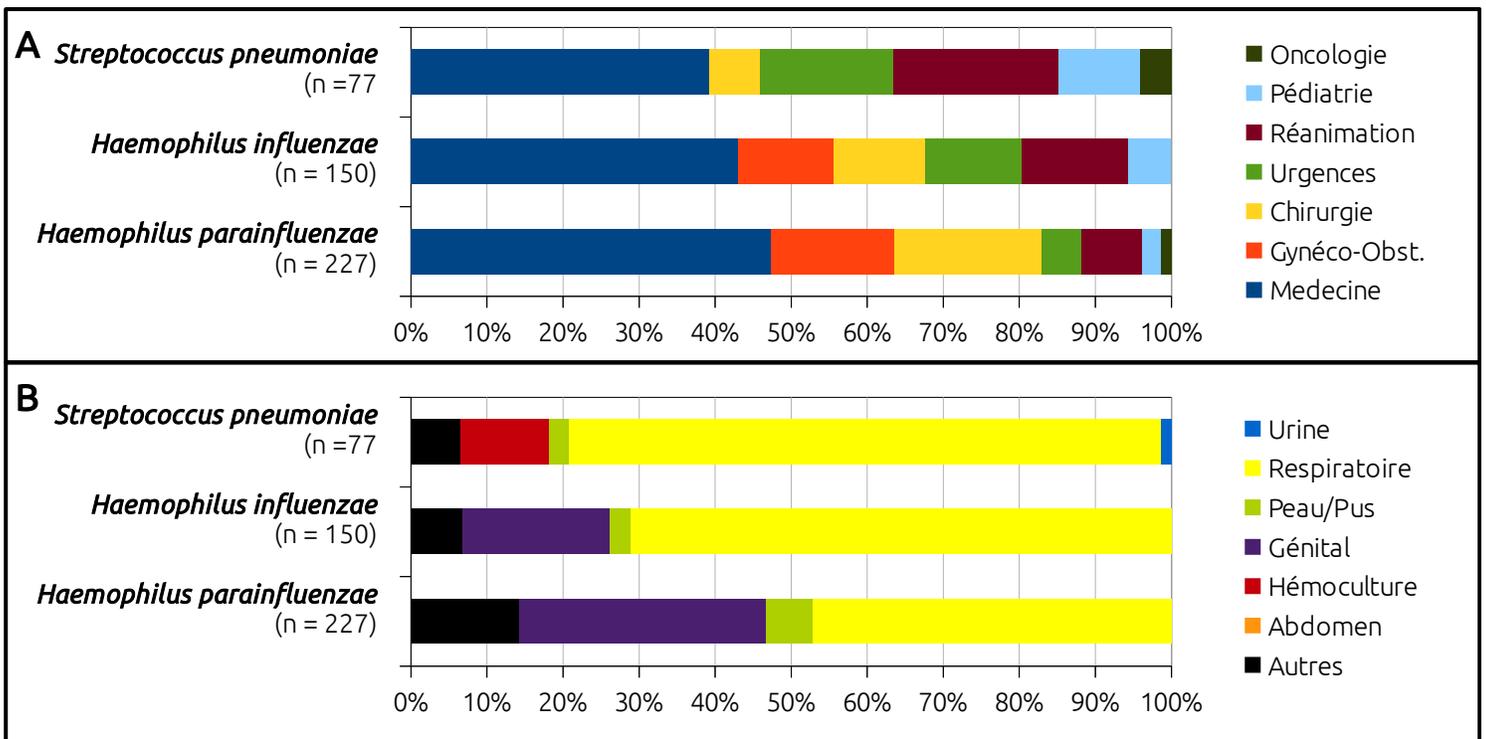


Figure 29: – Distribution des bactéries impliquées dans les infections respiratoires entre les différents services de l'hôpital (29A) et les différentes sources de prélèvement (29B)

Espèce	pénicilline	oxacilline	céfotaxime	ceftriaxone	streptomycine	gentamycine	ofloxacine	ciprofloxacine
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 71)	62.5% 38.8 – 86.2%	25.9% 14.2 – 37.6%	84% 69.6 – 98.4%	80% 64.3 – 95.7%	50.8% 38.6 – 62.9%	61.8% 50.2 – 73.3%	90.5% 83.2 – 97.7%	88.1% 80.3 – 95.8%
Espèce	lévofloxacine	érythromycine	clindamycine	pristinamycine	tétracycline	rifampicine	vancomycine	co-trimoxazole
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 71)	100% 100 – 100%	18.1% 9.2 – 26.9%	23.9% 14 – 33.9%	95.3% 90.1 – 100%	56.5% 44.8 – 68.2%	98.5% 95.5 – 100%	100% 100 – 100%	30% 18.4 – 41.6%

Tableau 25 – Sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

Haemophilus sp.

De manière attendue les *Haemophilus sp.* isolés sur les patients du FVH proviennent essentiellement de prélèvements respiratoires et ORL. Comme pour le pneumocoque, la grande majorité des souches (> 95%) est d'origine communautaire.

Le taux de résistance acquise aux pénicillines est important pour *Haemophilus influenzae*, avec < 40% de souches sensibles à l'amoxicilline et < 70% de souches sensibles à l'amoxicilline – clavulanate, mais > 90% de souches sensibles aux C3G. La résistance aux quinolones est plus importante pour

Espèce	pénicilline A	amoxicilline - clavulanate	céfotaxime	gentamycine	acide nalidixique	péfloxacin	tétracycline	rifampicine	co-trimoxazole
<i>H. influenzae</i> (n = 141)	32.9% 25.1 – 40.6%	62.9% 54.9 – 70.9%	93.3% 89 – 97.5%	97.9% 95.5 – 100%	72.7% 65.3 – 80.1%	78.4% 71.6 – 85.3%	17.2% 10.8 – 23.5%	84.8% 78.8 – 90.8%	35.1% 26.9 – 43.3%
<i>H. parainfluenzae</i> (n = 219)	57.4% 50.8 – 64%	87.2% 82.8 – 91.6%	94.5% 91.4 – 97.5%	92.2% 88.6 – 95.8%	30.7% 24.6 – 36.9%	34.6% 28.2 – 40.9%	7.9% 4.3 – 11.5%	72.4% 66.4 – 78.4%	43.9% 37.1 – 50.7%

Tableau 26 – Sensibilité des *Haemophilus* sp. aux antibiotiques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%

Haemophilus parainfluenzae, de même que pour les cyclines. La sensibilité au co-trimoxazole < 50% pour les deux espèces.

6. *Neisseria gonorrhoeae*

De manière attendue, la grande majorité des échantillons correspondant à cette espèce proviennent de prélèvements génitaux (113 sur 122, soit 92.6%). Les patients porteurs de ces souches de *N. gonorrhoeae* sont en majorité des hommes (97%) et leur âge médian est de 33.4 ans (écart interquartile 28.1 – 39.3 ans).

Le tableau 27 indique la sensibilité aux antibiotiques pour cette espèce, et montre des taux alarmants de résistance à la pénicilline (2.5% de souches sensibles, CI_{95%} 0 – 5.3%), aux quinolones (< 2.5% de souches sensibles à l'acide nalidixique, à l'ofloxacin et à la ciprofloxacine) et aux cyclines. Il y a 94.2% (CI_{95%} 89.7 – 98.7%) de souches sensibles à la ceftriaxone (traitement de référence des infections à gonocoque), et des taux similaires pour la colistine et la nitrofurantoïne, alors que la sensibilité au triméthoprime – sulfaméthoxazole est voisine de ~50% (CI_{95%} 38 – 70.1%).

Espèce	pénicilline	ceftriaxone	spectinomycine	acide nalidixique	ofloxacin	ciprofloxacine	tétracycline	co-trimoxazole
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (n = 71)	2.5% 0 – 5.3%	94.2% 89.7 – 98.7%	100% 100 – 100%	0% 0 – 0%	0.8% 0 – 2.5%	0.8% 0 – 2.5%	2.5% 0 – 5.2%	54.1% 38 – 70.1%

Tableau 27 – Sensibilité des *Neisseria* sp. aux antibiotiques

Le pourcentage de souches sensibles est rapporté pour chaque antibiotique, ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

7. Consommation d'antibiotiques au FVH (patients hospitalisés)

Pour tenter de caractériser la pression de sélection à l'origine de la résistance aux antibiotiques dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux antibiotiques prescrits et délivrés aux patients du FVH entre 2011 et 2016. Malheureusement, seulement les données concernant les patients en

hospitalisation conventionnelle ou hospitalisation de jour sont colligées par la pharmacie de l'hôpital. Comme le montre la figure 30 (noter l'échelle logarithmique), les céphalosporines, les pénicillines, les quinolones, les pénèmes, les macrolides et apparentés, et enfin les aminosides sont les antibiotiques les plus consommés au FVH, et à des taux qui semblent relativement stables dans le temps. La consommation de glycopeptides, de fosfomycine, de colimycine, de nitrofurantoïne et de cyclines est nettement plus basse.

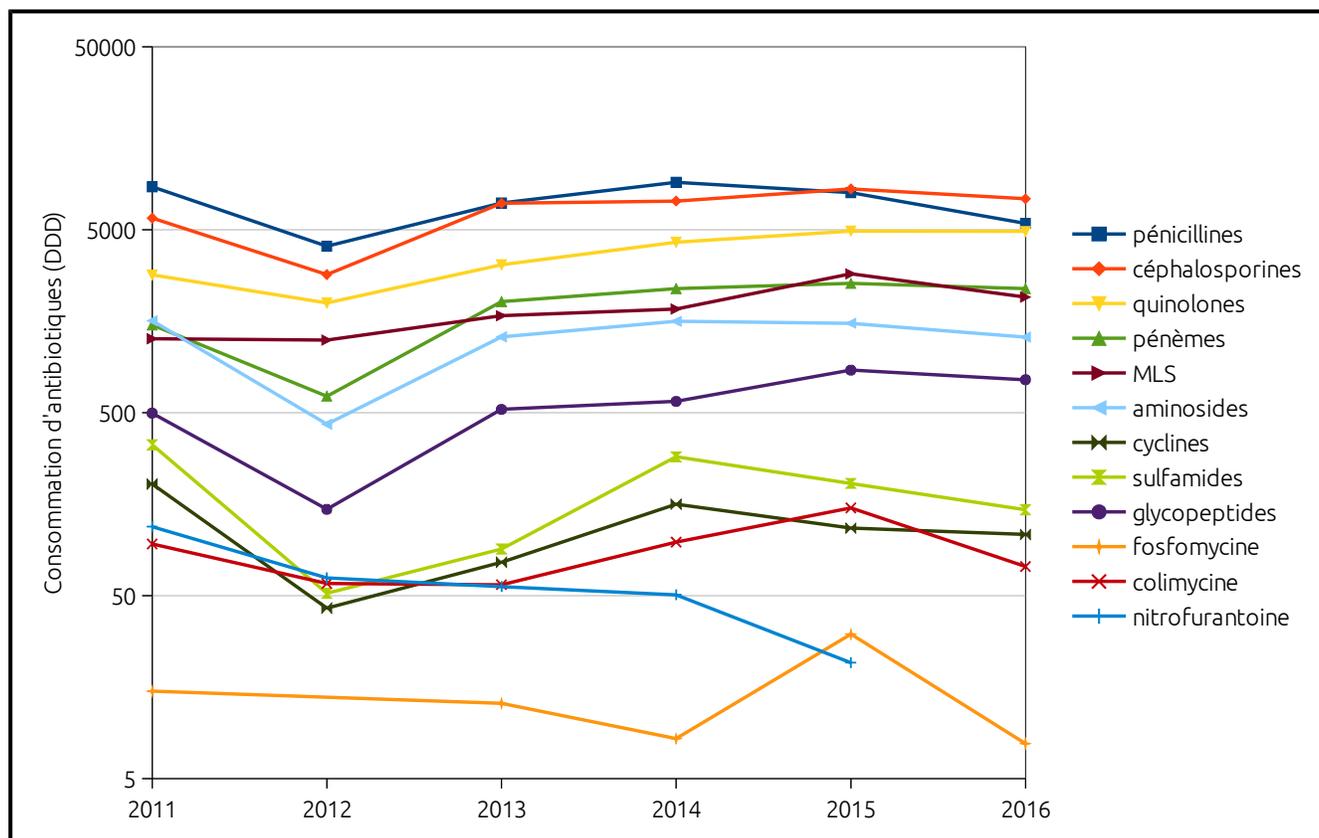


Figure 30 – Consommation d'antibiotiques au FVH entre 2011 et 2016 pour les patients en hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour, par classes, exprimée en doses standard journalières
 DDD : daily defined doses. Noter l'échelle logarithmique.

8. Situations cliniques et antibiothérapie probabiliste

Infections urinaires

En utilisant la base de données « épisode », nous avons identifié au cours de la période d'étude 5981 prélèvements urinaires sur 3774 patients, et même si nous ne disposons pas de données cliniques et biologiques complémentaires qui permettraient de distinguer colonisation urinaire et épisodes

infectieux avérés, nous faisons référence à ces prélèvements sous le terme d'infection urinaire.

Les infections urinaires impliquent en majorité *E. coli* (57.8% des prélèvements), suivie par les entérocoques (10.4%), *K. pneumoniae* (6.7%), *Streptococcus agalactiae* (4.5%), et *Proteus mirabilis* (4.1%), les autres espèces étant retrouvées dans moins de 3% des cas. L'âge médian des patients est de 54 ans (écart inter-quartile 32.1 – 74.6 ans), le délai médian entre admission et prélèvement est 1.4 heures (écart inter-quartile 0.6 – 3.9 heures) ; 91.2% des prélèvements sont d'origine communautaire (délai entre admission et prélèvement < 48 heures) et 8.8% d'origine nosocomiale (délai entre admission et prélèvement > 48 heures).

Comme l'indique la figure 31, le taux de succès microbiologique prévisible est inférieur à 80% pour l'amoxicilline, l'amoxicilline – clavulanate, le céfotaxime, l'acide nalidixique, la ciprofloxacine, la gentamycine, le co-trimoxazole. L'efficacité de la pipéracilline – tazobactam est attendue dans 100% des cas chez l'enfant, dans 91.5% (CI_{95%} 85.1 – 98%) des cas chez l'adulte, et seulement 78.8% (CI_{95%} 70.7 – 86.8%) des cas chez les plus de 65 ans. Pour quasiment toutes les molécules citées ci-dessus, la sensibilité attendue semble plus faible dans les catégories d'âge supérieures. Par contre, la nitrofurantoïne serait efficace dans > 80% des cas, tout comme l'amikacine, l'imipénème, la colimycine

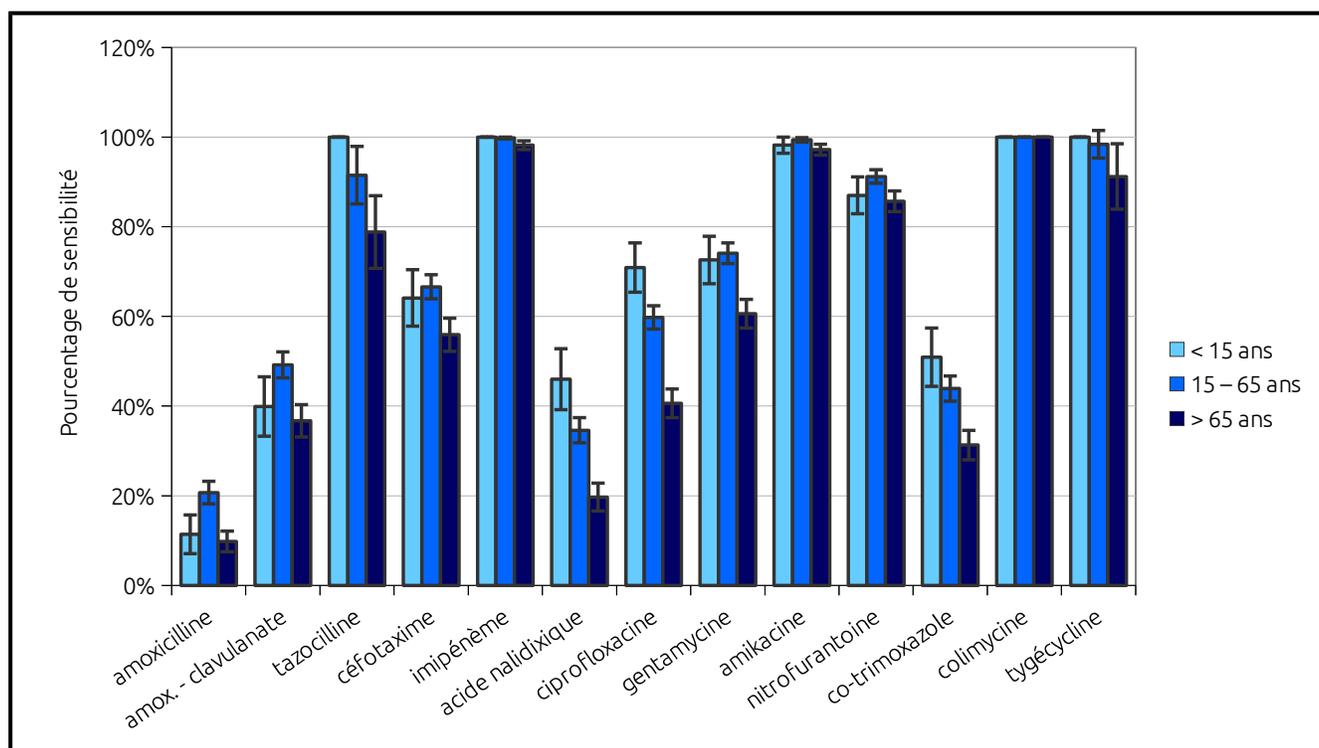


Figure 31 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les infections urinaires communautaires

Cette figure montre le pourcentage (et l'intervalle de confiance à 95%) de souches bactériennes (quelque soit l'espèce) sensibles aux antibiotiques présentés en abscisse dans les prélèvements urinaires, chez les enfants de moins de 15 ans, les adultes et les personnes de plus de 65 ans.

et la tygécycline.

Lorsque l'on s'intéresse aux infections urinaires nosocomiales (figure 32), on constate que l'échec clinique est encore plus probable avec l'ensemble des pénicillines (y compris la pipéracilline – tazobactam, qui serait efficace dans moins de 50% des cas) et des quinolones, avec le co-trimoxazole et la gentamycine ; seule l'amikacine, l'imipénème, la colimycine et la tygécycline permettraient d'atteindre un succès clinique avec une probabilité > 80%.

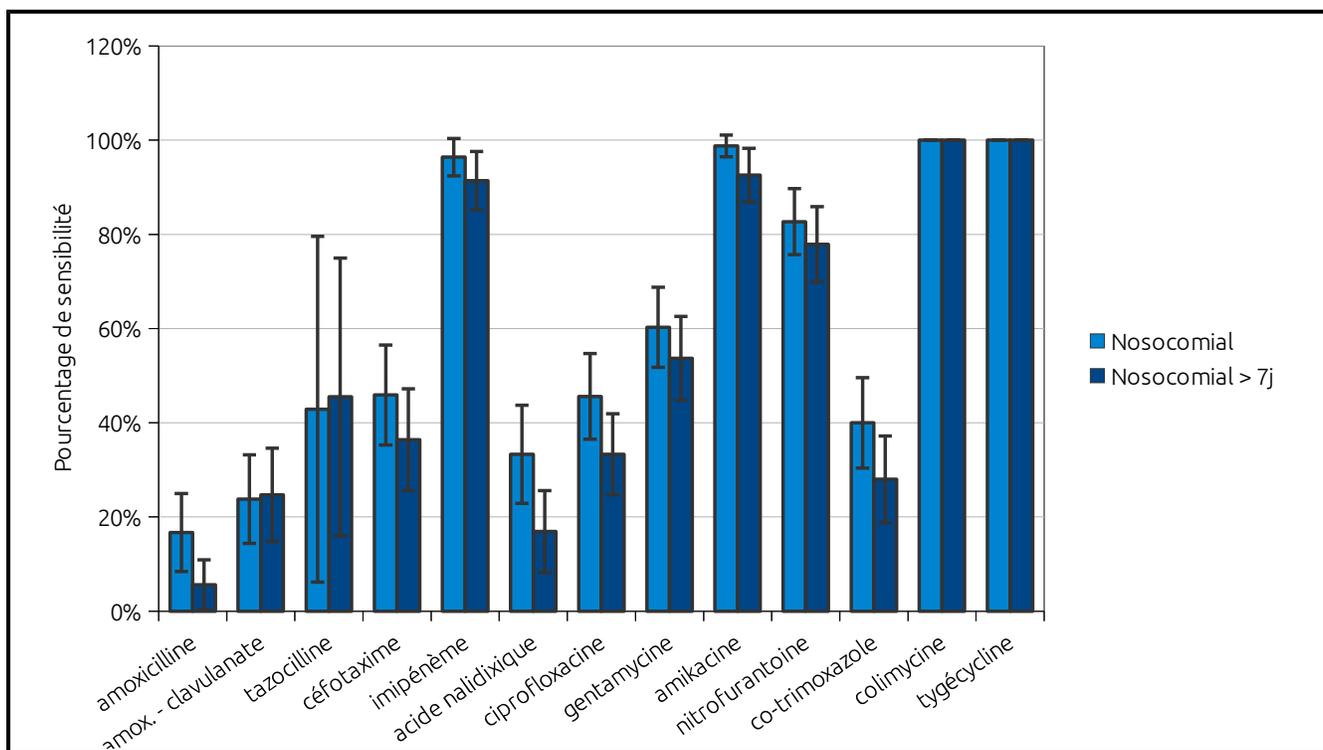


Figure 32 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les infections urinaires nosocomiales

Cette figure montre le pourcentage (et l'intervalle de confiance à 95%) de souches bactériennes (quelque soit l'espèce) sensibles aux antibiotiques présentés en abscisse dans les prélèvements urinaires, pour l'ensemble des souches nosocomiales (isolées après 48 heures d'hospitalisation) et pour les souches isolées après 7 jours d'hospitalisation.

Infections respiratoires

Au cours de la période d'étude, nous avons identifié 1495 prélèvements respiratoires sur 744 patients. Les espèces les plus fréquemment identifiées sont *Klebsiella pneumoniae* (16.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.5%), *Staphylococcus aureus* (11%), *Escherichia coli* (9%), *Haemophilus parainfluenzae* et *H. influenzae* (16.6% au total), *Acinetobacter baumannii* (7%) et *Streptococcus pneumoniae* (4.9%).

Comme l'indique la figure 33, dans les infections respiratoires communautaires, le taux de succès prévisible avec l'amoxicilline, le co-trimoxazole et l'érythromycine est inférieur à 50%, il est compris

entre 60% et 80% avec l'amoxicilline – clavulanate et la pipéracilline – tazobactam, et est > 80% avec les C3G, la lévofloxacine, la pristinamycine, les aminosides.

Par contre dans les infections respiratoires nosocomiales, *a fortiori* si elles surviennent plus de 7 jours après l'admission du patient, seules la pristinamycine et la colimycine conservent un niveau d'efficacité prévisible acceptable, alors que la sensibilité des bactéries isolées dans les prélèvements respiratoires est inférieure à 60% pour l'ensemble des bêta-lactamines, pour la lévofloxacine, pour la gentamycine et le co-trimoxazole.

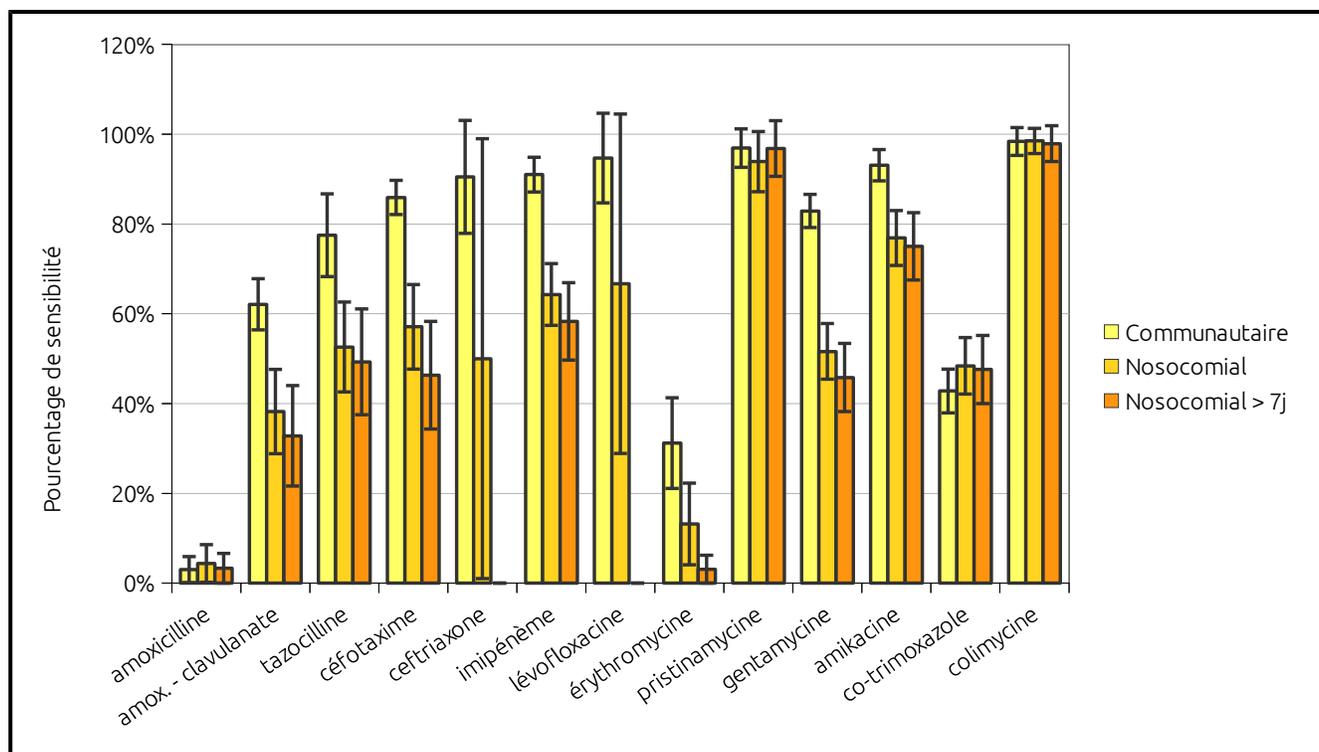


Figure 33 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les infections respiratoires

Cette figure montre le pourcentage (et l'intervalle de confiance à 95%) de souches bactériennes (quelque soit l'espèce) sensibles aux antibiotiques présentés en abccisse dans les prélèvements respiratoires, pour les prélèvements communautaires, l'ensemble des prélèvements nosocomiaux (isolées après 48 heures d'hospitalisation) et pour ceux isolées après 7 jours d'hospitalisation.

Bactériémies

Enfin, il y a 662 hémocultures dans notre recueil, prélevées sur 531 patients. Les espèces les plus fréquemment identifiées sont *Escherichia coli* (29.8%), les staphylocoques à coagulase négative (14%), *Klebsiella pneumoniae* (6.8%), *Staphylococcus aureus* (6.6%), *Salmonella* sp. (2.9%).

Si la sensibilité des bactéries isolées dans les hémocultures est en général plus basse dans les prélèvements d'origine nosocomiale (figure 34), les résultats prévisibles du pari lié au choix d'un traitement probabiliste dans cette indication sont globalement identiques : si l'on utilise une bêta-

lactamine, il y a un risque significatif d'échec avec l'amoxicilline, l'amoxicilline – clavulanate, mais aussi avec les C3G, et le choix devrait donc se porter en première intention vers la pipéracilline – tazobactam, voire l'imipénème ; si l'on utilise un aminoside, le choix devrait se porter vers l'amikacine car la gentamycine serait inefficace dans plus de 20% des cas ; les quinolones ne peuvent pas non plus être utilisées de manière probabiliste avec une chance de succès supérieure à 20%. Par contre la vancomycine, la rifampicine et la colimycine restent efficaces sur la majorité des bactéries retrouvées.

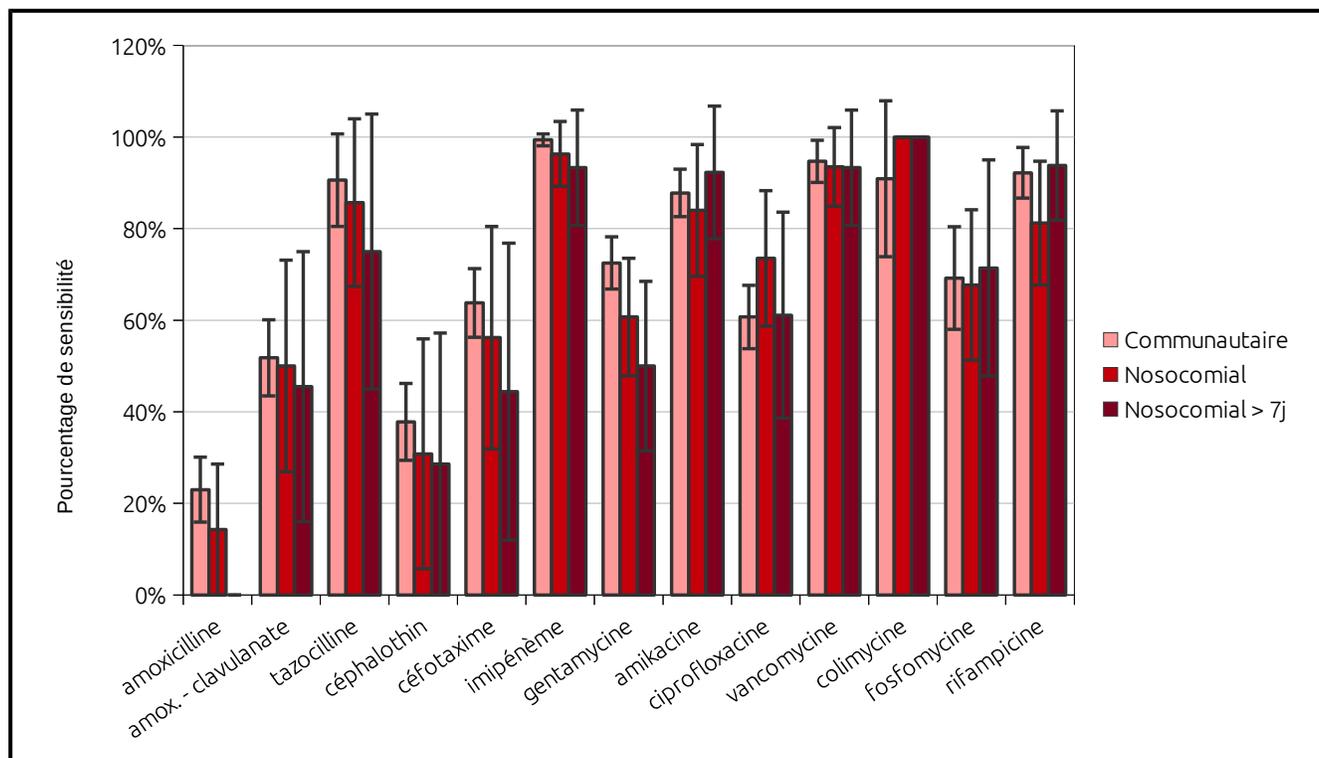


Figure 34 – Pourcentage de souches sensibles aux antibiotiques parmi les bactéries impliquées dans les bactériémies

Cette figure montre le pourcentage (et l'intervalle de confiance à 95%) de souches bactériennes (quelque soit l'espèce) sensibles aux antibiotiques présentés en abscisse dans les hémocultures, pour les prélèvements communautaires, l'ensemble des prélèvements nosocomiaux (isolées après 48 heures d'hospitalisation) et pour les hémocultures prélevées après 7 jours d'hospitalisation.

Discussion

Recueil des données

La première force de cette étude réside dans la qualité de la base de données sur laquelle elle s'appuie : les médecins biologistes de l'Hôpital Franco-Vietnamien ont colligé de manière prospective et systématique l'ensemble des analyses bactériologiques positives rendues par leur laboratoire entre janvier 2011 et juin 2016. Le FVH est doté d'un système informatisé de tenue du dossier médical et de traitement des prélèvements biologiques (depuis la rédaction du bon de demande d'examen jusqu'à la communication du résultat au clinicien, en passant par l'ensemble du processus d'analyse biologique) qui a permis le recueil de données rigoureuses et fiables. Ces données sont particulièrement précieuses lorsque l'on sait que le taux d'informatisation des hôpitaux du Vietnam est faible, et qu'il n'y a pas de recueil systématique d'informations concernant la résistance aux antibiotiques dans le pays (le dernier programme national de surveillance ayant été interrompu en 2005 du fait de l'arrêt des subventions extérieures)⁴². Il faut souligner que notre base de données globale comprend presque 17000 échantillons bactériologiques, bien plus que la plupart des études publiées sur l'épidémiologie bactérienne au Vietnam (qui regroupent souvent quelques centaines de souches seulement), ce qui a permis d'atteindre des intervalles de confiance à 95% étroits.

En plus des données microbiologiques, la collecte de données démographiques et cliniques sur les patients porteurs de ces bactéries a permis de réaliser une étude de nature épidémiologique visant à identifier les facteurs associés à la résistance aux antibiotiques, tout en limitant les erreurs associées à un recueil rétrospectif et individualisé des données. Il est important de noter que les informations sur le délai entre l'admission du patient et le prélèvement, ou le type de séjour hospitalier ne sont généralement pas disponibles dans la plupart des laboratoires de microbiologie des hôpitaux français, où les bons de demande d'examen ne comprennent habituellement pas plus d'information que la date de naissance et le sexe du patient, le service, et le tissu ou organe de prélèvement.

Il y a cependant un pourcentage important de données manquantes dans notre base de données, parce que le système informatique de l'hôpital a changé en 2014, et que certaines données (notamment le sexe du patient et sa date de naissance) n'ont été colligées de manière automatique qu'à partir de cette date. Comme le type de séjour hospitalier (hospitalisation de longue durée, consultation, soins externes ou hospitalisation de jour) n'est indiqué qu'une seule fois à l'admission du patient par le personnel administratif en charge de son dossier, il nous a paru plus utile de distinguer les prélèvements communautaires et hospitaliers en fonction du délai entre admission et prélèvement, avec une limite fixée à 48 heures, comme c'est le cas dans la plupart des publications.

L'étude épidémiologique des déterminants de la résistance aux antibiotiques aurait clairement bénéficié d'un recueil de données plus large, concernant notamment la consommation d'antibiotiques des patients (à l'hôpital ou en dehors), leur consommation de soins de santé, leurs voyages, leur contact avec des animaux domestiques ou d'élevage, leurs pratiques alimentaires, etc. Ces données font défaut, tout comme des informations encore plus sommaires concernant les co-morbidités des patients et leur parcours de santé. Des données cliniques permettant de distinguer infection avérée et colonisation, des informations sur l'évolution de leur pathologie (taux de succès clinique, mortalité) auraient permis des analyses complémentaires, par exemple pour déterminer le retentissement pronostique de l'inadéquation entre l'antibiothérapie probabiliste initiale et le phénotype de sensibilité observé. Enfin, une des limitations majeures de notre base de données est qu'elle ne collige pas les résultats d'analyses bactériologiques négatives, lorsqu'un prélèvement est envoyé au laboratoire mais qu'aucune bactérie n'est identifiée : cela aurait permis d'évaluer précisément l'évolution temporelle du portage de souches résistantes aux antibiotiques par les patients.

Analyse microbiologique

C'est aussi la qualité de l'analyse microbiologique qui fait la force de notre étude : certains techniciens du laboratoire sont spécifiquement formés à la microbiologie, et leur charge de travail et leur encadrement leur permettent de travailler dans des conditions favorables ; l'hôpital utilise un système de lecture automatisée des antibiogrammes (qui est identique à celui utilisé au CHRU de Lille) et qui repose sur les recommandations du CLSI mises à jour chaque année ; des contrôles de qualité externes réguliers sont effectués ; la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques conduit le plus souvent à la confirmation du phénotype par des techniques additionnelles, dont la détermination de la CMI ; parmi les médecins biologistes, certains sont des microbiologistes qui interprètent systématiquement les résultats pour corriger éventuellement les phénotypes aberrants. Même si les données concernant les autres hôpitaux vietnamiens, notamment publics (dont les ressources financières sont clairement inférieures à celles du FVH), ne sont pas aisément disponibles, il est clair que tous ces critères de qualité ne sont pas systématiquement retrouvés à l'échelle du pays.

Certaines données microbiologiques auraient permis une analyse plus précise de la résistance de certains espèces, et nous regrettons par exemple que la ceftriaxone ne soit pas systématiquement testée avec le pneumocoque ; que la pipéracilline – tazobactam, l'aztréoname, le céfépime ne soient pas systématiquement testés avec les entérobactéries ; que l'azithromycine ne soit pas testée avec les bactéries entéropathogènes (notamment les shigelles et les salmonelles), ni avec *Neisseria gonorrhoea*.

Une autre limitation importante est que nous ne disposons pas de la CMI des germes aux

antibiotiques, mais seulement de leur caractérisation en souches sensibles, intermédiaires et résistantes. Ces données sont nettement moins précises, et surtout elles sont soumises à des variations selon que l'interprétation suit les recommandations américaines (CLSI) ou européennes (EUCAST). Les laboratoires européens qui participent au recueil systématique de données sur la sensibilité aux antibiotiques sont encouragés à utiliser le référentiel de l'EUCAST⁴³, ce qui limite nécessairement la comparaison de nos résultats avec les données épidémiologiques européennes. De plus, la catégorisation des souches en fonction des diamètres d'inhibition de pousse change chaque année, ce qui limite la comparaison des résultats d'une année à l'autre au sein d'une même étude, et entre deux études conduites à des périodes différentes. Enfin, cette étude aurait bénéficié d'une analyse moléculaire des déterminants de la résistance, comme cela a déjà été fait au Vietnam avec les entérobactéries⁴⁴⁻⁴⁶, les bacilles à gram négatif non fermentant⁴⁷, *Shigella* sp.^{48,49} et *Salmonella* sp.⁵⁰, permettant notamment d'étudier précisément comment ces déterminants sont échangés entre les espèces bactériennes et entre les patients.

Comme cette étude a utilisé des données recueillies dans le cadre de soins courants, on observe un biais important lié au choix des demandes d'analyse par les cliniciens en charge des patients. On peut ainsi remarquer la rareté des prélèvements de liquide céphalo-rachidien ; l'abondance de prélèvements urinaires et cutanés, notamment à des germes dont le caractère pathogène n'est pas clairement établi (entérocoques, streptocoques commensaux, etc.) ; la part importante des staphylocoques à coagulase négative ; la quasi-absence de prélèvements de gonocoque chez la femme. L'absence de *Mycobacterium tuberculosis* dans notre recueil est lié au fait que l'ensemble des patients atteints de tuberculose, ainsi que leurs prélèvements microbiologiques sont adressés dans un hôpital spécialisé à Hồ-Chí-Minh-Ville.

Population humaine étudiée et généralisation des résultats

En dépit de son caractère exhaustif, une limite de cette base de données est son caractère bi-centrique, qui pourrait limiter l'interprétation des résultats à un environnement géographique relativement restreint. Cependant le district 1 et le district 7 de Hồ-Chí-Minh-Ville sont éloignés de plusieurs kilomètres, et les caractéristiques sociales, économiques, culturelles de leurs habitants sont assez différentes. De plus, nous n'observons jamais (sauf pour les SARM) de différence significative dans la proportion de souches résistantes entre les deux districts, ce qui laisse penser que nos données sont représentatives de l'ensemble de la population de la ville. On pourrait s'interroger aussi sur la relative homogénéité de statut social des patients du FVH, qui est un hôpital privé dont les tarifs sont parmi les plus élevés à HCMV. Cependant une des particularités du FVH est sa clientèle internationale, avec une majorité de patients vietnamiens, mais aussi des patients venant d'autres

pays d'Asie et d'Occident, ce qui nous laisse penser que nos résultats peuvent être généralisés à des groupes variés d'individus partageant l'environnement géographique de la ville. D'ailleurs, HCMV est un pôle économique majeur, avec un brassage de populations et de biens commerciaux venant de tout le Vietnam et de toute la région du sud-est asiatique, ce qui là encore élargit la portée de nos résultats au-delà du site particulier du FVH.

Le calcul de pourcentages d'espèces sensibles et résistantes varie clairement en fonction de la distribution dans la population d'échantillonnage des facteurs épidémiologiques associés à la résistance : les résultats dépendent des caractéristiques démographiques des individus sur lesquels sont isolées les bactéries. L'inclusion systématique des données obtenues sur l'ensemble des patients de l'hôpital est un atout méthodologique, mais ne prévient pas contre le risque de biais liés au fait que les individus les plus malades (donc potentiellement porteurs de souches résistantes) sont prélevés plus souvent, ce qui fait craindre l'inflation artificielle du niveau de résistance. C'est pour cette raison que nous avons utilisé une base de données d'où sont exclus de manière stricte tous les duplicats (échantillons d'une même espèce chez un même patient) pour le calcul des pourcentages de sensibilité, comme cela est recommandé par plusieurs groupes^{40,41}. Une méthodologie alternative intéressante pour prévenir ce type de biais consisterait à prélever de manière systématique tous les patients entrant à l'hôpital, sans attendre que le clinicien prescrive l'analyse microbiologique, mais cela impliquerait des contraintes financières, éthiques et organisationnelles plus lourdes. Un atout de notre recueil réside enfin dans la grande diversité de la population étudiée, comprenant des patients d'âge varié, consommant des soins de santé très différents pour des pathologies très diverses (depuis la consultation de médecine générale jusqu'à l'hospitalisation prolongée en Réanimation), avec une répartition relativement homogène dans la base de données.

Analyse des données

Comme indiqué ci-dessus, c'est l'utilisation d'un logiciel de programmation statistique qui a permis un contrôle du risque de biais lié à la présence de duplicats dans la base de données. Dans la base de données réduite « patient », tous les duplicats sont éliminés, on ne retient pour le calcul des pourcentages de sensibilité que le premier échantillon d'une espèce donnée pour chaque patient. Cependant cette méthode conduit à l'élimination de souches différentes de la même espèce, prélevées parfois à plusieurs années d'intervalle, ce qui diminue la puissance des analyses statistiques des déterminants épidémiologiques de la résistance. C'est pour cette raison que ces analyses ont été conduites sur la base de données réduite « épisode », où plusieurs échantillons de la même espèce bactérienne, prélevés à moins d'un mois d'intervalle sur un même patient, et dont les antibiogrammes partagent au moins 90% d'homologie ne sont comptés qu'une seule fois dans l'analyse. Cette

définition des « épisodes infectieux » est arbitraire et peut être discutée ; notamment nous aurions pu affiner la définition d'homologie des antibiogrammes en comparant la sensibilité par familles d'antibiotiques (et non pas en utilisant une limite globale de 90%), mais cela aurait entraîné une lourdeur dans l'approche algorithmique qui nous a paru superflue.

Pour l'analyse des déterminants épidémiologiques de la résistance, nous avons comparé la distribution des variables démographiques entre souches bactériennes résistantes et sensibles à certains antibiotiques clés. D'un point de vue formel, cette approche n'est pas parfaitement correcte car elle ne prend pas en compte le fait que plusieurs prélèvements peuvent appartenir à un même patient dans la base de données réduite « épisode ». Nous avons donc conduit une analyse par régression logistique univariée puis multivariée en utilisant un modèle à effets mixtes, où la variable « patient » est incluse dans l'équation de régression comme un terme lié au hasard, ce qui permet une évaluation plus correcte des coefficients beta liés aux effets fixes (les variables démographiques).

Enfin, la répétition de tests d'hypothèses dont le résultat dépend d'une valeur fixée de la statistique p expose au risque d'inflation du taux de faux-positifs si le seuil de p n'est pas corrigé en fonction du nombre de tests, ce qui pourrait constituer une critique de notre analyse statistique.

Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries

Nous observons des taux élevés de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries, notamment *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, qui sont les deux espèces majoritaires dans notre recueil (respectivement 70% et 15% des échantillons), et il est intéressant de comparer nos données à celles qui sont disponibles d'une part en Europe, notamment en France, et d'autre part en Asie du sud-est, notamment au Vietnam.

Chez *E. coli*, dans notre recueil 83.5% des souches sont résistantes aux aminopénicillines, contre 57% en France en 2015 et au maximum 73% en Roumanie ; ~40% sont résistantes aux céphalosporines de troisième génération, contre 11% en France et au maximum 38.5% en Bulgarie ; 44.2% sont résistantes aux fluoroquinolones, contre 17.7% en France et au maximum 45.5% à Chypre ; 32.8% sont résistantes aux aminoglycosides (si l'on considère seulement la gentamycine), contre 8.2% en France et au maximum 24.2% en Slovaquie ; 10.9% sont résistantes à la colimycine, contre seulement 1.1% en moyenne en Europe⁴³. Par contre la résistance aux carbapénèmes est très faible (seulement 2 souches), tout comme en France, alors qu'en Grèce et en Roumanie par exemple ce phénomène concerne 1 à 2% des souches⁴³. Il est intéressant de noter que les taux de résistance que nous rapportons pour *E. coli* sont parfois voisins des taux maximaux rapportés en Europe (par exemple le pourcentage d'*E. coli* résistants aux C3G est similaire à ce qui est observé en Roumanie, et le pourcentage d'*E. coli* résistants aux fluoroquinolones est proche des chiffres obtenus à Chypre), ce qui

renforce notre confiance dans la validité de nos données et montre qu'elles s'inscrivent de manière vraisemblable dans l'épidémiologie globale de la résistance aux antibiotiques.

Les publications concernant l'Asie et le Vietnam en particulier sont plus rares, et leurs populations d'échantillonnage beaucoup plus variables, mais les quelques rapports disponibles retrouvent des taux de résistance similaires à ce que nous rapportons, que ces études concernent des bactéries prélevées sur des animaux destinés à la consommation alimentaire⁵¹⁻⁵⁴, ou des souches commensales^{45,55-57} ou pathogènes⁵⁸⁻⁶¹ prélevées sur des populations humaines, dans des contextes communautaires ou hospitaliers. Par exemple, une étude analysant la sensibilité aux antibiotiques dans entérobactéries isolées au cours d'infections intra-abdominales au Vietnam entre 2009 et 2011⁵⁹ retrouvait parmi les 697 souches d'*E. coli* > 99% de sensibilité à l'imipénème, 97% de sensibilité à l'amikacine (contre 99.5% dans notre recueil), 44.5% de sensibilité au céfotaxime (contre 60.4% dans notre recueil) et 49.6% de sensibilité à la ciprofloxacine (contre 55.8% dans notre recueil). Des chiffres similaires étaient retrouvés dans une étude sur les infections intra-abdominales conduite entre 2010 et 2013 dans plusieurs pays d'Asie⁶¹, ainsi que dans deux études sur les infections urinaires entre 2009 et 2013^{58,60}.

En ce qui concerne *Klebsiella pneumoniae*, de manière surprenante la résistance aux antibiotiques à Hô-Chi-Minh-Ville est globalement moins prévalente que dans certains pays d'Europe, dont la France. En effet dans notre recueil, 28.2% des souches sont résistantes au cefpodoxime et 21.2% sont résistantes au céfotaxime, alors qu'en France la résistance aux C3G concerne 30.5% des souches (et en Bulgarie elle atteint le taux impressionnant de 75%) ; 21.2% des souches sont résistantes aux fluoroquinolones, contre 30.7% en France et au maximum 70% en Slovaquie ; 13.6% des souches sont résistantes aux aminoglycosides (si l'on considère seulement la gentamycine), contre 26.3% en France et au maximum 66.5% en Slovaquie ; 12.1% des souches sont résistantes à la colimycine, contre 8.8% en moyenne en Europe⁴³. La résistance à l'imipénème ne touche que 1.1% des souches (avec un IC_{95%} de 0.4 – 1.8%), contre 0.5% en France (IC_{95%} 0 – 1%) mais 33.5% (IC_{95%} 31 – 36%) en Italie et 61.9% (IC_{95%} 59 – 65%) en Grèce⁴³.

Par contre, les chiffres issus de notre étude semblent en accord avec d'autres rapports sur l'épidémiologie de la résistance de *K. pneumoniae* au Vietnam. En effet, les quatre études publiées récemment sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries pathogènes isolées en clinique humaine en Asie rapportent toutes un niveau de résistance moins élevé pour *K. pneumoniae* que pour *E. coli*⁵⁸⁻⁶¹, avec par exemple dans l'étude de Biedenbach⁵⁹ 58.1% de souches sensibles au céfotaxime (78.8% dans notre recueil), 72.9% de souches sensibles à la ciprofloxacine (78.8% dans notre recueil) et 88.4% de souches sensibles à l'amikacine (98.4% dans notre recueil). Les souches résistantes à l'imipénème dans notre étude sont isolées en majorité en Réanimation, ce qui est consistant avec les

données de la littérature internationale, mais aussi avec les données asiatiques⁶² et vietnamiennes^{63,64} qui rapportent des niveaux de résistances très élevés chez certaines souches de *K. pneumoniae* impliquées dans des infections acquises à l'hôpital, notamment dans les services de soins intensifs. Cela suggère qu'au delà des pourcentages de sensibilité, qui ne donnent qu'une vision globale de la résistance, notre étude aurait bénéficié d'une analyse plus précise des souches résistantes, notamment de leurs relations phylogénétiques et des déterminants génétiques des mécanismes de résistance.

Au total 28.4% des entérobactéries de notre base de données sont productrices de BLSE (29.5% chez *E. coli* et 10% chez *K. pneumoniae*), alors que les taux rapportés pour les patients hospitalisés en Europe sont le plus souvent < 10%⁶⁵⁻⁶⁷. Parce que la mise en évidence des BLSE n'est pas homogène à travers les pays et que le portage de bactéries productrices de ces enzymes varie de manière importante en fonction de la population étudiée, il est peut-être plus intéressant d'évaluer le taux d'entérobactéries productrices de BLSE parmi les souches résistantes aux C3G : nous obtenons des chiffres assez similaires aux données européennes pour *E. coli* (81.8% des souches dans notre recueil, 88.6% en Europe en 2015), mais un taux plus faible pour *K. pneumoniae* (65.1% dans notre recueil, 85.3% en Europe en 2015)⁴³. Des taux élevés de portage d'entérobactéries productrices de BLSE en Asie du sud-est et au Vietnam a été rapporté, avec par exemple dans une étude récente sur des vietnamiens sains entre 40% et 50% de portage fécal de BLSE⁴⁴ ; dans une autre étude vietnamienne⁶¹ respectivement 47.9% et 30.4% d'expression de BLSE parmi des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* responsables d'infections intra-abdominales ; et des chiffres encore plus élevés parmi les souches responsables d'infections urinaires chez l'Homme⁶⁰ et lorsque des animaux d'élevage et des produits alimentaires sont étudiés^{46,68-70}.

Le pourcentage de souches d'entérobactéries ayant un phénotype multi-résistant (résistance combinée aux C3G, aux fluoroquinolones et aux aminosides) est 15.9% dans notre recueil, bien supérieur à ce qui est observé en France en 2015 pour *E. coli* (3.9%), mais inférieur aux chiffres retrouvés pour *K. pneumoniae* (22.5%)⁴³. Cela indique de nouveau que la majorité des souches de *K. pneumoniae* isolées au Vietnam semblent touchées de manière moins préoccupante par la résistance aux antibiotiques que les souches européennes ; ceci pourrait être expliqué en partie par la part importante des souches nosocomiales dans les publications européennes, alors que dans notre étude la majorité des souches résistantes semble avoir une origine communautaire.

Résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les infections intestinales

La résistance des salmonelles non typhiques aux antibiotiques est un problème d'importance croissante dans les pays en voie de développement, où a lieu la majorité des cas, mais peu de données

sont encore disponibles concernant les pays d'Asie, et notamment le Vietnam¹¹. Si la résistance de haut niveau aux bêta-lactamines est rare dans notre recueil (6.4% des souches, et 3.6% d'expression de BLSE), la résistance aux quinolones est préoccupante puisqu'elle concerne 17.4% des souches, beaucoup plus que les 4% rapportés dans la littérature concernant les souches asiatiques. Cette espèce illustre l'importance de la pression de sélection environnementale, notamment liée à l'agriculture et à l'élevage animalier, car plusieurs publications ont rapporté la mise en évidence de salmonelles résistantes aux antibiotiques, notamment par expression de BLSE, dans des prélèvements alimentaires au Vietnam⁷¹⁻⁷⁷.

Malgré le faible nombre d'échantillons dans notre recueil, le niveau de résistance des shigelles est particulièrement frappant, et fait écho à plusieurs rapports publiés au cours des dernières années, notamment par une équipe de chercheurs anglais et vietnamiens localisée à HỒ-Chí-Minh-Ville dans le centre OUCRU (Oxford University Clinical Research Unit). Ces publications ont décrit de manière très précise l'émergence locale au Vietnam d'un clone de *Shigella sonnei* importé initialement dans les années 1980^{49,78,79} et ayant subi une expansion caractérisée par l'acquisition d'une résistance aux C3G (notamment par expression de BLSE), aux quinolones et aux macrolides^{48,80,81}. Il a été aussi montré que ces souches circulent à la surface de la Terre après leur acquisition par des voyageurs ayant séjourné temporairement au Vietnam⁸², et l'Asie du sud-est a été caractérisée comme un réservoir à l'échelle mondiale des souches de shigelles résistantes aux fluoroquinolones⁸³. La majorité des souches de notre recueil appartient à l'espèce *S. sonnei*. 47% expriment une BLSE, plus de 50% sont résistantes aux céphalosporines de troisième génération, ~40% sont résistantes aux quinolones, et un tiers à ces deux sous-classes, des chiffres encore plus élevés que ceux rapportés habituellement dans la littérature (sauf en Inde où l'on peut voir jusqu'à 80% de souches résistantes aux quinolones)^{11,81}. Comme évoqué plus haut, l'évaluation de la sensibilité aux macrolides, notamment l'azithromycine, fait défaut dans notre étude.

Résistance aux antibiotiques des cocci à gram positifs

La résistance aux pénicillines M touche 43.2% des staphylocoques dorés dans notre recueil, alors qu'elle est estimée à 15.7% en France en 2015, et au maximum parmi les pays européens en Roumanie à 57.2%⁴³. La résistance aux quinolones touche 32.1% des souches, contre 19.5% en moyenne en Europe en 2015⁴³. Des taux élevés de résistance sont aussi observés pour les macrolides, les cyclines et les aminosides, alors que le linézolide, la vancomycine, la rifampicine, la fosfomycine et la daptomycine conservent une activité dans plus de 95% des cas, ce qui semble en accord avec les données européennes.

Les données vietnamiennes sur la prévalence de la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus*

aureus sont rares, notamment sur les souches isolées dans la communauté, et les taux rapportés sont très variables : 19% dans une étude publiée en 2010 sur les bactériémies chez des patients hospitalisés⁸⁴ ; entre 32 et 83% dans une étude publiée en 2016 sur des souches communautaires et hospitalières⁸⁵ ; 34% dans une étude de 2013 portant sur des patients hospitalisés en réanimation dans un centre tertiaire à HỒ-Chí-Minh-Ville⁸⁶. Par ailleurs, nous n'observons pas parmi les SARM une proportion importante de souches de sensibilité diminuée à la vancomycine (99.4% des SARM y sont sensibles), contrairement à un rapport de 2004 concernant plusieurs pays d'Asie du sud-est dont le Vietnam⁸⁷.

La résistance des streptocoques dans notre recueil n'est pas frappante en ce qui concerne les bêta-lactamines, et la détection d'une résistance à la vancomycine et à la rifampicine reste exceptionnelle. La résistance des entérocoques semble plus importante, avec notamment 29% des souches d'*Enterococcus faecalis* résistantes à la gentamycine (contre 12.2% en France en 2015, mais jusqu'à 49.1% en Slovaquie⁴³), 67.3% des souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à l'amoxicilline et 44% à la gentamycine. La résistance à la vancomycine semble particulièrement rare pour *E. faecalis*, mais toucherait 12% des souches d'*E. faecium*, contre 8% en moyenne dans les pays européens en 2015⁴³.

La résistance du pneumocoque dans notre étude est difficile à caractériser, tout d'abord à cause du faible nombre d'échantillons et d'antibiotiques testés (responsable d'intervalles de confiance particulièrement larges), et parce que les valeurs limites des diamètres d'inhibition de pousse pour les bêta-lactamines sont différents dans les recommandations du CLSI et de l'EUCAST (notamment selon que l'on considère le traitement d'une pneumopathie ou d'une méningite), ce qui limite la comparaison entre les études. Le niveau faible de sensibilité à l'oxacilline et la résistance aux C3G touchant ~20% des souches semblent néanmoins indiquer une prévalence significative de souches de sensibilité diminuée aux pénicillines, contrairement à ce qui est décrit dans une étude portant sur 2184 souches asiatiques publiée en 2012⁸⁸. La résistance aux macrolides est très importante (ce qui est décrit), alors que la lévofloxacine et la pristinamycine semblent conserver une activité sur la majorité des souches.

Résistance aux antibiotiques des autres gram négatifs

Nous observons un niveau de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* plus bas dans notre recueil que dans la majorité des recueils européens : 12.3% des souches sont résistantes à la pipéracilline – tazobactam, contre 16.1% en France en 2015, et au maximum pour l'Europe à 59% en Roumanie ; 6.7% des souches sont résistantes à l'imipénème, contre 16.4% en France et jusqu'à 66.3% en Roumanie ; 11.5% des souches sont résistantes à la ciprofloxacine, contre 19.1% en France et 62% en Roumanie ; enfin < 10% des souches sont résistantes aux aminosides, contre 12.8% en France et

63.3% en Roumanie. Cela peut être expliqué par le portage plus fréquent de *P. aeruginosa* au Vietnam par rapport à la France, notamment de souches sensibles aux antibiotiques qui sont en majorité d'origine communautaire (~80% dans notre recueil), et par le fait que les rapports européens n'incluent que des souches virulentes isolées dans des hémocultures. Au Vietnam des souches de *P. aeruginosa* résistantes au carbapénème et/ou ayant un phénotype multi-résistant ont été rapportées⁸⁹⁻⁹², notamment chez des patients hospitalisés en réanimation, mais notre recueil permet de distinguer d'une part ces souches résistantes qui sont essentiellement responsables d'épidémies intra-hospitalières, et d'autre part les souches sensibles qui sont majoritairement d'origine communautaire. La résistance globale d'*Acinetobacter baumannii* est dans notre recueil beaucoup plus élevée que ce qui est observé en France, mais à la hauteur de certains pays européens : la résistance aux carbapénèmes touche ~40% des souches, contre 5.6% en France mais 93.5% en Grèce ; la résistance aux fluoroquinolones touche ~50% des souches, contre 13.5% en France mais 94.9% en Grèce ; la résistance aux aminoglycosides touche ~40% des souches, contre 11.1% en France mais 90.4% en Lituanie. Nos données sont en accord avec la littérature vietnamienne, qui rapporte la survenue d'infections intra-hospitalières, notamment en réanimation, liées à des souches d'*A. baumannii* présentant des taux élevés de résistance aux carbapénèmes, aux quinolones et aux aminosides^{47,62,89,90}. Notre étude attire l'attention sur *Haemophilus* sp. comme agent des infections respiratoires au Vietnam ; la part que cette espèce représente dans les prélèvements respiratoires pourrait être expliquée en partie par des contaminations (à différencier des infections avérées), mais pourrait aussi refléter l'épidémiologie spécifique du Vietnam^{93,94} et de l'Asie du sud-est⁹⁵, où la part représentée par le pneumocoque (par rapport aux bactéries à gram négatif) dans les pneumopathies communautaires est moins importante qu'en France et en Europe. Comme dans ces publications, nous trouvons des taux significatifs de résistance acquise aux bêta-lactamines, mais plus de 90% des souches restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération. Enfin, nous sommes frappés par la résistance des gonocoques aux céphalosporines de troisième génération, qui touche ~5% des souches, et aux quinolones, qui touche presque l'ensemble des souches, mais ces chiffres sont identiques à ceux rapportés dans une étude vietnamienne sur 108 souches isolées en 2011⁹⁶.

Poids relatif des facteurs communautaires et nosocomiaux

L'aspect le plus intéressant de cette étude est qu'elle permet d'évaluer le poids relatif des facteurs communautaires et hospitaliers dans la résistance aux antibiotiques pour chaque espèce.

A une extrémité du spectre, on trouve des espèces essentiellement communautaires, pour lesquelles la résistance aux antibiotiques n'est pas associée dans notre analyse à des facteurs de risque

hospitaliers. C'est le cas notamment de *Shigella* sp., de *Neisseria gonorrhoea*, de *Haemophilus* sp., et aussi de *Salmonella* sp. et *Streptococcus pneumoniae*.

En ce qui concerne les entérobactéries, nous retrouvons quelque soit le type d'analyse statistique que la résistance aux antibiotiques et l'expression de BLSE sont associées à la présence de facteurs de risque hospitaliers. Par exemple la présence d'un cathéter est ~3 fois plus fréquente parmi les souches d'*E. coli* résistantes aux C3G, aux aminosides et aux quinolones que parmi les souches sensibles, et l'odds-ratio est encore plus important quand on analyse *K. pneumoniae* ; d'ailleurs en analyse multivariée la présence d'un cathéter est associée positivement à la résistance à toutes les molécules étudiées pour l'ensemble des entérobactéries. De même le délai entre admission du patient et prélèvement, ainsi que le pourcentage de souches prélevés après 48 heures d'hospitalisation sont plus importants parmi les souches résistantes d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* que parmi les souches sensibles, et cette variable ressort aussi positivement dans l'analyse multivariée (sauf pour le co-trimoxazole). Enfin, nous avons montré que la résistance aux antibiotiques testés, l'expression de BLSE et le phénotype mdr sont plus élevés parmi les souches nosocomiales que parmi les souches communautaires. Mais il est particulièrement intéressant d'analyser ces données en considérant la part des facteurs communautaires dans l'acquisition de la résistance. En effet, nous avons montré que si les entérobactéries résistantes aux antibiotiques sont plus souvent isolées en réanimation ou en oncologie, c'est certainement parce que l'âge est associé positivement à la résistance et que ces services hébergent les patients les plus âgés. De plus, si l'on considère les entérobactéries résistantes aux antibiotiques ou productrices de BLSE, la majorité d'entre elles (plus de 85% pour *E. coli* et plus de 65% pour *K. pneumoniae*) sont prélevées moins de 48 heures après l'admission, ce qui témoigne de leur origine communautaire. Enfin, nous avons vu qu'après 7 jours d'hospitalisation, la résistance aux antibiotiques des entérobactéries n'est pas différente de celle des souches nosocomiales prélevées avant 7 jours. En conclusion, nous voyons très clairement que la résistance aux antibiotiques des entérobactéries est favorisée par des facteurs hospitaliers de manière statistiquement significative mais relativement faible (en termes d'effets), et qu'une part dominante des déterminants de la résistance se trouve dans la communauté.

En ce qui concerne *Staphylococcus aureus* nous observons des résultats assez similaires, même si le poids relatif des facteurs hospitaliers semble plus important. Parmi les souches résistantes, notamment à la méticilline, on observe plus de patients hospitalisés, plus de prélèvements sur cathéter et plus d'échantillons prélevés après 48 heures d'hospitalisation. Le poids de l'hospitalisation dans l'acquisition de la résistance est suggéré par le coefficient beta très élevé associé à cette variable pour prédire la résistance à la méticilline en analyse univariée et en analyse multivariée. D'ailleurs la résistance à la méticilline touche > 70% des souches des staphylocoques dorés d'origine nosocomiale,

et > 80% parmi des souches isolées après 7 jours d'hospitalisation. Cependant là encore, ~43% des staphylocoques dorés d'origine communautaire sont des SARM, et > 70% des SARM de la base de données sont des souches communautaires, suggérant l'importance non négligeable de facteurs communautaires dans l'acquisition des SARM et des staphylocoques dorés multi-résistants.

Finalement, à l'autre extrémité du spectre, on retrouve les bacilles à gram négatifs non fermentants, notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, dont les souches résistantes aux antibiotiques semblent particulièrement associées aux facteurs hospitaliers. En effet le délai médian de prélèvement des souches résistantes est très largement supérieur à celui des souches sensibles, et les souches résistantes sont isolées majoritairement sur des patients hospitalisés, et dans des prélèvements réalisés plus de 48 heures après l'admission, alors que les souches sensibles sont bien plus prévalentes dans la communauté. Cependant, il faut garder en mémoire que par exemple pour les souches d'*A. baumannii* mdr (qui sont quasiment résistantes à tous les antibiotiques testés), ~40% ont une origine vraisemblablement communautaire.

Implications pour les recommandations d'antibiothérapie probabiliste

Il est intéressant de remarquer que la résistance acquise de l'ensemble des bactéries de notre recueil n'est pas identique à travers les différentes classes d'antibiotiques, mais concerne principalement les pénicillines, les céphalosporines, les quinolones, les macrolides, les aminosides et les cyclines, alors que les carbapénèmes, la colimycine, les glycopeptides, la fosfomycine et la nitrofurantoïne conservent en général une activité supérieure. De manière frappante, on s'aperçoit que les classes les plus touchées par la résistance sont aussi celles qui sont le plus utilisées dans les prescriptions des patients hospitalisés aux FVH, et ces données sont concordantes avec les quelques rapports publiés dans la littérature sur l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine au Vietnam^{38,42}.

Pour conclure, notre analyse permet d'élaborer des recommandations sur l'antibiothérapie probabiliste à proposer aux patients du FVH. Nos données montrent une efficacité prévisible limitée si l'on se base sur les recommandations françaises ou européennes, et tendraient à suggérer qu'il est plus prudent d'utiliser des molécules habituellement réservées à des antibiothérapies dirigées (sur données de l'antibiogramme), en tout cas dans les syndromes septiques les plus graves. Ces considérations doivent être pondérées par le risque de voir la résistance s'étendre et toucher dans la futur les quelques molécules qui restent efficaces dans la majorité des indications.

Conclusion

Nous avons utilisé un recueil de données large et exhaustif sur la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées sur les patients de l'Hôpital Franco-Vietnamien de HỒ-Chí-Minh-Ville entre 2011 et 2016. Ces données sont précieuses car elles résultent d'un recueil systématique et d'une analyse microbiologique respectant les recommandations internationales sur la lecture de l'antibiogramme.

Nous avons montré des taux de résistance élevés, notamment aux bêta-lactamines, chez les entérobactéries et les staphylocoques dorés d'origine nosocomiale et communautaire, avec des taux importants de souches multi-résistantes et de souches productrices de BLSE. Nous avons retrouvé une résistance préoccupante des shigelles aux bêta-lactamines et aux quinolones, et une résistance quasi-totale des gonocoques aux quinolones. Nous avons mis en évidence que les souches d'*Acinetobacter baumannii* et de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes sont surtout d'origine nosocomiale, et qu'il existe un réservoir de souches de *Pseudomonas aeruginosa* d'origine communautaire dont la sensibilité aux antibiotiques semble préservée. Nous avons aussi montré des taux de résistances significatifs aux bêta-lactamines des bactéries impliquées dans les infections respiratoires communautaires et nosocomiales. Nous avons montré comment nos données s'intégraient dans l'épidémiologie régionale et globale de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'intérêt médical.

L'analyse des déterminants épidémiologiques associés à la résistance aux antibiotiques par différentes techniques statistiques nous a permis de caractériser les facteurs communautaires et hospitaliers associés à l'acquisition des souches résistantes, et de montrer une grande variabilité dans le poids relatif de ces facteurs à travers les espèces bactériennes.

Nous avons montré qu'il existe un lien entre la consommation de certaines classes d'antibiotiques en médecine humaine et l'émergence de la résistance à ces molécules.

Enfin, nos données peuvent être utilisées pour mettre au point des recommandations de prescription des antibiotiques dans le contexte particulier du FVH, et plus généralement à HỒ-Chí-Minh-Ville.

Bibliographie

1. Wright, G. D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? *Curr. Opin. Microbiol.* **13**, 589–594 (2010).
2. Toft, C. & Andersson, S. G. E. Evolutionary microbial genomics: insights into bacterial host adaptation. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 465–475 (2010).
3. Casadevall, A. & Pirofski, L. Host-Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection, and Disease. *Infect. Immun.* **68**, 6511–6518 (2000).
4. Graf, J. Lessons from Digestive-Tract Symbioses Between Bacteria and Invertebrates. *Annu. Rev. Microbiol.* **70**, 375–393 (2016).
5. Wright, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat. Rev. Microbiol.* **5**, 175–186 (2007).
6. Debré, P. *Louis Pasteur*. (Flammarion, 2010).
7. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **385**, 117–171 (2015).
8. Abraham, E. P. & Chain, E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev. Infect. Dis.* **10**, 677–678 (1988).
9. WHO | Antibiotic resistance. WHO Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>. (Accessed: 18th March 2017)
10. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. (Accessed: 24th April 2017)
11. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO Available at: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/>. (Accessed: 11th March 2017)
12. Holmes, A. H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* **387**, 176–187 (2016).
13. D'Costa, V. M. *et al.* Antibiotic resistance is ancient. *Nature* **477**, 457–461 (2011).
14. Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats : Nature : Nature Research. Available at: <http://www.nature.com/nature/journal/v509/n7502/full/nature13377.html>. (Accessed: 11th March 2017)
15. Beaber, J. W., Hochhut, B. & Waldor, M. K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature* **427**, 72–74 (2004).
16. Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A. & Piddock, L. J. V. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* **22**, 438–445 (2014).
17. Kothari, C. *et al.* Community acquisition of β -lactamase producing Enterobacteriaceae in neonatal

- gut. *BMC Microbiol.* **13**, 136 (2013).
18. Elliott, E. *et al.* In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **42**, e95–98 (2006).
 19. Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D. & Hay, A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **340**, c2096 (2010).
 20. Bell, B. G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H. & Pringle, M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* **14**, 13 (2014).
 21. Paltansing, S. *et al.* Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* **19**, 1206–1213 (2013).
 22. Stahly, T. S., Cromwell, G. L. & Monegue, H. J. Effects of the dietary inclusion of copper and(or) antibiotics on the performance of weanling pigs. *J. Anim. Sci.* **51**, 1347–1351 (1980).
 23. Dar, O. A. *et al.* Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance. *Lancet Lond. Engl.* **387**, 285–295 (2016).
 24. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677683/>. (Accessed: 15th March 2017)
 25. Woolhouse, M., Ward, M., van Bunnik, B. & Farrar, J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **370**, (2015).
 26. Landers, T. F., Cohen, B., Wittum, T. E. & Larson, E. L. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep. Wash. DC 1974* **127**, 4–22 (2012).
 27. Robinson, T. P. *et al.* Animal production and antimicrobial resistance in the clinic. *Lancet Lond. Engl.* **387**, e1–3 (2016).
 28. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria | Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. Available at: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/276/1667/2521>. (Accessed: 11th March 2017)
 29. Wellington, E. M. H. *et al.* The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 155–165 (2013).
 30. Aarestrup, F. M. *et al.* Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 2054–2059 (2001).
 31. Food and Drug Administration. Guidance for industry: the judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals, no 209. Rockville MD: Food and Drug Administration, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf> - Google Search. Available at: https://www.google.fr/search?q=Food+and+Drug+Administration.+Guidance+for+industry:+the+judicious+use+of+medically+important+antimicrobial+drugs+in+food-producing+animals,+no+209.Rockville+MD:+Food+and+Drug+Administration,+2012.+http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf+%gws_rd=cr&ei=i3vOWJDiCYPeU97TmqAL. (Accessed: 19th

March 2017)

32. Delia Grace. Review of Evidence on Antimicrobial Resistance and Animal Agriculture in Developing Countries. (2015). Available at: http://www.rr-africa.oie.int/docspdf/en/2015/ILRI_Grace_AMR.pdf. (Accessed: 19th March 2017)
33. Weinstein, R. A. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics - Volume 7, Number 2—April 2001 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. doi:10.3201/eid0702.700188
34. Laxminarayan, R. *et al.* Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet Lond. Engl.* **387**, 168–175 (2016).
35. Pehrsson, E. C. *et al.* Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats. *Nature* **533**, 212–216 (2016).
36. Van Boeckel, T. P. *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 742–750 (2014).
37. Anibal de J. Sosa, I. N. O. *Antimicrobial Resistance in Developing Countries.* (Springer).
38. Dr. Nguyen Van Kinh, Chairman. Situation analysis: Antibiotic use and resistance in Vietnam - The GARP - Vietnam National Working Group. (2010).
39. Nguyen, K. V. *et al.* Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Viet Nam. *BMC Public Health* **13**, 1158 (2013).
40. Kohlmann, R. & Gatermann, S. G. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data – The Influence of Different Parameters in a Routine Clinical Microbiology Laboratory. *PLoS ONE* **11**, (2016).
41. Hindler, J. F. & Stelling, J. Analysis and Presentation of Cumulative Antibigrams: A New Consensus Guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 867–873 (2007).
42. First report on antibiotic use and resistance in Vietnam hospitals in 2008-2009. A report from the Ministry of Health of the Socialist Republic of Vietnam in collaboration with the Global Antibiotic Resistance Partnership and Oxford University Clinical Research Unit.
43. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). (2017).
44. Bui, T. M. H. *et al.* Carriage of Escherichia coli Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamase in Healthy Vietnamese Individuals. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 6611–6614 (2015).
45. Hoang, P. H. *et al.* Antimicrobial resistance profiles and molecular characterization of Escherichia coli strains isolated from healthy adults in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J. Vet. Med. Sci.* **79**, 479–485 (2017).
46. Nguyen, D. P. *et al.* Dissemination of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing Escherichia coli within the Food Distribution System of Ho Chi Minh City, Vietnam. *BioMed Res. Int.* **2016**, 8182096 (2016).
47. Nhu, N. T. K. *et al.* Emergence of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam. *J. Med. Microbiol.* **63**, 1386–1394 (2014).
48. Nguyen, N. T. K. *et al.* The sudden dominance of blaCTX-M harbouring plasmids in Shigella spp.

- Circulating in Southern Vietnam. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**, e702 (2010).
49. Holt, K. E. *et al.* Tracking the establishment of local endemic populations of an emergent enteric pathogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 17522–17527 (2013).
 50. Wain, J. *et al.* Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **25**, 1404–1410 (1997).
 51. Nhung, N. T., Cuong, N. V., Thwaites, G. & Carrique-Mas, J. Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance in Animal Production in Southeast Asia: A Review. *Antibiot. Basel Switz.* **5**, (2016).
 52. Usui, M. *et al.* Antimicrobial susceptibility of indicator bacteria isolated from chickens in Southeast Asian countries (Vietnam, Indonesia and Thailand). *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.* **76**, 685–692 (2014).
 53. Nhung, N. T. *et al.* High levels of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* isolates from livestock farms and synanthropic rats and shrews in the Mekong Delta of Vietnam. *Appl. Environ. Microbiol.* **81**, 812–820 (2015).
 54. Nguyen, N. T. *et al.* Use of Colistin and Other Critical Antimicrobials on Pig and Chicken Farms in Southern Vietnam and Its Association with Resistance in Commensal *Escherichia coli* Bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* **82**, 3727–3735 (2016).
 55. Le, T. M. V. *et al.* High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in commensal members of the Enterobacteriaceae in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J. Med. Microbiol.* **58**, 1585–1592 (2009).
 56. Dyar, O. J. *et al.* High prevalence of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* among children in rural Vietnam. *BMC Infect. Dis.* **12**, 92 (2012).
 57. Ramos, N. L. *et al.* Uropathogenic *Escherichia coli* isolates from pregnant women in different countries. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 3569–3574 (2012).
 58. Lu, P.-L. *et al.* Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int. J. Antimicrob. Agents* **40 Suppl**, S37–43 (2012).
 59. Biedenbach, D. J. *et al.* Antimicrobial susceptibility and extended-spectrum beta-lactamase rates in aerobic gram-negative bacteria causing intra-abdominal infections in Vietnam: report from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART 2009-2011). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **79**, 463–467 (2014).
 60. Jean, S.-S. *et al.* Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010-2013. *Int. J. Antimicrob. Agents* **47**, 328–334 (2016).
 61. Chang, Y.-T. *et al.* Epidemiology and trends in the antibiotic susceptibilities of Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region, 2010-2013. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2017). doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.030
 62. Hsu, L.-Y. *et al.* Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin. Microbiol. Rev.* **30**, 1–22 (2017).
 63. Le, N. K. *et al.* High prevalence of hospital-acquired infections caused by gram-negative carbapenem resistant strains in Vietnamese pediatric ICUs: A multi-centre point prevalence survey. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4099 (2016).

64. Phu, V. D. *et al.* Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units. *PLoS One* **11**, e0147544 (2016).
65. Zahar, J.-R. *et al.* Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents* **49**, 67–73 (2017).
66. Pasricha, J. *et al.* Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2**, 20 (2013).
67. Shoai Tehrani, M. *et al.* Gram-negative bacteremia: which empirical antibiotic therapy? *Med. Mal. Infect.* **44**, 159–166 (2014).
68. Nguyen, V. T. *et al.* Prevalence and risk factors for carriage of antimicrobial-resistant Escherichia coli on household and small-scale chicken farms in the Mekong Delta of Vietnam. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 2144–2152 (2015).
69. Zurfluh, K. *et al.* Extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from vegetables imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam. *Appl. Environ. Microbiol.* **81**, 3115–3120 (2015).
70. Le, Q. P. *et al.* Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli in Retail Meats and Shrimp at a Local Market in Vietnam. *Foodborne Pathog. Dis.* **12**, 719–725 (2015).
71. Nguyen, D. T. A. *et al.* Prevalence, antibiotic resistance, and extended-spectrum and AmpC β -lactamase productivity of Salmonella isolates from raw meat and seafood samples in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Food Microbiol.* **236**, 115–122 (2016).
72. Lettini, A. A. *et al.* Distribution of Salmonella Serovars and Antimicrobial Susceptibility from Poultry and Swine Farms in Central Vietnam. *Zoonoses Public Health* **63**, 569–576 (2016).
73. Bae, D., Kweon, O. & Khan, A. A. Isolation and Characterization of Antimicrobial-Resistant Nontyphoidal Salmonella enterica Serovars from Imported Food Products. *J. Food Prot.* **79**, 1348–1354 (2016).
74. Thai, T. H. *et al.* Antimicrobial resistance of Salmonella serovars isolated from beef at retail markets in the north Vietnam. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.* **74**, 1163–1169 (2012).
75. Thai, T. H., Lan, N. T., Hirai, T. & Yamaguchi, R. Antimicrobial resistance in Salmonella serovars isolated from meat shops at the markets in North Vietnam. *Foodborne Pathog. Dis.* **9**, 986–991 (2012).
76. Tu, L. T. P. *et al.* High levels of contamination and antimicrobial-resistant non-typhoidal Salmonella serovars on pig and poultry farms in the Mekong Delta of Vietnam. *Epidemiol. Infect.* **143**, 3074–3086 (2015).
77. Ta, Y. T. *et al.* Quantification, serovars, and antibiotic resistance of salmonella isolated from retail raw chicken meat in Vietnam. *J. Food Prot.* **77**, 57–66 (2014).
78. The, H. C., Thanh, D. P., Holt, K. E., Thomson, N. R. & Baker, S. The genomic signatures of Shigella evolution, adaptation and geographical spread. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 235–250 (2016).
79. Vinh, H. *et al.* A changing picture of shigellosis in southern Vietnam: shifting species dominance, antimicrobial susceptibility and clinical presentation. *BMC Infect. Dis.* **9**, 204 (2009).
80. Vinh, H. *et al.* Rapid emergence of third generation cephalosporin resistant Shigella spp. in Southern Vietnam. *J. Med. Microbiol.* **58**, 281–283 (2009).
81. Gu, B. *et al.* Comparison of resistance to third-generation cephalosporins in Shigella between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2012. *Epidemiol. Infect.* **143**, 2687–2699 (2015).

82. Kim, J. S. *et al.* Outbreak of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei* Associated with Travel to Vietnam, Republic of Korea. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1247–1250 (2015).
83. Chung The, H. *et al.* South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei*: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* **13**, e1002055 (2016).
84. Thwaites, G. E. & United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). The management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in the United Kingdom and Vietnam: a multi-centre evaluation. *PloS One* **5**, e14170 (2010).
85. Vu, B. N. T. *et al.* Population structure of colonizing and invasive *Staphylococcus aureus* strains in northern Vietnam. *J. Med. Microbiol.* (2016). doi:10.1099/jmm.0.000220
86. Schultz, C. *et al.* Effects of infection control measures on acquisition of five antimicrobial drug-resistant microorganisms in a tetanus intensive care unit in Vietnam. *Intensive Care Med.* **39**, 661–671 (2013).
87. Song, J.-H. *et al.* Emergence in Asian countries of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 4926–4928 (2004).
88. Kim, S. H. *et al.* Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 1418–1426 (2012).
89. Tada, T. *et al.* Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam. *BMC Infect. Dis.* **13**, 251 (2013).
90. Biedenbach, D. J. *et al.* Antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* From Patients With Hospital-acquired or Ventilator-associated Pneumonia in Vietnam. *Clin. Ther.* **38**, 2098–2105 (2016).
91. Tada, T. *et al.* Multidrug-Resistant Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates Producing IMP-26 with Increased Carbapenem-Hydrolyzing Activities in Vietnam. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 6853–6858 (2016).
92. Kiratisin, P. *et al.* Comparative in vitro activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: results of Asia-Pacific surveillance from the COMPACT II study. *Int. J. Antimicrob. Agents* **39**, 311–316 (2012).
93. Song, J.-H. *et al.* Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents* **31**, 107–114 (2008).
94. Takahashi, K. *et al.* The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam. *BMC Infect. Dis.* **13**, 296 (2013).
95. Peto, L. *et al.* The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **108**, 326–337 (2014).
96. Olsen, B. *et al.* Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Vietnam, 2011. *BMC Infect. Dis.* **13**, 40 (2013).

AUTEUR : Louis Kreitmann

Date de Soutenance : 12 Mai 2017

Titre de la Thèse : Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'intérêt médical à HỒ-Chí-Minh-Ville entre 2011 et 2016

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Doctorat de Médecine

DES + spécialité : Médecine interne, Réanimation médicale

Mots-clés : antibiotiques, résistance bactérienne, Vietnam

Résumé :

Introduction : La résistance aux antibiotiques est un problème global qui menace la santé humaine et le développement économique, notamment dans les pays en voie de développement. L'Asie du sud-est et le Vietnam en particulier montrent des niveaux élevés de résistance parmi les bactéries d'intérêt médical, mais les données de bonne qualité méthodologique sont parcellaires.

Matériels et méthodes : Nous avons utilisé un recueil de données exhaustif portant sur les antibiogrammes des bactéries isolées sur les patients de l'Hôpital Franco-Vietnamien (FVH) de HỒ-Chí-Minh-Ville (HCMV) entre 2011 et 2016 pour décrire la sensibilité des espèces d'intérêt médical, et pour caractériser les déterminants épidémiologiques de la résistance.

Résultats : Notre recueil comprend 16940 bactéries isolées sur 9640 patients. Nous avons observé un niveau de résistance important chez les entérobactéries, avec notamment 40% de souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) et 28.4% de souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE). Nous avons retrouvé ~43% de staphylocoques dorés résistants à la méticilline parmi les souches communautaires, et près de 70% parmi les souches nosocomiales. Nous avons observé un niveau de résistance élevé des shigelles aux bêta-lactamines et aux quinolones, une résistance quasi-totale des gonocoques aux quinolones. *Pseudomonas aeruginosa* présente un niveau de résistance modéré, surtout les souches communautaires, et chez *Acinetobacter baumannii* les niveaux de résistance sont plus préoccupants, notamment dans le contexte hospitalier. Nous avons aussi observé des taux intermédiaires de résistance parmi les espèces impliquées dans les pneumopathies. Nous avons comparé nos données aux publications européennes, asiatiques et vietnamiennes. Nous avons évalué le poids relatif des facteurs communautaires et hospitaliers dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques à travers les différentes espèces bactériennes. Nous avons étudié la consommation d'antibiotiques au FVH et montré un lien avec la résistance aux antibiotiques. Finalement, nos données peuvent être utilisées pour la rédaction de protocoles d'antibiothérapie probabiliste au FVH, et plus généralement à HCMV.

Conclusion : Nous proposons une description approfondie de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'intérêt médical isolées à HCMC entre 2011 et 2016, et des déterminants épidémiologiques de cette résistance.

Composition du Jury :

Président : Professeur Saad Nseir

Assesseurs :

Professeur Jean-Ralph Zahar

Professeur Eric Senneville

Docteur Henri Mariès