

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 avril 2012
Par Melle Mullet Sophie**

**Evolution des résistances bactériennes et relation avec la consommation
d'antibiotiques**

Membres du jury :

Président : Christel Neut, Maître de Conférences en Bactériologie, Faculté de Pharmacie

Assesseur : Elisabeth Singer, Maître de Conférences en Bactériologie, Faculté de Pharmacie

Membre(s) extérieur(s) : Rodrigue Dessein, Maître de Conférences en Bactériologie, CHR de Lille

Virginie Lachor, Docteur en Pharmacie, Vendin-Les-Béthune



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☒ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie

M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale -

M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Information Médicale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Droit et déontologie pharmaceutique
			Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier :

Mme Christel Neut, Maître de conférences en bactériologie, mon conseiller de thèse, pour son aide précieuse dans le choix de mon sujet ainsi que dans sa rédaction et pour sa réactivité tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Mme Elisabeth Singer et Mr Rodrigue Dessein, Maîtres de conférences en bactériologie, pour le temps qu'ils accordent à la lecture de ma thèse et pour l'honneur qu'ils me font d'être dans mon jury.

Mme Virginie Lachor, Docteur en pharmacie, pour sa présence dans mon jury, pour la transmission de son savoir, pour son dynamisme, son implication et sa patience depuis mes premiers pas dans son officine.

Les enseignants de la faculté de pharmacie, pour m'avoir apporté toutes les connaissances nécessaires à l'exercice du métier de pharmacien, et plus particulièrement Mr le Doyen Luc Dubreuil pour ses cours de bactériologie fort utiles à la rédaction de cette thèse.

Mes collègues pour leur soutien, leur compréhension et le partage de leurs connaissances durant ces 4 années passées à leurs côtés.

Mes parents pour leur soutien sans failles au quotidien et pour la confiance qu'ils ont eu en moi.

Mon frère et sa femme pour l'aide qu'ils m'ont apporté notamment dans l'utilisation de l'outil informatique.

Mon ami pour les heures passées au téléphone à m'écouter me plaindre durant toutes ces années, pour avoir partagé mes réussites et mes échecs et pour m'avoir rassuré dans mes moments de doute.

Table des matières

Table des illustrations.....	10
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
I Evolution des résistances bactériennes.....	18
I.1 <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.....	18
I.2 <i>Enterococcus spp.</i> résistants à la vancomycine.....	24
I.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39
I.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	58
I.5 β -lactamases à spectre étendu.....	65
I.6 New-Dehli Métallo- β -lactamase de type 1.....	87
II Lien avec la consommation d'antibiotiques.....	92
II.1 A l'échelle d'une personne.....	92
II.2 A l'échelle d'un groupe.....	102
II.3 A l'échelle d'un hôpital.....	109
II.4 A l'échelle d'un pays.....	122
III Consommation d'antibiotiques.....	132
III.1 En médecine humaine.....	132
III.1.a Données concernant l'Europe.....	133
III.1.b Données concernant la France.....	138
III.2 En médecine vétérinaire.....	155
Conclusion.....	166
Lexique.....	168
Annexe.....	169
Bibliographie.....	170

Table des illustrations

Figure 1 Carte d'Europe des proportions de souches invasives de SARM en 2010 dans les pays participants au projet EARS-Net (EARS-Net, 2011b)	20
Figure 2 <i>Staphylococcus aureus</i> : tendance de la méticillino-résistance chez <i>Staphylococcus aureus</i> pays par pays entre 2006 et 2009 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010)	21
Figure 3 Proportion d' <i>Enterococcus faecalis</i> résistants (R+I) aux aminopenicillines dans les pays participants en 2009	26
Figure 4 Proportion d' <i>Enterococcus faecium</i> résistants (R+I) aux aminopenicillines dans les pays participants en 2009	27
Figure 5 Proportion d' <i>Enterococcus faecalis</i> hautement résistants à la gentamicine en 2009 dans les pays participants.....	28
Figure 6 Proportion d' <i>Enterococcus faecium</i> hautement résistants à la gentamicine en 2009 dans les pays participants.....	29
Figure 7 Proportion d' <i>Enterococcus faecium</i> résistants à la vancomycine isolés dans les pays participants de 2003 à 2009 (Données Tessy – EARSS)	32
Figure 8 Nombre de notifications d'ERV envoyées à l'InVS de janvier 2001 à décembre 2008 (barres noires) et nombre d'entérocoques résistants à la vancomycine isolés reçus par le NRC-E d'avril 2006 à décembre 2008 (barres blanches) (Bourdon, et al., 2011)	33
Figure 9 Localisation géographique des ERV isolés en France (Bourdon, et al., 2011) (Institut National de Veille Sanitaire, 2008a)	34
Figure 10 Répartition mondiale des CC17. Les cercles rouges représentent les villes où des CC17 ont été identifiées (Willems, et al., 2005)	37
Figure 11 Localisation en Europe des différentes BLSE de classe A identifiées chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime, d'après l'enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007 (Bertrand, et al., 2007).....	49
Figure 12 Localisation en Europe des différentes β -lactamases de classe B et D identifiées chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistants à la ceftazidime, d'après l'enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007 (Bertrand, et al., 2007)	51
Figure 13 Représentation des taux de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à différents antibiotiques en Europe, en 2009 (EARS-Net, 2011b)	57
Figure 14 Evolution de l'incidence des bactériémies à <i>Acinetobacter</i> et de la résistance aux carbapénèmes (intervalle de confiance de 95%) entre 1998 et 2006 en Angleterre (Wareham, et al., 2008).....	62
Figure 15 Diffusion de TEM-1 parmi les bactéries (Michel-Briand, 2009)	65
Figure 16 Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de <i>Kluyvera spp.</i> et ces CTX-M (Ruppé, 2010).....	71
Figure 17 Evolution de la dissémination des CTX-M dans le monde entre 2001 et 2005 (Gauzit, 2010)	73
Figure 18 Distribution des CTX-M dans le monde (Hawkey & Jones, 2009).....	74
Figure 19 Répartition mondiale des différentes CTX-M en 2007 (Canton & Coque, 2006).....	74
Figure 20 Evolution de la résistance aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération chez <i>E. coli</i> entre 2002 et 2010 et <i>K. pneumoniae</i> entre 2005 et 2010 (EARS-Net, 2011b).....	77

Figure 21 A) Distribution géographique mondiale des espèces productrices de KPC. B) Distribution aux Etats-Unis, C) en Europe et D) en Chine (Nordmann, et al., 2011a)	82
Figure 22 Distribution des métallo- β -lactamases de type IMP et VIM chez les entérobactéries dans le monde (A) et en Europe (B) (Nordmann, et al., 2011a)	83
Figure 23 Résistance d' <i>E. coli</i> et <i>K.pneumoniae</i> en Europe aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et aux carbapénèmes en 2010 (EARS-Net, 2011b).....	84
Figure 24 Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés à l'InVS entre 2004 et 2012, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger ; bilan du 16 janvier 2012 (N=152) (Institut National de Veille Sanitaire, 2012)	86
Figure 25 Distribution des entérobactéries productrices de NDM-1 au Bangladesh, en Inde, au Pakistan et au Royaume-Uni lors de l'étude de 2010 (Kumarasamy, et al., 2010)	88
Figure 26 Distribution mondiale des cas de bactéries exprimant l'enzyme NDM-1 à la date du 1er octobre 2011 (Nordmann, et al., 2011c).....	91
Figure 27 Prévalence de la résistance parmi les souches d' <i>Escherichia coli</i> lors de l'étude de Raum et al.	94
Figure 28 Effet sur la densité de VRE dans les selles d'un traitement à base d'antibiotiques anti anaérobies chez 13 patients et d'un traitement à base d'antibiotiques possédant une activité anti anaérobie très faible chez 10 patients (Donskey, et al., 2000)	99
Figure 29 Distribution des risques relatifs (en analyse multivariée) en fonction de la classe d'antibiotique (Muller, et al., 2003b)	103
Figure 30 Association entre la consommation de ciprofloxacine en densité d'utilisation pour 1000 jours d'hospitalisation et la résistance (R) à la ciprofloxacine et à l'imipénème de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , entre 2000 et 2004 (Messadi, et al., 2008).....	104
Figure 31 Corrélation entre la consommation d'imipénème et la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à l'imipénème (Kallel, et al., 2008)	104
Figure 32 Evolution de l'incidence des SARM en fonction de l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques (Aldeyab, et al., 2008)	110
Figure 33 Prévalence de SARM (a) avant et (b) après l'intervention à l'hôpital de Caen et dans les hôpitaux témoins (control hospitals) (Charbonneau, 2005)	111
Figure 34 Taux observés et attendus d'isolement de SARM avant et après la restriction d'usage des fluoroquinolones à l'hôpital de Caen, 1997-2004	112
Figure 35 Densité d'incidence des infections à SARM pour 1000 jours d'hospitalisation.....	112
Figure 36 Consommation en DDJ/mois des antibiotiques injectables majeurs pendant la période d'étude (Lepper, et al., 2002)	119
Figure 37 Taux de résistance à l'imipénème de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et consommation d'imipénème pendant la période d'étude (données bimensuelles) (Lepper, et al., 2002)	119
Figure 38 Consommation de différentes classes d'antibiotiques en ambulatoire des 26 pays d'Europe participants à l'étude en 2002 (Goossens, et al., 2005)	123
Figure 39 Consommation ambulatoire d'antibiotiques par pays en 1997 et en 2000 (Kahlmeter, et al., 2003).....	124
Figure 40 Consommation totale d'antibiotiques en ambulatoire en DDJ/1000 habitants/jour par classe d'antibiotiques dans 21 pays européens en 2004 (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008)	126
Figure 41 Proportion de <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistants (R+) aux pénicillines (PNSP) et à l'érythromycine (ENSP) et d' <i>Escherichia coli</i> résistantes aux fluoroquinolones (FQRE) en 2005 dans 21 pays d'Europe (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008).....	127

Figure 42 Prévalence des ERV parmi les entérocoques isolés d'infections nosocomiales survenues dans des unités de soins intensifs aux Etats-Unis (Bonten, et al., 2001)	128
Figure 43 Effet de l'interdiction de l'avoparcine sur la prévalence des ERV de phénotype VanA chez des volailles (haut), des cochons (milieu) et des hommes (bas) avant (vert) et après (bleu) cette interdiction (Bonten, et al., 2001)	129
Figure 44 Propositions d'actions à mettre en place (RAISIN, 2011)	130
Figure 45 Incidence des SARM et consommation de fluoroquinolones (RAISIN, 2011)	131
Figure 46 Consommation ambulatoire d'antibiotique en 2009 dans les 32 pays participants à l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)	134
Figure 47 Consommation ambulatoire des différentes classes d'antibiotiques de la classe J01 en 2009 pour les 32 pays participant au projet ESAC.....	136
Figure 48 Consommation hospitalière d'antibiotiques pour l'usage systémique en DDJ pour 1000 habitants et par jour dans les pays participants à l'ESAC en 2009 (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)	137
Figure 49 Proportion d'utilisation des antibiotiques selon les indications (ESAC, 2010b)	138
Figure 50 Répartition par classe de la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire et dans le secteur hospitalier (données ESAC).....	143
Figure 51 Evolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire entre 1997 et 2008 (données ESAC).....	144
Figure 52 Evolution de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000 habitants/jour en ville entre 1999 et 2010 en France (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)	145
Figure 53 Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital entre 1999 et 2010 (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)	149
Figure 54 Evolution de la recherche sur les antibiotiques et des proportions d'isolats cliniques de bactéries multi-résistantes entre 1980 et 2010 (Cooper & Shlaes, 2011)	152
Figure 55 Nouveaux agents antibactériens administrables par voie systémique (European Centre for Disease Prevention and Control, 2009)	155
Figure 56 Interrelations Homme/Animal/Eau/Sol (Faye, 2005).....	156
Figure 57 Répartition des ventes des différentes classes d'antibiotiques pour usage systémique, pays par pays en 2009 (Pokludova, et al., 2011).....	162
Figure 58 Ventes, en mg/PCU et classe par classe, des antibiotiques à usage vétérinaire en France sur la période 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011)	163

Table des tableaux

Tableau 1 Taux d'incidence des SARM rapportés par les CClin de 2002 à 2009	22
Tableau 2 Proportions de souches d'entérocoques résistantes à la gentamicine, à la vancomycine et à l'ampicilline (données EARSS).....	26
Tableau 3 Phénotypes de résistance à la vancomycine chez les entérocoques (Courvalin, 2006)	29
Tableau 4 Proportion (%) de souches cliniques d'entérocoques résistantes aux différentes familles antibiotiques parmi les souches résistantes à la vancomycine, en fonction de l'espèce et du génotype (données CNR 2006-2010) (Bourdon, 2011)	39
Tableau 5 Principaux facteurs de virulence exprimés par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Ben Haj Khalifa, et al., 2011).....	43
Tableau 6 Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des antibiotiques recommandés pour le traitement des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Mesaros, et al., 2007)	45
Tableau 7 Résistances conférées par différentes AME exprimées chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Poole, 2005)	54
Tableau 8 Evolution de la résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées entre 2005 et 2009 aux différents antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (EARS-Net, 2011a).....	56
Tableau 9 <i>Acinetobacter baumannii</i> : proportion de souches multi-résistantes aux β -lactamines (réseau CCLIN Sud-Ouest, 2004 – 2007) (ONERBA, 2010)	63
Tableau 10 Classification des β -lactamases selon Bush, Jacoby et Medeiros (Bush, et al., 1995)	68
Tableau 11 Caractéristiques des infections causées par les bactéries productrices de BLSE (Pitout & Laupland, 2008).....	70
Tableau 12 BLSE encodées par un plasmide, 2008 (Naas, et al., 2008)	75
Tableau 13 Les différentes β -lactamases de classe C codées par un plasmide dans l'ordre chronologique de leur découverte (Philippon, et al., 2002).....	79
Tableau 14 Principales carbapénèmases décrites chez les bacilles à Gram négatif (Grall, et al., 2011)	81
Tableau 15 Phénotypes de résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénèmases (Nordmann & Carrer, 2010)	85
Tableau 16 Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrices de NDM-1 isolées chez deux patients hospitalisés aux Pays-Bas (Leverstein-Van Hall, et al., 2010)	90
Tableau 17 Analyse de l'association entre l'isolement de souches d' <i>Escherichia coli</i> résistantes et la date à laquelle l'antibiothérapie est initiée (Raum, et al., 2008).....	95
Tableau 18 Effet des traitements antibiotiques comme facteurs de risque de colonisation ou d'infection à VRE (Carmeli, et al., 2002).....	100
Tableau 19 Résultats de l'analyse multivariée comparant le risque d'acquisition de SARM dans chaque unité en fonction de la consommation de chaque classe d'antibiotique (Muller, et al., 2003b)	103
Tableau 20 Utilisation des fluoroquinolones exprimée en UDR (use density rate) dans 10 hôpitaux universitaires des Etats-Unis et variation de ce taux entre 1991 et 2000 exprimée en pourcentage (Zervos, et al., 2003)	117
Tableau 21 Variation, en pourcentage, de la sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux fluoroquinolones entre 1991 et 2000 (Zervos, et al., 2003)	117

Tableau 22 Résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux antibiotiques (Kahlmeter, et al., 2003)	125
Tableau 23 Corrélation entre la consommation totale d'antibiotiques et la proportion d' <i>Escherichia coli</i> multi-résistant (Kahlmeter, et al., 2003)	125
Tableau 24 Consommation annuelle de vancomycine par voie injectable et orale en kilogramme aux Etats-Unis et dans 5 pays d'Europe sur la période 1984 à 1996 (Kirst, et al., 1998)	128
Tableau 25 Classification ATC des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique (données OMS)	133
Tableau 26 Consommation ambulatoire des antibiotiques par pays de 1997 à 2009 exprimée en DDJ/1000 habitants/jour	135
Tableau 27 Utilisation en France des antibiotiques systémiques exprimée en DDJ/1000 habitants/jour (données ESAC).....	143
Tableau 28 Unités d'anti-infectieux (classe J0) vendues aux officines en million entre 1999 et 2009 (Cavalié, et al., 2011)	145
Tableau 29 Vente des principales classes d'antibiotiques en France année par année entre 1999 et 2009 exprimée en DDJ/1000 habitants/jour (données AFSSAPS) (Cavalié, et al., 2011)	147
Tableau 30 Unités d'anti-infectieux (classe J0) vendues aux hôpitaux en million entre 1999 et 2009 (Cavalié, et al., 2011)	148
Tableau 31 Proportion des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation d'antibiotiques dans le secteur hospitalier en 1999 et en 2009 (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)	149
Tableau 32 Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques à l'hôpital en DDJ/1000 habitants/jour (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)	150
Tableau 33 Consommation des antibiotiques à visée systémique en DDJ/1000 journées d'hospitalisation en fonction du type d'établissement (données RAISIN)	151
Tableau 34 Substances antibiotiques commercialisées entre 1999 et 2009. Source AFSSAPS (Cavalié, 2011)	153
Tableau 35 Classification ATCvet des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique (données OMS)	158
Tableau 36 Catégories et classes ATCvet des antimicrobiens inclus dans l'étude (Pokludova, et al., 2011).....	160
Tableau 37 Ventes annuelles d'antimicrobiens par pays en tonnes de principes actifs de 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011).....	161
Tableau 38 Données en mg/PCU des ventes normalisées par le facteur PCU pour les années 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011).....	161
Tableau 39 Ventes en tonnes des différentes classes d'antibiotiques en 2010 (Chevance & Moulin, 2011).....	164
Tableau 40 Evolution des ventes d'antibiotiques par famille entre 1999 et 2010 en ALEA (voies orale et parentérale uniquement) (Chevance & Moulin, 2011)	165

Liste des abréviations

AAC	Aminoside-O-Acétyletransférase
AHL	Acyl Homosérine Lactone
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALEA	Animal Level of Exposure to Antimicrobials
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANT	Aminoside-O-Nucléotidyltransférase
AP-HP	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
APH	Aminoside-O-Phosphotransférase
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BIMP	Bacterial Integral Membrane Proteins
BLSE	β -Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie multi-résistante
CCLin	Centre de Coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CCR	Cassette Chromosome Recombinase
CHDL	Carbapenem-Hydrolyzing class D β -Lactamase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CTINILS	Comité Technique National des Infections Nosocomiales et Infections Liées aux Soins
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DDJ	Dose Définie Journalière
DGS	Direction Générale de la Santé
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENSP	Erythromycin-Nonsusceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmase
ERV	<i>Enterococcus spp.</i> Résistant à la Vancomycine
ERVf	<i>Enterococcus faecium</i> Résistant à la Vancomycine
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FQRE	Fluoroquinolone-resistant <i>Escherichia coli</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
hVISA	Hetero Vancomycin-Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
ICALIN	Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ICATB	Indice Composite de bon usage des Antibiotiques
ICSHA2	Indicateur de Consommation de Solutions Hydro-Alcooliques 2
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LMR	Limite Maximale de Résidus
LPS	Lipopolysaccharide
MATE	Multidrug And Toxic compound Extrusion
MBL	Métallo- β -Lactamase
MFS	Major Facilitator Superfamily
MLST	MutliLocus Sequence Typing
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
NRC-E	Centre National de Référence - Entérocoques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
OR	Odd Ratio
PAV	Pneumonie Acquisée sous Ventilation
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCU	Population Correction Unit
PLP	Protéine de Liaison aux Pénicillines
PNSP	Penicillin-Nonsusceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigations et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RND	Resistance Nodulation Division
RR	Risque Relatif
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Mécilline
SARM-CA	<i>Staphylococcus aureus</i> Mécillino-Résistant d'Acquisition Communautaire
SARM-HA	<i>Staphylococcus aureus</i> Mécillino-Résistant d'Acquisition Hospitalière
SCCmec	Staphylococcal Cassette Chromosome mec
TSST-1	Toxic Shock Syndrom Toxin 1
SST3	Système de Sécrétion de Type 3
SURVISO	Surveillance des Infections du Site Opératoire
VISA	Vancomycin-Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

Introduction

La progression des résistances aux antibiotiques dans la population bactérienne, et en particulier chez les bactéries responsables d'infections nosocomiales, est un enjeu de santé publique majeur au niveau mondial. Face à ces bactéries multi-résistantes, plusieurs questions se posent notamment concernant les facteurs favorisant l'émergence des résistances. Une utilisation massive d'antibiotiques peut-elle être impliquée dans cette perte de sensibilité des bactéries aux agents antibactériens ? Quelle attitude adoptée pour lutter contre ce phénomène ? Que reste-t-il à disposition des cliniciens pour guérir les patients et pour combien de temps ?

Nous allons, dans une première partie, présenter les caractéristiques de certaines bactéries multi-résistantes en se concentrant sur les bactéries les plus fréquemment isolées à l'hôpital dans le cadre d'infections nosocomiales de localisation diverse telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore des espèces d'*Enterobacteriaceae* multi-résistantes. Ce chapitre ne traitera donc pas des bactéries plutôt responsables d'infections communautaires comme *Neisseria gonorrhoeae* ou *Streptococcus pneumoniae* qui posent pourtant, elles aussi, des problèmes de traitement liés à leur résistance aux antibiotiques. Dans un second temps, nous nous interrogerons sur l'existence ou non d'un lien entre consommation d'antibiotiques et émergence de résistances chez ces bactéries à différentes échelles. Enfin, dans une dernière partie, nous étudierons la position de la France en termes de consommations d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire par rapport aux autres pays européens.

I Evolution des résistances bactériennes

Dans cette première partie, nous allons procéder à une description détaillée de plusieurs bactéries multi-résistantes (BMR) impliquées dans des infections nosocomiales de nature diverse. Le plus souvent opportunistes, ces pathogènes sont naturellement pourvus ou acquièrent des mécanismes de résistance multiples et complexes à de nombreux antibiotiques entraînant un appauvrissement de l'arsenal thérapeutique destiné à les éradiquer.

I.1 *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

C'est en 1881 que fut décrit pour la première fois ce cocci à gram positif et près d'un siècle et demi plus tard *Staphylococcus aureus*, qui a beaucoup évolué au cours du temps, pose aujourd'hui de nombreux problèmes de santé publique.

Dès 1942 apparaissent les premières souches de *Staphylococcus aureus* produisant une pénicillinase (Smith & Jarvis, 1999); il s'agit d'une enzyme plasmidique et inductible qui hydrolyse la pénicilline G, les aminopénicillines ainsi que les carboxy- et uréido-pénicillines, rendant de ce fait les souches de staphylocoque la produisant résistantes à ces antibiotiques. Devant les difficultés de traitement engendrées par ces premières résistances, une nouvelle classe de pénicillines semi-synthétiques résistantes à cette pénicillinase, les pénicillines M, a été développée, et de 1960 à 1962 la méticilline, l'oxacilline et la cloxacilline ont été mises sur le marché (Knudsen, et al., 1962). Ces pénicillines ont la caractéristique de présenter à proximité du groupement hydrolysé par la pénicillinase un encombrement stérique rendant impossible l'accès à ce site par l'enzyme. Mais les espoirs suscités par la méticilline sont rapidement réduits à néant lorsqu'en 1961 au Royaume-Uni sont isolées les premières souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) (Jevons, 1961).

Le séquençage du génome d'un SARM a en partie permis de comprendre l'origine de cette résistance puisqu'il a notamment mis en évidence un domaine appelé SCCmec (Staphylococcal cassette chromosome mec) dans le chromosome du staphylocoque (Dumitrescu, et al., 2010) (Hiramatsu, et al., 2001). Cette cassette contient un gène très important dans la méticillino-résistance du staphylocoque : le gène *mecA* qui code une protéine de liaison aux pénicillines additionnelle appelée PLP2'. Les protéines liant les pénicillines sont des enzymes indispensables à la formation du peptidoglycane de la paroi bactérienne. La PLP2' a la particularité d'avoir une faible affinité pour les pénicillines rendant ces composés inactifs, en effet, leur présence n'empêche pas la poursuite de la synthèse de la paroi bactérienne par le staphylocoque. A ce gène *mecA* est associé un ensemble de gènes dits régulateurs du gène *mecA*, et le complexe formé est appelé complexe *mec* dont 5 classes ont, à ce jour, été décrites. La SCCmec comporte, par ailleurs, un autre élément essentiel qui se présente sous la forme d'un complexe de gènes codant des recombinases *ccr* (cassette chromosome recombinase). Ces enzymes ont pour rôle d'assurer une certaine mobilité à la cassette. Cinq classes de ces complexes *ccr* ont

aujourd'hui été identifiées. L'association d'un complexe mec à un complexe de gènes de recombinaisons ccr permet de décrire 8 types de cassettes (I à VIII) qui diffèrent par leur taille et par leur panel de résistance aux antibiotiques.

L'origine de cette cassette est encore aujourd'hui inconnue. Cependant certaines études réalisées ont permis d'identifier un gène mecA homologue chez l'espèce *Staphylococcus sciuri*, une bactérie retrouvée essentiellement chez les rongeurs et les mammifères primitifs. Wu et al. avancent l'hypothèse que ce gène mecA homologue serait un précurseur du gène mecA du SARM qui aurait évolué conférant ainsi au *Staphylococcus aureus* qui en est pourvu une résistance à la méticilline (Wei Wu, et al., 2001) (Severin, et al., 2005).

Après l'Angleterre, les autres pays européens ont, en quelques années, également été touchés par l'émergence de cette souche de SARM (Ayliffe, 1997). Puis durant les années 1970, la résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* s'est propagée dans le monde entier avec notamment le Japon, l'Australie et les Etats-Unis où le SARM était responsable d'épidémies d'infections hospitalières.

Aujourd'hui les SARM sont endémiques dans la plupart des hôpitaux des pays industrialisés. Entre 1970 et 1985, le taux de résistance des staphylocoques dorés à la méticilline est limité entre 2 et 6% au niveau mondial. Ces taux plutôt faibles deviennent rapidement alarmants, on constate en effet que pendant les années 1990 à 2000, ils atteignent, en Australie, aux Etats Unis et en Europe du Sud, les 30 à 50% (Lepelletier, 2006).

En Europe, la situation concernant la prévalence des SARM est très hétérogène. Les données de l'EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) collectées entre janvier 1999 et décembre 2002 montrent qu'en Europe du Nord la prévalence des SARM est inférieure à 1% alors qu'en Europe du Sud et de l'Ouest elle dépasse les 40% (Tiemersma, et al., 2004). Concernant la France, on observe que la proportion de SARM est de 33%. De plus, on note également une augmentation de la proportion de SARM dans certains pays tels que la Belgique, l'Irlande, l'Allemagne, ou le Royaume Uni entre 1999 et 2002.

En 2010, le rapport annuel de surveillance des résistances aux antibiotiques en Europe publié par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies révèle que 9 des 28 pays inclus dans la surveillance ont une proportion de SARM comprise entre 25 et 50 %, il s'agit principalement des pays d'Europe du Sud ainsi que le Royaume Uni et l'Irlande. En revanche, c'est en Europe du Nord que l'on retrouve les pays avec la plus faible proportion de SARM isolés, ainsi au Danemark, en Finlande, en Suède, cette proportion est inférieure à 5% (voir figure 1). Entre 2006 et 2009, une tendance à la baisse significative est observée dans 8 pays (Autriche, Lettonie, Bulgarie, France, Grèce, Irlande, Roumanie et Royaume-Uni) (voir figure 2). En France, par exemple, la proportion de SARM est passée de 26.7% en 2006 à 21.6% en 2010 (EARS-Net, 2011a). Seule la République tchèque présente une augmentation significative de sa proportion de SARM.

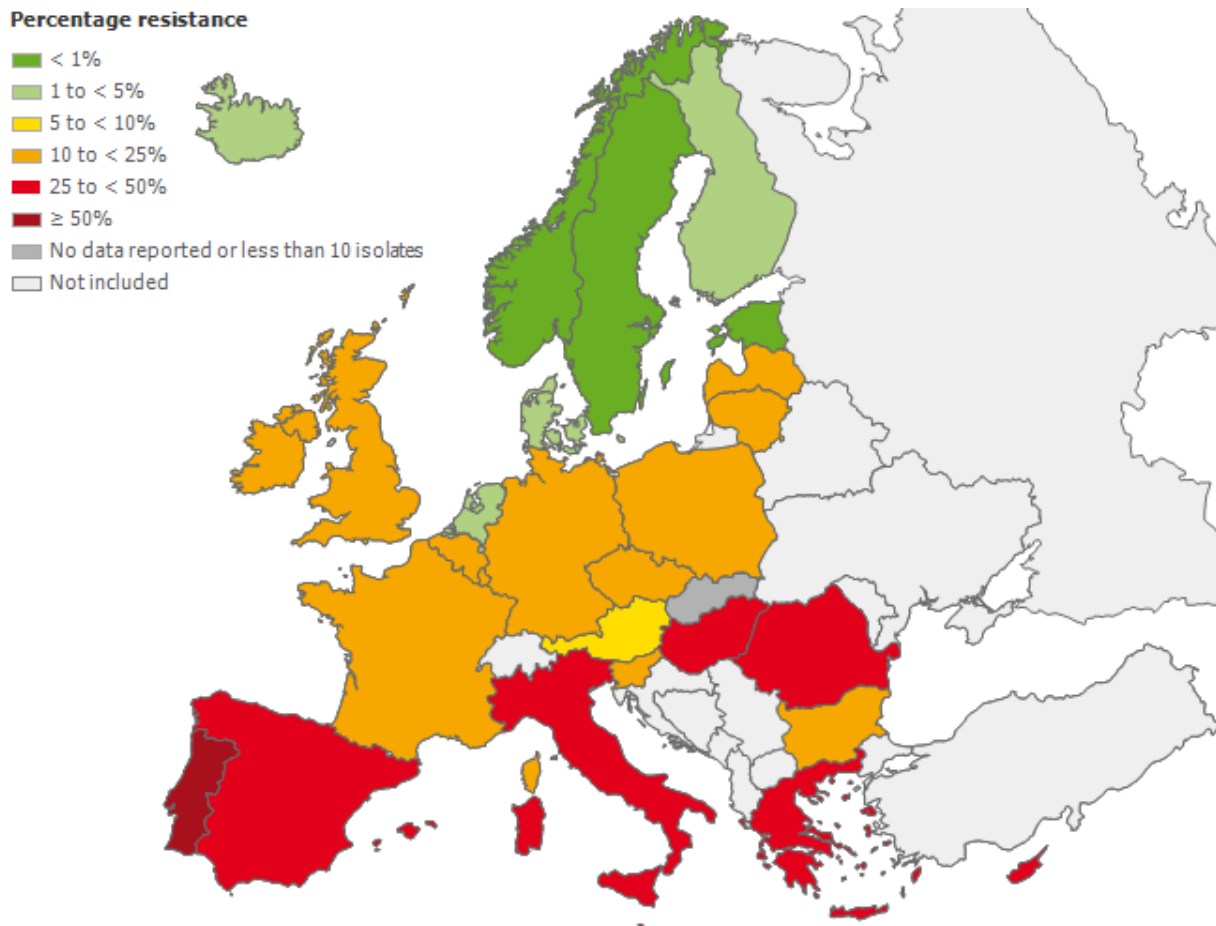


Figure 1 Carte d'Europe des proportions de souches invasives de SARM en 2010 dans les pays participants au projet EARS-Net (EARS-Net, 2011b)

Une étude de Martres et al. a montré que la formation du personnel et la mise en place d'un programme de prévention de la diffusion des bactéries multi-résistantes dans un centre hospitalier général du Nord de la France a permis une diminution significative du taux et de l'incidence des SARM entre 1999 et 2001. En effet la proportion de souches résistances passe de 46 à 37% en 3 ans, et l'incidence des SARM pour 1000 journées d'hospitalisation passe de 0,92 à 0,67 entre 1999 et 2001 (Martres, et al., 2003). Cette tendance à la baisse dans cet hôpital français se confirme les années suivantes et s'étend à l'ensemble du territoire. Le Réseau d'Alerte, d'Investigations et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) qui résulte d'un partenariat entre les 5 Centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLin) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), a publié en mars 2011 son rapport concernant la surveillance des bactéries multi-résistantes au niveau national (Jarlier, et al., 2011). Le tableau 1 reprend, pour chacun des 5 CCLin de France, les taux d'incidence de SARM pour 1000 jours d'hospitalisations de 2002 à 2009. On observe bien que l'incidence des infections à SARM diminue progressivement depuis 2002 pour l'ensemble du territoire français.

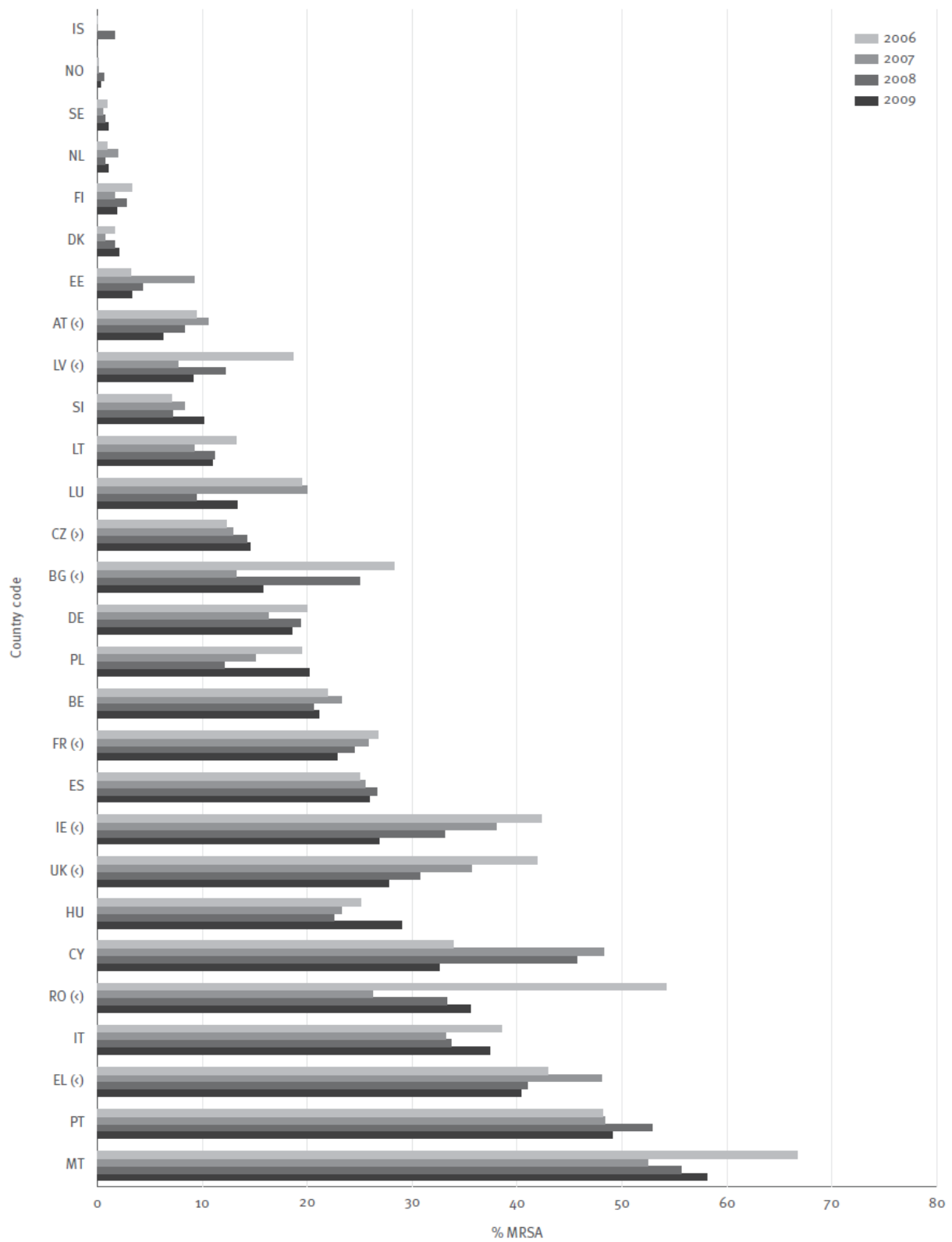


Figure 2 *Staphylococcus aureus* : tendance de la méticillino-résistance chez *Staphylococcus aureus* pays par pays entre 2006 et 2009 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
CClin Nord								
Hors AP-HP	0,77	0,78	0,69	0,64	0,66	0,55	0,54	0,51
AP-HP	0,81	0,81	0,74	0,7	0,64	0,56	0,51	0,44
Cclin Est	0,64	0,62	0,54	0,53	0,46	0,46	0,43	0,38
Cclin Ouest	0,45	0,42	0,45	0,38	0,4	0,34	0,33	0,31
Cclin Sud-Est	0,68	0,64	0,62	0,57	0,56	0,48	0,42	0,38
Cclin Sud-Ouest	0,72	0,87	0,7	0,7	0,58	0,53	0,51	0,48
Total	0,63	0,68	0,62	0,58	0,55	0,48	0,45	0,41

Tableau 1 Taux d'incidence des SARM rapportés par les CClin de 2002 à 2009

Avant 1990, les infections à SARM survenaient essentiellement à l'hôpital ou suite à un séjour à l'hôpital. Dans ce contexte d'infections nosocomiales à SARM, les personnes les plus sensibles sont les personnes âgées, les patients portant un dispositif médical implantable, ainsi que ceux souffrant de plaies chroniques ou ayant suivi une antibiothérapie préalable (Kock, et al., 2010). Puis dans les années 1990 sont apparues les SARM dit d'acquisition communautaire (SARM-CA) qui surviennent chez des patients sans antécédent d'hospitalisation et sans facteur de risque traditionnel d'acquisition de SARM (Bukhariea, et al., 2001). La première souche de SARM-CA a été isolée en 1993 en Australie dans une population aborigène n'ayant pas été hospitalisée récemment (Udo, et al., 1993). Cette souche présentait des caractéristiques génétiques nouvelles par rapport aux souches isolées à l'hôpital. Ces infections à SARM d'acquisition communautaire vont rapidement s'étendre à toute l'Océanie, à l'Europe et à l'Amérique du Nord où 4 décès d'enfants dont la cause identifiée est une infection à SARM-CA sont répertoriés entre 1997 et 1999 dans 2 états du Nord des Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 1999). Dans les années 2000, un nouveau groupe clonal de SARM-CA, baptisé USA300, apparaît aux Etats-Unis, il y devient rapidement le clone dominant. Une étude de 2004 révèle que le SARM-CA est la cause identifiable d'infection de la peau et des tissus mous la plus fréquente chez les patients se présentant dans les services d'urgence de 11 villes des Etats-Unis et dans 97% des cas il s'agit du clone USA300 qui est en cause (Moran, et al., 2006). Le SARM-CA, à la différence du SARM acquis à l'hôpital (SARM-HA), touche donc les gens plutôt jeunes et en bonne santé. D'autres différences ont été mises en évidence grâce à des études génétiques comparant les deux types de SARM. On observe, en effet, que le type de cassette retrouvé chez le SARM-CA est différent de celui des souches hospitalières traditionnellement isolées. Ainsi, le SARM-CA est le plus souvent porteur d'une SCCmec de type IV et plus rarement V mais jamais d'une cassette de type I, II, ou III qui sont celles retrouvées chez les SARM-HA (Tattevin, 2011). La différence entre ces cassettes concernent dans un premier temps leur longueur, les types IV et V sont, en effet, beaucoup plus courtes que les cassettes des SARM-HA. Dans un second temps, les cassettes II et III portent, en plus de la résistance aux bêta lactamines, des gènes de résistance à d'autres antibiotiques comme les aminosides (ou aminoglycosides), les macrolides, ou les cyclines rendant ainsi les espèces de

SARM-HA multi-résistantes (Hiramatsu, et al., 2001). A l'inverse, les cassettes retrouvées chez les souches de SARM-CA n'ont pas ces gènes additionnels de multi-résistance aux antibiotiques. Les souches SARM-CA sont ainsi souvent sensibles à une large palette d'antibiotiques autres que les bêta-lactamines et sont donc plus faciles à traiter. L'autre différence majeure existant entre les 2 types de SARM concerne leurs facteurs de virulence respectifs. On révèle chez la plupart des souches de SARM-HA la présence d'au moins un gène codant des super-antigènes et chez certaines seulement la présence du gène codant la toxine TSST-1 responsable de syndromes de choc toxique. Chez la grande majorité des souches de SARM-CA, on retrouve les gènes codant la leucocidine de Panton-Valentine, alors qu'ils ne sont que rarement présents chez les SARM-HA traditionnels. Cette toxine est responsable d'infections beaucoup plus graves puisque sa production est associée à une nécrose tissulaire. C'est ainsi qu'on a observé l'émergence de pneumonies nécrosantes à SARM chez des patients plutôt jeunes et en bonne santé (Francis, et al., 2005). Certaines souches de SARM-CA présentent en plus des exfoliatines et la toxine superantigénique du TSST-1 (Tristan, et al., 2007). En Europe, l'un des clones le plus fréquent de SARM-CA est le clone ST80. Il prédomine en France où sa prévalence a légèrement augmenté ces dernières années. Elle était de moins de 1% en 2004 et atteint 3,6% en 2007 (Dauwalder, et al., 2008). Mais même si cette prévalence reste faible, on ne peut exclure la possibilité d'une rapide propagation de ces SARM-CA en France, comme c'est le cas aux Etats-Unis avec le clone USA300. Il convient donc de rester vigilant.

Les infections graves liées à un SARM se révèlent de plus en plus complexes à traiter, elles sont aujourd'hui prises en charge par la prescription d'antibiotiques appartenant à la classe des glycopeptides tels que la vancomycine ou la teicoplanine qui agissent différemment des bêta-lactamines pour altérer la synthèse de la paroi des staphylocoques. Mais cette stratégie thérapeutique a été remise en question lorsqu'a été publié, en 1997, un article signalant l'émergence, au Japon, de souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine (Hiramatsua, et al., 1997) (Hiramatsu, 1998). Ces souches ont été appelées VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*) lorsqu'elles présentent une sensibilité intermédiaire à la vancomycine; VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*) lorsqu'elles y sont totalement résistantes et hétéro-VISA (hVISA) lorsque la souche apparaît sensible à la vancomycine mais contient des sous-populations de sensibilité intermédiaire. Toutes ces souches ont depuis été retrouvées dans beaucoup d'autres pays (Howden, et al., 2010).

Le fort pouvoir adaptatif de *Staphylococcus aureus* est bien connu depuis de nombreuses années et fait de lui un agent pathogène redouté dont la surveillance doit être constante et pour lequel l'arsenal thérapeutique disponible est de plus en plus limité.

I.2 *Enterococcus* spp. résistants à la vancomycine.

Les entérocoques font partie des bactéries qui colonisent le tube digestif de l'homme, il en existe une vingtaine d'espèces mais seules deux d'entre elles sont fréquentes en clinique. En effet, la grande majorité des isolats cliniques d'entérocoque correspondent à l'espèce *Enterococcus faecalis* (80 à 90% des isolats) et dans 5 à 15% des cas l'espèce isolée est *Enterococcus faecium* (Cetinkaya, et al., 2000). La situation a quelque peu tendance à s'inverser notamment aux Etats-Unis en faveur d'*Enterococcus faecium* à partir des années 1990 (Mundy, et al., 2000). Les données du programme de surveillance des résistances bactérienne SENTRY montre qu'en 2001 *Enterococcus faecium* était impliqué dans 20% des infections à entérocoques aux Etats Unis (Low, et al., 2001). Chez l'individu immunocompétent, il s'agit de bactéries peu pathogènes, plus souvent responsables de colonisation que d'infection. Elles peuvent parfois cependant être la cause d'infections communautaires digestives ou du tractus urinaire ou d'infections hospitalières nosocomiales telles que des infections urinaires ou abdominales, des suppurations de plaies ou, plus graves encore, des bactériémies, des endocardites et des méningites qui surviennent principalement chez le sujet immunodéprimé (Sood, et al., 2008) (Moellering, 1998). Le rapport colonisation/infection domine également à l'hôpital où la colonisation permet la création d'un réservoir occulte d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Le problème posé par cette colonisation est d'autant plus important que celle-ci peut persister longtemps. Une étude dans l'unité d'oncologie d'un hôpital universitaire américain a montré que la colonisation par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (ERVf) persiste souvent pendant toute la durée de l'hospitalisation et peut continuer pendant une longue période suivant cette hospitalisation (Montecalvo, et al., 1995).

C'est à la fin des années 1970 que les entérocoques ont été reconnus comme étant responsables d'infections acquises à l'hôpital, et en 2006, en France, ces bactéries étaient classées au 5ème rang des bactéries responsables d'infections liées aux soins, représentant 6,4% des microorganismes isolés d'infections nosocomiales (Thiolet, et al., 2007) (Coignard, et al., 2009). On retrouve parmi les facteurs de risque d'infection/colonisation par des ERV les hospitalisations notamment en unité de soins intensifs, en service d'hémodialyse, d'oncologie, de transplantation, ou de réanimation, le port d'un cathéter veineux central, une intervention chirurgicale majeure, la présence d'une insuffisance rénale, une durée de séjour importante ou encore la proximité avec des patients infectés ou colonisés par des ERV (Moellering, 1998). La prise d'antibiotiques joue également un rôle important dans l'acquisition d'ERV, en effet ont identifiés comme facteurs de risque d'infection/colonisation par ERV les traitements par céphalosporines de deuxième ou troisième génération, par vancomycine ou par un antibiotique actif sur les bactéries anaérobies (Talon, et al., 2001) (Rice, 2001) (Donskey, et al., 2000).

Les entérocoques sont des bactéries préoccupantes de par leur résistance intrinsèque ou acquise à de nombreux antibiotiques utilisés en médecine humaine.

Ils sont, en effet, naturellement résistants aux céphalosporines, à la clindamycine et aux sulfamides et présentent une résistance de bas niveau aux aminoglycosides (Cetinkaya, et al., 2000). De plus, ils ont une faible affinité naturelle pour les pénicillines, ceci étant lié à l'expression d'une protéine de liaison aux pénicillines d'affinité réduite : la PLP5 codée par le gène *pbp5* localisé dans le chromosome bactérien et qui est un élément transférable entre différentes souches d'*Enterococcus faecium* (Rice, et al., 2005). Les deux espèces d'entérocoque les plus retrouvées chez l'homme à l'état commensal ne sont pas égales quant à leur sensibilité aux pénicillines. Alors que la CMI de l'ampicilline pour *Enterococcus faecalis* est généralement inférieure à 8 microgrammes/ml ce qui le rend faiblement résistant à l'ampicilline, elle est le plus souvent comprise entre 16 et 64 microgrammes/ml pour *Enterococcus faecium*, valeurs témoignant d'un niveau de résistance supérieur à l'antibiotique. Ces comportements distincts sont liés à une différence dans la structure ou dans l'expression de la PLP5 d'*Enterococcus faecium* par rapport à *Enterococcus faecalis*. En effet, le niveau de résistance exprimée par *Enterococcus faecium* est lié à la quantité et à l'affinité de la PLP5 qu'il exprime pour les pénicillines. Cette affinité peut être altérée par des mutations dans le gène *pbp5* conduisant à une augmentation des CMI (>32 microgrammes/ml) pour les pénicillines et donc à des souches dont le niveau de résistance à l'ampicilline est très élevé (Cetinkaya, et al., 2000) (Rice, 2001) (Quincampoix & Mainardi, 2001).

Aux Etats-Unis, des échantillons sanguins datant de 1975 à 2000 ont été analysés, les résultats montrent une augmentation croissante de la prévalence de la résistance à l'ampicilline chez *Enterococcus faecium* à partir de 1989. Entre 1989 et 1999, cette prévalence passe de 8 à 74%. Pour *Enterococcus faecalis*, la résistance à l'ampicilline est un événement beaucoup plus rare (Murdoch, et al., 2002). En France, les données des différents observatoires et réseaux européens, montrent qu'à quelques exceptions près, la totalité des souches cliniques d'*Enterococcus faecalis* étudiées entre 1999 et 2010 sont sensibles à l'ampicilline. En revanche, pour *Enterococcus faecium* on observe une augmentation rapide et constante de la proportion de souches résistantes à l'ampicilline par rapport au nombre total de souches isolées. Ainsi, d'après les données de l'EARSS, cette proportion passe de 29,2% en 2002 à 62% en 2008 (Bourdon, 2011).

Espèce	Année	Gentamicine HN ^a		Vancomycine		Ampicilline	
		% R ^b	Nb R/Nb total ^c	% R	Nb R/Nb total	% R	Nb R/Nb total
<i>E. faecium</i>	2002	10,4	13/125	1,6	2/121	29,2	28/96
	2003	23	28/122	0	0/123	27,5	30/109
	2004	21,4	28/131	5	8/161	46,4	70/151
	2005	23,9	43/180	2,1	4/194	58,2	114/196
	2006	29,7	60/202	3,2	7/221	61,5	126/205
	2007	29,8	75/252	1,2	4/322	60,3	188/312
	2008	29,9	83/278	0,6	2/353	62	229/369
<i>E. faecalis</i>	2002	15	51/339	0,3	1/327	2,75	6/218
	2003	15,8	52/329	0,9	3/344	2,4	6/249
	2004	16,5	83/503	0,1	1/705	0,15	1/674
	2005	15,1	116/767	0,3	2/767	0,25	2/806
	2006	15,9	138/868	0,1	1/927	1,14	10/879
	2007	14,9	154/1036	0	0/1216	0,25	3/1199
	2008	17,8	159/895	0	0/1066	0,42	5/1180

HN : résistance de haut niveau ; % R : proportion de souches résistantes ; Nb R/Nb total : nombre de souches résistantes/nombre total de souches testées.

Tableau 2 Proportions de souches d'entérocoques résistantes à la gentamicine, à la vancomycine et à l'ampicilline (données EARSS)

Pour les autres pays européens, la prévalence de la résistance aux aminopénicillines chez les deux espèces est équivalente à celle de la France.

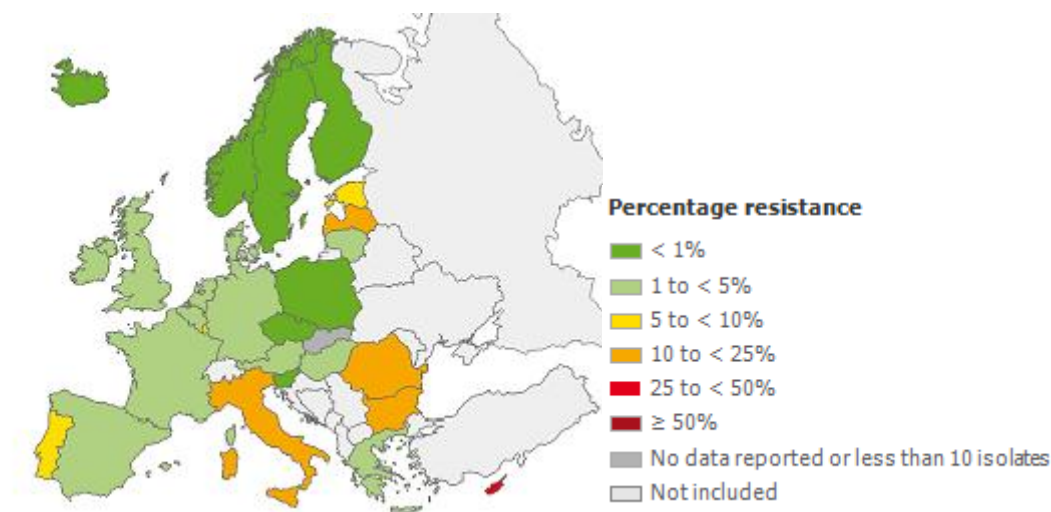


Figure 3 Proportion d'*Enterococcus faecalis* résistants (R+) aux aminopénicillines dans les pays participants en 2009

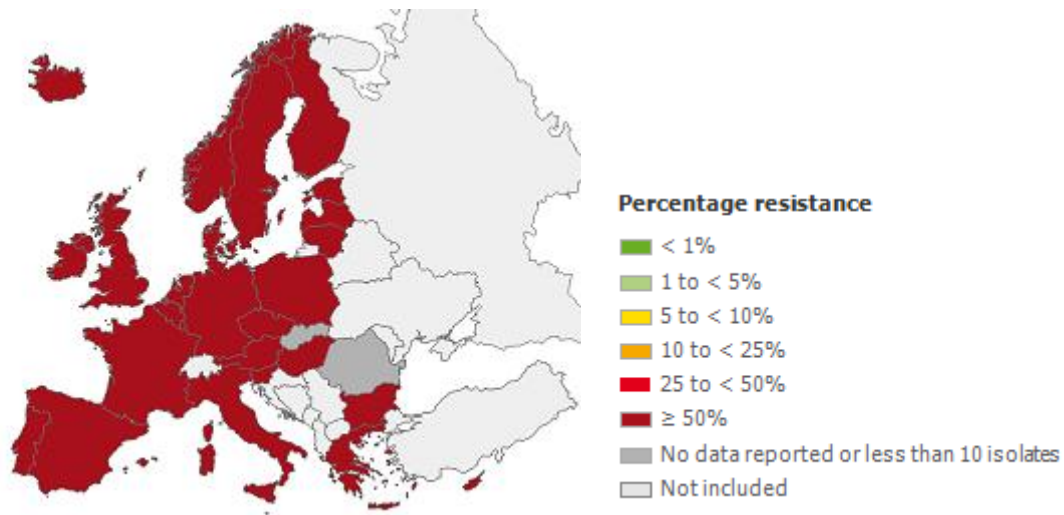


Figure 4 Proportion d'*Enterococcus faecium* résistants (R+) aux aminopenicillines dans les pays participants en 2009

Les aminosides sont des antibiotiques développés dans les années 1940 qui exercent leur effet bactéricide en se liant au ribosome altérant ainsi la synthèse protéique de la bactérie. Les entérocoques présentent une résistance de bas niveau naturelle aux aminosides, celle-ci s'explique par une anomalie de transport membranaire qui entraîne une mauvaise pénétration des aminosides dans le cytoplasme de la bactérie (Sood, et al., 2008). Leur utilisation est cependant toujours d'actualité dans les infections sévères où ils sont associés à une pénicilline ou à la vancomycine qui vont, en altérant la synthèse de la paroi bactérienne, faciliter et augmenter la pénétration de l'aminoside dans la bactérie lui permettant d'exercer son activité bactéricide. *Enterococcus faecium* produit en plus naturellement une enzyme, la 6' N acétyltransférase, qui lui permet d'être résistant à la fois à la kanamycine, à la tobramycine et à la nétilmicine. Il reste cependant sensible à la gentamicine et à la streptomycine, et la synergie gentamicine- β -lactamines est conservée. Le niveau de résistance des entérocoques aux aminosides peut être augmenté par 3 mécanismes différents (Lambert, 1997). La résistance acquise peut en effet s'exprimer grâce à :

- des mutations chromosomiques entraînant une altération de la cible ribosomale. Ce mécanisme conduit à un haut niveau de résistance à la streptomycine et à la perte de la synergie avec les pénicillines ou la vancomycine. Ce haut niveau de résistance à la streptomycine peut aussi être lié à la présence d'une streptomycine adényltransférase (Gray & Pedler, 1992).
- un défaut de perméabilité qui affecte tous les aminosides.
- Une inactivation enzymatique qui est le mécanisme le plus fréquent. 3 enzymes peuvent être impliquées : une aminoside-O-phosphotransférase (APH), une aminoside-O-acétyltransférase (AAC) et une aminoside-O-nucléotidyltransférase (ANT), et 3 principaux

phénotypes de résistance ont été décrits (Quincampoix & Mainardi, 2001) (Eliopoulos, 2000). Le phénotype K est caractérisé par un haut niveau de résistance à l'amikacine et à la kanamycine et est liée à une APH. Le phénotype KT possède en plus une résistance de haut niveau à la tobramycine et c'est une ANT qui en est à l'origine. Enfin le phénotype KTG est hautement résistant à la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine, la nétilmicine et la gentamicine, aminoside le plus couramment utilisé contre les entérocoques, il est dû à l'expression d'une enzyme bi-fonctionnelle APH-AAC que l'on retrouve chez 90% des entérocoques présentant une résistance de haut niveau à la gentamicine. L'activité de la streptomycine n'est pas altérée par les enzymes.

Selon les données de l'EARSS, en Europe, en 2009, la proportion d'*Enterococcus faecalis* hautement résistants à la gentamicine présente des variations selon les pays avec des taux supérieurs à 50% en Grèce ou en Hongrie et des taux compris entre 10 et 25% pour la France et la Suède. La majorité des pays présentent des taux de résistance compris entre 25 et 50% (voir figure 5). Concernant *Enterococcus faecium*, le nombre de pays avec un taux de résistance de haut niveau à la gentamicine supérieur à 50% est plus important que pour *Enterococcus faecalis* avec notamment l'Italie, les Pays-Bas et le Danemark qui s'ajoute à la Grèce et la Hongrie. La France présente un taux de résistance compris entre 25 et 50% (voir figure 6).

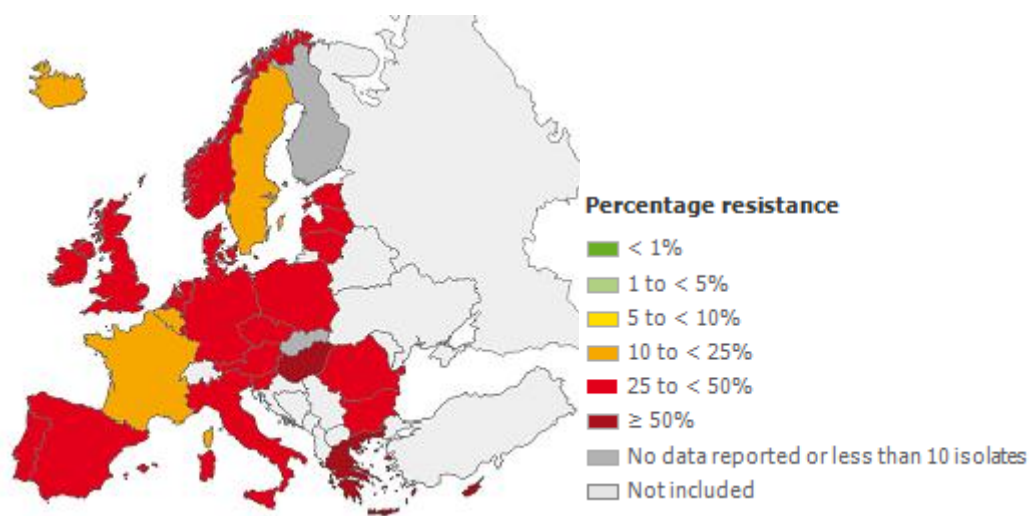


Figure 5 Proportion d'*Enterococcus faecalis* hautement résistants à la gentamicine en 2009 dans les pays participants

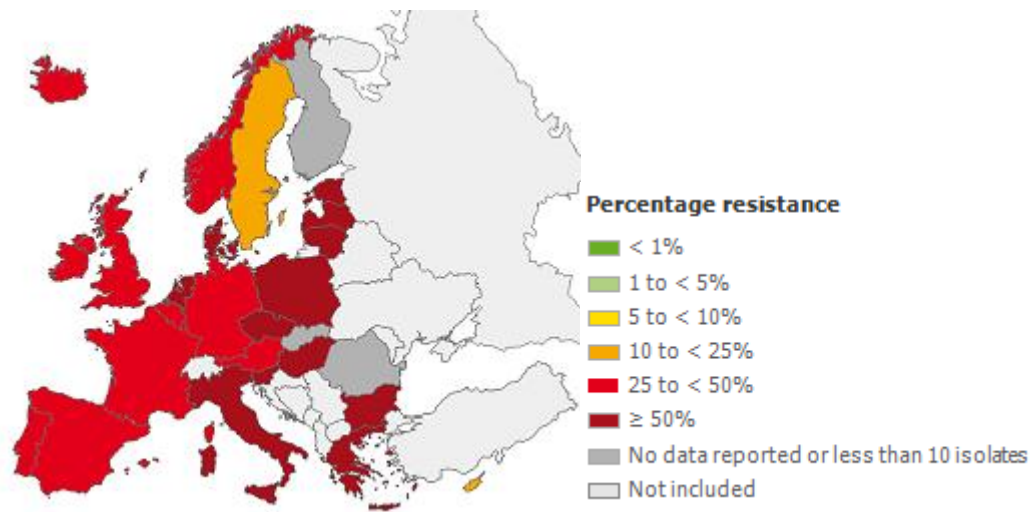


Figure 6 Proportion d'*Enterococcus faecium* hautement résistants à la gentamicine en 2009 dans les pays participants

La classe des glycopeptides regroupe deux molécules, la vancomycine et la teicoplanine, qui sont des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif et qui sont donc utilisés afin de traiter les infections causées par de tels pathogènes dans le cadre de résistance ou d'allergie aux β -lactamines. Leur action bactéricide s'exerce par interférence avec la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif. Cette biosynthèse a pour intermédiaire un pentapeptide se terminant par la séquence D-ala-D-ala. C'est ce dipeptide que reconnaissent les glycopeptides, ils s'y fixent et le recouvrent le rendant inaccessible aux enzymes (carboxypeptidases et transpeptidases) assurant la polymérisation du peptidoglycane. Le peptidoglycane n'est alors plus synthétisé et la croissance bactérienne s'arrête (Rabaud & May, 2000).

Depuis le milieu des années 1980, sont apparues des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (vancomycine plus ou moins teicoplanine). Cette résistance revêt un caractère très hétérogène. En effet, sur la base de plusieurs critères tels que la transférabilité ou encore le niveau de résistance conféré, 6 phénotypes de résistance aux glycopeptides ont été décrits chez les entérocoques, parmi lesquels 5 correspondent à des résistances acquises (Gholizadeh & Courvalin, 2000) (Courvalin, 2006) (voir tableau 3).

Strain characteristic	Acquired resistance level, type					Intrinsic resistance, low level, type VanC1/C2/C3
	High, VanA	Variable, VanB	Moderate, VanD	Low		
				VanG	VanE	
MIC, mg/L						
Vancomycin	64–100	4–1000	64–128	16	8–32	2–32
Teicoplanin	16–512	0.5–1	4–64	0.5	0.5	0.5–1
Conjugation	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative
Mobile element	Tn 1546	Tn 1547 or Tn 1549
Expression	Inducible	Inducible	Constitutive	Inducible	Inducible	Constitutive Inducible
Location	Plasmid chromosome	Plasmid chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome
Modified target	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser

NOTE. D-Ala-D-Lac, D-alanine-D-lactate; D-Ala-D-Ser, D-alanine-D-serine.

Tableau 3 Phénotypes de résistance à la vancomycine chez les entérocoques (Courvalin, 2006)

- Le phénotype VanA correspond à une résistance inductible et de haut niveau aux deux glycopeptides, il est le plus fréquemment rencontré. Cette résistance est généralement conférée par des transposons de type *Tn1546* portés par des plasmides transférables par conjugaison. Les transposons comportent les gènes encodant les protéines intervenant dans le mécanisme de la résistance. Ainsi, le gène *vanH* code pour une déhydrogénase qui réduit le pyruvate en D-lactate puis une ligase, codée par le gène *vanA*, synthétise un dipeptide D-ala-D-lactate qui va prendre la place du D-ala-D-ala terminal du pentapeptide normal. Le gène *vanX* code une dipeptidase qui a pour rôle d'hydrolyser les dipeptides D-ala-D-ala, cette action est complétée par une carboxypeptidase codée par le gène *vanY* qui hydrolyse les pentapeptides ayant intégré un dipeptide D-ala-D-ala non hydrolysé par la dipeptidase.
- Le phénotype VanB, un peu moins fréquent, est caractérisé par un niveau variable de résistance à la vancomycine mais reste sensible à la teicoplanine.
- Les phénotypes VanD, VanE et VanG sont beaucoup plus rares.
- A la différence des autres gènes, le gène *vanC*, à l'origine du phénotype VanC, est chromosomique. Il est naturellement présent chez certaines espèces d'entérocoque telles que *Enterococcus gallinarum* ou *Enterococcus casseliflavus* et n'entraîne qu'une faible résistance à la vancomycine (Navarro & Courvalin, 1994).

Le phénomène de résistance aux glycopeptides s'explique donc plus simplement par le remplacement d'un des deux résidus de D-alanine par un autre acide aminé (D-lactate pour les phénotypes VanA, VanB et VanD et D-serine pour les phénotypes VanE et VanC) dans la séquence du pentapeptide. Ce nouveau précurseur présente une faible affinité pour les glycopeptides les rendant partiellement ou totalement inefficaces (Gholizadeh & Courvalin, 2000) (Courvalin, 2006).

En Europe, comme aux Etats-Unis, le principal réservoir de la résistance à la vancomycine est *Enterococcus faecium* chez l'homme (Mundy, et al., 2000) (Coque, et al., 1996). Les ERV ont pour la première fois été décrits en Europe, en 1986 en Angleterre et en 1987 en France (Uttley, et al., 1988) (Leclercq, et al., 1988). Aux Etats-Unis, c'est également à la fin des années 1980 que les premières souches d'ERV ont fait leur apparition, 30 ans après la mise sur le marché de cet antibiotique. Jusque la fin des années 1970, la vancomycine était peu utilisée aux Etats-Unis, c'est au début des années 1980 que son utilisation en clinique humaine s'est accélérée pour prendre en charge les diarrhées à *Clostridium difficile* et les infections causées par les SARM dont la prévalence est en augmentation à cette période (Kirst, et al., 1998). Les Etats-Unis sont de très gros consommateurs de vancomycine, qu'elle soit sous forme orale ou injectable, par rapport aux pays européens, ceci peut en partie expliquer la prévalence plus élevée des souches résistantes à la vancomycine que l'on retrouve aux Etats-Unis par rapport, notamment, à la France. Une fois que la résistance est acquise sous la pression de sélection des glycopeptides, la transmission manuportée entre patients ou entre patient et soignant ou à partir de l'environnement ou du matériel a favorisé la diffusion épidémique des

souches d'ERV (Falk, et al., 2000) (Wendt, et al., 1998) (Noskin, et al., 1995) (Duckro, et al., 2005) (Lucet, et al., 2008). Par ailleurs, leur transmission est facilitée en cas de diarrhée ou d'incontinence fécale et par le fait que les entérocoques sont des bactéries résistantes dans l'environnement, notamment aux températures extrêmes et à certains agents désinfectants (Bradley & Fraiese, 1996).

Selon le centre de prévention et de contrôle des maladies aux Etats-Unis, la proportion d'ERV parmi l'ensemble des entérocoques isolés dans les unités de soins intensifs est passée de 0,3% en 1989 à 25,2% en 1999 (Gerberding, et al., 2000). Le système de Surveillance National des Infections Nosocomiales (NNIS) révèle qu'en 2003, cette proportion s'élève à 28% avec une place au 3ème rang des bactéries multi-résistantes toujours dans les unités de soins intensifs, et que ces souches sont également retrouvées dans les autres unités de soins à une fréquence également importante (Cardo, et al., 2004).

Concernant la France, la situation est beaucoup moins critique. Dans son rapport de 2004, l'EARSS révèle qu'en 2002 la France présente un pourcentage de souches d'ERVf identique à la médiane européenne, soit inférieur à 2%. Ce pourcentage est cependant bien supérieur dans d'autres pays d'Europe tels que l'Italie (21%) ou la Grèce (19%) (Trystram, et al., 2004). Quelques années plus tard, en 2009, la France et les pays scandinaves font toujours partie des pays avec la plus basse proportion d'ERVf (voir figure 7). La situation en Italie s'est nettement améliorée contrairement à la Grèce où la proportion d'ERVf atteint les 26.9%. Les résultats de l'année 2010 par rapport à 2009 montrent que cette proportion augmente légèrement pour la France passant de 0.8% à 1.1% et diminue de façon plus importante pour la Grèce (22.5% en 2010) (EARS-Net, 2011a).

Les chiffres enregistrés pour la France ces dernières années, bien qu'étant parmi les plus bas d'Europe, témoignent de changements épidémiologiques récents qui incitent à une augmentation de la vigilance. Entre 2002 et 2008, l'EARSS enregistre, pour la France, une proportion moyenne d'ERVf de 1,9% avec un maximum de 5% en 2004 (Bourdon, 2011). Cette augmentation de proportion à partir de 2004 est confirmée par une étude de 2011 sur le changement d'épidémiologie de l'ERV en France. Celle-ci montre que les notifications d'ERV à l'InVS ou au NRC-E (Centre National de Référence) ont considérablement augmenté à partir de 2004, avec de août 2001 à décembre 2008, 504 notifications en provenance de 195 hôpitaux et correspondant à 243 cas d'infection et 2232 cas de colonisation (rapport infection/colonisation de 0,11). Le nombre de notifications commence à augmenter de façon importante en 2004 alors que de 2001 à 2003 il est plutôt faible (voir figure 8) (Bourdon, et al., 2011).

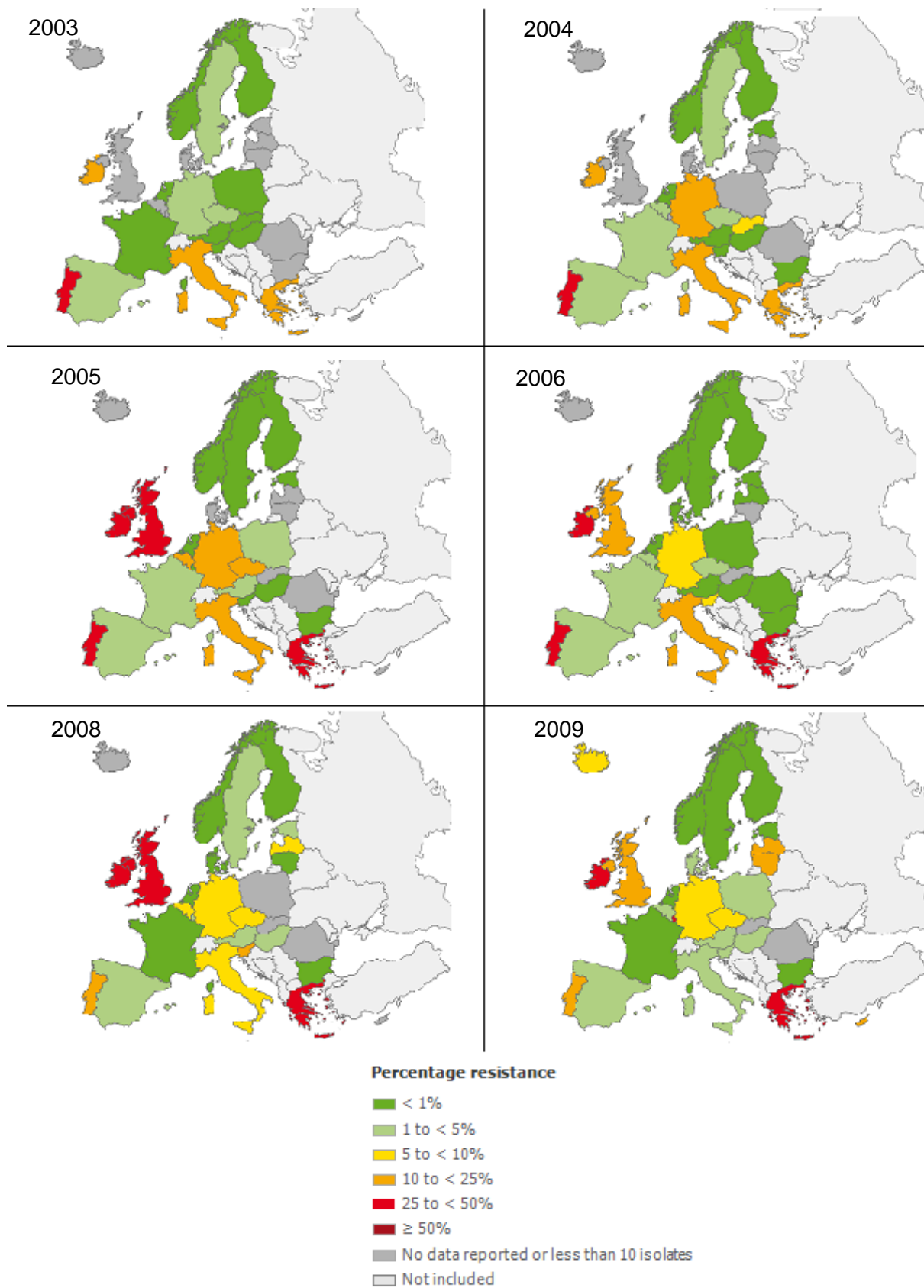


Figure 7 Proportion d'*Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine isolés dans les pays participants de 2003 à 2009 (Données Tessy - EARSS)

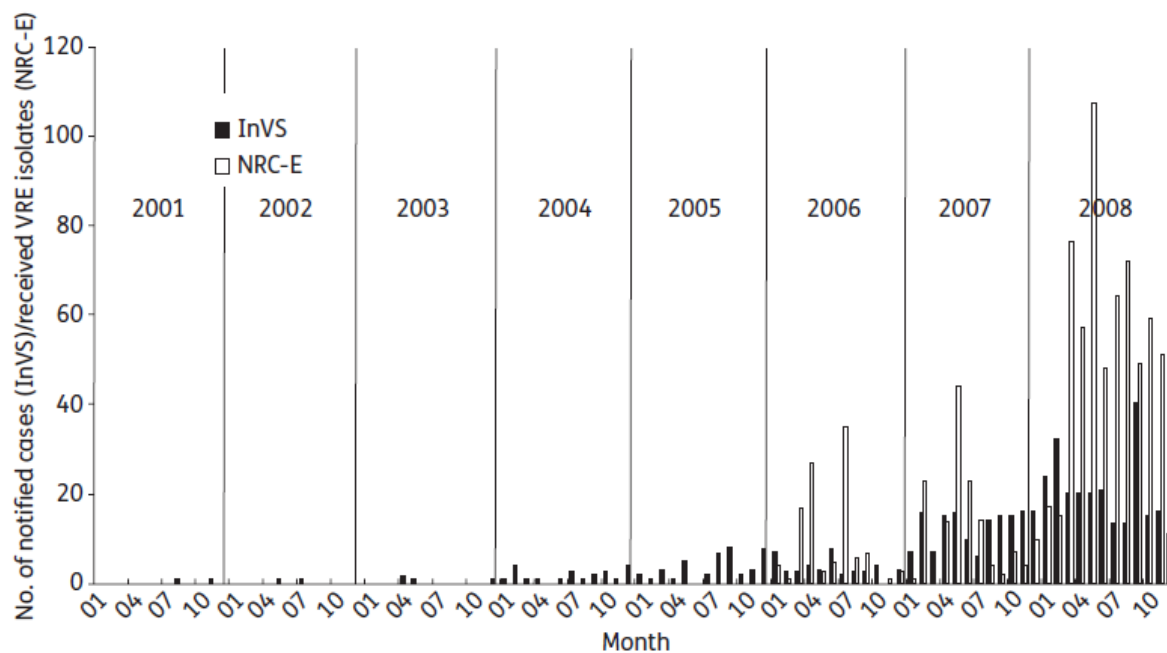


Figure 8 Nombre de notifications d'ERV envoyées à l'InVS de janvier 2001 à décembre 2008 (barres noires) et nombre d'entérocoques résistants à la vancomycine isolés reçus par le NRC-E d'avril 2006 à décembre 2008 (barres blanches) (Bourdon, et al., 2011)

Chaque notification peut correspondre à un cas unique d'ERV survenu dans un hôpital sans antécédent d'ERV ou à une épidémie d'ERV.

L'autre élément qui justifie un changement récent dans l'épidémiologie des ERV en France est la survenue, en 2004-2005, de trois grandes épidémies hospitalières sans précédent dans 3 villes géographiquement éloignées de France : Paris (Lucet, et al., 2007), Nancy (Henard, et al., 2011a) et Clermont-Ferrand (Aumeran, et al., 2008), puis en 2008 dans l'Est et le Nord de la France (Dekeyser, et al., 2010) (voir figure 9).

A l'hôpital universitaire de Nancy, de septembre 2004 à septembre 2005, 121 colonisations et 9 infections à *Enterococcus faecium* de phénotype VanA ont été détectées dans différents services. Des mesures de contrôle ont rapidement été mises en place incluant le dépistage des patients porteurs d'ERV, le regroupement des patients colonisés par des ERV dans un même service et une meilleure hygiène des mains. Ceci a permis une amélioration de la situation pendant environ un an, jusque début 2007 où l'épidémie a repris avec un degré de gravité supérieur. En effet, en avril 2007, 13 établissements de santé de Lorraine ont été identifiés comme hébergeant des patients colonisés par des ERV, une cinquantaine de ces souches a été étudiée et les résultats montrent une appartenance au même clone épidémique que les souches isolées précédemment à l'hôpital universitaire de Nancy. Ceci confirme la dissémination régionale des ERV entre les établissements de santé lorrains. En juillet 2007, un groupe régional de professionnels de santé dédié à la gestion de cette épidémie a été mis en place, dans le but d'organiser et de coordonner les mesures à prendre entre les différents établissements de santé. Parmi ces mesures, on retrouve principalement : une augmentation du dépistage de la colonisation par ERV, une meilleure hygiène des mains, une utilisation raisonnée des antibiotiques ainsi que le regroupement des patients colonisés par des ERV dans une unité régionale de cohorte afin de réduire le nombre de patients contacts

ainsi que la transmission croisée entre établissements de santé. Fin 2009 l'épidémie semble maîtrisée (Henard, et al., 2011a).

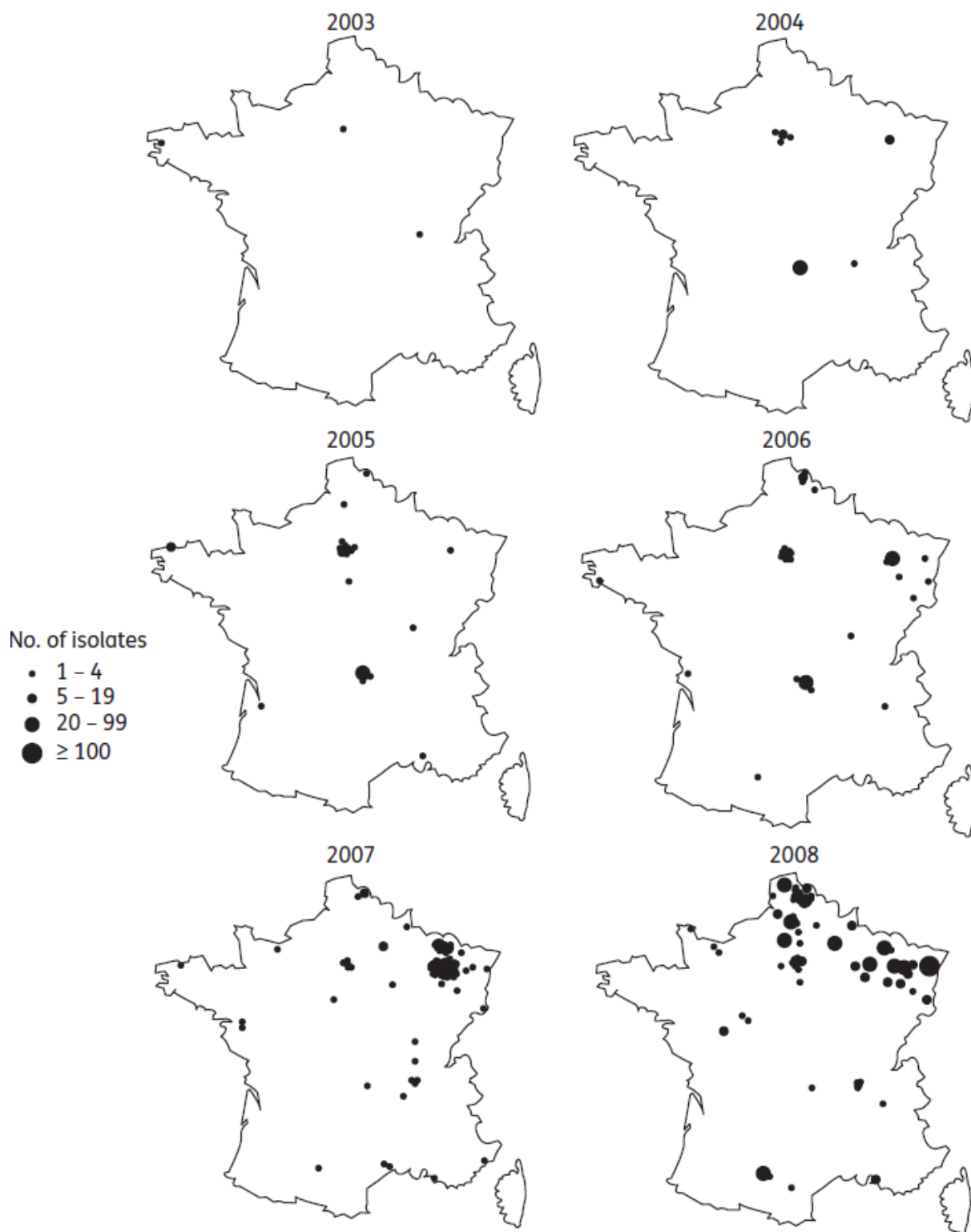


Figure 9 Localisation géographique des ERV isolés en France (Bourdon, et al., 2011) (Institut National de Veille Sanitaire, 2008a)

Concernant l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), 23 épidémies d'ERV sont survenues entre août 2004 et décembre 2007. Au total, 379 cas ont été recensés, 61 cas correspondaient à une infection et 318 à une colonisation, soit un

ratio infection/colonisation de 1/5. L'espèce responsable a été identifiée comme étant *Enterococcus faecium* dans toutes les épidémies. Le gène de résistance aux glycopeptides était *vanA* dans 22 épidémies et *vanB* dans une seule épidémie. Devant la très forte augmentation du nombre moyen de nouveaux cas dans l'année 2005, des mesures de contrôle renforcées ont été mises en place en janvier 2006, à savoir une mise en œuvre précoce de l'identification puis du dépistage des patients contacts, une limitation du nombre de transferts des patients porteurs et de leur patients contacts ainsi que le regroupement des patients porteurs, des patients contacts et des nouveaux patients admis dans 3 secteurs dédiés distincts. Grâce à la stricte application de ces mesures, le nombre de nouveaux cas a diminué progressivement, passant de 24 en janvier 2006 à zéro après juillet 2007 (Fournier, et al., 2008).

Les conclusions d'une réunion d'expertise, tenue en mai 2005 et décidée par l'InVS devant l'augmentation du nombre de signalements d'infections nosocomiales à ERV depuis 2004, incitent à renforcer la vigilance et les recommandations disponibles car les changements récents survenus dans l'épidémiologie des ERV en France fait craindre une évolution dans la fréquence des épidémies à ERV similaire à celle des Etats-Unis. Les ERV ont, en effet, la capacité de coloniser rapidement les patients et leur environnement sous la pression de sélection des antibiotiques. Ceci associé au faible pouvoir pathogène de ces souches, permet la constitution de réservoirs latents d'ERV et leur large diffusion par les transferts de patients. Suite à cette réunion, le CTINILS (Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins) a établi une liste de recommandations pour prendre en charge ce type d'épidémie à destination des établissements de santé. Ces recommandations consistent essentiellement à signaler les cas d'infection ou de colonisation au Cclin et à la DDASS, à identifier les patients ou services à risque afin de mettre en place dans ces deux cas un dépistage systématique d'ERV, à adopter une meilleure hygiène des mains avec une utilisation large des produits hydro-alcooliques, à isoler en chambre individuelle les patients identifiés ou à effectuer un cohorting des patients en fonction du nombre de cas identifiés, à réaliser un bionettoyage* quotidien de l'environnement proche des patients infectés ou colonisés, à réduire le nombre des admissions dans les services touchés, à limiter le nombre de transferts de patients infectés ou colonisés et à informer les nouvelles structures d'accueil concernant le statut de ces patients, et enfin à opérer une restriction maximale de l'usage des glycopeptides, des céphalosporines, de l'imipénème et des anti-anaérobies (Ministère de la santé et des solidarités, 2005). Cependant l'application de ces recommandations en pratique semble rencontrer des obstacles, c'est pourquoi une lettre du Ministère de la santé et des solidarités a été envoyée, le 06 décembre 2006, aux différents établissements de santé afin de rappeler l'importance de toutes ces mesures et la nécessité de les appliquer le plus précocement possible dès la détection d'un cas d'ERVf chez un patient hospitalisé (Ministère de la santé et des solidarités, 2006). A cette lettre était jointe une fiche technique opérationnelle, rédigée par la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), afin de faciliter la mise en place de ces recommandations. La rédaction de cette fiche technique opérationnelle

a été guidée par les principes de gestion de l'épidémie à ERV mis en œuvre par l'AP-HP en 2006 (Fournier, et al., 2008).

Cependant et malgré l'émission de ces recommandations, d'autres cas d'épidémies continuent à être recensés dans d'autres régions de France. Ainsi, en 2008, ce sont des hôpitaux de l'Est et du Nord de la France qui ont dû faire face à l'émergence d'épidémies à ERV. Par exemple au Centre Hospitalier de Béthune dans le Nord de la France, deux vagues successives d'épidémies à ERVf de type VanB sont survenues à partir de mars 2008. Grâce à la mise en place des recommandations nationales à l'échelle de l'établissement et à la réalisation de deux enquêtes de prévalence, l'épidémie semble s'être stabilisée, courant 2009, avec un nombre de cas secondaires en diminution et aucun nouveau service touché par l'épidémie (Dekeyser, et al., 2010). Les ERV sont donc des bactéries à surveiller de près et même si les recommandations actuelles ont permis jusqu'à aujourd'hui la maîtrise des épidémies, la situation telle qu'elle est aux Etats-Unis doit inciter les pouvoirs publics à considérer les ERV comme une menace sérieuse.

L'analyse de 411 souches d'*Enterococcus faecium* résistantes ou non à la vancomycine, issues de source humaine ou animale et des 5 continents, par la technique MLST (MultiLocus Sequence Typing) a permis de mettre en évidence l'existence d'un complexe clonal (CC) appelé CC17 de distribution mondiale. Celui-ci est caractérisé par une résistance à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, par la présence d'îlots de pathogénicité abritant fréquemment des gènes de virulence codant pour une protéine de surface (gène *esp*) et pour une hyaluronidase (gène *hylEfm*) et par une association à des épidémies hospitalières. Ce complexe clonal est très adapté à l'environnement hospitalier, c'est pourquoi on le retrouve impliqué dans des épidémies hospitalières du monde entier (Willems, et al., 2005) (Werner, et al., 2010) (Leavis, et al., 2006) (voir figure 10). En France, une analyse de 46 clones, issus d'épidémies datant de 2006 à 2008, a révélé une appartenance de la totalité des 46 clones au complexe clonal CC 17 (Bourdon, et al., 2011). L'émergence du CC17 implique l'acquisition séquentielle de mécanismes adaptatifs, le premier étant l'acquisition de la résistance à l'ampicilline, lui conférant un avantage sélectif. On considère donc aujourd'hui que l'acquisition de la résistance à la vancomycine par une sous-population d'*Enterococcus faecium* résistants à l'ampicilline et adapté à l'hôpital est un facteur clé pour la dissémination des ERV à l'hôpital.

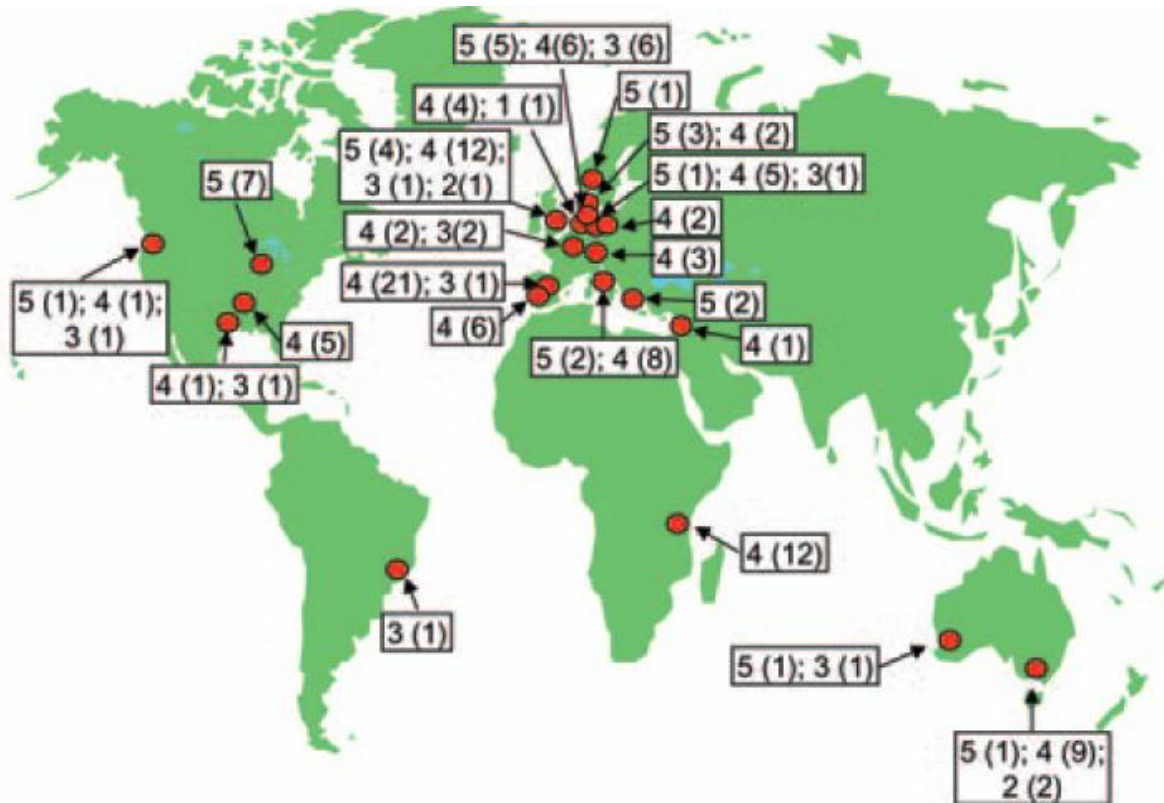


Figure 10 Répartition mondiale des CC17. Les cercles rouges représentent les villes où des CC17 ont été identifiées (Willems, et al., 2005)

Les chiffres indiquent les sources épidémiologiques: 1 = source animale; 2 = isolats humains communautaires; 3 = isolats issus de la surveillance des fèces de patients hospitalisés; 4 = isolats cliniques humains; 5 = isolats provenant d'épidémies hospitalières documentées. Le nombre d'isolats est indiqué entre parenthèses.

Hormis la différence de prévalence des ERV dans le milieu hospitalier qui existe entre les Etats-Unis où ces bactéries sont épidémiques et la France où elles sont émergentes, il existe une autre distinction majeure entre ces deux régions du globe et plus généralement entre les États-Unis et l'ensemble des pays européens. Cette distinction réside dans la prévalence des ERV dans le milieu communautaire. On constate en effet, dans les années 1990, que le réservoir communautaire d'ERV aux Etats-Unis est très faible voire inexistant (McDonald, et al., 1997), alors qu'en Europe la prévalence de portage fécal d'ERV varie de 5 à 10% selon les pays (Endtz, et al., 1997). En France, à la fin des années 1990, on retrouvait jusque 9% de sujets porteurs d'ERV dans les selles parmi une population de sujets jeunes et en bonne santé (Leclercq & Coignard, 2006), ce pourcentage atteignait 28% dans une étude menée sur 40 individus vivant en Belgique n'ayant pris aucun antibiotique l'année précédant l'étude et n'ayant jamais reçu de glycopeptides (Van der Auwera, et al., 1996). Ce réservoir d'ERV communautaire a été corrélé à l'utilisation en France et, plus largement, en Europe d'un glycopeptide apparenté à la vancomycine, l'avoparcine, comme additif alimentaire chez les animaux d'élevage. Il a été prouvé que le recours à l'avoparcine conduisait à la création d'un réservoir d'ERV chez les animaux d'élevage. Klare et al. ont mis en évidence la présence d'ERV de phénotype VanA dans les selles d'animaux de ferme utilisant l'avoparcine alors qu'il n'y en avait pas ou peu dans les selles d'animaux de ferme n'utilisant pas l'avoparcine (Klare, et

al., 1995a). Il a, de plus, été démontré que la flore fécale des animaux peut contaminer les denrées alimentaires, ainsi une étude danoise révèle qu'ERVf a été détecté dans respectivement 16% et 15% des échantillons de poulets et de porcs prélevés dans les abattoirs et les commerces de détail (Wegener, et al., 1997). En donnant per os des souches d'ERVf isolées à partir d'échantillons de porcs et de volailles à un individu sain, on observe qu'une colonisation du tube digestif s'établit chez cet adulte et que ces souches résistantes sont retrouvées dans ses selles jusque 2 semaines après l'ingestion (Sorensen, et al., 2001). Par ailleurs, une expérience a mis en évidence, in vitro et in vivo chez des souris gnotoxéniques*, que le transfert horizontal du gène *vanA* est possible entre des souches d'*Enterococcus faecium* d'origine animale et des souches d'entérocoques de même espèce d'origine humaine au sein du tube digestif. Ce transfert a lieu rapidement et à une fréquence élevée, et les transconjugants obtenus sont capables de coloniser le tube digestif de la souris (Bourgeois-Nicolaos, et al., 2005). En revanche chez des souris à flore humaine, ce transfert horizontal s'effectue à une fréquence très faible et les souches obtenues ne s'implantent pas durablement dans l'intestin des souris (Bourgeois-Nicolaos, et al., 2006).

L'interdiction d'utiliser l'avoparcine en tant que promoteur de croissance chez les animaux en Europe est entrée en vigueur entre 1995 et 1997 selon les pays. Suite à cela des études ont montré, au Danemark, une diminution du taux d'ERV isolés chez des volailles de 72,7% en 1995 à 5,8% en 2000 et, en Allemagne, une réduction du taux d'ERVf chez les porteurs communautaires de 12% en 1994 à 3% en 1997 (Klare, et al., 1999). Ces résultats tendent à confirmer l'implication de l'avoparcine dans le développement, en Europe, d'un portage fécal sain communautaire d'ERV qui est rare aux Etats-Unis où le recours à l'avoparcine n'a jamais eu lieu (voir aussi chapitre III.2).

Lorsqu'une infection à entérocoque résistant à la vancomycine est diagnostiquée, se pose alors le problème du traitement. Les données du CNR (Bourdon, 2011) montrent que toutes les souches d'*Enterococcus faecalis* isolées entre 2006 et 2010 sont sensibles à l'ampicilline (voir tableau 4), on pourra donc utiliser un antibiotique de la famille des pénicillines pour traiter les infections peu sévères à *Enterococcus faecalis* résistants à la vancomycine. Pour les infections sévères telles que les endocardites, il faudra associer à cet antibiotique un aminoside si la souche y est sensible.

A l'inverse pour *Enterococcus faecium* environ 95% des souches résistantes à la vancomycine présentent également une résistance à l'ampicilline. Les antibiotiques disponibles pour traiter ces souches, ainsi que les souches d'*Enterococcus faecalis* présentant un haut niveau de résistance aux aminosides, sont le linézolide (Zyvoxid®) , la tigécycline (Tygacil®), l'association quinupristine/dalfopristine (Synercid®), ou encore la daptomycine (Cubicine®) (Birgand, 2009) (Lesens, 2009).

Antibiotique	Proportion de souches résistantes (%)			
	<i>E. faecium</i> (n = 946)		<i>E. faecalis</i> (n = 68)	
	<i>vanA</i> (n = 706)	<i>vanB</i> (n = 240)	<i>vanA</i> (n = 58)	<i>vanB</i> (n = 10)
Ampicilline	93,3	97,6	0	0
Streptomycine	60,4	83,8	50,3	62
Kanamycine	84	95,1	68,9	76,3
Gentamicine	29,4	11	64,3	45
Chloramphénicol	1,2	0,4	10,1	30,8
Doxycycline	61,5	3,6	81,7	92,8
Tigécycline	0	0	1,7	0
Érythromycine	96	100	88,6	69,2
Lincomycine	94,3	97,7	98,3	100
Pristinamycine	0,2	0	87,3	100
Lévofloxacine	91	93,7	70,5	71,4
Linézolide	0	0	0	0
Cotrimoxazole	66,8	85	82	71,4
Rifampicine	13	7	0	0
Acide fusidique	0	0	0	0

Tableau 4 Proportion (%) de souches cliniques d'entérocoques résistantes aux différentes familles antibiotiques parmi les souches résistantes à la vancomycine, en fonction de l'espèce et du génotype (données CNR 2006-2010) (Bourdon, 2011)

En dehors des problèmes de gestion d'épidémies causées par ces ERV, l'autre crainte générée par l'émergence de ces bactéries réside dans la possibilité d'un transfert de leur résistance aux glycopeptides vers les SARM. Il a, en effet, été prouvé en 1992 que le transfert du gène *vanA* entre ERV et SARM était possible chez la souris conduisant à l'apparition de souche *Staphylococcus aureus* vancomycine-résistant (Noble, et al., 1992). Ce phénomène peut malheureusement également survenir chez l'homme. C'est ainsi qu'en 2002 la première souche clinique de *Staphylococcus aureus* résistante à la vancomycine a été rapportée dans le Michigan (Chang, et al., 2003), suivie de 6 autres cas entre 2002 et 2006 aux Etats-Unis (Sievert, et al., 2008).

1.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Le genre *Pseudomonas* regroupe de nombreuses espèces dont une est isolée majoritairement en bactériologie clinique, *Pseudomonas aeruginosa*, appelée aussi bacille pyocyanique. Il s'agit d'un bacille à Gram négatif très mobile qui est capable de produire deux pigments, la pyocyanine et la pyoverdine. Germe ubiquitaire, on le retrouve essentiellement dans les milieux aquatiques et humides, sur les végétaux et dans les sols. Dans l'environnement hospitalier, on le retrouve dans les endroits humides tels que les siphons, les humidificateurs, les savons liquides ou encore les solutions antiseptiques (Institut National de Veille Sanitaire, 2008b). Chez l'homme en bonne santé, cette bactérie est rarement isolée en tant que commensale mais chez les individus malades, on peut la retrouver dans le tube digestif et, plus rarement, sur la peau et les muqueuses (Faure, 2007) (Lesne, et al., 2004) (Cattoen, 2009).

A l'hôpital, la colonisation des patients par *Pseudomonas aeruginosa* peut avoir lieu en différents sites, les plus fréquents étant le tractus digestif (portage

rectal) et respiratoire (portage oropharyngé) (Cavallo, 2005). Cette bactérie est également responsable d'infections nosocomiales graves touchant en général les sujets immunodéprimés (traitements immunodépresseurs, patients VIH+ (Gomes, et al., 2011) et les patients présentant des facteurs prédisposant tels que la mucoviscidose (Doring, 2010) ou les brûlures étendues (Mahar, et al., 2010)). Le plus souvent, il s'agit d'infections broncho-pulmonaires survenant préférentiellement chez les patients atteints de mucoviscidose pour qui *Pseudomonas aeruginosa* est le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les infections pulmonaires chroniques à partir de l'adolescence (Pressler, et al., 2011). En 2007, l'observatoire national de la mucoviscidose révèle que *Pseudomonas aeruginosa* est présent chez plus de 70% des malades âgés de 30 à 34 ans (Bellis, et al., 2007). Celui-ci est également responsable de pneumonies nosocomiales et dans une moindre mesure, d'infections urinaires (Mittal, et al., 2009), cutanées (surinfection de plaies, d'escarres, de brûlures) et de bactériémies (Kerr & Snelling, 2009). Dans les unités de soins intensifs, les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAV) causées par *Pseudomonas aeruginosa* sont des formes graves de pneumonies pour lesquelles le taux de mortalité est élevé (Chastre & Fagon, 2002). Une étude réalisée dans deux hôpitaux de Saint Louis a montré que les patients atteints de PAV causée par des pathogènes à haut risque dont *Pseudomonas aeruginosa* avaient un taux de mortalité 2 fois plus élevé que ceux ayant une PAV causée par d'autres microorganismes (Kollef, et al., 1995).

Dans le milieu hospitalier, la transmission de *Pseudomonas aeruginosa* peut se faire via l'environnement, principalement via l'eau du robinet (Trautmann, et al., 2005) (Rogues, et al., 2007a) mais aussi à partir de dispositifs médicaux contaminés (équipement urodynamique (Yardy & Cox, 2001), bronchoscope (Bou, et al., 2006)). Cette transmission peut également avoir lieu de façon manuportée par le personnel soignant de patient à patient ou à partir de surfaces préalablement contaminées (Corona-Nakamura, et al., 2001) (Kerr, et al., 2002). Une étude de 2003 au CHU de Besançon montre que cette transmission croisée joue un rôle important dans l'épidémiologie de la bactérie dans les services de soins intensifs avec un taux de transmission croisée estimé à 53,5% dans les services de réanimation (Bertrand, et al., 2003). L'environnement ou les mains du personnel soignant ne sont pas les seuls réservoirs de *Pseudomonas aeruginosa*. La flore endogène des patients infectés ou colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* peut également jouer un rôle de réservoir important dans la transmission de la bactérie. Les patients déjà colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* avant d'entrer à l'hôpital peuvent développer une infection causée par leurs propres souches sous l'influence de certains facteurs tels que l'administration de certains médicaments ou une immunosuppression (Ruiz, et al., 2004). En 1999, Bonten et al. étudient la colonisation du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Les résultats montrent que, lorsqu'une colonisation du tractus respiratoire est acquise dans l'unité de soins intensifs, la flore intestinale du patient semble être à l'origine de cette colonisation plus fréquemment qu'une transmission croisée, puisque celle-ci n'est impliquée que dans 8% des cas de colonisation contre 20% pour la voie endogène (Bonten, et al., 1999). En 2001, une étude similaire révèle que

56,5% des cas de colonisations/infections acquises dans une unité de soins intensifs sont précédés par une colonisation par une souche génotypiquement identique (Bertrand, et al., 2001). D'autres études confirment l'importance de la flore endogène du patient comme source d'infection ou de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (Floret, et al., 2009).

A l'heure actuelle, de nombreux facteurs de risque d'infection ou de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* ont été identifiés. Les facteurs de risque d'infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* sont l'âge, l'alitement, les transferts entre les unités, la nutrition par sonde nasogastrique, la cathétérisation urinaire, les cathéters veineux. L'exposition aux β -lactamines ou aux fluoroquinolones dans les 7 jours précédents l'infection est en lien avec les infections à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants (Defez, et al., 2004). En 2001, de nouveaux facteurs de risque de pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* ont été identifiés grâce aux données du réseau de surveillance français RAISIN. Le grand âge, la durée de la ventilation mécanique, la présence d'antibiotique à l'admission, le transfert à partir d'une unité médicale ou d'une unité de soins intensifs et l'admission dans un service où règne une haute incidence de patients atteints d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* sont autant de facteurs associés à une haute probabilité de développer une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*. Le ratio infirmier/patient ainsi que l'adhésion aux mesures de contrôle d'infection par le personnel soignant sont des facteurs qui influencent également le risque d'acquisition de cette bactérie par les patients (Venier, et al., 2011). Concernant les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*, l'âge avancé, le sexe masculin, la présence de comorbidités (patients VIH positif, diabète, cancer), les transplantations d'organe ont été identifiés comme étant des facteurs de risque de développer cette pathologie. Les sources de l'infection les plus fréquemment identifiées sont le tractus respiratoire et le tractus urinaire (Parkins, et al., 2010) (Al-Hasan, et al., 2008). En 2003, une étude menée dans une unité de soins intensifs a montré que les facteurs de risque d'acquisition d'un portage de *Pseudomonas aeruginosa* sont, une fois encore, un âge avancé, la durée de l'hospitalisation dans l'unité de soins intensifs, toutes les procédures invasives et l'utilisation d'antibiotiques inactifs contre *Pseudomonas aeruginosa* tels que les pénicillines G, l'association aminopénicilline/acide clavulanique, les tétracyclines, les glycopeptides ou encore le métronidazole. En effet, ces antibiotiques, une fois administrés, vont réduire la flore intestinale sensible, mais *Pseudomonas aeruginosa* qui est naturellement plus résistant sera sélectionné, d'où une prévalence de portage en augmentation (Thuong, et al., 2003). Bonten et al. confirment l'implication de l'utilisation de certains antibiotiques dans l'acquisition d'une colonisation du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa*. Ils identifient l'utilisation d'antibiotiques conférant un avantage sélectif à *Pseudomonas aeruginosa* comme étant le facteur de risque le plus important d'acquisition de cette colonisation. Ils montrent que les patients ayant acquis cette colonisation ont été traités par antibiotiques plus longtemps que ceux ne présentant pas cette colonisation, l'amoxicilline/acide clavulanique, la pénicilline G et le métronidazole étant les antibiotiques les plus fréquemment administrés (Bonten, et al., 1999).

En France, l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, menée par l'InVS en 2006, révèle que *Pseudomonas aeruginosa* est classé au 3ème rang des bactéries responsables d'infections nosocomiales. Il est, en effet, responsable de 10% des infections nosocomiales, derrière *Escherichia coli* (24,7%) et *Staphylococcus aureus* (18,9%) (Institut National de Veille Sanitaire, 2007). Plus précisément, il est responsable, à l'hôpital, de 20,6% des pneumopathies (1er rang), de 15,4% des infections de la peau et des tissus mous (2ème rang), de 9% des infections de site opératoire (4ème rang), de 7,6% des infections urinaires (3ème rang) et de 6,4% des bactériémies et des septicémies (4ème rang) (Coignard, et al., 2009).

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste doté d'un vaste arsenal de facteurs de virulence. On distingue parmi ces facteurs, ceux qui sont exprimés à la surface de la bactérie de ceux sécrétés par la bactérie (Kipnis, et al., 2006). Parmi les facteurs de virulence exprimés à la surface de la bactérie, on retrouve le flagelle, les pili, le lipopolysaccharide (LPS) et les alginates et parmi ceux sécrétés par la bactérie, ont été identifiés la pycocyanine, la pyoverdine, la protéase alcaline, la protéase IV, l'élastase, la phospholipase C et l'exotoxine A. Le rôle de ces principaux facteurs de virulence est détaillé dans le tableau 5. *Pseudomonas aeruginosa* exprime, par ailleurs, des biosurfactants de nature glycolipidique appelés rhamnolipides qui, en plus de leur effet détergent, sont impliqués dans la formation de biofilm* par la bactérie. En effet, Pamp et Tolker-Nielsen (Pamp & Tolker-Nielsen, 2007) ont montré que, pendant le développement d'un biofilm, les surfactants produits par *Pseudomonas aeruginosa* favorisaient d'une part la formation de microcolonies en phase initiale et d'autre part la migration bactérienne pour coloniser la partie haute du biofilm. Cette migration est possible grâce à la capacité du biosurfactant à réduire la tension de surface et à agir comme agent mouillant permettant ainsi la translocation de *Pseudomonas aeruginosa* sur les surfaces, en particulier la mobilité de type « swarming* ». A de faibles concentrations, les biosurfactants induisent une augmentation de l'hydrophobicité des surfaces cellulaires par libération de LPS par les cellules. Cette augmentation d'hydrophobicité augmenterait l'adhésivité des cellules bactériennes à un niveau compatible à la formation de microcolonies au sein du biofilm. Les biofilms sont des structures formées de bactéries attachées sur une surface qui, lors de leur agrégation, libèrent des substances formant une matrice extracellulaire dans laquelle elles s'enchâssent. Ce sont des structures complexes à l'intérieur desquelles les bactéries s'organisent en microcolonies séparées par des canaux permettant l'acheminement d'eau et de nutriments aux bactéries. Les biofilms formés par *Pseudomonas aeruginosa* sont une des causes de la persistance des infections pulmonaires chez le sujet atteint de mucoviscidose (Costerton, et al., 1999). La vie d'un biofilm se résume en 5 étapes : une association lâche et transitoire des bactéries sur un support suivie d'une adhésion robuste. S'en suit alors une agrégation des cellules en microcolonies puis une maturation du biofilm. Enfin la dernière étape est caractérisée par une désagrégation du biofilm et un retour à la motilité pour les cellules (Hall-Stoodley, et al., 2004). La matrice extracellulaire du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* est

essentiellement composée d'exopolysaccharides. A ce jour, 3 exopolysaccharides ont été identifiés : l'alginate, le Pel, et le Psl. D'après une étude de 2011, Pel est l'élément indispensable pour initier et maintenir l'interaction entre les cellules à l'intérieur du biofilm. Il joue, de plus, un rôle dans l'antibiorésistance du biofilm, en particulier dans la résistance aux aminoglycosides (Colvin, et al., 2011). L'alginate produit par *Pseudomonas aeruginosa* inhibe sa phagocytose par les macrophages, permettant ainsi à la bactérie de s'installer durablement chez l'hôte (Simpson, et al., 1988). Il est hyperproduit chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* dites mucoïdes essentiellement rencontrées chez les patients atteints de mucoviscidose (Govan & Deretic, 1996), et est impliqué dans le développement du biofilm et dans la protection que celui-ci apporte aux bactéries le constituant. Il a, en effet, été prouvé qu'un biofilm constitué de souches mucoïdes, donc hyperproductrices d'alginate, est plus différencié, plus structuré et plus résistant à la tobramycine qu'un biofilm constitué de souches non mucoïdes (Hentzer, et al., 2001).

Pseudomonas aeruginosa exprime enfin un système de sécrétion de type III (SST3) qui fonctionne comme une seringue injectant dans la cellule hôte certains facteurs de virulence tels que des exotoxines. Le SST3 s'exprime lorsque la bactérie est étroitement attachée à la cellule hôte; s'en suit la formation de pores dans la membrane de la cellule hôte permettant la translocation des toxines (Abe, et al., 2005). 4 exotoxines ont été identifiées comme étant sécrétées par le SST3 de *Pseudomonas aeruginosa* : l'exoT, l'exoS, l'exoY et l'exoU, chacune jouant un rôle plus ou moins important dans la virulence de la bactérie.

Facteurs de virulence	Mécanisme de virulence	Effet pathogène induit
Lipopolysaccharide (LPS)	Stimulation de la production de cytokines	Choc
Pili	Adhésion aux cellules épithéliales respiratoires	Pathogénicité respiratoire
Flagelle	Adhésion aux mucines Mobilité : rôle dans l'internalisation	Diffusion bactérienne
Alginate	Provoque le phénotype muqueux Adhésion aux cellules trachéales Inhibition de la phagocytose, de l'action des antibiotiques et de la réponse immunitaire	Pathogénicité respiratoire Résistance aux défenses de l'hôte (phagocytose) et aux antibiotiques Responsable du caractère mucoïde des souches
Exotoxine A	Inhibition des synthèses protéiques des cellules cibles	Mort cellulaire : nécrose tissulaire Rôle important dans la virulence
Exoenzyme S	Effet cytotoxique Prolifération des LT	Nécrose tissulaire Entraîne des lésions du glycopeptide, de la vimentine et des IgG et IgA
Exoenzyme U	Rôle antiphagocytaire	Lésions des cellules épithéliales Responsable de bactériémie voire de choc septique
Rhamnolipide	Effet détergent	Hydrolyse du surfactant
Elastases (LasA+LasB)	Dégradation de l'élastine, de la fibrine, de l'interféron, du complément et du collagène	Destruction des tissus contenant de l'élastine Rôle important dans la virulence
Protéase alcaline	Protéolyse	Rôle dans les infections cornéennes
Pyocyanine + Pyoverdine	Action bactéricide sur les autres bactéries Augmentation de la libération d'élastase Inhibition des battements des cils Captage du fer Induisent la synthèse de radicaux libres	Favorise l'émergence du bacille pyocyanique Diminution de la clairance des bacilles Rôle dans la survenue de vascularite d'artères pulmonaires.
Lectines solubles	Inhibition des battements ciliaires des cellules pulmonaires	Pathogénicité respiratoire Rôle dans l'infection chronique
Phospholipase C	Effet cytolytique local	Lyse des cellules cibles (atélectasie pulmonaire) Rôle dans l'infection aiguë et chronique.

Tableau 5 Principaux facteurs de virulence exprimés par *Pseudomonas aeruginosa* (Ben Haj Khalifa, et al., 2011)

Tous ces facteurs de virulence ne sont pas exprimés en continu par la bactérie, un système de régulation de l'expression des gènes codant ces facteurs a été décrit chez *Pseudomonas aeruginosa*. Il s'agit du quorum sensing qui est un mécanisme de signalisation intercellulaire dépendant de la densité bactérienne qui permet aux bactéries de coordonner l'expression de certains de leurs gènes de virulence. 3 systèmes de quorum sensing ont été identifiés chez *Pseudomonas aeruginosa* : LasR/LasI, RhlR/RhlI et le signal Pseudomonas quinolone (PQS). La communication bactérienne s'effectue grâce à la production de petites molécules diffusibles, les N-acyl-homosérine lactones (AHL) dont la concentration dans un environnement donné est un indicateur de la densité bactérienne (Le Berre, et al., 2006). Le système *las* comprend le gène *lasR* codant pour la protéine régulatrice LasR et le gène *lasI* codant pour une enzyme, une synthase autoinductrice, LasI, nécessaire à la synthèse d'un type d'AHL : la 3-oxo-C12-HSL. Lorsque la concentration en 3-oxo-C12-HSL atteint un seuil critique, témoin d'une concentration bactérienne élevée, une molécule d'AHL se lie à deux protéines LasR pour constituer un complexe activateur de la transcription de plusieurs gènes. Ceci se fait de manière synchrone dans toute la population bactérienne. Les gènes activés par ce système sont principalement les gènes codant pour les élastases (*lasA* et *lasB*), le gène *aprA* codant pour une protéase alcaline et le gène *lasI* provoquant une amplification du signal par autoinduction. Le deuxième système *rhl* fonctionne selon le même schéma. L'enzyme RhlI permet la synthèse d'un second type d'AHL : la C4-HSL. Ce second système est impliqué dans le contrôle de la production des rhamnolipides et dans le contrôle de l'expression d'une série de gènes tels que *lasB*, *lasA*, *aprA* et *rhlI*. Le PQS, quant à lui, active la transcription de *lasB* et *rhlI* (Ruimy & Andremont, 2004). La pyocyanine, la phospholipase ainsi que l'exotoxine A ont également leur gène régulé par le quorum sensing (Le Berre, et al., 2006). De plus, ce quorum sensing possède la capacité de moduler le système immunitaire de l'hôte, c'est notamment le cas de la 3-oxo-C12-HSL qui peut inhiber la production de TNF α par les macrophages induite par le LPS (Telford, et al., 1998). Cette molécule accélère également l'apoptose des macrophages et des polynucléaires neutrophiles (Tateda, et al., 2003). Le quorum sensing est donc un moyen pour les bactéries de coordonner leurs efforts vers un objectif commun tel que la formation d'un biofilm ou la survenue d'une infection. Par exemple, le quorum sensing contribue à la virulence de *Pseudomonas aeruginosa* dans la surinfection de brûlures en facilitant la diffusion de la bactérie dans le tissu brûlé au stade précoce de l'infection puis de façon systémique à un stade plus tardif conduisant à la survenue d'une bactériémie (Rumbaugh, et al., 2000).

Pseudomonas aeruginosa est aussi un microorganisme qui présente un large panel de résistance aux antibiotiques. Il est naturellement résistant aux pénicillines de classes G, A et M, aux céphalosporines de première et deuxième génération et à certaines céphalosporines de troisième génération, aux macrolides, au cotrimoxazole, aux cyclines, au chloramphénicol, aux quinolones de première génération, à la rifampicine, aux glycopeptides et à l'acide fusidique. Les

antibiotiques actifs sur une souche sauvage de *Pseudomonas aeruginosa* sont donc les suivants :

- Pénicillines : Ticarcilline, Pipéracilline, Ticarcilline/Acide clavulanique, Pipéracilline/Tazobactam
- Céphalosporines : Ceftazidime, Cefsulodine, Céfépime, Cefpirome
- Monobactames : Aztréonam
- Carbapénèmes : Imipénème, Méropénème
- Aminosides : Gentamicine, Tobramycine, Amikacine, Nétilmicine
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine
- Autres : Colimycine (Cavallo, 2005).

Pseudomonas aeruginosa présente une résistance intrinsèque à certains antibiotiques mais les différents mécanismes d'antibiorésistance exprimés par cette bactérie peuvent également avoir été acquis selon différentes modalités. Trois grands mécanismes de résistance ont été décrits chez *Pseudomonas aeruginosa* : une diminution de l'accumulation des antibiotiques, l'expression d'enzymes inactivant les antibiotiques et une modification des cibles des antibiotiques (voir tableau 6).

Antibiotiques	Diminution de l'accumulation		Mécanismes					Modification de la cible	
	Perte de OprD	Efflux actif	Enzymes inactivants					Mutations topoisomérases	Méthylation ribosomale
			-lactamases			Enzymes modifiant les aminoglycosides*			
		MexAB MexCD MexEF MexXY MexGH MexVW	Céphalosporinase (surexpression) Pénicillines à spectre étroit Oxacillines à spectre élargi -lactamases à spectre élargi Métallo- -lactamases	AAC(3)-I AAC(3)-II AAC(6')-I AAC(6'')-II ANT(2)-I					
-lactames									
Pénicillines		+ + +	+ + + + +						
Céphalosporines		+ +	(+) (+) + +						
Aztréonam		+ +	+ (+) + +						
Imipénème	+								
Méropénème	(+)	+	+ +						
Aminoglycosides						GEN GEN NET GEN GEN NET NET TOB NET NET TOB AMK TOB		+	
Fluoroquinolones		+ + + + + +						+	

* GEN : gentamicine ; NET : nétilmicine ; TOB : tobramycine ; AMK : amikacine.

Tableau 6 Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des antibiotiques recommandés pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* (Mesaros, et al., 2007)

Concernant les β -lactamines, les mécanismes de résistance que l'on peut retrouver chez *Pseudomonas aeruginosa* sont très variés et impliquent beaucoup d'acteurs différents. Les niveaux de résistance ainsi que le nombre d'antibiotiques concernés par la résistance peuvent donc être très différents selon le mécanisme en cause. On distingue 4 grands mécanismes de résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa* : l'efflux actif, une modification de la perméabilité de la membrane externe, la synthèse de protéines de liaison aux pénicillines de faible affinité et enfin l'inactivation enzymatique qui met en jeu de nombreuses β -

lactamases. Bush et al. ont établi une classification fonctionnelle des β -lactamases en fonction de leur substrat et de leur profil d'inhibition, on compte ainsi 4 classes de β -lactamases (de A à D) (Bush, et al., 1995).

La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines peut être naturelle, dans ce cas, elle est la conséquence de 3 phénomènes. Cette bactérie exprime naturellement une enzyme chromosomique et inductible appelée AmpC qui est une céphalosporinase de classe C et qui lui confère une résistance intrinsèque aux benzylpénicillines et aux céphalosporines de spectre étroit (Poole, 2011). *Pseudomonas aeruginosa* présente, de plus, une faible perméabilité membranaire et exprime de manière constitutive un système d'efflux actif composé d'une pompe d'efflux appelée MexA-MexB-OprM. Il existe cinq familles de système d'efflux identifiées chez les bactéries. Les pompes d'efflux exprimées par *Pseudomonas aeruginosa* appartiennent à la famille RND (Resistance Nodulation Division) qui regroupe douze membres dont 5 déjà identifiés chez ce pathogène (Askoura, et al., 2011) et tous constitués de trois sous-unités : une protéine de la membrane interne (MexB) qui agit comme une pompe, une seconde protéine de type porine (Opr) qui est logée dans la membrane externe et qui fournit une porte de sortie à travers la membrane externe. La troisième protéine (MexA) est localisée dans l'espace périplasmique et assure le lien physique entre les deux autres (Livermore, 2001). La pompe d'efflux MexA-MexB-OprM, en plus de participer à la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à certaines β -lactamines, contribue à la résistance intrinsèque de cette bactérie vis à vis des fluoroquinolones (Zhanel, et al., 2004), des tétracyclines, des macrolides et du chloramphénicol (Poole, 2001).

La résistance aux β -lactamines de *Pseudomonas aeruginosa* peut également être une résistance acquise dont les mécanismes sous-jacents sont de nature enzymatique ou non. Il a été prouvé que la céphalosporinase AmpC exprimée naturellement par *Pseudomonas aeruginosa* avait son expression réprimée par 3 gènes homologues *ampD* qui lorsqu'ils sont mutés induisent une hyperproduction (ou dérégulation) de l'enzyme AmpC (Juan, et al., 2006). La dérégulation d'AmpC entraîne une diminution de la sensibilité ou une résistance à l'ensemble des pénicillines et des céphalosporines ainsi qu'à l'aztréonam. Les carbapénèmes restent la plupart du temps actifs dans ce cas. Néanmoins, une étude de 2009 a montré qu'AmpC pouvait contribuer à une diminution de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème lorsque l'enzyme est hyperproduite (Rodriguez-Martinez, et al., 2009a). Ce bacille peut également acquérir des pénicillinases à spectre restreint appartenant aux groupes PSE, OXA, TEM (Bert, et al., 2002) et, rarement, au groupe SHV (Kalai-Blagui, et al., 2009); ces enzymes lui confèrent une résistance aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines mais épargnent la ceftazidime. La résistance acquise de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines peut aussi survenir suite à l'acquisition de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A qui hydrolysent, elles aussi, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines mais également les céphalosporines à spectre étroit et étendu et l'aztréonam. En revanche, elles présentent une faible affinité pour les carbapénèmes (Weldhagen, et al., 2003). On décrit plusieurs types de BLSE de classe A chez *Pseudomonas aeruginosa*, les BLSE de type TEM et SHV qui dérivent de pénicillinases à spectre

restreint du groupe TEM (Mugnier, et al., 1996) ou SHV (Naas, et al., 1999a) par substitution d'acides aminés, les BLSE du type PER, VEB, GES, BEL et CTX-M.

La classe des BLSE de type TEM regroupe beaucoup de membres dont certains sont exprimés chez *Pseudomonas aeruginosa*. Dans les années 1990, en France, par exemple, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* exprimant des BLSE de type TEM-42 (Mugnier, et al., 1996), TEM-4 (Poirel, et al., 1999a), ou encore TEM-24 (Marchandin, et al., 2000) ont été décrites. L'étude de souches de *Pseudomonas aeruginosa* exprimant l'enzyme TEM-24 a montré que le gène codant cette enzyme semble avoir été transféré à partir d'*Enterococcus aerogenes* vers *Pseudomonas aeruginosa* via un plasmide (Marchandin, et al., 2000). De 2004 à 2006, au CHU de Rouen, l'analyse de 24 souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes au céfépime et/ou à la ceftazidime a permis de décrire, pour la première fois en France, l'enzyme TEM-116 (David, et al., 2008).

Concernant les BLSE de type SHV, c'est en 1995 et en France qu'a été décrite pour la première fois l'enzyme SHV-2a chez *Pseudomonas aeruginosa*, son acquisition par la bactérie semble être la conséquence de l'intégration d'un plasmide provenant de *Klebsiella pneumoniae* et contenant le gène encodant SHV-2a (Naas, et al., 1999a). Cette enzyme a depuis été décrite en Thaïlande, de même que SHV-5 et SHV-12 (Chanawong, et al., 2001).

L'enzyme PER-1 a été découverte en 1991 chez un patient turc hospitalisé en France (Nordmann, et al., 1993). Depuis la fin des années 1990, les hôpitaux turcs font face à la dissémination de cette enzyme parmi les souches nosocomiales de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter* (Vahaboglu, et al., 1997). En 2005, une étude menée sur 84 *Acinetobacter* et 92 *Pseudomonas aeruginosa* issus de plusieurs hôpitaux turcs a révélé que 31% des souches d'*Acinetobacter* et 55,4% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* possédaient le gène codant l'enzyme PER-1 (Kolayli, et al., 2005). En Europe, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* exprimant l'enzyme PER-1 ont été isolées, bien plus rarement qu'en Turquie, dans plusieurs pays tels que la France (De Champs, et al., 2004), la Belgique (Claeys, et al., 2000), l'Italie (Pagani, et al., 2004), ou encore la Pologne (Empel, et al., 2007).

Pseudomonas aeruginosa exprimant l'enzyme VEB-1 a été décrit pour la première fois en France, en 1998, chez une patiente souffrant d'infection urinaire et ayant précédemment été hospitalisée en Thaïlande. L'absence, dans le même service, d'autre souche de *Pseudomonas aeruginosa* ayant le même profil d'antibiorésistance indique que la patiente a probablement importé cette souche de Thaïlande où le gène codant VEB-1 a déjà été décrit (Chanawong, et al., 2001), et où sa prévalence peut être élevée parmi des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la ceftazidime isolées à l'hôpital (Girlich, et al., 2002). Le gène codant l'enzyme VEB-1 a été retrouvé chez des souches d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de patients provenant de la même zone géographique, d'où une probable dissémination du gène entre ces 3 espèces (Naas, et al., 1999b). En Europe, les BLSE appartenant au groupe VEB ont aussi été identifiées au Royaume-Uni (Woodford, et al., 2008) et en Bulgarie (Strateva, et al., 2007).

Une autre BLSE, GES-1, a été identifiée en France au début des années 2000, le gène qui l'encode a été précédemment décrit chez *Klebsiella pneumoniae* (Poirel, et al., 2000a). Il est contenu dans un intégron qui porte en plus des gènes de résistance à certains aminoglycosides (Dubois, et al., 2002). GES-1 a, par la suite, aussi été identifiée chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au Brésil (Castanheira, et al., 2004a). En mai 2000, en Afrique du Sud, l'enzyme GES-2 est découverte chez *Pseudomonas aeruginosa*, sa composition en acide aminé est très proche de celle de GES-1. Les souches produisant GES-2 sont résistantes à la ceftazidime et présentent une sensibilité intermédiaire à l'aztréonam. A la différence de GES-1, GES-2 hydrolyse, en plus, l'imipénème diminuant ainsi la sensibilité des souches à cet antibiotique (Poirel, et al., 2001). La même année, une dissémination de l'enzyme GES-2 parmi des souches nosocomiales de *Pseudomonas aeruginosa* a été observée dans un hôpital Sud-africain (Poirel, et al., 2002a).

Une étude menée en Grèce a permis de mettre en évidence la présence de l'enzyme IBC-2 chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à partir d'infections urinaires. Cette enzyme ne diffère de l'enzyme GES-1 que par un seul acide aminé et elle confère aux souches qui l'expriment une résistance à la ceftazidime. Elle est, en revanche, inhibée par l'imipénème, l'acide clavulanique et le tazobactam (Mavroidi, et al., 2001).

Quelques années plus tard, en mai 2004 en Belgique, Poirel et al. ont mis en évidence, chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa*, une nouvelle BLSE de classe A appelée BEL-1. Cette enzyme hydrolyse les céphalosporines à spectre étendu et l'aztréonam et son activité est inhibée par l'acide clavulanique, l'imipénème, la céfoxitine et dans une moindre mesure par le tazobactam (Poirel, et al., 2005a). Durant l'année 2006, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* exprimant cette enzyme ont disséminé dans plusieurs hôpitaux de différentes zones géographiques de Belgique (Bogaerts, et al., 2007). BEL-2 a été identifiée en Belgique en 2007, elle ne diffère de BEL-1 que par un acide aminé, ce qui lui permet de conférer à *Pseudomonas aeruginosa* une résistance augmentée vis à vis des céphalosporines à spectre étendu et de l'aztréonam (Poirel, et al., 2010a).

En 2004, à Amsterdam, une BLSE de type CTX-M, CTX-M-1, a été mise en évidence chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa* (Al Naiemi, et al., 2006). D'autres BLSE de type CTX-M ont été identifiées chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* en Bolivie (Celenza, et al., 2006) et au Brésil (Picao, et al., 2009).

Parmi les nombreuses BLSE de classe A que peut acquérir *Pseudomonas aeruginosa*, beaucoup ont déjà été décrites en France et à plusieurs reprises (voir figure 11).

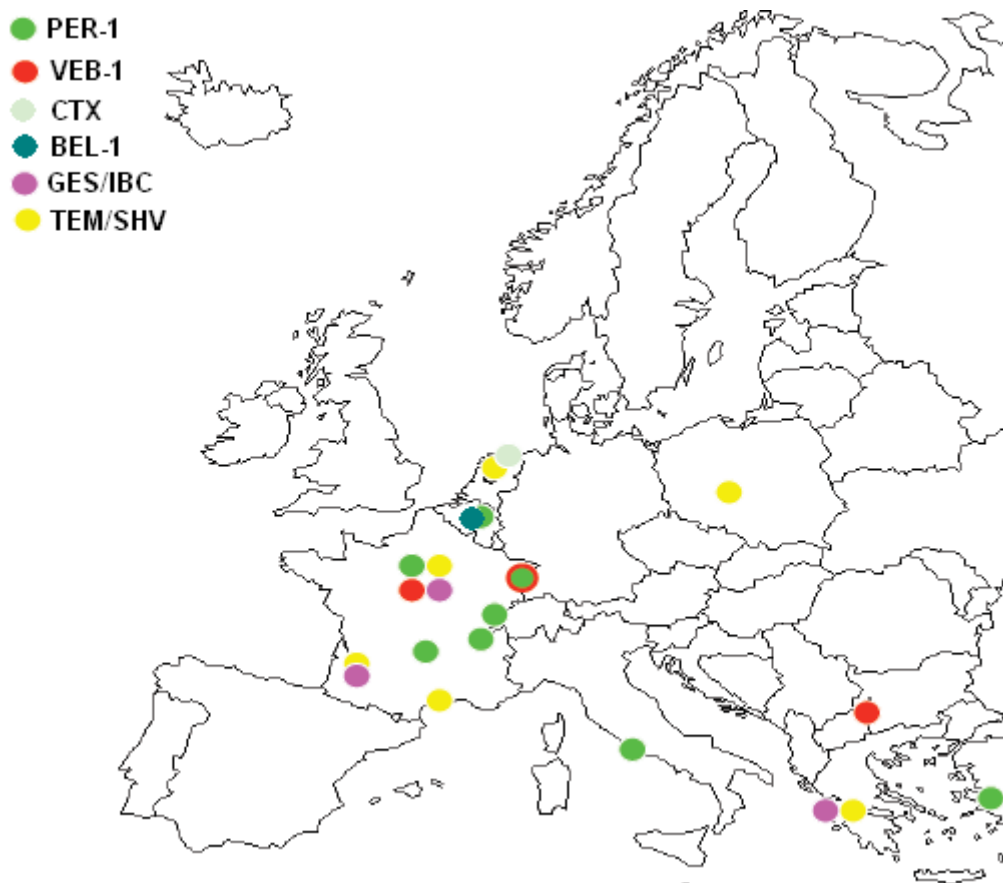


Figure 11 Localisation en Europe des différentes BLSE de classe A identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, d'après l'enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007 (Bertrand, et al., 2007)

Les BLSE de classe A ne sont pas les seules enzymes que peut acquérir *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi plusieurs BLSE de classe D ont aussi été découvertes chez cette bactérie. Ces enzymes dérivent pour la majorité d'entre elles des pénicillinases à spectre étroit OXA-1, OXA-2 et OXA-10 qui confèrent une résistance aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, et n'hydrolysent pas la ceftazidime (Bert, et al., 2002). Les BLSE de classe D dérivant de OXA-10 sont nombreuses, on retrouve notamment OXA-11, -13, -14, -16, -17, -19, -28 (Bradford, 2001). Elles confèrent généralement une résistance de haut niveau à la ceftazidime et une résistance de plus bas niveau au céfépime (Aubert, et al., 2001). Les BLSE dérivant d'OXA-1, OXA-31 et OXA-4, attribuent à *Pseudomonas aeruginosa* une résistance au céfépime mais pas à la ceftazidime ou à l'aztreonam (Aubert, et al., 2001). Celles dérivant d'OXA-2 sont essentiellement OXA-15 (Danel, et al., 1997) et OXA-32 (Poirel, et al., 2002b), elles possèdent une très bonne activité contre la ceftazidime. La plupart de ces BLSE de classe D a été découverte en Turquie et en France (Bradford, 2001).

En 1995, en France, une autre BLSE de classe D est découverte, OXA-18. La séquence nucléotidique de son gène et celle des autres BLSE de type OXA sont faiblement identiques. Elle hydrolyse la ceftazidime et l'aztréonam et, à la différence des autres BLSE de type OXA qui ne sont que faiblement inhibées par l'acide clavulanique (Bradford, 2001), OXA 18 est totalement inhibée par celui-ci (Philippon, et al., 1997). OXA 45, qui a été découverte chez une souche de *Pseudomonas*

aeruginosa en 2003 au Texas, partage 65% d'identité avec OXA-18 et est aussi inhibée par l'acide clavulanique (Toleman, et al., 2003).

D'autres enzymes ont été identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa*, notamment les métallo- β -lactamases (MBL) qui possèdent une activité de carbapénémase. Ces enzymes génèrent d'importants problèmes de traitement. En effet, elles confèrent aux souches qui les expriment une résistance à l'imipénème et au méropénème, antibiotiques très intéressants pour traiter les infections liées aux *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de BLSE. Les MBL ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam (Gupta, 2008). 7 types de MBL ont été décrits à travers le monde jusqu'à aujourd'hui : IMP, VIM, SMP, GIM, SIM, AIM, NDM-1 (Walsh, 2010). La première MBL identifiée chez *Pseudomonas aeruginosa* appartient au type IMP, elle a été découverte au Japon lors d'une épidémie de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (Senda, et al., 1996). Les MBL du groupe IMP prédominent en Asie (Seok, et al., 2011) (Qu, et al., 2009) bien que certaines aient été identifiées en Europe (Naas, et al., 2011) (Hrabak, et al., 2011) et aux Etats-Unis (Borgianni, et al., 2011).

Le deuxième groupe de MBL, les VIM, a émergé en Italie où VIM-1 a été isolée pour la première fois en 1997 (Lauretti, et al., 1999). Bien que cette enzyme partage moins de 30% d'identité avec les enzymes du groupe IMP, elle possède le même spectre d'inhibition incluant toutes les β -lactamines sauf l'aztréonam. De plus, les gènes encodant ces enzymes sont portés de la même façon par un intégron de classe 1 (Nordmann & Poirel, 2002). VIM-1 a depuis été localisée dans plusieurs hôpitaux de France (Corvec, et al., 2006). C'est également en France, qu'a été identifiée, pour la première fois, VIM-2, à Marseille dans une hémoculture d'un patient traité par imipénème. Cette enzyme possède le même spectre d'activité que VIM-1 (Poirel, et al., 2000b) et on la retrouve aujourd'hui sur les 5 continents (Strateva & Yordanov, 2009). Par la suite, de nombreuses autres enzymes appartenant au groupe VIM ont été identifiées dans de nombreux pays du monde (Strateva & Yordanov, 2009). IMP et VIM sont de loin les MBL les plus fréquemment retrouvées chez *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (Gupta, 2008), cependant d'autres MBL de types différents ont aussi été décrites chez ce bacille de façon plus rare. C'est le cas de GIM-1 et AIM-1 qui ont rarement été impliquées dans la résistance aux carbapénèmes de *Pseudomonas aeruginosa* depuis leur découverte respective en Allemagne (Castanheira, et al., 2004b) et en Australie (Gupta, 2008). SPM-1 a été identifiée pour la première fois, en 1999, à Sao Paulo au Brésil chez une patiente neutropénique (Toleman, et al., 2002). Pendant longtemps, la présence de SPM-1 était limitée au Brésil mais en 2007, une souche de *Pseudomonas aeruginosa* exprimant SPM-1 a été rapportée en Suisse (El Salabi, et al., 2010).

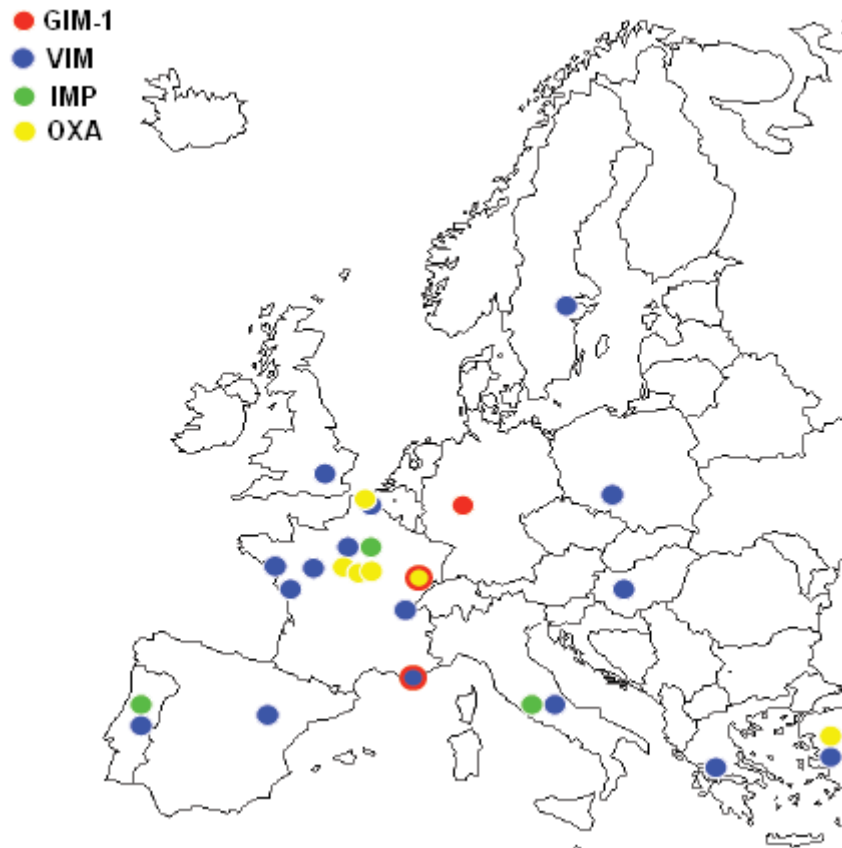


Figure 12 Localisation en Europe des différentes β -lactamases de classe B et D identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime, d'après l'enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007 (Bertrand, et al., 2007)

La résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa* peut aussi être liée à l'expression d'autres enzymes telles que GES-2 ou KPC qui sont des β -lactamases de classe A ou encore à des β -lactamases de classe D hydrolysant les carbapénèmes (CHDL) (Poole, 2011). L'enzyme KPC-2 a pour la première fois été identifiée chez *Pseudomonas aeruginosa* en Colombie en 2006 (Villegas, et al., 2007) puis en 2009 aux Etats-Unis (Poirel, et al., 2010b) et en Chine (Ge, et al., 2011). OXA-40 (Sevillano, et al., 2009) et OXA-198 (El Garch, et al., 2011) sont deux CHDL découverte en 2009 en Espagne et en 2010 en Belgique respectivement. OXA-40 confère à *Pseudomonas aeruginosa* une résistance aux carbapénèmes et OXA-198 hydrolyse les pénicillines et dans une moindre mesure les carbapénèmes mais n'a pas d'activité hydrolytique contre les céphalosporines à spectre étendu.

L'efflux actif est un autre mécanisme de résistance aux β -lactamines identifié chez *Pseudomonas aeruginosa* qui met en jeu des systèmes d'efflux appartenant à la famille RND. *Pseudomonas aeruginosa* exprime naturellement la pompe MexA-MexB-OprM. La surexpression de cette pompe survient fréquemment en clinique, elle est la conséquence de mutations dans le gène encodant la protéine MexR, un répresseur de l'expression de la pompe (Srikumar, et al., 2000). Les mutants porteurs de la mutation appelée nalB et surexprimant la pompe MexA-MexB-OprM sont caractérisés par une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des pénicillines, des céphalosporines, des quinolones, des tétracyclines, du chloramphénicol, du méropénème mais pas de l'imipénème (Livermore, 2001). En

2000, une étude a démontré l'implication d'une deuxième pompe d'efflux dans la résistance intrinsèque de *Pseudomonas aeruginosa* : MexX-MexY-OprM qui exporte les tétracyclines, l'érythromycine, la gentamicine et la streptomycine (Masuda, et al., 2000a). Cette pompe, lorsqu'elle est surexprimée suite à des mutations dans le gène répresseur *mexZ*, est impliquée dans la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux aminoglycosides et aux fluoroquinolones (Strateva & Yordanov, 2009) (Masuda, et al., 2000b). Le système MexC-MexD-OprJ a lui aussi déjà été décrit chez cette bactérie. Il peut aussi être surexprimé lors de mutations dans le gène *nfxB* qui encode un répresseur transcriptionnel. Ce système exporte les fluoroquinolones, les céphalosporines de "4ème génération" (céfépime et cefpirome), les tétracyclines et le chloramphénicol (Gotoh, et al., 1998). Enfin, le système d'efflux MexE-MexF-OprN est également surexprimé chez *Pseudomonas aeruginosa* porteur de la mutation *nfxC* sur le gène *mexT* qui est un répresseur. Il confère à la souche une résistance aux quinolones, au chloramphénicol et au triméthoprime (Kohler, et al., 1999). Les mutants *nfxC* ont également une sensibilité diminuée aux carbapénèmes, ceci est dû au fait que l'expression de la porine OprD, qui exporte les carbapénèmes en dehors de la cellule, est diminuée chez les souches pour lesquelles la pompe MexE-MexF-OprN est surexprimée.

Le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus fréquemment rencontré chez *Pseudomonas aeruginosa* consiste en la perte ou l'altération de cette porine de membrane externe, l'OprD (Rodriguez-Martinez, et al., 2009b) (Tam, et al., 2007). Celle-ci permet le passage des carbapénèmes à travers la membrane externe mais pas celui des autres β -lactamines. Sa perte provoque une augmentation de la CMI de l'imipénème de 1-2 mg/L à 8-32 mg/L chez *Pseudomonas aeruginosa*, lui conférant ainsi une résistance à l'antibiotique (Livermore, 2001). Une étude de 1992 a démontré que ce mécanisme ne peut fonctionner uniquement que quand l'AmpC chromosomique de *Pseudomonas aeruginosa* est exprimée, preuve d'une coopération étroite entre ces 2 mécanismes (Livermore, 1992).

Le dernier mécanisme de résistance aux β -lactamines retrouvé chez *Pseudomonas aeruginosa* consiste en une modification des protéines de liaison aux pénicillines, notamment PLP-4 et PLP-3, qui diminue leur affinité pour les pénicillines (Strateva & Yordanov, 2009).

Les mécanismes classiques de résistance aux β -lactamines les plus fréquemment rencontrés chez *Pseudomonas aeruginosa* sont la surproduction de l'AmpC (20-25%), l'acquisition de pénicillinases à spectre étroit (10%), la perte de la fonction de l'OprD (20%) et la surproduction de système d'efflux (40%) (Bertrand, et al., 2007). L'ONERBA a mené, en 2007, une enquête trans-réseaux portant sur 2 200 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans les hôpitaux participants. Le but de cette étude était d'évaluer la fréquence de la résistance à la ceftazidime et les mécanismes de résistance identifiés chez ces souches. Les résultats sont les suivants :

- Sur les 2 200 souches, 143 (6,5%) ont été confirmées résistantes à la ceftazidime, la fréquence de cette résistance variant de 0 à 50% selon les hôpitaux.
- 142 des 143 souches résistantes à la ceftazidime surproduisent l'AmpC.
- 16 souches sont productrices de BLSE (12 oxacillinases, 2 PER-1, 2 non encore identifiées à la publication des résultats)
- 2 souches produisent des carbapénèmases (1 VIM-2 et 1 non encore identifiée à la publication des résultats).
- Sur les 143 souches résistantes à la ceftazidime, 11,2% produisent des BLSE
- Sur les 2 200 souches, 0,7% produisent une BLSE et 0,01% une carbapénémase.

L'ONERBA conclut que la résistance à la ceftazidime chez *Pseudomonas aeruginosa* dans les hôpitaux français est très majoritairement liée à la surproduction de l'AmpC, et la résistance à l'imipénème est, elle, majoritairement liée à la perte de l'OprD (Bertrand, et al., 2007).

Les aminoglycosides sont des antibiotiques très utiles dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, en particulier chez le sujet atteint de mucoviscidose lors de surinfections pulmonaires (Ratjen, et al., 2009). Ces antibiotiques agissent, après pénétration dans la bactérie, en se fixant au site A de l'ARNr16S de la sous-unité 30S des ribosomes. Cette liaison de l'antibiotique sur sa cible perturbe la synthèse protéique par un mécanisme complexe qui inclut l'inhibition de l'étape d'élongation et l'introduction d'erreur dans la lecture de l'ARNm conduisant à la production de protéines erronées (Tulkens & Spinewine, 2002) (Magnet & Blanchard, 2005). Des résistances de la bactérie à ces antibiotiques peuvent survenir, elles sont la conséquence de plusieurs mécanismes tels que des modifications enzymatiques, une altération de la perméabilité membranaire, un efflux actif ou plus rarement une modification de la cible. Le mécanisme le plus fréquent met en jeu l'activité d'"Enzymes Modifiant les Aminoglycosides" (AME) qui ont pour effet d'attacher un radical phosphate, adényl ou acétyl à la molécule d'antibiotique diminuant ainsi son affinité pour sa cible (Wright, 1999). On compte trois grands groupes d'AME, les aminoglycosides phosphoryltransférases (APH), les aminoglycosides acétyltransférases (AAC) et les aminoglycosides nucléotidyltransférases (ANT) (Wright, 1999). Celles que l'on retrouve le plus souvent chez *Pseudomonas aeruginosa* sont l'AAC(6')-II, l'AAC(3)-I, l'AAC(3)-II, l'AAC(6')-I, et l'ANT(2'')-I (Strateva & Yordanov, 2009). Les aminoglycosides auxquels elles confèrent une résistance sont repris dans le tableau 7.

Certaines enzymes du groupe APH(3) ont été décrites chez *Pseudomonas aeruginosa*, notamment APH(3)-I et APH(3)-II qui sont prédominantes dans les isolats cliniques résistants à la kanamycine (Poole, 2005).

Pseudomonas aeruginosa peut également exprimer un autre mode de résistance aux aminoglycosides appelé imperméabilité qui est le mécanisme de résistance principal aux aminoglycosides chez les patients atteints de mucoviscidose (MacLeod,

et al., 2000). L'imperméabilité est responsable d'une résistance à tous les aminoglycosides et est associée à une diminution de leur accumulation (Poole, 2005). Il a été prouvé, à plusieurs reprises, que le système d'efflux MexX-MexY-OprM était impliqué dans cette imperméabilité (Vogne, et al., 2004). Ce système d'efflux est sous le contrôle du gène répresseur mexZ qui est très fréquemment muté chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à tous les aminoglycosides isolées chez les patients atteints de mucoviscidose (Islam, et al., 2009). Des changements dans la structure du LPS joueraient également un rôle dans l'imperméabilité (Bryan, et al., 1984).

Aminoglycoside resistance mechanism	Resistance to :
AAC(6')-I	T, N, A
AAC(6')-II	G, T, N
AAC(3)-I	G
AAC(3)-II	G, T, N
AAC(3)-III	G, T
AAC(3)-VI	G, T, N
AAC(3)-?	G, N
ANT(2'')-I	G, T
ANT(4')-II	T, A, I
APH(3')-VI	A, I

Tableau 7 Résistances conférées par différentes AME exprimées chez *Pseudomonas aeruginosa* (Poole, 2005)

T = tobramycine, *N* = netilmicine, *A* = amikacine, *G* = gentamicine, *I* = isepamicine

Le dernier mécanisme mis en jeu dans la résistance aux aminoglycosides de *Pseudomonas aeruginosa* consiste en une altération de la cible de ces antibiotiques qui implique une méthylation de l'ARNr16S du site A de la sous-unité 30S du ribosome. Ceci altère la liaison de l'antibiotique à sa cible et confère un haut niveau de résistance à l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine (Doi & Arakawa, 2007). Jusqu'à récemment, les gènes encodant l'enzyme 16S-ARNr-méthyltransférase n'avaient été décrits que chez des actinomycètes producteurs d'aminoglycosides mais au début des années 2000, des gènes similaires ont été décrits chez des bactéries à Gram négatif isolées en clinique (Magnet & Blanchard, 2005). Il s'agit essentiellement des gènes *RmtA* isolé pour la première fois chez *Pseudomonas aeruginosa* au Japon (Yamane, et al., 2004), *RmtD*, *RmtB* et *ArmA* (Doi & Arakawa, 2007) (Zhou, et al., 2010).

Hormis la résistance intrinsèque et acquise, un troisième mécanisme de résistance est décrit chez *Pseudomonas aeruginosa*, la résistance adaptative. Il s'agit d'un phénomène autorégulé caractérisé par l'induction rapide d'une résistance en présence de l'antibiotique et d'un retour à un phénotype sensible en son absence (Skiada, et al., 2011). Ce mécanisme joue un rôle dans la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux composés cationiques, à savoir les aminoglycosides et les polymyxines. La résistance adaptative aux aminoglycosides est principalement médiée par le système d'efflux MexX-MexY-OprM (Hocquet, et al., 2003) qui est

rapidement surexprimé chez les bactéries exposées aux aminoglycosides. Cette surexpression serait liée à l'action des aminoglycosides qui indirectement activeraient un gène indispensable à la production des protéines MexX et MexY (Skiada, et al., 2011).

Les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, peuvent également être utilisées dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* lorsque la souche responsable de l'infection n'est pas résistante à cette classe d'antibiotiques (Bedos, 2003). Le mécanisme d'action des fluoroquinolones consiste en une inhibition de certaines topo-isomérases (DNA gyrase et topo-isomérase IV) de la bactérie. La DNA gyrase est essentielle pour la réplication de l'ADN, elle est la seule topo-isomérase capable de sur-enrouler négativement l'ADN. Pour ce faire un complexe covalent entre la DNA gyrase et l'ADN se forme transitoirement. L'action des fluoroquinolones va être, d'une part, de stabiliser la liaison DNA gyrase/ADN en formant un complexe tertiaire fluoroquinolone/gyrase/ADN, ce qui inhibe la synthèse de l'ADN. D'autre part, les fluoroquinolones sont aussi capables d'inhiber l'ADN topo-isomérase IV qui œuvre à la décaténation de l'ADN, c'est-à-dire à la séparation des 2 brins d'ADN formés à l'issue de la réplication (Drlica & Zhao, 1997). Chez les bactéries à Gram négatif, la gyrase est plus sensible à l'inhibition par les fluoroquinolones que la topo-isomérase IV (Jacoby, 2005). Quoi qu'il en soit, ces deux enzymes sont chacune formées de deux sous-unités appelées gyrA et gyrB pour la gyrase et parC et parE pour la topo-isomérase IV (Drlica & Zhao, 1997). Le mécanisme de résistance aux fluoroquinolones observé chez *Pseudomonas aeruginosa* consiste en une modification de ces 2 enzymes cibles par des mutations touchant le plus fréquemment les gènes encodant les sous-unités gyrA et parC (Lee, et al., 2005). L'autre mécanisme qui permet à *Pseudomonas aeruginosa* de développer une résistance aux fluoroquinolones est l'efflux actif au moyen des pompes décrites précédemment qui exportent toutes les fluoroquinolones (MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN, MexX-MexY-OprM) (Zhanel, et al., 2004) (Masuda, et al., 2000b) (Kohler, et al., 1997). En 2003, un nouveau système d'efflux, MexV-MexW-OprM, est décrit chez *Pseudomonas aeruginosa*. Il confère une résistance aux fluoroquinolones, au chloramphénicol et à l'érythromycine (Li, et al., 2003).

Face à une souche de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistante, les polymyxines (polymyxine B et colistine) peuvent constituer une alternative de traitement intéressante (Bedos, 2003) (Miyajima, et al., 2008). Ces antibiotiques appartiennent à la catégorie des antibiotiques cationiques. Ils agissent sur le LPS de la bactérie. Cette molécule porte des charges négatives et participe à l'intégrité et à la stabilité de la membrane externe de la bactérie. Les polymyxines, étant porteurs de charges positives, vont se lier au lipide A du LPS entraînant une déstabilisation et une rupture des membranes bactériennes (Falagas, et al., 2010). Des cas de résistance à la polymyxine B et à la colistine ont cependant déjà été répertoriés chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées en clinique (Abraham & Kwon, 2009) (Barrow & Kwon, 2009) (Johansen, et al., 2008). La résistance aux polymyxines observée chez *Pseudomonas aeruginosa* est causée par une inhibition

de l'interaction entre l'antibiotique et le lipide A du LPS. Cette inhibition est liée à l'ajout, sur le lipide A du LPS, d'une molécule de 4-amino-4-deoxy-L-arabinose, diminuant ainsi ses charges négatives. La liaison des polymyxines à leur cible est ainsi diminuée. La synthèse du 4-amino-4-deoxy-L-arabinose se fait sous le contrôle d'un opéron particulier appelé *arnBCADTEF* qui est modulé par deux systèmes régulateurs à deux composants : *phoP-phoQ* et *pmrA-pmrB* (Barrow & Kwon, 2009). Ces systèmes régulateurs sont constitués d'une protéine membranaire qui joue le rôle de capteur et qui répond à des stimuli environnementaux de nature variée (par exemple la concentration en Mg^{2+} , la présence de peptides cationiques...) et d'une protéine effectrice cytoplasmique qui régule la transcription de certains gènes en réponse à la protéine capteur (Skiada, et al., 2011). Des mutations dans les gènes *phoQ* et *pmrB* favorisent la résistance à la polymyxine B dans les isolats cliniques (Abraham & Kwon, 2009) (Barrow & Kwon, 2009). Un troisième système régulateur à deux composants a été décrit chez *Pseudomonas aeruginosa*, *parR-parS*. Il est responsable d'une résistance adaptative aux polymyxines. Ce système est nécessaire à l'activation, en présence de concentrations subinhibitrices de polymyxine ou de colistine, de l'opéron *arnBCADTEF* qui est responsable de la modification du LPS (Fernandez, et al., 2010).

En 2009, l'EARSS a rendu son rapport annuel (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010) dans lequel elle rend compte des niveaux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à 5 principales classes ou molécules utilisées dans le traitement des infections liées à cette bactérie, la pipéracilline +/- tazobactam, la ceftazidime, les fluoroquinolones, les aminoglycosides et les carbapénèmes, ainsi que l'évolution de ces résistances sur la période 2006-2009. Les résultats, sous forme de carte (EARS-Net, 2011b), montrent, une fois de plus, que les plus hauts niveaux de résistance prédominent en Europe du Sud alors que les pays scandinaves affichent le plus souvent les taux les plus bas d'Europe (voir figure 13).

En France, sur la période 2005-2009, les niveaux de résistance ont significativement augmenté pour la pipéracilline +/- tazobactam, la ceftazidime, les carbapénèmes et l'amikacine.

	2005	2006	2007	2008	2009
Pipéracilline +/- tazobactam	14,64%	11,35%	11,47%	14,07%	21,02%
Ceftazidime	8,51%	5,99%	6,76%	8,02%	16,77%
Carbapénèmes	14,23%	12,15%	14,13%	14,23%	17,39%
Aminoglycosides	21,73%	16,36%	18,47%	15,19%	18,98%
Amikacine	6,45%	6,37%	7,46%	5,41%	11,18%
Fluoroquinolones	26,60%	22,91%	23,70%	22,10%	24,83%

Tableau 8 Evolution de la résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées entre 2005 et 2009 aux différents antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* (EARS-Net, 2011a)

Le pourcentage de souches toto-résistantes, c'est à dire résistantes à ces 5 antibiotiques ou classes d'antibiotiques simultanément, est, en 2009 de 5,1% contre 5,3%, 4,1% et 4,4% en 2005, 2006 et 2007 respectivement (Institut National de Veille Sanitaire, 2008b) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

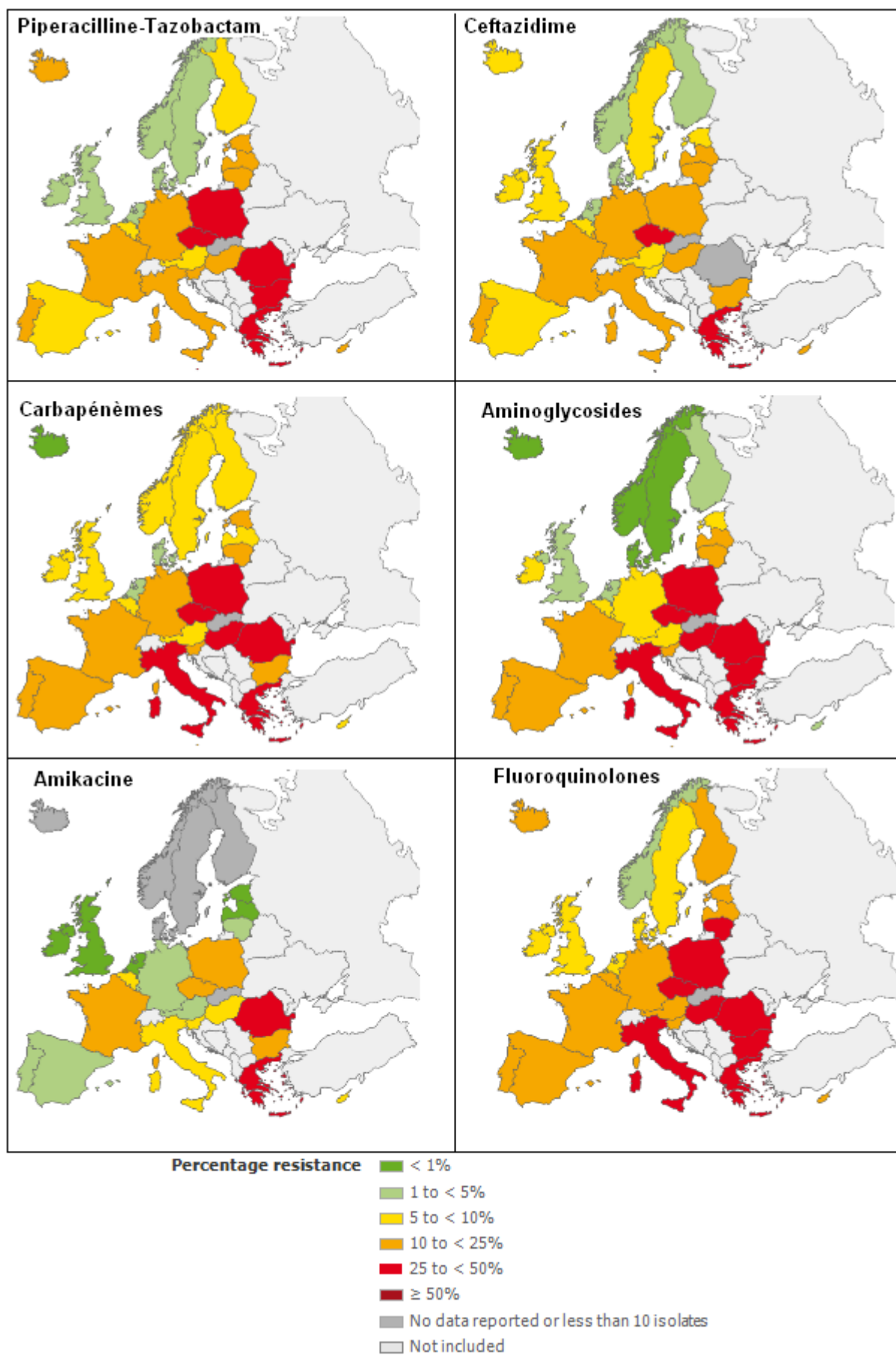


Figure 13 Représentation des taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à différents antibiotiques en Europe, en 2009 (EARS-Net, 2011b)

I.4 *Acinetobacter baumannii*

Le genre *Acinetobacter* regroupe pas moins de 19 coccobacilles à Gram négatif, non mobiles et aérobies stricts tels que *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter radioresistens* qui colonisent fréquemment la peau ou les muqueuses d'individus sains ou malades ou encore *Acinetobacter baumannii* qui est plus rarement retrouvé sur la peau ou les muqueuses mais qui est l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les infections nosocomiales (Seifert, et al., 1997) (Berlau, et al., 1999). *Acinetobacter spp.* sont des bactéries ubiquitaires, dotées d'un faible pouvoir pathogène, que l'on retrouve essentiellement dans les milieux humides. Elles peuvent persister dans l'environnement hospitalier et y contaminer durablement les mains du personnel ou du matériel médical qui deviennent alors des réservoirs de bactéries pour les patients hospitalisés (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996). Les colonisations/infections à *Acinetobacter spp.* peuvent avoir pour origine la propre flore du patient sous la pression de sélection des antibiotiques, les mains du personnel soignant ou l'utilisation d'équipements contaminés (Forster & Daschner, 1998).

C'est à partir des années 1970 que les espèces du genre *Acinetobacter* et en particulier *Acinetobacter baumannii* sont reconnues comme étant des pathogènes nosocomiaux. Les infections nosocomiales causées par ces bactéries surviennent essentiellement dans les unités de soins intensifs, chez les patients immunodéprimés ou sévèrement malades. Les facteurs de risque associés à ces infections nosocomiales, et en particulier aux bactériémies, sont un âge avancé, une longue durée d'hospitalisation, l'immunosuppression, les procédures invasives, la présence de comorbidités ou d'infections à l'admission et une antibiothérapie préalable (Wareham, et al., 2008) (Garcia-Garmendia, et al., 2001). Les infections nosocomiales les plus fréquemment causées par cette bactérie sont les pneumonies, les bactériémies, les infections de sites opératoires, les méningites et les infections urinaires (Bergogne-Bérézin & Joly-Guillou, 1991). Une étude du système de surveillance national des infections nosocomiales (NNIS) en Amérique sur la période de 1986 à 2003 a montré que la proportion des *Acinetobacter spp.* responsables de pneumonies dans les unités de soins intensifs a augmenté de 4% en 1986 à 7% en 2003 (Gaynes & Edwards, 2005). En France, en 2006, *Acinetobacter baumannii* représentait moins de 1% des micro-organismes isolés d'infections nosocomiales à l'exception des unités de soins intensifs ou de réanimation où il peut être impliqué dans 5% de ces infections nosocomiales (Coignard, et al., 2009).

Les infections à *Acinetobacter spp.* ne sont pas rencontrées uniquement à l'hôpital. En effet des pneumonies ou des bactériémies communautaires peuvent également survenir, en particulier sous des climats tropicaux ou subtropicaux et chez des individus présentant des comorbidités (maladie pulmonaire obstructive, insuffisance rénale, diabète...) (Falagas, et al., 2007). Les espèces du genre *Acinetobacter* sont également impliquées dans des infections survenant chez des militaires blessés en Irak ou en Afghanistan et chez les survivants de catastrophes naturelles telles que les séismes (Eveillard & Joly-Guillou, 2011).

Depuis une trentaine d'années, la résistance aux antibiotiques de l'espèce *Acinetobacter baumannii* n'a cessé d'augmenter et pose aujourd'hui de réels problèmes de traitement. A l'instar de *Pseudomonas aeruginosa*, les résistances observées chez *Acinetobacter baumannii* peuvent être la conséquence de mécanismes intrinsèques ou acquis. Cette espèce produit, en effet, naturellement deux types de β -lactamase, une céphalosporinase dénommée AmpC dont l'expression n'est pas inductible et une oxacillinase appelée OXA-69 (Heritier, et al., 2005a). La production d'AmpC à un niveau de base engendre une résistance naturelle d'*Acinetobacter baumannii* aux aminopénicillines +/- acide clavulanique, aux céphalosporines de spectre étroit et à la céfoxitine. Le spectre de substrat d'OXA-69 se limite à quelques β -lactamines (pénicillines, céfalotine, oxacilline) mais comprend aussi les deux carbapénèmes, l'imipénème et le méropénème. Néanmoins, le niveau d'expression d'OXA-69 est très faible naturellement et n'a que très peu de conséquence sur la résistance aux β -lactamines dont les carbapénèmes (Heritier, et al., 2005a). La résistance intrinsèque d'*Acinetobacter baumannii* à certaines β -lactamines peut aussi être la conséquence de sa faible perméabilité qui serait due à une taille réduite des protéines de membrane externe et à une production limitée de porines (Poirel & Nordmann, 2006a).

Les β -lactamines disponibles pour traiter une souche sauvage d'*Acinetobacter baumannii* sont donc les carboxypénicillines +/- acide clavulanique, les uréidopénicillines +/- tazobactam, les céphalosporines de 3ème (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) et de 4ème génération (céfépime, cefpirome), et les carbapénèmes (CClin Sud Ouest, 2007). Malheureusement, sur les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en clinique, peu de ces antibiotiques demeurent actifs car cette bactérie a la capacité d'acquérir de nombreuses résistances. Ainsi au début des années 1980, les premières β -lactamases à spectre étroit sont décrites chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en clinique telles que TEM-1, TEM-2 (Devaud, et al., 1982), CARB-5, OXA-21... qui leur confèrent une résistance aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, mais n'affectent pas les carbapénèmes ni les céphalosporines de 3ème ou 4ème génération (CClin Sud Ouest, 2007). Ces céphalosporines à large spectre peuvent en revanche être hydrolysées par d'autres enzymes isolées chez *Acinetobacter baumannii*. Par exemple, AmpC qui n'hydrolyse que les céphalosporines à spectre étroit lorsqu'elle est produite à l'état basal, hydrolyse totalement la ceftazidime lorsqu'elle surexprimée grâce à une séquence appelée ISAba1 qui apporte des séquences promotrices en amont du gène codant AmpC et permet donc d'augmenter son niveau de production (Poirel & Nordmann, 2006a). Par ailleurs, une grande variété de β -lactamases de classe A a été décrite chez *Acinetobacter baumannii* incluant par exemple des BLSE de type TEM, SHV, CTX-M, PER ou encore VEB. Cependant la résistance aux céphalosporines à spectre étendu due à l'expression de ces enzymes semble être plus rare que la résistance liée à la surexpression de AmpC (Gordon & Wareham, 2010). PER-1 confère aux souches d'*Acinetobacter* qui l'expriment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines à spectre étendu (ceftazidime, céfépime). Cette enzyme est très fréquente chez les souches d'*Acinetobacter baumannii*

isolées en Turquie et a déjà été identifiée chez des souches françaises et belges (Naas, et al., 2006a) (Poirel, et al., 2005b). CTX-M-2 a été identifiée pour la première fois au Japon (Nagano, et al., 2004), elle permet aux souches d'être résistantes à certaines céphalosporines de 3^{ème} génération. La dissémination du gène codant cette enzyme n'est pas très importante (Perez, et al., 2007). SHV-12 qui a été initialement décrite chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en Chine, a depuis été localisée aux Pays-Bas chez une souche épidémique exprimant en plus l'enzyme TEM-116 (Al Naiemi, et al., 2005). L'enzyme VEB-1 a été identifiée pour la première fois chez *Acinetobacter baumannii* à l'hôpital de Valenciennes lors d'une épidémie de juillet à octobre 2001 où 12 souches d'*Acinetobacter baumannii* exprimant l'enzyme VEB-1 ont été isolées majoritairement chez des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs et souffrant de pneumonie. Une fermeture de 2 semaines de cette unité a permis d'endiguer l'épidémie (Poirel, et al., 2003). Cette enzyme confère une résistance aux céphalosporines à spectre étendu et est inhibée par l'acide clavulanique. En 2003, cette même enzyme est de nouveau identifiée dans plusieurs établissements du Nord-Pas-de-Calais. La répartition géographique des établissements de santé concernés témoigne d'une diffusion régionale très importante qui peut s'expliquer par les transferts multiples de patients entre établissements. L'ampleur de cette épidémie dans la région Nord-Pas-de-Calais est en partie liée à une offre de soins en réanimation insuffisante et à un taux d'occupation des lits proche de 100% qui rend difficile le respect des mesures de prévention de la diffusion des bactéries multi-résistantes (Carbonne, et al., 2004). En octobre 2003, l'InVS émet une alerte à l'intention de tous les hôpitaux français concernant l'émergence de souches d'*Acinetobacter baumannii* produisant l'enzyme VEB-1 afin qu'ils notifient le plus précocement possible leurs cas. En collaboration avec le CCLin, l'InVS adresse en plus aux laboratoires les directives à suivre face à une souche d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistante ainsi que les mesures de contrôle à prendre dans les services concernés. Ces mesures permettent la maîtrise de l'épidémie courant 2004 (Naas, et al., 2006b). Depuis des souches d'*Acinetobacter baumannii* productrices de VEB-1 ont été identifiées en Belgique (Naas, et al., 2006a).

Une modification de certaines protéines liant les pénicillines pourrait également jouer un rôle mineur dans la résistance acquise aux β -lactamines d'*Acinetobacter baumannii*, en particulier à la ceftazidime (Poirel & Nordmann, 2006a).

Des β -lactamases de classe B (métallo- β -lactamases) ont également été identifiées chez cette espèce. Ces enzymes possèdent un spectre de substrat très large et ne sont pas inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases disponibles sur le marché. Celles qui ont été déjà décrites chez *Acinetobacter baumannii* sont du groupe IMP comme les IMP-1, 2, 4, 5, 6 et 11 (Walsh, et al., 2005) ou du groupe VIM avec VIM-2 en Corée (Perez, et al., 2007). Elles confèrent une résistance de haut niveau aux carbapénèmes et sont codées par des gènes situés au sein d'intégrons de classe 1 portant également des gènes de résistance à d'autres antibiotiques tels que les aminosides (Poirel & Nordmann, 2006a). Une MBL du groupe SIM, SIM-1, a, elle, aussi, été décrite chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en Corée.

Cette enzyme confère une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de spectre étroit et étendu et aux carbapénèmes (Gupta, 2008).

Acinetobacter baumannii peut également exprimer des β -lactamases de type oxacillinase, en particulier des oxacillinases possédant une activité de carbapénémase, les CHDLs. Ces enzymes sont les carbapénémases les plus répandues dans l'espèce *Acinetobacter baumannii*, elles hydrolysent l'imipénème, parfois le méropénème mais pas les céphalosporines de spectre étendu (Poirel & Nordmann, 2006b). Huit oxacillinases de ce type ont été décrites chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes ou de sensibilité intermédiaire à l'imipénème : OXA-23, -24, -25, -26, -27, -40, -58 et -72. La première identifiée, OXA-23, l'a été en Ecosse puis plus tard en France. Les autres ont été décrites en Belgique, en Espagne, au Portugal, en France, en Turquie, au Brésil en autres (Poirel & Nordmann, 2006a) (Heritier, et al., 2005b) (Lu, et al., 2009) (Barnaud, et al., 2010). Il a été démontré qu'à l'exception de l'OXA-58, ces oxacillinases particulières jouent un rôle majeur dans la résistance aux carbapénèmes d'*Acinetobacter baumannii* (Heritier, et al., 2005b). Cette résistance observée chez certaines souches peut aussi être médiée par des mécanismes non enzymatiques, notamment par une absence ou une modification de certaines protéines de membrane externe. Au début des années 2000, une protéine de membrane externe de 29 KDa est identifiée comme étant associée à une résistance à l'imipénème (Limansky, et al., 2002). Cette protéine, dénommée aujourd'hui CarO, est responsable de l'influx des carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii*, sa perte rend cette bactérie résistante au méropénème et l'imipénème (Mussi, et al., 2005). Il a, par ailleurs, été démontré qu'un système d'efflux de la famille RND (Resistance-Nodulation-Cell) appelé AdeABC pouvait contribuer à la résistance aux carbapénèmes de cette espèce en association avec d'autres mécanismes (Poirel & Nordmann, 2006b).

En 2003, en Espagne, l'étude de plusieurs souches de susceptibilité diminuée ou résistantes aux carbapénèmes a mis en évidence le rôle de la perte de la protéine liant les pénicillines PBP 2 dans la résistance aux carbapénèmes. La production d'oxacillinase et l'absence d'une protéine de membrane externe de 22,5 KDa ont également été identifiées comme étant impliquées dans ces résistances (Fernandez-Cuenca, et al., 2003). Ceci montre la diversité des mécanismes déployés par *Acinetobacter baumannii* pour échapper à l'action des carbapénèmes.

La résistance de cette espèce à ces deux antibiotiques est aujourd'hui un problème d'ampleur mondiale. En effet, les carbapénèmes, et en particulier l'imipénème, sont rapidement devenus le traitement le plus prisé des infections graves à *Acinetobacter baumannii*. Les études de surveillance révèlent que le pourcentage de souches résistantes aux carbapénèmes a augmenté continuellement durant ces 20 dernières années en Europe, et en Amérique et que de nombreuses épidémies liées à ces souches ont été décrites sur les 5 continents (Zarrilli, et al., 2009). Globalement, les souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes sont plutôt sporadiques dans le nord de l'Europe, bien qu'il existe des exceptions comme en Angleterre, alors que dans les pays du sud de l'Europe ces souches sont plutôt endémiques (Van Looveren & Goossens, 2004). Une étude menée en Angleterre sur la période de 1998 à 2006 a montré une augmentation des taux de résistance aux

carbapénèmes de 5 à 55% entre 2000 et 2006 chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées lors de bactériémies survenues dans plusieurs hôpitaux anglais (Wareham, et al., 2008).

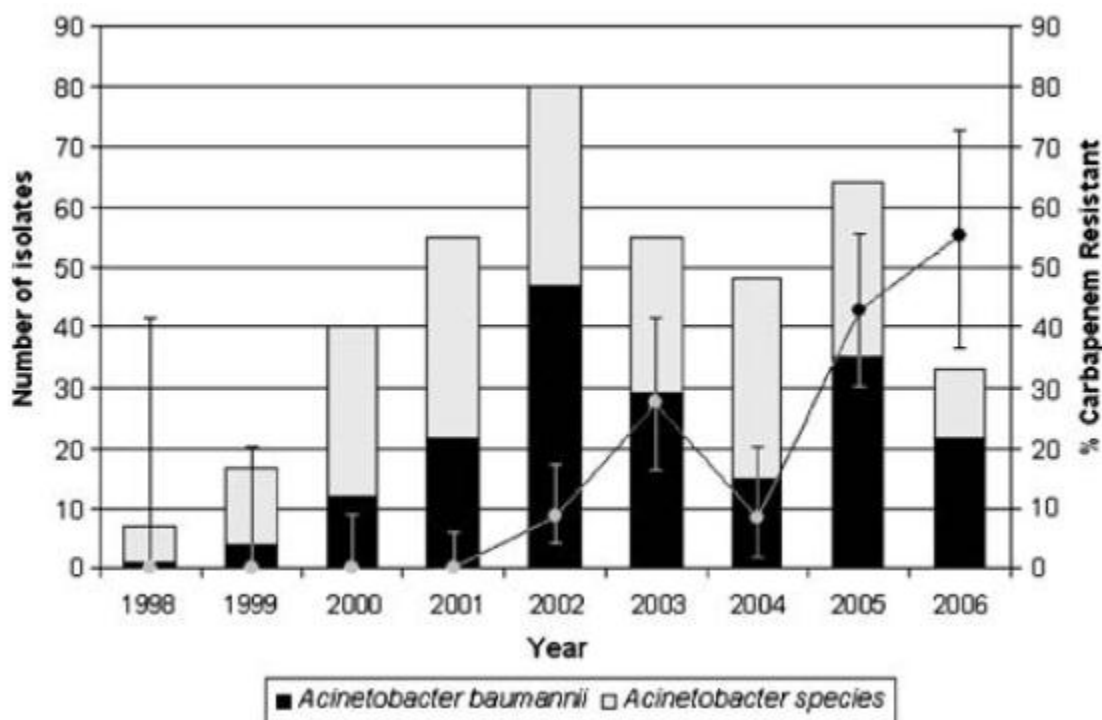


Figure 14 Evolution de l'incidence des bactériémies à *Acinetobacter* et de la résistance aux carbapénèmes (intervalle de confiance de 95%) entre 1998 et 2006 en Angleterre (Wareham, et al., 2008)

Le même constat est établi dans un hôpital universitaire espagnol où les taux de résistance à l'imipénème de souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées du sang passent de 0 à 50% entre 1991 et 2000 (Cisneros & Rodriguez-Bano, 2002). Concernant la France, selon l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales de 2006, parmi les 149 souches d'*Acinetobacter* isolées d'infections nosocomiales dans divers établissements de santé français, 46% possèdent une sensibilité intermédiaire (I) ou sont résistantes (R) à la ceftazidime, 10% sont en plus résistantes à l'imipénème (10). Ces taux concordent avec ceux publiés en 2008 dans le rapport annuel de l'ONERBA. Ce rapport révèle les chiffres obtenus par le CLIN du Sud-Ouest entre 2004 et 2007 concernant la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux β -lactamines. Le taux de résistance (I ou R) des *Acinetobacter baumannii* à toutes les β -lactamines indépendamment de l'imipénème est de 42,3% en 2006 et 40,3% en 2007 alors que le taux de résistance des *Acinetobacter baumannii* à toutes les β -lactamines y compris l'imipénème n'est que de 10,4% en 2007 (ONERBA, 2010) (voir tableau 8).

Resistance (I ou R) à (Nombre de souches)	2004 (n=329)	2005 (n=266)	2006 (n=215)	2007 (n=154)
Toutes les bêta-lactamines indépendamment imipénème*	121 (36,8%)	92 (34,6%)	91 (42,3%)	62 (40,3%)
Toutes les bêta-lactamines**	47 (14,3%)	34 (12,8%)	21 (10,7%)	16 (10,4%)
* Résistant à toutes les β-lactamines et imipénème S, I ou R définit comme multi-R ** Y compris imipénème				

Tableau 9 *Acinetobacter baumannii* : proportion de souches multi-résistantes aux β-lactamines (réseau CCLIN Sud-Ouest, 2004 – 2007) (ONERBA, 2010)

Les β-lactamines ne sont pas les seuls antibiotiques à posséder une activité potentielle contre *Acinetobacter baumannii*. Les cliniciens peuvent aussi utiliser, lorsque la souche y est sensible, les aminoglycosides, les fluoroquinolones, les polymyxines, les tétracyclines, les glycylicyclines (Towner, 2009) et le sulbactam en association (Levin, 2002). Malheureusement la notification de souches d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistantes ne fait qu'augmenter depuis les deux dernières décennies et à l'heure actuelle l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter de telles infections est très limité.

La résistance aux aminoglycosides observée chez certaines souches d'*Acinetobacter baumannii* est le plus souvent liée à l'expression d'enzymes modifiant les aminoglycosides (Nemec, et al., 2004) mais peut aussi être liée aux enzymes 16s-ARNr-méthyltransférases qui confèrent une résistance de la souche à tous les aminoglycosides. Le gène *armA* qui code pour une de ces enzymes est le plus répandu dans cette espèce. La surexpression de deux systèmes d'efflux (AdeABC de la famille RND et AdeM de la famille MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion)) peut aussi être impliquée dans la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à certains aminoglycosides (Gordon & Wareham, 2010). En 2004, selon deux études des programmes de surveillance SENTRY et MYSTIC, 55% et 47,6% des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en Europe sont sensibles à l'amikacine et à la gentamicine respectivement (Gales, et al., 2006) (Unal & Garcia-Rodriguez, 2005).

Concernant la résistance aux fluoroquinolones, celle-ci peut être liée, chez *Acinetobacter baumannii*, à des mutations dans les gènes codant pour la DNA gyrase ou la topoisomérase IV comme chez *Pseudomonas aeruginosa* ou à l'expression de systèmes d'efflux tels que AdeABC de la famille RND, AdeM de la famille MATE ou AbeS de la famille BIMP (Bacterial Integral Membrane Proteins) (Gordon & Wareham, 2010). Les taux de sensibilité à la lévofloxacine et à la ciprofloxacine des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en Europe de 2001/2002 à 2004 sont de 38,7% et de 34% respectivement (Gales, et al., 2006) (Unal & Garcia-Rodriguez, 2005).

Les tétracyclines sont des antibiotiques dont le mode d'action consiste à inhiber la synthèse bactérienne des protéines en empêchant l'association de l'aminoacyl-ARNt avec le ribosome. La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux tétracyclines est liée à l'expression de gènes appelés *Tet* qui codent soit pour un système d'efflux de la famille MFS (Major Facilitator Superfamily), soit pour des protéines de protection ribosomale. Tous les gènes *Tet* d'efflux codent pour une protéine associée aux membranes qui exporte la tétracycline en dehors de la cellule empêchant son

accumulation intracellulaire et protégeant ainsi les ribosomes. La plupart de ces protéines d'efflux confère une résistance à la tétracycline mais pas à la minocycline ni aux glycylicyclines. Une exception existe cependant, il s'agit du gène *Tet(B)* qui confère une résistance à la tétracycline et à la minocycline. Les autres types de gènes *Tet* codent pour des protéines cytoplasmiques qui protègent les ribosomes de l'action des tétracyclines et qui confèrent à la bactérie une résistance à la doxycycline et à la minocycline (Chopra & Roberts, 2001). Les gènes *Tet(A)* et *Tet(B)* qui codent pour des systèmes d'efflux et le gène *Tet(M)* qui code pour une protéine de protection ribosomale ont déjà été décrits chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en clinique (Ribera, et al., 2003). Le système d'efflux AdeABC de la famille RND est lui aussi impliqué dans cette résistance aux tétracyclines (Gordon & Wareham, 2010). La minocycline peut se révéler active contre des souches résistantes à la tétracycline ou à la doxycycline car elle n'est pas impactée par le système d'efflux codé par *Tet(A)*. Une étude menée sur des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées en Amérique, en Asie et en Europe, montre que 90% de ces souches sont sensibles à la minocycline (Reinert, et al., 2007).

Les glycylicyclines sont une classe d'antibiotiques récente dérivés des tétracyclines. Le premier représentant de cette famille utilisé en clinique, la tigécycline, est un dérivé hémisynthétique de la minocycline. Il possède une activité bactériostatique à l'encontre d'*Acinetobacter baumannii* et n'est pas impacté par les mécanismes classiques de résistance aux tétracyclines, à savoir les systèmes d'efflux codés par les gènes *Tet* et la protection ribosomale (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). La tigécycline est principalement utilisée en association pour traiter de petits nombres de patients sévèrement malades et atteints d'infections telles que des pneumonies ou des bactériémies à *Acinetobacter baumannii* (Towner, 2009). Plusieurs cas de résistance ou de sensibilité diminuée à la tigécycline ont déjà été décrits, notamment au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (Reinert, et al., 2007) (Gordon & Wareham, 2009). Cette résistance serait liée à la surexpression d'une pompe d'efflux de la famille RND (AdeABC) largement distribuée dans l'espèce *Acinetobacter baumannii* (Peleg, et al., 2007).

Le sulbactam est un inhibiteur de β -lactamases qui possède une activité antibactérienne contre *Acinetobacter spp.* médiée par les protéines de liaison aux pénicillines. Il peut être utilisé dans le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* en association à l'ampicilline (Levin, 2002). Cette association a montré une efficacité similaire à l'imipénème dans les pneumonies et dans les bactériémies causées par des souches d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistantes. Des études ont mis en évidence que l'activité antimicrobienne du sulbactam contre les isolats d'*Acinetobacter baumannii* a diminué ces dernières années, il reste cependant actif contre une proportion assez faible d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

Les polymyxines (colistine et polymyxine B) peuvent également être efficaces pour traiter les infections sévères à *Acinetobacter baumannii* telles que les pneumonies ou les méningites (Towner, 2009). Une étude menée dans 2 hôpitaux coréens révèle des taux de résistance de 18,1% et 27,9% à la polymyxine B et à la colistine respectivement chez 265 souches d'*Acinetobacter spp.* dont 214 *Acinetobacter*

baumannii (Ko, et al., 2007). Des souches résistantes à la polymyxine B ont aussi été décrites au Brésil (Reis, et al., 2003). Cette résistance à la polyxmyxine B reste un événement rare dans le monde. Une étude du programme de surveillance SENTRY, menée de 2001 à 2004, montre que, parmi 2 621 souches d'*Acinetobacter spp.* isolées en clinique dans le monde, seules 2,1% sont résistantes à la polymyxine B. Ces taux sont légèrement plus élevés chez les souches résistantes aux carbapénèmes (2,8%) ou chez les souches multi-résistantes (3,2%). En Europe, le taux de résistance à la polymyxine B d'*Acinetobacter spp.* est de 2,7% contre 1,7% en Amérique latine et du Nord et 1,9% dans la région Asie/Pacifique (Gales, et al., 2006).

1.5 β -lactamases à spectre étendu

La première β -lactamase portée par un plasmide décrite chez les bactéries à Gram négatif est l'enzyme TEM-1 qui a été découverte au début des années 1960. Cette enzyme a été identifiée chez une souche d'*Escherichia coli* isolée au cours d'une bactériémie chez une patiente en Grèce. Grâce aux plasmides ou aux transposons portant son gène, la dissémination de cette enzyme à d'autres bactéries (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*...) a été observée dans les années suivant sa découverte (Michel-Briand, 2009).

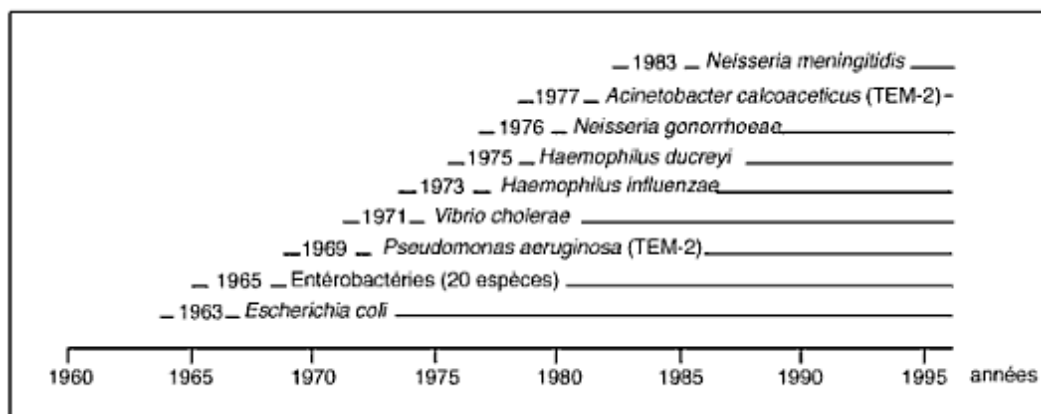


Figure 15 Diffusion de TEM-1 parmi les bactéries (Michel-Briand, 2009)

Date d'isolement de la bactérie porteuse de l'enzyme, sauf pour *Neisseria meningitidis*, date de publication

SHV-1 est une autre β -lactamase identifiée chez *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*. Celle-ci est chromosomique chez la majorité des souches de *Klebsiella pneumoniae* mais est fréquemment portée par un plasmide chez *Escherichia coli*. Ces deux enzymes appartiennent au groupe des pénicillinases ou β -lactamases à spectre étroit. Leur spectre de substrat se limite aux pénicillines G, aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines (Pacanowski, 2007).

Devant l'émergence de ces enzymes, de nouvelles β -lactamines résistantes à ces pénicillinases ont été développées dans les années 1970-1980. C'est ainsi que sont

apparues les oxyimino-céphalosporines (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone), les céphamycines, l'aztréonam, et les carbapénèmes. Les oxyimino-céphalosporines ont été les antibiotiques les plus utilisés parmi ces nouvelles classes du fait de leur spectre, de leur coût et de leur sécurité. Malheureusement, leur usage massif a entraîné l'apparition de nombreuses résistances (Livermore, 2008). Ainsi, en 1985, en Allemagne l'enzyme SHV-2 est décrite pour la première fois chez une souche de *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae* résistante aux céphalosporines de spectre étendu comme la cefotaxime et à l'aztréonam. Cette enzyme dérive de SHV-1 par un faible nombre de mutations (Kliebe, et al., 1985). A cause de l'élargissement de son spectre d'activité, en particulier contre les oxyimino-céphalosporines, SHV-2 est la première enzyme à être incluse dans le groupe des β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Des enzymes dérivant cette fois des pénicillinases de type TEM sont venues s'ajouter à ce groupe, comme c'est le cas par exemple de TEM-3 qui a été isolée en 1984 chez une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée à l'hôpital de Valenciennes en France (Petit, et al., 1990). En 2011, plus de 160 enzymes de type TEM et 130 enzymes de type SHV ont été décrites, dont plus de la moitié sont des BLSE (Jacoby & Bush, 2012).

Les BLSE ont été définies par Livermore en 2008 (Livermore, 2008). Il s'agit d'enzymes hydrolysant les pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième et troisième génération; elles n'hydrolysent, en revanche, pas les céphamycines (cefotaxime) et les carbapénèmes, et sont inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases comme l'acide clavulanique (Bradford, 2001). C'est en 1989 que le terme BLSE a été employé pour la première fois, il ne regroupait à l'époque que les enzymes de type TEM et SHV hydrolysant les oxyimino-céphalosporines, sensibles à l'acide clavulanique et dérivant des pénicillinases de type TEM et SHV. D'autres enzymes avec un profil hydrolytique et une susceptibilité à l'acide clavulanique similaires aux mutants TEM et SHV mais ne dérivant pas des pénicillinases TEM et SHV ont été décrites. De plus, des mutations dans les gènes de β -lactamases de groupe D peuvent élargir leur spectre de substrat aux oxyimino-céphalosporines les classant dans le groupe des BLSE bien qu'elles soient naturellement résistantes à l'acide clavulanique. Ainsi, le terme BLSE regroupe aujourd'hui des enzymes de classe A similaires aux BLSE de classes TEM et SHV mais qui n'en dérivent pas, il s'agit principalement des BLSE de classe CTX-M, PER, VEB, GES qui sont inhibées par l'acide clavulanique et hydrolysent une ou plusieurs oxyimino-céphalosporines. Ce terme inclus également les BLSE n'appartenant pas à la classe A des β -lactamases telles que certaines enzymes du groupe OXA (classe D) qui confèrent une résistance aux oxyimino-céphalosporines et qui ne sont que très faiblement inhibées par l'acide clavulanique (Livermore, 2008).

Ce grand groupe d'enzymes est largement représenté dans la famille des entérobactéries, en particulier chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, bien que certaines soient également décrites chez d'autres bacilles à Gram négatif tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Les entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) sont des bacilles à Gram négatif qui constituent une famille de bactéries comportant de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,

Shigella, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc.) dont certains sont fortement impliqués dans les infections nosocomiales (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et dans une moindre mesure *Proteus*). Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif comme *Escherichia coli* qui est une espèce aérobie dominante au sein de la flore digestive. Certaines bactéries sont pathogènes stricts comme *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteriae* alors que d'autres sont pathogènes opportunistes et susceptibles de déclencher des infections chez des sujets immunodéprimés (*Klebsiella pneumoniae*) (Institut National de Veille Sanitaire, 2010). 24,7% des infections nosocomiales en France sont causées par le bacille *Escherichia coli*, ce qui le classe au premier rang des bactéries responsables d'infections nosocomiales dans l'enquête de prévalence des infections nosocomiales de l'InVS datant de 2006. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* sont responsables de 3,9, 3,5 et 3% des infections nosocomiales respectivement. Enfin *Enterobacter aerogenes* et *Klebsiella oxytoca* sont moins représentés puisqu'ils sont responsables de moins de 2% de ces infections nosocomiales (Coignard, et al., 2009).

Escherichia coli est le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les bactériémies à l'hôpital mais il est aussi impliqué dans les infections urinaires hospitalières et communautaires, dans les péritonites, dans les infections de sites opératoires, dans les infections de la peau et des tissus mous, dans les pneumopathies et les méningites. Cette bactérie est responsable de 46,2% des infections urinaires nosocomiales en France, ce qui la place au premier rang des bactéries responsables de ces infections (Coignard, et al., 2009). Un article du rapport de l'EARSS de 2009 fait état d'une augmentation, en Europe, des bactériémies causées par *Escherichia coli* de 71% entre 2002 et 2009 accompagnée d'une diminution de la sensibilité de ce bacille aux céphalosporines de 3ème génération. En effet, entre 2002 et 2009, la proportion des *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération est passée de 1,7 et 8% (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010). L'espèce *Klebsiella pneumoniae*, quant à elle, est la deuxième bactérie à Gram négatif la plus fréquemment responsable de bactériémies en Europe. Elle est aussi responsable d'infections urinaires et respiratoires (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010).

Il existe plusieurs classifications des β -lactamases, celle de Ambler et celle de Bush, Jacoby et Medeiros sont les plus pertinentes. La première est basée sur la structure moléculaire des enzymes, elle comportait à l'origine deux classes, A et B, et deux autres y ont été ajoutées plus tard, C et D. Les enzymes de classe A, B et C sont des enzymes à sérine alors que les enzymes de classes B sont des métallo-enzymes. La majorité des BLSE appartiennent à la classe A qui regroupe des enzymes assez différentes les unes des autres (Hall & Barlow, 2005). L'intérêt de la classification de Bush, Jacoby et Medeiros est de permettre de distinguer les différents types d'enzymes de classe A à la différence donc de la classification d'Ambler. La classification de Bush, Jacoby et Medeiros est basée sur le spectre de substrat des enzymes et comporte 3 classes principales, de 1 à 3, la classe 2 présentant de nombreuses sous-classes présentées dans le tableau 9.

Bush-Jacoby-Medeiros group	Molecular class	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
			CA ^b	EDTA	
1	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from gram-negative bacteria; MIR-1
2a	A	Penicillins	+	-	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM-26, SHV-2 to SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	A	Penicillins	±	-	TEM-30 to TEM-36, TRC-1
2c	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penicillins, cloxacillin	±	-	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	-	NMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	B	Most β -lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>

^a Ccase, cephalosporinase; PCase, penicillinase; CXase, cefuroxime-hydrolyzing β -lactamase.

^b CA, clavulanic acid.

Tableau 10 Classification des β -lactamases selon Bush, Jacoby et Medeiros (Bush, et al., 1995)

La classe 1 est composée de céphalosporinases peu ou pas inhibées par l'acide clavulanique, la classe 2 regroupe des pénicillinases, des céphalosporinases et des BLSE qui sont généralement inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases, enfin la classe 3 contient les métallob- β -lactamases. Plus en détails, la classe 2 comporte 8 sous-classes, de a à f. Les enzymes TEM et SHV initiales appartiennent à la classe 2b alors que les BLSE appartiennent à la classe 2be qui est donc caractérisée par une hydrolyse des oxymino-céphalosporines et par une inhibition par l'acide clavulanique (Bush, et al., 1995). Les enzymes de la classe D d'Ambler ou 2d de Bush, Jacoby et Medeiros sont des enzymes de type OXA parmi lesquelles certaines sont des BLSE (Bradford, 2001).

De nombreuses classes de BLSE ont été décrites jusqu'à aujourd'hui. Les plus fréquemment identifiées en clinique sont les classes SHV, TEM et CTX-M; les classes VEB, PER, BEL, BES, SFO et TLA sont beaucoup moins souvent détectées. En pratique, on distingue classiquement deux groupes de BLSE, les anciennes et les nouvelles. Parmi les anciennes BLSE, on retrouve les BLSE de type TEM qui sont le plus fréquemment retrouvées chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* mais également dans une moindre mesure chez d'autres espèces à Gram négatif telles que d'autres entérobactéries (*Proteus mirabilis* (Bonnet, et al., 1999), *Enterobacter aerogenes* (Dumarche, et al., 2002), *Salmonella spp.* (Yates, et al., 2003)) ou encore *Pseudomonas aeruginosa* (Mugnier, et al., 1996). En Europe, on décrit principalement TEM-24 chez *Enterobacter aerogenes* en Belgique, France, Espagne et Portugal (15), TEM-3 et -4 sont retrouvées chez les souches de *Klebsiella*

pneumoniae isolées dans les unités de soins intensifs en Espagne et en France, TEM-52 est retrouvée chez des souches de *Salmonella spp.* et *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires (Coque, et al., 2008) (Canton, et al., 2008).

Les BLSE de type SHV font également partie des anciennes BLSE. Parmi celles-ci, les enzymes SHV-2, -5 et -12 sont les plus représentées en Europe. L'enzyme SHV-12 est l'une des enzymes les plus fréquemment associées aux souches nosocomiales de *Klebsiella pneumoniae* isolées en Italie, Pologne et Espagne. Elle est aussi de plus en plus rapportée chez des souches communautaires d'*Escherichia coli*. SHV-5 est, quant à elle, le plus souvent décrite en Pologne, Grèce, Croatie, Hongrie et Bosnie (Coque, et al., 2008).

Jusqu'à la fin des années 1990 :

- la plupart des BLSE détectées était des BLSE de type TEM ou SHV ;
- les bactéries isolées exprimant ces enzymes étaient majoritairement associées à des épidémies nosocomiales principalement dans les unités de soins intensifs ;
- la prévalence de production des BLSE était plus élevée chez *Klebsiella pneumoniae* que chez *Escherichia coli*.

Les facteurs de risque d'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE identifiés à cette époque sont un séjour dans une unité de soins intensifs, une chirurgie, les procédures invasives, la durée de l'hospitalisation et l'utilisation de céphalosporines (Canton, et al., 2008).

Cette situation a été bouleversée courant des années 2000. En effet, aujourd'hui, les espèces productrices de BLSE le plus fréquemment isolées sont des *Escherichia coli* productrices de CTX-M (Livermore, et al., 2007). De plus, une grande partie de ces cas isolés est retrouvée dans la communauté, le plus souvent associés à des infections urinaires (Canton, et al., 2008). A l'hôpital, les souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE ont également vu leur prévalence augmenter ces dernières années. Une étude menée entre 1999 et 2005 au CHU d'Amiens a montré que les bactéries *Escherichia coli* productrices de BLSE, totales et acquises, isolées de prélèvements à visée diagnostique ont connu une augmentation significative passant de 4 et 3 en 1999 à 25 et 17 en 2005 (Adjidé, et al., 2006). Par ailleurs, l'utilisation de fluoroquinolones est un nouveau facteur de risque identifié à l'hôpital comme dans la communauté (Cassier, et al., 2011) (Rodriguez-Bano & Navarro, 2008).

Le tableau ci-contre présente les différences observées concernant plusieurs paramètres entre les infections communautaires et hospitalières causées par les entérobactéries productrices de BLSE (Pitout & Laupland, 2008).

	Community onset	Hospital onset
Organism	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp (and others)
Type of ESBL	CTX-M (especially CTX-M15)	SHV (especially SHV2, SHV5) and TEM (especially TEM26, TEM51)
Infection	Most often UTIs, but also bacteraemia and gastroenteritis	Respiratory tract, intra-abdominal, and bloodstream infections
Susceptibilities	Resistance to all the penicillins and cephalosporins. High-level resistance to other classes of antibiotics, especially fluoroquinolones and co-trimoxazole	Resistance to all the penicillins and cephalosporins. High-level resistance to other classes of antibiotics, especially fluoroquinolones and co-trimoxazole
Molecular epidemiology	Most isolates often not clonally related, although clusters have been described in Canada, the UK, Italy, and Spain	Most often clonally related
Risk factors	Repeat UTIs and underlying renal pathology; previous antibiotics including cephalosporins and fluoroquinolones; previous hospitalisation; nursing-home residents; older men and women; diabetes mellitus; underlying liver pathology	Longer length of hospital stay; severity of illness (more severe, the higher the risk); longer time in the intensive-care unit; intubations and mechanical ventilation; urinary or arterial catheterisation; previous exposure to antibiotics (especially cephalosporins)

UTI=urinary-tract infection.

Tableau 11 Caractéristiques des infections causées par les bactéries productrices de BLSE (Pitout & Laupland, 2008)

La première enzyme de cette nouvelle classe de BLSE, CTX-M, a été décrite pour la première fois, au Japon en 1986, chez une souche d'*Escherichia coli* isolée de la flore fécale d'un chien de laboratoire. Cette enzyme, dénommée FEC-1, hydrolysait le cefotaxime, le cefuroxime et la ceftazidime et était inhibée par l'acide clavulanique et le sulbactam (Matsumoto, et al., 1988). 3 ans plus tard, en Allemagne, une souche clinique d'*Escherichia coli* résistante au cefotaxime est isolée lors d'un épisode d'otite chez un jeune enfant (Bauernfeind, et al., 1990). Cette résistance est liée à l'expression d'une BLSE n'appartenant pas à la classe TEM ou SHV qui est alors appelée CTX-M-1 (Cefotaximase-Munich-1) en référence à son activité hydrolytique contre le cefotaxime et à son lieu d'isolement. En 1990, l'Argentine fait face à l'émergence de souches de *Salmonella typhimurium* résistantes au cefotaxime et dans une moindre mesure à la ceftazidime par production d'une nouvelle BLSE appelée CTX-M-2 (Bauernfeind, et al., 1992). Puis c'est au tour de la France et du Japon, au début des années 1990, d'isoler chez des souches d'*Escherichia coli* des enzymes de type CTX-M mais appelées à l'époque MEN-1 et Toho-1 (Bonnet, 2004).

Au cours des années suivantes, pas moins de 50 enzymes de type CTX-M sont venues agrandir cette famille qui est désormais divisée en 5 groupes : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, et CTX-M-25 (Ruppé, 2010) (voir figure 16).

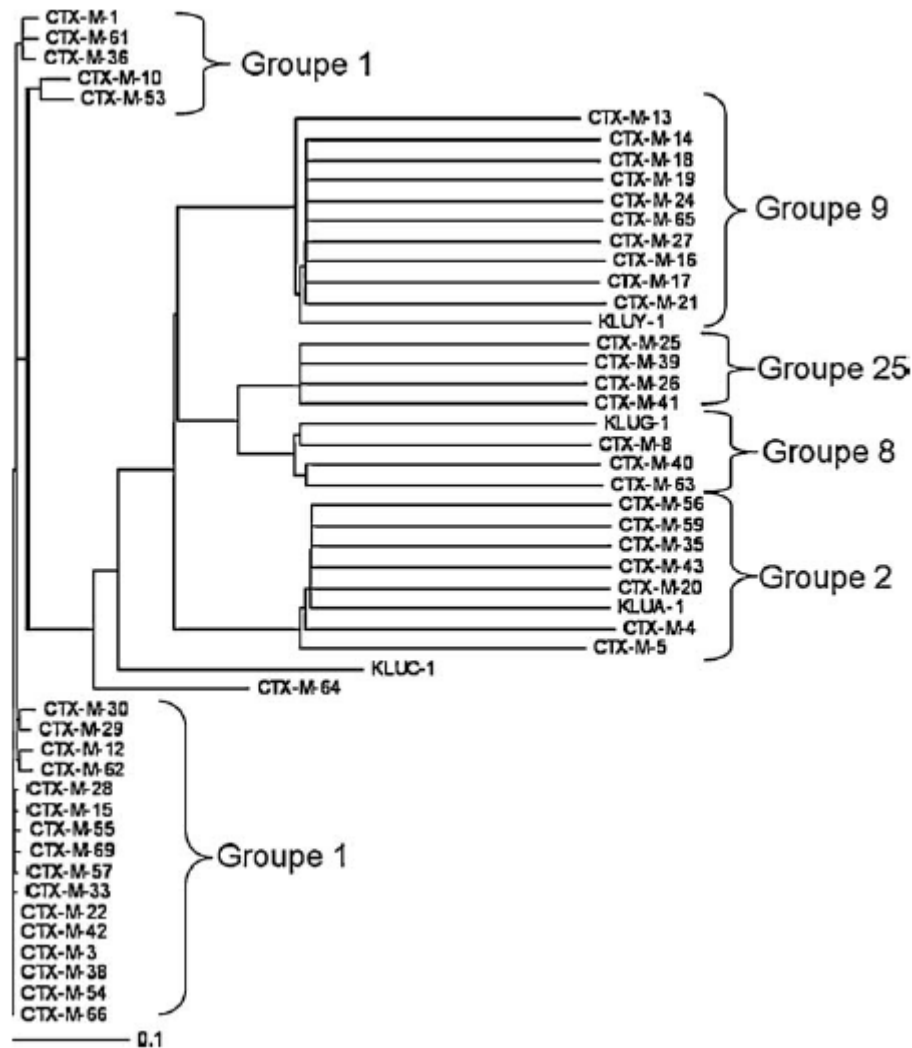


Figure 16 Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de *Kluuyvera spp.* et ces CTX-M (Ruppé, 2010)

Il existe des relations entre les séquences en acides aminés des enzymes chromosomiques de deux espèces du genre *Kluuyvera* (*K. ascorbata* et *K. georgiana*) et celle d'enzymes CTX-M acquises. Des études ont montré que les enzymes chromosomiques exprimées naturellement par *K. ascorbata* et *K. georgiana* étaient les progéniteurs des groupes CTX-M-2 et CTX-M-8 et -9 respectivement (Bonnet, 2004). Une β -lactamase chromosomique de *Kluuyvera cryocrescens* partage entre 85 et 86% d'homologie de séquence avec les enzymes du groupe CTX-M-1, ceci suggère que cette bactérie est le progéniteur de ce groupe (Decousser, et al., 2001). Certains auteurs considèrent, en revanche, que le groupe CTX-M-1 aurait pour origine certaines enzymes de *Kluuyvera ascorbata* comme le groupe CTX-M-2 (Canton & Coque, 2006). Le progéniteur du groupe CTX-M-25 reste jusqu'à présent inconnu. Les gènes codant ces enzymes sont le plus souvent portés par des plasmides. La mobilisation des gènes chromosomiques de *Kluuyvera spp.* puis leur intégration dans ces plasmides met souvent en jeu des séquences d'insertion telles que ISEcp1 ou ISCR1 ou des phages (Poirel, et al., 2008).

Les BLSE de type CTX-M hydrolysent toutes les β -lactamines à l'exception des carbapénèmes et des céphamycines et sont inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases classiques tels que l'acide clavulanique ou le tazobactam. Elles sont

généralement plus actives contre le cefotaxime que contre la ceftazidime mais des mutations ponctuelles dans leur gène peuvent augmenter leur activité ceftazidimase comme c'est le cas pour CTX-M-16 qui diffère de CTX-M-9 par un seul acide aminé mais qui possède une activité hydrolytique contre la ceftazidime bien supérieure à CTX-M-9 (Bonnet, et al., 2001). Il en va de même pour CTX-M-15 qui dérive de CTX-M-3 (Poirel, et al., 2002c).

Depuis 1995, les CTX-M connaissent une expansion mondiale, on parle même de "pandémie CTX-M" (Canton & Coque, 2006). Aujourd'hui, la situation est endémique dans la plupart des pays européens, ainsi qu'en Asie et en Amérique du Sud (voir figure 17). Les cas reportés aux Etats-Unis restent sporadiques. Parallèlement à ce phénomène, on assiste à une diversification importante des enzymes décrites dans le monde avec des spécificités géographiques plus ou moins marquées (Hawkey & Jones, 2009). Ainsi les enzymes du groupe CTX-M-9 telles que CTX-M-9 et CTX-M-14 sont plus fréquentes au Royaume-Uni ou dans les pays méditerranéens comme l'Espagne, CTX-M-1 est la céfotaximase la plus fréquente en Italie et CTX-M-2 est principalement isolée en Amérique du Sud ou en Israël. CTX-M-15 est, quant à elle, représentée partout dans le monde sans spécificité géographique particulière (Canton & Coque, 2006) (voir figures 18 & 19).

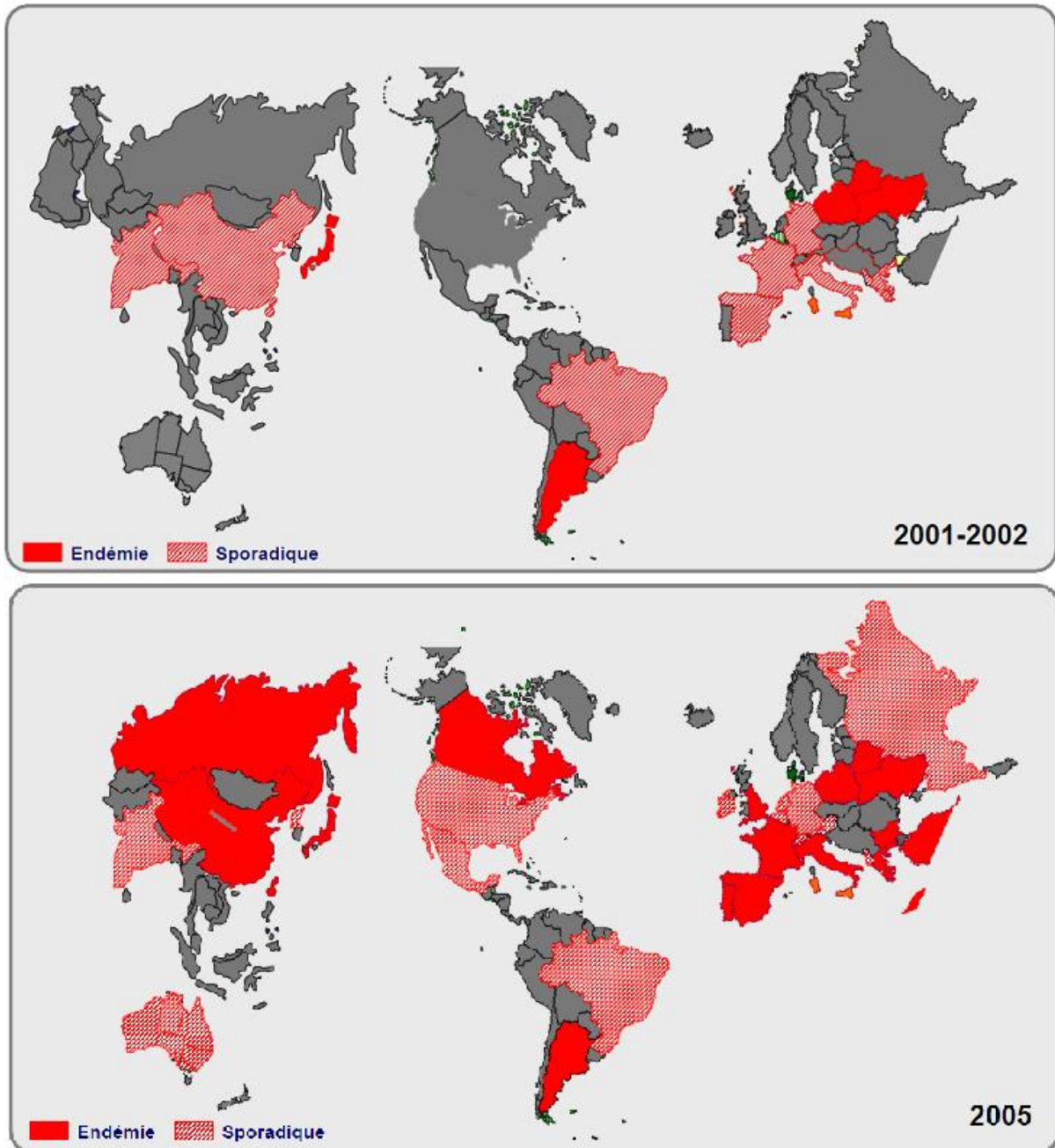


Figure 17 Evolution de la dissémination des CTX-M dans le monde entre 2001 et 2005 (Gauzit, 2010)

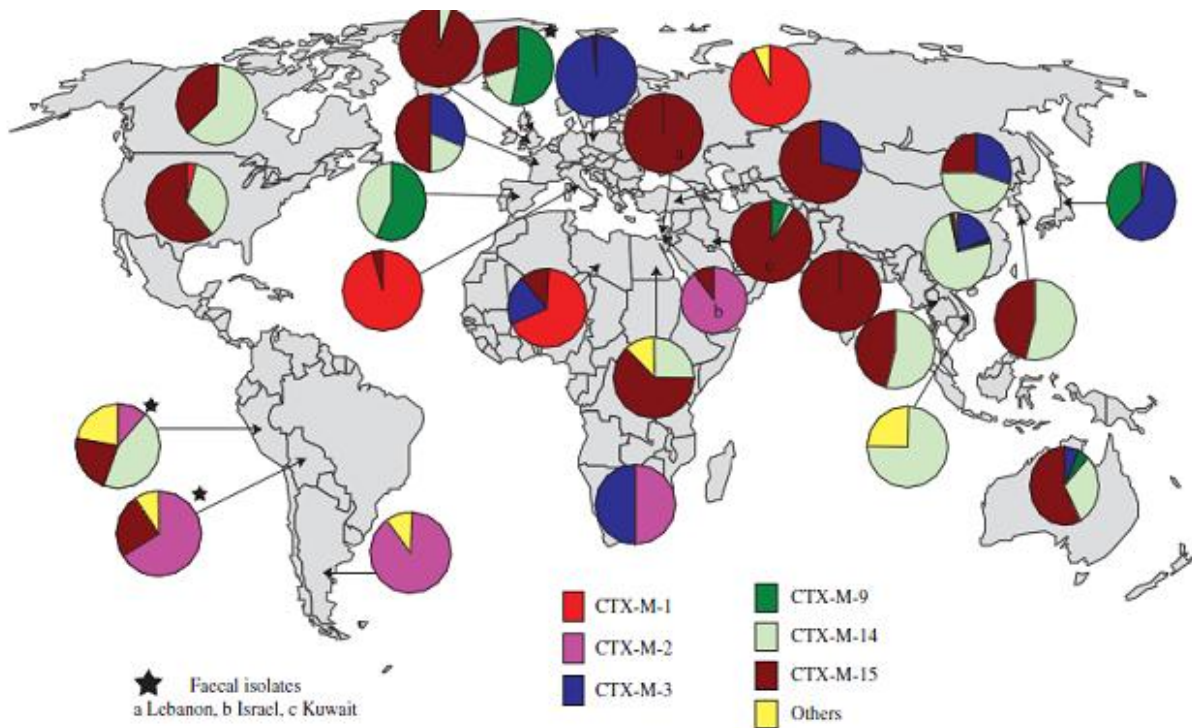


Figure 18 Distribution des CTX-M dans le monde (Hawkey & Jones, 2009)

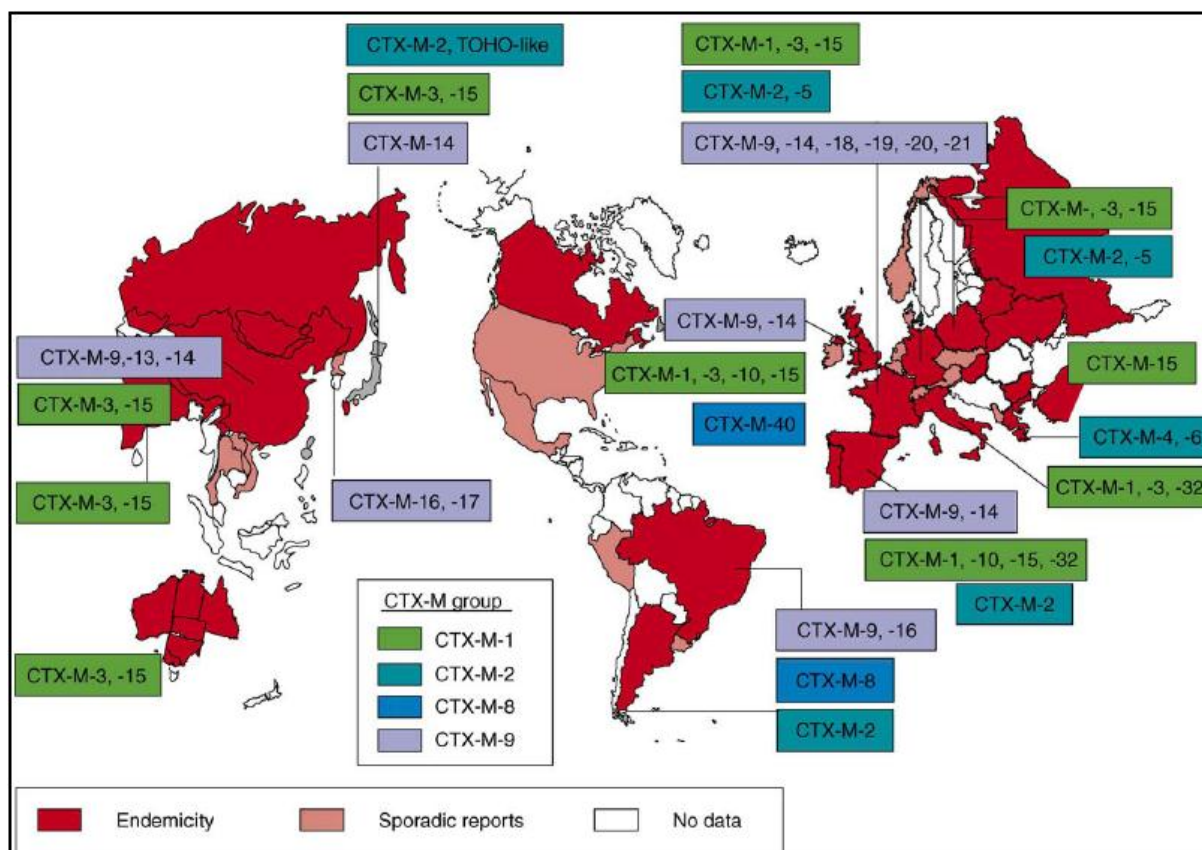


Figure 19 Répartition mondiale des différentes CTX-M en 2007 (Canton & Coque, 2006)

Parmi les nouvelles BLSE, d'autres enzymes d'importance mineure chez les entérobactéries ont été décrites (voir tableau ci-dessous).

β -Lactamase name	Year ^a	No. of variants	Origin of the name
'Old ESBL'			
SHV type	1983	>100	<u>Sulphhydryl variable</u>
TEM type	1985	>160	Patient's name: <u>Temoneira</u>
'New ESBL'			
CTX-M type	1989	>65	Cefotaximase— <u>Munich</u>
'Minor ESBL'			
SFO-1	1988	1	<u>Serratia fonticola</u>
TLA-1	1991	1	<u>Tlahuicas</u> (Indian tribe)
PER	1991	3	<u>Pseudomonas extended resistance</u>
VEB	1996	5	<u>Vietnam extended-spectrum β-lactamase (ESBLs)</u>
BES-1	1996	1	<u>Brazilian ESBLs</u>
GES	1998	9	<u>Guyana ESBLs</u>
BEL-1	2005	1	<u>Belgium ESBLs</u>
TLA-2	2005	1	51% amino-acid identity with <u>TLA-1</u>
OXA ESBLs			
OXA	1991	At least 9	Hydrolysis of <u>oxacillin</u> > penicillin

^aAnnée de la première description

Tableau 12 BLSE encodées par un plasmide, 2008 (Naas, et al., 2008)

L'enzyme PER-1 a été identifiée pour la première fois en France au début des années 1990 chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa* isolée chez un patient d'origine turque (Nordmann, et al., 1993). Elle est plus souvent associée à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* qu'aux entérobactéries bien qu'elle ait déjà été détectée chez *Proteus mirabilis* en Italie (Pagani, et al., 2002) et en Espagne (Miro, et al., 2005), chez *Salmonella enterica serovar typhimurium* en Turquie (Vahaboglu, et al., 1995) ou *Providencia stuartii* en France (Lartigue, et al., 2005). En 1996, une nouvelle enzyme PER est découverte en Argentine, PER-2, chez une souche de *Salmonella enterica serovar typhimurium* (Bauernfeind, et al., 1996) puis chez d'autres bactéries telles que *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* en Amérique du sud (Naas, et al., 2008). Aujourd'hui l'enzyme PER-1 est surtout localisée en Turquie et en Corée alors que PER-2 est plutôt associée aux pays d'Amérique du sud.

L'enzyme VEB-1 a été pour la première fois détectée, en 1996 chez un enfant au Vietnam, chez une souche d'*Escherichia coli* résistante aux céphalosporines et à l'aztréonam (Poirel, et al., 1999b). Le gène codant VEB-1 est le plus souvent porté par un intégron de classe 1 qui porte également des gènes de résistance à d'autres antibiotiques tels que les aminoglycosides (Naas, et al., 2008). Le gène codant cette enzyme a ensuite été découvert chez deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées en Thaïlande. Dans ces deux pays, l'enzyme VEB-1 a largement diffusé chez les entérobactéries et chez *Pseudomonas aeruginosa* (Cao, et al., 2002) (Chanawong, et al., 2001). D'autres pays sont concernés par l'émergence de VEB-1. Ainsi au Koweït, en Chine, en Inde et au Bangladesh, VEB-1 a été identifiée chez

Pseudomonas aeruginosa. En Europe, la France, la Belgique et le Royaume-Uni (Woodford, et al., 2008) ont également isolé cette enzyme à partir de souches d'*Acinetobacter baumannii* ou de *Pseudomonas aeruginosa*. La France et la Belgique ont, de plus, été confrontées à des épidémies d'*Acinetobacter baumannii* produisant VEB-1. En 2002-2003, la Chine connaît une épidémie d'infections causées par des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices d'une nouvelle BLSE appelée VEB-3 (Jiang, et al., 2005). En 2008, des souches de *Proteus mirabilis* produisant VEB-1 ont causé une épidémie au sein d'un hôpital universitaire de Corée (Kim, et al., 2004).

Les GES sont des BLSE de plus en plus fréquemment rapportées chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ou encore *Klebsiella pneumoniae*. La première enzyme de ce groupe à avoir été décrite est GES-1 chez une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée chez une petite fille d'origine guyanaise à la fin des années 1990, en France. Cette enzyme, à la différence des autres BLSE, n'est pas active contre l'aztréonam (Poirel, et al., 2000a). Depuis, 10 autres enzymes de ce type ont été décrites dans différents pays du monde (GES-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -11, -13, -14) (Naas, et al., 2008) (Kotsakis, et al., 2010) (Bonnin, et al., 2011), parmi lesquelles certaines possèdent une activité carbapénémase (GES-2, -4, -5, -6 et -14). Ces enzymes particulières ont été détectées chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* en Afrique du sud, *Escherichia coli* en Grèce, *Klebsiella pneumoniae* en Grèce, en Corée et au Japon et *Acinetobacter baumannii* en France (Bonnin, et al., 2011) (Queenan & Bush, 2007). Aucune épidémie de souches productrices de GES n'a été décrite en France mais certains pays d'Europe y ont été confrontés tels que le Portugal et la Grèce où l'espèce responsable était *Klebsiella pneumoniae* et les Pays-Bas où *Serratia marcescens* était l'espèce en cause (Naas, et al., 2008). En 2001, en Grèce, des souches d'*Escherichia coli* produisant à la fois la BLSE GES-7 et la carbapénémase VIM-2 ont été isolées (Galani, et al., 2004). Ce phénomène est très préoccupant car il rend impossible l'utilisation des carbapénèmes qui sont des antibiotiques de premier choix face à une bactérie productrice de BLSE. L'enzyme SFO-1 n'a été détectée qu'une fois, en 1988, chez une souche d'*Enterobacter cloacae* isolée au Japon, elle hydrolyse très efficacement le cefotaxime et dans une moindre mesure la ceftazidime; son activité est inhibée par l'acide clavulanique. BES-1 n'a aussi été isolée qu'une fois au Brésil en 1996 chez une souche de *Serratia marcescens*, elle confère un très haut niveau de résistance à l'aztréonam et possède une meilleure activité cefotaximase que ceftazidimase, l'acide clavulanique l'inhibe efficacement. Les enzymes de classe BEL (BEL-1 et BEL-2) ont été identifiées en Belgique chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* à partir de 2004. Enfin l'enzyme TLA-1 a été décrite pour la première fois au Mexique en 1993 chez une souche d'*Escherichia coli*, elle est fortement inhibée par le tazobactam et dans une moindre mesure par l'acide clavulanique et le sulbactam. Cette enzyme a depuis été détectée chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* déjà productrices de SHV-5 isolées lors de bactériémies ou d'infections urinaires. Les gènes encodant les enzymes SFO-1, BES-1 et TLA-1 sont portés par des plasmides alors que ceux encodant les enzymes de type BEL sont portés par un intégroon de classe 1 (Naas, et al., 2008) (Cattoir, 2008) (Poirel, et al., 2010a).

Bien que la majorité des BLSE appartient à la classe A de la classification d'Ambler, nous avons vu précédemment que certaines enzymes de classe D, les β -lactamases de type OXA, peuvent également être considérées comme des BLSE. Elles dérivent pour la plupart des β -lactamases OXA-10, -13, -2 et sont très faiblement inhibées par l'acide clavulanique. A l'inverse, certaines ne dérivent d'aucune autre enzyme et sont davantage inhibées par l'acide clavulanique (OXA-18 et -45). Aujourd'hui les BLSE de type OXA sont essentiellement retrouvées chez *Pseudomonas aeruginosa*, elles ont pour la majorité été découvertes chez des souches de ce bacille en Turquie ou plus rarement en France (Cattoir, 2008).

En Europe, les taux de résistances aux céphalosporines de 3ème génération des deux principales entérobactéries isolées en clinique, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, sont variables d'un pays à un autre et ont beaucoup augmenté ces dernières années (EARS-Net, 2011b). En France, en 2002, 0,8% des *Escherichia coli* isolés étaient résistants aux céphalosporines de 3ème génération contre 7,2% en 2010. Pour *Klebsiella pneumoniae*, le taux de résistance aux céphalosporines de 3ème génération passe de 4,1% en 2005 à 17,8% en 2010 (EARS-Net, 2011a).

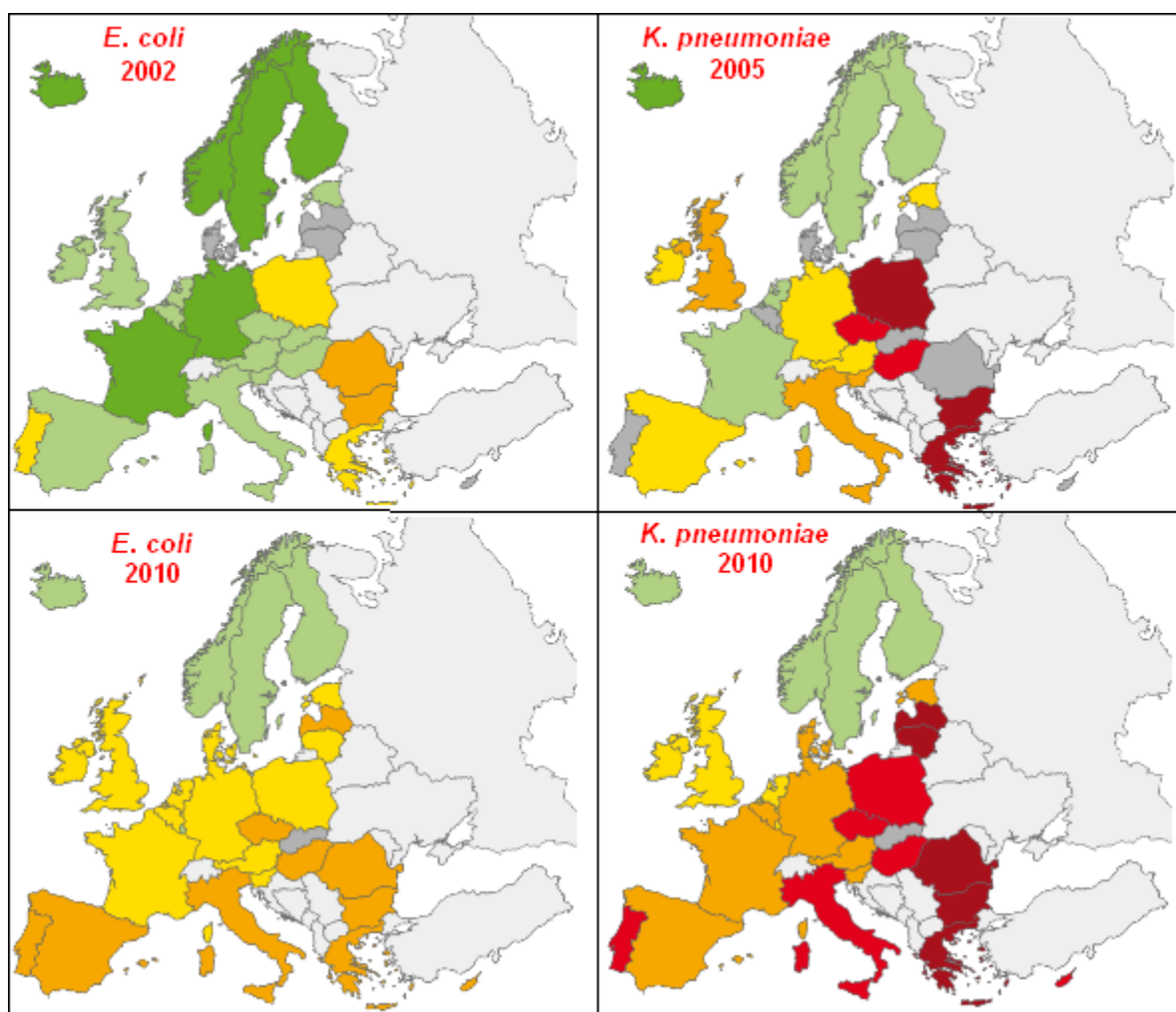


Figure 20 Evolution de la résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez *E. coli* entre 2002 et 2010 et *K. pneumoniae* entre 2005 et 2010 (EARS-Net, 2011b)

Il est important de noter que la résistance aux céphalosporines des entérobactéries peut également être liée à l'expression de β -lactamases de classe C telle que ampC (Jacoby, 2009) qui ne sont pas des BLSE. Ces enzymes font partie intégrante du patrimoine génétique de certaines entérobactéries comme par exemple *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*. Pour toutes ces bactéries, à l'exception de rares espèces dont *Escherichia coli*, ces enzymes sont inductibles grâce à un système de régulation complexe dépendant essentiellement des gènes *ampR*, *ampG* et *ampD*. Des mutations peuvent survenir dans ce système de régulation, en particulier sur le gène *ampD*, on parle alors de mutants dérégulés qui hyperproduisent l'enzyme et qui sont alors résistants aux pénicillines, aux céphalosporines de 3ème génération et à l'aztréonam. Les carbapénèmes et les céphalosporines de 4ème génération (céfépime et ceftipime) restent actives (Philippon & Arlet, 2005). Chez *Escherichia coli* l'enzyme ampC est exprimée à très bas niveau et n'est pas inductible car le gène *ampR* est absent chez cette espèce. Cependant, *Escherichia coli* peut augmenter sa production d'ampC lors de mutations survenant dans la région promotrice ou atténuatrice du gène ampC (Philippon, et al., 2002).

Certaines entérobactéries sont dépourvues de céphalosporinase chromosomique comme c'est le cas dans le genre *Klebsiella*, *Salmonella* et *Proteus*. Cependant, une acquisition de telles enzymes est possible. Ainsi dès 1988, sont apparues les premières souches de *Klebsiella* productrices de céphalosporinases dites plasmidiques. En 1990, une étude prouve pour la première fois que la capture de β -lactamase de classe C au sein d'un plasmide est possible. Il s'agit de l'enzyme MIR-1 détectée chez des souches de *Klebsiella pneumoniae*. Des études génétiques ont pu prouver que MIR-1 dérive d'un gène codant une enzyme ampC. En effet, le gène codant MIR-1 est très similaire aux gènes ampC d'*Enterobacter cloacae* (Papanicolaou, et al., 1990). Depuis des β -lactamases de classe C portées par des plasmides ont été découvertes dans le monde entier et chez d'autres espèces comme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella spp.* entre autres (voir tableau 12). La majorité de ces enzymes plasmidiques est non inductible, à l'exception des enzymes ACT-1 et DHA-1 (Philippon & Arlet, 2005). Les noms donnés à ces enzymes ne respectent pas la nomenclature des β -lactamases, ils renvoient aux profils de résistance (cephamycine = CMY, cefoxitine = FOX...) ou au type de β -lactamases (AmpC type = ACT, Ambler class C = ACC) ou au lieu de découverte (Miriam hospital = MIR-1, Dhahran hospital = DHA) ou encore au nom du patient chez qui a été découvert l'enzyme (Bilal = BIL-1) (Philippon, et al., 2002). Les céphalosporinases acquises via un plasmide, à l'instar des céphalosporinases chromosomiques hyperproduites, confèrent généralement aux souches qui les expriment une résistance aux céphalosporines de 3ème générations mais pas aux céphalosporines de 4ème génération ni à l'imipénème. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique d'où une résistance aux associations entre une β -lactamine et cet inhibiteur (Philippon & Arlet, 2005).

Name	Country ^b	Year ^c	Species
MIR-1	United States	1988	<i>K. pneumoniae</i>
CMY-1	South Korea	1988	<i>K. pneumoniae</i>
BIL-1	United Kingdom (Pakistan)	1989	<i>E. coli</i>
FOX-1	Argentina	1989	<i>K. pneumoniae</i>
CMY-2	Greece	1990	<i>K. pneumoniae</i>
	France (Algeria)	1994	<i>Salmonella senftenberg</i>
MOX-1	Japan	1991	<i>K. pneumoniae</i>
DHA-1	Saudi Arabia	1992	<i>S. enteritidis</i>
	France	1998	<i>K. pneumoniae</i>
DHA-2	France	1992	<i>K. pneumoniae</i>
FOX-2	Germany (Guatemala)	1993	<i>K. pneumoniae</i>
LAT-1	Greece	1993	<i>K. pneumoniae</i>
FOX-3	Italy	1994	<i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>
LAT-2	Greece	1994	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. aerogenes</i>
ACT-1	United States	1994	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
MOX-2	France (Greece)	1995	<i>K. pneumoniae</i>
CMY-4	Tunisia	1996	<i>P. mirabilis</i>
	United Kingdom	1999 (P)	<i>E. coli</i>
	Sweden (India)	1998	<i>K. pneumoniae</i>
ACC-1	Germany	1997	<i>K. pneumoniae</i>
	France (Tunisia)	1998	<i>K. pneumoniae</i>
	Tunisia	1997–2000	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp.
	France (Tunisia)	2000	<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>
CMY-3 ^f	France	1998 (P)	<i>P. mirabilis</i>
LAT-3	Greece	1998 (P)	<i>E. coli</i>
LAT-4	Greece	1998 (P)	<i>E. coli</i>
CMY-8	Taiwan	1998	<i>K. pneumoniae</i>
CMY-5	Sweden	1999 (P)	<i>K. oxytoca</i>
FOX-4	Spain	2000 (P)	<i>E. coli</i>

^a Other plasmid-mediated AmpC-type β -lactamases have been described in GenBank but are not yet published, including CMY-6, CMY-7, CMY-9, CMY-10, CMY-11, and FOX-5.

^b Country of isolation (if different, probable country of origin is indicated in parentheses).

^c Year of isolation or date of publication (P).

Tableau 13 Les différentes β -lactamases de classe C codées par un plasmide dans l'ordre chronologique de leur découverte (Philippon, et al., 2002)

Les bactéries productrices de BLSE posent de vrais problèmes de traitement de par les co-résistances fréquentes qui existent notamment envers les aminoglycosides et les fluoroquinolone. Par exemple, concernant les souches productrices de BLSE de type CTX-M, on observe souvent une co-résistance aux aminoglycosides, aux tétracyclines et aux fluoroquinolones (Canton & Coque, 2006). La résistance aux fluoroquinolones est souvent associée à des mutations dans les gènes codant la gyrase et la topo-isomérase IV ou à une diminution de perméabilité liée à des changements dans la nature ou la quantité de certaines porines ou liée à une augmentation de l'efflux par mutation de gènes codant des pompes d'efflux, mais pas seulement. En 1994, aux Etats-Unis, la première protéine de résistance aux quinolones appelée qnrA est identifiée chez une souche de *Klebsiella pneumoniae*, son gène est porté par un plasmide. Depuis cette protéine a été identifiée chez plusieurs autres entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*...) en Amérique, en Europe et en Asie. Le rôle de cette protéine est de protéger les topo-isomérases de l'action des quinolones, elle confère une résistance aux quinolones telles que l'acide nalidixique mais pas aux fluoroquinolones. Des mutations dans les gènes *gyrA* et *gyrB* de la gyrase ou dans

les gènes de porines ou de pompes d'efflux permettent d'augmenter cette résistance aux quinolones médiée par un plasmide (Nordmann & Poirel, 2005). Deux autres protéines de cette famille ont été découvertes par la suite, *qnrS* au Japon et *qnrB* en Inde (Jacoby, et al., 2006). Le gène *qnrA* a été déjà associé aux gènes codant CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15 et SHV-7 (Canton & Coque, 2006) (Nordmann & Poirel, 2005). De plus, une association fréquente entre *qnrA* et le gène encodant l'enzyme VEB-1 a été identifiée chez des souches d'entérobactéries isolées en France, en Turquie et au Canada. Ceci peut en partie expliquer la co-résistance aux quinolones et aux céphalosporines à spectre étendu observée fréquemment chez les souches productrices de VEB-1 (Poirel, et al., 2005c). Le gène *qnrB* est, quant à lui, plutôt associé aux gènes codant CTX-M-15 ou SHV-12 (Jacoby, et al., 2006).

En plus de ces différents mécanismes de résistance aux quinolones, une étude a prouvé que le gène *aac(6')-Ib* codant pour une aminoglycoside acétyltransférase possède plusieurs variants, dont un appelé *aac(6')-Ib-cr* qui code pour une aminoglycoside acétyltransférase qui réduit l'activité de la ciprofloxacine et de la norfloxacine par N-acétylation de ces molécules. La résistance conférée par ce mécanisme est de faible niveau mais il peut agir de façon additive au mécanisme de résistance médié par *qnrA* pour augmenter le niveau de résistance de la bactérie aux fluoroquinolones. La capacité du variant *aac(6')-Ib-cr* à conférer une résistance de bas niveau à certaines quinolones a pour contrepartie une légère réduction dans la résistance des souches à la kanamycine, à la tobramycine et à l'amikacine. Ce variant a été identifié en 2003 chez une souche d'*Escherichia coli* en Chine et a aujourd'hui largement disséminé notamment en Amérique du nord (Robicsek, et al., 2006). Le gène codant pour *aac(6')-Ib-cr* a été retrouvé plusieurs fois en association à d'autres gènes de résistance tels que le gène encodant CTX-M-15 ou OXA-1 chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* au Portugal (Machado, et al., 2006) ou encore chez des souches d'*Escherichia coli* en Italie (Musumeci, et al., 2011).

Concernant cette résistance aux fluoroquinolones, la France présente des taux de résistance de 17,5% pour *Escherichia coli* et de 21,8% pour *Klebsiella pneumoniae* en 2010 (EARS-Net, 2011a). Certains autres pays européens, comme la Grèce, le Portugal ou l'Italie affichent des taux plus préoccupants encore (voir figure 23).

Pour traiter les infections causées par toutes ces souches productrices de BLSE, les carbapénèmes sont des antibiotiques de choix (Gauzit, 2010). Leur utilisation massive a conduit à l'apparition de résistance au sein des entérobactéries et plus particulièrement chez *Klebsiella pneumoniae*. Cette résistance peut être la conséquence de deux mécanismes. Le premier implique la production d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique ou d'une BLSE associée à une diminution quantitative ou qualitative des porines transmembranaires. Ce mécanisme a été observé chez des espèces possédant une céphalosporinase chromosomique telles que *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*..., et plus récemment chez des espèces exprimant une céphalosporinase plasmidique (DHA-1, CMY-2...) ou une BLSE comme *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Proteus mirabilis* (Nordmann & Carrer, 2010). Le second mécanisme, beaucoup plus fréquent,

consiste en l'expression d'une carbapénémase pouvant appartenir aux classes A, B et D de la classification de Ambler (voir tableau 13).

Symbole	Nom	Espèces impliquées	Importance de la diffusion	Diffusion géographique	Support génétique
Classe A					
GES	Guiana Extended Spectrum	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i>	+	Europe, Amérique du Sud, Asie, Afrique	C, P
IMI	Imipenem-hydrolyzing β -lactamase	Entérobactéries	–	Amérique du Nord, Asie	C, P
KPC	<i>Klebsiellapneumoniae</i> carbapenemase	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	+++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie	P
NMC	Not metalloenzyme carbapenemase	Entérobactéries	–	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud	C
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme	Entérobactéries	–	Europe, Amérique du Nord	C
Classe B					
GIM	German imipenemase	<i>Pseudomona</i> , <i>Acinetobacter</i>	–	Europe	P
IMP	Active on imipenem	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie	P
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase	Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	++	Europe, Amérique du Nord, Asie, Australie, Afrique	P
SIM	Seoul imipenemase	<i>Acinetobacter</i>	–	Asie	?
SPM	Sao Paulo metallo- β -lactamase	<i>Pseudomonas</i>	+	Amérique du Sud	P
VIM	Verona integron-encoded metallo- β -lactamase	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	+++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique	C, P
Classe D					
OXA-48	Oxacillinase	Entérobactéries	++	Europe, Amérique du Sud, Asie, Afrique	P
OXA-23	Oxacillinase	Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	++	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique	C, P

P : support plasmidique ; C : support chromosomique.

Tableau 14 Principales carbapénémases décrites chez les bacilles à Gram négatif (Grall, et al., 2011)

Parmi les carbapénémases de classe A, certaines sont chromosomiques comme NmcA, Sme, IMI-1 ou SFC-1 et d'autres sont portées par des plasmides (KPC, IMI-2, GES-2, GES-4, GES-5, GES-6). Quoi qu'il en soit, toutes hydrolysent efficacement les carbapénèmes et sont inhibées, au moins partiellement, par l'acide clavulanique. Les KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapénémase) sont les plus fréquentes en clinique. C'est aux Etats-Unis en 1996 que la première enzyme de cette classe a été décrite chez une souche de *Klebsiella pneumoniae*. Depuis, ces enzymes ont été

identifiées dans d'autres pays comme la Colombie, la Grèce, Israël, la Chine et des épidémies à KPC ont été rapportées en Europe et en Amérique du sud (voir figure 21). Les enzymes KPC ont, pour la majorité d'entre elles, été décrites chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* nosocomiales mais comme il s'agit d'enzymes plasmidiques, elles ont pu diffuser dans de nombreuses autres espèces comme *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, et même *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (Grall, et al., 2011) (Nordmann, et al., 2011a).

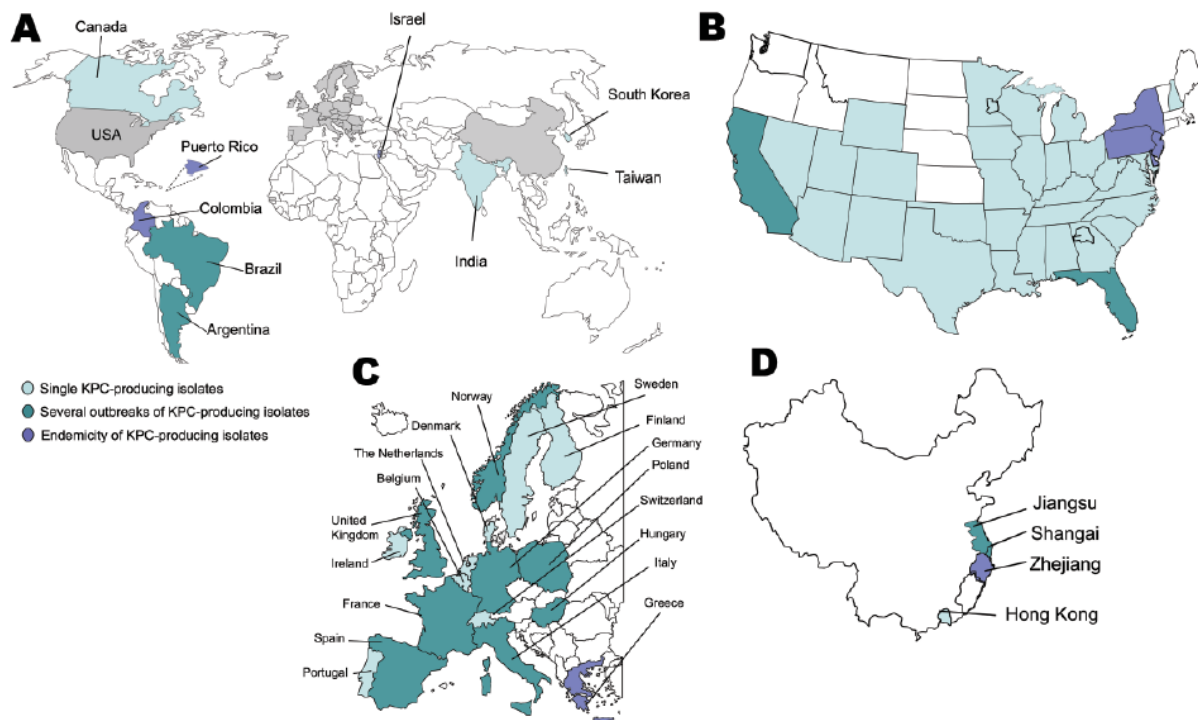


Figure 21 A) Distribution géographique mondiale des espèces productrices de KPC. B) Distribution aux États-Unis, C) en Europe et D) en Chine (Nordmann, et al., 2011a)

Concernant maintenant la classe B de Ambler, les premières carbapénèmases de cette classe à avoir été décrites sont des métallo- β -lactamases (MBL) de type IMP chez les genres *Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter* au Japon. Puis d'autres MBL ont été isolées chez des entérobactéries du monde entier. Il s'agit essentiellement de nombreuses variétés de β -lactamases de type IMP et VIM mais aussi GIM-1, KHM-1 et NDM-1 (Nordmann & Carrer, 2010). Ces enzymes hydrolysent fortement toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztreonam et leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. Les gènes codant ces MBL sont, le plus souvent, plasmidiques et associés au sein d'intégrons et de transposons, structures qui assurent la mobilité de ces gènes de résistance et la multi-résistance aux antibiotiques des souches. De plus, dans de nombreux cas, les souches productrices de MBL produisent aussi des BLSE (Nordmann & Carrer, 2010). En Europe, les enzymes de type VIM sont plus fréquentes que celles de type IMP chez les entérobactéries. C'est en Grèce que l'on retrouve principalement des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de VIM-1. De telles souches ont également été décrites en Espagne, en France et en Italie lors d'épidémies hospitalières (Grall, et al., 2011) (Cagnacci, et al., 2008). Entre juillet 2010 et janvier

2011, une souche de *Klebsiella pneumoniae* produisant à la fois VIM-1 et KPC-2 a été responsable d'une épidémie touchant 7 patients dans une unité de soins intensifs d'un hôpital allemand (Steinmann, et al., 2011).

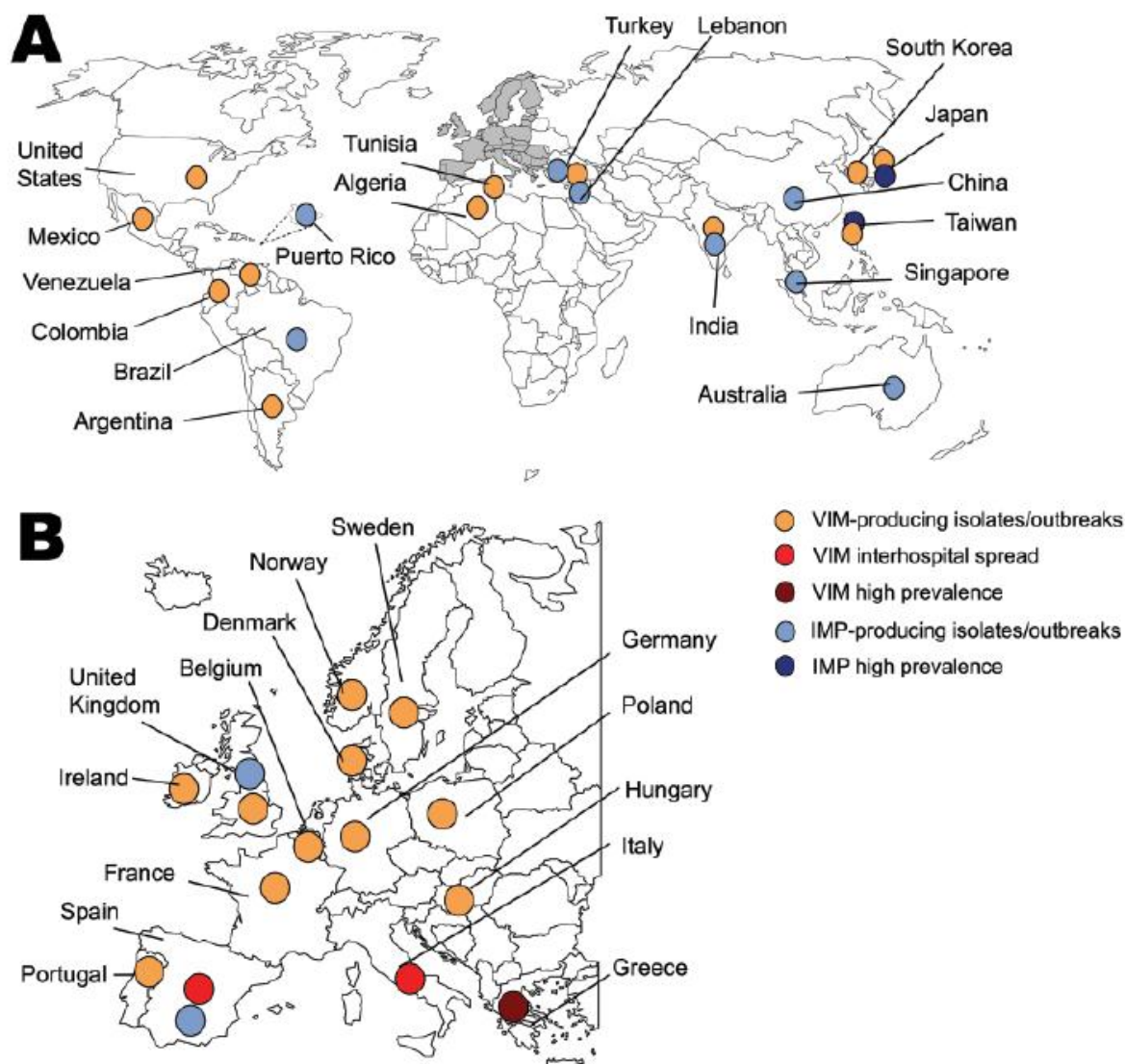


Figure 22 Distribution des métallo-β-lactamases de type IMP et VIM chez les entérobactéries dans le monde (A) et en Europe (B) (Nordmann, et al., 2011a)

Concernant les carbapénèmes de classe D chez les entérobactéries, l'enzyme OXA-48 est la plus fréquemment retrouvée. Elle hydrolyse les carbapénèmes mais pas les céphalosporines de 3ème génération. En l'absence d'autre β-lactamase, les souches qui ne produisent que OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes. Cependant, OXA-48 est souvent associée à d'autres β-lactamases, en particulier des BLSE, ce qui contribue à la multi-résistance des souches. Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique et son gène est localisé au sein d'un transposon assurant sa mobilité (Nordmann & Carrer, 2010). Des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices d'OXA-48 ont principalement été décrites en Turquie et dans les pays méditerranéens. Des épidémies à entérobactéries productrices d'OXA-48 ont également été rapportées en France (Cuzon, et al., 2011) et en Belgique (Glupczynski, et al., 2011).

Cette résistance aux carbapénèmes, quel qu'en soit le mécanisme responsable, reste un phénomène rare en Europe même si certains pays se distinguent par des taux de résistance plus importants. En Grèce, par exemple, le taux de résistance aux carbapénèmes de *Klebsiella pneumoniae* est très élevé, il est de 49,1% en 2010. Ce taux devient préoccupant en Italie puisqu'il passe de 1,3% en 2009 à 15,2% en 2010. En France, en 2010, il est de 0,07% pour *Klebsiella pneumoniae* et aucune des 8 164 souches d'*Escherichia coli* analysées n'est résistante aux carbapénèmes (EARS-Net, 2011a).

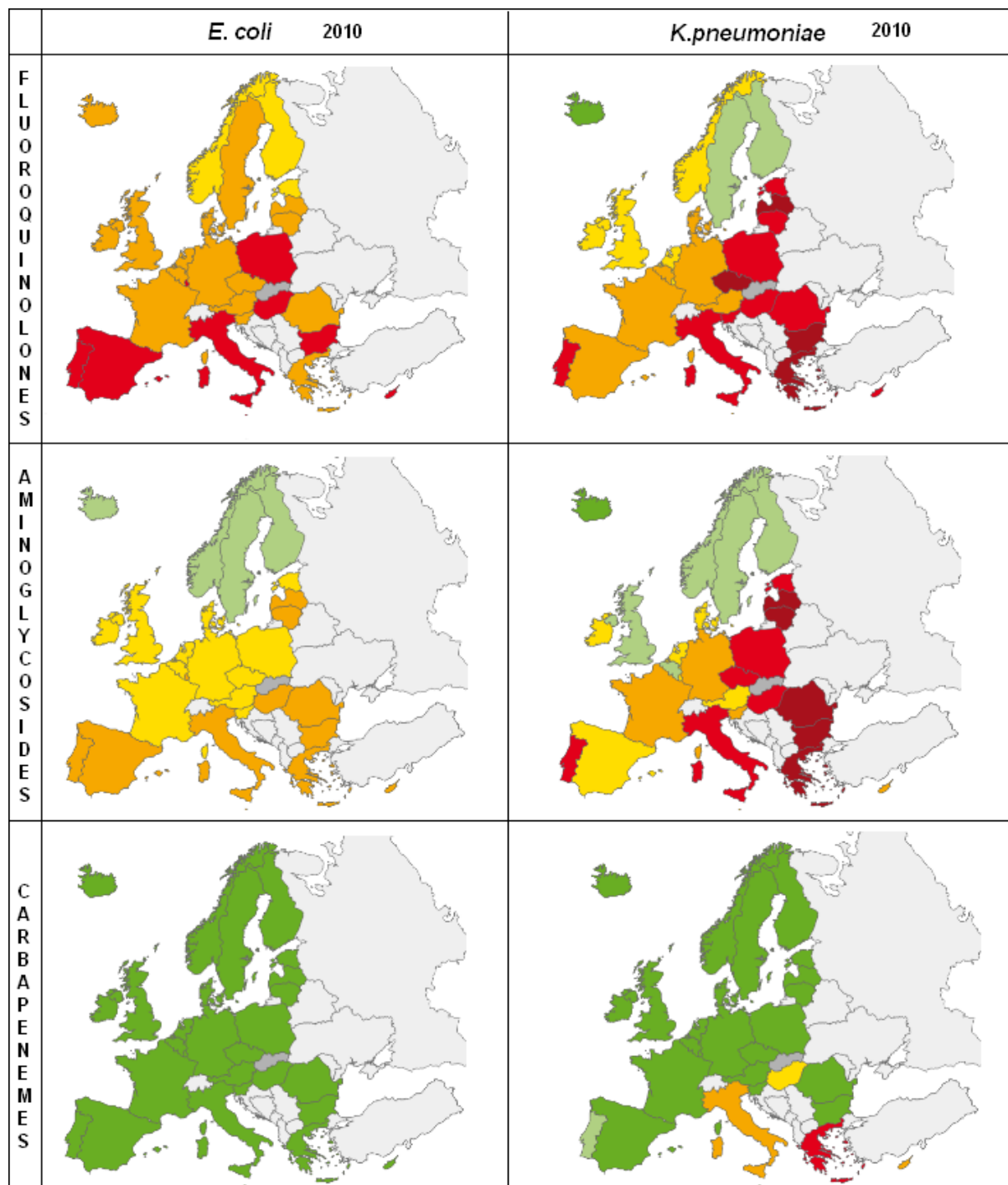


Figure 23 Résistance d'*E. coli* et *K.pneumoniae* en Europe aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et aux carbapénèmes en 2010 (EARS-Net, 2011b)

	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S/I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Abréviations : AMX : Amoxicilline ; AMC : Amoxicilline/acide clavulanique ; PIP/TZB : Piperacilline tazobactam ; CTX : Céfotaxime ; CAZ : Cefotazidime ; IMP : Imipénème ; ERT : Ertapénème ; AZT : Aztréonam.

NB : les phénotypes de résistance indiqués sont, en l'absence de BLSE, associés : BLSE fréquemment présentes dans les souches productrices de KPC ou de OXA-48.

Tableau 15 Phénotypes de résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénèmases (Nordmann & Carrer, 2010)

En France, début décembre 2010, le Ministère de la santé a fait parvenir aux directeurs généraux des agences régionales de santé (ARS), aux directeurs des établissements de santé et aux directeurs de laboratoires de microbiologie du territoire une circulaire relative aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (Houssin & Podeur, 2010). Cette circulaire rappelle le caractère préoccupant de l'émergence de ces bactéries dans le monde bien qu'elles restent rares en France. A la date du 6 décembre 2010, 30 épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et 25 décès chez les patients concernés ont été signalés en France. Le nombre d'épisodes est en forte progression surtout depuis 2009. On en répertoriait 2 en 2004, 3 en 2008, 8 en 2009 et 14 sur les 10 premiers mois de 2010.

Afin de suivre et contrôler l'émergence des EPC en France, l'InVS et ses partenaires (établissements de santé, laboratoires, CCLin) ont renforcé, dans le cadre du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin) la surveillance de ces bactéries, à la demande de la Direction Générale de la Santé :

- tout isolement d'entérobactéries suspectées d'être productrices de carbapénèmases (qu'il soit réalisé dans le cas d'une infection ou d'une colonisation) doit faire l'objet d'un signalement à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et au CCLin ;
- il est alors recommandé d'identifier le mécanisme de résistance au laboratoire local ou à défaut en transférant la souche au Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques ou dans un laboratoire expert (Institut National de Veille Sanitaire, 2010).

Grâce à ces signalements, le bilan sur la situation des EPC fait l'objet d'une actualisation trimestrielle. Au 7 janvier 2011, 42 épisodes d'EPC ont été signalés par les établissements de santé et/ou les laboratoires experts (Institut National de Veille Sanitaire, 2011a). Ce nombre passe à 53 le 11 avril 2011 (Institut National de Veille Sanitaire, 2011b), à 67 le 23 juin 2011 (Institut National De Veille Sanitaire, 2011c), puis à 104 le 27 septembre 2011 (Institut National de Veille Sanitaire, 2011d) et enfin à 152 le 16 janvier 2012 (Institut National de Veille Sanitaire, 2012). On compte au final 28 épisodes en 2010, 109 en 2011 et 1 sur les deux premières semaines de 2012.

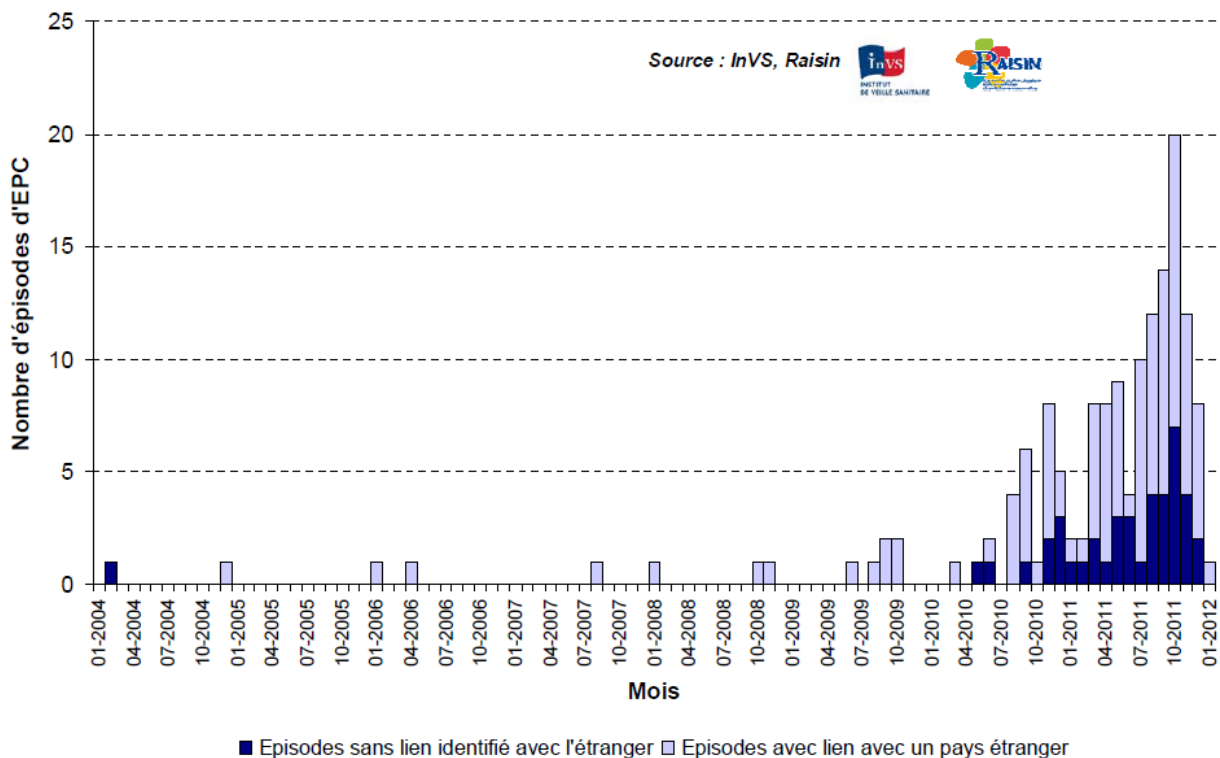


Figure 24 Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés à l'InVS entre 2004 et 2012, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger ; bilan du 16 janvier 2012 (N=152) (Institut National de Veille Sanitaire, 2012)

Dans 59% des cas, *Klebsiella pneumoniae* est l'EPC impliquée dans l'épisode. *Escherichia coli* est retrouvé dans 22% des cas et *Enterobacter cloacae* dans 12% des cas. Plus rarement, on retrouve *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* et *Providencia stuartii*. Le mécanisme de résistance le plus souvent identifié lors de ces épisodes à EPC est l'expression de l'enzyme OXA-48 dans 57% des cas, suivi des KPC dans 21% des cas, puis NDM-1 dans 12% des cas et VIM dans 8% des cas. Il est important de noter qu'un lien avec un séjour à l'étranger est retrouvé dans 110 des 152 épisodes notamment au Maroc (26 épisodes), en Grèce (22 épisodes), en Inde (10 épisodes). Ces cas importés de l'étranger se font principalement dans un contexte de transfert direct d'hôpital à hôpital suite à un rapatriement sanitaire ou d'antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Le nombre d'épisodes associés à des séjours ou des résidences à l'étranger sans hospitalisation est plus faible (Institut National de Veille Sanitaire, 2011d). Pour 42 épisodes (28%), il n'a donc pas été retrouvé de lien avec un séjour dans un pays étranger (Institut National de Veille Sanitaire, 2012). Parmi ces 42 épisodes sans lien avec un séjour à l'étranger, 76% ont comme mécanisme de résistance aux carbapénèmes l'expression de l'enzyme OXA-48, ce qui peut suggérer un début de circulation autochtone des entérobactéries productrices de la carbapénémase OXA-48 en France. Les 152 épisodes recensés ont concerné au total 318 patients (27% infectés et 73% colonisés). Au total, 60 décès ont été rapportés chez ces patients.

La mise en place de mesure de contrôle (dépistage précoce des patients rapatriés de l'étranger, maintien des précautions complémentaires contact, signalisation, sectorisation, dépistage éventuel des sujets contacts et suivi du portage) a permis la

maîtrise de plus de 90% des épisodes signalés (Institut National de Veille Sanitaire, 2012).

Le nombre d'épisodes impliquant des EPC reste encore limité en France en comparaison à d'autres pays. Néanmoins, on observe une nette augmentation des signalements relatifs à ces épisodes à partir de 2009 et particulièrement sur les derniers mois. Cependant, le renforcement de la surveillance de ces bactéries et l'incitation forte à leur signalement par le Ministère de la santé a pu contribuer à accentuer cette tendance.

I.6 New-Dehli Métallo- β -lactamase de type 1

Cette enzyme a été découverte pour la première fois récemment en 2008 chez un patient diabétique de 59 ans habitant la Suède mais étant originaire d'Inde. En décembre 2007, alors qu'il est en voyage en Inde, il est hospitalisé dans un hôpital du Pendjab pour un abcès fessier puis dans un hôpital de New-Dehli où il est opéré et reçoit divers antibiotiques par voie parentérale (amoxicilline/acide clavulanique, métronidazole, amikacine et gatifloxacine). Le 08 janvier 2008, il est rapatrié en Suède où sont réalisés divers prélèvements. A partir d'un prélèvement urinaire, est isolée une souche de *Klebsiella pneumoniae* sur laquelle sont pratiquées des analyses qui permettent notamment de constater la présence d'une MBL. L'analyse par PCR ne détecte pas de gènes codant pour une MBL déjà connue lors de l'utilisation des gènes de contrôle *blaVIM*, *blaIMP*, *blaSPM-1*, *blaGIM-1*, *blaSIM-1*, *blaAIM-1*. Un nouveau gène, *blaNDM-1* qui code pour une nouvelle MBL appelée New-Dehli Métallo- β -lactamase-1, est découvert dans un fragment d'ADN de 4,3 Kb. La séquence en acide aminé de cette enzyme ne partage que peu d'identité avec celle des autres MBL. Les enzymes desquelles elle est la plus proche sont VIM-1/VIM-2 avec lesquelles elle ne partage que 32,4% d'identité. Ce gène est également détecté chez une souche d'*Escherichia coli* retrouvée dans des prélèvements fécaux du même patient. BlaNDM-1 est porté par des plasmides de taille variable et peut être transféré rapidement entre des souches bactériennes in vitro (Yong, et al., 2009).

Une étude épidémiologique menée entre 2003 et 2009 en Inde, au Pakistan et au Royaume-Uni révèle des taux importants de NDM-1 parmi des EPC. Dans deux grandes régions d'Inde (Chennai et Haryana), on retrouve NDM-1 chez respectivement 31% et 24% des EPC isolées principalement d'infections urinaires communautaires, de pneumonies et de bactériémies. A Chennai, il s'agit principalement d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* mais aussi plus rarement d'*Enterobacter cloacae*, *Proteus spp.*, *Citrobacter freundii* et *Klebsiella oxytoca*. En revanche à Haryana, toutes les souches exprimant NDM-1 appartiennent à un même clone de *Klebsiella pneumoniae* suggérant que de telles souches peuvent être responsables d'épidémie. Au Royaume-Uni, l'enzyme NDM-1 a été détectée pour la première fois en 2008. En 2009, les souches d'entérobactéries exprimant l'enzyme NDM-1 deviennent les EPC prédominantes. Elles représentent en effet 44% des 73 EPC isolées cette année-là. Les bactéries concernées sont

majoritairement *Klebsiella pneumoniae*, suivie par *Escherichia coli* puis *Enterobacter spp.* et *Citrobacter freundii*. Parmi ces entérobactéries productrices de NDM-1 isolées au Royaume Uni, une grande partie provient de patients ayant voyagé en Inde ou au Pakistan dans l'année voire même y ayant été hospitalisés (Kumarasamy, et al., 2010).

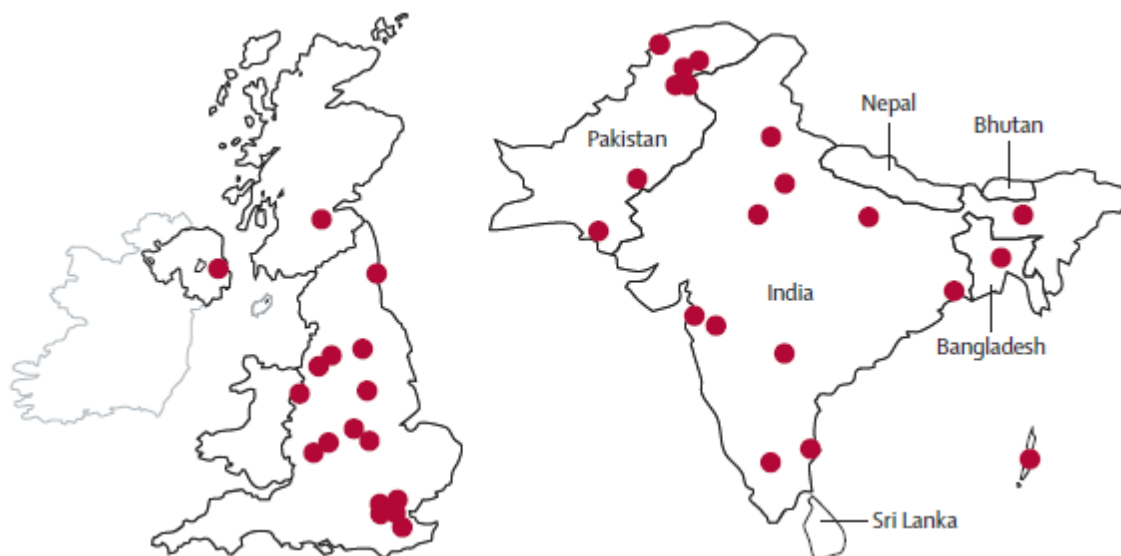


Figure 25 Distribution des entérobactéries productrices de NDM-1 au Bangladesh, en Inde, au Pakistan et au Royaume-Uni lors de l'étude de 2010 (Kumarasamy, et al., 2010)

Suite à ces découvertes, l'enzyme NDM-1 a été plus précisément décrite. Il s'agit d'une métallo- β -lactamase (classe B de Ambler) qui est donc caractérisée par la présence d'ions zinc au niveau de son site actif. A l'instar des autres MBL, elle hydrolyse toutes les pénicillines, les céphalosporines mais pas l'aztréonam. Les souches qui n'expriment que NDM-1 (absence d'AmpC ou de BLSE) restent donc sensibles à l'aztréonam (Livermore, et al., 2011), ce qui est rarement le cas en clinique. En effet, bien que NDM-1 n'hydrolyse pas l'aztréonam, plus de 80% des bactéries exprimant cette enzyme sont résistantes à cet antibiotique. Ceci peut s'expliquer par la co-expression fréquente d'une BLSE, le plus souvent de type CTX-M et/ou d'une céphalosporinase ampC (Nordmann, et al., 2011b) (Nordmann, et al., 2011c). NDM-1 n'est pas inhibée par les inhibiteurs de β -lactamases classiques tels que l'acide clavulanique mais par des chélateurs de cations divalents tels que l'EDTA (Grall, et al., 2011). Par ailleurs, la plupart des bactéries productrices de NDM-1 présente des résistances à d'autres classes d'antibiotiques telles que les aminoglycosides ou les fluoroquinolones via différents mécanismes, ce qui laisse peu d'option thérapeutique pour traiter les infections à bactéries productrices de NDM-1. Une étude réalisée sur plusieurs souches d'entérobactéries productrices de NDM-1 a mis en évidence, chez 75% des souches, la présence de divers gènes codant pour une ARNr 16S méthylase, enzyme qui confère une résistance à tous les aminoglycosides disponibles (Berçot, et al., 2011). Une autre étude datant de 2011, a montré chez une souche d'*Escherichia coli* productrice de NDM-1 isolée en Australie la présence de plasmides portant les gènes d'enzymes telles que CTX-M-15, TEM-1, OXA-9, ou des ARNr 16S méthylases ainsi que des gènes de résistance aux macrolides, à la rifampicine et aux fluoroquinolones entre autres. Cette souche

possédait par ailleurs des mécanismes de résistance chromosomiques comme l'enzyme ampC ou encore des mutations des sous-unités gyrA et parC responsables d'une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones (Poirel, et al., 2011a). Pour traiter ces souches qui cumulent les résistances, la colistine, la tigécycline et la fosfomycine semblent être des alternatives intéressantes (Livermore, et al., 2011).

Concernant le gène codant NDM-1, bien qu'il semble qu'il puisse dans de rares cas être intégré au chromosome, il est la plupart du temps porté par différents plasmides (Poirel, et al., 2011b) qui possèdent souvent un potentiel élevé de transfert entre entérobactéries (Potron, et al., 2011). L'origine de ce gène est à ce jour inconnue mais Nordmann et al. supposent qu'il a été capturé par un élément mobile à partir du chromosome d'un micro-organisme inconnu et probablement inoffensif de l'environnement (Nordmann, et al., 2011c).

Par ailleurs et bien que NDM-1 ait principalement été détectée chez diverses entérobactéries, un autre bacille à Gram négatif produisant NDM-1 a également été identifié en Chine, il s'agit d'*Acinetobacter baumannii*. Une étude menée entre janvier 2009 et septembre 2010 révèle, en effet, que parmi 11 298 bacilles à Gram négatif isolés à partir de 57 hôpitaux représentant 18 provinces de Chine, seules 4 souches productrices de l'enzyme NDM-1 ont été décrites, toutes appartenant à l'espèce *Acinetobacter baumannii*. Ces 4 souches étaient issues de 4 provinces différentes et le gène NDM-1 qu'elles possédaient était codé par 4 plasmides de taille différente (Chen, et al., 2011).

Les entérobactéries productrices de NDM-1 ont déjà été impliquées dans des infections hospitalières et communautaires (Kumarasamy, et al., 2010) (Nordmann, et al., 2011b) (Nordmann, et al., 2012) mais elles peuvent également être responsables de cas de colonisation. Au Pays-Bas, par exemple, deux souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de NDM-1 ont été identifiées lors d'une analyse de selles chez deux patients hospitalisés pour des infections à *Escherichia coli* productrices de BLSE et à *Staphylococcus aureus*. Ces deux souches de *Klebsiella* sont résistantes à presque tous les antibiotiques testés mis à part la tigécycline, la colistine et le chloramphénicol (voir tableau 15). Cette colonisation de la flore intestinale par une bactérie productrice de NDM-1 survient, dans ces deux cas, suite à un voyage en Inde où les deux individus ont fréquenté les restaurants locaux de New-Dehli entre autre. Ils n'ont pas, au cours de leur voyage, visité de centres médicaux mais ont pris de la ciprofloxacine. L'hypothèse soutenue par Leverstein et al. est que la ciprofloxacine prise par les deux patients a éradiqué la flore commensale à Gram négatif facilitant ainsi une colonisation du tractus intestinal par une souche productrice de NDM-1 et résistante à la ciprofloxacine. La transmission de ces bactéries a probablement eu lieu via la consommation d'eau ou de nourriture contaminée par des souches NDM-1 positives (Leverstein-Van Hall, et al., 2010). Une étude datant de fin 2010 a mis en évidence la présence du gène *blaNDM-1* chez des bactéries issues d'échantillons d'eau potable et de divers écoulements récoltés à New-Dehli, d'où la preuve d'une contamination de l'environnement qui favorise les infections communautaires et les colonisations dans un pays où une part importante de la population n'a pas accès à l'eau potable. Les espèces bactériennes retrouvées

dans ces échantillons sont essentiellement des entérobactéries mais le gène *bla*NDM-1 a également été retrouvé chez des souches de *Shigella boydii*, *Vibrio cholerae*, *Aeromonas caviae* ou encore *Pseudomonas aeruginosa*. Les entérobactéries ainsi que *Vibrio cholerae* porteurs de *bla*NDM-1 présentent un profil de résistance similaire à celui de souches isolées en clinique, pour les autres espèces la résistance observée n'est pas différente de celle de souches ne possédant pas *bla*NDM-1 (Walsh, et al., 2011).

	Patient A		Patient B	
	MIC (mg/L)	Susceptibility*	MIC (mg/L)	Susceptibility*
Imipenem†	>32	R	>32	R
Meropenem†	>32	R	>32	R
Ertapenem†	>32	R	>32	R
Piperacillin-tazobactam	>32, 4	R	>32, 4	R
Cefuroxime	>64	R	>64	R
Cefotaxime	>8	R	>8	R
Ceftriaxone	>16	R	>16	R
Ceftazidim	>32	R	>32	R
Aztreonam	>32	R	>32	R
Ciprofloxacin	>4	R	>4	R
Gentamicin	>16	R	>16	R
Tobramycin	>4	R	>4	R
Amikacin	>16	R	>16	R
Cotrimoxazole	>8	R	>8	R
Nitrofurantoin	>64	R	>64	R
Tigecyclin	0-25	S	0-25	S
Colistin	≤1	S	≤1	S
Chloramphenicol	≤2	S	4	S

MIC=minimum inhibitory concentration. R=resistant. I=intermediate susceptible. S=susceptible

Tableau 16 Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de NDM-1 isolées chez deux patients hospitalisés aux Pays-Bas (Leverstein-Van Hall, et al., 2010)

En 2010, la diffusion de NDM-1 dans le monde s'accroît et c'est au tour des Etats-Unis, des Pays-Bas, de l'Australie, du Kenya et du Canada d'être confrontés à cette nouvelle enzyme. Là aussi, un lien avec l'Inde ou le Bangladesh est mis en évidence dans la majorité des cas identifiés (Hsueh, 2010). En 2011, l'Amérique du sud et l'Amérique latine sont les deux seules régions du monde à n'avoir pas encore identifié de cas de NDM-1 parmi les bactéries isolées. En Europe, NDM-1 a été identifiée dans la quasi-totalité des pays avec un lien fréquent avec l'Inde mais aussi avec d'autres pays tels que la Bosnie-Herzégovine ou le Monténégro (Cornaglia, et al., 2011). Des liens similaires avec ces pays et avec d'autres comme la Serbie, le Kosovo ou l'Iraq ont été mis en évidence dans le monde entier, ce qui suggère que les Balkans et le Moyen-Orient pourraient jouer le rôle d'un réservoir secondaire pour la dissémination de NDM-1 (Nordmann, et al., 2011b).

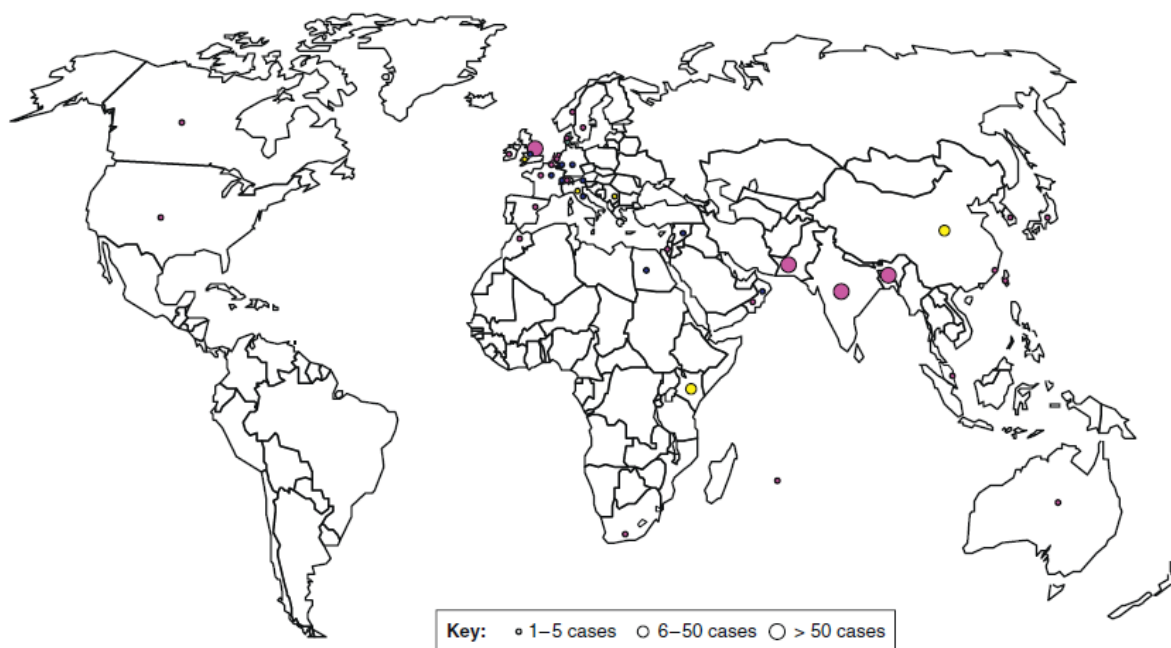


Figure 26 Distribution mondiale des cas de bactéries exprimant l'enzyme NDM-1 à la date du 1er octobre 2011 (Nordmann, et al., 2011c)

Les cercles roses correspondent aux cas pour lesquels il existe un lien avec l'Inde, les cercles turquoise représentent les cas pour lesquels il existe un lien avec les Balkans ou le Moyen-Orient et enfin les cercles jaunes indiquent des cas d'infection ou de colonisation de source inconnue. La taille des cercles est proportionnelle au nombre de cas signalés dans chaque pays.

En France, les bilans trimestriels de surveillance des EPC montrent que les signalements de NDM-1 se multiplient. En janvier 2011, on dénombre 5 épisodes d'entérobactéries productrices de NDM-1 (Institut National de Veille Sanitaire, 2011a), 14 en septembre (Institut National de Veille Sanitaire, 2011d) puis 18 en janvier 2012 sachant qu'un épisode correspond à un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une entérobactérie productrice de NDM-1 et relié par une chaîne de transmission épidémiologique (Institut National de Veille Sanitaire, 2012). La production de cette enzyme est, en termes de fréquence, le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus souvent identifié après l'expression d'OXA-48 et de KPC (Institut National de Veille Sanitaire, 2011d). Par ailleurs, le bilan du 27 septembre révèle qu'en 2010/2011, 3 épisodes sans lien identifié avec l'étranger impliquant des EPC de type NDM-1 et survenus dans 3 régions différentes ont été signalés. Les investigations des deux derniers épisodes, survenus en juin et septembre 2011, n'ont pas permis de mettre en évidence une acquisition hospitalière, conduisant à considérer ces épisodes comme étant d'acquisition communautaire (Nordmann, et al., 2012) (Institut National de Veille Sanitaire, 2011d).

L'émergence de cette nouvelle enzyme chez des souches bactériennes déjà pourvues de nombreux autres mécanismes de résistance réduit encore un peu plus l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les infections qu'elles engendrent. La recherche de nouvelles molécules actives contre ce type de bactérie doit être une priorité.

II Lien avec la consommation d'antibiotiques

Devant les difficultés de traitement que pose l'émergence des bactéries multi-résistantes dans le milieu hospitalier, la recherche de facteurs de risque de colonisation ou d'infection par de telles souches bactériennes est devenue une nécessité. De nombreuses études sur le sujet sont régulièrement publiées. Elles ont, entre autre, permis d'identifier l'usage de certains antibiotiques comme faisant partie de ces facteurs de risque d'infection ou de portage sain à BMR. L'objectif de cette deuxième partie est de mettre en évidence, au moyen de différentes études, un lien entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne à l'échelle d'un individu, d'un groupe, d'un hôpital puis d'un pays tout entier. Il existe trois grands types d'étude pour établir un lien potentiel entre consommation d'antibiotiques et émergence de résistances chez les bactéries. Les études cas/témoins mettent en parallèle l'utilisation des antibiotiques chez des patients infectés ou colonisés par des bactéries résistantes (cas) et chez des patients témoins. Les biais potentiels de ce type d'étude résident dans la sélection du groupe témoin. Le second type d'étude consiste à recueillir les données de consommation d'antibiotiques exprimées généralement en dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation d'une institution et à mettre ces données en corrélation avec les taux de résistance aux antibiotiques de cette institution. Enfin le troisième type d'étude a pour objectif d'évaluer l'impact d'une restriction de consommation de certains antibiotiques sur les taux de résistance aux antibiotiques de bactéries à l'échelle d'un groupe, d'un hôpital ou d'un pays.

II.1 A l'échelle d'une personne

Devant les difficultés de traitement que pose l'émergence des bactéries multi-résistantes dans le milieu hospitalier, la recherche de facteurs de risque de colonisation ou d'infection par de telles souches bactériennes est devenue une nécessité. De nombreuses études sur le sujet sont régulièrement publiées. Elles ont, pour certaines, permis d'identifier l'usage de certains antibiotiques comme facteur de risque de colonisation ou d'infection par des souches bactériennes résistantes.

Une méta-analyse de 76 études cliniques de type cas/témoins concentrant un total de 24 230 patients dont 4 365 porteurs de SARM et 19 865 témoins a été réalisée en 2007 afin de déterminer si l'exposition aux antibiotiques peut augmenter le risque d'isolement de SARM (Tacconelli, et al., 2008a). Ces études cliniques émanent d'Europe, d'Amérique, d'Asie et d'Océanie. Certaines concernent des colonisations à SARM, d'autres des infections à SARM telles que des infections de la peau, des bactériémies, des pneumonies.... Les cas identifiés peuvent être communautaires ou nosocomiaux selon les études. 92% d'entre elles signalent le recours à une antibiothérapie. Le risque relatif (RR) d'isolement d'une souche de SARM chez les patients préalablement traités par une antibiothérapie est de 1,8 par rapport aux patients porteurs d'une souche de SARM mais n'ayant pas été exposés à une antibiothérapie préalable. Le plus haut risque est associé à l'utilisation de quinolones

(RR = 3) suivie par l'utilisation de glycopeptides (RR = 2,9). L'usage des céphalosporines et des autres β -lactamines est respectivement associé à un RR de 2,2 et 1,9.

Dans une revue de la littérature de 1998, Monnet et al. indiquent que plus de 20 études soutiennent une relation causale entre l'utilisation d'antibiotiques et la survenue de SARM. En 2001, sept études supplémentaires viennent étayer cette conclusion, les céphalosporines et les fluoroquinolones sont le plus souvent identifiées comme des facteurs de risque de SARM (Monnet & Fridodt-Moller, 2001). Le mécanisme biologique par lequel les quinolones sélectionnent des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes n'est pas encore clairement établi (Tacconelli, et al., 2008a). Des hypothèses ont cependant été émises. Les fluoroquinolones qui possèdent un excellent pouvoir de diffusion tissulaire pourraient promouvoir l'acquisition de SARM en éradiquant des souches sensibles telles que les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline. De plus, des études in vitro ont montré qu'à des concentrations subinhibitrices la ciprofloxacine induit la production de protéines de liaison à la fibronectine chez des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes aux quinolones augmentant ainsi leur adhérence à des surfaces recouvertes de fibronectine, ceci pourrait favoriser la colonisation de dispositifs médicaux implantables ou des tissus de l'hôte (Bisognano, et al., 1997). Enfin, en 2001, une expérience in vitro a montré que les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, peuvent sélectionner des *Staphylococcus aureus* hautement résistants à l'oxacilline parmi une population hétéro-résistante et favoriser leur croissance (Venezia, et al., 2001).

En Allemagne, de septembre 2003 à septembre 2004, une étude longitudinale est menée sur des patients de plus de 40 ans ayant consulté un médecin généraliste suite à une infection fébrile (Raum, et al., 2008). Le but de cette étude est de comparer les caractéristiques de résistance de souches d'*Escherichia coli* contenues dans les selles des patients avant, pendant et après une antibiothérapie et ainsi de mettre en évidence un lien de causalité entre la prise d'antibiotique et l'apparition de souches résistantes. Pour ce faire, les patients doivent collecter un échantillon de selles le jour de la visite chez le médecin (t0) puis 7 jours après (t1) puis 14 jours après (t2). Parmi les 541 patients inclus dans cette étude, 287 (53%) se sont vus prescrire un antibiotique. Les patients ne prenant aucune antibiothérapie ne présentent que de faibles variations entre t0, t1 et t2 dans la prévalence de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées contre divers antibiotiques. En revanche, les résistances à certains antibiotiques parmi les souches isolées de patients recevant une β -lactamine, de la doxycycline, du cotrimoxazole ou une fluoroquinolone varient beaucoup entre t0, t1 et t2. En effet, on observe, chez les patients sous β -lactamine, une augmentation de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de 38%, 7%, 31% et 10% à l'ampicilline, le cefuroxime, la doxycycline et l'acide nalidixique respectivement à t1. A t2, les niveaux de résistance ont diminué pour revenir à des taux semblables à ceux de t0. La résistance des souches d'*Escherichia coli* à l'ampicilline, à la doxycycline et au cotrimoxazole augmente également pendant un traitement par doxycycline. De la même façon, la

résistance à l'ampicilline, la doxycycline, la gentamicine, au cotrimoxazole et aux quinolones augmente fortement pendant un traitement à base de cotrimoxazole. Enfin, pendant la prise de fluoroquinolone, on observe une augmentation de la résistance à l'ampicilline, à l'acide nalidixique et à la lévofloxacine à t1. A t2, on observe une diminution des niveaux de résistance dans presque tous les cas (voir figure 27).

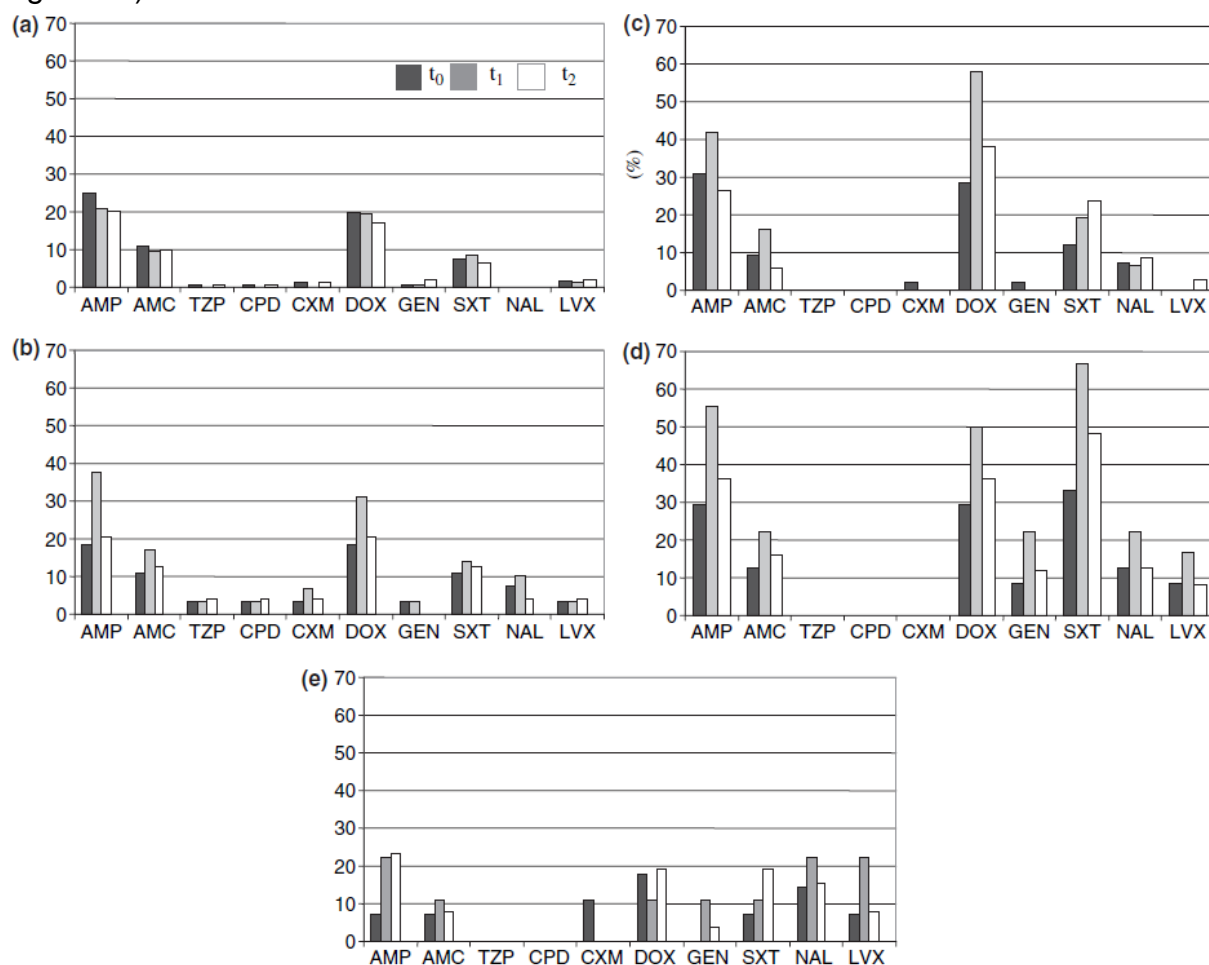


Figure 27 Prévalence de la résistance parmi les souches d'*Escherichia coli* lors de l'étude de Raum et al.

Cette figure représente la prévalence de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées le jour de la visite chez le médecin (t_0), 7 jours après (t_1) et 14 jours après (t_2) pour les patients (a) sans antibiothérapie en cours, (b) prenant une β -lactamine, (c) prenant de la doxycycline, (d) prenant du cotrimoxazole, (e) prenant une fluoroquinolone. AMP : ampicilline, AMC : amoxicilline/acide clavulanique, TZP : pipéracilline/tazobactam, CPD : cefpodoxime, CXM : cefuroxime, DOX : doxycycline, GEN : gentamicine, SXT : cotrimoxazole, NAL : acide nalidixique, LVX : lévofloxacine (Raum, et al., 2008)

Le tableau 16 représente la relation entre la date de l'initiation de l'antibiotique et le pourcentage d'isolement de souches d'*Escherichia coli* résistantes à l'ampicilline, à la doxycycline ou au cotrimoxazole. Au jour de l'instauration de l'antibiothérapie, les taux de résistance sont similaires à ceux avant le début du traitement. Une journée après le début du traitement, le niveau de résistance au cotrimoxazole est le seul à être significativement augmenté. Après 2 à 7 jours d'antibiotique, les taux de résistance aux 3 antibiotiques sont tous augmentés.

Les conclusions de cette étude sont que la prise d'antibiotique augmente significativement et rapidement les niveaux de résistance des souches d'*Escherichia*

coli à certains antibiotiques. De plus, la colonisation par des souches résistantes augmente peu de temps après le début de l'antibiothérapie. Une prise d'antibiotique de plus de 2 jours est associée à un risque élevé de colonisation par des souches d'*Escherichia coli* résistantes à l'ampicilline, au cotrimoxazole ou à la doxycycline, même avec un traitement à base d'antibiotique de classe différente. Les résultats de cette étude soutiennent l'hypothèse que les souches sensibles sont éliminées sous la pression de sélection de l'antibiothérapie permettant ainsi à des souches résistantes préexistantes de devenir dominantes.

A l'exception du cotrimoxazole, les niveaux de résistance reviennent à leur niveau de base après 2 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie (Raum, et al., 2008).

Initiation of antibiotic intake	Total	Patients with ampicillin-resistant <i>E. coli</i>				
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	OR	95% CI	p
Not yet started	355	79	22.3	Reference		
Today	58	15	25.9	1.2	(0.6–2.4)	0.6
1 day ago	73	20	27.4	1.3	(0.7–2.4)	0.4
2–7 days ago	22	11	50.0	3.5	(1.3–9.1)	0.01
8–14 days ago	6	4	66.7	7.0	(1.2–39.2)	0.03

Initiation of antibiotic intake	Total	Patients with doxycycline-resistant <i>E. coli</i>				
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	OR	95% CI	p
Not yet started	355	69	19.4	Reference		
Today	58	12	20.7	1.0	(0.5–2.3)	0.8
1 day ago	73	16	21.9	1.1	(0.6–2.9)	0.7
2–7 days ago	22	12	54.6	5.0	(1.9–13.1)	0.001
8–14 days ago	6	3	50.0	4.1	(0.8–21.2)	0.09

Initiation of antibiotic intake	Total	Patients with co-trimoxazole-resistant <i>E. coli</i>				
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	OR	95% CI	p
Not yet started	355	29	8.2	Reference		
Today	58	6	10.3	1.3	(0.5–3.4)	0.6
1 day ago	73	16	21.9	3.2	(1.5–6.5)	0.002
2–7 days ago	22	9	40.9	7.8	(2.5–24.1)	0.0004
8–14 days ago	6	4	66.7	22.5	(3.9–130.9)	0.0005

Tableau 17 Analyse de l'association entre l'isolement de souches d'*Escherichia coli* résistantes et la date à laquelle l'antibiothérapie est initiée (Raum, et al., 2008)

En 2002, Horcajada et al. étudient l'évolution de la résistance aux quinolones de souches d'*Escherichia coli* après un traitement d'un mois de ciprofloxacine à haute dose chez des patients souffrant de prostatite (Horcajada, et al., 2002). L'étude inclus 29 patients hospitalisés pour une prostatite aiguë chez qui *Escherichia coli* est retrouvée dans les échantillons fécaux initiaux. Aucun des patients n'a reçu d'antibiotique dans les 4 semaines qui précèdent le début de l'étude. Des

échantillons de selles sont collectés juste avant le début de l'antibiothérapie puis toutes les 2 semaines pendant et après le traitement jusqu' à ce que les souches d'*Escherichia coli* sensibles aux quinolones soient dominantes dans l'échantillon. Avant le traitement, 23 des 29 patients présentent une flore fécale dans laquelle prédomine des souches d'*Escherichia coli* sensibles aux quinolones. Pour 6 patients, les souches initiales sont résistantes à l'acide nalidixique et pour 4 d'entre eux on observe en plus une résistance à la ciprofloxacine. Des souches résistantes aux quinolones sont isolées chez 11 (48%) des 29 patients pendant le traitement ou 15 jours après son arrêt. Toutes ces souches résistantes sont génétiquement différentes des souches sensibles isolées avant le début du traitement. Dans les 2 mois suivants l'arrêt du traitement, les souches d'*Escherichia coli* qui prédominent dans la flore fécale sont de nouveau sensibles aux quinolones chez tous les patients et sont génétiquement différentes des souches sensibles isolées avant le traitement ainsi que des souches résistantes aux quinolones isolées pendant ou peu après l'arrêt du traitement. Le changement de flore dominante observé pendant le traitement à base de ciprofloxacine chez 48% des patients serait dû à la pression de sélection de l'antibiothérapie qui entraîne un démasquage de souches résistantes aux quinolones présentent en faible nombre avant le début du traitement. L'hypothèse selon laquelle les patients ont pu acquérir des souches exogènes résistantes pendant leur traitement ne peut cependant pas être exclue.

Dans la cadre de l'enquête trans-réseau de l'ONERBA en 2002, une autre étude a été menée pour mettre en évidence le rôle des fluoroquinolones dans la sélection d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones. 278 patients hospitalisés en réanimation et non porteurs d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones dans un prélèvement clinique ou un écouvillonnage rectal effectué à l'admission ont été inclus dans l'étude. Un dépistage du portage digestif d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones était réalisé de façon hebdomadaire. Parmi les 278 patients initialement non porteurs d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones, 30 sont devenus porteurs au cours du suivi. 63% de ces nouveaux porteurs ont été exposés aux fluoroquinolones contre 42% des non porteurs, soit un risque relatif de 2,2 entre l'exposition aux fluoroquinolones et le portage d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones. L'étude conclut au fait que l'utilisation de fluoroquinolones favorise la sélection d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones au sein de la flore digestive. De plus, elle favorise la survenue ultérieure d'infections à entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones. En revanche, l'utilisation d'autres antibiotiques tels que les β -lactamines, les aminosides, le métronidazole ou les glycopeptides n'est pas associée à la sélection d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones (Robert, 2003). Une étude menée à Boston confirme l'implication des fluoroquinolones dans l'isolement d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones. Dans cette étude cas/témoin où les témoins sont des patients hospitalisés qui n'ont pas de culture positive à entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones, l'odd ratio (OR) pour l'association entre l'utilisation de fluoroquinolones et l'isolement d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones est de 3,17 en analyse univariée et de 2,04 en analyse multivariée (Bolon, et al., 2004). Une autre publication datant de la fin des années 1990 identifie l'utilisation de fluoroquinolones et

d'aminoglycosides comme des facteurs de risque indépendants de résistance aux fluoroquinolones chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (Lautenbach, et al., 2001). L'usage de ceftazidime ou plus généralement de céphalosporines de troisième génération est, quant à lui, impliqué, à plusieurs reprises, dans des cas de colonisation ou d'infection à entérobactéries résistantes à la ceftazidime et en particulier à *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE (Schiappa, et al., 1996) (Mosqueda-Gomez, et al., 2008) (Asensio, et al., 2000).

Une étude de 5 ans (janvier 1994 – décembre 1998) dans un hôpital de Salt Lake City a été menée sur 35 423 patients pour analyser le lien entre une exposition aux antibiotiques et la résistance chez des bactéries à Gram négatif (*Enterobacteriaceae* et *Pseudomonas aeruginosa*). Il a été démontré, qu'à l'échelle d'un patient, l'exposition aux fluoroquinolones est un facteur de risque important de résistance aux fluoroquinolones avec un RR de 4,0 en analyse multivariée. La probabilité d'isoler une entérobactérie résistante aux fluoroquinolones 60 jours après l'admission est de 0,16 chez les patients exposés aux fluoroquinolones contre 0,01 chez les non exposés. Cette étude a, par ailleurs, montré que l'exposition aux céphalosporines de troisième génération, à l'imipénème et à l'ampicilline/sulbactam sont des facteurs de risque de résistance aux céphalosporines de troisième génération (RR = 3,5), à l'imipénème (RR = 5,7) et à l'ampicilline/sulbactam (RR = 2,3) respectivement. La même étude menée à l'échelle de l'institution donne des résultats différents. En effet, de 1994 à 1998, l'utilisation des fluoroquinolones, des céphalosporines de troisième génération, de l'ampicilline/sulbactam et de l'imipénème a augmenté respectivement de 82%, 38% et 99% et diminué de 38% alors que les taux de résistance chez les *Enterobacteriaceae* et chez *Pseudomonas aeruginosa* n'a que très peu changé à l'échelle de l'institution (voir II.3) (Harbarth, et al., 2001).

Concernant *Acinetobacter baumannii*, une étude menée en Italie de janvier 2003 à novembre 2005 a montré que l'usage de β -lactamines (pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes) est un facteur de risque de colonisation et d'infection par *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (Tacconelli, et al., 2008b). En 2004, une autre étude conclut que la survenue d'*Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème peut être favorisée par la pression de sélection de l'imipénème (Lee, et al., 2004). En 2006, une revue de la littérature est publiée, elle couvre une période de 20 ans (septembre 1985 à septembre 2005) et a pour but d'identifier les facteurs de risque d'isolement de souches d'*Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistantes (Falagas & Kopterides, 2006). L'utilisation antérieure de carbapénèmes et de céphalosporines de troisième génération semble être en relation avec le développement d'un phénotype multi-résistant chez *Acinetobacter baumannii*. Concernant *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, les facteurs de risque associés à ce phénotype sont l'utilisation antérieure de carbapénèmes et de fluoroquinolones principalement. Cependant, cette revue présente des limitations principalement dues à la grande hétérogénéité des études incluses. La définition de la multi-résistance médicamenteuse n'est pas toujours la même selon les études et a probablement évolué depuis 1985. Le "design" des études n'est, de plus, pas toujours le même, par exemple dans les études type cas/témoin, le fait de choisir

comme témoin des patients hébergeant des bactéries sensibles peut conduire à une surestimation de l'association entre les cas et une classe spécifique d'antibiotique.

A la fin des années 1990, un modèle murin de colonisation à entérocoques résistants à la vancomycine a été utilisé pour étudier l'effet de différents antibiotiques administrés par voie sous-cutanée sur la persistance et la densité de cette colonisation à ERV (Donskey, et al., 1999). Il ressort de cette expérience que les antibiotiques possédant une activité anti anaérobie (clindamycine, pipéracilline/tazobactam, métronidazole, cefotetan, ceftriaxone, ampicilline et ampicilline/sulbactam) favorisent la persistance d'une haute densité intestinale d'ERV contrairement aux antibiotiques avec une très faible activité anti anaérobie ou sans (céfépime, ciprofloxacine, aztréonam, triméthoprime-sulfaméthoxazole). Des résultats similaires sont obtenus chez l'homme lors d'une étude prospective de 7 mois chez 51 sujets visant à analyser la densité d'ERV dans les selles pendant et après une antibiothérapie à base d'antibiotiques anti anaérobies et à évaluer l'effet de l'initiation d'une antibiothérapie anti anaérobie comparé à l'effet de l'initiation d'antibiotiques dotés d'une activité anti anaérobie très faible (Donskey, et al., 2000). 33 patients ont reçu un total de 42 traitements antibiotiques anti anaérobies. Au cours de 95% de ces traitements, la densité de colonisation à ERV est restée élevée. Lorsque les traitements anti anaérobies ont été abandonnés, la densité des ERV dans les selles a diminué chez les 19 patients pour lesquels des échantillons de selles étaient encore prélevés. L'intervalle moyen entre l'arrêt de l'antibiotique et le constat de niveaux de colonisation à ERV indétectables dans les selles est de 17,4 semaines, d'où une persistance importante des ERV en tant que colonisateurs.

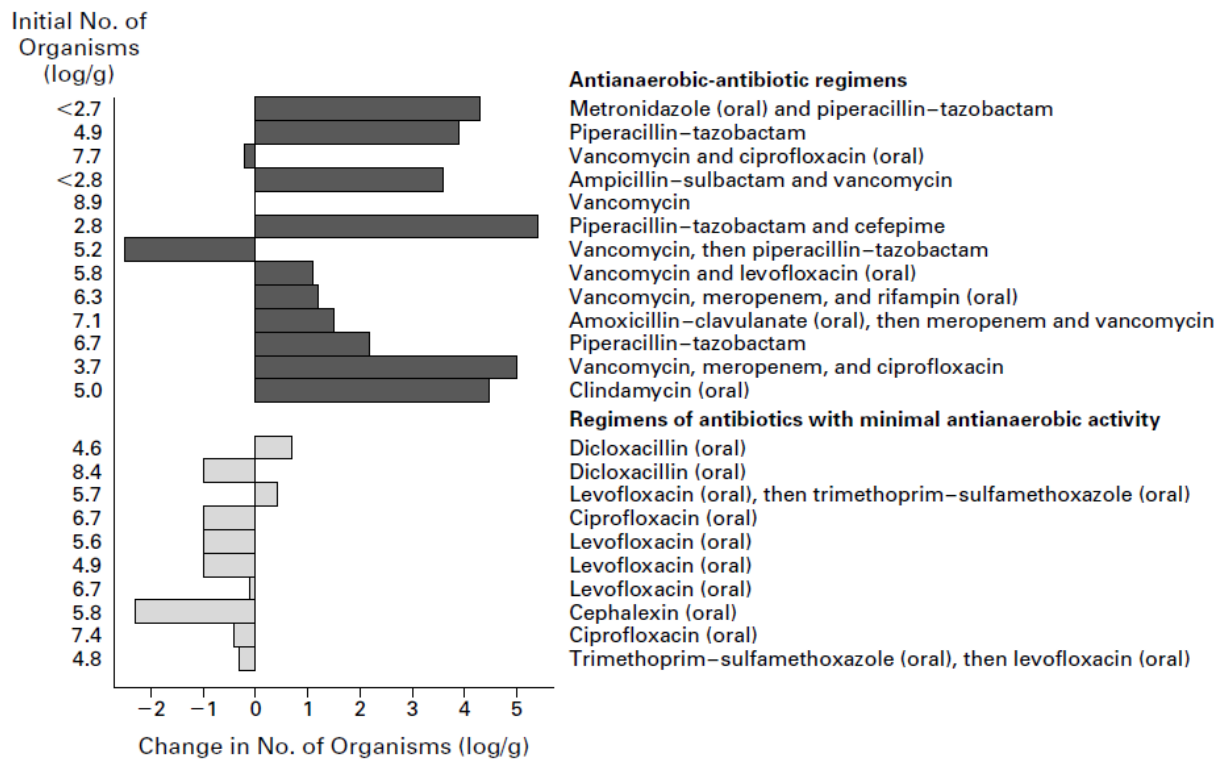


Figure 28 Effet sur la densité de VRE dans les selles d'un traitement à base d'antibiotiques anti anaérobies chez 13 patients et d'un traitement à base d'antibiotiques possédant une activité anti anaérobie très faible chez 10 patients (Donskey, et al., 2000)

La figure 28 montre que, chez 10 des 13 patients recevant un traitement anti anaérobie, on observe une augmentation de la densité d'ERV dans les selles d'au moins 1,0 log par gramme alors que chez les 10 patients recevant un traitement à base d'antibiotiques dotés d'une très faible activité anti anaérobie, on observe une baisse moyenne de cette densité de 0,6 log par gramme. Cette étude révèle, par ailleurs, que, dans un sous-groupe de patients souffrant d'incontinence fécale, les patients ayant une forte densité de colonisation à ERV sont plus à même de contaminer leur environnement que ceux possédant une faible densité de colonisation. Ces résultats suggèrent donc que le fait de restreindre l'utilisation hospitalière d'antibiotiques anti anaérobies chez les patients colonisés par des ERV pourrait permettre de diminuer le niveau et la durée de leur colonisation et ainsi de réduire les taux de transmission de cette bactérie au sein des services (Donskey, et al., 2000).

L'usage de la vancomycine peut selon les études être considéré ou non comme un facteur de risque de colonisation ou d'infection à ERV. Une étude cas/témoin est menée au début des années 1990 dans un hôpital de New-York pour identifier les facteurs de risque de colonisation ou d'infection à *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. Pour ce faire, 145 patients colonisés ou infectés par *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (cas) sont comparés à 145 patients colonisés ou infectés par *Enterococcus faecium* sensibles à la vancomycine (témoin). Les facteurs de risque de colonisation ou d'infection à ERV identifiés lors d'une analyse multivariée sont une longue durée d'hospitalisation, l'existence de transfert intra hospitalier et l'utilisation d'antibiotiques en particulier de la vancomycine (OR = 2,35) et des céphalosporines de troisième génération (OR = 1,93) (Tornieporth, et al.,

1996). Une seconde étude cas/témoin réalisée à Boston sur 880 patients (233 cas et 647 témoins) donne des résultats divergents concernant le rôle de la vancomycine (Carmeli, et al., 2002). Les patients cas sont ceux pour lesquels une souche ERV a été isolée pour la première fois à partir d'un prélèvement clinique (colonisation ou infection) réalisé à l'hôpital et les patients témoins sont ceux pour lesquels aucune souche ERV n'a été cultivée. Les effets des antibiotiques en tant que facteurs de risque de colonisation ou d'infection à ERV sont repris dans le tableau 17. L'analyse univariée (sans ajustement) révèle que les patients cas ont plus souvent été traités par des pénicillines, des céphalosporines de troisième génération, de la vancomycine IV et du métronidazole IV par rapport aux patients témoins. Après ajustement, seuls les traitements par céphalosporines de troisième génération, par métronidazole en IV et par fluoroquinolones (traitement de longue durée) sont positivement associés à l'ERV. Un traitement antérieur par de la vancomycine n'est donc pas ici identifié comme un facteur de risque de colonisation ou d'infection à ERV. Le rôle des céphalosporines de troisième génération et du métronidazole comme facteurs de risque de colonisation ou d'infection à ERV est probablement lié à leur activité contre les bactéries de la flore anaérobie gastro-intestinale qui favorise la colonisation à ERV (Carmeli, et al., 2002).

Antibiotic agent	Cases (%)	Control (%)	Unadjusted effect		Adjusted for model and other antibiotics ^a	
	(233)	(647)	OR	p value	OR (95% CI)	p value
Penicillins	67 (29)	134 (21)	1.5	0.04	1.0 (.64 to 1.7)	0.86
β-lactam-inhibitor combination	49 (21)	98 (15)	1.5	0.07		
Cephalosporins	104 (45)	248 (38)	1.2	0.28		
Third generation	69 (30)	97 (15)	2.6	<0.001	2.8 (1.7 to 4.8)	<0.001
Vancomycin (p.o.)	4 (1.7)	7 (1.1)	1.2	0.83		
Vancomycin (i.v.)	67 (29)	121 (19)	1.7	0.016	.99 (.57 to 1.7)	0.98
Metronidazole (p.o.)	13 (5.6)	23 (3.6)	1.5	0.29		
Metronidazole (i.v.)	47 (20)	57 (9)	2.5	<0.001	2.1 (1.2 to 3.7)	0.008
Clindamycin	20 (8.6)	51 (7.9)	1	0.9	1.1 (.55 to 2.3)	0.76
Quinolone ^b	48 (21)	68 (11)	2	0.005	1.5 (.85 to 2.6) ^b	0.17 ^b
Imipenem	19 (8.2)	27 (4.2)	1.7	0.12	1.2 (.52 to 2.8)	0.66

^a adjusted for a multivariable explanatory model for having VRE positive case (main admitting diagnosis, coexisting conditions of diabetes mellitus, organ transplant or hepatobiliary disease and infection or colonization with MRSA or *Clostridium difficile* within the past year).

^b When included as a continuous variable (number of days of treatment with quinolone) OR=1.03, p=0.05. OR, odds ratio; p.o., orally; i.v., intravenously.

Tableau 18 Effet des traitements antibiotiques comme facteurs de risque de colonisation ou d'infection à VRE (Carmeli, et al., 2002)

Une méta-analyse couvrant la période de janvier 1987 à mars 1998 et publiée en 1999 a également évalué l'association entre un traitement antérieur par vancomycine et les ERV acquis à l'hôpital (Carmeli, et al., 1999). 20 études ont été incluses dans l'analyse. En mettant en commun les données de toutes les études, on obtient un total de 586 patients cas ayant acquis des souches d'ERV à l'hôpital parmi

lesquels 61% ont été traités par vancomycine et un total de 1 249 patients témoins parmi lesquels 26% ont été traités par de la vancomycine. Les valeurs d'OR obtenues dans ces études varient de 1,3 à 44 lorsqu'aucun ajustement n'est fait, l'OR moyen étant de 4,5. Les résultats des études sont très hétérogènes, ceci peut avoir plusieurs explications. Dans un premier temps, les critères d'inclusion dans le groupe témoin peuvent faire varier les résultats. Parmi les 20 études analysées, un premier groupe de 5 études a défini comme témoin des patients chez qui des ESV ont été isolés alors qu'un second groupe de 15 études a pris pour témoin des patients pour lesquels aucun ERV n'a été isolé. L'OR moyen pour le premier groupe d'étude (OR=10,7) est significativement plus élevé que pour le second groupe (OR=2,7). La méthode d'identification d'un patient cas (culture, surveillance ou acquisition) peut également être un facteur important justifiant l'hétérogénéité des résultats des différentes études. Enfin la prise ou non en compte de la durée de l'hospitalisation dans les analyses conduit également à des résultats différents. Parmi les 15 études qui utilisent pour témoin des patients chez qui aucun ERV n'a été isolé, 10 ne prennent pas en compte cette durée d'hospitalisation contre 5 qui en tiennent compte. Lorsqu'aucun ajustement n'est fait en fonction de la durée d'hospitalisation l'OR moyen obtenu est de 3,1 pour les 10 études alors qu'il est de 1,4 pour les 5 études qui effectuent un ajustement. Pour 7 des 10 études qui ne prennent pas en compte la durée d'hospitalisation, des données concernant cette durée sont indiquées. Elles révèlent une différence de durée d'hospitalisation significative entre les cas et les témoins, les cas étant hospitalisés en moyenne 16 jours de plus que les témoins, d'où l'introduction d'un biais dans ces études lorsque les résultats ne sont pas ajustés en fonction de la durée d'hospitalisation.

En résumé, les principales conclusions de cette méta-analyse sont les suivantes :

- bien qu'une analyse superficielle et globale des résultats de toutes les études suggère une association forte entre l'usage de vancomycine et l'ERV, l'hétérogénéité importante qui existe entre les résultats des différentes études demande une analyse plus fine de chacun d'entre eux ;
- la source majeure d'hétérogénéité entre les études réside dans leur conception en particulier concernant le choix des patients témoins et le manque d'ajustement en fonction de la durée d'hospitalisation ;
- une fois les sources d'hétérogénéité prises en compte, on observe que, tout au plus, l'usage de la vancomycine possède un faible degré d'association avec l'ERV acquis à l'hôpital (Carmeli, et al., 1999).

A la lecture des nombreuses études disponibles, il semble que les classes d'antibiotiques les plus fréquemment décrites comme étant des facteurs de risque de colonisation ou d'infection par des souches résistantes sont les céphalosporines et les fluoroquinolones. Ces dernières sont souvent identifiées comme facteurs de risque d'infection à SARM et à bacilles à Gram négatif résistants aux fluoroquinolones comme *Pseudomonas aeruginosa*. Les céphalosporines de troisième génération sont, quant à elles, souvent associées aux infections à ERV, à entérobactéries ou à *Acinetobacter baumannii* multi-résistants (Paterson, 2004).

II.2 A l'échelle d'un groupe

La recherche du lien entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes peut également se faire au niveau d'un groupe, qui est un niveau intermédiaire entre le niveau individuel et le niveau institutionnel et qui peut par exemple correspondre à une unité ou un ensemble d'unités d'un même hôpital ou d'hôpitaux différents ou encore à une famille. L'un des problèmes majeurs des bactéries multi-résistantes une fois acquises consiste en leur transmission au sein de ce groupe, notamment dans une même famille, à partir d'un ou plusieurs individus porteurs. Les études évaluant la relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes à l'échelle d'un hôpital peuvent masquer l'existence de problème de résistance au sein de certaines unités. En effet, de telles relations peuvent exister à l'échelle d'une unité alors qu'elles ne seront pas forcément identifiées par une étude menée à l'échelle de l'hôpital tout entier (White, et al., 2000). De plus, la connaissance des niveaux de consommation d'antibiotiques et des niveaux de résistance bactérienne au sein d'une unité permet d'implanter des mesures de restriction d'usage des antibiotiques adaptées au problème de chaque unité plutôt qu'à un problème global auquel ne sont pas forcément confrontées toutes les unités.

Une étude française ayant pour but d'analyser l'impact de la pression de sélection des antibiotiques sur la fréquence d'acquisition de SARM au niveau des unités d'un hôpital de Besançon a été menée pendant un an (2). 59 unités composent cet hôpital dont 14 ont mis en place un programme de contrôle de SARM consistant à vérifier à l'admission de tous les patients s'ils sont porteurs ou non de SARM au niveau nasal et à améliorer les mesures d'hygiène. Les données concernant la consommation de 6 classes d'antibiotiques (aminoglycosides, β -lactamines, fluoroquinolones, glycopeptides, macrolides et autres), l'incidence de SARM ainsi que la pression de colonisation de chacune des unités ont été collectées. Des analyses statistiques ont été réalisées afin d'explorer les relations entre le nombre de cas de SARM acquis et plusieurs variables telles que le type d'unité, la participation au programme de contrôle de SARM, la charge de travail, la pression de sélection exercée par les antibiotiques inactifs contre le SARM (c'est-à-dire les antibiotiques inefficaces sur le phénotype de sensibilité aux antibiotiques prédominant de SARM) et la pression de colonisation. Pour chaque famille d'antibiotiques, les unités ont été classées comme faible prescripteur, prescripteur moyen et fort prescripteur. Pendant l'étude, l'incidence annuelle de SARM est de 0,31 cas pour 1000 jours d'hospitalisation dans tout l'hôpital. Les antibiotiques les plus utilisés sont les β -lactamines suivies des fluoroquinolones, des aminoglycosides puis des macrolides. Les analyses révèlent que l'incidence de SARM acquis à l'hôpital n'est pas liée au type d'unité ou à la participation ou non des unités au programme de contrôle de SARM. En revanche, la pression de colonisation et la pression de sélection des antibiotiques sont associées avec l'acquisition d'un portage à SARM. L'ampleur de l'utilisation d'antibiotiques influence, en effet, le taux d'acquisition de SARM. L'incidence d'un portage acquis à SARM est significativement plus haute dans les unités fortement et moyennement prescriptrices

que dans les unités faiblement prescriptrices. Le risque relatif d'acquérir un SARM dans les unités fortement prescriptrices est particulièrement élevé avec les β -lactamines (RR = 6,6), et en particulier les pénicillines, et avec les fluoroquinolones (RR = 4,9). Cette étude montre, par ailleurs, que la relation entre consommation d'antibiotique et incidence de portage acquis à SARM persiste même en prenant en compte la pression de colonisation et le type d'unité (Muller, et al., 2003a). Les résultats de l'étude montrent donc à quel point la mise en place de mesures visant à améliorer la prescription des antibiotiques est un élément important dans la maîtrise de l'incidence de SARM, notamment lorsque les mesures d'hygiène ou dépistage systématique seules s'avèrent insuffisantes.

Variable	Classe*	Coefficient	σ	p	Risque relatif**
Aminoglycosides	CM	0,580	0,258	0,046	1,79 (1,08–2,96)
	FC	0,597	0,275		1,82 (1,06–3,11)
β -lactamines	CM	1,867	0,403	< 0,001	6,47 (2,93–14,24)
	FC	1,894	0,414		6,65 (2,96–14,95)
Pénicillines	CM	1,485	0,373	< 0,001	4,41 (2,12–9,17)
	FC	1,582	0,372		4,87 (2,34–10,10)
Céphalosporines	CM	0,910	0,318	< 0,001	2,48 (1,33–4,63)
	FC	1,352	0,294		3,86 (2,17–6,88)
Quinolones	CM	0,930	0,337	< 0,001	2,53 (1,31–4,91)
	FC	1,582	0,315		4,86 (2,62–9,02)
Macrolides	CM	1,082	0,335	0,004	2,95 (1,53–5,69)
	FC	1,079	0,355		2,94 (1,47–5,90)
Autres	CM	1,207	0,316	< 0,001	3,34 (1,80–6,21)
	FC	1,376	0,329		3,96 (2,08–7,54)

*Services forts consommateurs (FC) ou consommateurs moyens (CM) vs faibles consommateurs (référence).

**Intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 19 Résultats de l'analyse multivariée comparant le risque d'acquisition de SARM dans chaque unité en fonction de la consommation de chaque classe d'antibiotique (Muller, et al., 2003b)

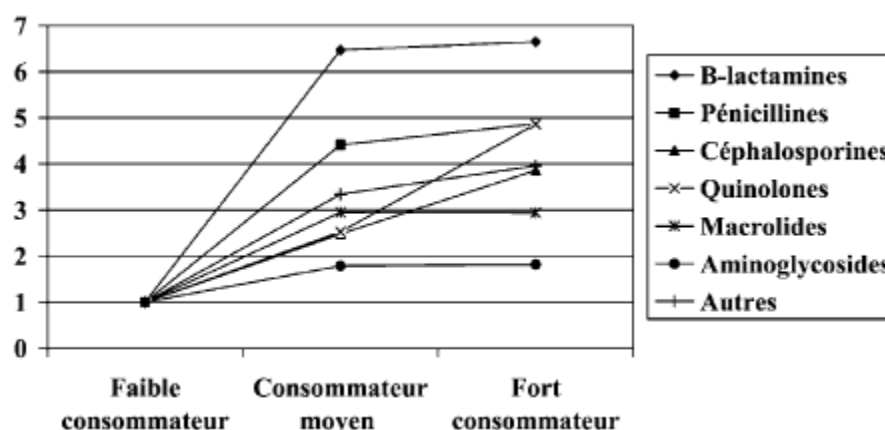


Figure 29 Distribution des risques relatifs (en analyse multivariée) en fonction de la classe d'antibiotique (Muller, et al., 2003b)

Une étude de 5 ans menée entre 2000 et 2004 dans l'unité de soins intensifs des grands brûlés d'un hôpital tunisien a évalué la relation entre l'utilisation des antibiotiques et l'incidence de la résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de victimes de brûlures admises en unité de soins intensifs. Une corrélation significative est retrouvée entre l'utilisation de la ciprofloxacine et

l'incidence de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à cet antibiotique. Par ailleurs, l'utilisation de cette fluoroquinolone est aussi corrélée à l'incidence de la résistance à l'imipénème (voir figure 30), ce qui n'est pas le cas de l'utilisation de l'imipénème. La restriction d'utilisation de la ciprofloxacine en l'an 2003 et 2004 dans cette unité s'accompagne d'une diminution significative des taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la ciprofloxacine et à l'imipénème. Cette étude ne révèle pas de corrélation entre l'utilisation de la ceftazidime ou de l'amikacine et la résistance du bacille à ces 2 antibiotiques (Messadi, et al., 2008).

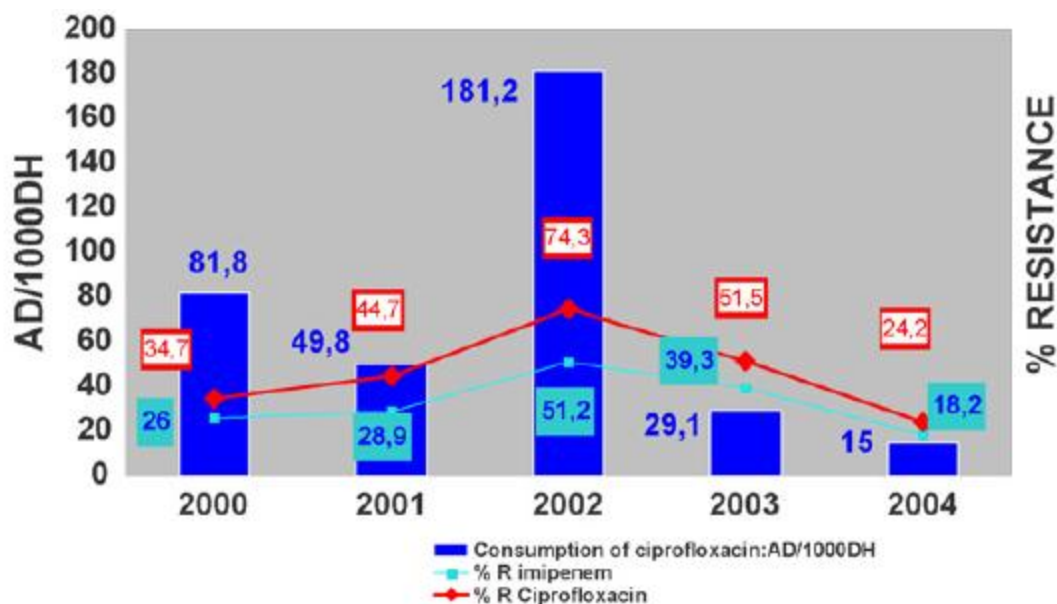


Figure 30 Association entre la consommation de ciprofloxacine en densité d'utilisation pour 1000 jours d'hospitalisation et la résistance (R) à la ciprofloxacine et à l'imipénème de *Pseudomonas aeruginosa*, entre 2000 et 2004 (Messadi, et al., 2008)

Une seconde étude tunisienne retrouve, quant à elle, une corrélation positive entre l'utilisation de l'imipénème et la résistance à l'imipénème (voir figure 31) et entre l'utilisation de la ciprofloxacine et la résistance à cet antibiotique chez *Pseudomonas aeruginosa* dans une unité de soins intensifs. Là encore aucune corrélation entre l'utilisation de la ceftazidime ou de l'amikacine et la résistance du bacille à ces antibiotiques n'est retrouvée (Kallel, et al., 2008).

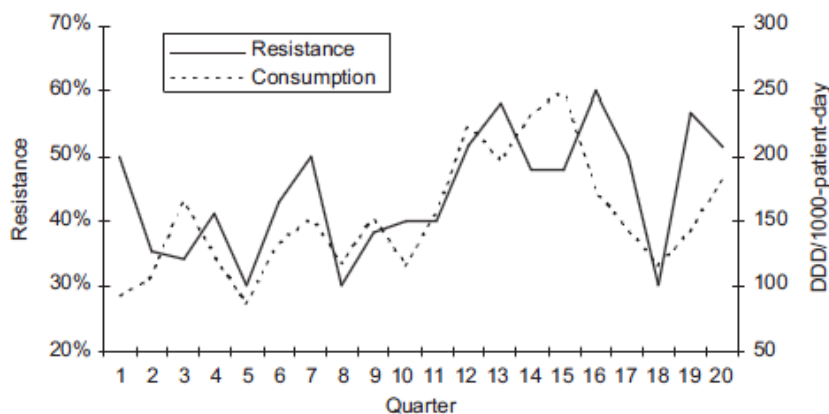


Figure 31 Corrélation entre la consommation d'imipénème et la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème (Kallel, et al., 2008)

Une étude américaine menée dans 126 unités de soins intensifs de divers hôpitaux des Etats-Unis a évalué l'impact de l'utilisation de certains antibiotiques sur les taux d'ERV de ces unités. Il en ressort, en analyse multivariée, que l'utilisation de la vancomycine et des céphalosporines à très forte dose au sein des unités de soins intensifs est associée à une haute prévalence d'ERV dans ces unités (Fridkin, et al., 2001).

Bradley et al. ont montré dans leur étude londonienne qu'un changement d'utilisation des antibiotiques au sein d'une unité d'hématologie pouvait influencer le taux de portage fécal d'ERV. Cette unité connaît depuis le début des années 1990 des taux élevés de colonisation à ERV et des cas de bactériémies à ERV chez des patients hospitalisés. L'étude menée par Bradley et al. consiste à évaluer l'effet du remplacement de la ceftazidime par l'association pipéracilline/tazobactam en tant que traitement de première intention des neutropénies fébriles chez les patients hospitalisés dans l'unité. Cette étude se décompose en 3 phases. Dans un premier temps aucun changement d'antibiotique n'est opéré pendant 4 mois (phase 1), ceci afin d'établir la prévalence initiale de colonisation acquise à ERV. La phase 2 pendant laquelle le changement d'antibiotique est réalisé dure 8 mois. Enfin la phase 3 consiste en un retour à la ceftazidime en tant que traitement de première intention des neutropénies fébriles. En parallèle, pendant les phases 2 et 3, des mesures de contrôle d'infections sont instaurées (friction hydro alcoolique des mains, éducation des patients sur les modes de transmission des ERV afin qu'ils aient une meilleure hygiène des mains, mise à disposition de lingettes imprégnées d'alcool dans les toilettes...). 262 patients sont inclus dans l'étude. Pendant la phase 1, 57% des patients acquièrent un portage à ERV. Ce taux d'acquisition diminue progressivement en phase 2, avec un taux à 29% pendant les 4 premiers mois de cette phase et qui passe à 8% pendant les 4 derniers mois. La phase 3 est caractérisée par une augmentation de l'acquisition d'ERV avec un taux de 36% de patients qui deviennent colonisés pendant cette phase. Pendant la phase 2, les patients sont significativement moins susceptibles d'acquérir un portage à ERV que pendant les phases 1 et 3. Cette étude révèle également que des isolats cliniques d'ERV ont été identifiés au cours des phases 1 et 3 (5 pendant la phase 1 et 3 pendant la phase 3) alors qu'aucun n'a été détecté pendant la phase 2. L'utilisation de la ceftazidime en tant que traitement de première intention des neutropénies fébriles dans cette unité d'hématologie est donc un élément favorisant l'acquisition d'ERV par les patients hospitalisés puisqu'un retour de taux élevés d'acquisition d'ERV survient lorsque la ceftazidime est réintroduite en dépit du maintien des mesures de contrôle d'infections (Bradley, et al., 1999).

Qu'il s'agisse de colonisations ou d'infections, ces bactéries résistantes, une fois acquises, peuvent diffuser au sein d'un groupe de personnes tel qu'une famille. Ainsi de nombreux cas de transmission intrafamiliale de bactéries résistantes ont été décrits dans la littérature.

De tels cas de transmission peuvent par exemple s'observer à partir d'enfants adoptés issus de pays en développement, pays qui sont souvent caractérisés par des hauts niveaux de prévalence de bactéries multi-résistantes. Une étude française

de 3 ans s'est intéressée à 25 enfants adoptés au Mali et à 55 membres de leur famille adoptive. Des échantillons de selles de tous les participants de l'étude sont collectés lors d'une première consultation à l'hôpital de Brest dans la semaine suivant l'arrivée de l'enfant adopté dans la famille puis tous les mois. Parmi les 25 enfants adoptés, 1 seul n'est pas porteur d'entérobactéries productrices de BLSE à son arrivée, chez les 24 autres un total de 52 entérobactéries productrices de BLSE a été identifié ainsi que 8 *Salmonella spp.* non productrices de BLSE. La durée moyenne de colonisation chez ces enfants est de 9 mois. La suite de l'étude ne concerne que 22 familles soit 71 personnes (22 enfants adoptés et 49 membres de familles d'adoption appelés ici contacts familiaux). 14,3% des contacts familiaux présentent un portage fécal d'entérobactéries à BLSE dans au moins un échantillon de selles obtenu pendant le suivi. Dans 5 familles, au moins un contact familial a présenté une colonisation à entérobactéries productrices de BLSE dans au moins un échantillon de selles. Parmi les entérobactéries productrices de BLSE identifiées dans ces 5 familles, 49 *Escherichia coli* et 4 *Salmonella enterica* sérotype *babelsberg* ont été étudiés plus précisément. Toutes ces souches sont multi-résistantes, seuls les carbapénèmes, l'amikacine et la colistine demeurent efficaces. Les gènes de résistance aux β -lactamines principalement retrouvés sont *blaCTX-M-15*, *blaSHV-12* et *blaTEM-1*. Une transmission d'entérobactéries productrices de BLSE a été démontrée dans 4 familles sur 5, l'acquisition de ces bactéries pouvant se faire soit via des contacts de personne à personne, soit via des transferts horizontaux de plasmides entre les entérobactéries de deux individus. Cette transmission intrafamiliale est d'autant plus aisée que la durée moyenne de portage d'entérobactéries productrices de BLSE chez les enfants adoptés est longue (Tandé, et al., 2010).

Une étude similaire a été conduite en Suède mais cette fois concernant la transmission intrafamiliale de SARM (Hugo Johansson, et al., 2007). La Suède, comme beaucoup d'autres pays d'Europe, connaît une augmentation du nombre de cas de SARM communautaires depuis quelques années et l'origine de ces cas acquis dans la communauté est mal connue. Une étude de 6 ans a suivi les contacts familiaux de patients récemment diagnostiqués comme étant colonisés ou infectés par un SARM afin d'évaluer la probabilité de transmission intrafamiliale de ces souches. 51 patients diagnostiqués positifs pour le SARM (25 infectés et 26 colonisés) et 114 contacts familiaux ont été inclus dans l'étude. Pour tous ces individus, des prélèvements de nez, de gorge et de région périnéale sont réalisés régulièrement et sont cultivés. Sur ces 51 familles, 22 soit 43% présentent un ou plusieurs contacts familiaux positifs pour le SARM. Parmi ces familles qui présentent une transmission de SARM, 70% des contacts familiaux sont infectés ou colonisés par SARM. La transmission dans ces familles a lieu entre les parents ou entre les parents et les enfants ou entre les grands-parents et les enfants ou entre les enfants. Dans tous les cas, sauf un, les souches de SARM sont de même génotype qu'elles aient été détectées chez les patients initialement diagnostiqués positifs à SARM ou chez les contacts familiaux qui le deviennent. Cette étude révèle, par ailleurs, que la transmission de SARM dans les familles est d'autant plus importante que le nombre

d'individus composant la famille est important et que l'âge des membres de la famille est bas. Des lésions cutanées sont également un facteur de risque d'acquisition ou de maintien de la colonisation à SARM. En conclusion, les résultats de cette étude montrent que la transmission de SARM au sein d'une famille existe bel et bien et que les membres de la famille d'un individu porteur de SARM peuvent représenter un réservoir important de SARM dans la communauté. Le dépistage de ces contacts familiaux et leur traitement pourraient favoriser une diminution de la prévalence communautaire de SARM (Hugo Johansson, et al., 2007).

Un autre cas probable de transmission intrafamiliale de bactéries résistantes a été décrit en France et concerne une souche de SARM productrice d'une toxine appelée TSST-1 (toxic shock syndrom toxin 1) isolée chez un homme de 29 ans souffrant d'ostéomyélite. Un dépistage de portage nasal de SARM de la famille a été réalisé et a révélé que les enfants de la famille étaient colonisés par une souche de profil de résistance identique à celle retrouvée chez le père. Cette souche est également porteuse du gène de la toxine TSST-1 et présente le même profil en électrophorèse en champ pulsé que celle isolée chez le père, d'où une très probable transmission intrafamiliale de cette souche particulière de SARM (Lemaire, et al., 2008).

Des transmissions de SARM entre des animaux et des hommes sont également possibles et ont déjà été décrites à plusieurs reprises notamment entre des porcs et des hommes (Lozano, et al., 2011) et entre des chevaux et des hommes (Weese, et al., 2005). L'étude d'une famille vivant près d'une ferme où sont élevés des porcs a révélé la présence de souches de SARM identiques chez les porcs et dans les prélèvements de nez de chacun des membres de la famille. De plus, une décolonisation par mupirocine pratiquée chez la famille donne des résultats plus durables chez les enfants qui sont peu en contact avec les animaux que chez les parents qui passent beaucoup plus de temps au contact des porcs et qui se retrouvent colonisés par le SARM plus rapidement (Lozano, et al., 2011).

Une étude allemande s'est intéressée à la résistance aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées d'enfants sains ou infectés de la communauté afin d'évaluer le rôle potentiel de la transmission intrafamiliale de telles souches en tant que facteur de risque d'acquisition ou d'infection liée à ces bactéries (Lietzau, et al., 2007). Des échantillons de selles des enfants étudiés et des membres de leur famille ont été collectés entre juillet 2002 et juillet 2003. 884 familles ont ainsi été incluses dans l'étude. L'analyse des facteurs impliqués dans la résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* s'est limitée à l'ampicilline, à la doxycycline et au cotrimoxazole, la prévalence de résistance aux autres substances étant trop faible pour réaliser des analyses statistiques significatives. Aucune association n'est trouvée entre l'antibiorésistance et des facteurs sociodémographiques tels que le nombre de personnes composant la famille, la présence d'animaux de compagnie, l'allaitement maternel, la consommation de viande. D'autres facteurs tels que l'âge, la fréquentation d'une garderie et la consommation d'antibiotiques dans les 4 dernières semaines ne sont pas non plus associés avec l'antibiorésistance. En revanche, une hospitalisation lors des 3 derniers mois et la présence de souches d'*Escherichia coli* résistantes chez les autres membres de la famille, en particulier chez les autres

enfants vivant sous le même toit, ont été identifiées comme des facteurs de risque de colonisation par des souches d'*Escherichia coli* résistantes pour les enfants étudiés. En effet, 45,2% des enfants étudiés ayant des frères et sœurs porteurs de souches d'*Escherichia coli* résistantes à l'ampicilline sont aussi porteurs de ces souches. Ce pourcentage n'est que de 14,0% chez les enfants qui ne présentent pas ce facteur de risque. Des résultats similaires sont obtenus lorsque l'on considère la résistance à la doxycycline ou au cotrimoxazole. La transmission entre frères et sœurs semble donc jouer un rôle important dans la propagation intrafamiliale de la résistance. D'autre part, la survenue d'une hospitalisation dans les 3 derniers mois est également un facteur de risque d'acquisition de souches d'*Escherichia coli* résistantes en particulier à l'ampicilline et à la doxycycline chez les enfants étudiés. Ceci est probablement lié à la pression de sélection exercée par une forte consommation d'antibiotiques dans le milieu hospitalier. Les conclusions de cette étude amènent à considérer la transmission intrafamiliale comme une source plus probable de résistance qu'une consommation récente d'antibiotiques ou qu'une hospitalisation chez la population pédiatrique (Lietzau, et al., 2007).

Une autre publication datant de 2010 a mis en évidence un cas probable de transmission intrafamiliale d'*Escherichia coli* entre une mère et sa fille. Cette petite fille âgée de 8 mois a développé une ostéomyélite et une arthrite septique causées par une souche d'*Escherichia coli* résistante aux fluoroquinolones. La recherche de l'origine de cette souche s'est orientée vers l'entourage proche de la petite fille. Les analyses réalisées sur les souches intestinales d'*Escherichia coli* de ses parents ont révélé que la maman était porteuse de la même souche que celle isolée chez la petite fille (Johnson, et al., 2010). La présence de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones chez des enfants qui n'ont jamais été exposés aux fluoroquinolones suggère une acquisition de ces souches via des sources externes telles que des membres de la famille colonisés par la souche ou encore une alimentation contaminée (Qin, et al., 2006).

La transmission de bactéries multi-résistantes entre des membres d'une même famille peut également avoir lieu à l'hôpital. Ainsi, une publication de 2009 fait état d'un cas de transmission d'*Escherichia coli* productrice de BLSE entre un père et sa fille. Le père hospitalisé pour une pyélonéphrite à *Escherichia coli* productrice de BLSE a reçu la visite de sa fille, visite pendant laquelle cette femme de 42 ans diabétique a utilisé la salle de bain de son père. Une dizaine de jours plus tard, elle développe une infection fébrile non spécifique et une souche d'*Escherichia coli* productrice de BLSE est isolée dans ses urines. Après un premier échec de traitement, la patiente est hospitalisée en urgence en unité de soins intensifs où l'on détecte une pyélonéphrite bilatérale et un abcès rénal. Cette fois, *Escherichia coli* productrice de BLSE est retrouvé dans les urines mais aussi dans les hémocultures. L'analyse des souches d'*Escherichia coli* isolées chez ces 2 patients révèle un même profil en électrophorèse en champ pulsé, une similarité dans les facteurs de virulence présentés par les souches, un même profil de résistance et la présence commune du gène codant la BLSE CTX-M-15. L'ensemble de ces similitudes tend fortement à faire penser qu'il s'agit de la même souche qui s'est transmise entre le père et la fille. Cette transmission a notamment pu avoir lieu lors de l'utilisation par la fille de la salle

de bain qui peut avoir été contaminée par la souche responsable de l'infection urinaire du père. L'hypothèse selon laquelle le père et la fille ont acquis cette souche d'une source exogène commune ne peut cependant pas être exclue même si elle semble moins probable. Ces 2 patients ont finalement été traités avec succès par un traitement long à base d'ertapenem (Ender, et al., 2009).

II.3 A l'échelle d'un hôpital

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence cette relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes à l'échelle d'un hôpital tout entier ou de plusieurs hôpitaux d'une même région du monde.

Une étude rétrospective de 5 ans a été menée en Irlande du Nord afin d'évaluer l'impact de la consommation d'antibiotiques et des mesures de contrôle d'infections sur l'incidence de SARM dans un hôpital de taille moyenne (Aldeyab, et al., 2008). Pour ce faire, les données mensuelles concernant la consommation des antibiotiques en dose définie journalière (DDJ) pour 100 jours d'hospitalisation et concernant l'incidence des cas d'infection ou de colonisation à SARM acquis à l'hôpital ont été collectées de janvier 2000 à décembre 2004. Pendant cette période de 5 ans, 1 381 cas de SARM pour un total de 177 709 admissions ont été identifiés. Parmi ces 1 381 cas, 534 ont été considérés comme étant acquis à l'hôpital. La moyenne mensuelle de l'incidence de SARM acquis à l'hôpital est de 0,09 pour 100 jours d'hospitalisation. 97,7% et 89,2% des SARM isolés sont en plus résistants à la ciprofloxacine et à l'érythromycine respectivement. Les données des 5 années concernant la consommation des antibiotiques montrent une stabilité dans le temps des quantités consommées pour la plupart des classes bien qu'une augmentation significative de l'usage des combinaisons pénicillines/inhibiteur de β -lactamases, des macrolides et des fluoroquinolones ait été observée alors que l'usage des pénicillines de spectre étendu et des céphalosporines de deuxième génération diminue. Une analyse multivariée des résultats a mis en évidence des relations significatives entre l'incidence des SARM acquis à l'hôpital et la consommation de certains antibiotiques. On observe en effet que les variations temporelles d'incidence de SARM suivent les variations temporelles de l'utilisation des fluoroquinolones, des céphalosporines de 3ème génération, des macrolides et de l'association amoxicilline/acide clavulanique. Une augmentation (diminution) de la consommation de fluoroquinolones de 1 DDJ pour 100 jours d'hospitalisation entraîne un mois plus tard une augmentation (diminution) de l'incidence des SARM acquis à l'hôpital de 0,005 pour 100 jours d'hospitalisation. Les relations entre l'utilisation mensuelle de chacune de ces classes d'antibiotiques et l'incidence mensuelle des SARM acquis à l'hôpital sont représentées graphiquement sur la figure 32 ci-dessous. Cette étude montre également des relations temporelles entre l'incidence des SARM et les mesures de contrôle d'infections mises en place au sein de l'hôpital, notamment les frictions hydro alcooliques, l'utilisation de lingettes imprégnées d'alcool et le dépistage actif du SARM chez les patients hospitalisés (Aldeyab, et al., 2008).

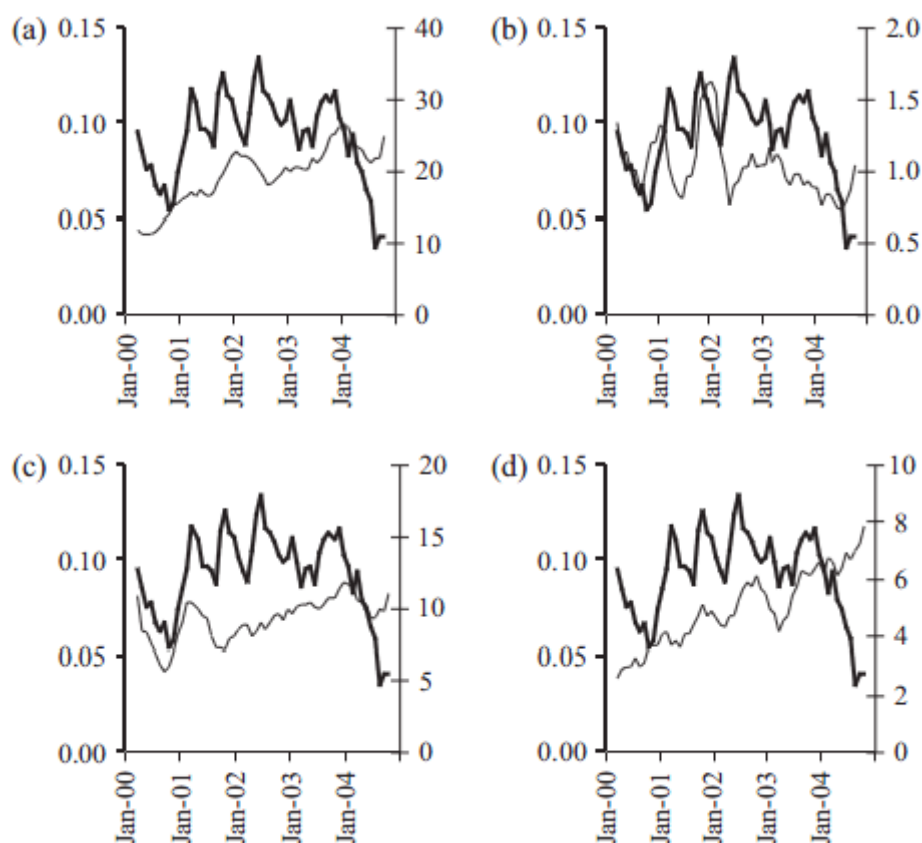


Figure 32 Evolution de l'incidence des SARM en fonction de l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques (Aldeyab, et al., 2008)

Le trait épais et l'axe de gauche des ordonnées représentent le nombre de cas de SARM pour 100 jours d'hospitalisation. Le trait fin et l'axe de droite des ordonnées représentent l'utilisation des antibiotiques en dose définie journalière pour 100 jours d'hospitalisation. (a) amoxicilline/acide clavulanique, (b) céphalosporines de troisième génération, (c) macrolides et (d) fluoroquinolones.

Une autre étude menée dans 50 hôpitaux belges confirme ces conclusions sauf concernant les macrolides. Les résultats retrouvent, en analyse multivariée, une association entre l'incidence de SARM (colonisation ou infection) à l'hôpital et l'utilisation de céphalosporines de troisième génération, de l'association amoxicilline/acide clavulanique et de fluoroquinolones. En revanche, la consommation totale d'antibiotiques n'est pas corrélée avec l'incidence de nouveaux cas de SARM (Crowcroft, et al., 1999).

Une restriction de l'utilisation de certains antibiotiques dans les hôpitaux est un autre moyen pour évaluer l'impact des antibiotiques sur l'incidence des bactéries multi-résistantes et pour en déduire des mesures de contrôle d'infections adaptées à chaque établissement. C'est ce qui a été fait lors d'une étude quasi expérimentale menée dans le Nord-Est de la France en 2001 qui a permis de montrer l'existence d'une association entre l'utilisation de fluoroquinolones et l'isolement de SARM parmi les patients hospitalisés (Charbonneau, et al., 2006). Cette étude consiste à vérifier l'hypothèse selon laquelle une restriction significative de l'exposition aux fluoroquinolones dans un hôpital donné conduirait à une réduction du niveau de méticillino-résistance parmi les *Staphylococcus aureus* isolés. Cette restriction d'usage de toutes les fluoroquinolones s'est déroulée à l'hôpital universitaire de Caen

pendant 12 mois (du 1er janvier au 31 décembre 2001). Pendant cette intervention, les fluoroquinolones n'étaient utilisées qu'en dernière ligne de traitement si aucune autre alternative n'était disponible et seulement après le consentement écrit d'un infectiologue. Trois hôpitaux distants de moins de 400 km de Caen et dans lesquels aucun programme de réduction de l'utilisation des fluoroquinolones n'a été mis en place ont été utilisés comme témoins. L'effet de la restriction d'usage des fluoroquinolones a été évalué de deux façons. Dans un premier temps, une comparaison des taux d'isolement de SARM entre l'hôpital de Caen et les trois hôpitaux témoins a été réalisée avant et pendant la restriction. Dans un second temps une analyse des changements de taux mensuel d'isolement de SARM a été effectuée à l'hôpital de Caen avant et après la restriction. Du 1er janvier au 31 décembre 2001, la consommation de fluoroquinolones (principalement ofloxacine et ciprofloxacine) à l'hôpital de Caen a diminué de 90,3% par rapport à l'année précédente, la moyenne de consommation atteinte en 2001 est de 5,2 DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation. L'utilisation des fluoroquinolones reste stable voire augmente dans les hôpitaux témoins. Avant la période d'intervention (du 1er janvier 1997 au 31 décembre 2000), les taux moyens de SARM sont de 36,2% et 36% pour les trois hôpitaux témoins et l'hôpital de Caen respectivement. Pendant la période d'intervention, le taux de SARM à l'hôpital de Caen (32,3%) devient significativement plus bas que le taux moyen de SARM des trois hôpitaux témoins (36,8%).

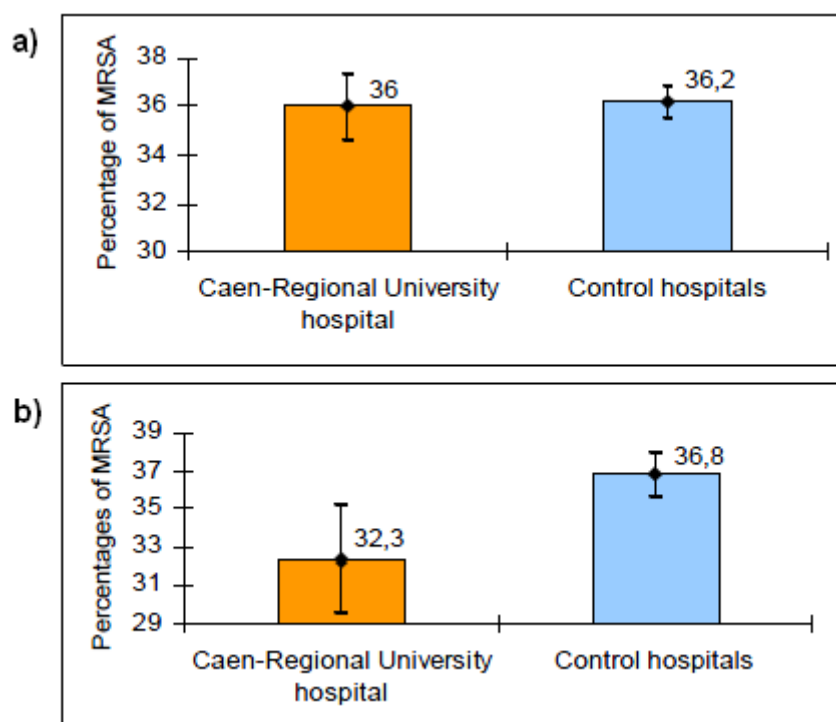


Figure 33 Prévalence de SARM (a) avant et (b) après l'intervention à l'hôpital de Caen et dans les hôpitaux témoins (control hospitals) (Charbonneau, 2005)

Cette réduction relativement modeste dans les taux de SARM au cours de la période d'intervention, passant de 36% à 32,3%, pourrait s'expliquer par deux facteurs. Dans un premier temps, la consommation de fluoroquinolones de l'hôpital de Caen avant toute intervention est plus faible par rapport à la consommation des hôpitaux témoins

et dans un second temps certains patients ont pu recevoir des fluoroquinolones en ambulatoire, avant d'être hospitalisés.

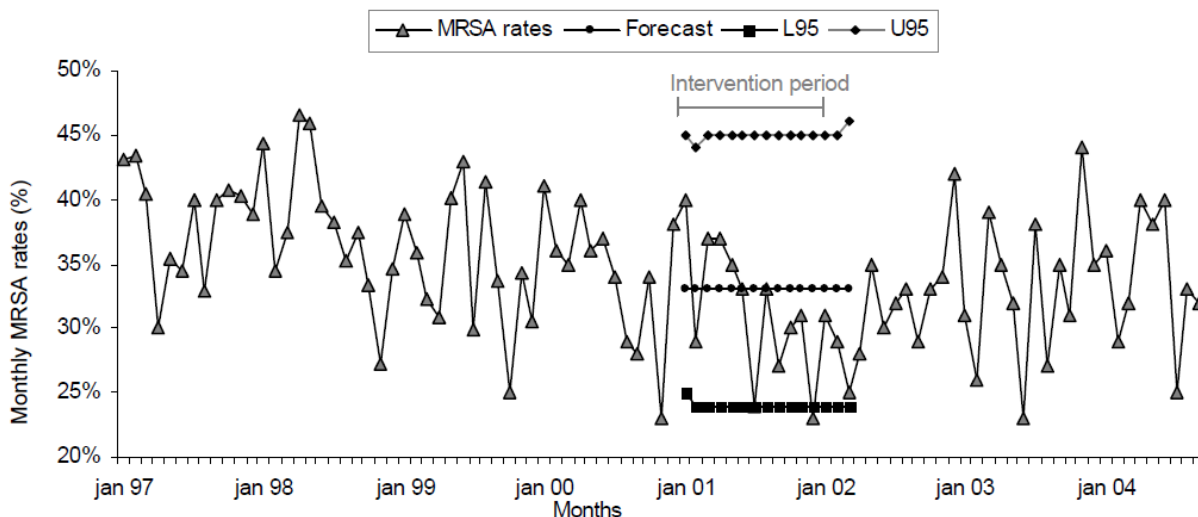


Figure 34 Taux observés et attendus d'isolement de SARM avant et après la restriction d'usage des fluoroquinolones à l'hôpital de Caen, 1997-2004

Forecast : taux attendu, L95 : limite basse de l'intervalle de confiance, U95 : limite haute de l'intervalle de confiance (Charbonneau, et al., 2006).

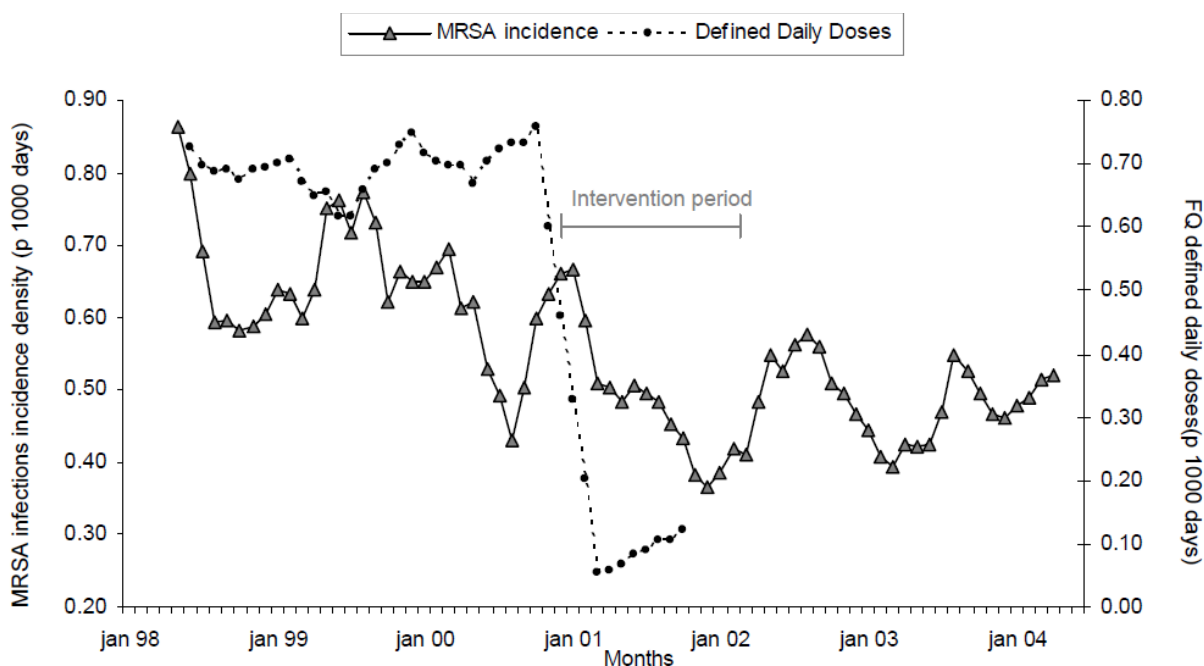


Figure 35 Densité d'incidence des infections à SARM pour 1000 jours d'hospitalisation

Données lissées avec en parallèle les consommations de fluoroquinolones en DDJ (Charbonneau, 2005)

Cette étude rapporte également qu'aucune diminution des taux de résistance aux quinolones n'a été observée chez les bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Escherichia coli* pendant la période d'intervention à l'hôpital de Caen. En revanche, une augmentation limitée dans le temps de l'incidence des infections à *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE acquises à l'hôpital a été observée de mai à août 2001. En conclusion, les résultats de cette étude n'incitent pas à une

restriction radicale de l'utilisation des fluoroquinolones pour arrêter la propagation du SARM puisque, lors de la période d'intervention, une incidence accrue d'infections à *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE a été observée probablement en raison d'une pression de sélection accrue exercée par les céphalosporines utilisées en remplacement des fluoroquinolones. Ces résultats incitent donc plutôt à une prescription plus raisonnée des fluoroquinolones qui sont des antibiotiques largement utilisés pour leur activité sur un large spectre de bactéries et pour leur très bonne biodisponibilité orale (Charbonneau, et al., 2006).

D'autres études menées dans des hôpitaux des Etats-Unis trouvent elles aussi une relation entre l'utilisation des fluoroquinolones et les taux de SARM (MacDougall, et al., 2005a) (MacDougall, et al., 2005b). Ainsi, une étude réalisée de juillet 2001 à juin 2004 dans un hôpital universitaire d'anciens combattants de l'Idaho a évalué l'effet d'une diminution de l'utilisation des fluoroquinolones sur le taux d'infections nosocomiales à SARM. Après l'intervention, l'utilisation de l'ensemble des fluoroquinolones a diminué de 34% et de 50% pour la lévofloxacine. Le taux d'infections nosocomiales à SARM présente une diminution significative après l'intervention (de 1,37 à 0,63 épisodes pour 1000 jours d'hospitalisation). Le taux d'infections à SARM est ici donc corrélé positivement avec l'utilisation de lévofloxacine et d'azithromycine (Madaras-Kelly, et al., 2006).

En France, dans une étude visant à évaluer la relation entre les niveaux de consommation d'antibiotiques et l'incidence de la résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* isolés de 47 hôpitaux du territoire, on observe que le nombre de souches de *Staphylococcus aureus* isolées qui présentent une résistance à la méticilline augmente avec l'utilisation de la ciprofloxacine et que l'incidence des SARM dans les hôpitaux augmente avec l'utilisation de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine (Rogues, et al., 2007b).

Enfin, une étude menée de 1996 à 2000 à l'hôpital Aberdeen Royal Infirmary en Ecosse a mis en évidence des relations temporelles entre le pourcentage de SARM et l'utilisation de macrolides, de céphalosporines et de fluoroquinolones lors d'une épidémie attribuée à deux clones majeurs de SARM. Le pourcentage de SARM est aussi corrélé positivement à la pression de colonisation (Monnet, et al., 2004).

L'utilisation des fluoroquinolones semble aussi être impliquée dans la résistance d'*Escherichia coli* à ces antibiotiques. C'est en effet ce que révèle une étude menée dans un hôpital universitaire de Nîmes de 1997 à 2003 qui explore la relation entre l'utilisation de fluoroquinolones et l'émergence de résistance chez 9338 souches d'*Escherichia coli* isolées d'échantillons urinaires de patients hospitalisés depuis plus de 48h. Durant la période d'étude une augmentation significative de la résistance à l'ofloxacine et à la ciprofloxacine est observée chez les isolats. En effet, les taux de résistance passent de 8,9% à 16,7% pour l'ofloxacine et de 6,2% à 10,1% pour la ciprofloxacine entre janvier 1997 et septembre 2003. Pendant la même période, la consommation mensuelle d'ofloxacine augmente de 9,4 à 12,9 DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation et celle de ciprofloxacine augmente de 2,0 à 6,1 DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation. Une association entre l'augmentation de la résistance à l'ofloxacine parmi les souches d'*Escherichia coli* isolées et

l'augmentation de l'utilisation de l'ofloxacine, de la ciprofloxacine et de la norfloxacine a été identifiée. La même association entre l'utilisation de ces 3 fluoroquinolones et une augmentation de la résistance à ciprofloxacine a aussi été mise en évidence. Cette étude a, par ailleurs, montré qu'une augmentation d'une DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation d'ofloxacine, de ciprofloxacine et de norfloxacine entraîne respectivement une augmentation moyenne de 0,81%, 0,65% et 0,53% des taux de résistance d'*Escherichia coli* à l'ofloxacine. De la même façon, une augmentation d'une DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation de ciprofloxacine, d'ofloxacine et de norfloxacine entraîne respectivement une augmentation moyenne de 0,73%, 0,82% et 0,63% des taux de résistance d'*Escherichia coli* à la ciprofloxacine (Mahamat, et al., 2005).

Une autre étude menée dans un hôpital espagnol met également en évidence un lien entre l'usage de fluoroquinolones et l'émergence de la résistance à la ciprofloxacine chez *Escherichia coli* isolées d'échantillons d'urines. Entre 1990 et 1996, la consommation de fluoroquinolones augmente de 1 392 à 3 203 grammes par an dans cet hôpital et parallèlement à cela on observe que la résistance à la ciprofloxacine de souches d'*Escherichia coli* isolées d'échantillons d'urines augmente de 3 à 20%. Une telle augmentation n'est, en revanche, pas observée chez les souches isolées d'hémocultures ou de toute autre culture d'échantillon clinique (Ena, et al., 1997). Une étude espagnole antérieure réalisée dans un hôpital universitaire de Barcelone montre cette fois une corrélation significative entre l'incidence des bactériémies à *Escherichia coli* résistantes à la ciprofloxacine et l'utilisation à la hausse des fluoroquinolones, en particulier la norfloxacine et la ciprofloxacine, au sein de l'hôpital et dans la communauté (Pena, et al., 1995). D'autres études ont également mis en évidence un lien entre l'utilisation de fluoroquinolones et la résistance aux fluoroquinolones d'*Escherichia coli* (Zervos, et al., 2003) (Kolar, et al., 2001) (Lai, et al., 2011).

Concernant les autres entérobactéries, Landman et al. ont montré dans deux études menées dans 15 hôpitaux de Brooklyn qu'il existait une relation entre l'utilisation des céphalosporines et le taux d'isolement de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE dans chacun des hôpitaux (Saurina, et al., 2000) (Quale, et al., 2002).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré qu'une réduction dans la consommation des céphalosporines de troisième génération permettait de réduire la résistance à la ceftazidime de *Klebsiella pneumoniae*. Par exemple, Rahal et al. ont, dans une étude de type avant-après, voulu déterminer si une restriction de l'utilisation de toutes les céphalosporines pouvait réduire l'incidence des infections ou des colonisations par *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines chez les patients hospitalisés dans un hôpital universitaire du Queens. Cet hôpital connaît depuis le début des années 1990 une augmentation de la prévalence de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE. Un précédent programme de restriction uniquement des céphalosporines de dernière génération (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone) a eu pour effet une augmentation de l'utilisation de l'imipénème accompagnée par l'émergence d'épidémies à *Acinetobacter* résistants à l'imipénème. Une fois ces épidémies contrôlées, la résistance à l'imipénème s'est limitée à *Pseudomonas*

aeruginosa, d'où un second objectif à cette étude qui est de déterminer si la restriction d'utilisation de l'ensemble des céphalosporines entraîne aussi une augmentation de la consommation d'imipénème et une augmentation de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à cet antibiotique. Pendant la période d'intervention (année 1996), l'utilisation des céphalosporines ne pouvait se faire qu'après approbation du service des maladies infectieuses sauf dans le cas d'infections pédiatriques, de prophylaxie chirurgicale en dose unique, de méningites aiguës bactériennes, de péritonites bactériennes et d'infections gonococciques. Les traitements par imipénème sont soumis à la même approbation sauf dans les unités de soins intensifs médicale, chirurgicale et cardiaque dans la limite de 72h d'administration. Pendant l'année 1996, l'utilisation de toutes les céphalosporines diminue de 80,1% par rapport à 1995, avec une diminution de 72,5% de l'utilisation de la ceftazidime. Une augmentation de 140,6% de l'association imipénème/cilastatine est observée la même année. Ces variations s'accompagnent d'une réduction de l'incidence des infections et des colonisations nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* résistantes à la ceftazidime de 44% dans tout l'hôpital, de 70,9% dans les unités de soins intensifs et de 87,5% dans l'unité de soins intensifs chirurgicale. En parallèle, une augmentation de 68,7% de l'incidence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème est observée dans tout l'hôpital. La fréquence d'isolement de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à la ceftazidime a surtout baissé dans les expectorations avec une baisse proportionnelle du nombre d'infections pulmonaires (Rahal, et al., 1998). Ces résultats sont concordants avec ceux d'autres études (Pena, et al., 1998) (Landman, et al., 1999) et montrent l'intérêt de l'implantation de mesures visant à optimiser l'usage des antibiotiques.

Une étude menée de 2000 à 2009 dans un hôpital universitaire de Taïwan montre qu'il existe une corrélation entre la consommation de certaines classes d'antibiotiques et la résistance de bactéries à Gram négatif causant des infections nosocomiales. Une augmentation de la consommation des céphalosporines à spectre étendu, des associations β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases, des carbapénèmes et des fluoroquinolones est observée principalement entre 2000 et 2003. Une baisse de la consommation des aminoglycosides est observée à la même période. Entre 2004 et 2009, la consommation de ces différentes classes reste stable. Cette étude trouve une corrélation positive entre la consommation de pipéracilline/tazobactam et de fluoroquinolones et la résistance d'*Escherichia coli* à ces deux antibiotiques. De plus, la diminution de consommation de la gentamicine et de l'amikacine est associée à une augmentation de la susceptibilité d'*Escherichia coli* et de *Serratia marcescens* à la gentamicine et d'*Enterobacter cloacae* et de *Pseudomonas aeruginosa* à la gentamicine et à l'amikacine (Lai, et al., 2011).

En ce qui concerne *Acinetobacter spp.* des relations entre la consommation d'antibiotiques et les résistances détectées chez ces espèces ont déjà été décrites dans plusieurs études. Par exemple, deux études menées à Brooklyn dans 15 hôpitaux de la ville ont mis en évidence que l'utilisation des céphalosporines de troisième génération est associée significativement avec le pourcentage de souches d'*Acinetobacter* résistantes aux carbapénèmes et à la ceftazidime (Manikal, et al.,

2000) (Landman, et al., 2002). Dans l'étude de Go et al., c'est l'augmentation de l'utilisation de l'imipénème contre *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines qui est positivement corrélée avec le développement de la résistance à l'imipénème chez *Acinetobacter baumannii* (Go, et al., 1994).

Une étude de 13 ans réalisée dans un hôpital universitaire de Taïwan a montré que l'augmentation de la résistance d'*Acinetobacter* spp. au méropénème était significativement associée avec l'utilisation croissante des céphalosporines à spectre étendu et des carbapénèmes. De plus, cette étude a mis en évidence une association positive entre l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam et la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à cette association et entre l'utilisation de l'amikacine et la résistance d'*Acinetobacter* à cet antibiotique (Hsueh, et al., 2005). Cette dernière association est également retrouvée dans une étude française menée à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce à la fin des années 1980 (Buisson, et al., 1990)

Nous avons vu précédemment dans une étude menée à Salt Lake City que les résultats concernant le lien entre une exposition aux antibiotiques et les résistances chez les bactéries à Gram négatif étaient différents selon que l'on se place à l'échelle de l'individu ou à l'échelle de l'institution. On observe à l'échelle de l'hôpital de Salt Lake city une augmentation de la consommation de fluoroquinolones, de céphalosporines de troisième génération et de l'association ampicilline/sulbactam de 82%, 38%, 99% respectivement et une diminution de la consommation d'imipénème de 38% entre 1994 et 1998. En parallèle, la proportion d'entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles à ces agents est assez stable sur cette période. Les relations trouvées entre la proportion de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime, à l'imipénème et à la ciprofloxacine et l'utilisation de ces antibiotiques sont incohérentes ou non significatives. De telles incohérences dans les résultats entre le niveau individuel et le niveau institutionnel peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs et notamment parce que l'exposition aux antibiotiques au niveau individuel peut être semblable, sans rapport, voire même opposée aux tendances de consommation des antibiotiques au niveau institutionnel. La transmission croisée des pathogènes responsables d'infections nosocomiales peut aussi être responsable de ces incohérences. Les études à l'échelle d'un hôpital permettent de mesurer l'effet global d'une exposition à un antibiotique, englobant ainsi les effets directs de l'exposition sur l'individu qui prend l'antibiotique et les effets indirects de l'exposition tels que la transmission croisée entre individus qu'ils reçoivent ou non l'antibiotique (Harbarth, et al., 2001).

A l'inverse de l'étude de Salt Lake City qui ne trouve pas de lien entre la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* à l'échelon institutionnel, de nombreuses autres études ont mis en évidence des relations entre ces deux variables. Une étude a, par exemple, été menée dans 14 hôpitaux de Californie du Nord afin de déterminer si des taux élevés d'utilisation de certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine) dans les hôpitaux pouvaient avoir un lien avec les taux de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ciprofloxacine retrouvés dans ces hôpitaux. Afin d'évaluer ce lien, toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées

d'infections nosocomiales entre janvier 1997 et décembre 2003 ont été comptabilisées et leur sensibilité à la ciprofloxacine a été déterminée. Pendant les 6 années de l'étude 6 099 souches de *Pseudomonas aeruginosa* acquises à l'hôpital sont identifiées parmi lesquelles 14,8% ne sont pas sensibles à la ciprofloxacine. La proportion de souches non sensibles a plus que doublé entre 1998 et 2003 passant de 8,7 à 20,4%. L'utilisation globale des fluoroquinolones a presque été multipliée par 4 entre 1998 et 2003. En analyse multivariée, des taux élevés d'utilisation de ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine sont significativement associés avec des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* non sensibles à la ciprofloxacine. L'utilisation de la ciprofloxacine présente la plus forte association (OR = 1,0063), suivie de la moxifloxacine (OR = 1,0043) puis de la lévofloxacine (OR = 1,0037). La faible valeur de ces OR reflète l'importance des variables utilisées (Ray, et al., 2005). Une autre étude menée dans 10 hôpitaux universitaires des Etats-Unis de 1991 à 2000 a elle aussi conclu à une association significative entre la consommation de fluoroquinolones et la diminution de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux fluoroquinolones (Zervos, et al., 2003). Les données concernant l'évolution de la consommation des fluoroquinolones entre 1991 et 2000 dans ces 10 hôpitaux sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Hospital	UDR in indicated year										Mean UDR ± SD	Change in UDR (%)
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000		
1	92.5	61.4	100.1	124.3	121.8	169.2	115.4 ± 39.3	76.8 (83.0)
2	55.1	62.4	61.4	94.8	81.6	40.1	68.1 ± 21.0	-15.0 (-27.2)
3	57.2	74.2	84.9	9.9	98.4	83.3	94.0	56.5	106.6	86.8	85.5 ± 18.5	29.7 (51.9)
4	52.0	57.9	54.3	53.3	51.1	64.4	67.6	88.4	93.5	72.6	77.3 ± 12.9	20.5 (39.4)
5	248.0	240.4	193.2	250.8	296.2	245.7 ± 36.6	48.1 (19.4)
6	672.5	738.9	775.0	580.0	860.9	725.4 ± 106.0	188.4 (28.0)
7	8.2	21.8	17.6	12.0	13.3	16.0	16.0	14.9 ± 2.3	7.8 (95.0)
8	38.6	41.9	48.7	77.1	90.0	59.2 ± 2.9	51.4 (133.3)
9	52.3	64.4	94.8	153.3	168.7	106.7 ± 2.2	116.4 (222.5)
10	33.2	35.4	96.3	109.7	121.7	79.1 ± 41.9	87.8 (264.8)

Tableau 20 Utilisation des fluoroquinolones exprimée en UDR (use density rate) dans 10 hôpitaux universitaires des Etats-Unis et variation de ce taux entre 1991 et 2000 exprimée en pourcentage (Zervos, et al., 2003)

Dans tous les hôpitaux de l'étude, la consommation de fluoroquinolones a augmenté de façon plus ou moins importante entre 1991 et 2000. L'évolution de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux fluoroquinolones selon les hôpitaux est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pathogen	Change in percentage of susceptibility in indicated hospital, % (susceptibility in year 2000)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-32.6 (59)	18.2 (73)	-8.1 (68)	-23.4 (72)	-25.2 (52)	-23.7 (71)	-60.7 (35)	-23.4 (59)	-27.9 (57)	-44.4 (55)

Tableau 21 Variation, en pourcentage, de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux fluoroquinolones entre 1991 et 2000 (Zervos, et al., 2003)

Le pourcentage moyen de diminution de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux fluoroquinolones est de 25,1% pour l'ensemble des hôpitaux. Il est important de noter

que le seul hôpital avec une diminution de la consommation de fluoroquinolones est aussi le seul à avoir une augmentation de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à ces molécules. Les analyses réalisées à partir des résultats montrent qu'il existe une relation significative entre les changements de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* et les changements de consommation de fluoroquinolones des hôpitaux. La même relation est retrouvée pour *Escherichia coli*. D'autres facteurs sont probablement impliqués dans ces changements de sensibilité puisqu'il a été démontré que les différences entre les hôpitaux étaient significatives, ce qui suggère que des caractéristiques autres que les consommations de fluoroquinolones, comme par exemple les mesures de contrôle d'infections implantées dans les hôpitaux ou leur localisation géographique, peuvent influencer la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* pendant la période d'étude (Zervos, et al., 2003).

Concernant la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à d'autres classes d'antibiotiques, l'étude menée dans 47 hôpitaux français révèle que l'utilisation de la ceftazidime, de la lévofloxacine et de la gentamicine est positivement associée à l'incidence de la résistance à la ceftazidime chez *Pseudomonas aeruginosa*. De plus l'incidence de la résistance à la ciprofloxacine chez cette même espèce augmente là aussi avec l'utilisation des fluoroquinolones et avec le pourcentage de lits alloués aux unités de soins intensifs (Rogues, et al., 2007b).

L'étude menée de 1991 à 2003 dans un hôpital universitaire de Taiwan montre, quant à elle, une corrélation significative entre l'augmentation de la résistance au méropénème de *Pseudomonas aeruginosa* avec l'augmentation de la consommation de céphalosporines à spectre étendu, des associations β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases, des carbapénèmes, des fluoroquinolones et des aminoglycosides dans l'hôpital (Hsueh, et al., 2005).

Une étude réalisée en Allemagne sur la période 1997 à 2000 a mis en évidence une corrélation significative entre la consommation d'imipénème d'un hôpital et les taux de résistance à certaines β -lactamines de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées pendant cette période dans cet hôpital (Lepper, et al., 2002). En moyenne, 30 nouvelles souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont isolées tous les mois dans cet hôpital entre 1997 et 2000, période pendant laquelle aucune épidémie causée par *Pseudomonas aeruginosa* n'est survenue. De plus, ni les mesures de contrôle d'infections ni l'équipe responsable de ces mesures n'ont changé pendant la période d'étude. Les transferts depuis d'autres hôpitaux représentent moins de 3% du total des admissions, ce qui exclut un impact important des souches résistantes en provenance d'autres hôpitaux sur l'écologie de l'hôpital. Concernant la consommation des antibiotiques pendant ces 3 années, on observe une consommation stable dans le temps pour la gentamicine, la tobramycine, la ciprofloxacine et la ceftazidime. L'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam augmente et celle de l'imipénème présente de fortes variations pendant la période d'étude (voir figure 36).

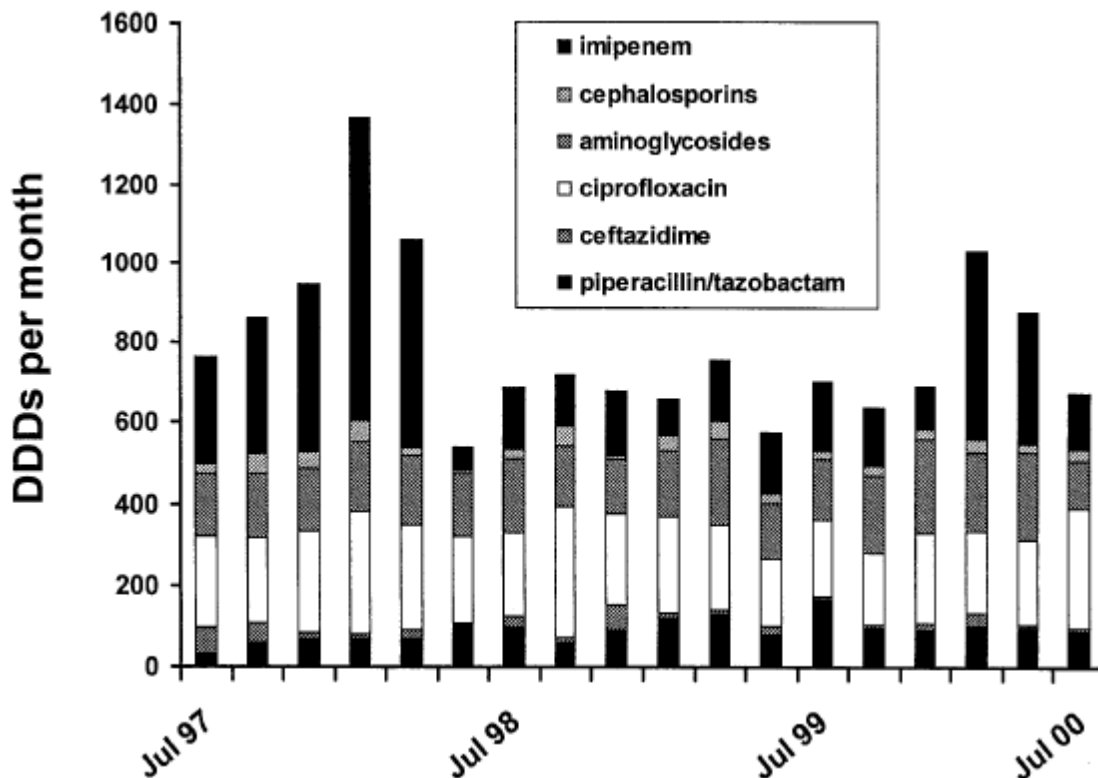


Figure 36 Consommation en DDJ/mois des antibiotiques injectables majeurs pendant la période d'étude (Lepper, et al., 2002)

Le terme céphalosporines englobe la ceftazidime et le cefotaxime. Concernant la ciprofloxacine, les chiffres incluent l'administration orale

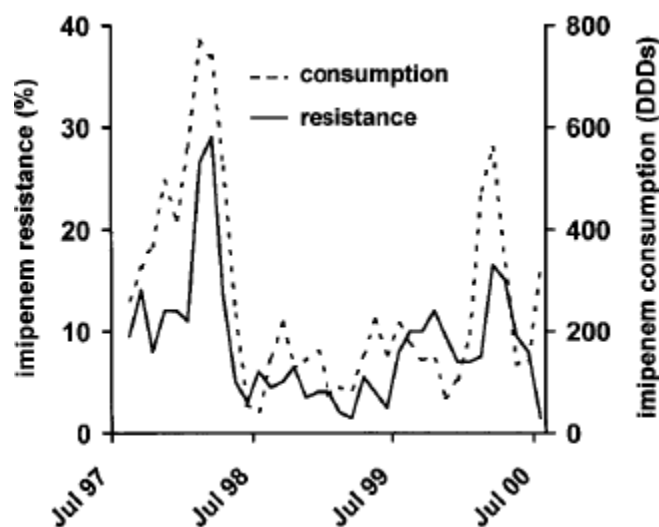


Figure 37 Taux de résistance à l'imipénème de *Pseudomonas aeruginosa* et consommation d'imipénème pendant la période d'étude (données bimensuelles) (Lepper, et al., 2002)

La figure 37 montre qu'environ 1 mois après la forte augmentation de consommation d'imipénème, une augmentation très forte de la résistance à cet antibiotique des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées survient. La baisse des consommations d'imipénème observée au début de l'été 1998 est liée à de nouvelles recommandations édictées dans l'hôpital. En effet, l'augmentation préoccupante des taux de résistance à l'imipénème ainsi que la très forte consommation de cet antibiotique ont conduit le comité responsable du contrôle des infections et de

l'usage des antibiotiques à analyser plus précisément les prescriptions d'imipénème. L'analyse des données microbiologiques de l'hôpital n'a révélé aucune justification à cette intensification d'utilisation de l'imipénème. Par conséquent, des mesures de restriction de l'utilisation de l'imipénème ont été mises en place. Ainsi, la pharmacie ne peut alors plus délivrer l'imipénème que sur présentation d'une prescription sur laquelle figure les éléments justifiant le choix de ce traitement. Suite à cette décision, la consommation d'imipénème diminue rapidement, le taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* connaît la même évolution. Une fois les restrictions levées, la consommation de l'imipénème réaugmente, de même que le taux de résistance du bacille. Les analyses des données révèlent que pendant toute la durée de l'étude la consommation d'imipénème est significativement corrélée à la résistance à l'imipénème de cette bactérie avec un coefficient de corrélation de 0,63. De plus, des associations significatives sont également retrouvées entre la consommation d'imipénème et les taux de résistance à la ceftazidime et à l'association pipéracilline/tazobactam de *Pseudomonas aeruginosa* (Lepper, et al., 2002).

De nombreuses études ont également été publiées concernant la résistance d'*Enterococcus spp.* à la vancomycine parmi lesquelles certaines démontrent un lien entre la consommation de certains antibiotiques et la résistance de ces bactéries à la vancomycine.

Par exemple, une étude de 6 ans (1998-2003) menée dans le département d'hémo-oncologie de l'hôpital universitaire d'Olomouc en République tchèque qui a évalué la relation entre l'incidence des ERV et la consommation d'antibiotiques du département, montre une corrélation significative entre l'utilisation de glycopeptides et l'incidence d'ERV. Les résultats révèlent aussi que les taux d'ERV sont plus faibles en 1998-1999, période pendant laquelle l'utilisation des céphalosporines de troisième génération est nettement diminuée et est remplacée par l'utilisation des associations amoxicilline/acide clavulanique, ampicilline/sulbactam et pipéracilline/tazobactam. Une relation entre une consommation moindre de céphalosporines de troisième génération et une incidence d'ERV diminuée est d'ailleurs observée de 1998 à 2001, en revanche pendant les 6 années de l'étude (1998 à 2003) aucune corrélation significative entre ces deux éléments n'a pu être démontrée (Kolar, et al., 2006).

Une analyse des données concernant la consommation d'antibiotiques et l'incidence d'ERV sur une période de 7 ans (2000-2006) a été réalisée dans un hôpital grec afin d'évaluer la relation entre ces 2 variables. Le taux d'incidence d'ERV observé pour une période de deux mois est fonction de sa valeur lors des deux mois précédents et également fonction de changements préalables dans l'utilisation de 4 classes d'antibiotiques. Il augmente avec l'augmentation de l'utilisation de glycopeptides, de fluoroquinolones et de céphalosporines à spectre étendu dans un délai de 2 à 4 mois et diminue avec l'augmentation de l'utilisation des associations β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases dans un délai d'environ 6 mois. Cette étude conclut à la nécessité de faire des efforts pour diminuer l'utilisation parfois inappropriée de la vancomycine, des fluoroquinolones ou des céphalosporines de troisième génération. Par ailleurs, les résultats de cette étude suggèrent que les associations β -lactamine/inhibiteur de

β -lactamases sont des antibiotiques adaptés pour se substituer, quand cela est possible, aux céphalosporines à spectre étendu (Kritsotakis, et al., 2008).

Quale et al. ont montré dans leur étude datant des années 1990 qu'un changement de politique d'usage des antibiotiques peut favoriser le contrôle d'une épidémie à ERV. Leur publication sur le sujet concerne l'hôpital des anciens combattants de Brooklyn qui a connu une épidémie à ERV à partir de 1993. Des mesures de contrôle d'infections ont rapidement été mises en place consistant essentiellement en un isolement des patients infectés, en une diminution de l'utilisation de la vancomycine et en une augmentation des mesures d'hygiène telles que le port de gants ou le lavage des mains des soignants à base de chlorhexidine. Après 20 mois de mise à l'épreuve de ces mesures de contrôle d'infections, une importante part des patients de l'hôpital (47%) est colonisée par des ERV. Une seconde intervention est alors décidée. Ainsi à partir de mai 1995, le port de surblouse pour entrer dans la chambre de patients colonisés par des ERV est obligatoire et l'approbation par un infectiologue est nécessaire avant toute administration de vancomycine, de clindamycine ou de cefotaxime, l'usage de ce dernier antibiotique ayant été directement associé au nombre de patients infectés par des ERV dans une étude antérieure (Quale, et al., 1996a). De plus, l'utilisation des associations ampicilline/sulbactam et pipéracilline/tazobactam à la place des céphalosporines de troisième génération est fortement recommandée. Après 6 mois de ces nouvelles mesures, une diminution de l'utilisation de la vancomycine, de la ceftazidime, du cefotaxime et de la clindamycine de, respectivement, 34%, 55%, 84% et 80% est observée, et le taux de colonisation à ERV a significativement baissé puisque seuls 15% des patients sont colonisés (Quale, et al., 1996b), d'où une probable implication de ces antibiotiques dans l'incidence des ERV au sein de cet hôpital.

Une étude menée pendant 10 ans dans un hôpital de Pennsylvanie a également voulu évaluer l'impact d'une restriction d'utilisation de certains antibiotiques (vancomycine et céphalosporines de troisième génération) sur la prévalence des ERV et les résultats obtenus divergent de ceux de l'étude précédemment décrite. Ils montrent qu'en dépit d'une diminution de consommation de la vancomycine et des céphalosporines de troisième génération de 25% et 85% respectivement, la prévalence globale d'ERV augmente régulièrement pendant les 10 années de l'étude. Cette étude a, par ailleurs, cherché à déterminer s'il existait une corrélation entre la consommation annuelle d'antibiotiques de l'hôpital et la prévalence annuelle d'ERV pendant ces 10 années. Seule l'utilisation de la clindamycine a été significativement corrélée avec la prévalence d'ERV, ceci rejoint les conclusions d'autres études qui ont démontré une association entre le recours aux antibiotiques à activité anti-anaérobie et le développement des ERV (voir partie II) 1)), et suggère qu'une restriction de ces agents pourrait influencer positivement sur la prévalence d'ERV à l'échelon d'un hôpital (Lautenbach, et al., 2003).

II.4 A l'échelle d'un pays

L'étude de ce lien entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes à l'échelle d'un pays peut permettre d'expliquer en partie les disparités qui existent, notamment en Europe entre les pays du Nord et du Sud, concernant la proportion de souches résistantes à certaines classes d'antibiotiques parmi des espèces de bactéries telles que *Staphylococcus aureus* (voir I.1) ou *Escherichia coli* (voir I.5).

Une étude de Goossens et al. menée entre 1997 et 2002 dans 26 pays d'Europe s'est penchée sur la consommation d'antibiotiques en DDJ/1000 habitants/jour de chacun des pays et a recherché une éventuelle association entre l'utilisation de ces antibiotiques et la prévalence des résistances aux antibiotiques de certaines bactéries, notamment *Escherichia coli*, au sein de ces pays (Goossens, et al., 2005). Cette étude ne concerne pas la consommation des antibiotiques dans le milieu hospitalier mais uniquement les prescriptions ambulatoires d'antibiotiques. Les données concernant la consommation des antibiotiques sont obtenues grâce à l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial consumption), projet européen financé par le Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des Maladies Infectieuses (the European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), qui collecte les données de consommation d'antibiotiques de 34 pays et les met à disposition du public et de la communauté scientifique (ESAC, 2010a). 26 des 34 pays participants au projet ESAC sont donc inclus dans l'étude de Goossens et al.. L'analyse des données de l'ESAC montre que la consommation des antibiotiques en ambulatoire varie d'un facteur 3,2 entre le pays ayant la plus forte consommation (la France avec 32,2 DDJ/1000 habitants/jour) et celui avec la plus faible consommation (les Pays-Bas avec 10,0 DDJ/1000 habitants/jour). Des différences significatives sont notées à travers l'Europe avec un recours aux antibiotiques faible au Nord, modéré à l'Est et important dans les pays du Sud. Concernant *Escherichia coli*, l'analyse statistique des données retrouve une corrélation significative entre la consommation de fluoroquinolones et la résistance de cette bactérie à cette classe d'antibiotiques (coefficient de Spearman 0,74 avec $p=0,0023$). La résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones augmente ainsi avec la consommation de celles-ci. Les taux d'antibiorésistance les plus hauts sont retrouvés dans les pays du Sud et de l'Est qui sont les plus consommateurs comparés aux pays du Nord de l'Europe qui présentent des taux de résistance plus faibles (Goossens, et al., 2005).

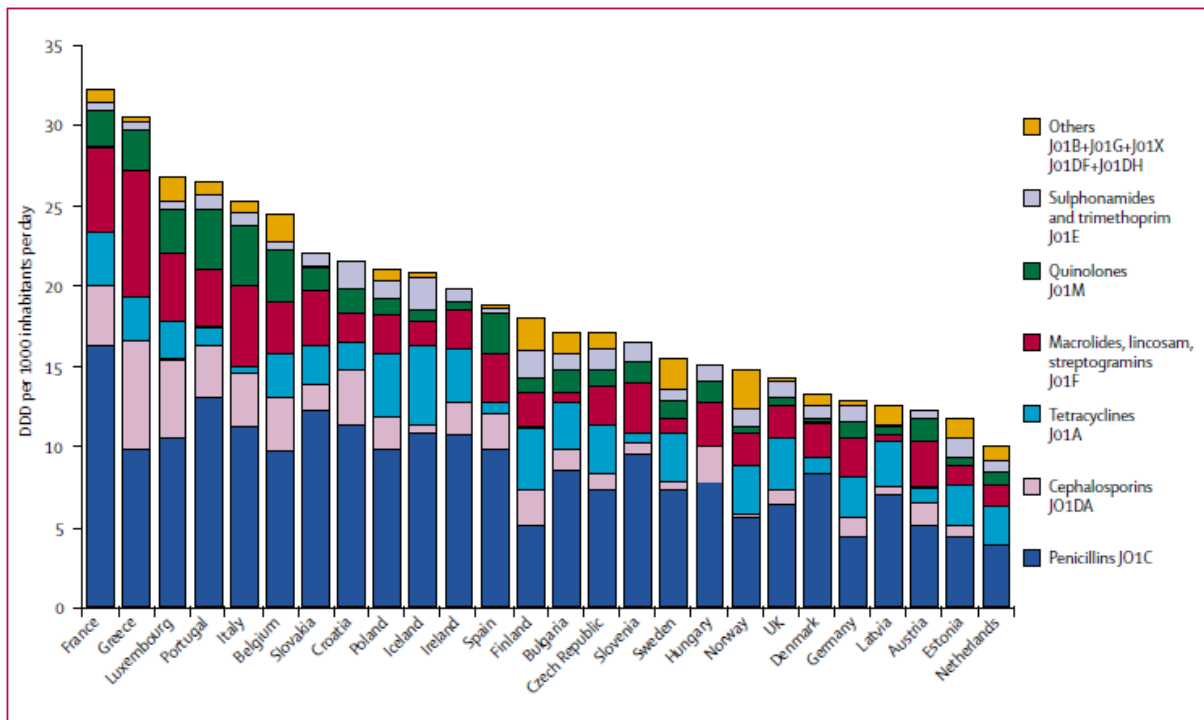


Figure 38 Consommation de différentes classes d'antibiotiques en ambulatoire des 26 pays d'Europe participants à l'étude en 2002 (Goossens, et al., 2005)

Une étude danoise a recueilli les données de consommation ambulatoire de 4 classes d'antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires (céphalosporines, pénicillines à spectre étendu, triméthoprime +/- sulfamides, quinolones) en 1997 et en 2000 et les données de résistance de souches d'*Escherichia coli* isolées chez des patientes souffrant d'infection urinaire communautaire en 1999 et en 2000. L'étude s'intéresse à 14 pays européens et a pour but d'évaluer la corrélation entre consommation ambulatoire d'antibiotiques et résistance bactérienne à l'échelle d'un pays (Kahlmeter, et al., 2003). Les données de consommation en DDJ/1000 habitants/jour sont représentées sur la figure 39 et les données de résistance à différents antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées sont inscrites dans le tableau 21. Comme dans l'étude de Goossens et al., on observe des niveaux de consommation plus élevés au Sud qu'au Nord de l'Europe avec de grandes disparités entre les pays. La consommation des fluoroquinolones, par exemple, est plus de dix fois supérieure au Portugal (3,7 DDJ/1000 habitants/jour) qu'au Danemark (0,3 DDJ/1000 habitants/jour). Entre 1997 et 2000, la consommation totale d'antibiotiques est restée similaire dans tous les pays sauf deux, l'Espagne et le Royaume-Uni où une diminution de 18% et 23% a respectivement été observée. Les pourcentages de résistance des souches d'*Escherichia coli* testées sont généralement plus élevés dans les pays méditerranéens que dans les pays du Nord de l'Europe. En prenant l'exemple de la résistance à l'ampicilline, on observe, en Espagne, que 53,9% des souches présentent une résistance à cet antibiotique contre 15,5% en Suède. Par ailleurs, l'Espagne ainsi que le Portugal se distinguent des autres pays de l'étude par des taux plus importants de résistance aux fluoroquinolones.

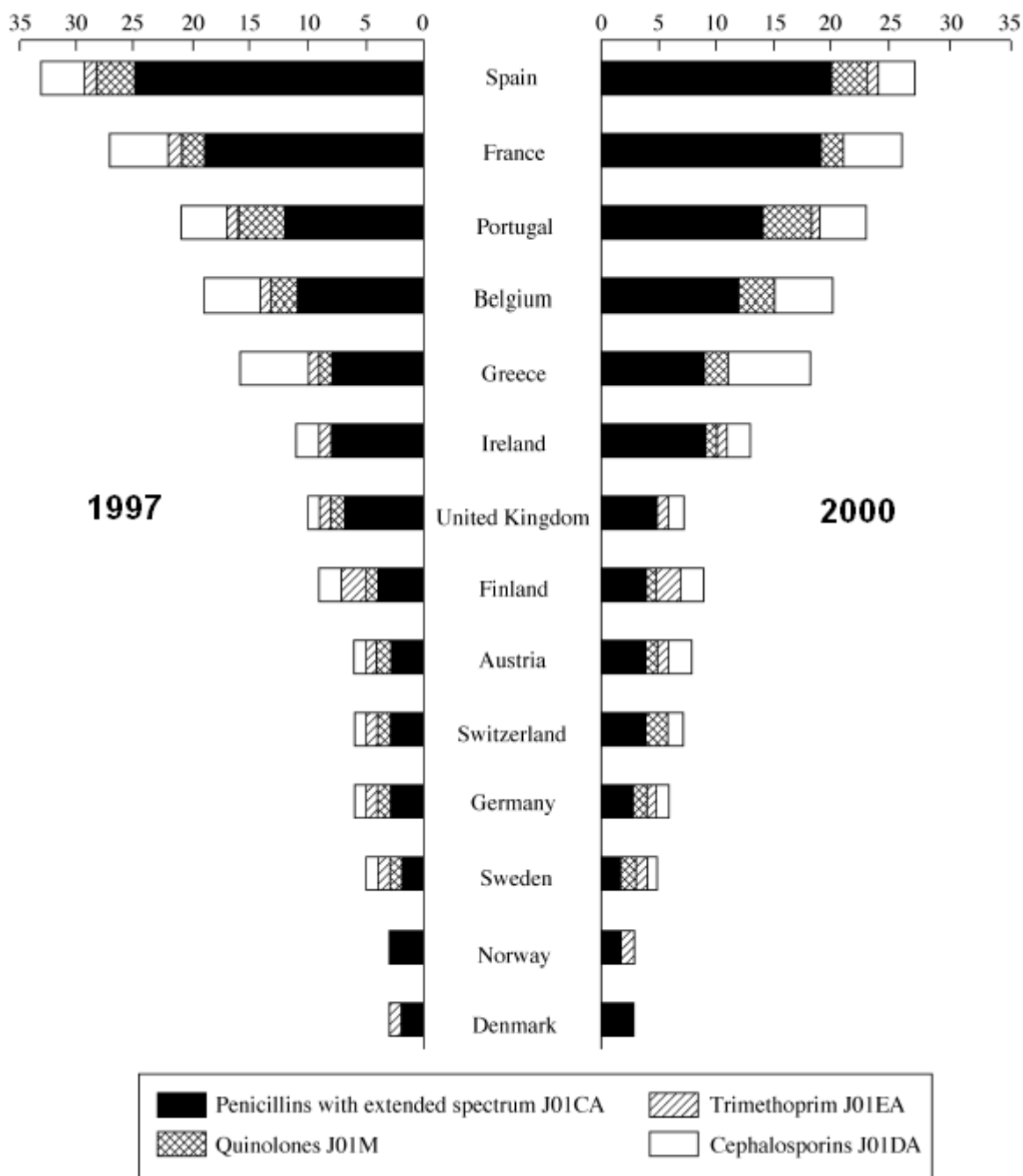


Figure 39 Consommation ambulatoire d'antibiotiques par pays en 1997 et en 2000 (Kahlmeter, et al., 2003)

La recherche d'une corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistance met en évidence une relation entre la consommation totale d'antibiotiques, la consommation de pénicillines à spectre étendu, la consommation de quinolones d'un pays et la résistance d'*Escherichia coli* à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine dans ce pays. Cette étude ne retrouve, en revanche, pas de relation entre consommation de et résistance à l'ampicilline, à l'association amoxicilline/acide clavulanique, au céfadroxil, au mécillinam, à la fosfomycine et au triméthoprime +/- sulfaméthoxazole

Country	n	Antimicrobial agent (% resistance)											
		AMP	AMC	MEC	CFR	TMP	SUL	SXT	NAL	CIP	NIT	FOF	GEN
Austria	126	17.5	2.4	1.6	0.8	9.5	25.4	9.5	2.4	0	0.8	0	0.8
Belgium	137	30.7	2.9	1.5	0.7	13.9	32.8	14.6	6.6	2.9	0.7	0.7	0.7
Denmark	85	22.4	1.2	1.2	1.2	10.6	21.2	8.2	3.5	0	1.2	1.2	0
Finland	182	19.8	4.9	0.5	1.6	5.5	15.4	4.9	1.6	0.5	0.5	1.1	0.5
France	199	27.6	1.5	1.5	1.0	15.6	31.7	15.1	3.5	2.0	1.0	1.0	0
Germany	138	29.0	2.2	2.2	1.4	22.5	34.8	21.0	3.6	2.2	0.7	0	0.7
Greece	132	22.0	0.8	0.8	3.0	13.6	19.7	11.4	6.8	1.5	3.0	1.5	0.8
Ireland	154	44.8	5.8	0.6	0.6	22.1	40.3	20.8	1.9	0	0	1.3	0.6
Norway	168	23.8	3.6	0	2.4	13.1	25.0	11.3	1.2	0	0	1.2	0
Portugal	86	45.3	9.3	2.3	2.3	26.7	44.2	26.7	11.6	5.8	5.8	0	3.5
Spain	191	53.9	4.2	1.0	3.1	25.1	48.7	25.7	26.7	14.7	4.2	0.5	4.7
Sweden	193	15.5	5.7	1.6	5.2	8.8	16.6	8.3	2.6	0	0	0.5	0
Switzerland	122	27.0	2.5	0	0.8	18.9	31.1	18.9	6.6	2.5	0.8	0.8	3.3
UK	180	37.2	2.8	1.7	1.7	13.3	31.7	12.2	2.2	0.6	0	0	0
Total	2093	29.8	3.4	1.2	2.1	14.8	29.1	14.1	5.4	2.3	1.2	0.7	1.0

Tableau 22 Résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques (Kahlmeter, et al., 2003)

AMP = ampicilline; AMC = amoxicilline/acide clavulanique; MEC = mécillinam; CFR = cefadroxil; TMP = triméthoprième; SUL = sulfaméthoxazole; SXT = triméthoprième/sulfaméthoxazole; NAL = acide nalidixique; CIP = ciprofloxacine; NIT = nitrofurantoïne; FOS = fosfomycine; GEN = gentamicine. N = nombre de souches testées

Enfin, une relation significative entre la consommation totale d'antibiotiques d'un pays et la fréquence de souches d'*Escherichia coli* multi-résistantes (c'est-à-dire résistantes à au moins 4 antibiotiques) a été retrouvée (voir tableau 22). Cependant, cette relation perd en significativité lorsque les données de l'Espagne et du Portugal sont exclues (Kahlmeter, et al., 2003).

Proportion of isolates resistant to:	Correlation coefficients (P values)	
	1997	2000
≥2 antimicrobials	0.68 (0.008)	0.62 (0.019)
≥3 antimicrobials	0.59 (0.025)	0.56 (0.038)
≥4 antimicrobials	0.72 (0.004)	0.70 (0.005)
≥5 antimicrobials	0.72 (0.004)	0.69 (0.006)
≥6 antimicrobials	0.82 (<0.001)	0.78 (0.001)
≥7 antimicrobials	0.72 (0.003)	0.65 (0.013)
≥8 antimicrobials ^a	0.53 (0.05)	0.55 (0.043)
≥9 antimicrobials ^a	0.42 (0.013)	0.47 (0.089)

Tableau 23 Corrélation entre la consommation totale d'antibiotiques et la proportion d'*Escherichia coli* multi-résistant (Kahlmeter, et al., 2003)

a : le nombre de souches présentant ce critère est très faible

Une autre étude ayant pour but d'explorer le lien entre l'utilisation d'antibiotiques en ambulatoire et la résistance de certaines bactéries à ces agents a été menée dans 21 pays européens entre 2000 et 2004 grâce à des données empiriques recueillies par l'EARSS et l'ESAC et regroupées à l'échelon national (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008). Cette étude s'est intéressée à trois bactéries isolées d'hémocultures : *Streptococcus pneumoniae* de résistance intermédiaire et résistant aux pénicillines (PNSP) et de résistance intermédiaire et résistant à l'érythromycine (ENSP) et

Escherichia coli résistante aux fluoroquinolones (FQRE). Les données de résistance sont fournies par des laboratoires microbiologiques qui travaillent selon des protocoles standardisés et qui interprètent leurs résultats de sensibilité en fonction des directives internationales. Les données de consommation d'antibiotiques se limitent aux classes suivantes : pénicillines, autres β -lactamines (céphalosporines, monobactame et carbapénèmes), macrolides, lincosamines, streptogramines et fluoroquinolones. Les résultats de consommation montrent, une fois encore, des différences importantes entre les pays (voir figure 40). Au Nord, les consommations sont plutôt basses, modérées en Europe centrale et hautes au Sud. Pendant l'année 2004, un facteur de 3,4 sépare la Grèce qui est le pays présentant le plus haut niveau de consommation et les Pays-Bas qui est le pays le moins consommateur.

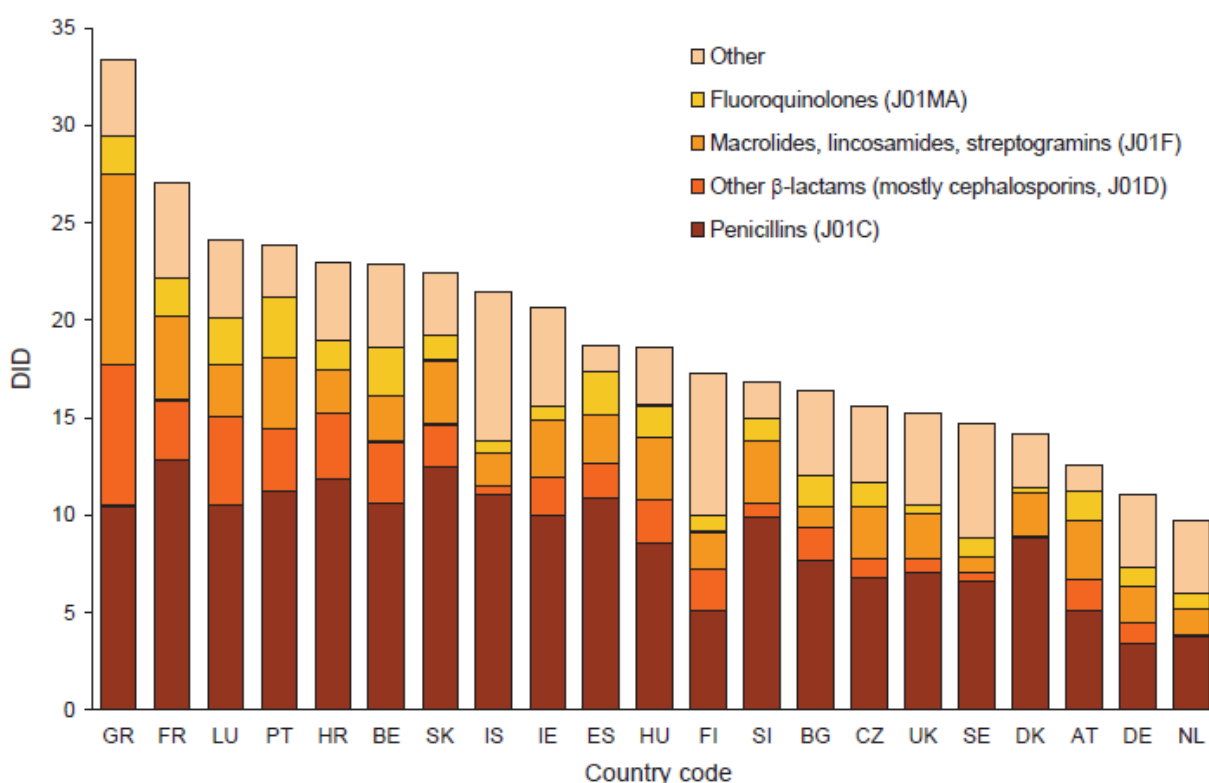


Figure 40 Consommation totale d'antibiotiques en ambulatoire en DDJ/1000 habitants/jour par classe d'antibiotiques dans 21 pays européens en 2004 (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008)

Cette étude révèle que la France est le seul pays à avoir réduit sa consommation concernant 3 des 4 classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrites, preuve d'une implication forte du pays dans une politique de bon usage de ces molécules. Concernant la résistance aux antibiotiques des bactéries étudiées, on observe là aussi de grandes différences entre les pays. Les plus hauts niveaux de résistance sont observés en Espagne, en Hongrie et en France, le plus bas en Suède et aux Pays-Bas (voir figure 41). En combinant les données de consommation avec celles de résistance, on constate que la Grèce, la France, le Luxembourg, le Portugal, la Croatie et la Belgique sont les pays les plus consommateurs d'antibiotiques en ambulatoire. 4 de ces 6 pays sont retrouvés parmi les 6 pays qui présentent les plus hauts niveaux de résistance (France, Luxembourg, Belgique et Portugal). De la même façon, parmi le Royaume-Uni, la Suède, le Danemark,

l'Allemagne et les Pays-Bas qui sont les pays les moins consommateurs d'antibiotiques, la Suède, les Pays-Bas, le Danemark et le Royaume-Uni font partie des 6 pays ayant les plus faibles proportions de résistance chez les espèces bactériennes étudiées.

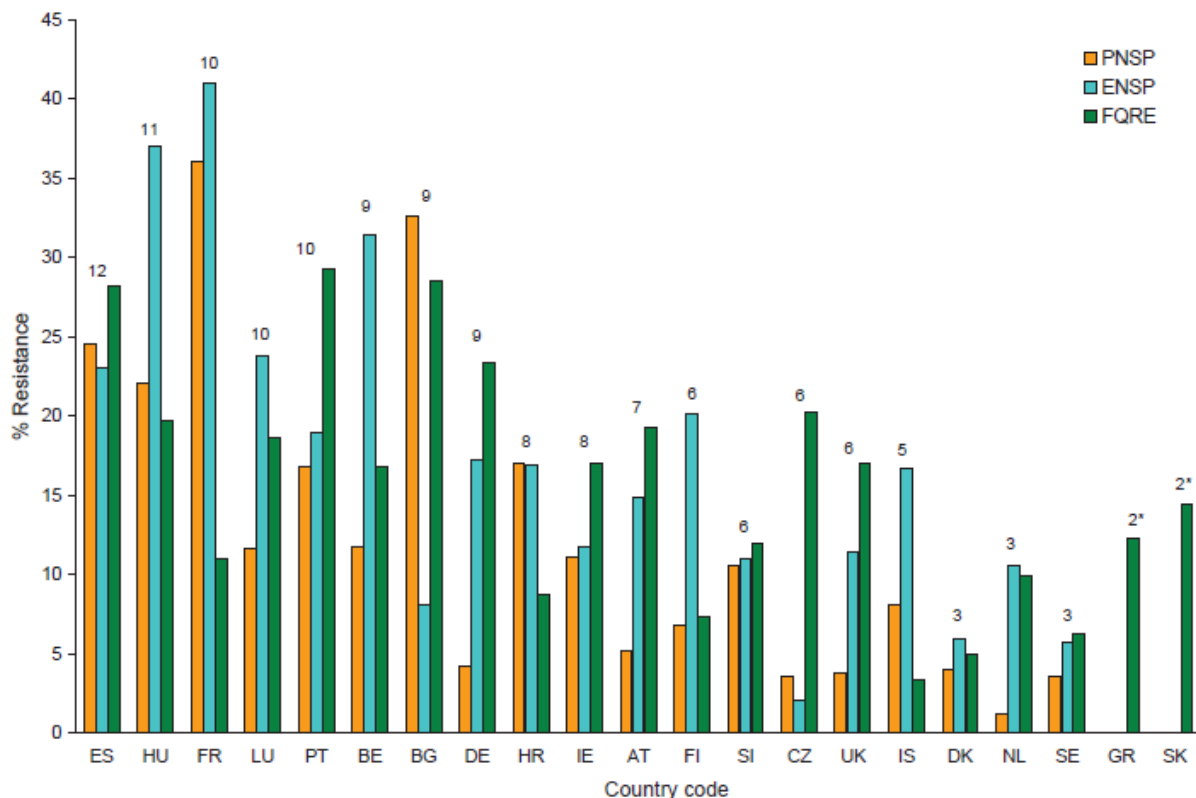


Figure 41 Proportion de *Streptococcus pneumoniae* résistants (R+) aux pénicillines (PNSP) et à l'érythromycine (ENSP) et d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones (FQRE) en 2005 dans 21 pays d'Europe (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008)

Suite aux analyses menées sur les résultats obtenus, il ressort de cette étude que l'association entre consommation d'antibiotiques et résistance à ces antibiotiques à l'échelon national est spécifique, robuste et stable dans le temps pour 2 des 3 combinaisons antibiotique/bactérie (PNSP/pénicilline et FQRE/fluoroquinolones). Ces associations ne peuvent cependant pas à elles seules expliquer toutes les variations observées concernant les niveaux de résistance nationaux. Des facteurs supplémentaires doivent aussi être pris en compte pour interpréter les résultats. Ainsi, les habitudes de diagnostic, la politique de vaccination, les différences en termes d'hygiène et de contrôle des infections ambulatoires sont autant d'autres facteurs qui peuvent également expliquer les différences de niveaux de résistance entre les pays de l'étude.

Bien que lorsqu'elles sont agrégées à un niveau national, les données de consommation et de résistance perdent en sensibilité, cette étude a démontré une association significative entre l'utilisation d'antibiotiques et la survenue de résistance à l'échelle d'un pays, d'où l'intérêt pour ces pays de mettre en place une politique de bon usage des antibiotiques (Van de Sande-Bruinsman, et al., 2008).

Une publication de 1998 a étudié les données de consommation de vancomycine sur la période 1984 – 1996 aux Etats-Unis et dans 5 pays européens. Les résultats, présentés dans le tableau ci-dessous, montrent une consommation de vancomycine très élevée aux Etats-Unis, bien supérieure aux quantités consommées en Europe (Kirst, et al., 1998).

Year	Vancomycin usage (kg) per yr ^a											
	United States		France		Germany		Italy		United Kingdom		Netherlands	
	Inj.	Oral	Inj.	Oral	Inj.	Oral	Inj.	Oral	Inj.	Oral	Inj.	Oral
1984	1,900	100	200	0	21	0	26	0	42	5	9	0
1985	2,300	300	300	0	26	0	29	0	45	5	8	0
1986	3,200	500	300	0	40	0	43	0	55	9	13	1
1987	4,300	700	300	24	84	0	69	0	70	11	19	2
1988	5,300	700	380	36	145	0	83	0	79	14	15	4
1989	6,800	800	400	430	165	0	105	0	112	16	17	6
1990	7,200	1,000	650	57	213	0	168	0	116	17	30	6
1991	8,781	1,013	828	47	245	0	211	2	121	23	33	5
1992	9,355	1,335	798	59	354	0	212	20	144	34	39	6
1993	9,984	1,380	975	64	350	0	261	28	181	42	45	8
1994	10,152	1,308	1,086	65	371	0	375	33	207	64	47	8
1995	10,186	1,093	1,066	59	509	0	471	40	259	61	54	9
1996	10,312	888	1,165	57	629	0	553	45	301	48	52	8

^a Inj., injectable.

Tableau 24 Consommation annuelle de vancomycine par voie injectable et orale en kilogramme aux Etats-Unis et dans 5 pays d'Europe sur la période 1984 à 1996 (Kirst, et al., 1998)

Une autre étude s'est, elle, intéressée aux niveaux de résistance à la vancomycine des bactéries du genre *Enterococcus* isolées d'infections nosocomiales dans des unités de soins intensifs aux Etats-Unis dans les années 1990 (Bonten, et al., 2001).

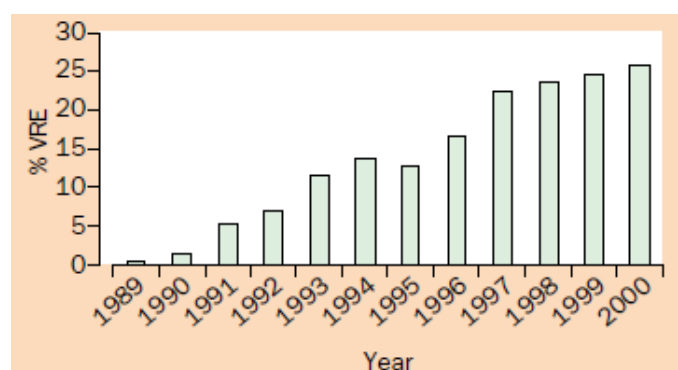


Figure 42 Prévalence des ERV parmi les entérocoques isolés d'infections nosocomiales survenues dans des unités de soins intensifs aux Etats-Unis (Bonten, et al., 2001)

On observe une augmentation régulière de la prévalence de ces ERV dans les hôpitaux des Etats-Unis. En effet, le taux de résistance à la vancomycine des souches d'entérocoques isolées d'hémocultures y est supérieur à 25% en 2000 alors qu'il y était presque nul en 1989. L'utilisation massive des glycopeptides aux Etats-Unis a été plusieurs fois impliquée dans l'émergence de ces ERV dans les hôpitaux américains.

En Europe, où l'usage des glycopeptides en médecine humaine est moindre, la résistance aux glycopeptides des entérocoques isolés à l'hôpital est nettement inférieure. Une étude datant de 2000 s'est intéressée à la prévalence des ERV dans 61 hôpitaux de 27 pays d'Europe. Les résultats montrent qu'hormis au Royaume-Uni où le taux de prévalence des ERV de phénotype VanA ou VanB est supérieur à 2%, les 26 autres pays de l'étude présentent des taux inférieurs à 2% (Schouten, et al., 2000). Même si d'autres facteurs tels que les mesures d'hygiène mises en place dans les hôpitaux sont à prendre en compte, il semble que l'utilisation très importante de vancomycine aux Etats-Unis pendant les années 1990 ait été responsable en partie de taux de résistance aux glycopeptides chez les entérocoques bien supérieurs à ceux des pays européens qui sont plus faiblement consommateurs de glycopeptides.

Une autre spécificité de l'Europe, par rapport aux Etats-Unis, consiste en l'existence d'un réservoir communautaire d'ERV dans les pays européens (voir partie I) 2)). Son apparition a été plusieurs fois corrélée significativement à l'utilisation d'avoparcine en tant que promoteur de croissance chez l'animal (voir partie I) 2) et III) 2)). La figure 43 représente la prévalence des ERV de phénotype VanA isolés de selles de volailles, de porcs ou d'êtres humains avant et après l'interdiction de l'avoparcine en Europe dans certains pays européens. On observe une très nette réduction de la prévalence des ERV dans les selles recueillies suite à l'interdiction de l'avoparcine, d'où sa probable implication dans l'apparition et le maintien d'un réservoir d'ERV d'origine animale pour l'homme.

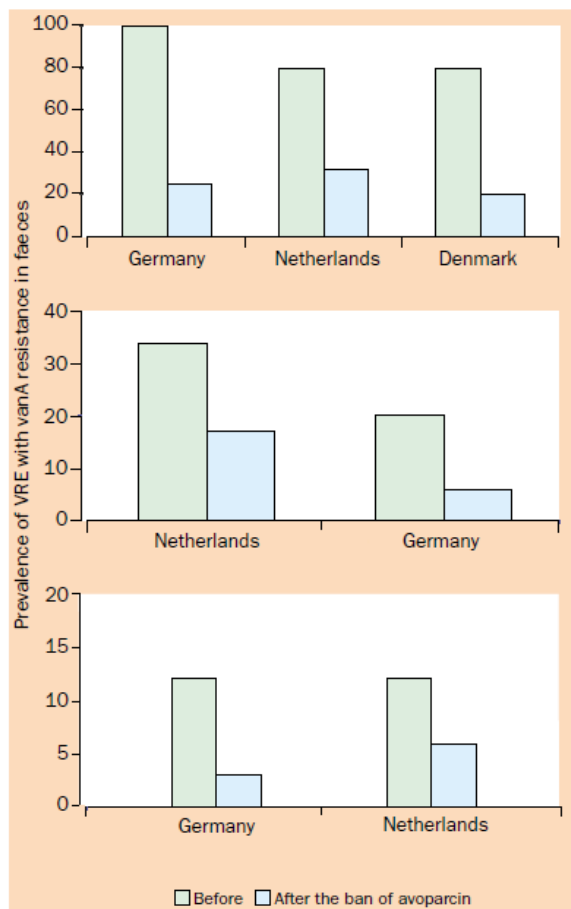


Figure 43 Effet de l'interdiction de l'avoparcine sur la prévalence des ERV de phénotype VanA chez des volailles (haut), des cochons (milieu) et des hommes (bas) avant (vert) et après (bleu) cette interdiction (Bonten, et al., 2001)

Concernant maintenant *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, le rapport 2009 du Réseau ATB-Raisin sur la surveillance de la consommation des antibiotiques en France confronte les données de consommation de fluoroquinolones d'hôpitaux français avec des données de résistance bactérienne pour le couple « incidence des SARM / consommation de fluoroquinolones » (RAISIN, 2011).

Les résultats sont présentés sous forme d'un nuage de points qui permet de visualiser les relations entre consommation et résistance. L'objectif de ce type de représentation est de proposer des pistes d'action à mettre en place en fonction des valeurs de consommation et de résistance dans un établissement par rapport aux valeurs médianes d'un ensemble d'établissements comparables. Pour ce faire, il faut interpréter le nuage de point selon la figure 44 qui est découpée en 4 zones, chacune correspondant à un certain nombre d'actions recommandées pour améliorer la situation de l'établissement concernant les résistances bactériennes. L'établissement peut ainsi se positionner par rapport à l'ensemble des établissements ayant transmis leurs données de consommation et de résistance.

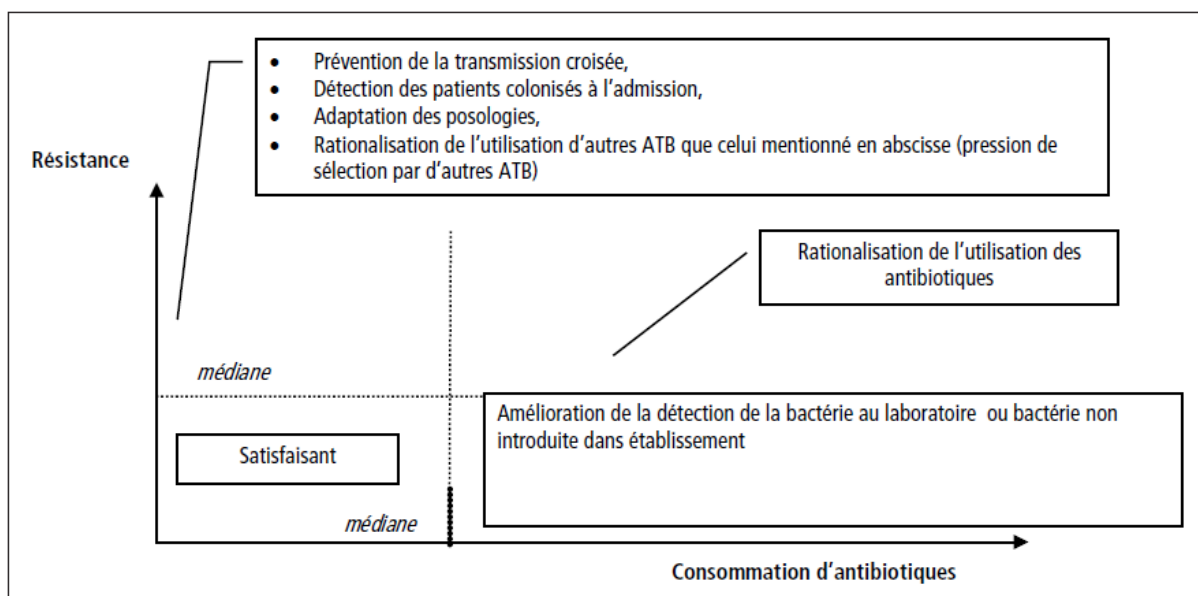


Figure 44 Propositions d'actions à mettre en place (RAISIN, 2011)

La figure 45 illustre la relation existant entre résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline et consommation de fluoroquinolones au sein des établissements pourvoyeurs de données.

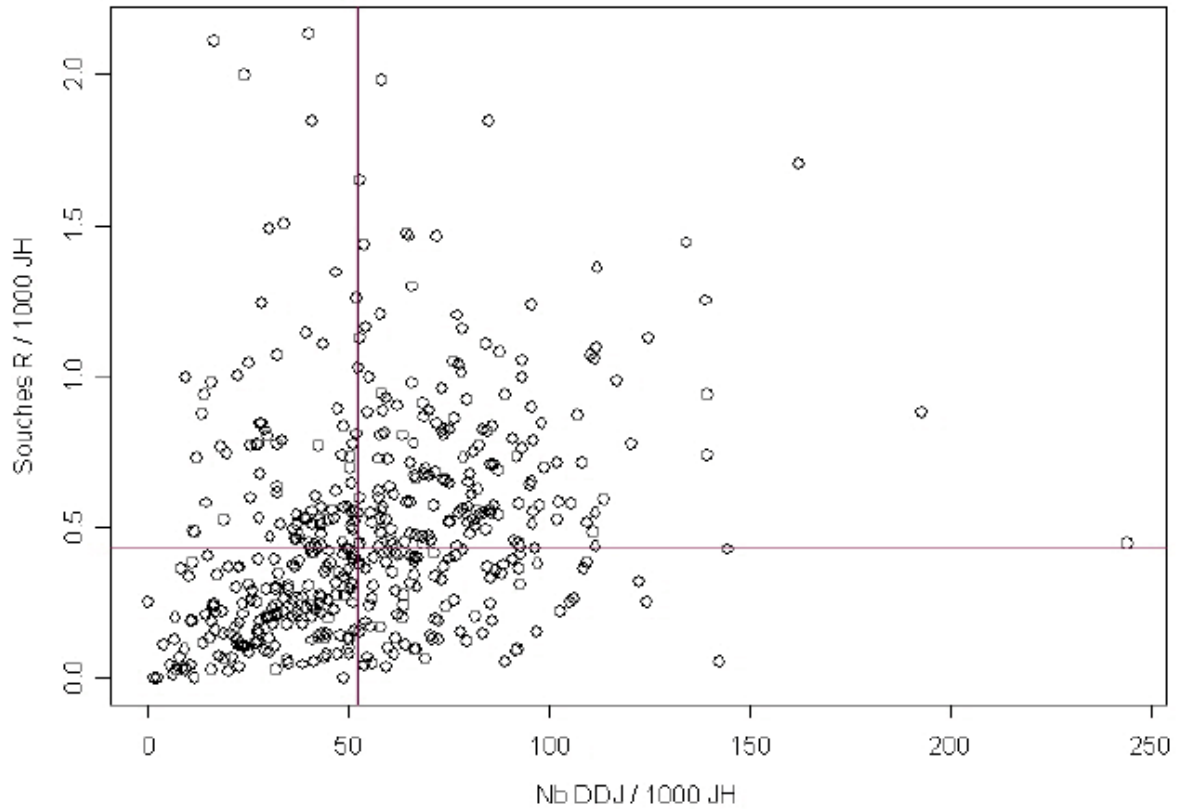


Figure 45 Incidence des SARM et consommation de fluoroquinolones (RAISIN, 2011)

On observe que des niveaux élevés de consommation de fluoroquinolones tendent à être associés à des incidences de SARM élevées. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés à l'échelle d'un individu, d'un groupe ou d'un hôpital. L'interprétation des relations entre consommation d'antibiotiques et résistance doit, néanmoins, prendre en compte des données concernant les mesures d'hygiène visant à prévenir la transmission croisée et des données concernant l'activité de chaque établissement. Enfin, même si bon nombre d'hôpitaux présentent une situation satisfaisante concernant leur niveau de consommation de fluoroquinolones et la résistance de *Staphylococcus aureus*, beaucoup d'autres sont dans une situation moins favorable qui pourrait être améliorée, selon la figure 44, par une rationalisation de l'utilisation des antibiotiques (RAISIN, 2011).

III Consommation d'antibiotiques

Cette troisième et dernière partie a pour fonction d'exposer les données de consommation d'antibiotiques à usage humain et vétérinaire issues des observatoires européens et français et de présenter les différentes stratégies mises en place par la France pour faire baisser ses niveaux de consommations.

III.1 En médecine humaine

Au vu des nombreuses corrélations significatives observées à différentes échelles entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes, il est intéressant de détailler davantage ces consommations d'antibiotiques à l'échelon du continent européen puis à l'échelon de la France afin de déterminer son niveau de consommation au regard des pays qui l'entourent.

Afin de pouvoir comparer entre eux les niveaux de consommation d'antibiotiques des différents pays du monde, une unité de mesure de cette consommation a été créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit de la Dose Définie Journalière (DDJ) qui correspond à la dose de référence quotidienne d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg (World Health Organization, 2009). Cette posologie de référence est théorique, elle ne reflète pas forcément la posologie recommandée par l'AMM, elle permet en revanche de faire des comparaisons entre les classes d'antibiotiques, entre les années et entre les pays. Il s'agit donc essentiellement d'un étalon de mesure. L'utilisation de cette DDJ permet d'éliminer les difficultés de mesure de consommation liées notamment à l'hétérogénéité des dosages et des tailles de conditionnement des antibiotiques commercialisés d'un pays à l'autre. Afin de comparer au mieux les données entre pays, il est important de tenir compte des différences de population qui existent d'un pays à l'autre. Ainsi, la valeur de DDJ obtenue est divisée par le nombre total d'habitants du pays et les résultats sont exprimés en DDJ pour 1000 habitants par jour. En pratique hospitalière, la DDJ peut aussi être divisée par le nombre de jours d'hospitalisation afin de tenir compte des variations d'activité entre établissements, les résultats sont alors exprimés en DDJ pour 1000 jours d'hospitalisation (Cavalié, 2011). La DDJ est une unité très utile pour établir des comparaisons mais elle présente des limites principalement liées au fait qu'elle ne renseigne pas sur le nombre de personnes exposées et qu'elle n'est pas adaptée à la surveillance dans le milieu pédiatrique. De plus, son utilisation devient complexe lorsqu'il s'agit d'association d'antibiotiques.

Un classement des antibiotiques est également nécessaire pour comparer leur consommation à tous les échelons. L'OMS recommande d'utiliser la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) pour étudier l'utilisation d'un médicament (World Health Organization, 2012). Les antibiotiques à usage systémique appartiennent à la classe J01 de cette classification dont les sous-classes sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Classes thérapeutiques des antibiotiques	ATC
Tétracyclines	J01A
Phénicolés	J01B
Pénicillines	J01C
Autres beta-lactamines (céphalosporines, monobactam, carbapénèmes)	J01D
Sulfamides	J01E
Macrolides, Lincosamides, Synergistines	J01F
Aminosides	J01G
Quinolones	J01M
Autres antibiotiques (glycopeptides, polymyxines...)	J01X

Tableau 25 Classification ATC des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique (données OMS)

III.1.a Données concernant l'Europe

Au début des années 2000, le Conseil de l'Union Européenne adopte la recommandation 2002/77/CE relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine ayant pour but d'inciter les états membres à instaurer des stratégies spécifiques de bon usage des antibiotiques et ce afin de contenir l'augmentation des résistances bactériennes. On retrouve parmi ces mesures à prendre des mesures concernant la surveillance des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques qui doit être renforcée, des mesures de prévention et de contrôle passant par des prescriptions obligatoires pour les antibiotiques systémiques, une meilleure hygiène des mains ou une meilleure couverture vaccinale. La formation et l'éducation des professionnels de santé ainsi que l'information du grand public sont deux autres grands axes de travail pour les états membres (Official Journal of the European Communities, 2001). Les conclusions du rapport 2010 de la Commission du Conseil révèlent qu'à la fin des années 2008, 24 états membres ont mis en place une stratégie nationale ou sont en train de la mettre en place, et seuls 4 pays ne l'ont pas fait ou ne sont pas en train de le faire (5), d'où une implication forte des pays européens dans la lutte contre les résistances bactériennes.

Dans le même temps, un programme européen dédié au suivi des consommations d'antimicrobiens (ESAC-Net) a vu le jour. L'ESAC, mis en place au début des années 2000, a pour finalité de centraliser des données harmonisées et standardisées sur la consommation d'antibiotiques dans la communauté et le secteur hospitalier dans 35 pays européens (ou associés) à des fins de santé publique. Depuis 2011, l'ESAC est coordonné par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) crée en 2005 et établi à Stockholm. De la même façon, le Réseau de Surveillance Européen de la Résistance aux Antimicrobiens (EARS-Net) mis en place en 1998 et qui était jusqu'alors coordonné par l'institut national de la santé publique et l'environnement hollandais, est depuis 2010 lui aussi coordonné par l'ECDC.

Les données concernant les consommations ambulatoires d'antibiotiques sont exhaustives pour la majorité des pays d'Europe ce qui permet de faire des

comparaisons valides entre les différents pays en terme de niveau de consommation. En revanche, la qualité et l'exhaustivité des données hospitalières ne sont pas les mêmes pour tous les pays, d'où des comparaisons plus difficiles entre pays concernant leur niveau de consommation hospitalière d'antibiotiques. Qu'elles soient de nature ambulatoire ou hospitalière, les données de consommation obtenues dans les pays d'Europe témoignent d'une grande disparité entre les niveaux de consommation nationaux. Concernant les données de consommation ambulatoire d'antibiotiques, les chiffres de l'ESAC en 2009 révèlent une moyenne de consommation de 18,97 DDJ/1000 habitants/jour avec un minimum de 10,19 DDJ/1000 habitants/jour pour la Roumanie et un maximum de 38,64 DDJ/1000 habitants/jour pour la Grèce (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011). La carte ci-dessous représente les données de consommation totale d'antibiotiques utilisés en ambulatoire pour les 32 pays participant au projet ESAC en 2009 et le tableau 25 présente ces mêmes données pour la période 1997 à 2009.

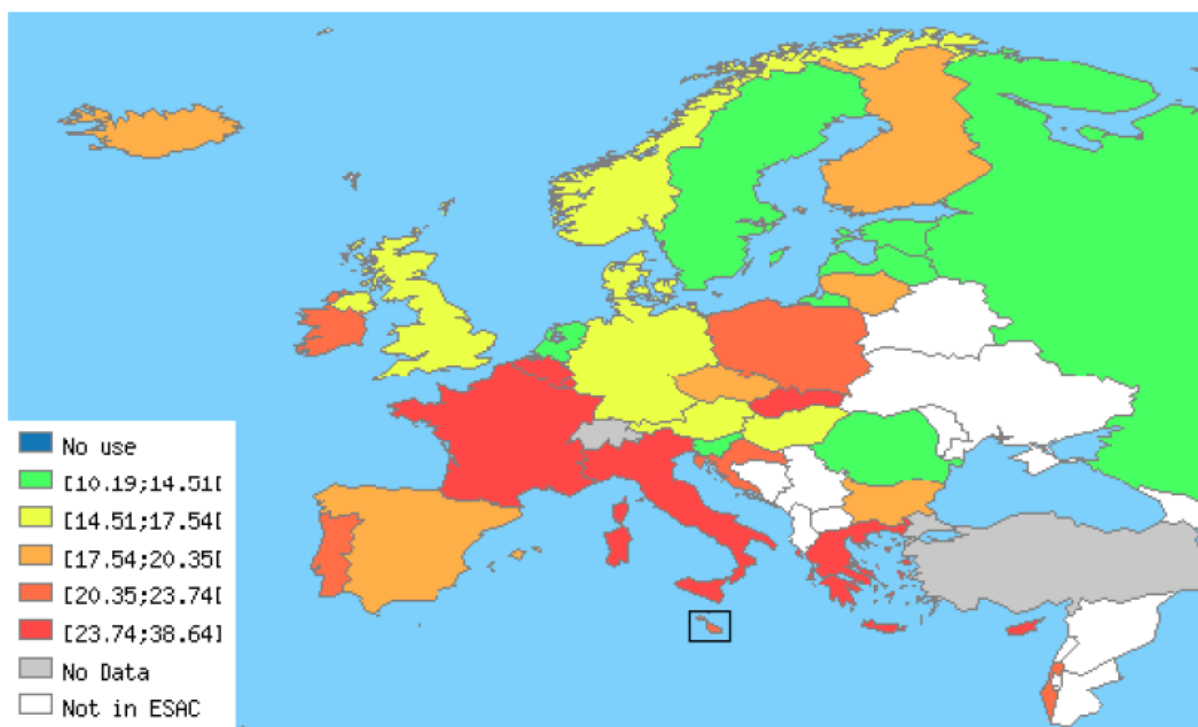


Figure 46 Consommation ambulatoire d'antibiotique en 2009 dans les 32 pays participants à l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)

country	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Austria		12.6	13.1	12.3	11.8	11.8	12.5	12.5	14.5	14.3	14.7	15.1	15.9
Belgium	25.4	26.4	26.2	25.3	23.7	23.8	23.8	22.7	24.3	24.2	25.4	27.7	27.5
Bulgaria ¹⁾			15.1	20.2	22.7	17.3	15.5	16.4	18.0	18.1	19.8	20.6	18.6
Croatia				18.4	18.5	22.6	23.4	23.0	23.4	21.2	22.5	23.4	21.2
Cyprus ²⁾										31.9	33.9	32.8	34.4
Czech Rep.		18.2	18.6			13.9	16.7	15.8	17.3	15.9	16.8	17.4	18.4
Denmark	12.2	12.7	12.1	12.3	12.8	13.2	13.5	14.1	14.6	15.2	16.1	16.0	16.0
Estonia ³⁾					14.4	11.7	11.1	10.4	11.7	11.8	12.7	11.9	11.1
Finland	19.4	18.4	18.4	19.0	19.8	17.9	18.7	17.2	18.1	17.4	18.3	17.9	18.0
France	33.1	33.6	34.1	33.2	33.2	32.2	28.9	27.0	28.9	27.9	28.6	28.0	29.6
Germany	13.0	13.3	13.6	13.6	12.8	12.7	13.9	13.0	14.6	13.6	14.5	14.5	14.9
Greece ⁴⁾	25.1	24.9	28.5	29.4	29.6	30.6	31.3	33.0	34.7	41.0	43.2	45.2	38.6
Hungary		18.3	23.5	18.5	18.6	17.1	19.1	18.2	19.5	17.2	15.5	15.2	16.0
Iceland ⁵⁾	22.2	23.1	21.7	20.5	20.0	20.6	20.3	21.4	23.2	20.0	19.2	20.6	19.4
Ireland		16.5	18.0	17.6	18.7	18.7	20.1	20.2	20.5	21.2	23.0	22.4	20.8
Israel						19.6	20.1	19.6	20.5	22.2	20.2	22.0	22.4
Italy			24.5	24.0	25.5	24.3	25.6	24.8	26.2	26.7	27.6	28.5	28.7
Latvia						11.0		11.8	12.3	12.0	12.1	11.0	10.5
Lithuania ²⁾										22.7	24.1	25.1	19.7
Luxembourg ⁶⁾	27.2	26.9	28.2	27.1	27.6	27.5	28.6	24.9	26.3	25.1	27.2	27.1	28.2
Malta											17.9	20.8	21.6
Norway		15.3			15.6	15.7	15.6	15.7	16.8	14.8	15.5	15.5	15.2
Poland		20.7	22.2	22.6	24.8	21.4		19.1	19.6		22.2	20.7	23.6
Portugal	23.1	23.3	25.2	24.9	24.5	26.5	25.1	23.8	24.5	22.7	22.1	22.6	22.9
Romania													10.2
Russian Fed.							9.8	9.3	9.1	9.6	10.2	10.0	12.2
Slovakia			25.7	27.6	29.1	26.7	27.6	22.5	25.1	22.5	24.8	23.4	23.8
Slovenia	17.5	19.3	19.8	18.0	17.4	16.3	17.0	16.7	16.3	14.7	16.0	15.0	14.4
Spain ⁷⁾	21.3	20.6	20.0	19.0	18.0	18.0	18.9	18.5	19.3	18.7	19.9	19.7	19.7
Sweden	14.6	15.5	15.8	15.5	15.8	15.2	14.7	14.5	14.9	15.3	15.5	14.6	13.9
Switzerland								9.0					
The Netherlands	10.1	9.9	10.0	9.8	9.9	9.8	9.8	9.7	10.5	10.8	11.0	11.2	11.4
United Kingdom	17.0	16.2	14.8	14.3	14.8	14.8	15.1	15.0	15.4	15.3	16.5	16.9	17.3
N Countries	14	20	22	22	24	27	26	29	28	29	31	31	32

Tableau 26 Consommation ambulatoire des antibiotiques par pays de 1997 à 2009 exprimée en DDJ/1000 habitants/jour

- 1) Les données transmises par la Bulgarie concernent l'utilisation totale des antibiotiques (secteur hospitalier inclus) jusque 2005, puis la seule utilisation ambulatoire à partir de 2006.
- 2) Pour la Chypre et la Lituanie, les données transmises concernent l'utilisation totale des antibiotiques.
- 3) Pour l'Estonie, les données transmises concernent l'utilisation totale des antibiotiques pour l'année 2001.
- 4) Pour la Grèce, les données transmises concernent l'utilisation totale des antibiotiques entre 2004 et 2008.
- 5) Pour l'Iceland, les données transmises concernent l'utilisation totale des antibiotiques jusque 2005, puis la seule utilisation ambulatoire à partir de 2006.
- 6) Pour le Luxembourg, une mise à jour de toutes les années a été effectuée grâce aux données démographiques des assurés.
- 7) Pour l'Espagne, les données transmises sont des données de remboursement uniquement, elles n'incluent pas les ventes d'antibiotiques sans ordonnance (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)

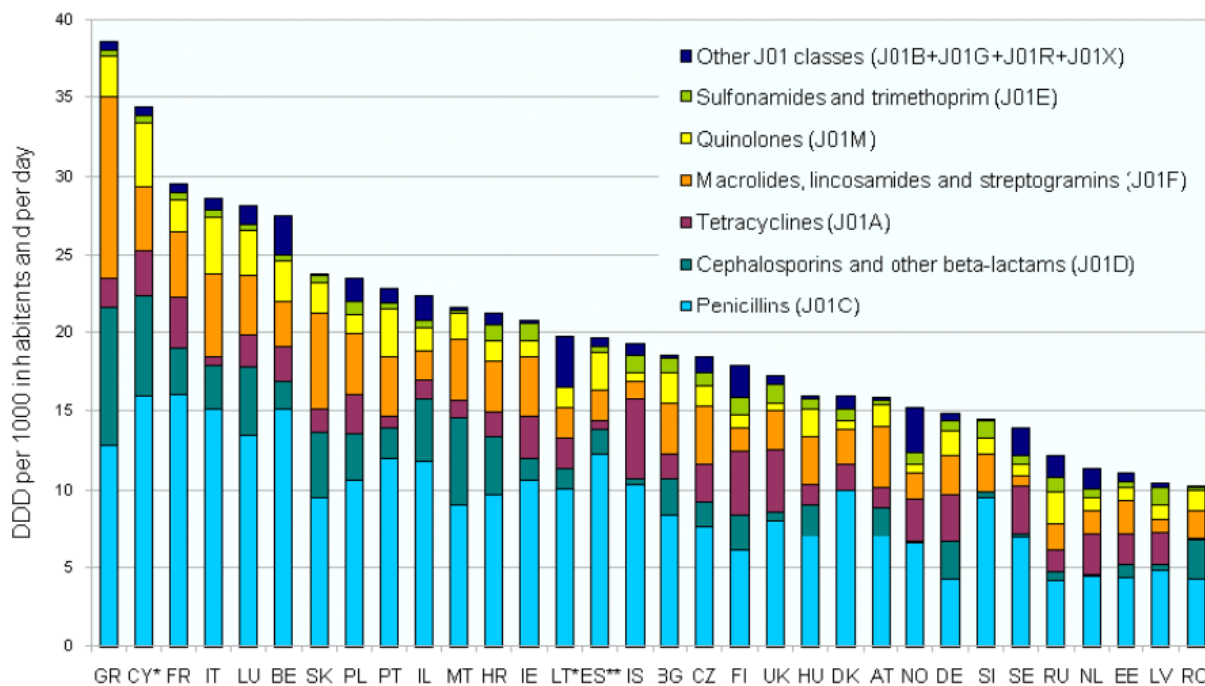


Figure 47 Consommation ambulatoire des différentes classes d'antibiotiques de la classe J01 en 2009 pour les 32 pays participant au projet ESAC

* Pour Chypre et la Lituanie, les données transmises concernent l'utilisation totale des antibiotiques incluant l'utilisation dans le secteur hospitalier.

** Pour l'Espagne, les données transmises sont des données de remboursement uniquement, elles n'incluent pas les ventes d'antibiotiques sans ordonnance (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)

Si l'on s'intéresse plus en détail à ces consommations, on observe que les pénicillines sont les antibiotiques les plus consommés pour chacun des 32 pays. La France est le plus gros consommateur de cette classe d'antibiotiques avec une consommation de 16,1 DDJ/1000 habitants/jour. Parmi ces pénicillines, l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à un inhibiteur de β -lactamases sont les deux antibiotiques les plus utilisés dans tous les pays. L'utilisation des autres classes d'antibiotiques est très variable selon les pays avec, par exemple, pour les céphalosporines une proportion de consommation qui va de 0,2% au Danemark jusqu'à plus de 25% sur l'île de Malte (voir figure 47) (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011).

En raison de difficultés de recueil concernant les consommations hospitalières d'antibiotiques, les données sont beaucoup moins nombreuses que celles se rapportant à la ville : ainsi 15 pays (dont le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Italie) sur les 35 qui participent au projet ESAC n'ont pu, à ce jour, transmettre leurs résultats pour l'année 2009 en ce qui concerne le secteur hospitalier. Par ailleurs, les résultats disponibles sont plus difficiles à interpréter car les problèmes de champ couvert par les statistiques hospitalières (centres de soins, maisons de retraite médicalisées, ...) se posent davantage que dans le secteur ambulatoire (Cavalié, 2011). L'ESAC a collecté les données de consommation hospitalière de 7 classes d'antibiotiques de la catégorie J01 de la classification ATC de 20 pays en l'an 2009. La figure 48 présente ces données sous forme de graphique.

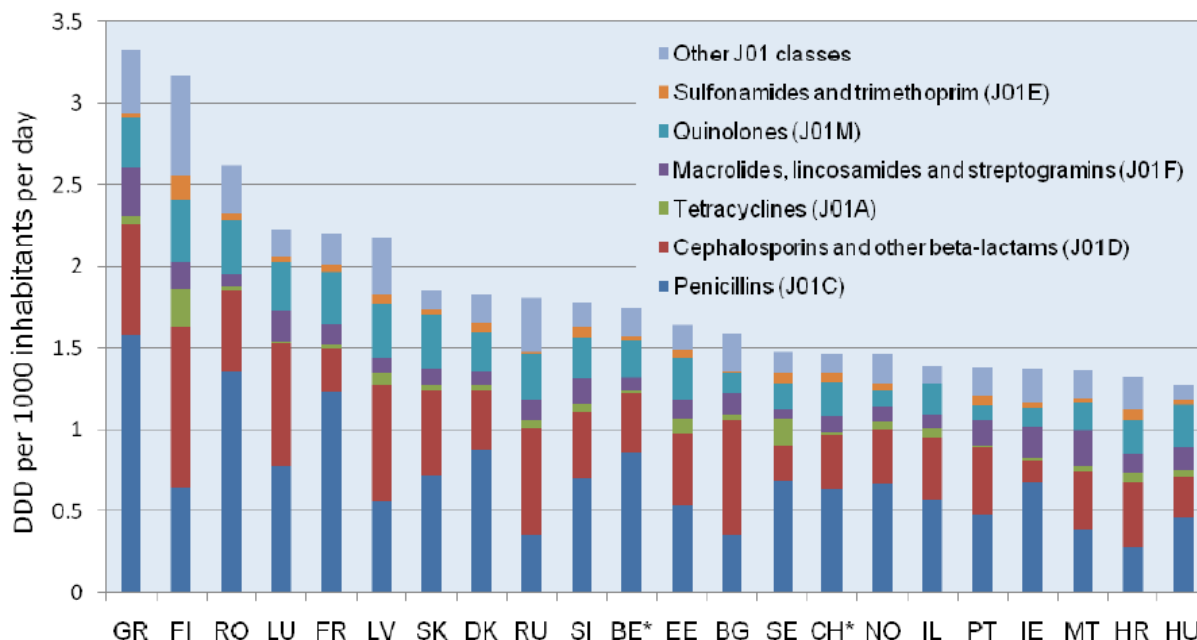


Figure 48 Consommation hospitalière d'antibiotiques pour l'usage systémique en DDJ pour 1000 habitants et par jour dans les pays participants à l'ESAC en 2009 (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011)

* Pour la Belgique et la Suisse, les données représentées correspondent à l'année 2008.

La France, en 2009, se situe au cinquième rang, avec une consommation de 2,2 DDJ/1000 habitants/jour, derrière la Grèce (3,3), la Finlande (3,2), la Roumanie (2,6) et le Luxembourg (2,2). La place qu'occupe la France ne pourra cependant être déterminée avec certitude que lorsque le niveau de consommation des pays les plus peuplés d'Europe sera connu et pourra être exprimé en prenant en compte l'activité hospitalière. La proportion d'utilisation des pénicillines est supérieure à 33% pour 15 des 22 pays participant. La France arrive, là aussi, en tête avec plus de 55% des antibiotiques consommés dans les hôpitaux français qui sont des pénicillines. L'ESAC a, par ailleurs, conduit 3 études de prévalence ponctuelles qui s'intéressent aux prescriptions d'antibiotiques dans des hôpitaux européens. La dernière date de 2009 et inclut 25 pays européens pour un total de 75 hôpitaux (ESAC, 2010b). Les données sont collectées pendant un maximum de 15 jours en mai-juin et en novembre 2009. Les résultats de cette étude ainsi que des deux précédentes révèlent qu'environ 30% des patients hospitalisés reçoivent des antibiotiques pendant leur séjour et que les unités de soins intensifs sont les services les plus consommateurs d'antibiotiques. Les antibiotiques les plus couramment prescrits dans les hôpitaux sont les pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération. Dans les unités de soins intensifs, la prévalence de patients traités par antibiotiques est plus haute pour la plupart des classes d'antibiotiques. De plus, dans ces unités, la voie parentérale pour l'administration d'antibiotiques est plus utilisée que dans les autres services et les antibiotiques les plus prescrits sont, là aussi, les pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases suivies, cette fois, des carbapénèmes, des céphalosporines de troisième génération puis des aminoglycosides. Les infections d'acquisition communautaire représentent plus de 50% des indications des antibiotiques. Les infections acquises à l'hôpital arrivent en deuxième position (27%)

suivies des prophylaxies antibiotiques, en particulier dans les services de chirurgie. Des variations importantes existent entre les différents hôpitaux étudiés.

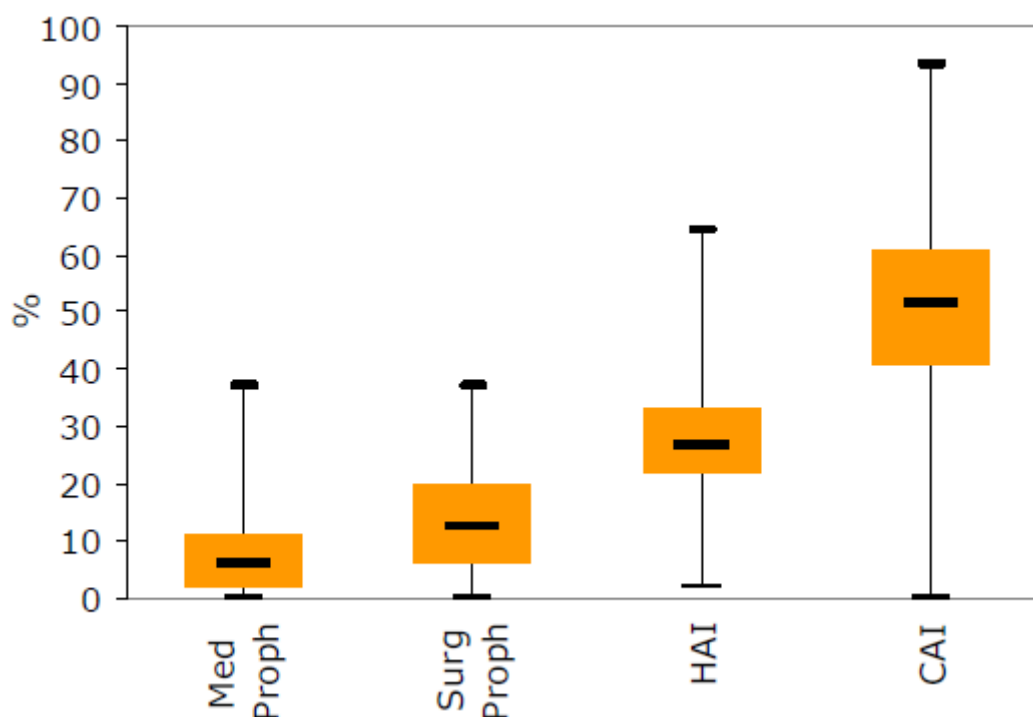


Figure 49 Proportion d'utilisation des antibiotiques selon les indications (ESAC, 2010b)

HAI = Infections acquises à l'hôpital.

CAI = Infections d'acquisition communautaire

Bien que les recommandations préconisent une durée d'antibioprophylaxie chirurgicale le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24h (Haute Autorité de Santé, 2008), les résultats dans les hôpitaux de l'étude révèlent que la durée de cette antibioprophylaxie est, dans plus de 50% des cas, supérieure à une journée.

III.1.b Données concernant la France

Au vu des données européennes, on constate que la France fait partie des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe tant au niveau hospitalier qu'ambulatoire. Au début des années 2000, la France comptait environ 100 millions de prescriptions d'antibiotiques par an dont 80% en ville. Plusieurs études ont montré que ces prescriptions d'antibiotiques n'étaient pas toujours appropriées en ville comme à l'hôpital (Patry, et al., 2008) (Bailly, et al., 2001) (Guillemot, et al., 1998). Face à ces constats inquiétants et face à l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes, de nombreuses actions visant à lutter contre la résistance des bactéries aux antibiotiques ont été mises en place à l'échelon national, ceci afin de promouvoir un usage approprié des antibiotiques en ville comme à l'hôpital (Dumartin, et al., 2011). Dans le contexte de la recommandation 2002/77/CE du Conseil Européen, la démarche de la France a été, notamment, de mettre en place un plan d'action

pluriannuel reconductible. Ainsi 3 plans nationaux ont vu le jour (2001-2005, 2007-2010 et 2011-2016) pour préserver l'efficacité des antibiotiques en maîtrisant et en rationalisant leur prescription.

En 2001, le premier plan quinquennal est donc lancé en France. Son élaboration répond à la conjonction de plusieurs constats. Le premier concerne l'augmentation du volume d'antibiotiques prescrits en France qui est de 2 à 3% par an au cours des 10 dernières années, ce qui vaut à la France d'être placée en tête des prescriptions d'antibiotiques en ville et en troisième position pour la prescription hospitalière et ce sans que la situation épidémiologique française ne puisse justifier cette évolution. Ensuite, on constate une prescription très fréquente d'antibiotiques pour des infections virales en médecine de ville. A l'hôpital, 20 à 50% des prescriptions ne correspondent pas aux recommandations et en antibioprophylaxie chirurgicale, la proportion de prescriptions inappropriées peut atteindre 90%. Enfin, on assiste au cours des années 1990 à une augmentation importante des résistances aux antibiotiques chez des bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* en ville ou comme les *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* ou *Acinetobacter spp.* à l'hôpital. Le plan de 2001 à 2006 s'articule autour de 7 axes : améliorer l'information, diffuser des outils pour aider les professionnels, améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, améliorer les échanges d'informations entre la ville et l'hôpital, renforcer les actions de formation, améliorer la surveillance des consommations et des résistances, et enfin améliorer la coordination nationale des actions (Bertrand & Berra, 2009).

Suite à ce premier plan, un second est initié pour une durée de 3 ans afin de poursuivre les actions déjà engagées et mettre en place celles qui n'ont pas pu l'être au cours du plan précédent. Là aussi, ce nouveau plan s'organise autour de 7 axes (pratiques médicales, actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance, intégration de la politique "antibiotiques" dans une gestion plus globale du risque infectieux, spécificité de la déclinaison du plan dans les établissements de santé, mise en place du système d'information du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, communication et valorisation des actions obtenues dans le cadre du plan, recherche) (Azanowsky, 2010).

Le bilan de ces deux plans depuis 2001 est plutôt positif puisqu'on observe que la consommation globale d'antibiotiques en France a diminué entre 2000 et 2008 en ville comme à l'hôpital. Cette réduction, de 15 à 20% en ville et de 10 à 15% à l'hôpital, a principalement eu lieu entre 2002 et 2004. 3 phases peuvent être décrites de 2001 à aujourd'hui. Dans un premier temps, on assiste à une phase de diminution importante entre 2001 et 2004 pouvant être considérée comme le résultat d'une première sensibilisation du corps médical et de la population générale. La deuxième période est en plateau de 2004 à 2008 et laisse envisager la limite des actions entreprises au cours du premier plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et le besoin d'impulser des actions nouvelles via l'instauration d'un nouveau plan. La dernière phase qui débute en 2009 se caractérise par une augmentation de la consommation des antibiotiques prescrits surtout en ville. Selon les données de l'AFSSAPS, en ville, la consommation exprimée en nombre de DDJ/1000 habitants/jour a augmenté de 5,6% entre 2008 et 2009. A l'hôpital, selon le même

indicateur, l'augmentation n'est que de 0,8%. En revanche, si l'on retient comme dénominateur le nombre de journées d'hospitalisation, le taux de progression de la consommation dans les établissements de santé est de 5,3% (Haut Conseil de la Santé Publique, 2010).

Concernant les résistances bactériennes aux antibiotiques, le bilan des actions du deuxième plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques met en évidence deux évolutions préoccupantes. En effet, on observe que la résistance aux antibiotiques de certaines espèces a augmenté, notamment la résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Par ailleurs, de nouvelles résistances aux antibiotiques ont émergé avec notamment la production de carbapénèmases chez les *Enterobacteriaceae* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2010).

Devant cette reprise de la consommation des antibiotiques à la fin des années 2000 et face à l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes, la décision de mettre en place un troisième plan national appelé "Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques" a été prise par le ministre de la santé et la secrétaire chargée de la santé en octobre 2010. Son enjeu est de recourir aux antibiotiques de façon plus adaptée, c'est-à-dire de choisir la bonne molécule, au bon dosage, pour une durée appropriée, sous une forme adéquate dans les cas où ce type de médicament est justifié. 3 axes stratégiques représentant 21 actions définissent le plan (Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011). Le premier vise à améliorer la prise en charge des patients en passant par l'information, la formation des professionnels de santé ainsi que la sensibilisation de la population aux enjeux de l'antibiothérapie. Le deuxième axe s'appuie sur un renforcement de la surveillance des consommations et des résistances et sur un meilleur encadrement de la dispensation des antibiotiques afin de préserver leur efficacité. Enfin, le troisième et dernier axe concerne la promotion de la recherche sur les antibiotiques et l'antibiorésistance.

Concernant le milieu hospitalier spécifiquement, des textes visant à favoriser le bon usage des antibiotiques sont également parus. Dès 1996, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) édicte des recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 1996). Ces recommandations sont actualisées en 2008 par l'HAS dans son document concernant les stratégies d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (Haute Autorité de Santé, 2008). La circulaire 272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place, à titre expérimental, de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux indique que chaque établissement de santé doit mettre en place une organisation visant à optimiser l'utilisation des antibiotiques avec la création d'une commission des antibiotiques chargée d'impulser et de coordonner les actions en matière de bon usage des antibiotiques et à la tête de laquelle est nommé un médecin référent qui doit collaborer étroitement avec la pharmacie et le laboratoire de microbiologie (Kouchner, 2002).

Le 9 mars 2006, l'instruction N°DHOS/2006/111 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon

usage des antibiotiques dans les établissements de santé est publiée. L'accord-cadre national lie l'état, l'assurance maladie et les fédérations hospitalières publiques et privées, il cible l'amélioration qualitative (bon usage) et quantitative (baisse de 10% en 3 ans) de la consommation des antibiotiques. L'instruction de 2006 encourage les agences régionales de santé à signer des accords locaux en vue d'atteindre cet objectif de diminution de 10% en 3 ans de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements de santé (Castex, 2006).

En 2004, le ministre de la santé annonce la mise en place d'un tableau de bord des infections nosocomiales pour les établissements de santé dont le but est d'inciter ces établissements à mesurer les actions entreprises et les résultats obtenus dans le domaine de la lutte contre les infections associées aux soins (Bertrand & Berra, 2011). Ce tableau de bord répond à une demande légitime d'information et de transparence de la part des usagers. Il est composé d'indicateurs qui permettent un suivi dans le temps et une comparaison entre les établissements. Les indicateurs utilisés sont l'ICALIN (Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales), l'ICSHA2 (Indicateur de Consommation de Solutions Hydro-Alcooliques), SURVISO (Surveillance des Infections du Site Opératoire) et le dernier en date l'ICATB (Indice Composite de bon usage des Antibiotiques) instauré en 2006. Pour améliorer la lecture de ce tableau de bord des infections nosocomiales, le ministère chargé de la santé a développé un score agrégé, élaboré à partir des résultats de chacun des indicateurs. Les usagers ont ainsi à leur disposition un affichage simplifié des quatre indicateurs sous forme d'une classe de A à E et d'une note sur 100 par catégorie d'établissements. En 2007, s'ajoute à ces indicateurs, un indice triennal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Ces indices sont décrits dans le cahier des charges relatif aux consignes de remplissage et aux éléments de preuve des données déclarées dans le bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales 2010 (Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2010). L'ICATB se présente sous la forme d'une note sur 20 et d'une classe de performance (A à F). Il objective le niveau d'engagement d'un établissement de santé dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques. Il est composé de trois sous-indices pondérés de façon identique pour un total de 20 points à partir de 11 critères relatifs à l'organisation, aux moyens et aux actions (voir annexe 1). La classe A regroupe les établissements de santé les plus en avance et ayant l'organisation relative au bon usage des antibiotiques la plus avancée. A l'inverse, la classe E correspond aux structures les plus en retard dans l'organisation relative au bon usage des antibiotiques. Les établissements n'envoyant pas leur bilan standardisé sont classés en F (Direction générale de l'offre de soins, 2011). En 2006, 12,89% des établissements de santé sont classés en A et 9% en E. En 2010, le taux d'établissements de santé classés en A atteint 65,1%, ce qui montre une réelle implication de la part des établissements de santé dans la promotion du bon usage des antibiotiques afin de préserver leur efficacité. Les établissements classés en D ou E représentent 2% de l'ensemble des établissements (Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé & DGOS, 2011).

Une étude menée de 2006 à 2008 dans les établissements de santé français et ayant pour objectif d'analyser les consommations d'antibiotiques entre 2006 et 2008

et leur association avec la politique de bon usage des antibiotiques représentée par l'indicateur ICATB (Henard, et al., 2011b), a montré une augmentation de la consommation d'antibiotiques de 5,7 DDJ/1000 journées d'hospitalisation/an ainsi qu'une augmentation du score ICATB des établissements de santé pendant la période d'étude. Dans l'analyse stratifiée par familles d'antibiotiques, on note une augmentation significative de la consommation des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames, des carbapénèmes, des aminosides et des glycopeptides. En analyse multivariée, après ajustement sur l'année, l'activité et le statut juridique de l'établissement de santé, le score ICATB est associé positivement à la consommation totale d'antibiotiques toutes familles confondues. Plus précisément, l'étude met en évidence une association significative entre deux des trois sous-scores (action et organisation) et une valeur plus élevée de la consommation totale d'antibiotiques. Ceci suggère que les établissements de santé qui se sont particulièrement investis dans une politique active de bon usage des antibiotiques sont ceux qui consomment le plus d'antibiotiques.

Cette étude présente cependant plusieurs limitations. En effet, elle ne porte que sur 3 ans, or l'impact d'une amélioration de la politique de bon usage des antibiotiques peut prendre plus de temps pour observer une diminution de la consommation des antibiotiques. Par ailleurs, la proportion de la variation de la consommation des antibiotiques expliquée par le modèle multivarié n'est que de 65%, d'où une probable influence sur la consommation d'autres facteurs non pris en compte dans le calcul du score ICATB tels que les ordonnances nominatives transmises à la pharmacie, la justification de la prescription des antibiotiques sur l'ordonnance ou encore le contrôle par un référent en antibiotique avant la délivrance. Les relations entre consommation d'antibiotiques et score ICATB sont donc difficiles à interpréter, l'étude ne retrouve pas de relation directe entre un score ICATB élevé et une consommation d'antibiotiques basse. D'autre part, cette étude suggère qu'une révision du score ICATB actuel serait nécessaire afin de mieux refléter la politique de bon usage d'un établissement de santé (Henard, et al., 2011b).

Une publication d'Alfandri datant de 2011 revient sur cette étude et suggère que l'augmentation de consommation de 5,7 DDJ/1000 journées d'hospitalisation/an observée par Henard et al. (Henard, et al., 2011b) serait plutôt une pseudo-augmentation. Selon lui la reclassification de nombreux secteurs de soins de longue durée en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, la mise en œuvre de la tarification à l'activité qui incite à réduire les durées d'hospitalisation, et les stratégies de relais oral per os précoce mises en place dans certains établissements de santé tendent à augmenter artificiellement les niveaux de consommation d'antibiotiques par les établissements de santé (Alfandri, 2011).

Nous avons vu précédemment que l'ESAC publie chaque année des données de consommation d'antibiotiques à l'échelon européen mais il fournit également des données détaillées pays par pays. Les données de 2008 concernant la France montrent une prédominance de la consommation en DDJ/1000 habitants/jour en ville par rapport au secteur hospitalier (voir tableau 26) (ESAC, 2008).

J01 classes	Ambulatory care	Hospital care
Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)	14.73	1.24
Other beta-lactam antibacterials (J01D)	2.53	0.23
Tetracyclines (J01A)	3.43	0.03
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	4.14	0.13
Quinolone antibacterials (J01M)	2.08	0.31
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	0.47	0.04
Other J01 substances	0.61	0.20
Total J01 classes	27.99	2.18

Tableau 27 Utilisation en France des antibiotiques systémiques exprimée en DDJ/1000 habitants/jour (données ESAC)

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus consommés en ambulatoire comme à l'hôpital (voir figure 50). Les macrolides et les tétracyclines sont beaucoup plus consommés en ville qu'à l'hôpital où les quinolones et les autres β -lactamines représentent une part importante de la consommation d'antibiotiques.

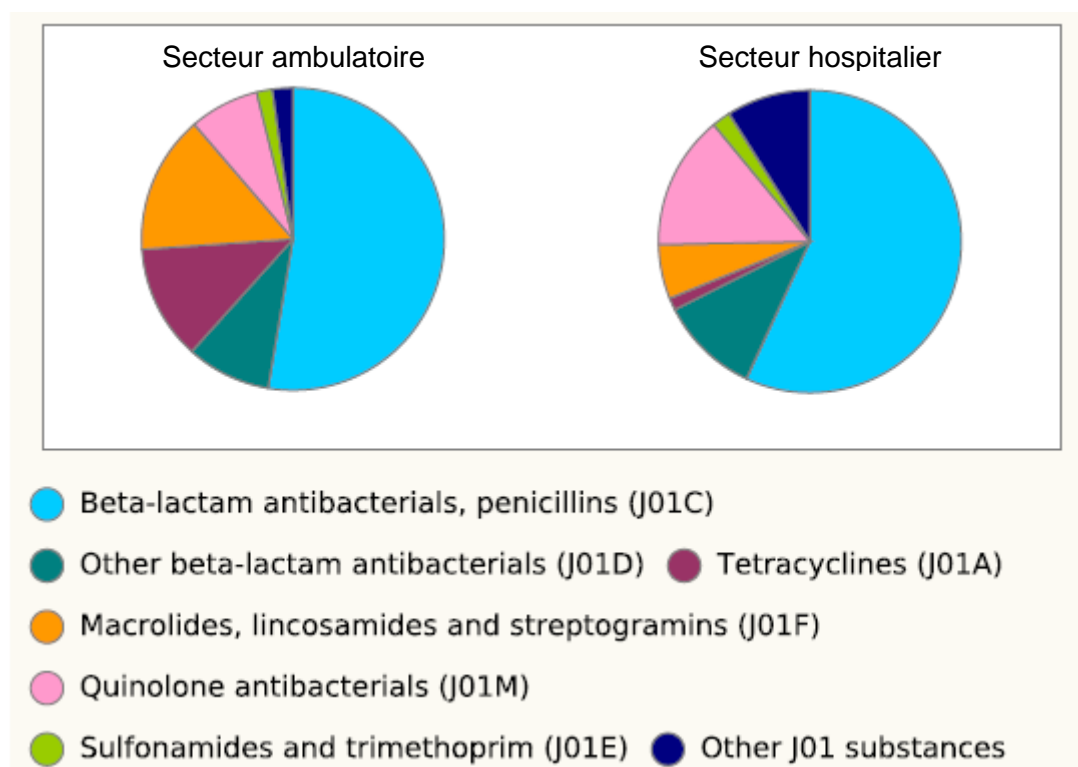


Figure 50 Répartition par classe de la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire et dans le secteur hospitalier (données ESAC)

En ville, on observe depuis l'année 2002 une tendance à la baisse de la consommation globale des antibiotiques suivie d'une stabilisation jusque 2008.

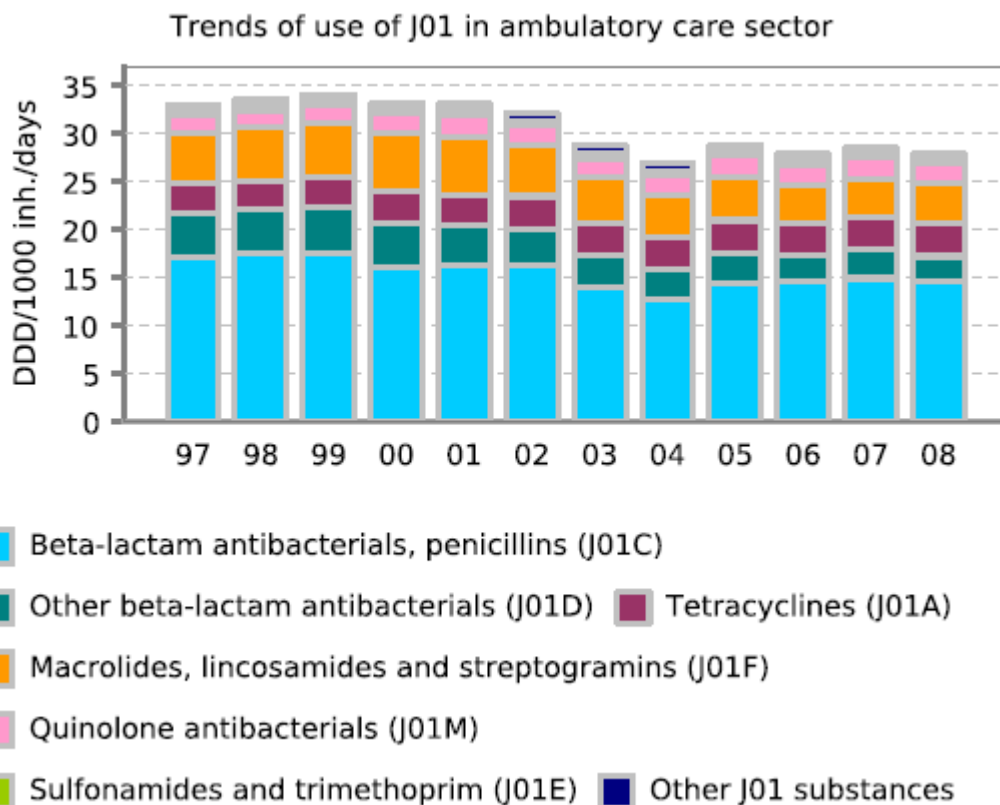


Figure 51 Evolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire entre 1997 et 2008 (données ESAC)

L'AFSSAPS a publié en 2010 son rapport d'expertise concernant les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France pendant la période 1999-2009 (Cavalié, et al., 2011). Cette présentation exhaustive du marché pharmaceutique français distingue les ventes des principales classes ATC en officine des ventes à l'hôpital. Les données en DDJ de ce rapport couvrent 61,1% des quantités vendues, soit une part importante du marché pharmaceutique. En revanche, ces données ne reflètent pas la consommation réelle mais plutôt la consommation apparente obtenue à partir des ventes de spécialités pharmaceutiques aux officines et aux établissements hospitaliers. C'est là que réside la principale limitation de ce rapport. La quantité d'antibactériens à usage systémique a diminué en officine entre 1999 et 2009 puisqu'elle représente 4,5% du marché officinal en 2009 contre 6% en 1999. Ces médicaments occupent le troisième rang des médicaments les plus vendus en officine en quantité. Si l'on raisonne en termes d'unités vendues aux officines en nombre de millions, on constate une baisse importante entre 1999 et 2009 avec 181 millions d'unités d'antibactériens à usage systémique vendues en 1999 contre 137 millions en 2009 avec un taux moyen de croissance annuel de -2,8% entre 1999 et 2009 (voir tableau 27).

unité : million

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
J01 Antibactériens à usage systémique	181	174	168	155	145	134
J02 Antimycosiques	1	1	2	2	2	2
J04 Antimycobactériens	0	1	0	0	0	0
J05 Antiviraux à usage systémique	3	3	4	4	4	4
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03
J07 Vaccins	23	25	24	25	24	27
TOTAL :	210	204	198	186	176	167
% du marché officinal :	6,9%	6,8%	6,4%	6,0%	5,6%	5,3%

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
J01 Antibactériens à usage systémique	139	131	134	131	137	-2,8%
J02 Antimycosiques	2	2	2	2	2	4,3%
J04 Antimycobactériens	0	0	0	0	1	0,8%
J05 Antiviraux à usage systémique	5	8	12	6	8	10,6%
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,18	0,19	0,21	0,17	0,23	30,6%
J07 Vaccins	27	30	29	31	31	2,9%
TOTAL :	174	172	179	171	179	-1,6%
% marché officinal :	5,3%	5,5%	5,6%	5,5%	5,6%	

Tableau 28 Unités d'anti-infectieux (classe J0) vendues aux officines en million entre 1999 et 2009 (Cavalié, et al., 2011)

La consommation des antibiotiques en ville en DDJ/1000 habitants/jour a globalement diminué, principalement au cours des 5 premières années (1999-2004). Depuis 2005, l'évolution a été irrégulière mais s'inscrit néanmoins dans une légère tendance à la hausse (les mouvements de baisse ne compensant pas totalement les mouvements de hausse) (voir figure 52). Le vieillissement de la population française constitue un facteur d'augmentation de la consommation d'antibiotiques puisque les personnes âgées de plus de 64 ans consomment plus d'antibiotiques que le reste de la population. Cependant, ce vieillissement de la population n'est pas observé uniquement en France, les autres pays européens y sont, eux aussi, confrontés et malgré cela ils ont réussi à maintenir des niveaux de consommation moindre.

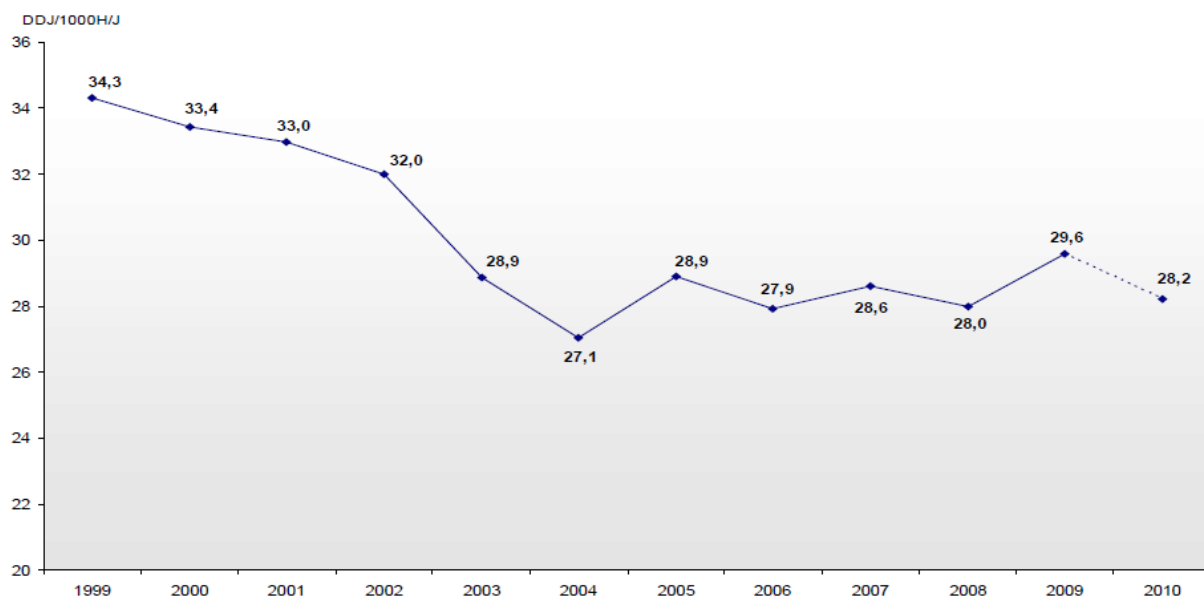


Figure 52 Evolution de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000 habitants/jour en ville entre 1999 et 2010 en France (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)

La forte baisse observée entre 1999 et 2004 coïncide avec la mise en place du premier plan national et avec le lancement de la première campagne nationale de l'assurance maladie en 2002, "Les antibiotiques, c'est pas automatique" (Assurance

Maladie, 2008). Cette campagne a fortement contribué à une baisse de 23,4% de la consommation d'antibiotiques en ville entre 2002 et 2007 avec une baisse moyenne supérieure à 4,5% par an. Le recul le plus fort a été observé chez les enfants avec une baisse de 34% entre 2002 et 2007. L'autre effet positif de cette campagne réside dans le recul de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline en France pendant cette période (Assurance Maladie, 2008). En revanche, d'autres résistances bactériennes augmentent de façon inquiétante comme c'est le cas de la résistance aux fluoroquinolones d'*Escherichia coli*. Depuis 2010, la deuxième campagne nationale de l'assurance maladie sensibilise les français autour du slogan "les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts". La communication est davantage axée autour du bon usage des antibiotiques face à deux pathologies qui engendrent une consommation injustifiée d'antibiotiques : l'angine virale et la bronchite aiguë (Assurance Maladie, 2010).

A la fin des années 2000, la consommation d'antibiotiques en ville en France est toujours l'une des plus élevées d'Europe, très supérieure, par exemple, à celle que l'on observe dans les pays situés au nord du continent. La décomposition de la consommation par classe montre que les pénicillines sont les antibiotiques les plus largement utilisés. Les macrolides constituent la seconde classe la plus consommée sur la période 1999 - 2009. Parmi les autres classes fréquemment prescrites figurent les tétracyclines, les quinolones ainsi que les céphalosporines de troisième génération. En revanche, les céphalosporines de première génération ne sont presque plus consommées et l'utilisation des céphalosporines de deuxième génération a fortement diminué. Prises dans leur ensemble, les β -lactamines (J01C+J01D) représentent près des deux tiers de la consommation ambulatoire d'antibiotiques. Parmi les autres classes, on note une diminution de la part relative des macrolides et une progression modérée de celle des quinolones (voir tableau 28) (Cavalié, et al., 2011).

Notons qu'il existe des disparités régionales dans la consommation d'antibiotiques en ville sur le territoire français. Les régions les plus consommatrices en DDJ sont situées au Nord. Les plus faibles niveaux de consommation sont observés en Rhône-Alpes et dans les Pays de la Loire, ils restent cependant supérieurs à la moyenne européenne de consommation. Pour bien interpréter ces différences entre régions, de nombreux éléments sont à prendre en compte tels que l'espérance de vie, l'offre de soins, la démographie, les facteurs socio-économiques....

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
J01 : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE											
Total France	37,1	36,2	35,7	34,7	31,1	29,3	31,3	30,1	30,7	30,2	31,8
Officines	34,3	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6
J01A : TETRACYCLINES											
Total France	3,2	3,4	3,3	3,6	3,6	3,7	3,6	3,5	3,4	3,5	3,4
Officines	3,1	3,3	3,1	3,4	3,3	3,5	3,4	3,3	3,3	3,4	3,4
J01AA02 : DOXYCYCLINE											
Total France	2,0	2,2	2,5	2,5	2,7	2,7	2,9	2,8	2,7	2,9	2,9
Officines	1,9	2,1	2,4	2,4	2,5	2,6	2,6	2,6	2,7	2,9	2,9
J01AA08 : MINOCYCLINE											
Total France	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2
Officines	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2
J01CA : PENICILLINES A LARGE SPECTRE											
Total France	13,2	11,4	10,6	9,7	8,4	7,5	8,2	8,4	8,5	8,6	9,4
Officines	12,5	10,9	10,0	9,1	7,9	7,0	7,7	8,0	8,1	8,2	9,0
J01CA04 : AMOXICILLINE											
Total France	12,6	10,8	10,1	9,5	8,1	7,2	8,1	8,3	8,5	8,6	9,4
Officines	11,9	10,3	9,6	8,9	7,7	6,8	7,6	7,9	8,1	8,2	9,0
J01CR : ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIBITEURS DE BETALACTAMASES INCLUS											
Total France	5,5	6,1	7,1	7,2	6,3	5,9	6,9	6,8	7,0	6,7	7,2
Officines	4,8	5,3	6,3	6,4	5,5	5,2	6,1	6,1	6,2	6,0	6,5
									0,754	0,746	0,740
J01CR02 : AMOXICILLINE EN ASSOCIATION AVEC UN INHIBITEUR D'ENZYME											
Total France	5,5	6,1	7,1	7,2	6,3	5,9	6,9	6,8	7,0	6,7	7,2
Officines	4,8	5,3	6,3	6,4	5,5	5,2	6,1	6,1	6,2	6,0	6,5
		0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7
J01DB : CEPHALOSPORINES DE PREMIERE GENERATION											
Total France	1,8	1,3	0,9	0,6	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
Officines	1,8	1,3	0,9	0,6	0,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
J01DC : CEPHALOSPORINES DE DEUXIEME GENERATION											
Total France	1,9	1,9	1,8	1,5	1,4	1,3	1,3	1,0	1,0	0,7	1,0
Officines	1,8	1,8	1,7	1,4	1,3	1,3	1,3	1,0	1,0	0,7	0,9
J01DD : CEPHALOSPORINES DE TROISIEME GENERATION											
Total France	1,5	1,7	1,8	1,8	1,8	1,7	1,9	1,8	2,0	1,9	2,1
Officines	1,3	1,6	1,7	1,7	1,6	1,5	1,7	1,6	1,9	1,7	1,9
J01FA : MACROLIDES											
Total France	5,0	5,3	5,2	4,5	4,1	3,5	3,7	3,1	3,2	3,2	3,1
Officines	4,9	5,2	5,1	4,4	4,0	3,4	3,7	3,1	3,1	3,1	3,1
J01MA : FLUOROQUINOLOONES											
Total France	2,0	2,3	2,5	2,2	2,2	2,3	2,4	2,4	2,5	2,4	2,2
Officines	1,7	2,0	2,2	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,1	2,0	1,9

Tableau 29 Vente des principales classes d'antibiotiques en France année par année entre 1999 et 2009 exprimée en DDJ/1000 habitants/jour (données AFSSAPS) (Cavalié, et al., 2011)

Bien qu'elle soit plus importante en ville qu'à l'hôpital en valeur absolue, la consommation d'antibiotiques quand elle est rapportée au nombre de patients suit une tendance inverse. En effet, on estime qu'en 2009 près de 4 patients hospitalisés sur 10 ont reçu un jour donné une dose d'antibiotique. En ville ce taux journalier est de moins de 30 individus sur 1000. A l'hôpital, l'exposition aux antibiotiques est donc très forte. Selon l'AFSSAPS, concernant les unités d'antibactériens à usage systémique vendues aux hôpitaux, on constate une diminution du chiffre entre 1999 et 2009. Il passe de 24 millions d'unités vendues en 1999 à 20 millions en 2009 avec un taux moyen de croissance annuel de -1,6% pendant la période 1999-2009.

unité : million

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
J01 Antibactériens à usage systémique	24	21	20	26	20	19
J02 Antimycosiques	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8
J04 Antimycobactériens	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
J05 Antiviraux à usage systémique	3	3	2	2	2	2
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
J07 Vaccins	2	2	2	3	2	1
TOTAL :	30	27	26	32	26	24

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
J01 Antibactériens à usage systémique	20	20	19	19	20	-1,6%
J02 Antimycosiques	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	-2,2%
J04 Antimycobactériens	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	1,9%
J05 Antiviraux à usage systémique	2	1	1	1	18	20,5%
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,6	0,8	1,1	1,0	1,1	11,4%
J07 Vaccins	2	2	2	3	12	18,0%
TOTAL :	25	26	25	25	52	5,7%

Tableau 30 Unités d'anti-infectieux (classe J0) vendues aux hôpitaux en million entre 1999 et 2009 (Cavalié, et al., 2011)

A l'instar de ce qui se passe en ville, les pénicillines constituent, là aussi, la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le secteur hospitalier. L'amoxicilline demeure l'antibiotique de référence, mais le recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique est beaucoup plus fréquent à l'hôpital qu'en ville. Les quinolones représentent la seconde classe la plus consommée à l'hôpital, leur consommation est restée stable dans le temps. La consommation des céphalosporines de troisième génération a progressé fortement, alors que celle des céphalosporines de première et de deuxième génération a diminué dans des proportions importantes. Les carbapénèmes ont eux aussi vu leur consommation augmenter fortement. Enfin, on note une diminution dans le temps de la part relative des macrolides.

Grâce aux données récoltées par les CClin en 2007, une publication concernant l'utilisation des antibiotiques dans 530 hôpitaux français a montré que les 4 groupes d'antibiotiques les plus utilisés sont les combinaisons pénicilline/inhibiteur de β -lactamases, les pénicillines à spectre étendu, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération. Ces antibiotiques représentent plus des deux tiers de la consommation totale d'antibiotiques dans tous les hôpitaux étudiés quelque soit leur nature (universitaire, public, privé, centre de réhabilitation, établissement psychiatrique...) (Dumartin, et al., 2010). Ces résultats concordent avec ceux présentés par l'AFSSAPS (voir tableau 30).

Classe ATC	Part dans la consommation 1999	Part dans la consommation 2009
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	55,5%	55,7%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	25,2%	18,8%
dont J01CR - Association de pénicillines	26,0%	33,6%
dont J01CR04 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	24,0%	32,3%
dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,5%	1,2%
J01D - Autres bêtalactamines	12,4%	12,1%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	8,6%	2,4%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	1,2%	1,1%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	2,5%	7,2%
dont J01DH - Carbapenems	0,5%	1,2%
J01E - Sulfamides et triméthoprime	2,4%	2,1%
J01F - Macrolides	7,0%	5,7%
J01G - Aminosides	3,5%	2,7%
J01M - Quinolones	11,5%	14,3%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	6,2%	6,0%
Autres classes	1,5%	1,3%
Total	100%	100%

Tableau 31 Proportion des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation d'antibiotiques dans le secteur hospitalier en 1999 et en 2009 (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)

Globalement, entre 1999 et 2010, on observe une baisse de la consommation hospitalière d'antibiotiques, baisse plus marquée au cours des premières années. Comme en ville, on constate une légère tendance à la reprise lors des dernières années, particulièrement lorsque l'on prend en compte l'impact de l'évolution de la durée des séjours sur la consommation mesurée par jour d'hospitalisation (Cavalié, 2011).

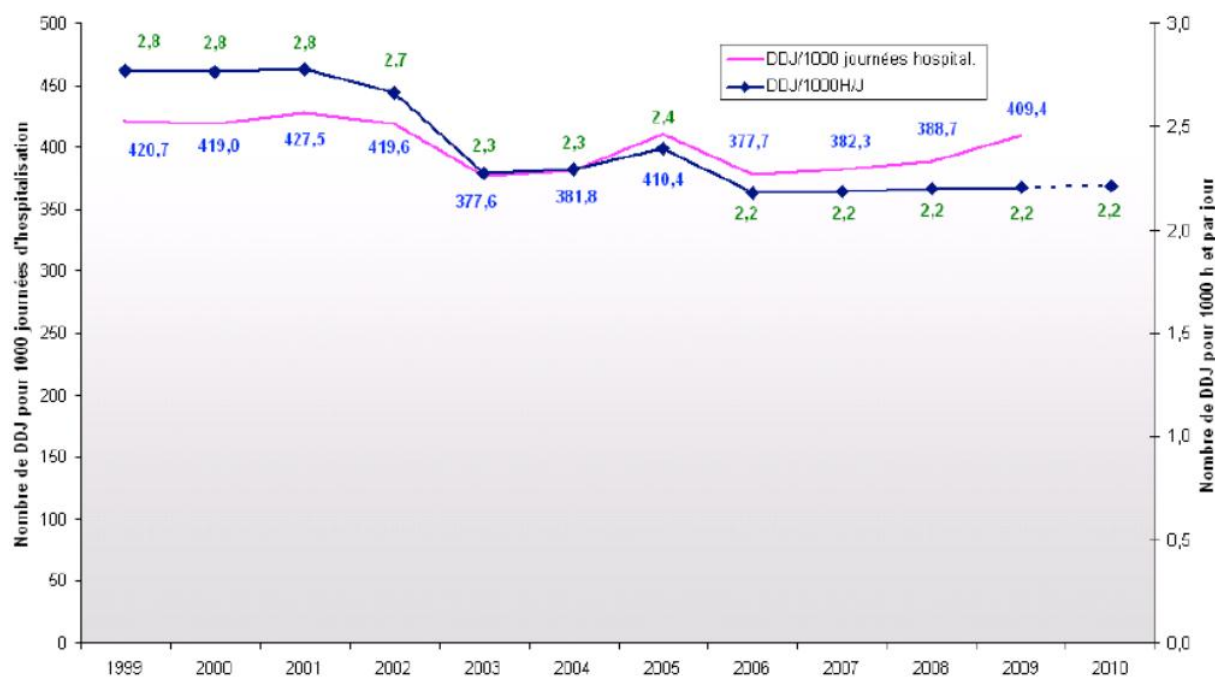


Figure 53 Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital entre 1999 et 2010 (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)

De 1999 à 2010, cette diminution de la consommation d'antibiotiques a été observée dans toutes les classes à l'exception de trois (voir tableau 31) : les associations pénicilline/inhibiteur d'enzymes, les carbapénèmes et les céphalosporines de troisième génération, en particulier la ceftriaxone qui représente en 2009 plus de la moitié de la consommation totale de céphalosporines de troisième génération.

Classe ATC							% variation
	1999	2002	2005	2007	2008	2009	moyenne annuelle
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,54	1,48	1,33	1,16	1,24	1,23	-2,2%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	0,70	0,54	0,46	0,40	0,43	0,41	-5,1%
dont J01CR - Association de pénicillines	0,72	0,85	0,79	0,68	0,74	0,74	0,3%
dont J01CR04 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,67	0,82	0,77	0,66	0,72	0,71	0,6%
dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	6,6%
J01D - Autres bêta-lactamines	0,34	0,28	0,28	0,24	0,23	0,27	-2,5%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	0,24	0,08	0,05	0,05	0,05	0,05	-13,9%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	0,03	0,06	0,03	0,02	0,02	0,03	-2,9%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	0,07	0,13	0,18	0,14	0,13	0,16	8,8%
dont J01DH - Carbapénems	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	6,6%
J01E - Sulfamides et triméthoprim	0,07	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	-3,3%
J01F - Macrolides	0,20	0,18	0,14	0,14	0,13	0,13	-4,2%
J01G - Aminosides	0,10	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	-5,0%
J01M - Quinolones	0,32	0,34	0,35	0,43	0,31	0,32	-0,1%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	0,17	0,12	0,14	0,13	0,13	0,13	-2,5%
Autres classes	0,04	0,13	0,03	0,03	0,03	0,03	-3,9%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	2,8	2,7	2,4	2,2	2,2	2,2	-2,3%

Tableau 32 Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques à l'hôpital en DDJ/1000 habitants/jour (données AFSSAPS) (Cavalié, 2011)

Le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), créée en 2001 suite à un accord entre l'InVS et les 5 CCLin, a publié en 2010 son rapport concernant la surveillance de la consommation des antibiotiques en 2009 dans les établissements de santé français (RAISIN, 2011). 997 établissements de santé représentant 49,6% des lits d'hospitalisation ont participé à ce recueil de données. Les résultats montrent que les consommations d'antibiotiques varient selon le type d'établissement, en lien avec l'activité et le type de patients pris en charge. On observe les consommations les plus élevées dans les centres hospitaliers universitaires et dans les hôpitaux d'instruction des armées et les moins élevées dans les établissements spécialisés en psychiatrie (voir tableau 32). On note également de grandes variations de consommation selon le service hospitalier considéré. Ainsi en psychiatrie la consommation est de 60 DDJ/1000 journées d'hospitalisation alors qu'en réanimation elle atteint 1528 DDJ/1000 journées d'hospitalisation. Quelque soit le secteur d'activité considéré, l'antibiotique le plus utilisé est l'amoxicilline/acide clavulanique sauf en gynécologie/obstétrique et pédiatrie. Les fluoroquinolones sont les deuxièmes antibiotiques les plus utilisés en médecine, chirurgie, réanimation et soins de suite et de réadaptation. Les carbapénèmes et les glycopeptides sont peu utilisés en dehors des secteurs de médecine, chirurgie et réanimation (et pédiatrie pour les glycopeptides).

Type	Nb ES	Nb DDJ/1 000 JH Antibiotiques systémiques J01	
		Taux global	Médiane
CHU	35	515	543
CH	275	405	392
MCO	290	428	413
CLCC	8	438	413
HIA	6	637	655
ESSR	208	160	147
LOC	83	135	148
ESLD	11	70	73
PSY	81	62	54
Ensemble	997	366	306

Tableau 33 Consommation des antibiotiques à visée systémique en DDJ/1000 journées d'hospitalisation en fonction du type d'établissement (données RAISIN)

CHU = centre hospitalier universitaire, CH = centre hospitalier, MCO = établissement privé ayant une activité prédominante de médecine, chirurgie ou obstétrique, CLCC = centre de lutte contre le cancer, HIA = hôpital d'instruction des armées, ESSR = établissement privé de soins de suite et de réadaptation, LOC = hôpital local, ESLD = établissement de soins de longue durée, PSY = établissement spécialisé en psychiatrie

Ce rapport montre aussi que les consommations d'antibiotiques rapportées à l'activité de l'hôpital exprimée en journées d'hospitalisation sont légèrement plus élevées en 2009 par rapport à 2008 notamment dans les centres hospitaliers universitaires où on note une augmentation globale de consommation de 6,5% (RAISIN, 2011).

La lutte contre la résistance aux antimicrobiens est un enjeu de santé publique majeur. L'OMS en a, d'ailleurs, fait le thème de sa journée mondiale de la santé en 2011 (World Health Organization, 2011). L'importance accrue de ces résistances ces dernières années en font une préoccupation mondiale qui nécessite la mise en place de recommandations de politique globale dans tous les pays du monde. A l'occasion de cette journée mondiale de la santé en 2011, 6 grandes recommandations ont été édictées à l'intention de tous les pays du globe pour lutter contre cette résistance. Selon l'OMS, les pays doivent s'engager en faveur d'un plan national de lutte complet qui implique tous les acteurs du système de santé. Un renforcement de la surveillance et du suivi des résistances est aussi nécessaire avec une plus ample collaboration internationale, ce afin de pouvoir prendre des décisions appropriées concernant le traitement des patients et de pouvoir élaborer des recommandations de politique générale pour endiguer la propagation des résistances et des infections. Le troisième axe de l'OMS consiste à assurer un accès ininterrompu à des

médicaments essentiels de qualité garantie dans tous les pays du monde car un traitement trop court ou insuffisamment dosé contribue à la résistance antimicrobienne en favorisant la persistance des infections et la croissance des bactéries résistantes qui survivent au traitement. La lutte contre les résistances bactériennes passe également par la réglementation et la promotion d'un usage rationnel des antibiotiques, y compris dans l'élevage. Pour ce faire, il est essentiel de promouvoir et d'appliquer des directives thérapeutiques normalisées, de faire respecter le principe de la délivrance des antimicrobiens uniquement sur ordonnance, de promouvoir l'éducation sur les médicaments antimicrobiens et leur usage, de réduire leur utilisation dans l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation humaine, et de réduire les incitations financières qui encouragent un usage déraisonné des antimicrobiens. La mise en place de mesures d'hygiène pour lutter contre les infections est un autre point important pour maîtriser les résistances. A l'hôpital ou dans la communauté, l'éducation des patients et des soignants concernant ces pratiques de lutte contre les infections permet de prévenir la propagation des infections et de maîtriser les flambées épidémiques de maladies. Le dernier objectif de l'OMS est de promouvoir l'innovation, la recherche et le développement afin de mettre au point de nouvelles thérapeutiques et de nouveaux produits de prévention et dépistage (World Health Organization, 2011).

En effet, face à l'augmentation des résistances aux antibiotiques de certaines bactéries, il devient très urgent d'enrichir l'arsenal thérapeutique disponible par la découverte de nouvelles molécules antibiotiques efficaces contre ces bactéries multi-résistantes. Or, les firmes pharmaceutiques semblent se désintéresser de la recherche et du développement de nouvelles substances antibiotiques et de moins en moins d'antibiotiques sont commercialisés (voir figure 54).

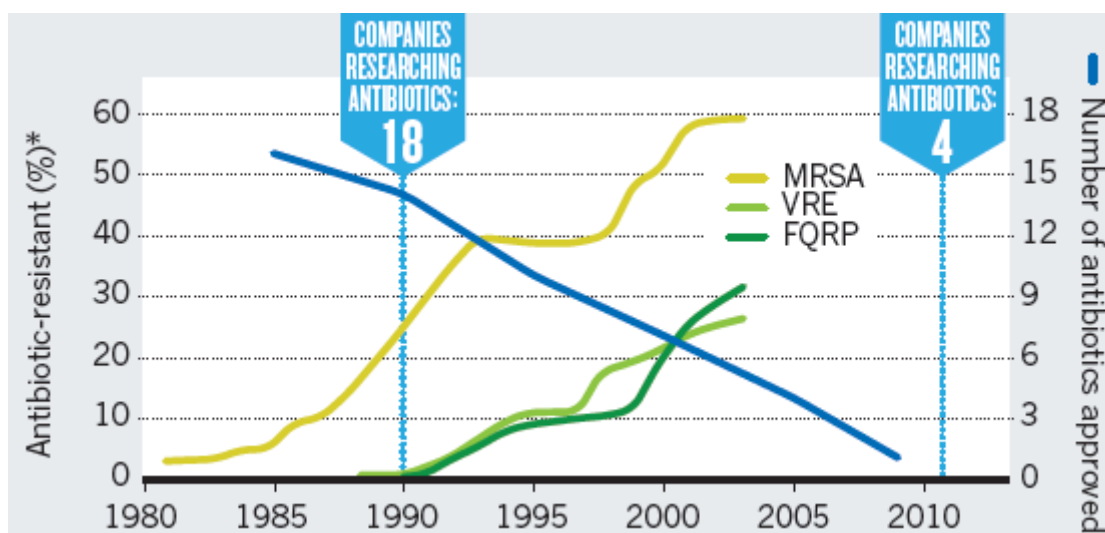


Figure 54 Evolution de la recherche sur les antibiotiques et des proportions d'isolats cliniques de bactéries multi-résistantes entre 1980 et 2010 (Cooper & Shlaes, 2011)

MRSA : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

VRE : *Enterococcus* spp. résistants à la vancomycine

FQRP : *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones

Entre 1999 et 2009, le nombre de substances antibiotiques à usage systémique disponibles en France est passé de 101 à 86, soit une diminution de 15%. Ceci s'explique par l'arrêt de commercialisation de 25 substances, comme par exemple la céfalotine et la cefsulodine, toutes deux retirées du marché en 2008, alors que seules 10 nouvelles substances ont été commercialisées dans le même temps (voir tableau 33).

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis:
Quinupristine/dalfopristine	Streptogramines (synergistines)	2000
Lévofoxacine	Fluoroquinolones	2000
Linézolide	Autres antibactériens	2001
Méropénem	Carbapénems	2002
Télithromycine	Macrolides	2002
Moxifloxacine	Fluoroquinolones	2002
Ertapénem	Carbapénems	2004
Tigécycline	Tétracycline	2006
Daptomycine	Autres antibactériens	2007
Doripénem	Carbapénems	2009

Tableau 34 Substances antibiotiques commercialisées entre 1999 et 2009. Source AFSSAPS (Cavalié, 2011)

L'innovation thérapeutique est donc depuis quelques années trop modeste, les firmes pharmaceutiques ont peu investi dans la recherche de nouveaux antibiotiques, probablement à cause d'une rentabilité assez faible liée au développement de médicaments génériques, au coût important du développement d'une molécule qui n'est pas toujours compensé par le prix de commercialisation et ce d'autant plus que l'utilisation de tels médicaments peut être limitée rapidement par la survenue de résistance ou par la limitation des AMM notamment pour les derniers agents mis sur le marché comme les carbapénèmes considérés comme des molécules de réserve contre les bactéries multi-résistantes.

La préservation de l'efficacité des antibiotiques passe par une utilisation plus raisonnée et plus encadrée, c'est pourquoi, à l'hôpital, ces médicaments sont à prescription nominative et surveillée mentionnant la durée prévisionnelle d'administration (Haute Autorité de Santé, 2008).

En 2004, seuls 1,6% des médicaments en développement clinique issus des 15 plus grandes firmes pharmaceutiques du monde sont des antibiotiques. Les derniers antibiotiques commercialisés dans le monde ciblent majoritairement les bactéries multi-résistantes à Gram positif et *Clostridium difficile*. Les bactéries à Gram négatif sont moins concernées par les derniers travaux de recherche, or l'émergence de telles bactéries produisant des carbapénémases est un phénomène des plus inquiétants qui rend la découverte de nouveaux antibiotiques actifs contre ce type de bactéries impérative (Jabes, 2011). En 2008, deux bases de données commerciales (Adis Insight R&D et Pharmaprojects) ont été consultées concernant le développement clinique de substances antibiotiques dans le monde (European

Centre for Disease Prevention and Control, 2009). Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- parmi 167 agents identifiés par les recherches, 90 présentent une activité in vitro contre au moins un organisme dans le panel de bactéries sélectionnées pour leur importance en santé publique (SARM, *Staphylococcus aureus* résistant ou de résistance intermédiaire à la vancomycine, *Enterococcus spp.* résistant à la vancomycine, *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline, *Enterobacteriaceae* résistant aux céphalosporines de troisième génération, *Enterobacteriaceae* résistant aux carbapénèmes et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes);
- parmi ces 90 agents, 24 correspondent à de nouvelles présentations d'agents antibactériens possédant déjà une AMM et 66 sont de nouvelles substances actives;
- parmi ces 66 nouvelles substances, seules 27 ont été identifiées comme ayant une nouvelle cible ou un nouveau mécanisme d'action et donc offrent un avantage potentiel par rapport aux antibiotiques existants;
- parmi ces 27 substances, 15 peuvent être administrées par voie systémique, leur stade de développement ainsi que leur spectre d'activité principal est représenté sur le figure 55;
- parmi elles, 8 sont considérées comme possédant une activité contre au moins une des bactéries à Gram négatif sélectionnées;
- parmi ces 8 substances, 4 ont une activité potentielle basée sur des données réelles et 4 ont une activité présumée basée sur des propriétés de classe ou des mécanismes d'action déjà connus.
- Enfin sur les 4 substances ayant une activité contre les bactéries à Gram négatif basée sur des données réelles, 2 agissent sur de possibles nouvelles cibles et sont en phase de développement précoce et aucune ne présente de nouveau mécanisme d'action.

Les conclusions de cette étude attestent d'un manque de nouveaux agents possédant de nouvelles cibles ou un nouveau mécanisme d'action contre les bactéries à Gram négatif multi-résistantes (European Centre for Disease Prevention and Control, 2009).

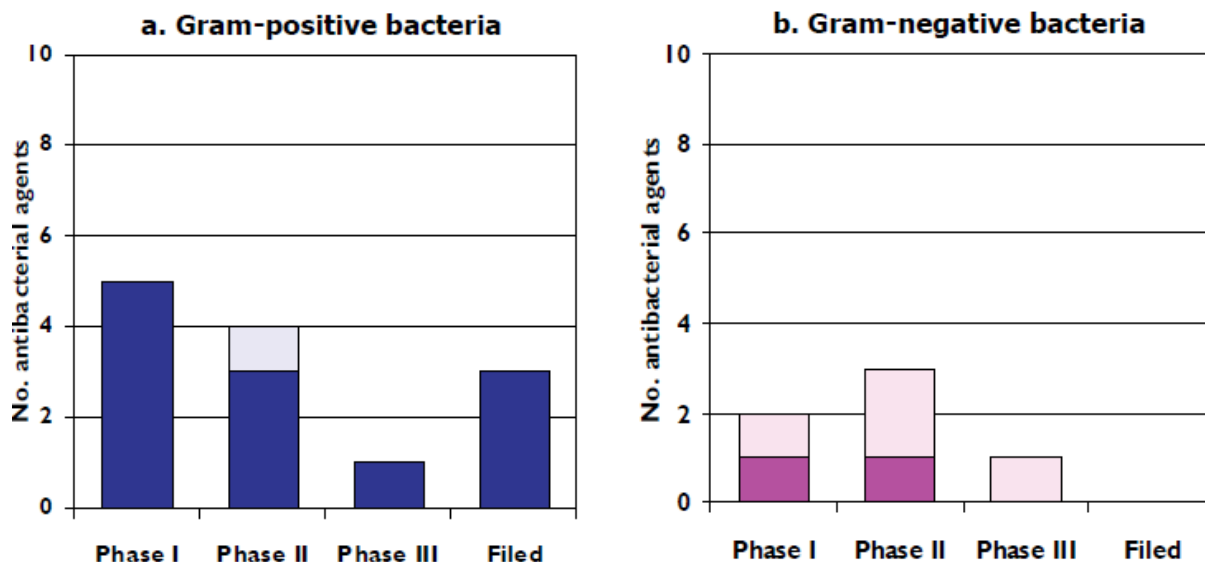


Figure 55 Nouveaux agents antibactériens administrables par voie systémique (European Centre for Disease Prevention and Control, 2009)

Ce schéma représente les nouveaux antibiotiques possédant un nouveau mécanisme d'action ou étant dirigés contre une nouvelle cible bactérienne ainsi que leur activité in vitro basée sur des données réelles (couleur sombre) ou leur activité in vitro présumée basée sur des propriétés de classe ou de mécanisme d'action connus (couleur clair) contre les bactéries sélectionnées, par phase de développement (n=15)

III.2 En médecine vétérinaire

L'émergence de résistances bactériennes est un phénomène qui n'est pas propre à l'espèce humaine, les animaux, qu'ils soient de rente ou de compagnie, y sont aussi confrontés.

En France, l'antibiorésistance en médecine vétérinaire est très surveillée. Elle fait l'objet en 2011 d'un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (Ministère de l'agriculture, 2011). Le double objectif poursuivi par ce plan est de diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne et à ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique, et de préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique, ce d'autant plus que, comme en médecine humaine, les perspectives de développement de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire sont réduites. Pour ce faire, une réduction de 25% en 5 ans de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire est attendue (Ministère de l'agriculture, 2011).

C'est l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui est responsable de la surveillance des résistances aux antibiotiques chez les bactéries d'origine non humaine. Cette surveillance repose sur l'activité de trois réseaux (le Résapath, le réseau Salmonella et les plans de surveillance annuels mis en place par la direction générale de l'alimentation en collaboration avec l'agence). Le bilan de cette surveillance est publié tous les deux ans dans un rapport intitulé « FARM, programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale ». Le dernier en date, publié en

2010, présente les résultats pour la période 2007-2008. Il s'intéresse aux souches de bactéries sentinelles (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*) et aux souches de bactéries zoonotiques (*Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*) dans les filières bovine, porcine et aviaire (Sanders, et al., 2010).

Le problème des résistances bactériennes touchant également les espèces animales, se pose alors la question du risque de transmission de ces résistances, qu'il s'agisse des bactéries résistantes elles-mêmes ou des gènes qui les portent, du monde animal vers l'homme. Les études concernant la transmission des résistances des animaux de compagnie à l'homme sont peu nombreuses, c'est pourquoi il est plus intéressant de se focaliser sur les animaux de rente et sur la question de la sécurité alimentaire. Les produits dérivés d'animaux de rente porteurs de bactéries résistantes pourraient, en effet, devenir des réservoirs de bactéries résistantes et de gènes de résistance pour l'homme qui les consomme. L'homme peut donc être exposé à ces bactéries ou à ces gènes directement par l'intermédiaire d'un contact direct avec un animal porteur ou indirectement via la chaîne alimentaire.

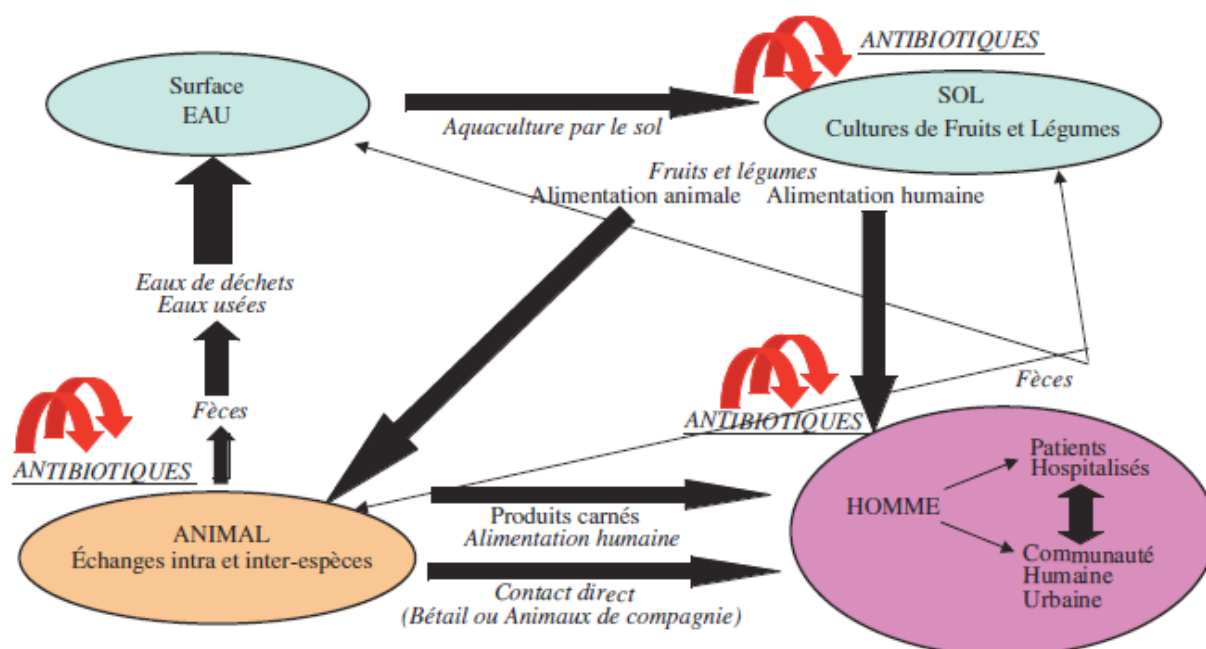


Figure 56 Interrelations Homme/Animal/Eau/Sol (Faye, 2005)

Prenons, par exemple, le cas de la résistance à la vancomycine ou plus généralement aux glycopeptides rencontrée chez *Enterococcus spp.* (voir I.2). L'usage vétérinaire de l'avoparcine, un antibiotique utilisé comme additif alimentaire chez les animaux de rente, dans l'émergence de ces souches résistantes chez l'animal a été plusieurs fois incriminé (Bager, et al., 1997) (Witte, 2000) entraînant son retrait officiel d'Europe en 1997. Suite à ce retrait, la prévalence d'*Enterococcus spp.* résistants à la vancomycine a fortement diminué chez l'animal (Pantosti, et al., 1999) (Aarestrup, et al., 2001) (Klare, et al., 1999) mais des études ont montré une persistance de niveaux non négligeable de résistance plusieurs années après l'interdiction de l'avoparcine (Sorum, et al., 2006). Ces souches d'*Enterococcus spp.* résistantes à la vancomycine isolées chez les animaux de rente sont susceptibles de

contaminer des produits dérivés destinés à l'alimentation humaine (Wegener, et al., 1997) (Klare, et al., 1995b). Une étude espagnole s'est intéressée à la détection de souches d'*Enterococcus spp.* résistantes à la vancomycine dans des produits dérivés d'animaux destinés à l'alimentation humaine (cuisses de poulet, saucisses de poulet, nuggets de poulet, jambon, viande de dinde) obtenus dans plusieurs supermarchés du territoire et dans les produits animaux provenant d'abattoirs. Cette étude se déroule en 1997-1998, soit 6 mois à un an après l'interdiction de l'utilisation de l'avoparcine en tant que promoteur de croissance chez les animaux. Aucune souche d'*Enterococcus spp.* résistante à la vancomycine n'a été isolée du jambon ou de la viande de dinde, en revanche de telles souches ont été isolées dans 25 des 92 échantillons issus de poulet, principalement dans les cuisses et les carcasses. Les espèces retrouvées sont *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. hirae*. Les analyses réalisées sur ces souches retrouvent un phénotype VanA dans tous les cas avec une résistance à la vancomycine, à l'avoparcine et la teicoplanine. De plus, chez certaines souches d'*Enterococcus faecium*, *E. durans* ou *E. hirae*, une résistance à certains aminoglycosides est démontrée. La découverte de ces souches dans des aliments dérivés d'animaux illustre le rôle potentiel de la chaîne alimentaire comme réservoir d'ERV pour l'homme (Robredo, et al., 2000). Plusieurs publications ont étudié la possibilité de transmission de gènes ou de souches résistantes à la vancomycine de l'animal à l'homme (Garnier, et al., 2004) (Van den Bogaard, et al., 2002) (Stobberingh, et al., 1999) (Descheemaeker, et al., 1999). Une étude néerlandaise de 2002 apporte des preuves d'une dissémination d'entérocoques résistants à la vancomycine de l'animal vers l'homme et probablement d'un échange par transfert horizontal de gène de cette résistance entre des entérocoques de volailles et des entérocoques de fermiers. En effet, 3 paires de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine retrouvées chez des poulets et chez des fermiers contiennent un transposon Tn1546 identique (Van den Bogaard, et al., 2002). Une étude belge publiée des résultats similaires concernant des souches d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides isolées chez des porcs et chez des fermiers (Descheemaeker, et al., 1999).

Devant la très probable implication de l'utilisation d'antibiotiques vétérinaires dans l'émergence de résistance bactériennes chez l'animal, il est intéressant d'étudier les consommations nationales de ces molécules. Comme tous médicaments, les médicaments à usage vétérinaire font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La directive 2009/9/CE de la Commission Européenne du 01 février 2009 modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires présente dans sa première annexe le plan à suivre pour établir un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament à usage vétérinaire. Parmi les informations à fournir, on retrouve des données concernant l'émergence de bactéries résistantes susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine (Verheugen, 2009). De plus, il est précisé que, lorsque les médicaments vétérinaires sont destinés à des animaux producteurs de denrées alimentaires, un temps d'attente minimal doit être respecté entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des

denrées alimentaires provenant de cet animal. Le respect du temps d'attente permet de garantir aux denrées alimentaires une absence de résidus médicamenteux en quantité supérieure aux limites maximales de résidus (LMR) des substances actives qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation. La fixation de ces LMR suit une procédure communautaire établie par le règlement CEE N° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990, qui permet, entre autre, une libre circulation des denrées alimentaires et des médicaments vétérinaires entre les états membres. Cette LMR est définie comme la teneur maximale en résidus résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais), que la communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est reconnue comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires. Le règlement N° 470/2009 qui abroge le règlement N° 2377/90, prévoit un classement des substances pharmacologiquement actives par ordre alphabétique dans deux tableaux, l'un correspondant aux substances autorisées, l'autre aux substances interdites. Ces tableaux sont disponibles dans le règlement de l'Union Européenne du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (Barroso, 2010).

A l'instar des médicaments à usage humain, une classification des principes actifs des médicaments à usage vétérinaire a été mise en place par l'OMS en 1992, appelée ATCvet. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent aux mêmes familles et sous-familles. Seule la sous-famille des pleuromutilines (macrolides apparentés) est spécifique à la médecine vétérinaire, avec la fumagiline, la novobiocine et le thioestrepton. Les antibiotiques pour usage systémique appartiennent à la catégorie QJ01 (World Health Organization, 2010) de la classification ATCvet dont le détail est présenté dans le tableau ci-dessous.

Classes thérapeutiques des antibiotiques	ATC
Tétracyclines	QJ01A
Phénicolés	QJ01B
Pénicillines	QJ01C
Autres beta-lactamines (céphalosporines, monobactam, carbapénèmes)	QJ01D
Sulfamides	QJ01E
Macrolides, Lincosamides, Synergistines	QJ01F
Aminosides	QJ01G
Quinolones	QJ01M
Autres antibiotiques (glycopeptides, polymyxines, pleuromutilines...)	QJ01X

Tableau 35 Classification ATCvet des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique (données OMS)

Il existe 4 types d'usage des antibiotiques lorsque l'on s'intéresse aux animaux d'élevage : l'utilisation thérapeutique, l'utilisation métagylactique, l'utilisation prophylactique et l'utilisation comme additif alimentaire pour favoriser la croissance. L'utilisation thérapeutique est mise en place pour maîtriser une infection bactérienne existante. Il peut s'agir d'un traitement individuel ou d'un traitement de groupe en fonction du nombre d'animaux concernés. Les traitements individuels sont facilement applicables lorsqu'il s'agit d'animaux de compagnie. Dans ce cas, l'utilisation des

antibiotiques chez l'animal est similaire à celle chez l'homme, c'est-à-dire qu'un examen des animaux malades est pratiqué avec des examens biologiques éventuels, le traitement choisi est administré aux seuls animaux malades et la dose administrée est choisie en fonction des caractères physiologiques de l'animal et du stade de la maladie. Les traitements antibiotiques individuels ne sont pas applicables lorsque le nombre d'animaux à examiner est trop important, ce qui est souvent le cas des animaux de rente. Dans ce cas, le vétérinaire intervient dès qu'un animal du groupe présente les symptômes. Si un risque de contamination du groupe entier existe, un traitement de groupe est appliqué, il s'agit de la métaphylaxie. Ce traitement précoce de l'ensemble des animaux associe le traitement des animaux déjà atteints (malades et en incubation) et la prévention chez les animaux exposés pouvant ainsi réduire le nombre d'animaux malades, il est le plus souvent administré via l'eau de boisson des animaux ou dans leur nourriture. Concernant l'utilisation prophylactique, elle peut être utilisée en traitement individuel ou de groupe. Une prophylaxie antibiotique est fréquemment mise en place en pré-chirurgie et chez les animaux de rente en fin de lactation pour éviter les mammites ou lors du sevrage ou du mélange d'animaux de différents troupeaux qui, par expérience, sont des moments propices au développement d'infection dans la vie d'un animal (Schwarz, et al., 2001). Enfin l'utilisation des additifs alimentaires antibiotiques en tant que promoteurs de croissance a pour but d'améliorer le potentiel de croissance des animaux auxquels ils sont administrés à faible dose dans la nourriture ou l'eau de boisson. On entend par additifs pour l'alimentation animale, des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions parmi les suivantes :

- avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;
- avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;
- avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;
- répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;
- avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;
- avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ;
- avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique (Cox & Buttiglione, 2003).

Cette utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance a été remise en cause et plusieurs retraits d'autorisation de mise sur le marché d'antibiotiques utilisés en tant qu'additifs alimentaires ont été décidés à l'échelon européen. Ainsi en 1997, l'autorisation de mise sur le marché de l'avoparcine, antibiotique de la classe des glycopeptides, est retirée le 30 janvier, puis en 1998, l'autorisation de la bacitracine-zinc, de la spiramycine, de la virginiamycine et du phosphate de tylosine sont

supprimées par le règlement CE N° 2821/98 du Conseil (Molterer, 1998). En 1999, il est déclaré que l'utilisation en tant que facteurs de croissance d'antimicrobiens appartenant aux catégories utilisées en médecine humaine ou vétérinaire ou susceptibles de l'être (c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque de sélection d'une résistance croisée aux agents de traitement des infections bactériennes) devrait être réduite le plus vite possible et, à terme, proscrite. Par le biais du règlement CE N° 1831/2003 du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux (Cox & Buttiglione, 2003), le Parlement Européen et le Conseil décident donc de fixer une date après laquelle l'utilisation des antibiotiques encore autorisés en tant que facteurs de croissance sera interdite. Ainsi, les antibiotiques et leurs dérivés, autres que les coccidiostatiques et les histomonostatiques, ne peuvent être mis sur le marché et utilisés comme additifs pour l'alimentation animale que jusqu'au 31 décembre 2005 ; à partir du 1er janvier 2006, ces substances sont supprimées du registre. La Commission Européenne publie en 2005 sa décision d'interdire la commercialisation ou l'utilisation des 4 derniers antibiotiques (le monensine sodium, le salinomycine-sodium, l'avilamycine, et le lavophospholipol) à avoir été autorisés pour faciliter l'engraissement du bétail. Cette décision est prise en réponse à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés pour soigner des infections humaines ou animales

En Europe, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est responsable de l'évaluation scientifique des médicaments développés par les industries pharmaceutiques pour un usage en médecine humaine ou animale dans l'Union Européenne. Cette agence réalise des suivis de la consommation d'antibiotiques en médecine animale par le biais du réseau de Surveillance Européenne de la Consommation Vétérinaire d'Antimicrobiens (ESVAC). L'agence publie fin 2011 son premier rapport, couvrant la période de 2005 à 2009, concernant l'utilisation des antimicrobiens dans 9 pays d'Europe (Danemark, Finlande, France, Norvège, Pays-Bas, République tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse) (Pokludova, et al., 2011) pour lesquels un programme de surveillance de la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire existe et pour lesquels ces données de consommation sont publiées annuellement depuis plusieurs années. Ce rapport ne se focalise pas seulement sur la catégorie QJ01 de la classification ATCvet mais aussi à des antimicrobiens appartenant à d'autres classes (voir tableau 35).

Categories of veterinary antimicrobial agents	ATCvet codes
Antimicrobial agents for intestinal use	QA07AA; QA07AB
Antimicrobial agents for intrauterine use	QG51AA; QG51AC; QG51AE; QG51AX QG51BA; QG51BC; QG51BE
Antimicrobial agents for systemic use	QJ01
Antimicrobial agents for intramammary use	QJ51
Antimicrobial agents used as antiparasitic agents	QP51AG

Tableau 36 Catégories et classes ATCvet des antimicrobiens inclus dans l'étude (Pokludova, et al., 2011)

Concernant les ventes totales d'antimicrobiens en tonnes de principes actifs pour les 8 pays qui ont pu fournir des données de 2005 à 2009 (tous sauf la Suisse), on observe une baisse de ces ventes de 11,2% entre 2005 et 2009 (voir tableau 36).

Country	2005	2006	2007	2008	2009
Czech Republic (CZ)	91	100	88	95	82
Denmark (DK)	111	114	119	117	130
Finland (FI)	14	14	15	17	17
France (FR)	1,322	1,260	1,346	1,188	1,064
Netherlands (NL)	508	544	589	526	514
Norway (NO)	6	6	6	6	6
Sweden (SE)	16	17	17	16	15
Switzerland (CH)	-	68	72	73	70
United Kingdom (UK)	445	403	395	381	403
Total	2,514	2,527	2,649	2,420	2,301
Total (without CH)	2,514	2,459	2,577	2,347	2,231

Tableau 37 Ventes annuelles d'antimicrobiens par pays en tonnes de principes actifs de 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011)

Pour pouvoir comparer correctement les niveaux de consommation d'antibiotiques des pays étudiés, il faut prendre en compte la démographie des animaux pour chacun des pays. Pour ce faire, un facteur de correction est appliqué aux ventes annuelles. Il s'agit du PCU (Population Correction Unit) qui correspond à une estimation de la masse corporelle, au moment du traitement, de tous les animaux formant le bétail et des animaux de boucherie potentiellement consommateurs d'antibiotiques. Un PCU est égal à un kilogramme d'animal de boucherie ou de bétail. Ce facteur vient diviser le chiffre des ventes totales de principes actifs exprimées en tonnes. Les résultats des ventes normalisées par le PCU, pays par pays et année par année, sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Country	2005	2006	2007	2008	2009
Czech Republic (CZ)	103	113	101	114	106
Denmark (DK)	46	45	47	46	53
Finland (FI)	24	25	27	32	32
France (FR)	169	164	173	154	141
Netherlands (NL)	160	169	179	168	165
Norway (NO)	14	15	15	14	14
Sweden (SE)	20	21	21	20	19
Switzerland (CH)	-	93	99	99	95
United Kingdom (UK)	72	65	64	63	68

Tableau 38 Données en mg/PCU des ventes normalisées par le facteur PCU pour les années 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011)

En prenant en compte la démographie des animaux, les ventes totales d'antimicrobiens pour l'usage vétérinaire dans les 8 pays ayant fourni des données pour toutes les années de l'étude, ont diminué de 8,4% entre 2005 et 2009. Qu'elles soient ou non normalisées par le PCU, on observe des différences importantes dans les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire entre les pays. Les Pays-Bas et la France se distinguent clairement des autres pays par leur niveau très élevé de consommation. A l'opposé, la Norvège, la Finlande et la Suède affichent les plus bas niveaux de consommation.

Si l'on s'intéresse maintenant à la consommation des antibiotiques classe par classe, on observe que dans la plupart des pays, les antibiotiques les plus vendus en tonnes sont les tétracyclines (France, Pays-Bas, République tchèque et Royaume-Uni) ou les pénicillines (Finlande, Norvège, Suède) ou les deux (Danemark), à l'exception de la Suisse, pays pour lequel les sulfamides arrivent en tête des ventes (voir figure 57).

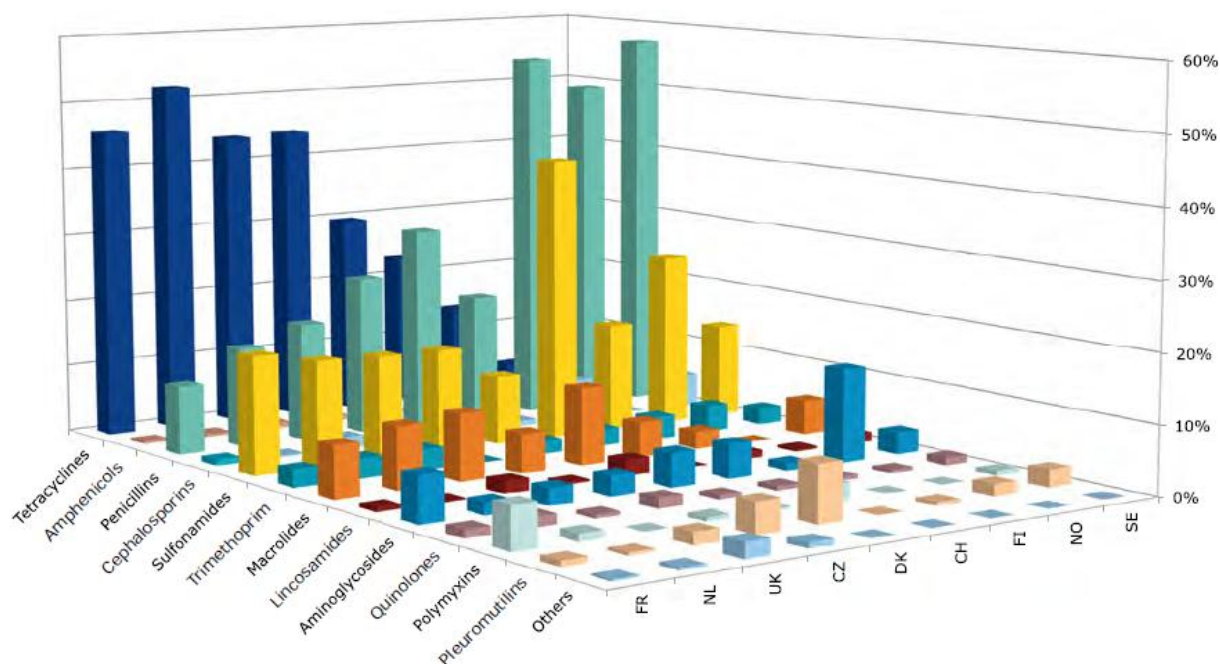


Figure 57 Répartition des ventes des différentes classes d'antibiotiques pour usage systémique, pays par pays en 2009 (Pokludova, et al., 2011)

A la lecture des résultats européens exprimés en mg/PCU, on observe que la France est l'un des pays où les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire sont les plus importantes. Les résultats du rapport européen pays par pays mettent en évidence, en France, une diminution des ventes, en tonnage de principes actifs, entre 2005 et 2009 passant de 1 322,01 à 1064,31, soit une baisse de 19,5%. Cette diminution est de nouveau constatée lorsque les résultats sont exprimés en mg/PCU (voir figure 58). En effet, on observe que les ventes totales d'antimicrobiens à usage vétérinaire exprimées en mg/PCU diminuent de 18% entre 2007 et 2009. Cette tendance à la baisse s'explique principalement par une diminution dans les ventes de tétracyclines, de sulfonamides et de macrolides (Pokludova, et al., 2011).

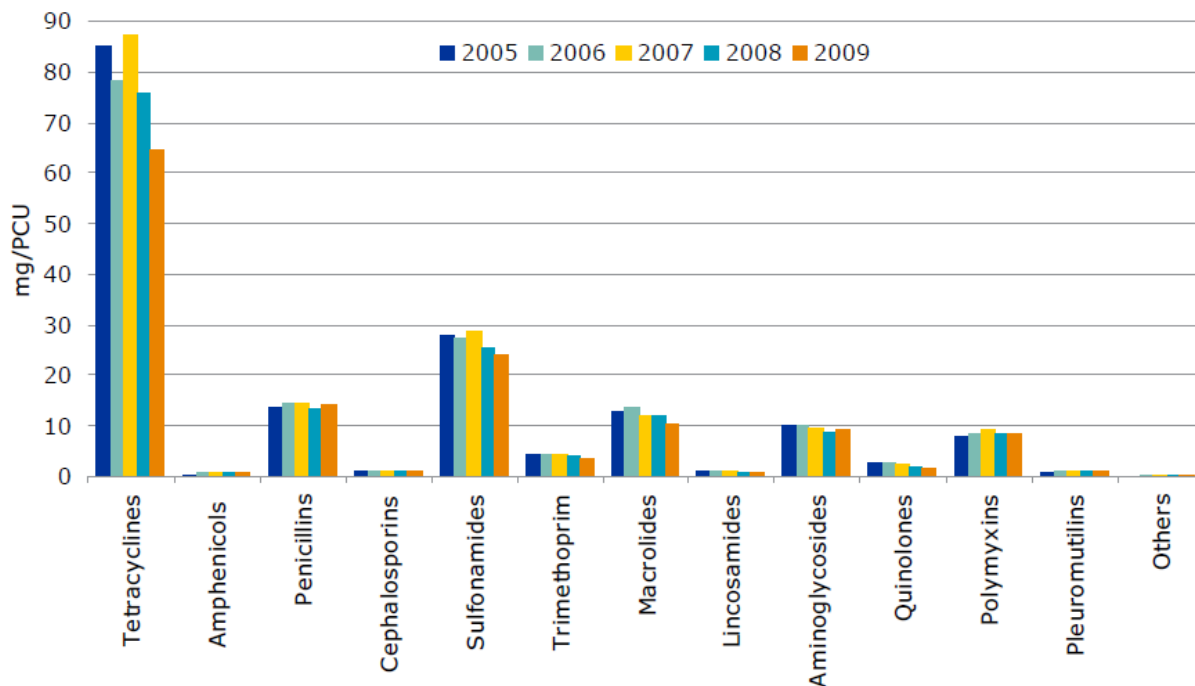


Figure 58 Ventes, en mg/PCU et classe par classe, des antibiotiques à usage vétérinaire en France sur la période 2005 à 2009 (Pokludova, et al., 2011)

Cependant, cette baisse dans les ventes ne veut pas forcément dire baisse de l'exposition des animaux. Pour évaluer au mieux cet élément, il faut prendre en compte, en plus du poids de la population animale, les doses et durées des traitements antimicrobiens. On obtient alors un indicateur objectif d'exposition appelé ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) qui correspond au rapport du poids vif traité sur la masse de population animale potentiellement consommatrice. Cet indicateur est directement corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population totale. La comparaison de l'ALEA entre 1999 et 2007 montre une augmentation de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 27,9% (Ministère de l'agriculture, 2011). Cette différence d'évolution entre les ventes en tonnes et l'ALEA s'explique par une utilisation plus importante des antibiotiques récents qui nécessitent de plus faibles doses que les antibiotiques anciens pour être efficaces. De 2007 à 2010, l'ALEA diminue de 12,2% pour s'établir à une valeur de 0.62 (Ministère de l'agriculture, 2011).

Sur le territoire français, le suivi des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire est réalisé, depuis 1999, par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) au sein de l'ANSES. L'ANMV est l'autorité compétente française dans le domaine de l'évaluation et de la gestion du risque pour le médicament vétérinaire français. Ce suivi annuel se base sur les déclarations annuelles des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Les résultats 2010 (Chevance & Moulin, 2011) révèlent que le volume total des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire s'élève à 1014,24 tonnes pour l'année 2010, soit une baisse de 3,6% par rapport à l'année 2009, et que les tétracyclines, les macrolides, les pénicillines et les sulfamides représentent plus de 80% du total des ventes d'antibiotiques (voir tableau 38).

Ventes 2010	Total	Pourcentage
Aminoglycosides	62,49	6,16%
Céphalosporines 1&2G	5,94	0,59%
Céphalosporines 3&4G	2,28	0,22%
Divers	2,52	0,25%
Fluoroquinolones	5,19	0,51%
Lincosamides	6,72	0,66%
Macrolides	81,37	8,02%
Pénicillines	90,63	8,94%
Phénicolés	5,12	0,50%
Pleuromutilines	7,62	0,75%
Polypeptides	64,05	6,32%
Quinolones	8,03	0,79%
Sulfamides	174,00	17,16%
Tétracyclines	471,98	46,54%
Triméthoprim	26,29	2,59%
Total (en tonnes)	1 014,24	100,00%
Pourcentage	100,00%	

Tableau 39 Ventes en tonnes des différentes classes d'antibiotiques en 2010 (Chevance & Moulin, 2011)

Le niveau de l'exposition animale aux antibiotiques est resté relativement stable entre 2009 et 2010 puisqu'il n'a augmenté que de 0,08%, avec une augmentation globale de 12,40% entre 1999 et 2010. Plus précisément, sur les 12 années de suivi, on observe une augmentation de l'exposition aux céphalosporines quelque soit la génération, aux fluoroquinolones, aux lincosamides, aux macrolides, aux phénicolés, aux glycopeptides, et aux tétracyclines et une diminution de cette exposition aux aminoglycosides, aux pleuromutilines, aux quinolones, aux sulfamides et au triméthoprim. Les augmentations d'exposition les plus fortes concernent les fluoroquinolones (+98,19% en 12 ans) et les céphalosporines de troisième et quatrième génération (+156,77%). Les tonnages de ces antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire sont assez faibles mais lorsqu'on exprime les ventes en poids vif traité, l'utilisation de ces familles se révèle non négligeable (3,68% du poids vif traité par les fluoroquinolones et 3,64% du poids vif traité par les céphalosporines de troisième et quatrième génération) (Chevance & Moulin, 2011). Dans le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire du ministère de l'agriculture, il est prévu de limiter la prescription des antibiotiques "critiques" dont il faut prioritairement préserver l'efficacité pour l'homme. Les antibiotiques visés par cette mesure sont les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième et quatrième génération, leur prescription devra être conditionnée à la réalisation préalable d'un examen complémentaire tel qu'un antibiogramme (Ministère de l'agriculture, 2011).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Aminoglycosides	0,048	0,051	0,051	0,051	0,048	0,047	0,048	0,049	0,046	0,044	0,037	0,037
Céphalosporines 1&2G	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Céphalosporines 3&4G	0,009	0,010	0,010	0,012	0,013	0,014	0,017	0,020	0,021	0,022	0,019	0,023
Divers	0,004	0,004	0,003	0,003	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Fluoroquinolones	0,012	0,013	0,015	0,018	0,020	0,019	0,022	0,024	0,022	0,023	0,023	0,023
Lincosamides	0,007	0,010	0,012	0,015	0,013	0,012	0,012	0,011	0,010	0,010	0,009	0,008
Macrolides	0,048	0,051	0,056	0,062	0,062	0,060	0,066	0,068	0,062	0,061	0,061	0,065
Pénicillines	0,084	0,091	0,087	0,086	0,086	0,077	0,087	0,091	0,091	0,081	0,081	0,088
Phénicols	0,006	0,007	0,006	0,008	0,006	0,007	0,007	0,010	0,009	0,008	0,008	0,008
Pleuromutilines	0,024	0,025	0,020	0,020	0,018	0,014	0,008	0,008	0,008	0,006	0,007	0,006
Polypeptides	0,114	0,122	0,125	0,128	0,137	0,132	0,149	0,153	0,158	0,149	0,152	0,152
Quinolones	0,013	0,011	0,010	0,011	0,010	0,009	0,010	0,010	0,008	0,006	0,006	0,006
Sulfamides	0,056	0,057	0,054	0,053	0,050	0,050	0,051	0,050	0,053	0,047	0,044	0,043
Tétracyclines	0,187	0,194	0,208	0,221	0,245	0,245	0,271	0,250	0,261	0,219	0,209	0,197
Triméthoprime	0,038	0,039	0,038	0,038	0,037	0,038	0,040	0,038	0,040	0,036	0,034	0,033
En ALEA	0,552	0,585	0,601	0,633	0,660	0,641	0,701	0,699	0,706	0,634	0,620	0,620

Tableau 40 Evolution des ventes d'antibiotiques par famille entre 1999 et 2010 en ALEA (voies orale et parentérale uniquement) (Chevance & Moulin, 2011)

En conclusion, on observe que, concernant la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire, la France a encore beaucoup de progrès à faire pour se rapprocher des niveaux de consommation de ses voisins européens. La mise en place de mesures nationales visant à réduire cette consommation témoigne d'une prise de conscience du problème et d'une volonté d'améliorer les choses de la part des pouvoirs politiques. La tendance à la baisse des consommations d'antibiotiques à usage vétérinaire observée en 2010 par rapport à 2009 est encourageante mais la question qui se pose aujourd'hui est : cette tendance va-t-elle s'inscrire dans la durée ? Dans tous les cas, la surveillance des niveaux de consommation doit être maintenue avec une attention particulière concernant les antibiotiques dits "critiques".

Conclusion

Le décalage qui existe entre la progression de la résistance bactérienne vers la multi-résistance et les perspectives réduites de découvertes d'antibiotiques au mécanisme d'action novateur ne cesse de croître depuis les années 1990. Ceci génère des difficultés importantes de traitement lorsqu'un patient déclare une infection causée par une de ces bactéries multi-résistantes. De plus, les infections à BMR sont responsables d'une augmentation de la morbidité chez les patients atteints et d'un surcoût de prise en charge par rapport à des souches sensibles. Le secteur hospitalier est plus concerné par l'émergence de ces BMR que la communauté, bien que des cas d'entérobactéries multi-résistantes aient été décrits en ville. Ceci s'explique notamment par une pression de colonisation plus forte à l'hôpital favorisant la transmission croisée de ces BMR et par une pression de sélection des antibiotiques importante liée à leur utilisation fréquente, à dose élevée et sur de plus longue durée à l'hôpital. Face à ces BMR, le clinicien ne dispose que d'un choix limité d'antibiotiques. Le recours à ces antibiotiques dits « de réserve », tels que les carbapénèmes, les polymyxines ou la tigécycline, fait craindre le développement et la diffusion de nouvelles résistances chez les bactéries.

Les années 2000 ont été marquées par la découverte de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes aux glycopeptides et par l'émergence de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases dont NDM-1, la dernière carbapénémase à avoir été découverte en 2008 et qui en l'espace de 3 ans a déjà été identifiée sur les 5 continents. Face à ces menaces, il est urgent de réagir. La maîtrise de la diffusion de ces bactéries multi-résistantes est une priorité de santé publique majeure tant les conséquences d'une telle diffusion sont graves sur les plans clinique, écologique et financier. Cette maîtrise passe notamment par l'adoption de règles de bon usage et de moindre usage des antibiotiques puisque l'utilisation de certaines de ces molécules, principalement les fluoroquinolones et les céphalosporines, a été, à de maintes reprises, identifiée comme facteur favorisant la survenue de BMR. Le suivi de la prévalence nationale des BMR et des consommations d'antibiotiques en Europe a permis de mettre en évidence d'importantes disparités entre les pays et d'alerter les autorités compétentes sur la problématique des BMR. Les pouvoirs politiques en France, pays très consommateur d'antibiotiques à usage humain et vétérinaire, ont pris conscience de la nécessité d'un meilleur usage des antibiotiques sur le territoire aussi bien dans le milieu hospitalier que dans la communauté. Cette prise de conscience se traduit par l'instauration de 3 plans nationaux visant à préserver l'efficacité des antibiotiques. A l'hôpital des recommandations concernant les stratégies d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé sont édictées par l'HAS et une commission des antibiotiques doit être créée dans chaque établissement de santé. En ville, grâce à des grandes campagnes de communication nationales, la volonté du ministère de la santé est d'alerter le public et de lutter contre l'idée préconçue qui consiste à considérer les antibiotiques comme étant des remèdes miracles. L'utilisation plus raisonnée des antibiotiques est donc l'affaire de tous, elle

visent à diminuer la pression de sélection que ces agents exercent sur les bactéries et à préserver leur efficacité pour les générations futures.

Cependant, la mesure visant à promouvoir un meilleur usage des antibiotiques ne peut, à elle seule, endiguer l'émergence des BMR à l'hôpital. Elle doit impérativement être associée à la prévention de la transmission croisée de ces bactéries. Cette dernière passe par des précautions complémentaires d'hygiène telles qu'une hygiène des mains plus rigoureuse et systématique, le port de gants et de surblouse, un bionettoyage minutieux de toutes les surfaces en contact avec les patients infectés ou colonisés.

Lexique

Biofilm : communauté de micro-organismes (bactéries, champignons...) adhérant entre eux, fixée à une surface naturelle ou artificielle et caractérisée par la sécrétion d'une matrice protectrice.

Bionettoyage : procédé résultant de l'utilisation d'un produit détergent-désinfectant qui associe en une seule opération le nettoyage et la désinfection. Il vise à éviter toute diffusion de micro-organismes dans l'environnement et à protéger le patient, mais également les professionnels de santé travaillant en établissement de santé.

Souris gnotoxénique : souris axénique, c'est-à-dire sans flore, chez laquelle est introduite une flore bactérienne définie.

Swarming : après la motilité de type swimming et twitching, le swarming est le troisième type de motilité décrit chez *Pseudomonas aeruginosa*. Il décrit la translocation des bactéries au sein d'un milieu semi-solide et requiert l'intervention de flagelles fonctionnels et de surfactants.

Annexe

Annexe 1 : Modalités de calcul de l'indice composite du bon usage des antibiotiques (ICATB) (Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2010)

N1	N2	N3	Items	N1	N2	N3	Items
O	ICATB1		Existence d'une « commission antibiotiques » ⁽¹⁾	20	4	4	4
	M	ICATB2-Référent antibiotiques			Existence d'un référent en antibiothérapie	8	4
ICATB5-Système d'information		ICATB5a-Connexion informatique	1				
		ICATB5b-Préscription du médicament informatisée ⁽²⁾	2				
ICATB6-Formation		Formation nouveaux prescripteurs	1		1		
A	A1-Prévention ⁽⁴⁾	ICATB3	Protocoles relatifs aux antibiotiques ⁽³⁾		8	2	2
		ICATB4	ICATB4a-Liste d'antibiotiques disponibles			1	0,25
			ICATB4b-Liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée				0,5
			ICATB4c-Contrôlée avec durée limitée				0,25
	A2-Surveillance	ICATB8	Surveillance de la consommation des antibiotiques			2,5	2,5
	A3-Evaluation	ICATB7	Evaluation de la prescription des antibiotiques			2,5	2,5

⁽¹⁾ - ICATB1 - Commission antibiotiques : une réunion par an = 1 point, deux réunions par an = 2 points, supérieur ou égal à 3 réunions par an = 4 points

⁽²⁾ - ICATB5b - Prescription du médicament informatisé : non = 0 point. Si oui, informatisation partielle = 1 point, informatisation totale = 2 points

⁽³⁾ - ICATB 3 - Protocoles relatifs aux antibiotiques : non = 0 point, oui = 2 points avec la pondération suivante :

Protocoles	Etablissements ...			
	Avec « chirurgie » et « urgence »	Sans « chirurgie »	Sans « urgences »	Sans « chirurgie » ni « urgence »
3a - Antibioprophylaxie	0,5		0,5	
3b - Antibiothérapie	1	1,5	1,5	2
3b aux urgences	0,5	0,5		
TOTAL	2	2	2	2

⁽⁴⁾ - ICATB3 et ICATB4 : Ces deux items sont reliés à l'item sur l'existence d'une commission des antibiotiques (ICATB1) chargée de valider les protocoles et les listes d'antibiotiques :

- si la commission existe : totalité des points d'ICATB3 et ICATB4
- si la commission n'existe pas : 25% des points d'ICATB3 et ICATB4.

Bibliographie

Aarestrup, F. et al., 2001. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 45, pp. 2054-2059.

Abe, A., Matsuzawa, T. & Kuwae, A., 2005. Type-III effectors: sophisticated bacterial virulence factors. *Comptes Rendus Biologies*, Volume 328, pp. 413-428.

Abraham, N. & Kwon, D., 2009. A single amino acid substitution in PmrB is associated with polymyxin B resistance in clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology letters*, Volume 298, pp. 249-254.

Adjidé, C. et al., 2006. Escherichia coli producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu : de nouvelles menaces nosocomiales ?. *Pathologie Biologie*, Volume 54, pp. 510-517.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 1996. *Le bon usage des antibiotique à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.* [En ligne]

Available at: http://www.sfm.u.org/documents/consensus/rbpc_atbhosp.pdf
[Accès le 11 02 2012].

Al Naiemi, N., Duim, B. & Bart, A., 2006. A CTX-M extended-spectrum b-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 55, pp. 1607-1608.

Al Naiemi, N. et al., 2005. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 43, pp. 4862-4864.

Aldeyab, M. et al., 2008. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 62, pp. 593-600.

Alfandri, S., 2011. Consommation des antibiotiques à l'hôpital : augmentation ou pseudoaugmentation ?. *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 41, pp. 343-348.

Al-Hasan, M. et al., 2008. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : a population-based study. *The American Journal of Medicine*, Volume 121, pp. 702-708.

Asensio, A. et al., 2000. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 30, pp. 55-60.

Askoura, M., Mottawea, W., Abujamel, T. & Taher, I., 2011. Efflux pump inhibitors (EPIs) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Lybian Journal of Medicine*, Volume 6, pp. 1-8.

Assurance Maladie, 2008. *Le programme de l'Assurance Maladie pour un meilleur usage des antibiotiques 2002-2007. Les antibiotiques c'est pas automatique.* [En ligne]

Available at: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2008-

[mai/atb-descmai08-chappuis.pdf](#)

[Accès le 28 01 2012].

Assurance Maladie, 2010. *Dossier de presse -mai 2010- Antibiotiques : Où en est-on ?*. [En ligne]

Available at: http://www.endirect-professionnels-de-sante.cpam41.fr/endirect-ps/medecin/iso_album/dossierpresse_antibio_national_052010.pdf

[Accès le 24 01 2012].

Aubert, D. et al., 2001. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 45, pp. 1615-1620.

Aumeran, C. et al., 2008. Successful control of a hospital-wide vancomycin resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 27, pp. 1061-1064.

Ayliffe, G., 1997. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 24, pp. S74-S79.

Azanowsky, J., 2010. *le Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, où en est-on en 2010?*. [En ligne]

Available at: <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/partenariats/JNI2010-Azanowsky.pdf>

[Accès le 07 02 2012].

Bager, F., Madsen, M., Christensen, J. & Aarestrup, F., 1997. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Preventive Veterinary Medicine*, Volume 31, pp. 95-112.

Bailly, P., Lallemand, S., Thouverez, M. & Talon, D., 2001. Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis. *Journal of Hospital Infection*, Volume 49, pp. 135-138.

Barnaud, G. et al., 2010. Two sequential outbreaks caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 or OXA-72 oxacillinase in an intensive care unit in France. *Journal of Hospital Infection*, Volume 76, pp. 358-360.

Barroso, J., 2010. *Règlement (UE) N° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale*. [En ligne]

Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_fr.pdf

[Accès le 05 02 2012].

Barrow, K. & Kwon, D., 2009. Alterations in two-component regulatory systems of phoPQ and pmrAB are associated with polymyxin B resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 53, pp. 5150-5154.

Bauernfeind, A. et al., 1996. Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 40, pp. 616-620.

- Bauernfeind, F. et al., 1992. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. *Infection*, Volume 20, pp. 158-163.
- Bauernfeind, F., Grimm, H. & Schweighart, S., 1990. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection*, Volume 18, pp. 294-298.
- Bedos, J., 2003. Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 22, pp. 534-538.
- Bellis, G. et al., 2007. Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2007. *Vaincre la Mucoviscidose et Ined*, pp. 1-24.
- Ben Haj Khalifa, A., Moissenet, D., Vu Thien, H. & Khedher, M., 2011. Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. *Annales de Biologie Clinique*, Volume 69, pp. 393-403.
- Berçot, B., Poirel, L. & Nordmann, P., 2011. Updated multiplex polymerase chain reaction for detection of 16S rRNA methylases: high prevalence among NDM-1 producers. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 71, pp. 442-445.
- Bergogne-Bérézin, E. & Joly-Guillou, M., 1991. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.: an increasing problem. *Journal of Hospital Infection*, Volume 18, pp. 250-255.
- Bergogne-Bérézin, E. & Towner, K., 1996. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 9, pp. 148-165.
- Berlau, J., Aucken, H., Malnick, H. & Pitt, T., 1999. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 18, pp. 179-183.
- Bert, F., Branger, C. & Lambert-Zechovsky, N., 2002. Identification of PSE and OXA β -lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* using PCR–restriction fragment length polymorphism. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 50, pp. 11-18.
- Bertrand, X. & Berra, N., 2009. *Le plan du 20 novembre 2001*. [En ligne] Available at: <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.html> [Accès le 06 02 2012].
- Bertrand, X. & Berra, N., 2011. *Tableau de bord des infections nosocomiales dans les établissements de santé*. [En ligne] Available at: <http://www.sante.gouv.fr/tableau-de-bord-des-infections-nosocomiales-dans-les-etablissements-de-sante.html> [Accès le 13 02 2012].
- Bertrand, X. et al., 2003. Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 22, pp. 505-509.
- Bertrand, X., Hocquet, D., Talon, D. & Plesiat, P., 2007. *Enquête trans-réseaux de l'ONERBA en 2007 : P. aeruginosa résistant à la ceftazidime*. [En ligne] Available at: http://www.onerba.org/download/pyo_enquete_ricai07.pdf [Accès le 24 09 2011].

- Bertrand, X. et al., 2001. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Medicine*, Volume 27, pp. 1263-1268.
- Birgand, G., 2009. Glycopeptide resistant enterococci: What's the problem?. *Current Anaesthesia & Critical Care*, Volume 20, pp. 248-250.
- Bisognano, C. et al., 1997. Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 41, pp. 906-913.
- Bogaerts, P., Bauraing, C., Deplano, A. & Glupczynski, Y., 2007. Emergence and dissemination of BEL-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Belgium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 51, pp. 1584-1585.
- Bolon, M., Wright, S., Gold, H. & Carmeli, Y., 2004. The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* may be lower than previously reported. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 1934-1940.
- Bonnet, R., 2004. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 1-14.
- Bonnet, R. et al., 1999. Diversity of TEM Mutants in *Proteus mirabilis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 2671-2677.
- Bonnet, R. et al., 2001. Novel Cefotaximase (CTX-M-16) with Increased Catalytic Efficiency Due to Substitution Asp-240/Gly. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 45, pp. 2269-2275.
- Bonnin, R. et al., 2011. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 349-354.
- Bonten, M., Bergmans, D., Speijer, H. & Stobberingh, E., 1999. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 160, pp. 1212-1219.
- Bonten, M., Willems, R. & Weinstein, R., 2001. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from ?. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 1, pp. 314-325.
- Borgianni, L. et al., 2011. Genetic context and biochemical characterization of the IMP-18 metallo-beta-lactamase identified in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 140-145.
- Bou, R. et al., 2006. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *Journal of Hospital Infection*, Volume 64, pp. 129-135.
- Bourdon, N., 2011. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *Journal des Anti-Infectieux*, Volume 13, pp. 2-11.
- Bourdon, N. et al., 2011. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–2008. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 713-721.

- Bourgeois-Nicolaos, N., Moubareck, C. & Doucet-Populaire, F., 2005. Transfert de la résistance à la vancomycine entre entérocoques d'origine animale et humaine. *Antibiotiques*, Volume 7, pp. 125-132.
- Bourgeois-Nicolaos, N. et al., 2006. Comparative study of van A gene transfer from *Enterococcus faecium* to *Enterococcus faecalis* and to *Enterococcus faecium* in the intestine of mice. *FEMS Microbiology letters*, Volume 254, pp. 27-33.
- Bradford, P., 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 14, pp. 933-951.
- Bradley, C. & Fraise, A., 1996. Heat and chemical resistance of enterococci. *Journal of Hospital Infection*, Volume 34, pp. 191-196.
- Bradley, S. et al., 1999. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 43, pp. 261-266.
- Bryan, L., O'Hara, K. & Wong, S., 1984. Lipopolysaccharide changes in impermeability-type aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 26, pp. 250-255.
- Buisson, Y. et al., 1990. Nosocomial outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive *Acinetobacter* species: correlation with amikacin usage. *Journal of Hospital Infection*, Volume 15, pp. 83-93.
- Bukhariea, H. et al., 2001. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 40, pp. 1-4.
- Bush, K., Jacoby, G. & Medeiros, A., 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 39, pp. 1211-1233.
- Cagnacci, S. et al., 2008. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenem-hydrolysing VIM-1 metallo- β -lactamase: first Italian outbreak. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 61, pp. 296-300.
- Canton, R. & Coque, T., 2006. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Current Opinion in Microbiology*, Volume 9, pp. 466-475.
- Canton, R. et al., 2008. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 14, pp. 144-153.
- Cao, V. et al., 2002. Distribution of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Vietnam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 3739-3743.
- Carbonne, A. et al., 2004. Diffusion régionale inter hospitalière d'un *Acinetobacter baumannii* multirésistant, producteur de bêta-lactamase à spectre étendu VEB-1, Nord-Pas-de-Calais, avril 2003 à février 2004. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, Volume 32-33, pp. 152-154.

- Cardo, D. et al., 2004. National Nosocomial Infections Surveillance system report, data summary from january 1992 through june 2004, issued october 2004. *American Journal of Infection Control*, Volume 32, pp. 470-485.
- Carmeli, Y., Eliopoulos, G. & Samore, M., 2002. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 8, pp. 802-807.
- Carmeli, Y., Samore, M. & Huskins, C., 1999. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant Enterococci. *Archives of Internal Medicine*, Volume 159, pp. 2461-2468.
- Cassier, P. et al., 2011. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase-producing Escherichia coli: a case-control study in a French teaching hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 17, pp. 1746-1751.
- Castanheira, M. et al., 2004a. Emergence of the extended-spectrum beta-lactamase GES-1 in a Pseudomonas aeruginosa strain from Brazil: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 2344-2345.
- Castanheira, M. et al., 2004b. Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 4654-4661.
- Castex, J., 2006. *Instruction N°DHOS/2006/111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé.* [En ligne]
Available at: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2006/Instruction/090306.pdf>
[Accès le 11 02 2012].
- Cattoen, C., 2009. *Epidemiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa.* [En ligne]
Available at: <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/DUAC/pyo-DUAC09-Cattoen.pdf>
[Accès le 26 09 2011].
- Cattoir, V., 2008. *Les nouvelles beta-lactamases à spectre étendu (BLSE).* [En ligne]
Available at: <http://www.eurobio.fr/images/Image/File/ROSCO/les%20nouvelles%20BLSE-%20mondor.pdf>
[Accès le 28 12 2011].
- Cavalié, P., 2011. *Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Juin 2011. Rapport d'expertise de l'Afssaps.* [En ligne]
Available at:
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07.pdf
[Accès le 01 02 2012].
- Cavalié, P., Desmares, C. & Chauvel, F., 2011. *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France -1999-2009- 11ème édition.* [En ligne]
Available at: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/L-Afssaps-met-en-ligne-le-rapport-d-analyse-des-ventes-de-medicaments-realisees-entre-1999-et-2009-Communique/%28langage%29/fre-FR>
[Accès le 20 01 2012].

- Cavallo, J., 2005. *Pseudomonas aeruginosa et antibiotiques*. [En ligne]
Available at: <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/pyobmr-duatb05-cavallo.pdf>
[Accès le 24 09 2011].
- CClin Sud Ouest, 2007. *Infection à Acinetobacter baumannii : mécanismes de résistance, antibiotiques actifs*. [En ligne]
Available at: http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/jr_infectio_051007/16%20Pr%C3%A9sentation%20ABAU%20%285-10_%29.pdf
[Accès le 13 11 2011].
- Celenza, G. et al., 2006. Spread of blaCTX-M-type and blaPER-2 beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 57, pp. 975-978.
- Centers for Disease Control and Prevention, 1999. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morbidity Mortality Weekly Report*, Volume 48, pp. 707-710.
- Cetinkaya, Y., Falk, P. & Mayhall, C., 2000. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 13, pp. 686-707.
- Chanawong, A. et al., 2001. SHV 12, SHV- 5 et SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum-beta-lactamase in Gram negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 48, pp. 839-852.
- Chang, S. et al., 2003. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* the VanA gene resistance. *The New England Journal of Medicine*, Volume 348, pp. 1342-1347.
- Charbonneau, P., 2005. *Fluoroquinolones : une aubaine pour le SARM ?*. [En ligne]
Available at: http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/atb_240505/Charbonneau-240505.pdf
[Accès le 17 01 12].
- Charbonneau, P. et al., 2006. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, pp. 778-784.
- Chastre, J. & Fagon, J., 2002. Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 165, pp. 867-903.
- Chen, Y., Zhou, Z., Jiang, Y. & Yu, Y., 2011. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 1255-1259.
- Chevance, A. & Moulin, G., 2011. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010*. [En ligne]
Available at:
http://www.sauvonsnosantibiotiques.org/media/client/upfile/anmv_rapport_antibiotiques2010.pdf
[Accès le 09 02 2012].

- Chopra, I. & Roberts, M., 2001. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Volume 65, pp. 232-260.
- Cisneros, J. & Rodriguez-Bano, J., 2002. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 8, pp. 687-693.
- Claeys, G., Verschaeagen, G., de Baere, T. & Vaneechoutte, M., 2000. PER-1 beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 45, pp. 924-925.
- Coignard, B. et al., 2009. *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, France, juin 2006. Volume 1 – Méthodes, résultats, perspectives.* [En ligne] Available at: www.invs.sante.fr
- Colvin, K. et al., 2011. The Pel polysaccharide can serve a structural and protective role in the biofilm matrix of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathogens*, Volume 7, pp. 1-13.
- Cooper, M. & Shlaes, D., 2011. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*, Volume 472, p. 32.
- Coque, T., Baquero, F. & Canton, R., 2008. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*, Volume 13, pp. 1-11.
- Coque, T. et al., 1996. Vancomycin-resistant Enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 40, pp. 2605-2609.
- Cornaglia, G., Giamarellou, H. & Rossolini, G., 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for β -lactams?. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 11, pp. 381-393.
- Corona-Nakamura, A. et al., 2001. Epidemiologic study of *Pseudomonas aeruginosa* in critical patients and reservoirs. *Archives of Medical Research*, Volume 32, pp. 238-242.
- Corvec, S. et al., 2006. Emergence of carbapenem-hydrolysing metallo-beta-lactamase VIM-1 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates in France. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 12, pp. 941-942.
- Costerton, J., Stewart, P. & Greenberg, E., 1999. Bacterial biofilms : a common cause of persistent infections. *Science*, Volume 284, pp. 1318-1322.
- Courvalin, P., 2006. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, pp. 25-34.
- Cox, P. & Buttiglione, R., 2003. *Règlement (CE) N° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux*, Bruxelles: .
- Crowcroft, N., Ronveaux, O., Monnet, D. & Mertens, R., 1999. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 20, pp. 31-36.

- Cuzon, G. et al., 2011. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 2420-2423.
- Danel, F., Hall, L., Gur, D. & Livermore, D., 1997. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 41, pp. 785-790.
- Dauwalder, O. et al., 2008. Epidemiology of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones Collected in France in 2006 and 2007. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 46, p. 3454–3458.
- David, M., Lemeland, J. & Boyer, S., 2008. Émergence de beta-lactamases à spectre étendu chez *Pseudomonas aeruginosa* : à propos de 24 cas au CHU de Rouen. *Pathologie Biologie*, Volume 56, pp. 429-434.
- De Champs, C. et al., 2004. Frequency and diversity of class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France: a 2 year prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 54, pp. 634-639.
- Decousser, J., Poirel, L. & Nordmann, P., 2001. Characterization of a chromosomally encoded extended-spectrum class A beta-lactamase from *Kluyvera cryocrescens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 45, pp. 3595-3598.
- Defez, C. et al., 2004. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection*, Volume 57, pp. 209-216.
- Dekeyser, S. et al., 2010. Epidémie à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine de type Van B au centre hospital de Béthune (Pas de Calais). Réalisation de deux enquêtes de prévalence en mai 2008 et en janvier 2009. *Pathologie Biologie*, Volume 58, pp. 21-25.
- Descheemaeker, P. et al., 1999. Comparison of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates and glycopeptide resistance genes of human and animal origins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 2032-2037.
- Devaud, M., Kayser, F. & Bachi, B., 1982. Transposon-mediated multiple antibiotic resistance in *Acinetobacter* Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 22, pp. 323-329.
- Direction générale de l'offre de soins, 2011. *Fiche descriptive de l'indice composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) - Résultats 2009 et 2010*. [En ligne]
Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive-icatb.pdf
[Accès le 17 01 2012].
- Doi, Y. & Arakawa, Y., 2007. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 45, pp. 88-94.
- Donskey, C. et al., 2000. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *The New England Journal of Medicine*, Volume 343, pp. 1925-1932.
- Donskey, C., Hanrahan, J., Hutton, R. & Rice, L., 1999. Effect of parenteral antibiotic administration on persistence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in the mouse gastrointestinal tract. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 180, pp. 384-390.

- Doring, G., 2010. Prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *International Journal of Medical Microbiology*, Volume 300, pp. 573-577.
- Drlica, K. & Zhao, X., 1997. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Volume 61, pp. 377-392.
- Dubois, V. et al., 2002. Molecular characterization of a novel class 1 integron containing blaGES-1 and a fused product of aac(3)-Ib/aac(6')-Ib' gene cassettes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 638-645.
- Duckro, A. et al., 2005. Transfer of vancomycin-resistant Enterococci via health care worker hands. *Archives of Internal Medicine*, Volume 165, pp. 302-307.
- Dumarche, P. et al., 2002. TEM derivative-producing *Enterobacter aerogenes* strains: dissemination of a prevalent clone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 1128-1131.
- Dumartin, C. et al., 2010. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 65, pp. 2028-2036.
- Dumartin, C. et al., 2011. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008. *Journal of Hospital Infection*, Volume 77, pp. 123-128.
- Dumitrescu, O. et al., 2010. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. Les points clés en 2010.. *Médecine/Sciences*, Volume 26, pp. 943-948.
- EARS-Net, 2011a. *Tables*. [En ligne]
Available at: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
[Accès le 18 01 2012].
- EARS-Net, 2011b. *Maps*. [En ligne]
Available at: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/map_reports.aspx
[Accès le 18 01 2012].
- El Garch, F. et al., 2011. OXA-198, an acquired carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 4828-4833.
- El Salabi, A. et al., 2010. First report of the metallo-beta-lactamase SPM-1 in Europe. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 54, p. 582.
- Eliopoulos, G., 2000. Aminoglycoside resistance in Enterococci. *Clinical Infectious Disease*, Volume 31, pp. 586-589.
- Empel, J. et al., 2007. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections with PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in Warsaw, Poland : further evidence for an international clonal complex. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 45, pp. 2829-2834.

Ena, J. et al., 1997. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 30, pp. 103-107.

Ender, P. et al., 2009. Transmission of an extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (Sequence Type ST131) strain between a father and daughter resulting in septic shock and emphysematous pyelonephritis. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 47, pp. 3780-3782.

Endtz, H. et al., 1997. Fecal carriage of vancomycin-resistant Enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 35, pp. 3026-3031.

ESAC, 2008. *Données pour la France, 2008*. [En ligne]
Available at: http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50266
[Accès le 19 01 2012].

ESAC, 2010a. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*. [En ligne]
Available at: <http://app.esac.ua.ac.be/public/>
[Accès le 18 01 2012].

ESAC, 2010b. *Report on point prevalence survey of antimicrobial prescribing in European hospitals, 2009*. [En ligne]
Available at:
http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50297&ct=50294&e=50483
[Accès le 05 02 2012].

European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. *Technical report. The bacterial challenge : time to react..* [En ligne]
Available at:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
[Accès le 29 01 2012].

European Centre for Disease Prevention and Control, 2010. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)..* [En ligne]
Available at:
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf
[Accès le 15 10 2011].

European Surveillance of Antimicrobial Consumption, 2011. *ESAC YEARBOOK 2009*. [En ligne]
Available at:
http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50536.
[Accès le 03 02 2012].

Eveillard, M. & Joly-Guillou, M., 2011. Infections émergentes à *Acinetobacter baumannii* et circonstances favorisant leur survenue. *Pathologie Biologie*, pp. 1-6.

Falagas, M., Karveli, E., Kelesidis, I. & Kelesidis, T., 2007. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 26, pp. 857-868.

- Falagas, M. & Kopterides, P., 2006. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, Volume 64, pp. 7-15.
- Falagas, M., Rafailidis, P. & Matthaiou, D., 2010. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resistance Updates*, Volume 13, pp. 132-138.
- Falk, P. et al., 2000. Outbreak of vancomycin-resistant Enterococci in a burn unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 21, pp. 575-582.
- Faure, K., 2007. *Traitement des infections à Pseudomonas aeruginosa*. [En ligne] Available at: www.infectio-lille.com/diaporamas/KF/pyo-tt-2007-ricai-faure.ppt [Accès le 22 09 2011].
- Faye, K., 2005. Le point sur l'usage vétérinaire des antibiotiques : impact sur l'antibiorésistance des bactéries en santé animale et humaine. *Antibiotiques*, Volume 7, pp. 45-52.
- Fernandez-Cuenca, F. et al., 2003. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 51, pp. 565-574.
- Fernandez, L. et al., 2010. Adaptive resistance to the "Last Hope" antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParR-ParS. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 54, pp. 3372-3382.
- Floret, N., Bertrand, X., Thouverez, M. & Talon, D., 2009. Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ?. *Pathologie Biologie*, Volume 57, pp. 9-12.
- Forster, D. & Daschner, F., 1998. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 17, pp. 73-77.
- Fournier, S. et al., 2008. Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris : trois ans d'expérience, 2004-2007. *Bulletin Hebdomadaire Epidemiologique*, Volume 41-42, pp. 400-404.
- Francis, J. et al., 2005. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clinical infectious diseases*, Volume 40, pp. 100-107.
- Fridkin, S. et al., 2001. The Effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant Enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Annals of Internal Medicine*, Volume 135, pp. 175-183.
- Galani, I. et al., 2004. First identification of an *Escherichia coli* clinical isolate producing both metallo-beta-lactamase VIM-2 and extended-spectrum beta-lactamase IBC. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 10, pp. 757-760.
- Gales, A., Jones, R. & Saler, H., 2006. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 12, pp. 315-321.

- Garcia-Garmendia, J. et al., 2001. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients : a cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 33, pp. 939-946.
- Garnier, F., Gambarotto, K., Denis, F. & Ploy, M., 2004. Molecular study of vancomycin-resistant Enterococci isolated from humans and from food in a cattle-rearing area of France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 54, pp. 236-239.
- Gauzit, R., 2010. *Comment traiter les infections à BLSE ?*. [En ligne]
Available at: http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/JRPI2010/JRPI2010-GAUZIT.pdf
[Accès le 13 12 2011].
- Gaynes, R. & Edwards, J., 2005. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, pp. 848-854.
- Ge, C. et al., 2011. Identification of KPC-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 1184-1186.
- Gerberding, J. et al., 2000. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from january 1992-april 2000, issued june 2000. *American Journal of Infection Control*, Volume 28, pp. 429-448.
- Gholizadeh, Y. & Courvalin, P., 2000. Acquired and intrinsic glycopeptide resistance in Enterococci. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 16, pp. 11-17.
- Girlich, D. et al., 2002. Nosocomial spread of the integron-located *veb-1*-like cassette encoding an extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 34, pp. 603-611.
- Glupczynski, Y. et al., 2011. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 39, pp. 168-172.
- Go, E. et al., 1994. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infection sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *The Lancet*, Volume 344, pp. 1329-1332.
- Gomes, M. et al., 2011. Outbreaks, persistence, and high mortality rates of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in a hospital with AIDS-predominant admissions. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 15, pp. 312-322.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R. & Elseviers, M., 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, Volume 365, pp. 579-587.
- Gordon, N. & Wareham, D., 2009. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 63, pp. 775-780.
- Gordon, N. & Wareham, D., 2010. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 35, pp. 219-226.

- Gotoh, N. et al., 1998. Characterization of the MexC-MexD-OprJ multidrug efflux system in mexA-mexB-oprM mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 42, pp. 1938-1943.
- Govan, J. & Deretic, V., 1996. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiological Reviews*, Volume 60, pp. 539-574.
- Grall, N., Andremont, A. & Armand-Lefèvre, L., 2011. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *Journal des Anti-Infectieux*, Volume 13, pp. 87-102.
- Gray, J. & Pedler, S., 1992. Antibiotic-resistant Enterococci. *Journal of hospital infection*, Volume 21, pp. 1-14.
- Guillemot, D. et al., 1998. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among french office-based physicians. *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 51, pp. 61-68.
- Gupta, V., 2008. Metallo beta lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Volume 17, pp. 131-143.
- Hall, B. & Barlow, M., 2005. Revised Ambler classification of beta-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 55, pp. 1050-1051.
- Hall-Stoodley, L., Costerton, J. & Stoodley, P., 2004. Bacterial biofilms : from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews*, Volume 2, pp. 95-108.
- Harbarth, S., Harris, A., Carmeli, Y. & Samore, M., 2001. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 33, pp. 1462-1468.
- Haut Conseil de la Santé Publique, 2010. *Évaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. 2007-2010*. [En ligne]
Available at: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110204_pneantibio.pdf
[Accès le 07 02 2012].
- Haute Autorité de Santé, 2008. *Recommandations professionnelles. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé*. [En ligne]
Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf
[Accès le 05 02 2012].
- Hawkey, P. & Jones, A., 2009. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 64, pp. 3-10.
- Henard, S. et al., 2011a. Control of a regional outbreak of vanA glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Eastern France, 2004–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Volume 214, pp. 265-270.
- Henard, S. et al., 2011b. Consommation des antibiotiques rapportée via les bilans standardisés de lutte contre les infections nosocomiales et relation avec l'ICATB. *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 41, pp. 197-205.

- Hentzer, M. et al., 2001. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function. *Journal of Bacteriology*, Volume 183, pp. 5395-5401.
- Heritier, C. et al., 2005a. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 4174-4179.
- Heritier, C., Poirel, L., Lambert, T. & Nordmann, P., 2005b. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 3198-3202.
- Hiramatsua, K. et al., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 40, pp. 135-136.
- Hiramatsu, K., 1998. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *The American Journal of Medicine*, Volume 104, pp. 7S-10S.
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M. & Ito, T., 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, Volume 9, pp. 486-493.
- Hocquet, D. et al., 2003. MexXY-OprM efflux pump is necessary for adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 47, pp. 1371-1375.
- Horcajada, J. et al., 2002. Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in *Escherichia coli* after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 49, pp. 55-59.
- Houssin, D. & Podeur, A., 2010. *Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en oeuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases*. [En ligne]
Available at: http://www.ars.iledefrance.sante.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/ARS/Actualites/2011/bacteries_multiresistantes/circulaire_EPC.pdf
[Accès le 23 07 2011].
- Howden, B. et al., 2010. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 23, pp. 99-139.
- Hrabak, J. et al., 2011. Regional spread of *Pseudomonas aeruginosa* ST357 producing IMP-7 metallo-beta-lactamase in Central Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 49, pp. 474-475.
- Hsueh, P., 2010. New Delhi Metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1): an emerging threat among Enterobacteriaceae. *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 10, pp. 685-687.
- Hsueh, P., Chen, W. & Luh, K., 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 26, pp. 463-472.

Hugo Johansson, P., Gustafsson, E. & Ringberg, H., 2007. High prevalence of MRSA in household contacts. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Volume 39, pp. 764-768.

Institut National de Veille Sanitaire, 2007. *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2006 - Résultats préliminaires au 12/01/2007. Une enquête du RAISIN*. [En ligne]

Available at: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Journees/AAC/2007/COIGNARD_ENP.pdf
[Accès le 20 09 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2008a. *Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Le point sur les données du signalement des infections nosocomiales, France, juin 2008*. [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterocoques-resistants-aux-glycopeptides-ERG>

Institut National de Veille Sanitaire, 2008b. *Pseudomonas aeruginosa*. [En ligne]

Available at:
http://archives.invs.sante.fr/surveillance/resistance/agents_pathogenes/fiche_pseudomonas_aeruginosa.pdf
[Accès le 06 10 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2010. *Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)*. [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>
[Accès le 29 11 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2011a. *Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan des signalements au 7 janvier 2011*. [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>
[Accès le 30 12 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2011b. *Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan des signalements au 11 avril 2011*. [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>
[Accès le 28 12 2011].

Institut National De Veille Sanitaire, 2011c. *Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan au 23 juin 2011*. [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>
[Accès le 28 12 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2011d. *Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan au 27 septembre 2011.*

[En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

[Accès le 28 12 2011].

Institut National de Veille Sanitaire, 2012. *Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan au 16 janvier 2012..* [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

[Accès le 16 03 2012].

Islam, S. et al., 2009. Chromosomal mechanisms of aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 15, pp. 60-66.

Jabes, D., 2011. The antibiotic R&D pipeline: an update. *Current Opinion in Microbiology*, Volume 14, pp. 564-569.

Jacoby, G., 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, pp. 120-126.

Jacoby, G., 2009. AmpC beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 22, pp. 161-182.

Jacoby, G. & Bush, K., 2012. *Beta-lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes.* [En ligne]

Available at: <http://www.lahey.org/studies>

[Accès le 24 02 2012].

Jacoby, G. et al., 2006. qnrB, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 50, pp. 1178-1182.

Jarlier, V., Arnaud, I. & Carbonne, A., 2011. *Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR Raisin - résultats 2009.* [En ligne]

Available at: <http://www.invs.sante.fr>

[Accès le 23 06 2011].

Jevons, P., 1961. "Celbenin"-resistant staphylococci. *British Medical Journal*, pp. 124-125.

Jiang, X. et al., 2005. Outbreak of infection caused by *Enterobacter cloacae* producing the novel VEB-3 beta-lactamase in China. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 43, pp. 826-831.

Johansen, H. et al., 2008. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 7, pp. 391-397.

- Johnson, J. et al., 2010. Within-household sharing of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* sequence type ST131 strain causing pediatric osteoarticular infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Volume 29, pp. 473-475.
- Juan, C., Moya, B., Perez, J. & Oliver, A., 2006. Stepwise upregulation of the *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal cephalosporinase conferring high-level beta-lactam resistance involves three AmpD homologues. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 50, pp. 1780-1787.
- Kahlmeter, G., Menday, P. & Cars, O., 2003. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 52, pp. 1005-1010.
- Kalai-Blagui, S. et al., 2009. Detection of SHV-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* strains by genetic methods. *Pathologie Biologie*, Volume 57, pp. 73-75.
- Kallel, H. et al., 2008. Correlation between antibiotic use and changes in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a medical-surgical intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, Volume 12, pp. 18-23.
- Karageorgopoulos, D. & Falagas, M., 2008. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet*, Volume 8, pp. 751-762.
- Kerr, J. et al., 2002. Evidence against transmission of *Pseudomonas aeruginosa* by hands and stethoscopes in a cystic fibrosis unit. *Journal of Hospital Infection*, Volume 50, pp. 324-326.
- Kerr, K. & Snelling, A., 2009. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *Journal of Hospital Infection*, Volume 73, pp. 338-344.
- Kim, J. et al., 2004. Nosocomial outbreak by *Proteus mirabilis* producing extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in a Korean university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 54, pp. 1144-1147.
- Kipnis, E., Sawa, T. & Wiener-Kronish, J., 2006. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 36, pp. 78-91.
- Kirst, H., Thompson, D. & Nicas, T., 1998. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 42, pp. 1303-1304.
- Klare, I. et al., 1999. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant Enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microbial Drug Resistance*, Volume 5, pp. 45-52.
- Klare, I. et al., 1995b. Enterococcus faecium strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microbial Drug Resistance*, Volume 1, pp. 265-272.
- Klare, I. et al., 1995a. VanA-mediated high-level glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from animal husbandry.. *FEMS Microbiology letters*, Volume 125, pp. 165-171.
- Kliebe, C. et al., 1985. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 28, pp. 302-307.

- Knudsen, E., Brown, D. & Rolinson, G., 1962. A new orally effective penicillinase-stable penicillin. *The lancet*, Volume 2, pp. 632-634.
- Kock, R. et al., 2010. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe*. [En ligne]
Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>
- Kohler, T., Epp, S., Curty, L. & Pechère, J., 1999. Characterization of MexT, the regulator of the MexE-MexF-OprN multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, Volume 181, pp. 6300-6305.
- Kohler, T. et al., 1997. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular Microbiology*, Volume 23, pp. 345-354.
- Ko, K. et al., 2007. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 60, pp. 1163-1167.
- Kolar, M., Urbanek, K. & Latal, T., 2001. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 17, pp. 357-363.
- Kolar, M., Urbanek, K., Vagnerova, I. & Koukalova, D., 2006. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Volume 31, pp. 67-72.
- Kolayli, F. et al., 2005. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp.. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 249, pp. 241-245.
- Kollef, M., Silver, P., Murphy, D. & Trovillion, E., 1995. The effect of late-onset : ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *CHEST*, Volume 108, pp. 1655-1662.
- Kotsakis, S. et al., 2010. GES-13, a beta-lactamase variant possessing Lys-104 and Asn-170 in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 54, pp. 1331-1333.
- Kouchner, B., 2002. *Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A - N°272 du 2 mai 2002, relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.*, Paris: .
- Kritsotakis, E. et al., 2008. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 14, pp. 747-754.
- Kumarasamy, K. et al., 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Disease*, Volume 10, pp. 597-602.
- Lai, C. et al., 2011. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 1374-1382.
- Lambert, T., 1997. Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides. *Réanimation Urgences*, Volume 6, pp. 9-16.

- Landman, D., Chockalingam, M. & Quale, J., 1999. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clinical Infectious Disease*, Volume 28, pp. 1062-1066.
- Landman, D. et al., 2002. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY. *Archives of Internal Medicine*, Volume 162, pp. 1515-1520.
- Lartigue, M., Fortineau, N. & Nordmann, P., 2005. Spread of novel expanded-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in a university hospital in the Paris area, France. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 11, pp. 577-596.
- Lauretti, L. et al., 1999. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 1584-1590.
- Lautenbach, E. et al., 2003. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant Enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 36, pp. 440-446.
- Lautenbach, E. et al., 2001. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 33, pp. 1288-1294.
- Le Berre, R. et al., 2006. Quorum sensing : une nouvelle cible thérapeutique pour *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecines et maladies infectieuses*, Volume 36, pp. 349-357.
- Leavis, H., Bonten, M. & Willems, R., 2006. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Current Opinion on Microbiology*, Volume 9, pp. 454-460.
- Leclercq, R. & Coignard, B., 2006. Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005. *Bulletin Hebdomadaire Epidemiologique*, Volume 13, pp. 85-87.
- Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J. & Courvalin, P., 1988. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New England Journal of Medicine*, Volume 319, pp. 157-161.
- Lee, J., Lee, Y., Park, Y. & Kim, B., 2005. Alterations in the GyrA and GyrB subunits of topoisomerase II and the ParC and ParE subunits of topoisomerase IV in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 25, pp. 290-295.
- Lee, S. et al., 2004. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 224-228.
- Lemaire, X. et al., 2008. First case of intrafamily transmission of a new MRSA clone with toxic shock syndrome toxin-1. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Volume 40, pp. 675-683.

- Lepelletier, D., 2006. Staphylococcus aureus résistant à la métilcilline : incidence, facteurs de risque de colonisation et intérêt du dépistage systématique en unité de soins intensifs et réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 25, p. 626–632.
- Lepper, P. et al., 2002. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 2920-2925.
- Lesens, O., 2009. L'Entérocoque résistant à la vancomycine. *Néphrologie & Thérapeutiques*, Volume 5, pp. 261-264.
- Lesne, J., Besse, F., De Monpezat, A. & Dupuis, C., 2004. *Evaluation et gestion des risques liés à Pseudomonas aeruginosa dans les établissements de thermalisme*. [En ligne] Available at: http://ressources.ensp.fr/memoires/2004/igs_ase/09-Pseudomonas_aeruginosa.pdf [Accès le 19 09 2011].
- Leverstein-Van Hall, M. et al., 2010. Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 10, pp. 830-831.
- Levin, A., 2002. Multiresistant Acinetobacter infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 8, pp. 144-153.
- Lietzau, S. et al., 2007. Household contacts were key factor for children's colonization with resistant Escherichia coli in community setting. *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 60, pp. 1149-1155.
- Limansky, A., Mussi, M. & Viale, A., 2002. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in Acinetobacter baumannii is associated with imipenem resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 40, pp. 4776-4778.
- Livermore, D., 1992. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 36, pp. 2046-2048.
- Livermore, D., 2001. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 47, pp. 247-250.
- Livermore, D., 2008. Defining an extended-spectrum b-lactamase. *Clinical Microbiology and Infection*, 14 3-10.
- Livermore, D. et al., 2007. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 59, pp. 165-174.
- Livermore, D. et al., 2011. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 37, pp. 415-419.
- Li, Y. et al., 2003. A new member of the tripartite multidrug efflux pumps, MexVW–OprM, in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 52, pp. 572-575.

- Low, D., Keller, N., Barth, A. & Jone, R., 2001. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 32, pp. 133-145.
- Lozano, C. et al., 2011. Dynamic of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and ST1 after mupirocin treatment in a family in close contact with pigs. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 34, pp. 1-7.
- Lucet, J., Andremont, A. & Coignard, B., 2008. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. *Bulletin Hebdomadaire Epidemiologique*, Volume 41-42, pp. 386-390.
- Lucet, J. et al., 2007. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *Journal of Hospital Infection*, Volume 67, pp. 42-48.
- Lu, P. et al., 2009. Diversity of carbapenem resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* from a Taiwan hospital: spread of plasmid-borne OXA-72 carbapenemase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 63, pp. 641-647.
- MacDougall, C. et al., 2005a. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and fluoroquinolone use. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 11, pp. 1197-1204.
- MacDougall, C. et al., 2005b. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, pp. 435-440.
- Machado, E. et al., 2006. Dissemination in Portugal of CTX-M-15-, OXA-1-, and TEM-1-producing Enterobacteriaceae strains containing the *aac(6)-Ib-cr* gene, which encodes an aminoglycoside- and fluoroquinolone-modifying enzyme. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 50, pp. 3220-3221.
- MacLeod, D. et al., 2000. Aminoglycoside-resistance mechanisms for cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates are unchanged by long-term, intermittent, inhaled tobramycin treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 181, pp. 1180-1184.
- Madaras-Kelly, K., Remington, R., Lewis, P. & Stevens, D., 2006. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 27, pp. 155-169.
- Magnet, S. & Blanchard, J., 2005. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chemical Reviews*, Volume 105, pp. 477-497.
- Mahamat, A. et al., 2005. Evolution of fluoroquinolone resistance among *Escherichia coli* urinary tract isolates from a French university hospital: application of the dynamic regression model. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 11, pp. 301-306.
- Mahar, P. et al., 2010. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in burns patients: Risk factors and outcomes. *Burns*, Volume 36, pp. 1228-1233.

- Manikal, V. et al., 2000. Endemic carbapenem-resistant acinetobacter species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 31, pp. 101-106.
- Marchandin, H. et al., 2000. Production of a TEM-24 plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase by a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 44, pp. 213-216.
- Martres, P., Thibault, M. & Lémann, F., 2003. Surveillance des bactéries multirésistantes : diminution significative du taux et de l'incidence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans un centre hospitalier général entre 1999 et 2001. *Pathologie Biologie*, Volume 51, pp. 474-478.
- Masuda, N. et al., 2000a. Contribution of the MexX-MexY-OprM efflux system to intrinsic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 44, pp. 2242-2246.
- Masuda, N. et al., 2000b. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 44, pp. 3322-3327.
- Matsumoto, Y. et al., 1988. Novel plasmid-mediated beta-lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 32, pp. 1243-1246.
- Mavroidi, A. et al., 2001. An integron-associated beta-lactamase (IBC-2) from *Pseudomonas aeruginosa* is a variant of the extended-spectrum beta-lactamase IBC-1. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 48, pp. 627-630.
- McDonald, L., Kuehnert, M., Tenover, F. & Jarvis, W., 1997. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting : prevalence, sources, and public health implications. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 3, pp. 311-317.
- Mesaros, N. et al., 2007. *Pseudomonas aeruginosa* : résistances et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire. *Antibiotiques*, Volume 9, pp. 189-198.
- Messadi, A. et al., 2008. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care burn unit: A 5-year study, 2000–2004. *Burns*, Volume 34, pp. 1098-1102.
- Michel-Briand, Y., 2009. *Une histoire de la résistance aux antibiotiques*. Paris: L'HARMATTAN.
- Ministère de la santé et des solidarités, 2005. *Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français*. : .
- Ministère de la santé et des solidarités, 2006. *Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé*, : .
- Ministère de l'agriculture, 2011. *Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire*. [En ligne]
Available at: http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf
[Accès le 30 01 2012].

- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé & DGOS, 2011. *Rapport national 2010 sur le tableau de bord des infections nosocomiales*. [En ligne]
Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapportnational2010_2011def.pdf
[Accès le 21 01 2012].
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2010. *Tableau de bord des infections nosocomiales 2010. Annexe 3 : Cahier des charges relatif aux consignes de remplissage et aux éléments de preuve des données déclarées dans le bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales 2010*. [En ligne]
Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cahier_charges_2010.pdf
[Accès le 13 02 2012].
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011. *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016*. [En ligne]
Available at: http://www.medqual.fr/plan_antibiotiques_2011-2016.pdf
[Accès le 09 02 2012].
- Miro, E. et al., 2005. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 56, pp. 1152-1155.
- Mittal, R. et al., 2009. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *Journal of Infection and Public Health*, Volume 2, pp. 101-111.
- Miyajima, Y. et al., 2008. In vitro and in vivo potency of polymyxin B against IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 32, pp. 437-440.
- Moellering, R., 1998. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 26, pp. 1196-1199.
- Molterer, W., 1998. *Règlement (CE) No 2821/98 du Conseil du 17 décembre 1998 modifiant, en ce qui concerne le retrait de l'autorisation de certains antibiotiques, la directive 70/524/CEE concernant les additifs dans l'alimentation des animaux*, Bruxelles: .
- Monnet, D. & Fridodt-Moller, N., 2001. Antimicrobial-drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 7, pp. 161-163.
- Monnet, D. et al., 2004. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 10, pp. 1432-1441.
- Montecalvo, M. et al., 1995. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 16, pp. 680-685.
- Moran, G. et al., 2006. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*, Volume 355, pp. 666-674.
- Mosqueda-Gomez, J. et al., 2008. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. A case—control study. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 12, pp. 653-659.

- Mugnier, P. et al., 1996. A TEM-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 40, pp. 2488-2493.
- Muller, A. et al., 2003a. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 36, pp. 971-978.
- Muller, A., Thouverez, M., Talon, D. & Bertrand, X., 2003b. Contribution de la pression de sélection antibiotique dans l'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans un centre hospitalier universitaire. *Pathologie Biologie*, Volume 51, pp. 454-459.
- Mundy, L., Sahm, D. & Gilmore, M., 2000. Relationships between Enterococcal Virulence and antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 13, p. 513–522.
- Murdoch, D. et al., 2002. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolates over 25 years. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Volume 46, pp. 3676-3678.
- Mussi, M., Limansky, A. & Viale, A., 2005. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 1432-1440.
- Musumeci, R. et al., 2011. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolated in a teaching hospital of Northern Italy. *Microbial Drug Resistance*, Volume 18, pp. 33-41.
- Naas, T. et al., 2006a. Emergence of PER and VEB extended-spectrum beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 58, pp. 178-182.
- Naas, T. et al., 2011. Silent spread of IMP-13-producing *Pseudomonas aeruginosa* belonging to sequence type 621 in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 2178-2179.
- Naas, T. et al., 2006b. VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase–producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 12, pp. 1214-1222.
- Naas, T. et al., 1999a. An SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 1281-1284.
- Naas, T., Poirel, L., Karim, A. & Nordmann, P., 1999b. Molecular characterization of In50, a class 1 integron encoding the gene for the extended-spectrum L-lactamase VEB-1 in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 176, pp. 411-419.
- Naas, T., Poirel, L. & Nordmann, P., 2008. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 14, pp. 42-52.
- Nagano, N. et al., 2004. Nosocomial transmission of CTX-M-2 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 42, pp. 3978-3984.

- Navarro, F. & Courvalin, P., 1994. Analysis of genes encoding D-Alanine-D-Alanine ligase-related enzymes in *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus flavescens*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Volume 38, pp. 1788-1793.
- Nemec, A. et al., 2004. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 53, pp. 1233-1240.
- Noble, W., Virani, Z. & Cree, R., 1992. Co-transfer of vancomycin and other resistance gene from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 93, pp. 195-198.
- Nordmann, P. & Carrer, A., 2010. Les carbapénèmases des entérobactéries. *Archives de Pédiatrie*, Volume 17, pp. 154-162.
- Nordmann, P., Couard, J., Sansot, D. & Poirel, L., 2012. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 54, pp. 150-151.
- Nordmann, P., Naas, T. & Poirel, L., 2011a. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 17, pp. 1791-1798.
- Nordmann, P. & Poirel, L., 2002. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 8, pp. 321-331.
- Nordmann, P. & Poirel, L., 2005. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 56, pp. 463-469.
- Nordmann, P., Poirel, L., Toleman, M. & Walsh, T., 2011b. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 689-692.
- Nordmann, P., Poirel, L., Walsh, T. & Livermore, D., 2011c. The emerging NDM carbapenemases. *Trends in Microbiology*, Volume 19, pp. 588-595.
- Nordmann, P. et al., 1993. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 37, pp. 962-969.
- Noskin, G., Stosor, V., Cooper, I. & Peterson, L., 1995. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 16, pp. 577-581.
- Official Journal of the European Communities, 2001. *Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC)*, Brussels: .
- ONERBA, 2010. *Rapport d'activité 2008*, Paris: Vivactis Plus Éditions.
- Pacanowski, J., 2007. *Pénicillines*. [En ligne]
Available at: <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/PENICILLINES-PACANOWSKI.pdf>
[Accès le 29 11 2011].

- Pagani, L. et al., 2004. Multifocal detection of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in northern Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 42, pp. 2523-2529.
- Pagani, L. et al., 2002. Emerging extended-spectrum beta-lactamases in *Proteus mirabilis*. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 40, pp. 1549-1552.
- Pamp, S. & Tolker-Nielsen, T., 2007. Multiple roles of biosurfactants in structural biofilm development by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, Volume 189, pp. 2531-2539.
- Pantosti, A. et al., 1999. Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *The Lancet*, Volume 354, pp. 741-742.
- Papanicolaou, G., Medeiros, A. & Jacoby, G., 1990. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 34, pp. 2200-2209.
- Parkins, M. et al., 2010. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection*, Volume 38, pp. 25-32.
- Paterson, D., 2004. "Collateral Damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 38, pp. 341-345.
- Patry, I. et al., 2008. Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français. *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 38, pp. 378-382.
- Peleg, A. et al., 2007. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 59, pp. 128-131.
- Pena, C. et al., 1995. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections.. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 39, pp. 520-524.
- Pena, C. et al., 1998. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 42, pp. 53-58.
- Perez, F. et al., 2007. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 51, pp. 3471-3484.
- Petit, A. et al., 1990. Molecular epidemiology of TEM-3 (CTX-1) beta-Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 34, pp. 219-224.
- Philippon, A. & Arlet, G., 2005. Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram-négatif : que de nouveautés en 15 ans !. *Antibiotiques*, Volume 7, pp. 247-259.
- Philippon, A., Arlet, G. & Jacoby, G., 2002. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 1-11.

- Philippon, L. et al., 1997. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 41, pp. 2188-2195.
- Picao, R., Poirel, L., Gales, A. & Nordmann, P., 2009. Further identification of CTX-M-2 extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 53, pp. 2225-2226.
- Pitout, J. & Laupland, K., 2008. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 8, pp. 159-166.
- Poirel, L., Bonnin, R. & Nordmann, P., 2011a. Analysis of the resistome of a multidrug-resistant NDM-1-producing *Escherichia coli* strain by high-throughput genome sequencing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 4224-4229.
- Poirel, L. et al., 2005a. BEL-1, a novel clavulanic acid-inhibited extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In120 in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 3743-3748.
- Poirel, L., Cabanne, L., Vahaboglu, H. & Nordmann, P., 2005b. Genetic environment and expression of the extended-spectrum beta-lactamase blaPER-1 gene in Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 1708-1713.
- Poirel, L. et al., 2010a. BEL-2, an extended-spectrum beta-lactamase with increased activity toward expanded-spectrum cephalosporins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 54, pp. 533-535.
- Poirel, L., Dortet, L., Bernabeu, S. & Nordmann, P., 2011b. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 55, pp. 5403-5407.
- Poirel, L. et al., 2002b. Integron-located oxa-32 gene cassette encoding an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 46, pp. 566-569.
- Poirel, L., Gniadkowski, M. & Nordmann, P., 2002c. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and of its structurally related beta-lactamase CTX-M-3. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 50, pp. 1031-1034.
- Poirel, L. et al., 2000a. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 44, pp. 622-632.
- Poirel, L. et al., 2003. Outbreak of extended-spectrum beta-Lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a french hospital. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 41, pp. 3542-3547.
- Poirel, L., Naas, T. & Nordmann, P., 2008. Genetic support of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 14, pp. 75-81.

- Poirel, L. et al., 1999b. Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by an Escherichia coli integron gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 573-581.
- Poirel, L. et al., 2000b. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-Lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 44, pp. 891-897.
- Poirel, L. & Nordmann, P., 2006a. Résistance aux beta-lactamines chez Acinetobacter baumannii : évolution et émergence de nouveaux mécanisme. *Antibiotiques*, Volume 8, pp. 100-107.
- Poirel, L. & Nordmann, P., 2006b. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 12, pp. 826-836.
- Poirel, L. et al., 2010b. Emergence of KPC-producing Pseudomonas aeruginosa in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 54, p. 3072.
- Poirel, L., Ronco, E., Naas, T. & Nordmann, P., 1999a. Extended-spectrum beta-lactamase TEM-4 in Pseudomonas aeruginosa. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 5, pp. 651-652.
- Poirel, L., Van De Loo, M., Mammeri, H. & Nordmann, P., 2005c. Association of plasmid-mediated quinolone resistance with extended-spectrum beta-lactamase VEB-1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 3091-3094.
- Poirel, L., Weldhagen, G., De Champs, C. & Nordmann, P., 2002a. A nosocomial outbreak of Pseudomonas aeruginosa isolates expressing the extended-spectrum-beta-lactamase GES-2 in South Africa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 49, pp. 561-565.
- Poirel, L. et al., 2001. GES-2, a class A beta-lactamase from Pseudomonas aeruginosa with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 45, pp. 2598-2603.
- Pokludova, L. et al., 2011. *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. Reporting period: 2005-2009.* [En ligne]
Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf
[Accès le 06 02 2012].
- Poole, K., 2001. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa and related organisms. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, Volume 3, pp. 255-264.
- Poole, K., 2005. Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 479-487.
- Poole, K., 2011. Pseudomonas aeruginosa: resistance to the max. *Frontiers in Microbiology*, Volume 2, pp. 1-13.
- Potron, A., Poirel, L. & Nordmann, P., 2011. Plasmid-mediated transfer of the blaNDM-1 gene in Gram-negative rods. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 324, pp. 111-116.

- Pressler, T. et al., 2011. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF working group report. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 10, pp. 75-78.
- Qin, X. et al., 2006. Ciprofloxacin-resistant Gram-negative bacilli in the fecal microflora of children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 50, pp. 3325-3329.
- Quale, J. et al., 1996a. Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *American Journal of Infection Control*, Volume 24, pp. 372-379.
- Quale, J. et al., 2002. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 35, pp. 834-841.
- Quale, J. et al., 1996b. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant Enterococci. *Clinical Infectious Disease*, Volume 23, pp. 1020-1025.
- Queenan, A. & Bush, K., 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 20, pp. 440-458.
- Quincampoix, J. & Mainardi, J., 2001. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*, Volume 10, pp. 267-275.
- Qu, T. et al., 2009. Evaluation of phenotypic tests for detection of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains in China. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 47, pp. 1136-1142.
- Rabaud, C. & May, T., 2000. Glycopeptides. *Encyclopédie médico-chirurgicale.*, pp. 1-7.
- Rahal, J. et al., 1998. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *The Journal of the American Medical Association*, Volume 280, pp. 1233-1237.
- RAISIN, 2011. *Surveillance de la consommation des antibiotiques – Réseau ATB-Raisin – Résultats 2009.* [En ligne]
Available at: <http://www.invs.sante.fr>.
[Accès le 25 01 2012].
- Ratjen, F., Brockhaus, F. & Angyalosi, G., 2009. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 8, pp. 361-369.
- Raum, E. et al., 2008. Changes in *Escherichia coli* resistance patterns during and after antibiotic therapy: a longitudinal study among outpatients in Germany. *Clinical Microbiology and Infections*, Volume 14, pp. 41-48.
- Ray, G., Baxter, R. & DeLorenze, G., 2005. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-non susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, pp. 441-449.
- Reinert, R. et al., 2007. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 60, pp. 1018-1029.

- Reis, A. et al., 2003. Polymyxin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates : what is next. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 9, pp. 1025-1027.
- Ribera, A., Ruiz, J. & Vila, J., 2003. Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 47, pp. 2310-2312.
- Rice, L., 2001. Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. *Emerging infectious diseases*, Volume 7, pp. 183-187.
- Rice, L. et al., 2005. Enterococcus faecium low-affinity pbp5 is a transferable determinant. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 49, pp. 5007-5012.
- Robert, J., 2003. *Fluoroquinolones et entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones dans la flore digestive*. [En ligne]
Available at: http://www.onerba.org/download/JNI03_FQ-Eb.pdf
[Accès le 02 01 2012].
- Robicsek, A. et al., 2006. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature Medicine*, Volume 12, pp. 83-88.
- Robredo, B. et al., 2000. Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *International Journal of Food Microbiology*, Volume 54, pp. 197-204.
- Rodriguez-Bano, J. & Navarro, M., 2008. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 14, pp. 104-110.
- Rodriguez-Martinez, J., Poirel, L. & Nordmann, P., 2009a. Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 53, pp. 1766-1771.
- Rodriguez-Martinez, J., Poirel, L. & Nordmann, P., 2009b. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 53, pp. 4783-4788.
- Rogues, A. et al., 2007a. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, Volume 67, pp. 72-78.
- Rogues, A. et al., 2007b. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 28, pp. 1389-1395.
- Ruimy, R. & Andremont, A., 2004. Quorum sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition. *Réanimation*, Volume 13, pp. 176-184.
- Ruiz, L., Dominguez, A., Ruiz, N. & Vinas, M., 2004. Relationship between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting. *Archives of Medical Research*, Volume 35, pp. 251-257.
- Rumbaugh, K., Griswold, J. & Hamood, A., 2000. The role of quorum sensing in the in vivo virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes et Infection*, Volume 2, pp. 1721-1731.

- Ruppé, E., 2010. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, Volume 12, pp. 3-16.
- Sanders, P. et al., 2010. *FARM 2007-2008 : Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale. Rapport 2007-2008*. [En ligne] Available at: <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-FARM2008.pdf> [Accès le 31 01 2012].
- Saurina, G. et al., 2000. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, N.Y : epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 45, pp. 895-898.
- Schiappa, D. et al., 1996. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 174, pp. 529-536.
- Schouten, M., Hoogkamp-Korstanje, J., Meis, J. & Voss, A., 2000. Prevalence of vancomycin-resistant Enterococci in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 19, pp. 816-822.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C. & Walsh, T., 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 17, pp. 431-437.
- Seifert, H. et al., 1997. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *Journal of Clinical Microbiology*, Volume 35, pp. 2819-2825.
- Senda, K. et al., 1996. Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 40, pp. 349-353.
- Seok, Y. et al., 2011. Dissemination of IMP-6 metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 in Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, pp. 2791-2796.
- Severin, A., Wei Wu, S., Tabei, K. & Tomasz, A., 2005. High-Level beta-Lactam resistance and cell wall synthesis catalyzed by the *mecA* homologue of *Staphylococcus sciuri* introduced into *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*, Volume 187, p. 6651–6658.
- Sevillano, E., Gallego, L. & Garcia-Lobo, J., 2009. First detection of the OXA-40 carbapenemase in *P. aeruginosa* isolates, located on a plasmid also found in *A. baumannii*. *Pathologie Biologie*, Volume 57, pp. 493-495.
- Sievert, D. et al., 2008. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, pp. 668-674.
- Simpson, J., Smith, S. & Dean, R., 1988. Alginate inhibition of the uptake of *Pseudomonas aeruginosa* by macrophages. *Journal of General Microbiology*, Volume 134, pp. 29-36.
- Skiada, A., Markogiannakis, A., Plachouras, D. & Daikos, G., 2011. Adaptive resistance to cationic compounds in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 37, pp. 187-193.

- Smith, T. & Jarvis, W., 1999. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Microbes and Infection*, Volume 1, pp. 795-805.
- Sood, S., Malhotra, M., Das, B. & Kapil, A., 2008. Enterococcal infections and antimicrobial resistance. *Indian Journal of Medical Research*, Volume 128, pp. 111-121.
- Sorensen, T. et al., 2001. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *New England Journal of Medicine*, Volume 345, pp. 1161-1166.
- Sorum, M. et al., 2006. Prevalence, persistence, and molecular characterization of glycopeptide-resistant Enterococci in Norwegian poultry and poultry farmers 3 to 8 years after the ban on avoparcin. *Applied and Environmental Microbiology*, Volume 72, pp. 516-521.
- Srikumar, R., Paul, C. & Poole, K., 2000. Influence of mutations in the mexR repressor gene on expression of the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, Volume 182, pp. 1410-1414.
- Steinmann, J. et al., 2011. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Eurosurveillance*, Volume 16, pp. 1-6.
- Stobberingh, E. et al., 1999. Enterococci with glycopeptide resistance in Turkeys, Turkey farmers, Turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the South of the Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans?. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 43, pp. 2215-2221.
- Strateva, T. et al., 2007. Problematic clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 56, pp. 956-963.
- Strateva, T. & Yordanov, D., 2009. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 58, pp. 1133-1148.
- Tacconelli, E. et al., 2008b. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 62, pp. 1130-1137.
- Tacconelli, E. et al., 2008a. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 61, pp. 26-38.
- Talon, D., Bertrand, X. & Thouverez, M., 2001. Facteurs de risque et prévention de l'acquisition et de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides. *Pathologie et biologie*, Volume 49, pp. 641-648.
- Tam, V. et al., 2007. Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 58, pp. 309-314.
- Tandé, D. et al., 2010. Intrafamilial transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of

internationally adopted children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 65, pp. 859-865.

Tateda, K. et al., 2003. The *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone accelerates apoptosis in macrophages and neutrophils. *Infection and Immunity*, Volume 71, pp. 5785-5793.

Tattevin, P., 2011. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 41, pp. 167-175.

Telford, G. et al., 1998. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone has immunomodulatory activity. *Infection and Immunity*, Volume 66, pp. 36-42.

Thiolet, J. et al., 2007. Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. *Bulletin Hebdomadaire Epidemiologique*, Volume 51-52, pp. 429-432.

Thuong, M. et al., 2003. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, Volume 53, pp. 274-282.

Tiemersma, E. W. et al., 2004. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging infectious diseases*, Volume 10, pp. 1627-1634.

Toleman, M., Rolston, K., Jones, R. & Walsh, T., 2003. Molecular and biochemical characterization of OXA-45, an extended-spectrum class 2d' beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 47, pp. 2859-2863.

Toleman, M. et al., 2002. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 50, pp. 673-679.

Tornieporth, N. et al., 1996. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 23, pp. 767-772.

Towner, K., 2009. Therapeutic options for infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotiques*, Volume 11, pp. 150-157.

Trautmann, M., Lepper, P. & Haller, M., 2005. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *American Journal of Infection Control*, Volume 33, pp. 41-49.

Tristan, A. et al., 2007. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, Volume 65, pp. 105-109.

Trystram, D. et al., 2004. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. *Bulletin Hebdomadaire Epidemiologique*, Volume 32-33, pp. 142-144.

Tulkens, P. & Spinewine, A., 2002. *Pharmacologie spéciale - Aminoglycosides*. [En ligne] Available at: <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLS/AG/PLS-AG-action.html> [Accès le 26 10 2011].

- Udo, E., Pearman, J. & Grubb, W., 1993. Genetic analyses of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *Journal of Hospital Infection*, Volume 25, pp. 97-108.
- Unal, S. & Garcia-Rodriguez, J., 2005. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002–2004. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 53, pp. 265-271.
- Uttley, A., Collins, C., Naidoo, J. & George, R., 1988. Vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet*, pp. 57-58.
- Vahaboglu, H. et al., 1995. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 43, pp. 294-299.
- Vahaboglu, H. et al., 1997. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 41, pp. 2265-2269.
- Van de Sande-Bruinsman, N. et al., 2008. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 14, pp. 1722-1730.
- Van den Bogaard, A. et al., 2002. Antimicrobial resistance of faecal Enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 49, pp. 497-505.
- Van der Auwera, P. et al., 1996. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers : selection of highly glycopeptide-resistant Enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 173, pp. 1129-1136.
- Van Looveren, M. & Goossens, H., 2004. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 10, pp. 684-704.
- Venezia, R. et al., 2001. Selection of high-level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolone exposure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 48, pp. 375-381.
- Venier, A. et al., 2011. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *Journal of Hospital Infection*, Volume 79, pp. 44-48.
- Verheugen, G., 2009. *Directive 2009/9/CE de la commission du 10 février 2009 modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires*, Bruxelles: .
- Villegas, M. et al., 2007. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 51, pp. 1553-1555.
- Vogne, C. et al., 2004. Role of the multidrug efflux system MexXY in the emergence of moderate resistance to aminoglycosides among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 1676-1680.

- Walsh, T., 2010. Emerging carbapenemases: a global perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 36S3, pp. 8-14.
- Walsh, T., Toleman, M., Poirel, L. & Nordmann, P., 2005. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm?. *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 18, pp. 306-325.
- Walsh, T., Weeks, J., Livermore, D. & Toleman, M., 2011. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 11, pp. 355-362.
- Wareham, D. et al., 2008. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 27, pp. 607-612.
- Weese, J. et al., 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000–2002. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 11, pp. 430-435.
- Wegener, H., Madsen, M., Nielsen, N. & Aarestrup, F., 1997. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *International Journal of Food Microbiology*, Volume 35, pp. 57-66.
- Wei Wu, S., De Lencastre, H. & Tomasz, A., 2001. Recruitment of the *mecA* gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*, Volume 183, pp. 2417-2424.
- Weldhagen, G., Poirel, L. & Nordmann, P., 2003. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 47, pp. 2385-2392.
- Wendt, C., Wiesenthal, B., Dietz, E. & Ruden, H., 1998. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococci* on dry surfaces. *Journal of clinical microbiology*, Volume 36, pp. 3734-3736.
- Werner, G. et al., 2010. High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). *International journal of antimicrobial agents*, Volume 35, pp. 119-125.
- White, R., Friedrich, L., Mihm, L. & Bosso, J., 2000. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 31, pp. 16-23.
- Willems, R. et al., 2005. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerging infectious diseases*, Volume 11, pp. 821-828.
- Witte, W., 2000. Selective pressure by antibiotic use in livestock. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 16, pp. 19-24.
- Woodford, N. et al., 2008. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing VEB-type extended-spectrum beta-lactamases in the United Kingdom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 62, pp. 1265-1268.

- World Health Organization, 2009. *Definition and general considerations*. [En ligne] Available at: [http://www.whooc.no/ddd/definition and general considera/](http://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/) [Accès le 01 02 2012].
- World Health Organization, 2010. *Guidelines for ATCvet classification 2010*. [En ligne] Available at: http://www.whooc.no/filearchive/publications/2010_guidelines.pdf [Accès le 01 02 2012].
- World Health Organization, 2011. *Journée mondiale de la Santé 2011 - Lutter contre la résistance aux antimicrobiens*. [En ligne] Available at: <http://www.who.int/world-health-day/2011/presskit/fr/index.html> [Accès le 22 01 2012].
- World Health Organization, 2012. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012*, Oslo: .
- Wright, G., 1999. Aminoglycoside-modifying enzymes. *Current Opinion in Microbiology*, Volume 2, pp. 499-503.
- Yamane, K. et al., 2004. Genetic environments of the rmtA gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 48, pp. 2069-2074.
- Yardy, G. & Cox, R., 2001. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contaminated urodynamic equipment. *Journal of Hospital Infection*, Volume 47, pp. 60-63.
- Yates, C., Brown, D., Edwards, G. & Aymes, S., 2003. Detection of TEM-52 in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolated in Scotland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 53, pp. 407-408.
- Yong, D. et al., 2009. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 53, pp. 5046-5054.
- Zarrilli, R. et al., 2009. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *The Journal of Infection in Developing Countries*, Volume 3, pp. 335-341.
- Zervos, M. et al., 2003. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 37, pp. 1643-1648.
- Zhanel, G., Hoban, D., Schurek, K. & Karlowsky, J., 2004. Role of efflux mechanisms on fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 24, pp. 529-535.
- Zhou, Y. et al., 2010. Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram-negative bacilli with high-level resistance to aminoglycosides. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 29, pp. 1349-1353.

Nom : Mullet
Prénom : Sophie

Titre de la thèse : Evolution des résistances bactériennes et relation avec la consommation d'antibiotiques

Mots-clés : Bactéries multi-résistantes, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriaceae*, New-Dehli-Metallo-bêta-lactamase-1, consommation d'antibiotiques

Résumé :

Les bactéries impliquées dans les infections nosocomiales posent aujourd'hui d'importants problèmes de traitement du fait des nombreux mécanismes de résistance qu'elles expriment. Un lien avec une consommation d'antibiotiques importante et parfois inappropriée a été mis en évidence à plusieurs reprises et à différentes échelles, sans, aujourd'hui, pouvoir expliquer totalement les mécanismes précis de cette relation de causalité. En Europe, l'étude des consommations d'antibiotiques utilisés tant en médecine humaine que vétérinaire montre des disparités importantes entre les niveaux de consommation du Nord et du Sud du continent. La France fait encore aujourd'hui partie des pays les plus consommateurs mais fait preuve d'une réelle volonté d'amélioration de sa politique d'usage des antibiotiques.

Membres du jury :

Président : Christel Neut, Docteur, laboratoire de Bactériologie Clinique, Faculté de Pharmacie

Assesseur(s) : Elisabeth Singer, Maître de Conférences en Bactériologie, Faculté de Pharmacie

Membre(s) extérieur(s) : Rodrigue Dessenin, Maître de Conférences en Bactériologie, CHR de Lille

Virginie Lachor, Docteur en pharmacie, Vendin-Les-Béthune