

Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : bilan en 2000 et perspectives de surveillance nationale dans le cadre du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)

Synthèse réalisée par : Vincent Jarlier, coordinateur RAISIN pour les BMR

Sources: CCLINs et enquêtes réalisées en France entre 1993 et 2000,

Points essentiels :

- La lutte contre la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) à l'hôpital est l'une des priorités du programme national de lutte contre les infections nosocomiales.
- Les épidémies hospitalières de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et d'entérobactéries BLSE (EBLSE) sont les cibles principales de ce programme.
- La surveillance des BMR (SARM et EBLSE) dans les cinq CCLIN a été harmonisée dans le cadre du RAISIN avec la définition d'indicateurs minimaux nationaux.
- En 1999, globalement en France, la proportion de SARM dans l'espèce était de 33 % (extrêmes de 26 à 41 %) et son incidence de 0,87 pour 1 000 jours d'hospitalisation (extrêmes de 0,62 à 0,92 %)

Email : vincent.jarlier@psl.ap-hop-paris.fr

Mots clés : Bactéries multirésistantes, antibiotiques, infections nosocomiales, transmission croisée.

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique. Les BMR concernent d'abord les infections hospitalières (ex. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou SARM) mais aussi communautaires (ex. : pneumocoques ou bacille de la tuberculose multirésistants, *Salmonella* Typhimurium multirésistantes DT 104...).

La lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques, qui s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales (IN) et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques, est une priorité nationale qui implique l'adhésion de l'ensemble de la communauté. La multirésistance à l'hôpital fait partie des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé (1-4).

Les BMR hospitalières

SARM : *S.aureus* est une des deux principales espèces responsables d'IN. Le développement incontrôlé des épidémies de SARM et les preuves répétées de leur diffusion clonale justifient à eux seuls la mise en place d'un programme de lutte contre les BMR. Les SARM représentent 5 à 10% des bactéries isolées des IN. Les SARM sont résistants à toutes les β -lactamines et très souvent résistants aux aminosides, aux

macrolides et aux fluoroquinolones. Depuis quelques années, les profils de résistance des SARM se sont diversifiés. En particulier, les souches de SARM sensibles à la gentamicine, mais résistantes au moins aux fluoroquinolones, ont rapidement diffusé dans les années 1990 dans les hôpitaux français, ce qui montre bien la nécessité absolue de lutter globalement contre le phénomène de diffusion épidémique des SARM. Le fait que les SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) soient isolés dans les pays à forte incidence de SARM (Japon, USA, France), justifie aussi cette attitude (5).

Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) : les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables d'IN. Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des IN. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée. Les souches d'EBLSE (principalement *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et à un moindre degré *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp*) sont résistantes à de nombreuses β -lactamines (sauf imipénème), et souvent céphamycines pour les espèces qui y sont naturellement sensibles, et très souvent résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones.

Entérocoques résistants à la vancomycine : représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital (6).

Acinetobacter baumannii : représentent 2 à 4% des bactéries responsables d'IN, jouent un rôle non négligeable dans certains secteurs hospitaliers (soins intensifs) et sont parfois à l'origine de bouffées épidémiques dans lesquelles la contamination de l'environnement des patients porteurs joue un rôle. Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.

Pseudomonas aeruginosa multirésistant : les souches de *P.aeruginosa* résistantes aux β -lactamines (ticarcilline, ceftazidime ou imipénème) ont tendance à être résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones. Dans les hôpitaux concernés, ces souches doivent faire l'objet d'une stratégie spécifique, notamment une politique de prescription des antibiotiques, et des mesures de contrôle de l'environnement.

Entérobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase : chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *E.aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10 à 30%) sont résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase (6). Les traitements antibiotiques jouent un rôle essentiel dans l'émergence de ces souches dont la diffusion clonale (transmission croisée) est beaucoup plus limitée que celle des souches productrices de BLSE, sauf peut être pour *Serratia*.

En raison de leur potentiel pathogène élevé, de leur caractère commensal (portage cutané, pharyngé et digestif) qui favorise leur diffusion et fait craindre leur dissémination dans le communauté, les SARM et EBLSE sont incontestablement les cibles prioritaires des programmes de prévention et donc de surveillance.

Situation des BMR dans les hopitaux français

Les premiers indicateurs : % de BMR dans l'espèce

La proportion de souches multirésistantes dans l'espèce a été le premier indicateur utilisé, car les microbiologistes ont l'habitude de se référer à l'ensemble des souches qu'ils isolent pour une espèce bactérienne. Des informations sur la proportion de SARM chez *S.aureus* et de souches productrices de BLSE chez *K.pneumoniae*, sont disponibles depuis de nombreuses années en France. Les SARM représentaient en 1993-94, 38 à 41 % des souches de *S.aureus* isolées à l'hôpital, que ce soit globalement ou dans les hémocultures (tableau 1). Les % correspondant étaient de 20% environ (38% en réanimation) pour les souches BLSE chez *K.pneumoniae*.

Les proportions de BMR étaient particulièrement élevées en France comme le montraient dès 1990-91 des études menées dans plusieurs pays européens pour les SARM et *K.pneumoniae* BLSE (tableaux 2 et 3). Cette disparité entre pays européens a été confirmée par le réseau européen EARSS qui a généré des % de SARM très proches en se focalisant sur les souches isolées des hémocultures.

Indicateurs d'incidence

Le nombre de patients porteurs de BMR détectés sur la base des prélèvements à visée diagnostique positifs au laboratoire est un indicateur simple et accessible qui reflète directement l'ampleur des épidémies dans les établissements de soins. Ce nombre est beaucoup plus informatif lorsqu'il est rapporté au nombre de patients admis ou au nombre de journées d'hospitalisation (taux d'incidence) durant la même période. Le nombre de patients admis est un bon dénominateur pour les services de court séjour mais pas pour les unités de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée en raison du faible nombre de ces patients. Le nombre de journées d'hospitalisation est un dénominateur polyvalent utile pour tous les services.

Des enquêtes menées entre 1993 et 1997 par des réseaux régionaux, interrégionaux (C.CLIN) ou nationaux ont permis d'estimer (tableau 4) l'incidence globale (prélèvements à visée diagnostique) d'isolement de SARM entre 0,45 et 0,98 pour 100 patients admis, et plus spécifiquement entre 0,79 et 0,99 en court séjour.

Après un premier effort de standardisation méthodologique (voir ci dessous), les réseaux travaillant dans les cadre des C.CLIN ont aussi adopté comme indicateur l'incidence pour 1000 jours d'hospitalisation (JH). Le tableau 5 montre qu'en 1999 l'incidence des SARM était en France de 0,87 pour 1000 JH (calcul sur 9 millions de JH), les extrêmes selon les réseaux étant peu dispersés, de 0,63 à 0,92 (tableau 5). Les mêmes études montrent que les % de SARM dans l'espèce étaient globalement de 33% (extrêmes 26 à 41%). Il faut remarquer que dans certains réseaux l'incidence était proche alors que le % dans l'espèce différait d'une proportion allant jusqu'à un tiers, et inversement. L'incidence des EBLSE était en 1999 de

0,1 à 0,23 pour 1000 JH toutes espèces confondues, et 0,02 à 0,15 pour *E.aerogenes* (tableau 6) c'est à dire environ huit fois plus faible que pour SARM.

Nombre et incidence des patients infectés à BMR

Cet indicateur est difficile à établir car il nécessite une enquête médicale pour chaque patient ayant un prélèvement à visée diagnostique positif. Lors de l'enquête nationale de prévalence des IN menée en 1996 (7) le taux de prévalence des patients infectés à SARM était de 0,6 pour 100 patients présents et la proportion SARM dans l'espèce était de 57%, chiffres très voisins de ceux trouvés lors de l'enquête de prévalence menée dans l'interrégion Paris-Nord en 1993. Dans l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2001, la proportion de SARM chez les souches nosocomiales de *S. aureus* était de 64% (8).

Autres indicateurs

Le nombre et l'incidence des patients ayant acquis une BMR dans l'hôpital ou dans un service est un reflet de l'ampleur de la transmission des BMR et constitue donc un bon indicateur de l'efficacité des actions entreprises (9). Le tableau 6 montre qu'en 1999 en France, 2/3 des cas de SARM étaient acquis dans le service où était le patient au moment du diagnostic. Le délai médian d'acquisition des BMR est un autre indicateur intéressant car il peut être rapproché des durées de séjour dans les établissements. Il était en 1999 de 13 jours pour les SARM et de 14 jours pour les EBLSE (tableau 8). Enfin, d'autres indicateurs sont recueillis par certains réseaux : transfert des patients, létalité, co-résistance aux autres antibiotiques (tableau 9), autres BMR, BMR acquises en dehors de l'hôpital.

Impact du Programme de lutte contre les BMR à l'hôpital

Les chiffres élevés enregistrés en France pour les BMR sont le reflet des insuffisances dans l'organisation de la lutte contre les IN dans nos hôpitaux, en particulier en matière de transmission croisée, et dans la politique d'utilisation des antibiotiques. Des programmes de lutte contre les BMR basés sur la prévention de la transmission croisée ont été progressivement mis en place dans de nombreux hôpitaux, d'abord en 1993 à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (10), puis dans le reste de l'interrégion Paris-Nord (11) puis enfin au niveau national (4). Les résultats de la surveillance des BMR ont montré que les taux stagnent globalement mais que des résultats encourageants, même s'ils sont encore insuffisants, sont enregistrés dans les hôpitaux qui ont mis en place activement le programme de prévention, comme par exemple dans les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP (tableau 10). Il est donc nécessaire que le programme de prévention contre la transmission croisée soit effectivement mis en place dans tous les établissements de soins et complété par une politique active en matière d'utilisation des antibiotiques (2,3).

Perspectives : choix d'indicateurs prioritaires nationaux dans le cadre du RAISIN

La surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire a été définie par le CTIN comme l'une des priorités nationales (4). Depuis 1993, des réseaux de surveillance des BMR ont été mis en place dans

certaines C-CLIN et, depuis 2000, dans les cinq C-CLIN. La méthodologie de la surveillance (indicateurs, définitions...) a été harmonisée en 1998 entre les réseaux des C-CLIN Paris-Nord, Sud-Ouest et Est (réseaux Champagne-Ardenne et Franche-Comté), dans le cadre de l'ONERBA (6). Le processus d'harmonisation s'est poursuivi avec les réseaux récemment mis en place dans les C-CLIN Ouest et Sud-Est, dans le cadre du RAISIN créé en 2001 en partenariat entre les C-CLIN, le CTIN et l'InVS. Les BMR est l'un des cinq axes de surveillance du RAISIN, avec les infections du site opératoire, les bactériémies nosocomiales, les accidents exposant au sang, les infections nosocomiales en réanimation. L'objectif est de disposer d'indicateurs minimum nationaux de fréquence des BMR pour lesquelles la transmission croisée joue un rôle essentiel dans les hôpitaux, à savoir les SARM et les EBLSE, afin d'évaluer l'impact national des actions de prévention.

Les indicateurs retenus sont le taux d'attaque pour 100 hospitalisations en court séjour et le taux d'incidence pour 1000 JH, la définition d'un cas à inclure étant un patient hospitalisé pour plus de 24 heures et ayant au moins un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM ou EBLSE et la proportion de cas acquis dans l'établissement. La période de recueil de l'information est de 3 mois par an.

Sont exclues (a) les souches isolées de prélèvements à visée écologique (ex : nez, selles...), c'est à dire dans lesquels on cherche exclusivement des BMR, par exemple en utilisant des milieux sélectifs contenant des antibiotiques, (b) les souches isolées de prélèvements faits chez des patients externes consultant à l'hôpital ou hospitalisés moins de 24 heures (ex : hospitalisation de jour), et les doublons épidémiologiques : souche isolée chez un même patient pour lequel une souche de même espèce et de même antibiotype (c'est à dire sans différence majeure en tenant compte des catégories cliniques définies par le CA-SFM) a déjà été prise en compte durant la période de l'enquête, quel que soit le prélèvement à visée diagnostique dont elle a été isolée.

Au delà des informations nécessaires à l'établissement de ces indicateurs, chaque réseau continue de recueillir aussi les données complémentaires dont il a besoin pour ses objectifs propres.

Références

1. Société de Réanimation de Langue Française. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en Réanimation. XVIe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. Réan. Urg. 1997 ; 6 (2bis).
2. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. ANDEM, août 1996.
3. Plan national d'action pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. France. Réseau national de santé publique. Saint-Maurice, janvier 1999.

4. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'action sociale. 1999.
5. Mainardi J.L., Shlaes D.M., Goering R.V., Shlaes J.H., Acar J.F., Goldstein F.W. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 1995 ; 171 : 1646-50.
6. La résistance aux antibiotiques en France : bilan 2000 de l'Observatoire National d'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). 2002.
7. Comité technique national des infections nosocomiales, Cellule infections nosocomiales, du Ministère de la Santé, CCLIN Est, CCLIN Ouest, CCLIN Paris-Nord, CCLIN Sud-est, CCLIN Sud-Ouest et 830 établissements de santé participants. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996. *Bull. Epid. Heb.* 1997 ; 36: 161-3.
8. Réseau d'Alerte d'Investigation et de surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). Enquête de Prévalence Nationale des infections nosocomiales 2001 Résultats préliminaires - 5 mars 2002. [Http://www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
9. Delière-Baron E., Jourdan B., Duviquet M. et Abramowitz Cl. Importation et acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline isolé en milieu gériatrique institutionnel. *Méd. Mal. Infect.* 1996 ; 26 : 644-50.
10. Brun-Buisson C., Gutmann L. Jarlier V., Nicolas M.H. et CLIN central de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Contrôle des infections nosocomiales à germes multirésistants. Documentation du Service Central de l'Hygiène et de la Prévention de l'AP-HP Paris 1992
11. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections nosocomiales de l'interregion Paris Nord. CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Programme de maîtrise de la diffusion des actéries multirésistantes. Documentation C-CLIN Paris Nord. Paris 1997.

Tableau 1 : Prévalence (%) des SARM chez *S.aureus* dans les hôpitaux français en 1993-94

Réseau	Année	N hôp	% espèce global hémoc.	
C.CLIN S.Ouest ^a	1993	44	38	37
AP-HP ^b	1993	44	42	46
Franc-Comtois ^c 1994		12	41	-

Sources : a : Malavaud et Didier BEH 1995, 13 : 59

b : Marty et Jarlier BEH 1998, 10 : 41

c : Cailleaux Med Mal Inf 1996, 26 : 475

Tableau 2 : Prévalence (%) des SARM chez *Staphylococcus aureus* en Europe en 1990-1991 (43 hôpitaux, 7.354 souches)

Danemark	0,1	Autriche	21,6
Suède	0,3	Belgique	25,1
Hollande	1,5	Espagne	30,3
Suisse	1,8	France	33,6
Allemagne	5,5	Italie	34,3

Source: Voss, Eur J Clin Microbiol Dis 1994;13:50

Tableau 3 : Prévalence (%) des souches BLSE chez *Klebsiella pneumoniae* en Europe en 1990-91 (réanimation)

Pays	N hôp.	%
Allemagne ^a	10	6
Hollande ^b	8	12
Belgique ^c	15	13
France ^d	39	38

Sources : a :Shah Scand J Infect Dis 1991, 78 : 22;

b : Buirma Scand J Infect Dis 1991, 78 : 35 ;

c : Verbist Scand J Infect Dis 1991, 78 : 45

d : Jarlier Int Care Med 1996, 22 : 1057

Tableau 4 : Incidence pour 100 admissions de l'isolement de SARM (prélèvements à visée diagnostique) dans les hôpitaux français en 1994-96.

Réseau	Année	N hôp (dont CHU)	Incidence % admissions globale	% admissions court séjour
Pays de la Loire ^a	1994	19 (2)	0,45	
C.CLIN Est ^b	1994-5	21 (4)	0,98	
COL-BVH ^c	1995	95 -	0,72	
C.CLIN Paris-Nord ^d	1996	35 (3)		0,79
AP-HP ^e	1996	44 (44)		0,99

Sources : a : APLEIN BEH 1995, 23 : 105

b : Talon Eur J Intern Med 1996, 7 : 153

c : Le Coustumier Med Mal Inf 1996, 26 : 634

d : Bulletin C.CLIN Paris-Nord 1997, 8 : 2

e : Marty et Jarlier BEH 1998, 10 : 41

Tableau 5 : SARM dans les hôpitaux français en 1999 (prélèvements à visée diagnostique : prévalence (%) chez *S.aureus* et incidence pour 1000 journées d'hospitalisation (JH))

C.CLIN	N hôp	% espèce	‰ JH
Paris-Nord	95	39	0,92
AP-HP	44	35	0,88
Est			
Champ. Ardennes	16	34	0,63
Franc-Comtois	30	30	0,72
Sud-Ouest (1998)	36	41	0,92
Sud-Est	126	26	0,84
Total	345	33 ^a	0,87 ^b

Dénominateurs : a = 23.588 souches b = 9.029.000 JH

Sources : rapports des C.CLIN P.Nord, S.Ouest, S.Est et réseaux Champ.-Ardennes et Franc-Comtois

Tableau 6 : Entérobactéries BLSE dans les hôpitaux français en 1999 : incidence pour 1.000 jours d'hospitalisation

C.CLIN	N hôp	% JH total	<i>E.aerogenes</i>
Paris-Nord	95	0,21	0,1
AP-HP	44	0,11	0,02
Est (Franc-Comtois)	30	-	0,07
Sud-Ouest	30	0,1	0,04
Sud-Est	126	0,23	0,15

Sources : rapports des C.CLIN P.Nord, S.Ouest, S.Est et réseau Franc-Comtois

Tableau 7 : SARM dans les hôpitaux français en 1999 (prélèvements à visée diagnostique) : proportion de cas acquis (%)

C.CLIN	% acquis
Paris-Nord	61
AP-HP	64
Est	
Champ.-Ardennes	68
Franc-Comtois	75
Sud-Ouest (1998)	62

Sources : rapports des C.CLIN P.Nord, S.Ouest, S.Est et réseau Franc-Comtois

Tableau 8 : BMR : délai médian d'acquisition des bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français en 1999 (en jours, pour les cas acquis en court séjour, prélèvements à visée diagnostique)

	AP-HP	C.CLIN Paris-Nord
SARM	13	12
KpBLSE	17	22
EBLSE	14	9

Tableau 9 : co-résistance à la gentamicine (%) des SARM dans l'interregion Paris-Nord

Année	AP-HP	hors AP-HP
1993	88	
1994	83	
1995	65	
1996	60	53
1997	46	46
1998	34	30
1999	26	25
2000	26	20

% souches co-résistantes à la gentamicine dans les autres réseaux :

1998 : C.CLIN Sud-Ouest 32%, Champagne Ardennes (C.CLIN) Est 20%

Tableau 10 : SARM : évolution de la prévalence (% espèce) et de l'incidence (pour 1000 jours d'hospitalisation) en court séjour dans l'inter-region Paris-Nord

Année	26 hôpitaux hors AP-HP		28 hôpitaux AP-HP	
	% espèce	‰ JH	% espèce	‰ JH
1993				40
1994				36
1995				32
1996	32	0,76	33	1,16
1997	33	0,88	31	1,04
1998	33	0,93	29	0,96
1999	35	0,98	30	0,98

P*	0,02	<0,01	<0,01	0,02

* χ^2 de tendance