

Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville

Sonia Thibaut (1) (sonia.thibaut@chu-nantes.fr), Jocelyne Caillon (1,2), Guy Grandjean (1), Françoise Ballereau (1,2) et les laboratoires de biologie médicale (LBM) du Réseau MedQual

(1) MedQual, CHU de Nantes, France

(2) Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections, EA 3826, UFR Médecine, Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, France

Résumé

L'objectif du réseau MedQual est de déterminer la sensibilité des souches bactériennes isolées à partir d'infections en milieu communautaire. Les données ont été recueillies depuis 2004 par MedQual, un réseau de laboratoires de biologie médicale. De 2004 à 2011, 254 223 souches d'*E.coli* isolées dans ces laboratoires ont été incluses. Elles provenaient essentiellement de prélèvements urinaires (98,7%). Cette surveillance confirme le caractère inquiétant de l'évolution de la résistance aux quinolones d'*E.coli*. En effet, pendant la période d'étude, la résistance à l'acide nalidixique a augmenté progressivement (11,1% en 2004 et 16,1 % en 2011 ($P<0,001$)). La résistance à la ciprofloxacine a augmenté de 7,3% en 2006 à 9,8% en 2011 ($P<0,001$). Une augmentation avec l'âge a été mise en évidence pour la résistance aux quinolones. Une augmentation du nombre de souches d'*E. coli* produisant un bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est observée depuis 2008 (de 0,8 % en 2008 à 2,4% en 2011). Nos données confirment la nécessité de surveiller l'émergence de ces souches en milieu communautaire. Une meilleure connaissance du comportement épidémiologique de ces bactéries multirésistantes contribuera à adapter les stratégies thérapeutiques à adopter vis à vis des traitements antibiotiques.

Mots clés

Infections communautaires à *E.coli*, antibiorésistance

Abstract

MedQual: a network to survey antibiotic resistance of *Escherichia coli* at the community level

The aim of the MedQual network is to determine the resistance of bacterial strains isolated from community-acquired infections. Data have been collected since 2004 by MedQual, a network of private laboratories. From 2004 to 2011, 254 223 *E.coli* strains isolated in these laboratories were included. They were mainly from urine samples (98.7%). This confirms the worrying character of the evolution of resistance to the quinolones of *E.coli*. Indeed, during the study period, the resistance to nalidixic acid increased gradually (11.1% in 2004 and 16.1 % in 2011 ($P<0.001$)). The resistance to ciprofloxacin increased from 7.3% in 2004 to 9.8% in 2011 ($P<0.001$). An increase with the age of patients was observed for the resistance to the quinolones. An increase of the number of the strains of *E.coli* producing an extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was observed since 2008 (from 0.8% in 2008 to 2.4% in 2011). Our data confirm the need to monitor the emergence of these strains in the community. A better knowledge of the epidemiological behaviour of these Multi Resistant Bacteria will contribute to better-adapted antibiotic strategies.

Keywords

Community acquired *E.coli* infections, antibiotic resistance

Depuis plus de vingt ans, la résistance aux agents antimicrobiens acquise en ville ou à l'hôpital a régulièrement augmenté et la résistance aux antibiotiques est devenue l'une des principales préoccupations de la médecine moderne. L'étude et la surveillance de l'évolution de la résistance aux antibiotiques sont principalement réalisées à l'hôpital, seulement quelques études similaires sont conduites en ville par quelques réseaux. Le Centre MedQual, centre d'information et de ressources pour le bon usage des produits de santé, a créé en 2004 un réseau de laboratoires de biologie médicale (LBM) en milieu communautaire. Initialement en Région Pays de la Loire, ce réseau de surveillance MedQual s'est élargi aux autres régions du Grand-Ouest à partir de 2008. Les biologistes participants sont donc répartis en Bretagne, Basse-Normandie, Centre et Pays de la Loire. L'augmentation progressive et régulière du nombre de LBM et donc du nombre d'antibiogrammes collectés améliore chaque année la représentativité du réseau de surveillance (Figure 1), ainsi que la pertinence des données recueillies. En 2011, 111 LBM collaborent à ce recueil : sept en Région Basse-Normandie, douze en région Centre, 25 en région Bretagne et 67 en région Pays de la Loire.

Objectifs et fonctionnement du réseau MedQual

L'objectif est de surveiller l'évolution de la résistance aux antibiotiques des deux bactéries principalement retrouvées en médecine de ville : *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

E. coli est le micro-organisme le plus fréquemment impliqué dans les infections urinaires acquises en ville (Neuzillet Y *et al.*, 2012; Quentin C *et al.*, 2004; Thibaut S *et al.*, 2010; de Mouy D *et al.*, 2007). *S. aureus* est un pathogène responsable chez l'Homme

de nombreuses infections, notamment cutanées. Longtemps considérées comme agent d'infections nosocomiales, les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) ont récemment émergé en milieu communautaire.

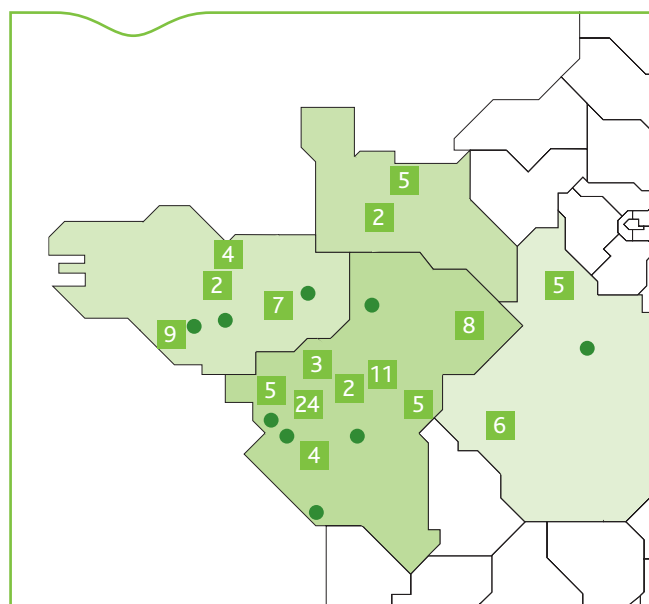


Figure 1. Répartition des 111 laboratoires de biologie médicale (LBM) du réseau de surveillance MedQual en 2011, chaque point représente un centre sauf si spécifié par un chiffre représentant le nombre de LBM dans la zone indiquée

Tableau 1. *Escherichia coli* : évolution de la résistance (R+, %) aux antibiotiques, réseau MedQual (2004-2011)

Antibiotique	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%
Amoxicilline ou ampicilline	17199	39,3	16974	40,7	16970	46,3	17424	44,8	35442	43,1	39827	43,9	56440	43,6	53947	43,7
Amoxicilline + clavulanate	17210	22,72	16962	20,5	16970	19,1	17424	24,2	35601	27,9	38239	27,5	54433	28,0	51740	36,0
Cotrimoxazole	1637	14,42	16468	14,5	16028	16,6	16050	17,4	34153	18,6	36463	18,3	50823	18,3	53146	19,3
Nitro-furantoïne	1668	1,8	16411	3,4	16743	3,9	17004	3,9	32920	4,3	36992	4,2	44511	1,4	48429	1,3
Ac. Nalidixique	14955	11,08							31110	14,8	34562	15,8	52427	15,7	48422	16,1
Ciprofloxacine	15019	5,51	14407	6	15936	7,3	16725	8,1	34944	9,4	39837	10,3	49951	9,9	52027	9,8
Cefixime	1451	3,24			8862	2,4	6926	2,5	23730	3,5	28677	4,1	40501	3,7	35368	3,7
C3G (Ceftazidime, Cefotaxime et Ceftriaxone)			13743	2,4	8482	0,8	10608	1,3	34962	2,1	39840	3,0	46557	3,0	53964	3,7

Le réseau de surveillance MedQual collecte ainsi tous les antibiogrammes des souches, isolées en routine dans les prélèvements à visée diagnostique. Les biologistes participants envoient chaque mois les antibiogrammes anonymisés et les données socio-démographiques (âge, sexe, date et type de prélèvement, type d'hébergement). Dans chaque laboratoire, la sensibilité est testée par des méthodes de diffusion ou par utilisation des systèmes VITEK 2 ou API (bioMérieux, France). Les résultats sont interprétés comme "sensible" (S), "intermédiaire" (I) ou "résistant" (R) selon les recommandations du Comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM, 2011). Chaque laboratoire vérifie la provenance de l'échantillon, seules les souches provenant de la ville sont recueillies par MedQual, celles provenant des établissements de soins (hôpitaux publics ou privés) sont exclues. Des comparaisons statistiques ont été effectuées en utilisant le test du Chi-deux. Cet article présente les données recueillies entre 2004 et 2011 pour *E. coli* dans le cadre de cette surveillance.

Résultats

Évolution de la résistance aux antibiotiques pour *Escherichia coli* de 2004 à 2011

Sur la période étudiée de 2004 à 2011, 254223 souches d'*Escherichia coli* ont été recueillies. Toutes les souches étudiées proviennent d'infections communautaires, aucune ne provient des établissements

de soins publics ou privés. *Escherichia coli* est isolé principalement dans les prélèvements urinaires (98,7 %). Les femmes sont majoritairement touchées (85,3 %). Plus de la moitié des patients ont un âge compris entre 15 et 65 ans (54,5 %), 39,5 % ont plus de 65 ans, 6 % ont moins de 15 ans.

Pour chaque antibiotique, le Tableau 1 indique le nombre de souches étudiées et les taux de résistance sont calculés en cumulant les souches résistantes et les souches intermédiaires.

Le taux de résistance à l'amoxicilline augmente progressivement et significativement au cours de ces huit années, de 39,3 % en 2004 à 43,7 % en 2011 ($P < 0,001$). De plus, on observe une augmentation de la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique durant cette période de 22,7 % en 2004 à 36,0 % en 2011 ($P < 0,001$). La résistance à la nitrofurantoïne a diminué pendant cette période: 1,8 % en 2004 et 1,3 % en 2011 ($P < 0,001$). Pour la résistance au cotrimoxazole, les taux de résistance augmentent pendant la période étudiée de 14,4 % en 2004 à 19,3 % en 2011 ($P < 0,001$) (Figure 2).

Les céphalosporines de troisième génération (cefotaxime, ceftazidime et ceftriaxone) sont les antibiotiques les plus actifs, avec seulement 2,4 % et 3,7 % de résistance respectivement en 2005 et 2011 ($P < 0,001$). La cefixime est la moins active, mais durant la période étudiée, la résistance semble stable: 3,2 % en 2004 et 3,7 % en 2011.

La résistance à l'acide nalidixique a augmenté progressivement, passant de 11,1 % en 2004 à 16,1 % en 2011 ($P < 0,001$). La résistance à

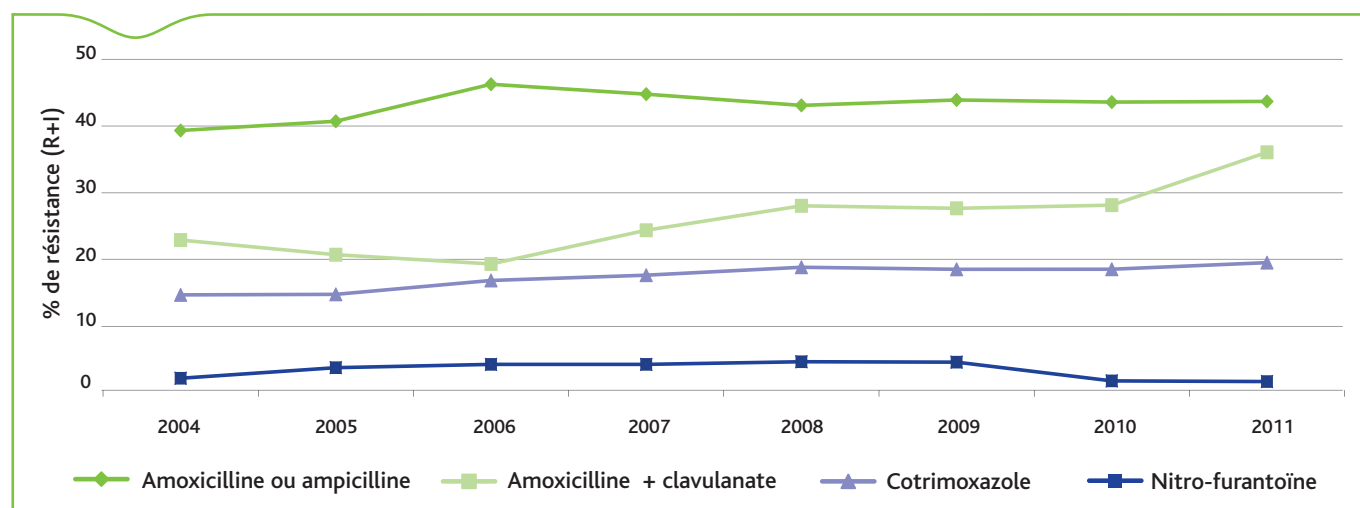


Figure 2. Evolution de la résistance (%) aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* de 2004 à 2011 (réseau MedQual)

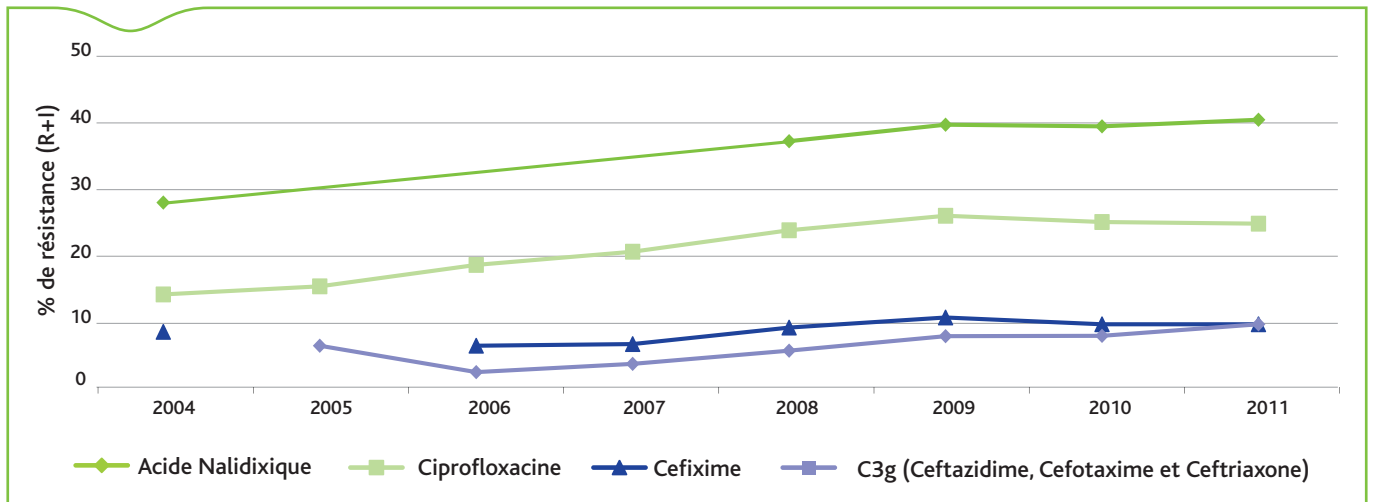


Figure 3. Evolution de la résistance (%) aux quinolones et céphalosporines des souches d'*Escherichia coli* de 2004 à 2011 (réseau MedQual)

la ciprofloxacine semble être stable en 2004 et 2005, respectivement 5,5 % et 5,0 %, puis elle augmente, passant de 7,3 % en 2006 à 9,8 % en 2011 ($P < 0,001$) (Figure 3).

Concernant la colistine, cet antibiotique est peu testé mais aucune résistance n'est observée. Depuis 2010, les antibiotiques de la famille des carbapénèmes sont suivis et aucune résistance n'est observée à l'imipénème et la résistance à l'ertapénème était de 0,4 % en 2011. La résistance à la gentamicine (famille des aminosides) est stable sur les deux dernières années et est égale à 3,8 %.

Résistance aux quinolones selon le sexe et la tranche d'âge des patients

En 2011, la résistance aux quinolones était plus élevée chez les bactéries isolées des hommes que des femmes, quelle que soit la tranche d'âge (Figure 4). Pour les femmes, toutes classes d'âge confondues, les taux de résistance des *E. coli* à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine étaient de 15,2 % et de 9,1 % respectivement.

Chez les hommes, toutes classes d'âge confondues, ces résistances à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine étaient de 19,9 % et 13,5 % respectivement.

Pour les *E. coli* isolées des femmes comme des hommes, la résistance aux quinolones augmente avec l'âge. Chez les isolats des femmes, la résistance à l'acide nalidixique était de 6,9 % pour les moins de 15 ans, 11,4 % pour les personnes âgées de 15 à 65 ans et de 22,1 % pour les plus de 65 ans. Pour la ciprofloxacine, la résistance était de 2 % chez les *E. coli* isolées des femmes de moins de 15 ans, de 6 % chez celles âgées de 15 à 65 ans et de 14,6 % chez celles âgées de plus de 65 ans.

Concernant l'acide nalidixique, la résistance est de 7 %, 16,9 % et 25 % respectivement chez les *E. coli* des hommes âgés de moins de 15 ans, âgés de 15 à 65 ans et pour ceux âgés de plus de 65 ans. Chez les isolats des hommes, la résistance des *E. coli* à la ciprofloxacine était de 2,7 % chez les moins de 15 ans, de 10,9 % chez ceux âgés de 15 à 65 ans et de 17,9 % pour ceux de plus de 65 ans.

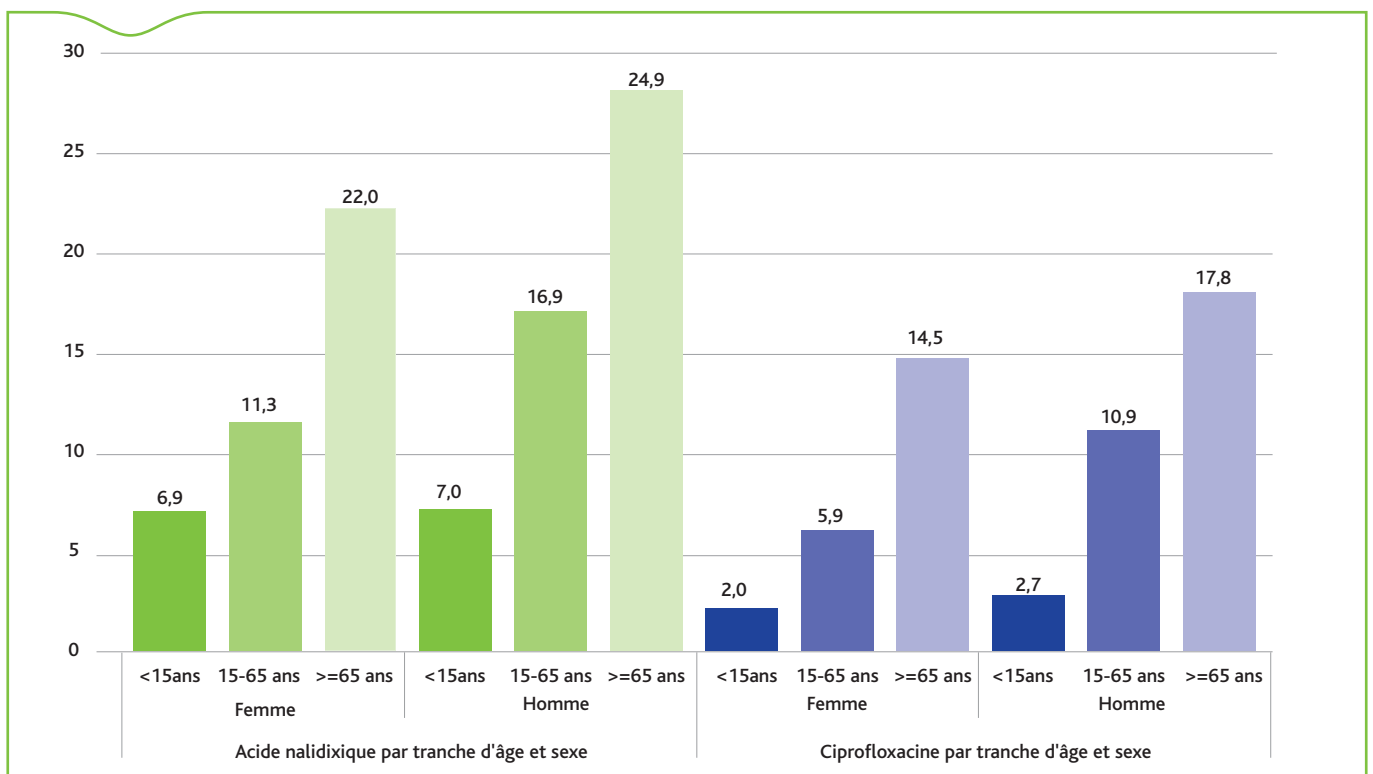


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge

Surveillance des bactéries multirésistantes (BMR)

Cette surveillance de routine des résistances aux antibiotiques permet également de suivre en milieu communautaire des profils de résistance bien particuliers. Depuis quelques années, une augmentation des souches d'entérobactéries possédant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est observée (Courpon-Claudinon A *et al.*, 2011; Arpin C *et al.*, 2009). Ce phénomène préoccupant rendant les souches résistantes aux bêta-lactamines est de plus en plus souvent diagnostiqué chez des patients en ambulatoire ou lors de leur entrée à l'hôpital. Dans ces situations, les antibiotiques de la classe des carbapénèmes sont le traitement de choix. Cependant, un usage abusif des carbapénèmes en milieu hospitalier ferait courir le risque de sélection de germes producteurs de carbapénémases rendant inefficace cette précieuse classe d'antibiotiques.

Dans cette étude des résultats du réseau MedQual, on observe une nette progression des souches d'*E. coli* produisant une BLSE depuis 2008: 0,8 % en 2008, 1,1 % en 2009, 1,7 % en 2010 et 2,4 % en 2011.

Les données européennes montrent clairement que la sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques à large spectre a diminué de manière constante au cours des dix dernières années dans de nombreux pays (www.ecdc.europa.eu). Cette surveillance confirme le caractère préoccupant de l'évolution de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones et l'émergence de souches d'*E. coli* productrices de BLSE dans le milieu communautaire. La connaissance de l'épidémiologie locale est donc essentielle à l'élaboration de recommandations pour un bon usage des antibiotiques. Les fluoroquinolones, au regard de ces données, ne devraient plus être prescrites dans les infections urinaires en ville. Le recours à certaines molécules comme les furanes ou la fosfomycine devrait être privilégié. Poursuivre cette surveillance dans la durée est essentiel pour adapter les stratégies thérapeutiques à l'évolution des résistances de ces bactéries fréquentes à des antibiotiques couramment utilisés.

Les biologistes participants à ce recueil de données pour le réseau MedQual reçoivent chaque trimestre, un bilan des données collectées par MedQual: ces résultats sont également disponibles sur le site internet de medqual (www.medqual.fr). Outre l'appui technique et scientifique mis à disposition des biologistes du réseau, des formations leur sont proposées chaque année pour l'amélioration de la qualité des prélèvements et des cultures bactériologiques. Cette participation au réseau valorise l'activité bactériologique de routine des biologistes participants et améliore la sensibilisation des professionnels de santé à la résistance bactérienne et la coopération entre biologistes et médecins généralistes.

De plus, afin de faire connaître aux médecins généralistes les résistances bactériennes sur le territoire régional, le Centre MedQual collabore avec les Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) de la région qui souhaitent sensibiliser les médecins généralistes au bon usage des Antibiotiques lors de visites annuelles réalisées par les Délégués de l'assurance maladie (DAM). MedQual s'est donc engagé à former les DAM à l'épidémiologie bactérienne régionale et à élaborer des supports de communication sur les données actualisées de résistances bactériennes en ville, ainsi que des outils

pratiques de prise en charge des infections à bactéries résistantes. Ces campagnes de sensibilisation se sont déroulées en 2011 et se poursuivent en 2012.

MedQual est un des réseaux de surveillance de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) pour l'Ouest de la France. Cette participation permet notamment la confrontation des données de ville avec celles plus nombreuses obtenues en milieu hospitalier.

E. coli est essentiellement retrouvée dans les prélèvements urinaires, principale activité bactériologique des laboratoires de biologie médicale. La surveillance mise en place avec le réseau de biologistes MedQual permet d'assurer un suivi des résistances aux antibiotiques des deux principales bactéries impliquées dans les infections communautaires, en particulier *E. coli*. L'augmentation de la résistance aux quinolones chez cette bactérie nous incite à renforcer la surveillance de cette espèce dans l'Ouest de la France et de promouvoir des bonnes pratiques en antibiothérapie en milieu communautaire.

Remerciements

Nos remerciements vont à tous les biologistes participants au réseau MedQual.

Références bibliographiques

- Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, Coulange L, André C; Scientific Committee of ONERBA. Nationwide survey of extended-spectrum (beta)-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63 (6): 1205-14.
- CASFM: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Recommandations 2011- Edition de janvier 2011.
- Courpon-Claudinon A, Lefort A, Panhard X, Clermont O, Dornic Q, Fantin B, Mentré F, Wolff M, Denamur E, Branger C; COLIBAFI Group. Bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in France: prevalence, molecular epidemiology and clinical features. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (4): 557-65.
- de Mouy D, Fabre R, Cavallo JD, Arzouni JP, Baynat M, Bicart-See A, Berges JL, Bouilloux JP, Galinier JL, Garrabé E, Gontier P, Grillet N, Lepargneur JP, Naepels I, Payro G; le réseau AFORCOPI-BIO. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007; 37 (9): 594-8.
- Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect.* 2012; 42 (2): 66-75.
- Quentin C, Arpin C, Dubois V, André C, Lagrange I, Fischer I, Brochet JP, Grobost F, Jullin J, Dutilh B, Larrivet G, Noury P. Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (3): 185-93.
- Thibaut S., Caillon J., Huart C., Grandjean G., Lombrail P., Potel G., Ballereau F. and Microbiology laboratories of the Pays de la Loire Region. Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains isolated in community in France (MedQual, 2004-2007). *Médecine et maladies infectieuses* 2010; 40: 74-80.