

Recommendations
méthodologiques
pour la surveillance
de la résistance
aux antibiotiques
dans les laboratoires
de microbiologie



Conseil scientifique

*Observatoire National de l'Épidémiologie de la **R**ésistance **B**actérienne aux Antibiotiques*

Membres du Conseil scientifique en 1997-1999

Pierre Allouch, Odile Bellon, Jean-Didier Cavallo, Hubert Chardon, Elisabeth Chaslus-Dancla, Henri Dabernat, Pierre Geslin, Vincent Jarlier, Jean-Louis Martel, Nicole Marty, Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, Yves Péan, Bruno Périchon, Micheline Roussel-Delvallez, Daniel Talon, Philippe Weber.

Membres du Conseil scientifique en 2000

Pierre Allouch, Gilles Antoniotti, Odile Bajolet, Odile Bellon, Jean-Didier Cavallo, Hubert Chardon, Elisabeth Chaslus-Dancla, Henri Dabernat, Vincent Jarlier, Frédéric Grobost, Nicole Marty, Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, Yves Péan, Bruno Périchon, Jérôme Robert, Micheline Roussel-Delvallez, Florence Tardy, Emmanuelle Varon, Philippe Weber.

**Ce document est disponible
sur le site internet :
<http://www.onerba.org>**

ISBN 2-9512064-3-7

Avant-propos

Un groupe de travail issu du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), élargi à d'autres membres de la SFM et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a élaboré en 1995 un pré-projet relatif à l'organisation de la surveillance de la résistance aux antibiotiques en France. Un comité de pilotage a rédigé en 1996 le projet définitif. En juillet 1997, l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) a été officiellement créé en tant qu'association régie par la loi de 1901.

Les objectifs de l'ONERBA sont clairement énoncés dans ses statuts :

- ✓ *rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, les analyser et les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers ;*
- ✓ *agir en conseiller pour améliorer la qualité des informations et les conditions de leur recueil ;*
- ✓ *mettre en place des études destinées à recueillir des informations non disponibles ;*
- ✓ *mettre à la disposition des autorités sanitaires, sociétés savantes et professionnels de santé les informations concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques ;*
- ✓ *participer à des actions de formation entrant dans le cadre des objectifs cités ci-dessus, notamment par le biais de présentations et de publications.*

Le Conseil scientifique, qui prend en charge les aspects techniques et scientifiques des activités de l'ONERBA, a été désigné en septembre 1997 par le Conseil d'administration de l'association. Il réunit les représentants des réseaux de microbiologistes (réseaux de laboratoires hospitaliers, de laboratoires de ville et de laboratoires vétérinaires) identifiés à cette époque pour leur expérience de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ces réseaux constituent la base du "réseau de réseaux" qu'est l'ONERBA. Dans le Conseil scientifique sont aussi représentés trois centres nationaux de référence (CNR), ce qui permet leur interaction avec les réseaux. En janvier 2000, deux autres réseaux de laboratoires de ville ont rejoint l'ONERBA, et le représentant d'un autre CNR a intégré le Conseil scientifique.

Au total, ces réseaux de microbiologistes (annexe 1) regroupent aujourd'hui plus de trois cents laboratoires hospitaliers, une centaine de laboratoires de ville et une quarantaine de laboratoires vétérinaires. Pour que chacun des réseaux se reconnaisse au sein de l'ONERBA, il est apparu indispensable de rédiger une charte sur le mode de fonctionnement du Conseil scientifique (annexe 2).

Au sein de l'ONERBA, l'idée est de conserver et de mettre à profit la complémentarité des réseaux et non pas de les uniformiser. En effet, les réseaux mènent plusieurs thèmes de surveillance simultanément ou un même thème avec des approches complémentaires. L'objectif est d'améliorer progressivement la qualité ainsi que la pertinence des données, en particulier par l'adoption d'une méthodologie commune.

C'est dans cet esprit que les présentes recommandations ont été rédigées.

Claude-James Soussy,
Président du Conseil d'administration de l'ONERBA

Sommaire

INTRODUCTION	✓ Contexte national	5
	✓ Contexte européen	5
	✓ Besoin de recommandations méthodologiques	6
	✓ Recommandations méthodologiques de l'ONERBA	7
CHAPITRE I	LES DIFFÉRENTS TYPES D'INFORMATION SUR LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	
	✓ Les quatre types d'information	9
	✓ Enjeux des quatre types d'information	9
	✓ Principes généraux du recueil des données	14
	✓ Les critères d'interprétation	14
	✓ Expression des résultats	15
CHAPITRE II	DÉFINITIONS ET THÉSARUS COMMUNS	
	✓ Le laboratoire	18
	✓ Le sujet (patient, animal)	18
	✓ Les dates	20
	✓ Le prélèvement	20
	✓ La bactérie	23
	✓ Les antibiotiques	24
CHAPITRE III	DOUBLONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES	
	✓ Justification de la prise en compte des doublons en milieu hospitalier	25
	✓ Doublons : principes et définitions	26
	✓ Antibiotype	26
	✓ Reconnaissance et usage des doublons en pratique	27
CHAPITRE IV	DÉNOMINATEURS, STRATIFICATION DES DONNÉES	
	✓ Indicateurs d'activité médicale	29
	✓ Paramètres concernant les sujets	30
CHAPITRE V	CONTRÔLES DE QUALITÉ	
	✓ Contrôle de qualité interne (CQI)	34
	✓ Contrôles de qualité externe (CQE)	35
	✓ Contrôles de vraisemblance	37
	✓ Les contrôles de qualité et le travail en réseau	39
	ANNEXES	40
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68

Introduction

CONTEXTE NATIONAL

La résistance bactérienne aux antibiotiques est responsable de nombreux problèmes médicaux, économiques et de santé publique, tant en médecine de ville qu'à l'hôpital et en médecine vétérinaire. Ces problèmes ne peuvent être abordés de manière rationnelle que si l'on dispose de données régulières et fiables sur la fréquence et les caractéristiques de la résistance.

À la demande du ministère de la Santé, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) et le Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN) ont, avec le concours de plusieurs sociétés savantes, publié en 1996 un texte sur le "Bon usage des antibiotiques à l'hôpital" (1), dans lequel est annoncée la nécessité de mettre en place un observatoire national de la résistance.

C'est pour répondre à cette demande que l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) a été créé en 1997. En France, de nombreux laboratoires de microbiologie de ville, hospitaliers ou vétérinaires étaient déjà organisés en réseaux qui, par leur expérience des aspects pratiques de la surveillance de la résistance, constituaient une base solide pour organiser le travail scientifique et technique au sein de l'ONERBA. C'est pourquoi l'ONERBA a d'emblée proposé de fédérer la douzaine de réseaux qui se consacraient à la surveillance de la résistance aux antibiotiques, et fonctionnaient de manière pérenne depuis plusieurs années (médiane quatre ans, extrêmes deux à quinze ans) dans notre pays.

CONTEXTE EUROPÉEN

Les besoins en termes de surveillance de la résistance ont aussi été ressentis à l'échelon européen. En décembre 1997, à Vérone, l'OMS a réuni sur ce thème des experts d'une vingtaine de pays européens, afin de faire le bilan de ce qui était organisé dans ces pays en termes de surveillance. Cette rencontre a permis de créer l'European study group for antimicrobial resistance surveillance (ESGARS) au sein de l'European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID).

La surveillance de la résistance a constitué l'un des principaux thèmes de la conférence de l'Union européenne "The Microbial Threat", qui s'est tenue à Copenhague en septembre 1998, et qui fut à l'évidence un point de non-retour dans la prise en compte de la résistance aux antibiotiques dans le domaine de la santé publique (2). Les recommandations émises au terme de cette conférence insistent sur le fait que le succès d'une surveillance européenne dépendra de l'efficacité des systèmes nationaux de surveillance et de leur pertinence, non seulement sur le plan des techniques microbiologiques (nécessité de privilégier les méthodes quantitatives), mais aussi sur le plan clinique (nécessité d'identifier les facteurs de risque

de la résistance, de générer des données sur les bactéries communautaires et nosocomiales ainsi que des données concernant les infections documentées), et sur le plan épidémiologique (nécessité de minimiser les biais, d'utiliser des dénominateurs pertinents). Enfin, il est recommandé de regrouper les réseaux existants en "réseaux de réseaux", ce qui est un des principes fondateurs de l'ONERBA.

BESOIN DE RECOMMANDATIONS MÉTHODOLOGIQUES

L'importance de consolider le système de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France est illustrée par l'existence de plusieurs projets et initiatives dont le but est de produire des données sur la résistance en Europe, mais qui ne reposent pas, en général, sur des systèmes affichant des objectifs nationaux. Une revue récente (3) a identifié une vingtaine de ces projets et initiatives soutenus par des structures très diverses (Communauté européenne, OMS, Centers for disease control des États-Unis, firmes pharmaceutiques, sociétés de services à but commercial).

En France, à la suite de la conférence de Copenhague, trois groupes d'experts coordonnés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) ont élaboré en novembre-décembre 1998 des propositions réunies sous la forme d'un "Plan national d'action pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques" (janvier 1999), qui inclut des recommandations sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques, en particulier sur la méthodologie (4). Certaines de ces recommandations entrent dans le cadre du présent guide :

✓ **Surveiller :**

- la résistance des principales espèces d'intérêt médical aux principaux antibiotiques ;
- la résistance des bactéries isolées d'infections définies et documentées ;
- les bactéries multirésistantes.

✓ **Inciter les réseaux de surveillance à utiliser la même méthodologie** (définition de cas, dédoublement, données minimales communes).

✓ **Développer la surveillance de la résistance pour certaines infections communautaires graves** conduisant à l'hospitalisation.

✓ **Renforcer la surveillance**, par filière, des espèces bactériennes responsables d'infections animales et de zoonoses, en développant une collaboration entre médecins et vétérinaires.

Par ailleurs, un programme de lutte contre les bactéries multirésistantes en milieu hospitalier a été sélectionné au niveau national comme l'un des thèmes prioritaires par le CTIN et les Centres de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN), dans le cadre du Réseau d'étude et de surveillance des infections nosocomiales (RESIN). Un tel programme implique des actions de surveillance à partir des laboratoires hospitaliers (5, 6).

Enfin, le décret du 6 décembre 1999 relatif aux CLIN a pris en compte ce contexte, puisqu'il y est précisé que "chaque établissement de santé organise en son sein la lutte contre les infections nosocomiales, y compris la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques" (7). Cette obligation est en cohérence avec les recommandations de l'ANDEM de 1996 qui précisent qu'à l'hôpital, le laboratoire de microbiologie, grâce à

un système d'information médicale adapté, doit pouvoir produire régulièrement au niveau local "des informations relatives aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents".

En conclusion, tous ces programmes et actions de surveillance de la résistance à partir des laboratoires impliquent que les microbiologistes disposent de recommandations méthodologiques qui leur permettent d'assurer leurs missions. Il convient donc de mettre à la disposition de tous les microbiologistes des laboratoires d'analyses médicales de ville, des laboratoires des établissements de soins et des laboratoires vétérinaires, le support méthodologique minimal leur permettant d'une part de travailler à l'échelon local et, d'autre part, de travailler en réseau. Les microbiologistes, formés à la surveillance pour des besoins locaux, seront à même de répondre à des objectifs régionaux et nationaux et, in fine, de participer à des actions de surveillance au niveau européen.

C'est dans cet esprit qu'a été rédigée cette première série de recommandations par le Conseil scientifique de l'ONERBA, concernant la méthodologie et la pratique de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie.

RECOMMANDATIONS MÉTHODOLOGIQUES DE L'ONERBA

Les recommandations contenues dans ce guide ont été rédigées à partir du contenu de la session ONERBA qui s'est tenue lors de la Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) à Paris en décembre 1998, et dont un compte-rendu sous forme de résumé a été publié en 1999 (8). Ces recommandations concernent la surveillance en médecine humaine et vétérinaire (9, 10), et essentiellement les aspects microbiologiques de la surveillance de la résistance incluant :

- ✓ les différents types d'information, les principes généraux du recueil des données correspondant à ces types d'information, l'expression des résultats, les critères d'interprétation, la résistance croisée et la corésistance ;
- ✓ les définitions et thésaurus communs en médecine humaine et en médecine vétérinaire concernant les sujets observés (identité et caractéristiques), les dates, les prélèvements, les bactéries, les antibiotiques ;
- ✓ les doublons épidémiologiques : principes, définitions, antibiotype, reconnaissance et usage ;
- ✓ la stratification des données : indicateurs d'activité médicale, paramètres à utiliser pour les infections communautaires, paramètres pour définir le caractère communautaire ou nosocomial dans les établissements de soins, paramètres à utiliser pour les bactéries multirésistantes dans les établissements de soins, paramètres à utiliser en médecine vétérinaire ;
- ✓ les contrôles de qualité : contrôles de qualité interne, contrôles de qualité externe, contrôles de vraisemblance.

Certains aspects non microbiologiques de la surveillance de la résistance (échantillonnage, statistiques, informatique) ne sont pas abordés dans les présentes recommandations. En ce qui les concerne, il est conseillé de se reporter à des ouvrages de référence, par exemple : *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes* (11) ; *Méthodes en épidémiologie* (12) ; *Épidémiologie d'intervention* (13) ; *Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine* (14) ; *Évaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique* (15) ; *Informatique médicale* (16).

Enfin, puisque la maîtrise des résistances bactériennes passe non seulement par la lutte contre la dissémination des souches résistantes et des supports moléculaires de résistance (lutte contre la transmission croisée des souches), mais aussi par la diminution de la pression de sélection (bon usage des antibiotiques), les données sur la résistance aux antibiotiques doivent être confrontées aux données de consommation des antibiotiques, aussi bien à l'échelon local que national, comme cela est indiqué :

✓ dans les recommandations de l'ANDEM de 1996 (1) qui précisent qu'à l'hôpital, un des rôles du COM.MED est "d'examiner la consommation antibiotique au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale" ;

✓ dans les propositions du "Programme de maîtrise de la résistance aux antibiotiques" (4) rédigé sous la coordination de l'InVS (janvier 1999).

Cet aspect n'est pas abordé dans les présentes recommandations. ■

Chapitre I

Les différents types d'information sur la résistance bactérienne aux antibiotiques

LES QUATRE TYPES D'INFORMATION

Dans le cadre d'un programme de surveillance de la résistance bactérienne, il faut distinguer quatre types d'information sur la base de leur contenu et de leur utilisation (*tableau I*). Ces quatre types d'information sont indispensables et complémentaires, car ils sont destinés à différentes catégories d'acteurs impliqués dans l'utilisation des antibiotiques :

- ✓ **type 1** : analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité, au sein des principales espèces ;
- ✓ **type 2** : statistiques globales de résistance pour les principales espèces bactériennes ;
- ✓ **type 3** : résistance bactérienne dans les infections documentées (statistiques et facteurs de risque) ;
- ✓ **type 4** : prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes.

Sur un plan pratique, ces quatre types d'information se distinguent aussi par leur mode de présentation et leurs principes de recueil, ainsi que par les contraintes que ceux-ci impliquent pour les laboratoires qui participent à leur recueil.

Le *tableau I* résume les caractéristiques des quatre types d'information (objet, présentation, utilisation, principes de recueil, contraintes). Les enjeux en sont distincts, mais complémentaires.

ENJEUX DES QUATRE TYPES D'INFORMATION

Contribuer à définir les valeurs critiques délimitant les trois catégories cliniques (sensible, intermédiaire, résistant)

Pour établir et réviser les valeurs critiques des concentrations et des diamètres d'inhibition qui délimitent les trois catégories cliniques (sensible, intermédiaire, résistant), le CASFM utilise entre autres des données quantitatives sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres d'inhibition (17).

Présentées sous forme de distribution, ces données quantitatives ont pour objet d'identifier et de décrire, au sein des espèces bactériennes d'intérêt médical, les sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité (informations de type 1).

Tableau I. Les quatre types d'information sur la résistance bactérienne.

	Informations de type 1	Informations de type 2	Informations de type 3	Informations de type 4
	Analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité au sein des principales espèces	Statistiques globales de résistance pour les principales espèces bactériennes	Résistance bactérienne dans les infections documentées : statistiques et facteurs de risque	Prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes
Objet	Identification et description des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical	Prévalence de la résistance acquise des principales espèces bactériennes d'intérêt médical aux principaux antibiotiques	Prévalence de la résistance (naturelle et acquise) des bactéries impliquées dans les infections documentées	Surveillance humaine (à l'hôpital et dans la communauté), animale et environnementale des bactéries multirésistantes d'intérêt médical
Présentation	Distribution des diamètres d'inhibition – CMI ₅	Pourcentage de résistance global en fonction de paramètres pertinents disponibles et dépendants des questions posées : – patients en ville ou à l'hôpital, type d'animal ; – site de prélèvement ; – type de structure (exemple : d'hôpital, d'élevage...) – type d'activité (exemple : service hospitalier, mode d'élevage...)	Pourcentage de résistance en fonction de paramètres cliniques et épidémiologiques connus pour être des facteurs de risque de résistance (exemple : antécédents d'antibiothérapie, d'hospitalisation...) pour les principales catégories d'infections : bactériémies, infections urinaires, infections digestives, infections du site opératoire...	Indicateurs pertinents : prévalence dans l'espèce, taux d'attaque, densité d'incidence... – Caractéristiques des cas : • nosocomiaux/communautaires, • acquis/importés, • circulation des patients, des animaux...
Utilisation	Aide à l'établissement des valeurs critiques (CMI, diamètres d'inhibition) qui définissent les catégories cliniques (S, I, R)	Aide à l'établissement (normes européennes) : – du spectre d'activité (RCP) – des indications (RCP)	Dégager des profils de probabilité d'activité des antibiotiques dans le cadre : – de l'aide à la prescription en pratique médicale courante	Détection de nouvelles épidémies – Décisions sanitaires – Politique d'antibiothérapie .../...

.../...

- Vigilance/alerte : surveillance de l'apparition de sous-populations bactériennes de comportement anormal, par exemple de sensibilité diminuée ou de très haut niveau de résistance
- Base de la détection et de l'identification des nouveaux mécanismes impliqués dans la résistance

- des recommandations nationales : conférence de consensus, "bon usage des antibiotiques", décisions sanitaires

- Appréciation de l'impact des mesures de prévention

Principe du recueil

Travail rétrospectif à partir des fichiers des laboratoires de microbiologie médicale

Travail rétrospectif à partir des fichiers des laboratoires de microbiologie médicale

Travail prospectif sur protocole, ou croisement des fichiers microbiologiques et cliniques

Travail prospectif sur protocole

Contraintes

Genèse, saisie et gestion de données quantitatives

Utilisation de définitions et thésaurus standardisés

Recueil d'informations microbiologiques, cliniques et épidémiologiques, impliquant une collaboration étroite entre plusieurs partenaires

Recueil d'informations microbiologiques et épidémiologiques impliquant une collaboration étroite entre plusieurs partenaires

RCP : résumé des caractéristiques du produit

Contribuer à définir et actualiser les spectres d'activité des résumés des caractéristiques des produits (RCP)

Pour classer les espèces dans l'une des trois classes thérapeutiques des spectres d'activité des antibiotiques (*cf. ci-dessous*) dans le cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) selon les normes européennes (18), le Groupe de travail des médicaments anti-infectieux (GTA) de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a besoin, en plus d'informations de type 1, de données régulières sur la prévalence de la sensibilité et de la résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical (informations de type 2).

Pour chaque antibiotique :

✓ la classe **“sensible”** réunit les espèces naturellement sensibles à cet antibiotique (19) et pour lesquelles est précisée la prévalence (en pourcentage) de la résistance acquise (exemple : 30-70 % de souches de *Streptococcus pneumoniae* intermédiaires et résistantes à la pénicilline G en France en 1998) ;

✓ la classe **“modérément sensible”** réunit les espèces qui sont naturellement de sensibilité intermédiaire à cet antibiotique (exemple : entérocoques pour la pénicilline G) ;

✓ la classe **“résistante”** réunit les espèces naturellement résistantes (exemple : entérobactéries et mycobactéries vis-à-vis de la pénicilline G) et les espèces naturellement sensibles pour lesquelles la prévalence de la résistance acquise est très élevée (exemple : *Staphylococcus aureus* et *Branhamella catarrhalis* vis-à-vis de la pénicilline G).

En médecine vétérinaire, il n'y a pas d'obligation réglementaire à définir les classes thérapeutiques. Seuls les spectres d'activité naturelle et les indications thérapeutiques figurent dans le *Dictionnaire des médicaments vétérinaires* (20).

Contribuer à définir les indications thérapeutiques des antibiotiques

Sous réserve d'être aussi présentées en fonction des quelques paramètres pertinents accompagnant la demande d'analyse et disponibles dans les laboratoires de microbiologie médicale (exemple : site de prélèvement, malade hospitalisé ou consultant...), les données statistiques de prévalence de la résistance (informations de type 2) constituent une première source d'informations qui contribuent à définir les indications des antibiotiques telles qu'elles figurent dans les RCP. En complément, il est important de disposer de statistiques de prévalence de la résistance établies pour des situations cliniques (infection documentée) dont le contexte épidémiologique est bien défini (informations de type 3).

Contribuer à établir les recommandations concernant l'antibiothérapie et le bon usage des antibiotiques

Pour aider les prescripteurs, ainsi que les sociétés savantes et les autorités sanitaires, dans le cadre de l'établissement de recommandations nationales concernant l'antibiothérapie et le bon usage des antibiotiques, la prévalence de la résistance doit être établie pour des situations cliniques (infection documentée) dont le contexte épidémiologique est bien défini (informations de type 3).

Il s'agit, pour les infections courantes (exemple : infections urinaires, respiratoires basses, otites moyennes aiguës...), ou particulièrement graves (exemple : pneumopathies, méningites et états septicémiques communautaires chez les patients pris en charge dans les struc-

tures d'urgences des établissements hospitaliers), de dégager des profils de probabilité d'activité des principaux antibiotiques, non seulement sur chacune des espèces bactériennes impliquées (exemple : sensibilité au cotrimoxazole des souches de *Escherichia coli* responsables de cystites chez les femmes n'ayant pas d'antécédent récent de cystite, d'antibiothérapie ou d'hospitalisation), mais aussi sur l'ensemble des bactéries impliquées (exemple : sensibilité aux céphalosporines de troisième génération, aux aminosides et aux fluoroquinolones des bactéries, toutes espèces confondues, responsables des bactériémies communautaires ou des bactériémies nosocomiales).

Pour cela, il faut prendre en compte des paramètres connus pour être statistiquement associés à la prévalence de la résistance, et qui constituent des facteurs de risque de résistance pour le type d'infection considéré : âge, antécédents d'antibiothérapie, antécédents d'hospitalisation...

Détecter l'apparition de bactéries de comportement anormal vis-à-vis des antibiotiques (fonction d'alerte)

La surveillance de la résistance au sein des espèces bactériennes (informations de types 1 et 2) permet de détecter l'apparition de souches de comportement anormal.

À titre d'exemple, il s'est agi dans le passé, de l'apparition :

- ✓ de souches manifestement résistantes au sein d'espèces normalement sensibles (exemple : souches de *E. coli* résistantes à l'amoxicilline ou à l'acide nalidixique, souches de *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii* ou de *Serratia* spp résistantes aux céphalosporines de troisième génération, souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème...);
- ✓ de souches de sensibilité diminuée (exemple : *S. pneumoniae* ou *Neisseria meningitidis* et pénicilline G...), annonçant la présence d'un mécanisme pouvant constituer la première étape d'une évolution vers la résistance ;
- ✓ de souches de très haut niveau de résistance au sein de populations déjà anormales (exemple : entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones au sein des souches résistantes aux quinolones classiques).

La détection de souches de comportement (phénotype) anormal vis-à-vis des antibiotiques permet d'évoquer de nouveaux mécanismes de résistance qui seront identifiés par des études moléculaires.

Surveiller les bactéries multirésistantes

Les bactéries multirésistantes (BMR) posent des problèmes particuliers : diffusion épidémique, circulation des patients ou animaux porteurs, modes de transmission, menace de diffusion des gènes de résistance à d'autres espèces bactériennes... Les BMR, par leur fréquence ou par les difficultés qu'elles engendrent en thérapeutique, tant à l'hôpital (exemple : *S. aureus* résistant à la méticilline ou SARM, entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou EBLSE) que dans la communauté (exemple : pneumocoques ou bacille de la tuberculose multirésistants, *Salmonella* Typhimurium DT 104), justifient une surveillance spécifique chez l'homme (à l'hôpital et dans la communauté), et éventuellement chez l'animal et dans l'environnement (information de type 4).

La surveillance des BMR a pour but d'aider à la mise en place de mesures de prévention (prévention de la diffusion des BMR, politique d'antibiothérapie) et d'apprécier l'impact

de ces mesures. Cette surveillance associe non seulement les indicateurs de prévalence dans l'espèce (informations de type 2), mais aussi des indicateurs de fréquence (taux d'attaque, densité d'incidence...) et la caractérisation des cas (nosocomialité, modalité d'acquisition, circulation des patients et animaux porteurs...).

PRINCIPES GÉNÉRAUX DU RECUEIL DES DONNÉES

Les principes de recueil des données, et en conséquence les contraintes engendrées, sont différents selon le type d'information. Le travail rétrospectif à partir des fichiers des laboratoires de microbiologie permet de générer des informations de type 1 et 2, sous réserve d'un étalonnage des résultats grâce à des souches de référence et de l'utilisation de théaurus et de définitions standardisées. Étant donné la situation actuelle en matière d'informatisation des dossiers médicaux, seul un travail prospectif permet de générer des informations de type 3 et 4.

LES CRITÈRES D'INTERPRÉTATION

Les valeurs critiques des concentrations et des diamètres d'inhibition sont fixées par le CA-SFM. Il est souhaitable que chaque laboratoire participant à un réseau de surveillance, lorsqu'il applique les règles de lecture interprétative fixées par le CA-SFM, conserve dans sa base de données les résultats initiaux (souvent appelés "résultats bruts") de la catégorisation clinique, ainsi que les résultats quantitatifs quand ils existent (diamètre des zones d'inhibition, CMI) et ceux de certains tests de détection (*cf. expression des résultats*). Il est essentiel, pour assurer la cohérence de la surveillance, que les laboratoires limitent leur lecture interprétative aux seules règles fixées par le CA-SFM.

Il serait hautement souhaitable qu'à l'avenir les valeurs critiques soient identiques pour l'ensemble des pays européens (2).

En médecine vétérinaire, les valeurs critiques utilisées sont celles fixées pour la médecine humaine, même si les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont pas identiques pour un même antibiotique chez l'homme et chez les animaux. Pour certains antibiotiques à usage vétérinaire, les valeurs critiques fixées en médecine humaine sont inadaptées pour des raisons pharmacocinétiques. C'est le cas par exemple de la spiramycine, qui s'accumule dans certains tissus animaux (glandes mammaires). Des efforts sont entrepris pour mieux corrélérer activité *in vitro* et efficacité thérapeutique *in vivo* chez l'homme.

Par ailleurs, il existe des antibiotiques spécifiquement vétérinaires qui ne sont pas répertoriés par le CA-SFM, et pour lesquels on ne dispose donc pas de valeurs critiques (exemple : florfenicol). Pour ces antibiotiques, les renseignements fournis par le fabricant ne concernent très souvent qu'un petit nombre d'espèces bactériennes "cibles" définies lors de l'autorisation de mise sur le marché (exemple : florfenicol et *Pasteurella*). Or, certains de ces antibiotiques sont utilisés pour d'autres espèces bactériennes, hors AMM, et donc sous l'entière responsabilité du prescripteur. Des initiatives européennes ont été lancées pour améliorer cette situation (European agency for the evaluation of medicinal products).

EXPRESSION DES RÉSULTATS

Selon les espèces bactériennes et les antibiotiques, les résultats peuvent être exprimés en catégories cliniques (S, I, R), en valeurs quantitatives (diamètre de la zone d'inhibition, CMI), en phénotype de résistance, ou en résultat de tests qualitatifs (exemple : détection de pénicillinase, de PLP2a).

Expression en catégories cliniques SIR

Pour de nombreux couples espèce bactérienne-antibiotique, pour lesquels la résistance acquise est très marquée et entraîne un comportement phénotypique clairement différent du comportement sauvage ou sensible, l'utilisation des valeurs critiques et la catégorisation des souches en S, I ou R permet de surveiller la résistance acquise. Dans ces cas, les concentrations critiques c et les diamètres critiques D séparent sans ambiguïté la population bactérienne sensible des populations intermédiaires et résistantes.

C'est le cas notamment :

- ✓ des entérobactéries du groupe 1 (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp) et des aminopénicillines, des carboxypénicillines, des quinolones classiques, du chloramphénicol, des sulfamides et du triméthoprime ;
- ✓ de *P. aeruginosa* et de la ticarcilline, de la ceftazidime, de l'imipénème et des fluoroquinolones ;
- ✓ de *S. aureus* et des macrolides, de la gentamicine, de la tobramycine.

En médecine vétérinaire, il serait préférable de ne pas distinguer les catégories I et R, et d'exprimer les résultats en "sensible" (S) et "non sensible" (I + R). En effet, les caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques sont souvent moins bien établies en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine, et sont très dépendantes de l'espèce animale. L'augmentation des doses d'antibiotique ne garantit donc pas un gain d'efficacité thérapeutique pour les souches intermédiaires. De plus, pour les animaux de rente (par opposition aux animaux domestiques), si on augmente les doses d'antibiotique, les délais d'attente avant abattage figurant dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ne sont plus applicables.

L'intérêt majeur de pouvoir disposer régulièrement de données sur la prévalence des catégories cliniques est qu'il s'agit de la forme d'expression habituelle des résultats utilisés par les prescripteurs pour guider leur choix thérapeutique.

Expression en valeurs quantitatives

Pour d'autres couples espèce bactérienne-antibiotique, la résistance acquise ne se traduit pas par le changement de catégorie clinique, soit parce que l'expression phénotypique est peu marquée, soit en raison de l'extrême sensibilité naturelle de l'espèce à l'antibiotique en question. Pour ces couples, l'utilisation des valeurs critiques ne permet pas de déceler la résistance acquise, les souches de sensibilité diminuée n'étant pas classées dans la catégorie I ou R.

C'est le cas, par exemple :

- ✓ des entérobactéries du groupe 1 de sensibilité diminuée aux céphalosporines de première génération ou à l'association amoxicilline-clavulanate, liée à la production de pénicillinase (2I) ;

- ✓ de *E. coli* de sensibilité diminuée aux céphalosporines de troisième génération mais non productrices de BLSE (souches hyperproductrices de céphalosporinases) (21) ;
- ✓ des entérobactéries et de *P. aeruginosa* de sensibilité diminuée aux aminosides, en particulier à la tobramycine et à l'amikacine (21) ;
- ✓ des entérobactéries de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (22) ;
- ✓ de *S. aureus* de sensibilité diminuée à la rifampicine ou à l'acide fusidique.

Dans ces cas, il y a avantage à exprimer les résultats sous forme quantitative (diamètre de la zone d'inhibition, CMI) pour individualiser les souches de sensibilité diminuée, et donc suivre l'évolution de leur prévalence.

Il y a aussi avantage à exprimer les résultats sous forme quantitative lorsqu'on ne connaît pas encore les mécanismes et les phénotypes de résistance à un nouvel antibiotique.

Expression en phénotype de résistance

Pour les couples espèce bactérienne-antibiotique envisagés au paragraphe précédent, pour lesquels l'application des valeurs critiques ne permet pas de détecter la résistance acquise parce que les souches de sensibilité diminuée ne sont pas classées dans la catégorie I ou R, il est souvent possible de détecter le caractère anormal des souches vis-à-vis de l'antibiotique en question en utilisant d'autres antibiotiques de la même famille (résistance croisée), pour lesquels la résistance est plus marquée. Cela implique bien sûr que le mécanisme de résistance en cause soit identifié et que le phénotype de résistance soit précisé. Il est alors possible de manière simple, grâce à ces "marqueurs phénotypiques" de résistance (21) :

- ✓ de mesurer la prévalence de ces souches ;
- ✓ d'établir au sein de ces souches la distribution des diamètres d'inhibition ou de CMI, et ainsi de surveiller l'apparition, pour l'antibiotique en question, de souches de plus haut niveau de résistance classées dans les catégories I ou R.

À titre d'exemple, il est particulièrement intéressant de surveiller indirectement les couples espèce bactérienne-antibiotique suivants, grâce aux marqueurs phénotypiques de résistance correspondants :

- ✓ entérobactéries du groupe 1 et céphalosporines de première génération ou association amoxicilline-clavulanate, grâce à la résistance aux carboxypénicillines qui permet de détecter les souches productrices de pénicillinase (21) [tableau II] ;

Tableau II. *E. coli* : diamètres moyens d'inhibition (mm) pour les bêta-lactamines en fonction du phénotype de résistance. (Données hôpital Cochin et hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).

Bêta-lactamine	Phénotype		
	sauvage	pénicillinase	hyperproduction de céphalosporinase
Amoxicilline	26	6	6
Amoxicilline-clavulanate	26	21	6
Ticarcilline	29	6	23
Céfalotine	22	20	6
Céfamandole	30	26	23
Céfoxitine	26	26	18
Céfotaxime	35	35	28

- ✓ *E. coli* et céphalosporines de troisième génération, grâce à la résistance aux céphalosporines de première génération qui permet de détecter les souches hyperproductrices de céphalosporinases (21) [tableau II] ;
- ✓ entérobactéries et fluoroquinolones, grâce à la résistance aux quinolones classiques (exemple : acide nalidixique), qui permet de détecter les souches ayant un bas niveau de résistance aux antibiotiques de cette famille (22) [figure 1].

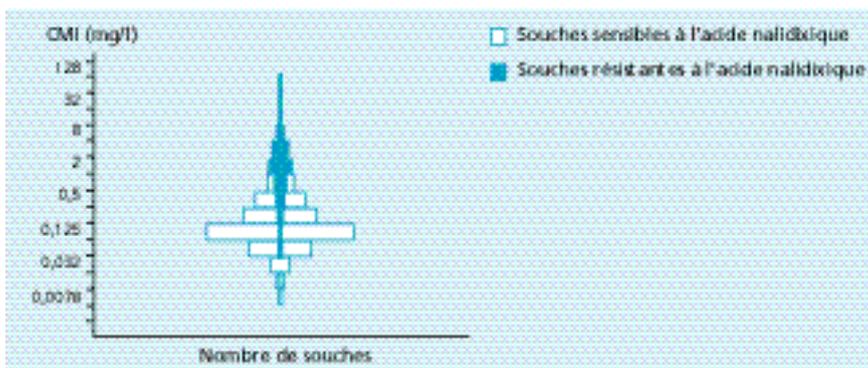


Figure 1. Distribution des CMI de l'ofloxacine sur 850 souches d'entérobactéries. (Données hôpital Henri-Mondor, Créteil).

Dans certains cas, l'utilisation de marqueurs phénotypiques de résistance à des antibiotiques de la même famille est déjà prise en compte dans les règles de lecture interprétative des tests de sensibilité, et appliquée lors du processus de conversion d'un résultat quantitatif en catégorie clinique S, I ou R. C'est le cas par exemple des entérobactéries et de *P. aeruginosa* de sensibilité diminuée aux uréidopénicillines interprétée I en cas de résistance aux carboxypénicillines (17).

Expression en résultats de tests qualitatifs

Pour d'autres couples espèce bactérienne-antibiotique, les tests de sensibilité sont en fait des tests qualitatifs permettant de détecter la présence d'un mécanisme de résistance.

C'est le cas par exemple :

- ✓ de *S. aureus* et des bêta-lactamines prises dans leur ensemble, par la détection de microcolonies dans la zone d'inhibition autour du disque d'oxacilline sur milieu hypersalé ou incubé à 30° C (17), de la PLP2a par méthode immunoenzymatique (23), ou génétique (24, 25).
- ✓ de *Haemophilus influenzae* (26) et *S. aureus* et des pénicillines, par la détection de bêta-lactamase à l'aide de méthodes enzymatiques (17) ;
- ✓ des entérobactéries et des céphalosporines de troisième génération, par la détection de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) à l'aide de tests de synergie entre les céphalosporines de troisième génération et l'acide clavulanique et le sulbactam (17).

Résistance croisée, corésistance

Il y a lieu de considérer chaque antibiotique au sein de sa famille pour évaluer la résistance croisée. Il faut aussi considérer chaque antibiotique comparativement à des antibiotiques d'autres familles pour évaluer la résistance associée (corésistance) et la multirésistance. ■

Chapitre II

Définitions et thésaurus communs

Pour comparer les données ou participer à un programme de surveillance de la résistance dans le cadre d'un travail en réseau, il est nécessaire que chacun des laboratoires utilise des définitions et des thésaurus communs, même si des objectifs spécifiques les conduisent à utiliser aussi des outils particuliers. C'est pour cela qu'a été proposé un minimum commun de définitions et thésaurus (*annexe 4*) adopté par les réseaux fédérés dans l'ONERBA, comme il en est fait mention dans la Charte (*annexe 2*). Ces définitions et thésaurus sont utilisés lors de la constitution des dossiers microbiologiques des sujets (patients ou animaux), et donc de la base de données du laboratoire.

LE LABORATOIRE

Le dossier microbiologique de chaque sujet doit pouvoir être rattaché de manière univoque au laboratoire qui l'a créé. Pour cela, le laboratoire doit être identifié dans la base de données du réseau.

LE SUJET (PATIENT, ANIMAL)

En médecine humaine : le patient

- **Identité du patient.** L'identité est précisée dans la base de données du laboratoire, mais ne figure pas dans la base de données du réseau (protection des personnes, obligation CNIL). Au laboratoire, l'identité précise du patient est indispensable à la gestion du dossier microbiologique, car c'est un prérequis pour identifier et marquer les doublons épidémiologiques (*cf. chapitre III*). L'identité comporte au minimum le nom (marital et de jeune fille) et le prénom, ou tout autre identifiant propre au système d'information du laboratoire.

- **Caractéristiques du patient.** Les caractéristiques du patient sont celles utiles pour les stratifications lors de l'analyse.

- ✓ **Date de naissance et sexe.** La date de naissance génère l'âge, qui figure dans la base de données du réseau.

- ✓ **Domicile.** Le code postal du domicile du patient pourrait constituer, à terme, une caractéristique intéressante de répartition géographique de la résistance acquise en ville. Cette donnée pourrait être recueillie pour les patients ambulatoires, ainsi que pour les patients hospitalisés pour infection communautaire. Le recueil et l'utilisation de cette donnée sont en cours d'évaluation dans le réseau EPIVILLE.

- ✓ **Rapport du patient avec les systèmes de soins le jour du prélèvement.**

- *Patient ambulatoire* : patient vivant en domicile privé ou dans une maison de retraite, prélevé à domicile (hors hospitalisation à domicile ou HAD), ou se présentant en

ambulatoire dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale (LABM), ou consultant dans un établissement de soins.

- Les laboratoires qui ont une activité importante dévolue aux patients séjournant dans des maisons de retraite individualisent ces patients.
 - La qualification du prescripteur (généraliste ou type de spécialité médicale) est précisée pour les patients prélevés dans un LABM.
 - Le type d'activité médicale du service de consultation (*cf. ci-dessous*) est précisé pour les patients consultant dans un établissement de soins.
 - Pour les patients consultant dans un établissement de soins, il est très difficile de distinguer, depuis le laboratoire, les patients vivant en domicile privé de ceux séjournant dans une maison de retraite ou de ceux hospitalisés dans un autre établissement de soins. Ces patients restent confondus, sauf en cas d'enquête spécifique sur la résistance acquise en ville ou dans les maisons de retraite.
- *Patient en hospitalisation à domicile (HAD)*, pris en charge par un organisme public ou privé. Ces patients ont par définition des antécédents d'hospitalisation souvent récents et nombreux.
- *Patient en hospitalisation de jour (HDJ)* dans un établissement de soins. Ces patients ont en général de longs antécédents d'hospitalisation et ne doivent pas être confondus, en raison de la durée de leur hospitalisation qui est de moins de 24 heures, avec les patients hospitalisés pour plus de 24 heures, mais prélevés le jour de leur admission.
- *Patient hospitalisé dans un établissement de soins pour plus de 24 heures* (c'est-à-dire à l'exclusion des HDJ) :
- ☞ préciser le type d'établissement : Centre hospitalo-universitaire (CHU), Centre hospitalier (CH), Centre hospitalier spécialisé (CHS), établissement privé participant au service public (PSPH), Centre anticancéreux (CAC), établissement privé (exemple : clinique) ;
 - ☞ préciser le type d'activité médicale du service dans lequel le patient est hospitalisé :
 - Activités aiguës ou de court séjour (lits de médecine, chirurgie, obstétrique) :
 - urgences (lits porte) ;
 - maternité, gynécologie, obstétrique ;
 - pédiatrie (y compris mucoviscidose),
 - médecine, y compris médecine interne et les spécialités médicales : cardiologie, pneumologie, gastro-entérologie, néphrologie, rhumatologie, dialyse, gériatrie de court séjour... ;
 - hémato-oncologie ;
 - chirurgie, y compris chirurgie générale et les spécialités chirurgicales : digestive, urologique, orthopédique, cardiaque, thoracique, pulmonaire, neurologique ;
 - réanimations et soins intensifs (y compris brûlés et réanimation pédiatrique) ;
 - psychiatrie.
 - Réadaptation-rééducation fonctionnelle (y compris éveil des comateux) qu'il faut distinguer des autres activités de soins de suite/moyen séjour en raison de leurs liens fonctionnels et épidémiologiques avec les services d'aigus (chirurgie, neurologie, réanimation).
 - Soins de suite (hors réadaptation-rééducation fonctionnelle) et soins de longue durée, appelés aussi respectivement moyen et long séjours.

En médecine vétérinaire : l'animal

● **Identité de l'animal.** En raison de la rareté des prélèvements itératifs chez un même animal, l'identité n'est pas importante pour la gestion des fichiers (*cf. chapitre III*).

● **Caractéristiques.** Les caractéristiques de l'animal sont celles qui sont utiles pour les stratifications lors de l'analyse. Elles incluent le type d'animal (bovin, ovin, caprin, porc, volaille), son âge et son sexe, ainsi que le type d'élevage dont il est issu. Par exemple, pour la volaille, on distingue les élevages de chair, les élevages pour la ponte, les élevages labellisés, les élevages pour la reproduction et ceux pour le foie gras. Pour les bovins, on distingue les veaux (filère viande exclusivement) et les adultes (filère lait et viande).

LES DATES

En médecine humaine

● **Patient ambulatoire, en HAD, en HDJ.** Date du prélèvement.

● **Patient dans les établissements de soins.** Date d'entrée dans l'établissement de soins ; date du prélèvement, pour pouvoir calculer la durée séparant cette date de celle de l'admission dans l'établissement de soins (*cf. chapitre IV*). L'heure de la ponction sera précisée pour les hémocultures.

En médecine vétérinaire

Date du prélèvement.

LE PRÉLÈVEMENT

Les prélèvements d'environnement (surface, air, eau) ne sont pas pris en compte. Le numéro d'enregistrement du prélèvement est précisé dans la base de données du laboratoire, mais ne figure pas dans la base de données du réseau (obligation CNIL).

En médecine humaine

● **Distinction entre les prélèvements à visée diagnostique et les prélèvements destinés à la recherche de portage de bactéries nommément désignées**

Il faut bien distinguer deux grandes classes de prélèvements, dont la signification est très différente en termes de statistiques de résistance :

✓ **Les prélèvements à visée diagnostique**, c'est-à-dire ceux qui sont effectués pour le diagnostic individuel (diagnostic positif et diagnostic étiologique) des pathologies infectieuses. Ces prélèvements sont destinés à rechercher chez des sujets malades les bactéries responsables de ces pathologies. Sous réserve que les procédures d'isolement et d'identification respectent les recommandations en vigueur (27, 28, 29), les bactéries isolées sont pertinentes sur le plan de la surveillance de la résistance en médecine humaine et constituent le principal matériel utilisé pour cette surveillance.

✓ **Les prélèvements destinés à la recherche de portage de bactéries nommément désignées.** Ces prélèvements, appelés aussi recherche de colonisation, dépistage ou prélèvements à visée écologique, sont souvent réalisés pour un ensemble de patients, à date fixe (surveillance) ou lors d'un événement épidémiologique (enquête transversale). Les sites prélevés sont essentiellement le rhinopharynx, le rectum (ou les fèces), la peau, le vagin. Ces prélèvements sont destinés à la recherche exclusive de bactéries nommément désignées, soit en termes d'espèce (exemple : *S. aureus*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus agalactiae*...), soit en termes de phénotype de résistance (exemple : SARM, EBLSE...). Cette classe de prélèvements figure à la nomenclature des actes de biologie médicale sous les numéros 214 et 215 (30).

Il faut tenir compte de ces particularités lorsque l'on veut utiliser les bactéries isolées de cette classe de prélèvements pour la surveillance de la résistance, en particulier au moment de définir les dénominateurs. À titre d'exemple :

Dans le cas de *S. enterica*, les souches isolées dans le cadre des prélèvements destinés à la recherche de portage peuvent être utilisées pour surveiller :

- la résistance au sein de cette espèce, et au sein d'un sérotype particulier (exemple : *Salmonella* Typhimurium) ;
- la prévalence dans un groupe de sujets du portage de *S. enterica*, d'un sérotype particulier (*Salmonella* Typhimurium) ou d'une combinaison particulière sérotype-phénotype de résistance (exemple : *Salmonella* Typhimurium DT 104).

Dans le cas de SARM, les souches isolées dans le cadre des prélèvements destinés à la recherche de portage peuvent être utilisées pour surveiller :

- la résistance associée au sein des SARM (exemple : résistance à la gentamicine, aux macrolides, aux glycopeptides...) ;
- la prévalence du portage de SARM dans un groupe de sujets.

En revanche, ces prélèvements ne sont pas adaptés pour surveiller la prévalence de la résistance à la méticilline, ni aux autres antibiotiques, au sein de l'espèce *S. aureus*.

Les prélèvements destinés à la recherche de portage de bactéries nommément désignées sont identifiés de la manière suivante, ce qui permet de les distinguer au moment de l'analyse des résultats :

- site de prélèvement : nez, gorge, peau, fèces (vagin pour *S. agalactiae*) ;
- préciser l'objectif de l'analyse : recherche de portage et bactérie recherchée (*S. aureus*, *S. enterica*, *S. agalactiae*, SARM, EBLSE, *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème...).

● Thésaurus minimum des prélèvements à visée diagnostique

✓ **Hémoculture**, en précisant le nombre de ponctions et l'heure de chaque ponction ayant donné lieu à une hémoculture positive [nécessaire à la définition d'une bactériémie (6)].

✓ **Urine** : s'applique strictement au liquide, ce qui exclut le matériel de sondage (sonde ou cathéter urinaire), en précisant les circonstances (patient sondé ou avec antécédent récent de sondage...) si cette information est disponible.

✓ **Dispositif intravasculaire** : les différents types de dispositifs (cathéters périphériques, cathéters centraux, chambres implantables perfusables) n'ont pas besoin d'être distingués, sauf en cas d'enquête spécifique.

✓ **Liquide de séreuse obtenu par ponction**, en distinguant : liquide céphalorachidien, liquide pleural, liquide articulaire, liquide péritonéal (ou ascite).

✓ **Prélèvement profond** : liquide (autre que les liquides de séreuses), hématome, pus, tissu ou matériel prothétique interne, provenant de sites anatomiques clos et normalement stériles et prélevés par ponction ou par chirurgie. En cas d'enquête spécifique, ces prélèvements peuvent éventuellement être distingués les uns des autres, par exemple en fonction de leur nature (exemple : matériel prothétique) ou de leur site anatomique (exemple : pus d'oreille moyenne). En revanche, l'ensemble de ces prélèvements profonds doit impérativement être bien distingué :

- des liquides obtenus par des dispositifs de drainage, de signification incertaine ;
- des liquides, hématomes et pus prélevés sur écouvillon, parmi lesquels il est très difficile pour le biologiste de différencier les lésions superficielles ou ouvertes (ulcérations, cicatrices désunies, fistules...), fréquemment souillées par la flore cutanée, des prélèvements profonds provenant de sites anatomiques clos mais prélevés sur écouvillon.

✓ **Prélèvements respiratoires protégés ou distaux** (brosses bronchiques, prélèvements distaux protégés, lavages alvéolaires). L'ensemble de ces prélèvements respiratoires doit être bien distingué des **prélèvements respiratoires non protégés** (aspirations bronchiques, expectorations), même s'il y a toujours des controverses sur l'interprétation des résultats de ces deux types de prélèvements.

✓ **Coproculture.**

✓ **Prélèvement urétral et cervico-vaginal**, en cas d'enquête spécifique, ou pour les laboratoires pour lesquels ces prélèvements représentent une activité importante.

● **Ce thésaurus minimum est volontairement limité aux types de prélèvements les plus fréquents et pour lesquels l'interprétation des résultats est relativement univoque (6).**

Il permet de stratifier les statistiques de résistance selon le type de prélèvement avec une bonne pertinence médicale (informations de type 2), et de faciliter la confrontation avec les données cliniques (informations de type 3). En effet, les autres prélèvements ont, de manière générale, une signification médicale beaucoup plus discutable (exemple : liquide de drain versus liquide obtenu par ponction, pus sur écouvillon versus pus obtenu chirurgicalement). En les classant à part, par l'introduction d'une catégorie "**autres prélèvements**", on améliore la valeur informative et la spécificité des statistiques. La catégorie "**autres prélèvements**" peut être subdivisée en fonction des besoins.

L'organisation du thésaurus peut faciliter cette distinction. Ainsi, pour obtenir avec une bonne spécificité la catégorie "prélèvements profonds", il est préférable de séparer d'emblée les prélèvements selon leur présentation à leur arrivée au laboratoire, ainsi que les informations qui les accompagnent :

- ✓ liquides, hématomes ou pus placés dans un récipient (donc à l'exclusion des écouvillons) **et** non obtenus par des dispositifs de drainage ;
- ✓ liquides, hématomes ou pus placés dans un récipient **mais** obtenus par des dispositifs de drainage ;
- ✓ liquides, hématomes, pus sur écouvillon ;
- ✓ tissus ou matériels prothétiques internes.

Une telle organisation du thésaurus permet d'éviter les hésitations au moment du codage. Cette approche peut s'accompagner d'une légère perte de sensibilité (exemple : prélèvements profonds provenant de sites anatomiques clos et normalement stériles mais prélevés sur écouvillon), dont les conséquences sont moins graves que la perte de spécificité liée à l'amalgame avec les nombreux prélèvements superficiels sur écouvillon.

En médecine vétérinaire

Les types de prélèvements sont en nombre limité, et chacun est lié en général à une seule pathologie, par exemple :

- ✓ les matières fécales dans le cadre des gastroentérites de bovins ;
- ✓ le lait, et beaucoup plus rarement le pus, dans le cadre des mammites ;
- ✓ les sécrétions bronchiques dans le cadre des infections respiratoires.

Les thésaurus des prélèvements pour les animaux (exemple : dix-sept types majeurs de pathologie pour les bovins) sont en cours d'établissement (AFSSA).

LA BACTÉRIE

Il faut respecter les règles de la taxonomie bactérienne (31) et identifier les bactéries au niveau de l'espèce. Le typage (sérotipe, sérovar...) peut se justifier dans le cadre d'enquêtes spécifiques, par exemple quand il y a des différences notables de prévalence de résistance selon le sérovar, ou quand on veut quantifier des modifications de distribution des différents sérovars au sein d'une espèce (exemple : *S. enterica*, *P. aeruginosa*, voire *E. coli* en pathologie respiratoire aviaire et en pathologie digestive bovine).

Le choix des espèces bactériennes à surveiller dépend de nombreux critères.

Pour les informations de type 1 et 2, il est raisonnable de se limiter aux principales espèces d'intérêt médical, sauf en cas d'objectifs spécifiques. Il s'agit d'une part des espèces bactériennes les plus fréquemment isolées (exemple : *E. coli*, *S. aureus*) et, d'autre part, des espèces responsables des infections contagieuses et des infections à déclaration obligatoire, même si elles sont rarement isolées (exemple : *N. meningitidis*, *Shigella* spp, *Brucella* spp, *Legionella* spp). Des exemples de fréquence et de distribution des bactéries isolées dans les laboratoires de bactériologie médicale sont donnés en [annexe 5](#). Pour les informations de type 3, il faut prendre en compte l'ensemble des bactéries, même peu fréquentes, impliquées dans l'infection faisant l'objet de la surveillance (*cf. chapitre I*).

En médecine humaine

● **Patients ambulatoires en hospitalisation à domicile (HAD), en hôpital de jour (HDJ).** *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. enterica* (dont Typhi, Paratyphi, Typhimurium et Enteritidis), *Shigella* spp, *Klebsiella pneumoniae* et *K. oxytoca*, *H. influenzae*, *Brucella* spp, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* et *N. meningitidis*, *B. catarrhalis*.
S. aureus, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *S. agalactiae*, *Enterococcus faecium* et *E. faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium* du complexe *tuberculosis*.

● **Patient dans les établissements de soins.** *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. enterica* (dont Typhi, Paratyphi, Typhimurium et Enteritidis), *Shigella* spp, *K. pneumoniae* et *K. oxytoca*, *Enterobacter cloacae* et *E. aerogenes*, *Serratia marcescens*, *C. freundii*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *H. influenzae*, *Brucella* spp, *C. jejuni*, *N. gonorrhoeae* et *N. meningitidis*, *B. catarrhalis*.

S. aureus et *Staphylococcus epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *S. agalactiae*, *E. faecium* et *E. faecalis*, *L. monocytogenes*, *Mycobacterium* du complexe *tuberculosis*.

En médecine vétérinaire

La surveillance nationale, jusque-là réalisée pour les bactéries pathogènes des bovins par le réseau RESABO, est en cours d'extension aux porcins et aux volailles (futur réseau RESAPATH). Les espèces bactériennes à surveiller sont :

✓ **pour les bovins** : *S. enterica* (Typhimurium et Dublin notamment), *E. coli* (K99+ en pathologie digestive), *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et autres *Pasteurella* isolées en pathologie respiratoire, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* et *S. uberis* (en pathologie mammaire) ;

✓ **pour les porcins** : *E. coli*, *S. enterica*, *P. multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Staphylococcus hyicus*, *Streptococcus suis* ;

✓ **pour les volailles** : *E. coli* (souches isolées de lésions, des types O78 : K80, O2 : K1, O1 : K1, ou non typables), *S. enterica*, *P. multocida* en pathologie digestive.

D'autres espèces non surveillées par le réseau RESABO peuvent faire l'objet de surveillances ponctuelles (plans d'échantillonnage), en accord avec la Direction générale de l'alimentation (par exemple : *C. jejuni* et *E. coli* chez les porcins).

LES ANTIBIOTIQUES

En médecine humaine

Pour chaque famille d'antibiotiques (exemples donnés en [annexe 6](#)), il est recommandé de tester prioritairement les antibiotiques de la liste de l'antibiogramme standard (17). Certains antibiotiques de la liste complémentaire (17), couramment testés dans les laboratoires de bactériologie médicale et choisis en fonction des objectifs de la surveillance, peuvent être utilement ajoutés, soit en raison de leur intérêt en thérapeutique, soit à titre de marqueur (*cf. chapitres I et III*).

Enfin, il est important de disposer de données concernant d'autres antibiotiques plus rarement testés, par exemple dans le cadre des révisions des spectres. Il est recommandé que les laboratoires disposant de telles données les mettent en commun dans le cadre des réseaux auxquels ils participent.

En médecine vétérinaire

Les listes des antibiotiques testés en médecine vétérinaire sont données en [annexe 6](#). Elles comprennent intentionnellement des antibiotiques qui permettent des comparaisons avec les bactéries d'origine humaine (9, 10). ■

Chapitre III

Doublons épidémiologiques

Chaque souche bactérienne isolée est incluse (pour garantir la sensibilité) lors du recueil des données, mais n'est comptabilisée qu'une seule fois (pour garantir la spécificité) lors de l'analyse des données. Un doublon épidémiologique est une souche bactérienne redondante qu'il faut exclure lors de l'analyse des données.

En médecine humaine, en particulier dans les établissements de soins, le microbiologiste est très souvent confronté au problème pratique de l'identification des doublons épidémiologiques. Dans le cadre de la surveillance de la résistance, une souche redondante, ou doublon épidémiologique, est définie sur la base de ses caractéristiques : le sujet, l'espèce, le site de prélèvement dont elle est isolée, et son antibiotype.

JUSTIFICATION DE LA PRISE EN COMPTE DES DOUBLONS EN MILIEU HOSPITALIER

Pour justifier l'exclusion des doublons, il faut savoir que ces derniers peuvent représenter une proportion non négligeable des souches. À titre d'exemple, en 1996-1997, cette proportion était, pour l'espèce *S. aureus*, de 43 % dans le réseau REUSSIR et de 48 % au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris).

L'impact des doublons sur les données de la résistance à l'hôpital a déjà été établi à l'étranger (32) et en France (33). La proportion de SARM au sein de l'espèce *S. aureus* était en 1996-1997 respectivement de 40 % et 36% pour le réseau REUSSIR et le groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière lorsque les doublons étaient inclus, mais de respectivement 35 % et 29 % seulement lorsqu'ils étaient exclus (tableau I). D'autres données permettant d'évaluer l'impact de la prise en compte des doublons sont présentées dans le tableau I. On voit que l'impact est plus net pour les espèces où la multirésistance est fréquente (*S. aureus*, *P. aeruginosa*).

Tableau I. Impact des doublons épidémiologiques sur les statistiques de résistance (hôpital Pitié-Salpêtrière, 1997).

Espèce	Nombre de souches	% de souches		Antibiotique	% de souches I + R		
		originales ^a	doublons ^b		originales	doublons	total ^c
<i>E. coli</i>	5 253	80	20	acide nalidixique	11	18	13
<i>S. aureus</i>	3 684	52	48	oxacilline	29	44	36
<i>P. aeruginosa</i>	2 154	57	43	ciprofloxacine	46	58	51
Total	24879	74	26				

I : intermédiaire ; R : résistant ; ^a : ou initiale ; ^b : ou redondante ; ^c : c'est-à-dire sans distinguer les souches originales et les doublons.

DOUBLONS : PRINCIPES ET DÉFINITIONS

La définition la plus générale d'une souche non redondante, souvent appelée souche "originale" ou "initiale", est une souche dont la combinaison espèce/antibiotype n'a pas encore été répertoriée pour le sujet, et donc n'a pas encore été incluse dans la base de données. Par contraste, la définition la plus générale d'un doublon est une souche bactérienne dont la combinaison espèce/antibiotype est identique à celle d'une souche déjà incluse (en tant que souche originale ou initiale) pour le même sujet.

Dans le cadre de la surveillance de la résistance d'une espèce bactérienne, une souche d'une combinaison espèce/antibiotype donnée ne doit être comptabilisée qu'une seule fois pour un même sujet.

Dans le cadre particulier de la surveillance de la résistance d'une espèce bactérienne pour un site de prélèvement donné (exemple : hémoculture), une souche d'une combinaison espèce/antibiotype donnée n'est comptabilisée qu'une seule fois pour ce site et pour un même sujet. En revanche, pour un même sujet, une souche de même combinaison espèce/antibiotype est aussi comptabilisée une fois pour chacun des autres sites de prélèvement dont elle a été isolée et pour lesquels on veut surveiller la résistance. Par exemple, une souche de *E. coli* de même antibiotype, isolée chez un même patient des hémocultures et des urines, est comptabilisée une fois pour chacun de ces deux sites lorsque l'on établit des statistiques de résistance par site.

ANTIBIOTYPE

Pour pouvoir décider de l'identité de deux souches d'une espèce donnée et isolées chez le même sujet, l'antibiotype est de loin l'outil le plus simple. Deux souches isolées chez le même sujet sont considérées comme différentes si leurs antibiotypes diffèrent par au moins une différence majeure (S->R, R->S).

La prise en compte de différences mineures (S->I, I->S, I->R, R->I) doit être discutée, car elle augmente le risque de biais méthodologique. En effet, beaucoup de différences mineures, en particulier de type I->R, R->I, mais parfois aussi de type S->I, I->S, ne traduisent pas des différences de souches, mais sont le reflet de l'expression phénotypique variable d'un même mécanisme de résistance ou de problèmes méthodologiques (inoculum). C'est le cas par exemple :

- ✓ des souches d'entérobactéries du groupe 1 (*E. coli*) productrices de pénicillinase, vis-à-vis des céphalosporines de première génération et de l'association amoxicilline-clavulanate ;
- ✓ des souches de *P. aeruginosa* hyperproductrices de céphalosporinase, vis-à-vis de la cef-tazidime et de la pipéracilline.

Inversement, certaines différences mineures de type S->I, I->S traduisent de réelles différences de souches. C'est le cas :

- ✓ des souches sauvages de pneumocoque pleinement sensibles à la pénicilline G et des souches anormales de sensibilité diminuée à cet antibiotique et appartenant à la catégorie intermédiaire (17) ;

✓ des souches sauvages d'entérobactérie pleinement sensibles aux fluoroquinolones et des souches anormales de sensibilité intermédiaire à ces antibiotiques.

Pour éviter les risques de biais il faut, quand cela est possible, introduire dans les tests de sensibilité des antibiotiques utilisés comme marqueurs qui permettent sans équivoque la détection de différences majeures. C'est le cas, par exemple, des quinolones classiques (exemple : acide nalidixique) qui permettent de détecter sans équivoque un comportement anormal vis-à-vis des fluoroquinolones.

Quand il n'est pas possible d'utiliser de tels marqueurs, le nombre et la nature des différences mineures prises en compte pour définir les doublons doivent être indiqués dans la partie "matériel et méthode" du protocole et des publications.

Pour définir l'antibiotype en médecine humaine, il est recommandé d'utiliser les antibiotiques de la liste de l'antibiogramme standard mise à jour annuellement depuis 1999 (17). Il est possible d'ajouter certains antibiotiques choisis dans la liste des tests complémentaires en tant que marqueurs comme par exemple pour les staphylocoques : kanamycine, tobramycine, chloramphénicol, tétracycline.

En médecine vétérinaire, l'antibiotype est défini sur la base de la liste d'antibiotiques établie par le réseau RESABO pour la filière bovine (annexe 6).

RECONNAISSANCE ET USAGE DES DOUBLONS EN PRATIQUE

La reconnaissance des doublons épidémiologiques requiert une identification des bactéries jusqu'au niveau de l'espèce (parfois jusqu'au niveau du sérovar : *S. enterica*, *P. aeruginosa*). Elle requiert aussi la définition de la durée de la période de référence, qui correspond en général à la période couverte par l'étude. En pratique, dans le cadre de la surveillance de la résistance, la question des doublons se pose essentiellement en médecine humaine, en particulier dans les établissements de soins. En effet, dans le cadre de la surveillance de la résistance en ville et chez les animaux, les prélèvements itératifs chez un même sujet sont rares et les risques de doublons épidémiologiques sont très faibles.

Dans les fichiers (base de données), un doublon ne doit pas être supprimé mais doit être identifié en le "marquant" ou en "l'indexant" dans le dossier du patient, comme "doublon" (souche redondante pour un patient donné) ou "doublon prélèvement" (souche redondante pour un patient donné et un site de prélèvement donné). Cela nécessite de disposer dans le système d'information du laboratoire d'un véritable dossier bactériologique du patient, dans lequel tous les événements sont classés et peuvent être facilement consultés par ordre chronologique, par site de prélèvement et par antibiotype.

Le doublon, ainsi identifié et marqué, sera ou ne sera pas comptabilisé selon le type d'analyse statistique :

- ✓ résistance au sein de l'espèce (par exemple dans un établissement de soins), tous sites de prélèvements confondus : tous les doublons sont exclus ;
- ✓ résistance au sein de l'espèce pour un site de prélèvement donné : les "doublons prélèvement" sont exclus.

Dans certaines situations, la reconnaissance et le marquage des doublons peuvent être plus difficiles à gérer. C'est le cas lorsque l'on veut surveiller la résistance séparément pour chaque service d'un établissement de soins, par exemple dans le cadre de l'aide à la prescription. Lorsqu'une souche identique a été isolée d'un même patient successivement dans plusieurs services, il est intéressant de comptabiliser cette souche une fois pour chacun des services (exemple : patient de chirurgie ayant une infection grave entraînant son transfert en réanimation et pour lequel des hémocultures prélevées dans chacun des deux services sont positives). La difficulté peut être résolue par l'introduction du marquage "doublon service".

Des exemples de doublons sont donnés dans le [tableau II](#).

Tableau II. Exemple de doublons pour un dossier de patient de réanimation chez lequel une souche de *S. aureus* résistant à la méticilline de même antibiotype a été isolée de plusieurs prélèvements.

	Jour 10		Jour 12		Jour 18	
	cathéter	hémocult. 1	hémocult. 2	PRP	hémocult.	PRP pus profond
Ensemble du dossier						
- souche originale	+					
- doublon		+	+	+	+	+
Hémocultures						
- souche originale- prélèvement		+				
- doublon- prélèvement			+		+	
PRP						
- souche originale- prélèvement				+		
- doublon- prélèvement						+
Pus profond						
- souche originale						+
PRP = prélèvement respiratoire protégé						

Chapitre IV

Dénominateurs, stratification des données

Pour stratifier les données de résistance bactérienne et générer des indicateurs pertinents, les paramètres cliniques et épidémiologiques à prendre en compte dépendent des questions posées.

Il peut s'agir d'indicateurs d'activité médicale qui permettent :

- ✓ des contrôles de vraisemblance (cf chapitre V) ;
- ✓ la stratification des résultats (exemple : prévalence des SARM chez *S. aureus* en fonction du nombre de lits) ;
- ✓ leur utilisation comme dénominateurs pour certaines statistiques (exemple : incidence des pneumonies communautaires à pneumocoques résistants à la pénicilline G pour 100 admissions, incidence des cas d'isolement de SARM pour 1 000 jours d'hospitalisation).

Il peut s'agir de paramètres concernant les sujets (patients ou animaux), qui complètent les caractéristiques détaillées dans le chapitre II et qui, parce qu'ils n'accompagnent pas habituellement la demande d'analyse, requièrent des démarches auprès des cliniciens (exemple : antécédents, terrain...).

INDICATEURS D'ACTIVITÉ MÉDICALE

Il est recommandé d'accompagner les résultats de la surveillance de la résistance de quelques indicateurs permettant de juger des caractéristiques de l'activité médicale de la structure où s'effectue cette surveillance. Ces indicateurs aideront, grâce aux statistiques sanitaires du pays (nombre annuel d'hospitalisations, de journées d'hospitalisation...), à faire des extrapolations (exemple : nombre de cas annuels d'isolement de SARM). Les indicateurs minimaux sont les suivants :

- ✓ type d'activité (pour les établissements de soins) : nombre de lits aigus (médecine, chirurgie, obstétrique ou MCO), nombre de lits de réanimation, nombre de lits de réadaptation-rééducation fonctionnelle et nombre de lits de soins de suite/soins de longue durée ;
- ✓ activité quantitative :
 - pour les établissements de soins : nombre d'admissions directes (c'est-à-dire passages intérieurs exclus) et complètes (c'est-à-dire pour une hospitalisation > 24 heures) et nombre de journées d'hospitalisation complètes (c'est-à-dire correspondant aux hospitalisations > 24 heures), de préférence stratifiés pour les types d'activité médicale, ce qui permet de générer des indicateurs d'incidence.
 - pour les laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM) : nombre de dossiers/jour, de médecins généralistes et spécialistes (utile pour l'activité ambulatoire) et type d'activité pour les établissements de soins dont ils assurent la bactériologie (chapitre II).
 - pour les laboratoires vétérinaires : nombre d'élevages, types d'élevages et nombre d'animaux par élevage (exemple : pour la surveillance de la résistance des salmonelles chez les bovins).

PARAMÈTRES CONCERNANT LES SUJETS

En médecine humaine

● **Paramètres à utiliser pour les infections communautaires.** Certains paramètres sont associés de façon significative avec la prévalence de la résistance dans les infections communautaires, par exemple dans les infections urinaires (34, 35, 36), les infections respiratoires à pneumocoques (37) et la tuberculose (38). De tels paramètres, qui constituent des facteurs de risque de résistance, sont particulièrement pertinents. S'ils sont faciles à obtenir en pratique médicale courante, ils peuvent alors être pris en compte lors de la prescription des antibiotiques. Il est recommandé de tenir compte de ces paramètres dans le cadre de l'élaboration des informations de type 3, au moins pour les infections pour lesquelles on dispose des preuves de leur intérêt. Il est probable que des paramètres similaires soient associés avec la prévalence de la résistance pour d'autres types d'infections (exemple : infections digestives).

✓ **Infections urinaires.** Les études menées par deux réseaux de LABM fédérés dans l'ONERBA (AFORCOPI-BIO, EPIVILLE) ont bien montré (36) l'intérêt de disposer, pour chaque cas d'infection urinaire bactériologiquement documenté, des paramètres suivants :

- antécédents d'hospitalisation,
- antécédents de sondage urinaire,
- antécédents d'infection urinaire,
- antécédents d'antibiothérapie.

Il est bien montré (annexe 5) que la répartition entre *E. coli*, espèce bactérienne de loin la plus fréquente dans les infections urinaires et naturellement sensible à de nombreux antibiotiques, et les autres espèces de bacilles à Gram négatif, moins fréquentes et généralement plus résistantes (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *P. aeruginosa*), est largement influencée par ces paramètres. Il en est de même pour la prévalence de la résistance de *E. coli* aux principaux antibiotiques à indication urinaire.

La prise en compte de ces paramètres, qui sont des facteurs de risques discriminants, est très utile lorsqu'on veut analyser les résultats de la surveillance obtenus à partir des échantillons reçus par les LABM, qui proviennent souvent de patients avec des antécédents listés plus haut, en raison des recommandations en vigueur (exemple : conférences de consensus).

✓ **Infections à pneumocoques.** Les études menées sur la prévalence de la résistance aux bêta-lactamines ou de la multirésistance chez *S. pneumoniae* (37, 39-49) ont montré l'association de cette prévalence avec de nombreux paramètres qui sont réunis dans le **tableau I**.

La plupart des facteurs de risque de résistance concernent l'enfant, principal réservoir de pneumocoques, et l'usage d'antibiotiques de différentes familles à titre curatif, prophylactique ou en cures répétées, et ce quel que soit l'âge.

En outre, il a été clairement montré que les facteurs de risques de résistance interagissent avec les facteurs de risques de fréquence des infections pneumococciques. Le recueil de l'ensemble des paramètres listés ci-dessus paraît indispensable pour analyser l'évolution

Tableau I. Facteurs de risque de portage ou d'infection à *S. pneumoniae* résistant.

Facteur de risque	P (portage), I (infection)
Âge 2 ans, adulte jeune	P, I
Antibiothérapie ou antibioprophylaxie récente par :	
– bêta-lactamines (surtout si traitement > 5j)	P
– macrolides	P, I
– cotrimoxazole	P, I
Otites récidivantes, échec thérapeutique	P, I
Hospitalisation récente	P, I
Posologie journalière inférieure à celle recommandée	P
Région à forte prescription d'antibiotiques	P
Infection par le VIH	I

de la prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques et pouvoir apprécier l'impact des mesures visant à réduire cette prévalence : diminution du volume des prescriptions d'antibiotiques chez l'enfant, meilleur contrôle des infections pneumococciques dans les crèches...

✓ **Tuberculose.** Il est bien établi en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques antituberculeux que le paramètre essentiel associé à la résistance est l'existence d'antécédents de traitement par les antituberculeux. La prise en compte de ce paramètre permet de mesurer le taux de résistance dite primaire pour les souches isolées de patients sans antécédent de traitement (nouveaux cas) et le taux de résistance dite secondaire, ou acquise, pour les souches isolées de patients avec antécédent de traitement (rechute ou récurrence). Ces taux étant très différents d'un pays à l'autre selon la qualité de la prise en charge des patients tuberculeux (38), il est aussi recommandé de présenter les statistiques de résistance selon la nationalité des patients ou, mieux, de leur lieu de naissance (annexes 7).

● **Paramètres pour définir le caractère communautaire ou nosocomial dans les établissements de soins.** Il est bien établi que les taux de résistance sont plus élevés pour les bactéries responsables d'infections nosocomiales que pour celles responsables d'infections communautaires. Cela est lié d'abord à la plus grande proportion d'espèces bactériennes naturellement résistantes parmi les bactéries d'origine nosocomiale (exemple : *P. aeruginosa*) et, inversement, la plus faible proportion d'espèces naturellement sensibles (exemple : *E. coli*). Cela est aussi lié à la plus grande proportion de souches ayant des caractères de résistance acquise au sein d'une espèce donnée (34, 50). C'est pourquoi il est important, pour les établissements de soins, de distinguer les bactéries d'origine communautaire de celles d'origine nosocomiale.

✓ Définitions générales

- *Infection nosocomiale*. Infection non présente (ni en incubation) au moment de l'admission et acquise dans un établissement de soins. En pratique, en dehors des infections pour lesquelles la durée d'incubation est connue (exemple : grippe, varicelle, légionellose...), il est habituel de prendre le délai de 48 heures comme durée d'incubation. En conséquence, lorsque le délai séparant l'admission du début de l'infection est d'au moins 48 heures, l'infection est considérée comme nosocomiale.
- *Infection communautaire*. Infection acquise en dehors d'un établissement de soins.

Idéalement, la distinction entre infection communautaire et nosocomiale est établie par l'analyse des dossiers médicaux. À défaut, on applique les définitions de présomption citées ci-dessous.

✓ En pratique

- *Bactérie présumée d'origine communautaire*. Bactérie isolée d'un patient ambulatoire (cf. **chapitre II**) ou d'un malade hospitalisé depuis moins de 48 heures, sauf s'il a été transféré directement d'un autre établissement de soins. Dans le cas où les patients de maison de retraite ont été individualisés (cf. **chapitre II**), la bactérie est considérée comme communautaire.
- *Bactérie présumée d'origine nosocomiale*. Bactérie isolée d'un malade hospitalisé depuis plus de 48 heures, ou depuis moins de 48 heures s'il y a eu transfert direct d'un autre établissement de soins.

✓ Cas particuliers

Dans certains cas particuliers, une enquête précise prenant en compte les antécédents du patient est indispensable pour établir le caractère communautaire ou nosocomial.

Cela concerne par exemple :

- des bactéries habituellement d'origine nosocomiale, comme *S. aureus* résistant à la méticilline, qui peuvent être considérées à tort comme d'origine communautaire si l'on ne s'assure pas de l'absence d'antécédent d'hospitalisation ;
- des bactéries habituellement communautaires, comme *S. enterica* ou *L. monocytogenes*, qui peuvent être considérées à tort comme d'origine nosocomiale en cas de diagnostic tardif d'une infection communautaire présente à l'admission ;
- toute bactérie isolée dans les premières 48 heures après une rehospitalisation et qui peut soit être d'origine communautaire, soit être d'origine nosocomiale et liée à l'hospitalisation précédente. Le contexte et les antécédents du patient permettent souvent de trancher entre ces deux possibilités. C'est le cas, par exemple, d'une bactérie isolée d'une supuration sans lien avec l'hospitalisation précédente (exemple : panaris) ou d'une supuration ayant un lien évident avec celle-ci (exemple : infection de plaie opératoire).

● **Paramètres à utiliser pour les bactéries multirésistantes dans les établissements de soins**. Les paramètres maintenant recueillis par plusieurs réseaux fédérés au sein de l'ONERBA (C.CLIN Paris-Nord, C.CLIN Sud-Ouest, réseaux Franc-Comtois et Champagne-Ardennes, Assistance publique-Hôpitaux de Paris) pour les souches de BMR (SARM, EBLSE) isolée de prélèvements à visée diagnostique permettent de générer les indicateurs recommandés par les textes officiels récents : "100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales" (secrétariat d'État à la Santé, 1999),

“Bon usage des antibiotiques à l’hôpital” (ANDEM 1996), “Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques”(secrétariat d’État à la Santé,1999). Ces indicateurs ont été élaborés en collaboration avec ces réseaux et le CTIN.

Pour générer ces indicateurs, il y a lieu de procéder comme suit :

- ✓ pour le numérateur : nombre de BMR isolées des prélèvements à visée diagnostique, chez les patients hospitalisés pendant la durée de l’enquête, doublons exclus (ce qui impose de prendre comme source de données les dossiers microbiologiques des patients).
- ✓ pour le dénominateur :
 - bactéries appartenant aux mêmes espèces, isolées dans les mêmes conditions, doublons exclus, ce qui permet de générer des indicateurs de prévalence dans l’espèce ;
 - nombre d’admissions directes (c’est-à-dire passages intérieurs exclus) et complètes (c’est-à-dire pour hospitalisation > 24 heures) et nombre de journées d’hospitalisation complètes (c’est-à-dire correspondant aux hospitalisations > 24 heures) pendant la durée de l’enquête, ce qui permet de générer des indicateurs d’incidence, plus informatifs que les précédents.

L’utilisation stricte des définitions concernant les admissions est importante, comme le montrent les chiffres suivants obtenus au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière en 1997 : 112 417 admissions totales, dont 73 446 pour hospitalisation > 24 heures, et seulement 54 455 en excluant les passages intérieurs, soit la moitié du chiffre d’admissions totales.

Il est aussi recommandé :

- ✓ de calculer le délai entre la date d’hospitalisation et la date de prélèvement, ce qui donne une idée du délai d’acquisition des BMR dans l’établissement ;
- ✓ de définir le caractère acquis ou importé du cas, ce qui permet de calculer le ratio acquis/importé, qui donne une bonne idée de l’efficacité de la lutte contre la diffusion des BMR dans l’établissement.

Il est important de stratifier les données concernant les BMR pour les principaux types de prélèvements : les hémocultures et pus profonds qui signalent la gravité de l’évènement et, pour SARM, les urines qui donnent une idée de la prévalence de la multirésistance dans l’espèce *S. aureus* en situation nosocomiale, puisqu’il n’y a pratiquement pas d’infection communautaire provoquée par cette espèce. Enfin, il est important de stratifier ces données pour les principaux types d’activités médicales, au moins pour le court séjour (dont médecine, chirurgie, réanimation), réadaptation/rééducation fonctionnelle et soins de suite/soins de longue durée.

Des exemples de résultats obtenus en utilisant la méthodologie ci-dessus sont présentés en [annexe 7](#). Par ailleurs, un plan type d’analyse des données de résistance est proposé en [annexe 8](#).

En médecine vétérinaire

Le réseau RESABO fait le lien entre le type de prélèvement, la pathologie et la prévalence de la résistance au sein de l’espèce bactérienne, ce qui permet de stratifier les données pour les espèces impliquées dans plusieurs types de pathologie. En revanche, la surveillance ainsi menée ne comptabilise pas le nombre absolu d’animaux malades au sein des élevages, ce qui empêche de générer des indicateurs d’incidence. ■

Chapitre V

Contrôles de qualité

Les contrôles de qualité sont destinés à détecter et à aider à corriger les défauts des résultats produits. Ces contrôles sont, avec les procédures d'amélioration de la qualité, les deux composants de l'assurance qualité.

Trois types de contrôles permettent de s'assurer de la qualité des informations générées au sein des réseaux de surveillance de la résistance : contrôles de qualité interne, contrôles de qualité externe et contrôles de vraisemblance.

CONTRÔLE DE QUALITÉ INTERNE (CQI)

Défini par le *Guide de bonne exécution des analyses* (GBEA) (51), le CQI est "l'ensemble des procédures mises en œuvre dans un laboratoire en vue de permettre un contrôle de la qualité des résultats des analyses au fur et à mesure de leur exécution".

Dans ce cadre, le biologiste participant à la surveillance de la résistance s'assure que la méthodologie mise en œuvre est correcte, que le matériel et les réactifs répondent à la réglementation en vigueur et sont enregistrés par les autorités sanitaires. Il s'assure de l'entretien du matériel, de la conservation des réactifs (pour les milieux de cultures et les disques d'antibiotiques utilisés pour les tests de sensibilité : température, déshydratant, date de péremption...) et de l'emploi du matériel et des réactifs selon le mode opératoire préconisé par le fabricant dans les notices d'utilisation.

En médecine humaine

La qualité de la méthodologie de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé et par détermination des CMI est appréciée par des contrôles réguliers utilisant les quatre souches sensibles recommandées par le CA-SFM : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (52). La conservation de ces souches suit la recommandation n° 3 du CA-SFM (52). Il est difficile de préconiser une fréquence de contrôle car celle-ci est fonction de la démarche qualité propre au laboratoire. La recommandation n° 3 du CA-SFM suggère un rythme d'au moins un contrôle mensuel. L'ASM recommande de mettre en œuvre des contrôles pour chaque nouveau lot de milieu ou disques (28).

Les résultats attendus (diamètres des zones d'inhibition, CMI), auxquels sont confrontés les résultats effectivement obtenus, sont listés dans le communiqué 2000 du CA-SFM (17).

Dans le cadre du CQI, il n'existe pas à ce jour de souches de référence combinant plusieurs caractères de résistance naturelle ou acquise permettant d'étalonner la sensibilité intermédiaire et la résistance.

En médecine vétérinaire

Trois souches de référence sont fournies aux laboratoires pour CQI : *S. aureus* (ATCC 25923) et deux souches d'espèces importantes en pathologie bovine, *S. aureus* 0592 et *E. coli* 0132. Les antibiogrammes obtenus avec ces souches sont transmis avec chaque envoi de données.

CONTRÔLES DE QUALITÉ EXTERNE (CQE)

Dans le cadre du contrôle national de qualité (décret n° 94-1049 du 2 décembre 1994), des contrôles de détection de la résistance acquise, en priorité aux antibiotiques les plus courants (bêta-lactamines, aminosides, quinolones chez les bacilles à Gram négatif, bêta-lactamines, macrolides, glycopeptides chez les cocci à Gram positif) sont organisés par l'AFSSAPS. À titre d'exemple, les souches suivantes ont été envoyées en 1998-1999 pour réalisation d'un antibiogramme (53, 54, 55) :

✓ Février 1998 :

- *S. agalactiae* résistant à la tétracycline et aux macrolides ;
- *E. faecalis* intermédiaire à la pénicilline et résistant aux tétracyclines et au chloramphénicol ;
- *N. gonorrhoeae* producteur de bêta-lactamase.

✓ Juin 1998 :

- *S. aureus* multisensible ;
- *S. epidermidis* résistant à l'oxacilline, résistant à bas niveau aux aminosides, résistant aux macrolides (phénotype MLS_B inductible) et à l'acide fusidique ;
- *S. aureus* résistant à l'oxacilline, aux aminosides, aux macrolides (phénotype MLS_B constitutif), aux fluoroquinolones, à la rifampicine, aux tétracyclines, à la fosfomycine, et intermédiaire à la teicoplanine ;
- *S. epidermidis* résistant à l'oxacilline et aux aminosides, de sensibilité diminuée à la rifampicine et intermédiaire à la teicoplanine.

✓ Mars 1999 :

- *E. coli* multisensible ;
- *Salmonella* Hadar résistante à la kanamycine et à la tétracycline ;
- *C. jejuni* résistant à l'érythromycine et aux fluoroquinolones ;
- *Clostridium difficile*, de résistance normale aux céphalosporines et aux aminosides.

L'examen des comptes-rendus du contrôle de qualité national (résultats individuels et globaux) aide le biologiste à déceler, et donc à corriger, les défauts des méthodes utilisées. À titre d'exemple, on peut noter :

- que pour les tests de sensibilité de *S. agalactiae* au cotrimoxazole, 61 % de fausses résistances ont été obtenus par les laboratoires qui avaient utilisé la méthode de diffusion en gélose, et 6 % seulement par ceux qui avaient utilisé les méthodes automatisées (février 1998).

- que pour les tests de sensibilité de *S. epidermidis* à la teicoplanine, 52 % de fausses sensibilités ont été obtenus par les laboratoires qui avaient utilisé la méthode de diffusion en gélose, cette proportion allant de 0 à 100 % pour ceux qui avaient utilisé des méthodes automatisées.

Le GBEA recommande que les laboratoires participent “à des contrôles de qualité externes organisés par des sociétés scientifiques, des groupements de biologistes ou tout autre organisme présentant les garanties nécessaires”. C’est pourquoi certains réseaux organisent aussi leurs propres CQE. On peut distinguer deux approches pour de tels contrôles :

- CQE d’entraînement, qui consiste en l’envoi de souches tests accompagnées des résultats attendus ;
- CQE à l’aveugle, qui consiste en l’envoi de souches tests sans le résultat attendu, puis en restitution des résultats, voire en sessions de formation.

À titre d’exemple, les souches distribuées par les réseaux fédérés au sein de l’ONERBA ces dernières années sont les suivantes :

■ CQE d’entraînement

● **Réseau Île-de-France** : *P. mirabilis* producteur de BLSE (1996) ; *H. influenzae* non producteur de bêta-lactamase mais résistant à l’amoxicilline (1998).

● **Réseaux C.CLIN Paris-Nord et AP-HP 1998** : deux souches de *S. aureus* résistant à l’oxacilline, résistant à la tobramycine mais sensible à la gentamicine, dont l’une résistant aux macrolides (phénotype MLS_B) et aux fluoroquinolones, et l’autre au chloramphénicol et aux fluoroquinolones ; *S. aureus* résistant à l’oxacilline, sensible aux aminosides et résistant aux fluoroquinolones ; *E. aerogenes* producteur de BLSE.

● **Réseau C.CLIN Paris-Nord 1999** : deux souches de *S. aureus* résistant à l’oxacilline, aux aminosides, aux macrolides (phénotype MLS_B), sulfamides, tétracyclines, rifampicine et fluoroquinolones, dont l’une résistant à l’acide fusidique et de sensibilité diminuée à la fosfomycine et à la teicoplanine, et l’autre de sensibilité normale à ces deux antibiotiques ; *S. aureus* résistant à l’oxacilline et aux fluoroquinolones ; *E. coli* producteur de BLSE.

● **Réseau AP-HP 1999** : deux souches de *S. aureus* résistant à l’oxacilline, aux aminosides, aux macrolides (phénotype MLS_B), aux sulfamides, tétracyclines, aux fluoroquinolones et à la rifampicine, dont l’une résistant à l’acide fusidique et de sensibilité diminuée à la fosfomycine et à la teicoplanine (CMI de la teicoplanine : 8-16 mg/l), et l’autre de sensibilité normale à ces deux antibiotiques (CMI de la teicoplanine : 2 mg/l) ; *S. aureus* résistant à l’oxacilline et aux fluoroquinolones.

■ CQE à l’aveugle

● Réseau COL-BVH

✓ **1997** : *E. faecalis* résistant à haut niveau à la gentamicine et résistant à l’érythromycine ; *E. faecium* résistant à la vancomycine et à la teicoplanine ; *E. faecalis* résistant à haut niveau à la gentamicine, à l’érythromycine et à la vancomycine ; *S. epidermidis* résistant à l’oxacilline, aux aminosides, aux macrolides, aux fluoroquinolones et à la teicoplanine.

✓ **1998** : *Providencia stuartii* productrice de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *C. freundii* producteur de BLSE, résistant à l’amikacine et aux fluoroquinolones ;

A. baumannii résistant à la ticarcilline, à l'association ticarcilline-acide clavulanique, à la ceftazidime, à l'amikacine et à la ciprofloxacine ; *A. baumannii* de même phénotype et résistant aussi à l'imipénème ; *A. baumannii* résistant à la ticarcilline, à l'association ticarcilline-acide clavulanique, à la ceftazidime, à la ciprofloxacine et intermédiaire à l'imipénème ; *Stenotrophomonas maltophilia* résistant à l'amikacine et à la ciprofloxacine.

✓ **1999** : *E. aerogenes* producteur de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *P. aeruginosa* producteur de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *P. mirabilis* producteur de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *E. cloacae* résistant au céfotaxime et aux fluoroquinolones ; *S. agalactiae* résistant à l'érythromycine ; *K. pneumoniae* productrice de BLSE ; *C. freundii* producteur de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *P. stuartii* productrice de BLSE et résistant aux fluoroquinolones (ces deux dernières souches faisaient déjà partie du CQE de 1998, ce qui a permis aux centres d'évaluer l'évolution de leurs résultats).

● Réseau REUSSIR

✓ **1997** : *E. faecalis* intermédiaire à la pénicilline G et résistant à la rifampicine ; *E. faecium* résistant à la pénicilline G, à l'érythromycine, à la vancomycine et à la teicoplanine ; *E. faecalis* résistant à l'érythromycine et à la vancomycine ; *E. coli* et *E. aerogenes* producteurs de BLSE, résistant à la tobramycine et aux fluoroquinolones ; *S. epidermidis* résistant à l'oxacilline, aux macrolides, à la rifampicine et intermédiaire à la teicoplanine ; *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline G, à l'érythromycine et au cotrimoxazole.

✓ **1998** : *P. mirabilis* producteur de BLSE, résistant à la tobramycine et aux fluoroquinolones ; *Proteus penneii* hyperproducteur de sa bêta-lactamase naturelle ; *P. aeruginosa* producteur de BLSE, résistant à la gentamicine, à l'amikacine et aux fluoroquinolones ; *P. stuartii* productrice de BLSE et résistant aux fluoroquinolones ; *Serratia fonticola* hyperproductrice de sa bêta-lactamase naturelle.

✓ **1999** : *S. epidermidis* résistant à l'oxacilline et à la teicoplanine ; *S. aureus* résistant à l'oxacilline, intermédiaire à la lincomycine et à la pristina-mycine ; *S. aureus* résistant à l'oxacilline de type BORSA, *S. aureus* résistant à l'oxacilline et de sensibilité diminuée à la teicoplanine ; *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine et à la teicoplanine.

● **Réseau des hôpitaux des Armées 1999**. *K. oxytoca* hyperproductrice de sa bêta-lactamase chromosomique constitutive ; trois souches de *P. aeruginosa*, l'une résistant par efflux aux bêta-lactamines, l'autre hyperproductrice de la céphalosporinase chromosomique, et la troisième résistant à l'imipénème par la production d'une imipénémase.

● **Réseau AFORCOPIBIO 1999**. *Streptococcus intermedius* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistant aux macrolides (phénotype MLS_B) ; *Streptococcus constellatus* résistant aux macrolides (phénotype MLS_B).

CONTRÔLES DE VRAISEMBLANCE

Ces contrôles sont essentiels pour apprécier la qualité des données générées par les réseaux. Ils reposent sur une étude de cohérence des données recueillies par chaque laboratoire d'un réseau qui permet de juger que la méthodologie (période de l'enquête, définitions...) a été

appliquée. Les contrôles peuvent être mis en œuvre par chaque laboratoire, ou par le centre coordinateur du réseau, en fonction du type de contrôle.

En dehors des contrôles de résultats aberrants (exemple : *S. aureus* résistant à l'oxacilline mais sensible à une autre bêtalactamine) ou extrêmement rares, et donc a priori suspects (exemple : *E. coli* résistant à l'imipénème), et qui relèvent en fait des alertes, les contrôles de vraisemblance sont essentiellement basés sur le nombre et la distribution des souches incluses par le laboratoire durant une période donnée, comparativement aux chiffres attendus sur la base de résultats précédemment obtenus, soit dans le même laboratoire (exemple : lors d'une enquête précédente à la même période), soit dans des laboratoires équivalents (exemple : hôpitaux ayant des indicateurs d'activité comparables).

Le nombre de souches peut faire référence :

- ✓ aux espèces bactériennes, au moins pour les plus fréquentes (à l'hôpital : *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ; en ville : *E. coli*). À titre d'exemple, dans les hôpitaux publics français, on isole en moyenne environ une souche originale (doublons exclus) de *S. aureus* de prélèvements à visée diagnostique par jour et pour 500 lits de court séjour ;
- ✓ aux types de prélèvements dont les souches sont isolées, au moins pour les plus fréquents d'entre eux (à l'hôpital : urines, hémocultures, prélèvements respiratoires ; en ville : urines). Par exemple, l'absence (ou le très faible nombre) de souches isolées d'un certain type de prélèvement (exemple : dispositif intravasculaire) peuvent être normaux pour un LABM, mais sont a priori anormaux pour un établissement de soins. Un pourcentage élevé de souches isolées de prélèvements pharyngés dans un établissement de soins laisse supposer que des prélèvements de portage ne sont pas bien identifiés. Inversement, l'absence de souche isolée de prélèvements de portage suggère que l'établissement ne pratique pas de dépistage ou, plus probablement, que ceux-ci ne sont pas identifiés.

La distribution des souches peut faire référence :

- ✓ à la proportion globale des espèces bactériennes les plus fréquentes (cf. ci-dessus) et de celles qui sont plus rares (exemple : *S. pyogenes*...) ;
- ✓ à cette même proportion pour les types de prélèvements les plus fréquents ;
- ✓ aux proportions respectives de souches originales et de doublons, un pourcentage faible étant a priori normal pour un LABM mais, en revanche, a priori anormal pour un établissement de soins.

Quel que soit l'indicateur de vraisemblance, la cause d'écarts éventuels avec les chiffres attendus est recherchée. Il peut s'agir de particularités ou de modifications d'activités du laboratoire, d'oublis de saisie, d'erreurs de manipulation des fichiers, ou enfin du non respect de la méthodologie.

Plusieurs réseaux de l'ONERBA se sont engagés dans des procédures de contrôles de vraisemblance (REUSSIR, AP-HP, C.CLIN Paris-Nord), ce qui leur permet de corriger un nombre appréciable d'erreurs.

LES CONTRÔLES DE QUALITÉ ET LE TRAVAIL EN RÉSEAU

Les trois types de contrôles de qualité développés ci-dessus jouent un rôle important, non seulement dans la qualité finale des informations générées par les laboratoires de microbiologie impliqués dans la surveillance de la résistance, mais aussi dans leur implication dans les réseaux auxquels ils contribuent.

Les CQI sont définis par chaque laboratoire, en grande partie sur la base de l'analyse des résultats antérieurs, en suivant la trame du GBEA, mais aussi grâce aux échanges d'expériences au sein des réseaux. Les résultats des CQI pourraient utilement faire l'objet d'analyses communes au sein des réseaux dans le but d'apprécier les variabilités inter- et intra-laboratoires.

Pour ce qui est de la surveillance de la résistance, il serait très intéressant que les laboratoires disposent de souches de référence résistantes pour leurs CQI (*cf. ci-dessus*). Une demande dans ce sens a été formulée par le Conseil scientifique de l'ONERBA auprès du CA-SFM.

Les CQE obligatoires organisés par les autorités sanitaires à l'échelon national sont indispensables. Ils permettent en effet d'analyser les résultats d'un très grand nombre de laboratoires. Il serait très intéressant de compléter l'éventail des souches adressées par d'autres souches dont les profils de résistance sont plus adaptés au travail de routine des réseaux impliqués dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Les CQE organisés par les réseaux eux-mêmes jouent un rôle important dans leur propre cohésion et par l'attrait qu'ils représentent pour les laboratoires qui y participent. Les CQE d'entraînement sont particulièrement adaptés pour la surveillance de caractères de résistance peu répandus ou émergents, et donc encore mal connus des microbiologistes, ou pour des actions de surveillance focalisées sur des résistances parfois considérées comme bien connues mais posant en fait des problèmes techniques (exemple : certaines EBLSE, SARM ayant des phénotypes de résistance inhabituels). Ces contrôles aident à atteindre les objectifs de ces actions de surveillance. Le choix de ces contrôles est un moment important de la discussion des protocoles au cours des réunions du réseau (formation "a priori").

Les CQE en aveugle sont, eux, particulièrement adaptés pour la surveillance des résistances fréquentes et bien connues. L'analyse et la discussion des résultats obtenus constituent une occasion de choix de rencontres et d'échanges au sein du réseau (formation "a posteriori").

Enfin, les contrôles de vraisemblance sont essentiels pour la qualité finale des résultats générés par les réseaux, puisqu'ils ont pour but de vérifier leur cohérence. Ces contrôles ont en outre un rôle de formation pour les microbiologistes, car ils mettent en évidence les pièges auxquels exposent toutes les actions de surveillance qui consistent à regrouper des résultats individuels. Autant les CQI et CQE ont pour but d'améliorer la qualité de chacun des résultats pris à titre individuel, autant les contrôles de vraisemblance ont pour but d'apprécier la qualité des résultats dans leur ensemble. ■

Annexes

Les termes utilisés dans les annexes répondent aux mêmes définitions que dans le texte des chapitres du *Guide*

ANNEXE 1

LISTE DES RÉSEAUX ET CNR REPRÉSENTÉS DANS LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ONERBA (POUR LA DESCRIPTION DES RÉSEAUX, CONSULTER LE SITE INTERNET ONERBA)

1. Réseaux fédérés dans l'ONERBA et représentés dans le Conseil scientifique (ordre alphabétique, date d'entrée dans l'ONERBA) :

- ✓ Réseau Champagne-Ardennes (C.CLIN Est) (2000)
- ✓ Réseau collège de bactériologie-virologie-hygiène des hôpitaux généraux (1997)
- ✓ Réseau département de microbiologie de Paris (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) (1997)
- ✓ Réseau Franche-Comté (C.CLIN Est) (1997)
- ✓ Réseau du Groupe des microbiologistes d'Ile-de-France (1997)
- ✓ Réseau des hôpitaux des Armées (1997)
- ✓ Réseau de LABM AFORCOPI-BIO (1997)
- ✓ Réseau de LABM Aquitaine (2000)
- ✓ Réseau de LABM "biologie moléculaire libérale" (2000)
- ✓ Réseau de LABM EPIVILLE (1997)
- ✓ Réseau microbiologie du C.CLIN Paris-Nord (1997)
- ✓ Réseau microbiologie du C.CLIN Sud-Ouest (1997)
- ✓ Réseau REUSSIR-France (1997)
- ✓ Réseau vétérinaire RESABO (1997)

2. Centres nationaux de références représentés dans le Conseil scientifique de l'ONERBA (date d'entrée) :

- ✓ Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* (1997)
- ✓ Centre national de référence des mécanismes de résistance aux antibiotiques (1997)
- ✓ Centre national de référence des pneumocoques (1997, 2000)
- ✓ Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (2000)

ANNEXE 2

CHARTRE DES RÉSEAUX FÉDÉRÉS ET REPRÉSENTÉS DANS LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ONERBA

Créé en 1997, l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) est une association dont les activités scientifiques et techniques vont reposer en grande partie sur les réseaux de surveillance de la résistance déjà en place et fédérés en son sein.

Chacun de ces réseaux a une identité et des objectifs qui lui sont propres, et qui représentent pour l'ONERBA une source de diversité et de richesse. Chacun d'eux a élaboré au fil

du temps un mode d'organisation grâce auquel il a pérennisé ses activités de surveillance, ce qui lui permet de contribuer au fonctionnement de l'ONERBA en mettant à la disposition de la communauté son expérience et les informations dont il dispose. En échange, chaque réseau trouve dans l'ONERBA un enrichissement pour son propre fonctionnement, à travers la confrontation des expériences et du travail collégial d'analyse et d'interprétation des résultats.

La charte ci-dessous précise l'état d'esprit et les principes qui animent les réseaux fédérés et représentés dans l'ONERBA, au moment où les activités scientifiques de cette association se mettent en place.

1. Chaque réseau est son propre maître d'œuvre pour ce qui est :
 - ✓ du choix de ses thèmes de travail ;
 - ✓ des méthodes de recueil et de transmission des données ;
 - ✓ des contrôles de vraisemblance et de cohérence de ses données, ainsi que des méthodes informatiques de traitement ;
 - ✓ de l'analyse, de l'interprétation et de la diffusion des résultats qu'il obtient.
2. Chaque réseau s'engage à respecter les bonnes pratiques en vigueur, ainsi que les recommandations techniques édictées par la Société française de microbiologie, la CNIL, etc.
3. Chaque réseau participe sans réserve aux activités de l'ONERBA, qui est responsable in fine des informations qu'il rassemble et présente. Cela implique pour chaque réseau :
 - ✓ d'échanger ses expériences dans l'organisation de la surveillance de la résistance aux antibiotiques et dans l'analyse des résultats obtenus ;
 - ✓ d'utiliser des définitions et normes communes, notamment concernant la résistance et les variables épidémiologiques, ainsi que des éléments minimum communs (exemple : base de données minimum commune) lorsqu'un même thème de travail est choisi par plusieurs réseaux ;
 - ✓ de confronter, d'analyser et d'interpréter collégalement les résultats qu'il obtient, et dont il a déjà contrôlé la qualité. Ce travail collégial peut amener les réseaux ayant choisi un même thème de travail à fusionner, pour l'occasion et sous leur responsabilité, leurs bases de données. Ce travail collégial peut amener aussi un réseau à réexaminer les données qu'il a fournies, par exemple en réanalysant les fichiers d'origine ;
 - ✓ de décider collégalement des résultats à présenter sous l'égide de l'ONERBA et de la forme à leur donner. Quelle que soit cette forme, elle respectera l'identité des réseaux.

ANNEXE 3

GLOSSAIRE

■ Surveillance (continue ou discontinuée)

- ✓ La surveillance consiste en un recueil et une analyse de données, avec diffusion des informations produites à ceux qui en ont besoin (*Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. N Engl J Med 1963 ; 268 : 182-92*).
- ✓ Un système de surveillance de santé publique consiste en un recueil systématique et durable, en l'analyse et l'interprétation de données utilisables pour la planification, la mise

en place et l'évaluation des pratiques de santé publique. (*Thacker SB. Historical development. In : Principles and practice of public health surveillance. S. Feutsch, R.E. Churchill, ed. 1994, New York, NY Oxford University Press.*)

■ Biais

- ✓ De manière générale : erreur systématique.
- ✓ Tout processus, quelle que soit l'étape où il a lieu, aboutissant systématiquement à la production de résultats ou de conclusions qui diffèrent de la réalité. (*Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis 1979 ; 32 : 51-63.*)

■ Réseau

- ✓ Ensemble organisé dont les éléments dépendant d'un centre sont répartis en divers points.
- ✓ Organisation dont les membres, travaillant en liaison les uns avec les autres, poursuivent une action commune (*Larousse, Grand dictionnaire encyclopédique, 1983*).

■ Donnée

Représentation conventionnelle d'une information ou de certains de ses aspects ou éléments, sous une forme convenant à son traitement, par des moyens en général automatiques (*Larousse, Grand dictionnaire encyclopédique, 1983*).

■ Information

Élément de connaissance susceptible d'être représenté à l'aide de conventions pour être conservé, traité, ou communiqué (*Larousse, Grand dictionnaire encyclopédique, 1983*).

SIGLES

- ✓ **AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
- ✓ **AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- ✓ **ANDEM** : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (devenue **ANAES** : Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation en santé)
- ✓ **C.CLIN** : Centres interrégionaux de coordination des CLIN (cinq interrégions : Paris-Nord, Ouest, Est, Sud-Ouest, Sud-Est)
- ✓ **CLIN** : Comité de lutte contre les infections nosocomiales
- ✓ **CNIL** : Commission nationale informatique et liberté
- ✓ **CTIN** : Comité technique national de lutte contre les infections nosocomiales
- ✓ **GBEA** : Guide de bonne exécution des analyses
- ✓ **InVS** : Institut de veille sanitaire (exemple : Réseau national de santé publique)
- ✓ **LABM** : Laboratoire d'analyse de biologie médicale
- ✓ **REMIC** : Référentiel en microbiologie médicale
- ✓ **RESIN** : Réseau d'étude et de surveillance des infections nosocomiales
- ✓ **Valeurs critiques (définitions du CA-SFM)** : C : concentration critique supérieure ; c : concentration critique inférieure ; D : diamètre critique supérieur ; d : diamètre critique inférieur

SITES INTERNET CONCERNANT LA SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE

- ✓ **APUA** : <http://www.healthsci.tufts.edu/apua>
- ✓ **Artemis** : <http://www.sdln.com>

- ✓ CDC : <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/surveill/inspear.htm>
- ✓ DANMAP : <http://www.svs.dk>
- ✓ EARSS : <http://www.earss.rivm.nl>
- ✓ ENARE (European Network for Antibiotic Resistance and Epidemiology) : <http://www.ewi.med.uu.nl/enare>
- ✓ ESAR : <http://www.esbic.de/esbic/esar/index.htm>
- ✓ EuroTB (BK) : <http://www.ceses.org/eurotb>
- ✓ OMS : <http://oms2.b3e.jussieu.fr/arinfobank>
- ✓ ONERBA : <http://www.onerba.org>
- ✓ PHLS : <http://www2.phls.co.uk>
- ✓ TSN : <http://www.mrlworld.com>

ANNEXE 4

THÉSARUS CONCERNANT LES SUJETS (PATIENT, ANIMAL) ET LES PRÉLÈVEMENTS (RÉSUMÉ DU CHAPITRE II)

Le sujet (patient, animal)

■ En médecine humaine : le patient

● **Identité du patient.** Nom (marital et de jeune fille) et prénom, ou tout autre identifiant propre au système d'information du laboratoire.

● **Caractéristiques du patient**

– *Date de naissance ou âge.*

– *Sexe.*

– *Rapport du patient avec les systèmes de soins le jour du prélèvement*

✓ *Patient ambulatoire* : patient vivant en domicile privé ou dans une maison de retraite, patient prélevé à domicile (hors hospitalisation à domicile ou HAD), patient se présentant en ambulatoire dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale (LABM), patient consultant dans un établissement de soins.

– individualisation des patients séjournant dans des maisons de retraite ;

– qualification du prescripteur (généraliste ou type de spécialité médicale) précisée pour les patients prélevés dans un LABM ;

– type d'activité médicale du service de consultation (*cf ci-dessous*) précisé pour les patients consultant dans un établissement de soins.

✓ *Patient en hospitalisation à domicile (HAD).*

✓ *Patient en hospitalisation de jour (HDJ).*

✓ *Patient hospitalisé dans un établissement de soins pour plus de 24 heures (c'est-à-dire à l'exclusion des HDJ) :*

– type d'établissement : centre hospitalo-universitaire (CHU), centre hospitalier (CH), centre hospitalier spécialisé (CHS), établissement privé participant au service public (PSPH), centre anticancéreux (CAC), établissement privé,

– type d'activité médicale du service dans lequel le patient est hospitalisé :
 – Activités aiguës ou de court séjour (lits de médecine, chirurgie, obstétrique) : urgences (lits porte) ; maternité, gynécologie, obstétrique ; pédiatrie (y compris mucoviscidose) ; médecine, y compris médecine interne et les spécialités médicales ; chirurgie, y compris chirurgie

- générale et les spécialités chirurgicales ; réanimation et soins intensifs ; psychiatrie.
- Réadaptation-rééducation fonctionnelle.
- Soins de suite (hors réadaptation-rééducation fonctionnelle) et soins de longue durée.

■ En médecine vétérinaire : l'animal

- **Identité de l'animal.** Pas important pour la gestion des fichiers.

- **Caractéristiques**

- *Type d'animal* : bovin, ovin, caprin, porcin, volaille.
- *Âge, sexe*
- *Type d'élevage*

Le prélèvement

■ En médecine humaine

- **Prélèvements destinés à la recherche de portage de bactéries nommément désignées** (appelés aussi recherche de colonisation, dépistage, prélèvements à visée écologique).

- *Site de prélèvement* : nez, gorge, peau, fèces (vagin pour *S. agalactiae*).
- *Objectif de l'analyse* : notion de recherche de portage et bactérie recherchée (*S. aureus*, *S. enterica*, *S. agalactiae*, *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLSE), *A. baumannii* résistant à l'imipénème...).

- **Prélèvements à visée diagnostique**

- *Hémoculture*, en précisant le nombre de ponctions et l'heure de chaque ponction ayant donné lieu à une hémoculture positive.
- *Urine* : s'applique strictement au liquide, ce qui exclut le matériel de sondage.
- *Dispositif intravasculaire*.
- *Liquide de séreuse obtenu par ponction*, en distinguant liquide céphalorachidien, liquide pleural, liquide articulaire, liquide péritonéal.
- *Prélèvement profond* : liquide (autre que les liquides de séreuses), hématome, pus, tissu ou matériel prothétique interne, provenant de sites anatomiques clos et normalement stériles et prélevés par ponction ou par chirurgie.
- *Prélèvements respiratoires protégés ou distaux* (brosses bronchiques, prélèvements distaux protégés, lavages alvéolaires).
- *Prélèvements respiratoires non protégés* (aspirations bronchiques, expectorations).
- *Coproculture*.
- *Prélèvement urétral et cervico-vaginal*.
- *Autres prélèvements* (dispositifs de drainage, pus sur écouvillons...).

■ En médecine vétérinaire

Les types de prélèvement sont en nombre limité et chacun est lié, en général, à une seule pathologie :

- les matières fécales dans le cadre des gastroentérites de bovins ;
- le lait et, beaucoup plus rarement, le pus dans le cadre des mammites ;
- les sécrétions bronchiques dans le cadre des infections respiratoires.

ANNEXE 5

EXEMPLES DE FRÉQUENCE ET DE DISTRIBUTION DES ESPÈCES BACTÉRIENNES ISOLÉES DANS LES LABORATOIRES DE BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE

Les **tableaux I à IV** sont des exemples de présentation de fréquence et de distribution des espèces bactériennes : par ordre dégressif de fréquence (**tableau I**), par ordre dégressif au sein de groupes d'espèces (**tableaux II et III**) ou mixant espèces et groupes d'espèces (**tableau IV**). Les **tableaux IIa, IIb et IV** montrent l'intérêt des stratifications, par exemple ici en fonction du caractère communautaire ou nosocomial ou en fonction des antécédents (*cf. chapitre IV*).

Tableau I. Distribution des principales espèces (ou groupes d'espèces) bactériennes et fongiques isolées dans les laboratoires du réseau REUSSIR, représentant chacun au moins 1 % du total des souches isolées en 1998.

Espèce	Nombre de souches	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	39 817	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 398	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 375	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 102	5
Staphylocoques à coagulase négative non différenciés	6 673	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 483	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 766	4
<i>Proteus mirabilis</i>	5 718	4
<i>Candida albicans</i>	4 306	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 545	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 039	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 621	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 584	2
<i>Enterococcus</i> sp	2 041	1
Levures autres que <i>C. albicans</i>	1 952	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 678	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 586	1
<i>Morganella</i> spp	1 577	1
<i>Acinetobacter</i> spp	1 353	1
<i>Serratia</i> spp	1 242	1
<i>Salmonella</i> spp	1 186	1
<i>Bacteroides</i> spp	981	1
Streptoques bêta-hémolytiques autres que <i>S. pyogenes</i> et <i>S. agalactiae</i>	894	1
<i>Citrobacter freundii</i>	849	1
<i>Citrobacter</i> sp	811	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	764	1
Corynébactéries non différenciées	749	1
Total	133 090	93

Tableau IIa. Distribution des espèces (ou groupes d'espèces) isolées des bactériémies d'origine communautaire (1 836 épisodes de bactériémies) [C.CLIN Paris-Nord, 1998].

Espèce	Nombre de souches	Pourcentage
Gram négatif	1 060	54,8
<i>Escherichia coli</i>	729	37,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63	3,3
<i>Proteus mirabilis</i>	43	2,2
<i>Salmonella</i> spp (mineures)	38	2,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	23	1,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	1,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	1,0
<i>Haemophilus</i> spp	18	
<i>Campylobacter</i> spp	13	
<i>Acinetobacter</i> spp	8	
<i>Salmonella</i> Typhi et Paratyphi	7	
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	
<i>Citrobacter freundii</i>	6	
<i>Citrobacter diversus</i>	5	
<i>Pasteurella</i> spp	2	
<i>Brucella melitensis</i>	1	
<i>Branhamella</i> spp	1	
Autres entérobactéries	41	
Autres bacilles non fermentants	12	
Autres	2	
Gram positif	799	41,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	231	11,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	201	10,4
Streptocoques non hémolytiques	118	6,1
<i>Enterococcus</i> spp	75	3,9
Staphylocoques à coagulase négative	71	3,7
Streptocoques groupe B	53	2,7
Streptocoques groupes A, C, G	46	2,4
<i>Listeria</i> spp	3	
<i>Corynebacterium</i> spp	1	
Anaérobies	65	3,4
<i>Bacteroides</i> spp	41	2,1
<i>Clostridium</i> spp	11	
Autres	13	
Champignons	8	0,5
<i>Candida albicans</i>	1	
<i>Torulopsis glabrata</i>	1	
Autres	6	
Total	1 932	
Référence. Rapport C.CLIN Paris-Nord "Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire".		

Tableau IIb. Distribution des espèces (ou groupes d'espèces) isolées des bactériémies d'origine nosocomiale (2 236 épisodes de bactériémies) [C.CLIN Paris-Nord, 1998].

Espèce	Nombre de souches	Pourcentage
Gram négatif	1 085	44,4
<i>Escherichia coli</i>	434	17,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	153	6,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	93	3,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	76	3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	46	1,9
<i>Serratia</i> spp	45	1,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43	1,8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	40	1,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	0,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	14	
<i>Enterobacter</i> sp	12	
<i>Pseudomonas</i> sp	11	
<i>Acinetobacter</i> sp	10	
<i>Citrobacter diversus</i>	10	
<i>Citrobacter freundii</i>	9	
<i>Haemophilus</i> spp	8	
<i>Salmonella</i> spp (mineures)	5	
<i>Providencia</i> spp	3	
<i>Campylobacter</i> spp	3	
Autres entérobactéries	39	
Autres bacilles non fermentants	7	
Autres	1	
Gram positif	1 197	49,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	544	22,3
Staphylocoques à coagulase négative	334	13,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	102	4,2
Streptocoques non hémolytiques	93	3,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	42	1,7
Streptocoques groupe B	30	1,2
<i>Enterococcus</i> sp	16	
<i>Enterococcus faecium</i>	12	
Streptocoques groupes A, C, G	8	
<i>Corynebacterium</i> spp	7	
<i>Listeria</i> spp	3	
Autres	6	
Anaérobies	94	3,8
<i>Bacteroides</i> spp	65	2,7
<i>Clostridium</i> spp	10	
<i>Fusobacterium</i> spp	6	
Autres	13	
Champignons	68	2,8
<i>Candida albicans</i>	24	1,0
<i>Torulopsis glabrata</i>	9	
Autres	35	
Total	2 444	

Référence. Rapport C.CLIN Paris-Nord "Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire".

Tableau III.
Distribution des espèces (ou groupes d'espèces) isolées des urines* dans les hôpitaux non universitaires (Réseau COL-BVH, 1999).

Espèce	Nombre de souches
Entérobactéries	
<i>Escherichia coli</i>	2 946
<i>Proteus mirabilis</i>	305
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	222
<i>Enterobacter cloacae</i>	97
<i>Klebsiella oxytoca</i>	91
<i>Citrobacter freundii</i>	59
<i>Enterobacter aerogenes</i>	49
<i>Citrobacter diversus</i>	45
<i>Salmonella</i> spp	6
Autres	138
Bacilles à Gram- non fermentant	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	252
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5
Cocci à Gram+	
<i>Enterococcus faecalis</i>	308
Staphylocoques à coagulase négative	160
<i>Staphylococcus aureus</i>	150
Streptocoques groupe B	120
<i>Enterococcus faecium</i>	17
Autres streptocoques et entérocoques	42
Autres bactéries	3

* Bactériurie et leucocyturie significatives

Tableau IV.
Distribution (%) des espèces (ou groupes d'espèces) isolées des infections urinaires dans les LABM en 1997 (réseau EPIVILLE) et 1998 (réseau AFORCOPI-BIO) : influence des antécédents.

Paramètre	Pourcentage			Entérocoque
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Autre BGN*	
Réseau EPIVILLE-1997				
Total (n = 915)	77 ^c	5	6	4
Antibiothérapie récente ^a				
non (n = 638)	80 ^d	5	5	3
oui (n = 112)	65 ^d	3	5	9
Hospitalisation récente ^b				
non (n = 805)	79 ^d	5	2	3
oui (n = 91)	64 ^d	3	9	9
Réseau AFORCOPI-BIO (1998)				
Total (n = 679)	69 ^c	5	12	7
Antibiothérapie récente ^a				
non (n = 245)	87 ^d	2	3	2
oui (n = 368)	66 ^d	4	12	9
Hospitalisation récente ^b				
non (n = 512)	75 ^d	5	6	5
oui (n = 122)	50 ^d	5	14	14

^a : Dans le mois précédent (EPIVILLE, 15 % des souches) ou les 6 mois précédents (AFORCOPI-BIO, 58 % des souches)

^b : Dans le mois précédent (EPIVILLE, 10 % des souches) ou les 6 mois précédents (AFORCOPI-BIO, 19 % des souches)

^c : p < 0,01

^d : p = 0,05 au sein de chaque réseau, en fonction des antécédents d'antibiothérapie ou d'hospitalisation

* : *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*

Référence. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA). Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de résistance aux antibiotiques des souches de *E.coli* et *P. mirabilis* isolées au cours des infections urinaires chez les patients ambulatoires (Med Mal Inf 2000. Sous presse).

ANNEXE 6

LISTE DES ANTIBIOTIQUES À TESTER

Les bactéries isolées chez l'homme

Quelques exemples concernant les principales bactéries d'intérêt médical sont donnés ci-dessous, avec l'autorisation du CA-SFM. Ces listes figurent dans le communiqué annuel du CA-SFM (17) et sont disponibles sur le site de la Société française de microbiologie : <http://www.sfm.asso.fr>

Entérobactérie

Liste standard	Liste complémentaire
Amoxicilline ou ampicilline	Ticarilline (H)
Amoxicilline/acide clavulanique ou ampicilline/sulbactam	Ticarilline/acide clavulanique (H) Mezlocilline (H) ou pipéracilline (H) Pipéracilline/tazobactam (H)
Méccillinam	Céfamandole
Céfalotine (H)	Céfuroxime (H)
Ceftriaxone ou céfotaxime (H) ou ceftizoxime (H)	Céfoxitine (H) Céfotétan (H) Latamoxef
Céfixime	Ceftazidime (H) Céfépime (H) ou ceftpirome (H)
Gentamicine	Aztréonam (H)
Amikacine (H)	Imipénème (H)
Acide nalidixique	Kanamycine
Norfloxacine	Tobramycine
Ciprofloxacine	Nétilmicine Isépaamicine (H)
Cotrimoxazole	Chloramphénicol
Nitrofuranes	Tétracycline Minocycline
	Péfloxacine ou ofloxacine
	Sulfamides Triméthoprime
	Colistine
	Fosfomycine (H)

H : antibiotique distribué en milieu hospitalier

Pseudomonas aeruginosa

Liste standard	Liste complémentaire
Ticarcilline (H)	Ticarcilline/acide clavulanique (H)
Pipéracilline (H)	Pipéracilline/tazobactam (H)
Ceftazidime (H)	Céfépime (H) ou cefpirome (H)
Imipénème (H)	Cefsulodine (H)
Gentamicine	Aztréonam (H)
Tobramycine	Nétilmicine
Amikacine (H)	Isépanicine (H)
Ciprofloxacine	Péfloxacine ou ofloxacine
Colistine	Sulfamides
	Fosfomycine (H)

H : antibiotique distribué en milieu hospitalier

Staphylocoque

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G	Streptomycine
Oxacilline	Kanamycine
	Tobramycine
Gentamicine	Sulfamides
	Triméthoprim
Érythromycine	
Lincomycine	Chloramphénicol
Pristinamycine	Tétracycline
	Minocycline
Péfloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine	Nitrofuranes
Acide fusidique	
Cotrimoxazole	
Rifampicine	
Fosfomycine (H)	
Vancomycine (H)	
Teicoplanine (H)	

H : antibiotique distribué en milieu hospitalier

Streptococcus pneumoniae

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G	Imipénème (H)
Ampicilline ou amoxicilline	Streptomycine
Oxacilline	Kanamycine
Céfotaxime (H) ou ceftriaxone	Gentamicine
	Chloramphénicol
Tétracycline	Cotrimoxazole
Érythromycine	Fluoroquinolones
Lincomycine ou clindamycine	Fosfomycine (H)
Pristinamycine	Vancomycine (H)
	Teicoplanine (H)

H : antibiotique distribué en milieu hospitalier

Haemophilus spp

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline	Chloramphénicol
Amoxicilline/acide clavulanique	Rifampicine
Céfalotine	Kanamycine
	Gentamicine
Tétracycline	Fluoroquinolones
Cotrimoxazole	

Les bactéries isolées chez l'animal (RESABO)

■ *Salmonella enterica* subsp *enterica* et *Escherichia coli* (infections digestives)

Ampicilline, amoxicilline + acide clavulanique, ceftiofur, cefquinome

Streptomycine, kanamycine, gentamicine, apramycine*, spectinomycine

Florfénicol, chloramphénicol*

Tétracycline

Colistine

Triméthoprime-sulfamide

Acide nalidixique, enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin

■ *Escherichia coli* (mammites)

Ampicilline, amoxicilline + acide clavulanique, céfalotine, céfuroxime, céfopérazone, cefquinome

Streptomycine, kanamycine, gentamicine

Tétracycline

Colistine

Triméthoprim-sulfamide

Acide nalidixique*, marbofloxacin*

■ ***Mannheimia (Pasteurella) haemolytica, Pasteurella multocida***

Ampicilline, amoxicilline + acide clavulanique, ceftiofur, cefquinome

Streptomycine, gentamicine, spectinomycine

Florfénicol, chloramphénicol*

Tétracycline

Triméthoprim-sulfamide

O129*

Acide nalidixique, enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin

Érythromycine

Tilmicosine

■ ***Staphylococcus spp (mammites)***

Pénicilline G, oxacilline (à 30° C ou sur un milieu supplémenté en NaCl)

Streptomycine, kanamycine, gentamicine

Érythromycine, spiramycine, lincomycine

Tétracycline

Bacitracine

Florfénicol

■ ***Streptococcus spp (mammites)***

Ampicilline

Érythromycine

Tétracycline

Florfénicol

NB : Les antibiotiques marqués d'un astérisque sont testés en option. Pour le chloramphénicol, la réponse n'est pas rendue au demandeur de l'analyse.

ANNEXE 7

EXEMPLES D'INFORMATIONS DE TYPE 1, 2, 3 ET 4 ILLUSTRANT LES RECOMMANDATIONS

Comme il est dit dans le [chapitre 1](#), l'analyse des distributions des données quantitatives (CMI, diamètres d'inhibition) permet d'identifier et de décrire, au sein des espèces bactériennes, des sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité.

Dans les [figures 1 à 4](#), il est facile d'identifier une seule population ([figure 4](#)), deux sous-populations ([figures 1, 2a, 3a](#)) ou trois sous-populations ([figures 2b, 3b](#)).

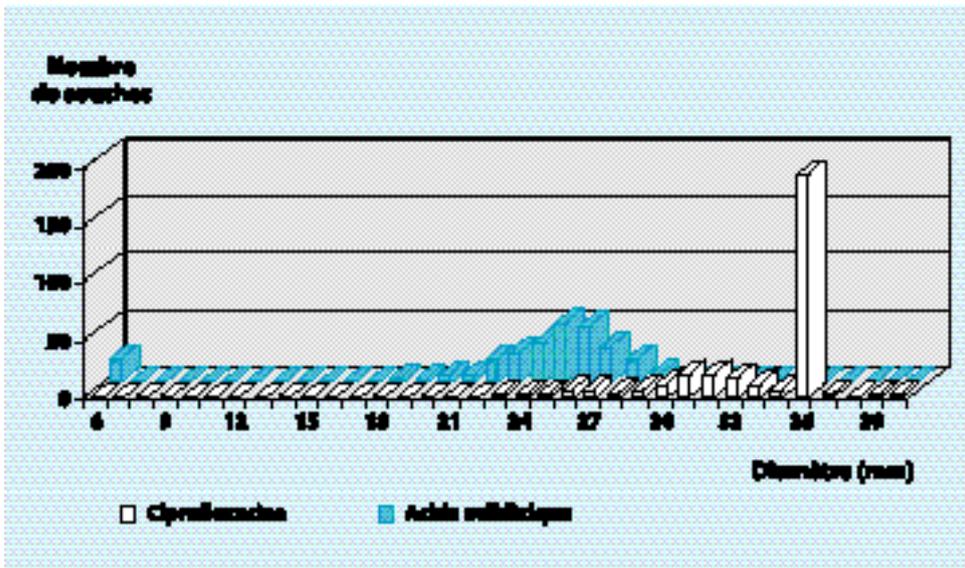


Figure 1. *Salmonella enterica* : distribution des diamètres d'inhibition (mm) pour l'acide nalidixique et la ciprofloxacine [réseau REUSSIR, 1998, 357 souches].

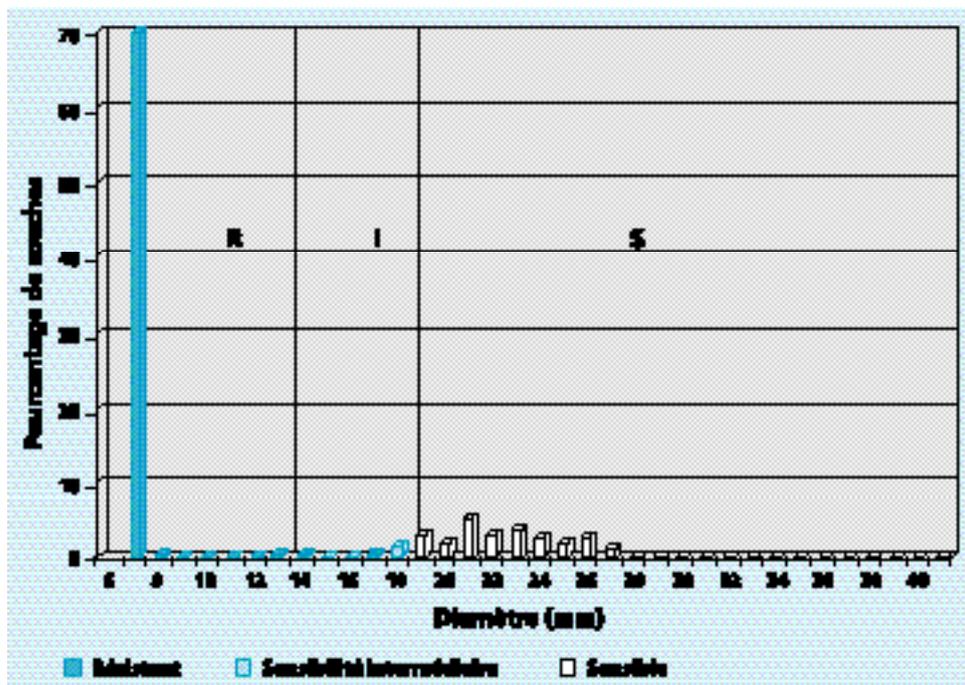


Figure 2a. *Escherichia coli* pathogènes (n = 699) isolés des bovins (entérites et septicémies néonatales, mammites). Distribution des diamètres des zones d'inhibition (mm) pour l'ampicilline. [RESABO, 1998-1999].

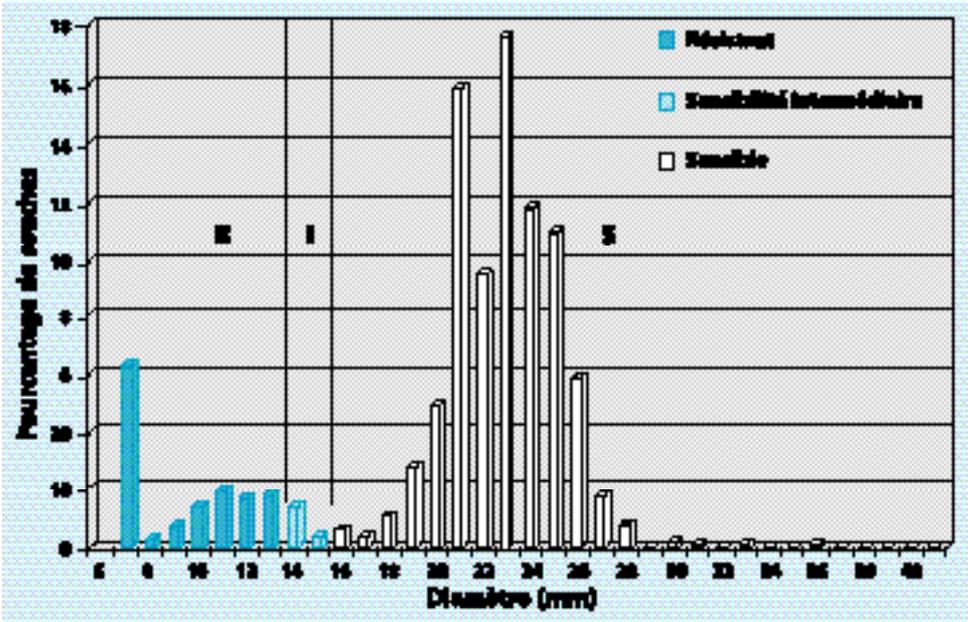


Figure 2b. *Escherichia coli* pathogènes ($n = 1\ 096$) isolés des bovins (entérites et septicémies néonatales, mammites). Distribution des diamètres de zone d'inhibition (mm) pour la gentamicine. [RESABO, 1998-1999].

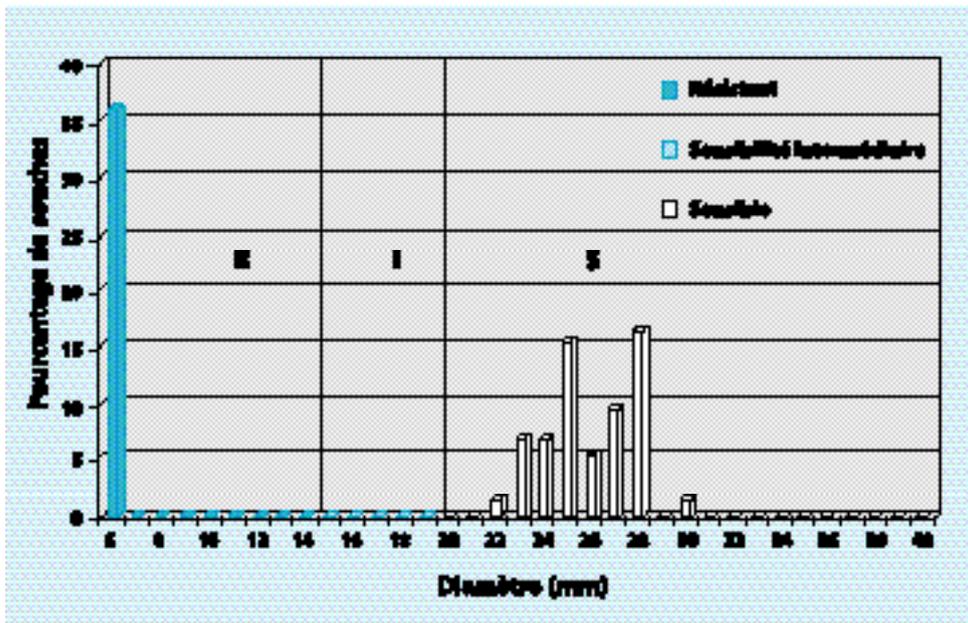


Figure 3a. *Salmonella Typhimurium* ($n = 81$) [souches isolées de prélèvements à visée diagnostique chez les bovins]. Distribution des diamètres de zone d'inhibition (mm) pour l'acide nalidixique. [RESABO, 1998-1999].

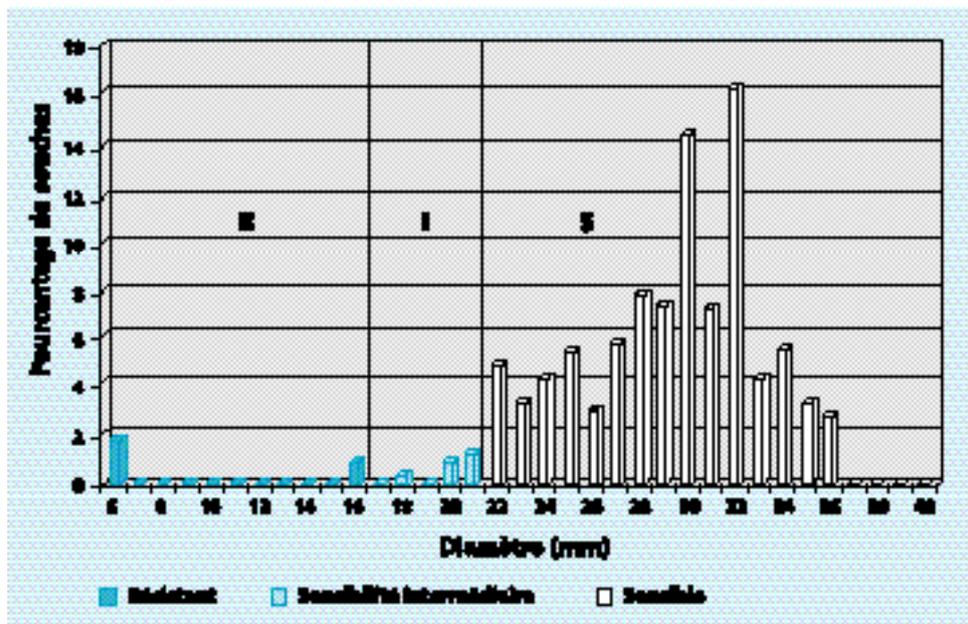


Figure 3b. *Salmonella Typhimurium* (n = 372) souches isolées de prélèvements à visée diagnostique chez les bovins. Distribution des diamètres de zone d'inhibition (mm) pour l'énrofloxine. [RESABO, 1998-1999].

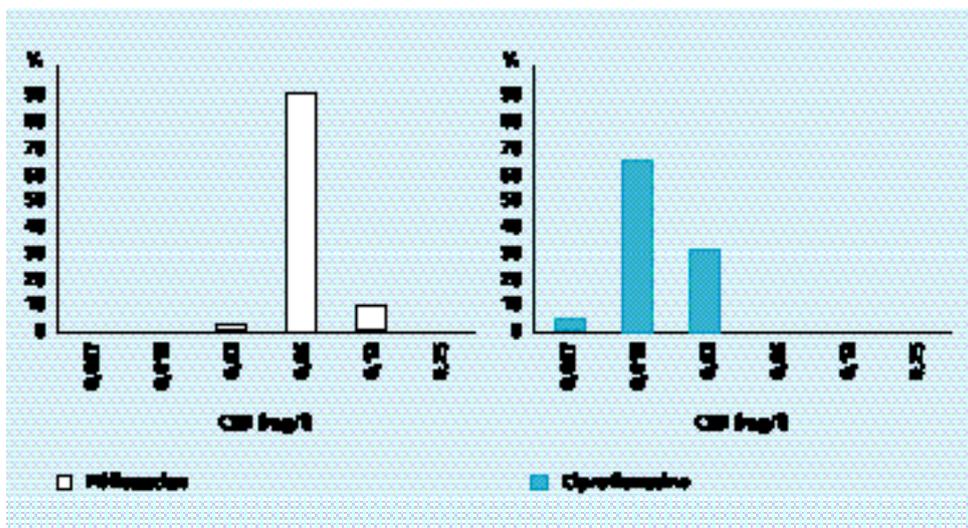


Figure 4. Distribution des CMI (mg/l) des fluoroquinolones sur *Haemophilus influenzae* [Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* 1998, 150 souches].

Ce type d'analyse permet aussi de voir comment les sous-populations se situent par rapport aux concentrations et diamètres critiques (figures 2, 3).

EXEMPLES D'INFORMATIONS DE TYPE 2

Les **tableaux I à III** sont des exemples de présentation de statistiques de résistance, globales (**tableaux I et II**), ou stratifiées en fonction de paramètres concernant :

- les caractéristiques des patients : patients en clinique et patients de ville (**tableau II**),
- les caractéristiques des bactéries : sensibilité ou résistance à la méticilline chez *S.aureus* (**tableau II**) et différents sérovars de *E.coli* (**tableau III**).

Les différences de prévalence de résistance en fonction de ces paramètres sont importantes, ce qui justifie la stratification.

Lorsque les statistiques concernent un même ensemble de souches bactériennes, il est possible de comparer entre eux les pourcentages de résistances à différents antibiotiques (**tableaux I et II**).

Tableau I. Sensibilité aux antibiotiques (%) des souches de *Escherichia coli* pathogènes isolées des veaux [RESABO 1998-1999].

Antibiotique	<i>E. coli</i> K99+*		<i>E. coli</i> K99-	
	testées	% sensibles	testées	% sensibles
Ampicilline	107	2	547	13
Amoxicilline-clavulanate	103	16	580	29
Streptomycine	119	3	551	10
Gentamicine	153	60	885	81
Tétracycline	150	11	887	12
Acide nalidixique	84	64	368	73
Enrofloxacin	108	80	624	77

* *E.coli* K99+ : souches de sérovar K99 entéropathogènes chez le veau nouveau-né

Tableau II. Résistance aux antibiotiques (%) chez *Staphylococcus aureus* dans les LABM, distinction entre patients de clinique et patients "de ville" [réseau Aquitaine, 1998].

Antibiotique	Total (n = 747)	Pourcentage de souches résistantes			
		Méti-S (n = 454)	Méti-R (n = 293)	Patients de clinique (n = 447)	Patients "de ville" (n = 300)
Pénicilline G	90	83	100	92	87
Oxacilline	39	0	100	50	23
Kanamycine	37	2	91	47	22
Gentamicine	13	0	32	16	8
Tobramycine	37	0	94	47	21
Érythromycine	33	22	49	35	30
Pristinamycine	2	0	4	2	1
Tétracycline	17	4	37	19	14
Péfloxacin	40	6	92	50	25
Fosfomycine	9	1	23	12	6
Rifampicine	10	1	25	13	7
Acide fusidique	14	3	29	15	11
Cotrimoxazole	0	0	0	0	0
Vancomycine	0	0	0	0	0

Référence : C. Quentin, F. Grobost, I. Fischer, B. Dutilh, J.P. Brochet, J. Jullin, I.Lagrange, P. Noury, G. Larribet, C. André, S. Dupouey, D. Boissinot. Résistance aux antibiotiques de *S.aureus* en pratique de ville : étude sur six mois en Aquitaine (Path Biol 2000 ; sous presse).

Tableau III.
Pourcentages de souches sensibles, intermédiaires et résistantes aux bêta-lactamines chez les principales espèces de bacilles à Gram négatif (tous prélèvements confondus), hôpitaux non universitaires [réseau COL-BVH, 1999].

Espèce/antibiotique	Pourcentage de souches		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Escherichia coli</i> (n = 3545)			
amoxicilline	55,3	2,5	42,1
amoxicilline-clavulanate	64,7	21,7	13,5
céfotaxime	99,2	0,5	0,3
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 354)			
amoxicilline	54,5	0,8	44,6
amoxicilline-clavulanate	73,2	14,4	12,4
céfotaxime ^a	98,6	0,6	0,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 306)			
amoxicilline-clavulanate	77,8	13,7	8,5
céfotaxime ^a	92,8	1,6	5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 589)			
ticarcilline	50,9	17,8	31,2
ticarcilline-clavulanate	55,5	19,8	24,7
ceftazidime	77,9	13,6	8,5
imipénème	79,4	4,3	16,3

^a : synergie avec amoxicilline-acide clavulanique : 7,2 %

EXEMPLES D'INFORMATIONS DE TYPE 3

Les **tableaux IV à IX** sont des exemples de présentation de statistiques de résistance concernant des infections documentées : infections urinaires (**tableaux IV, V**) ; bactériémies (**tableau VI**) ; infections nosocomiales (**tableau VII**) ; tuberculose (**tableau VIII**) ; mammites des bovins (**tableau IX**).

Tableau IV. Sensibilité aux antibiotiques (%) de *Escherichia coli* dans les infections urinaires communautaires diagnostiquées dans les laboratoires de ville, après stratification en fonction des antécédents d'antibiothérapie ou d'hospitalisation [réseaux EPIVILLE et AFORCOPI-BIO, 1997 et 1998] (36).

Antibiotique	Pourcentage de souches de <i>Escherichia coli</i> sensibles en fonction de :							
	antibiothérapie récente				hospitalisation récente			
	EPIVILLE		AFORCOPI-BIO		EPIVILLE		AFORCOPI-BIO	
	1997	1998	1997	1998	1997	1998	1997	1998
	non (n = 507)	oui ¹ (n = 75)	non (n = 211)	oui ¹ (n = 255)	non (n = 634)	oui ² (n = 58)	non (n = 398)	oui ² (n = 64)
Amoxicilline/ampicilline	62,8 ^a	40 ^a	59 ^a	44 ^a	63,2 ^a	48,3 ^a	53 ^a	37 ^a
Céfotaxime/ceftriaxone	99,8	98,7	99,6	99,6	99,7	100	99,7	98,5
Gentamicine	–	–	99	96	–	–	99 ^a	92 ^a
Cotrimoxazole	82,7 ^a	65,3 ^a	66 ^a	56 ^a	83,9 ^a	72,7 ^a	63 ^a	47 ^a
Acide nalidixique	95,2	90,7	96 ^a	75,3 ^a	94,7	90,9	93	73 ^a
Ciprofloxacine	99	95,9	99	94	98,7	98,3	97 ^a	89 ^a

¹ Antibiothérapie récente : dans les 6 mois précédents (AFORCOPI-BIO, 58% des souches) ou le mois précédent (EPIVILLE, 15 % des souches)

² Hospitalisation récente : dans les 6 mois précédents (AFORCOPI-BIO, 14 % des souches) ou le mois précédent (EPIVILLE, 10 % des souches)

^a Chi² corrigé de Yates, p < 0,05: comparaison à l'intérieur de chaque réseau en fonction des antécédents d'antibiothérapie ou d'hospitalisation récente

Les statistiques de résistance sont stratifiées en fonction de paramètres connus pour être des facteurs de risque de résistance pour les infections concernées : antécédents d'antibiothérapie pour les infections urinaires et la tuberculose (*tableaux IV, V, VIII*) ; antécédents d'hospitalisation pour les infections urinaires (*tableaux IV, V*) ; caractère nosocomial ou communautaire pour les bactériémies (*tableau VI*) ; pays de naissance du patient pour la tuberculose (*tableau VIII*).

Les différences de prévalence de résistance observées sont importantes, ce qui justifie la prise en compte de ces paramètres lors de l'établissement des statistiques et de la prescription des antibiotiques.

Lorsque les statistiques concernent un même ensemble de cas d'infections, il est possible de comparer entre eux les pourcentages de résistance à différents antibiotiques (*tableaux IV à VIII*).

Tableau V. Sensibilité aux antibiotiques (%) de *Escherichia coli* dans les infections urinaires communautaires diagnostiquées dans les laboratoires de ville, en fonction des antécédents d'hospitalisation et de traitement antibiotique, population féminine ambulatoire sans sondage à demeure [réseau AFORCOPI-BIO, 1998] (36).

Antibiotique	Pourcentage de souches de <i>E.coli</i> sensibles en fonction des antécédents			
	Aucun antécédent	Hospitalisation	Traitement antibiotique	Hospitalisation + antibiotique
	(n = 158)	(n = 61)	(n = 203)	(n = 45)
Amoxicilline	59 ¹	43 ¹	45 ¹	42 ¹
Cotrimoxazole	67 ¹	48 ¹	56 ¹	51 ¹
Acide nalidixique	97 ²	80 ²	87 ²	78 ²
Ciprofloxacine	99	93	95	93

^{1,2} Test du χ^2 , comparaison antécédent(s) versus aucun antécédent : ¹ p 0,05 ; ² p 0,001

Tableau VI. Sensibilité aux antibiotiques (%) des entérobactéries isolées des bactériémies communautaires et nosocomiales [C.CLIN Paris-Nord, 1998].

Espèce	C3G*	Pourcentage de souches sensibles			
		Gentamicine	Amikacine	Acide nalidixique	Ciprofloxacine
Total nosocomial (n = 663)	88,5	92,2	93,7	80,4	87,2
dont :					
– <i>Escherichia coli</i> (n = 342)	98,0	95,3	98,2	86,5	92,4
– <i>Proteus mirabilis</i> (n = 37)	97,3	86,5	100,0	78,4	86,5
– <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 76)	84,2	85,5	90,8	77,6	86,8
– <i>Enterobacter cloacae</i> (n = 58)	74,1	89,7	96,6	81,0	93,1
– <i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 39)	28,2	97,4	59,0	30,8	35,9
– <i>Serratia</i> spp (n = 37)	91,9	94,6	81,1	73,0	78,4
Total communautaire (n = 766)	98,2	97,9	99,3	92,2	96,7
dont :					
– <i>Escherichia coli</i> (n = 575)	98,8	99,1	99,7	93,6	97,6
– <i>Proteus mirabilis</i> (n = 38)	100,0	89,5	94,7	76,3	86,8
– <i>Salmonella</i> spp (n = 41)	100,0	97,6	100,0	100,0	100,0
– <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 45)	100,0	100,0	100,0	93,3	97,8

* céfotaxime-ceftriaxone

Tableau VII. Pourcentages de souches sensibles, intermédiaires et résistantes chez les entérobactéries (n = 336) et *Pseudomonas aeruginosa* (n = 173) isolées d'infections nosocomiales [réseau des Armées, 1998].

Espèce/antibiotique	Pourcentage de souches		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Entérobactéries			
Amoxicilline	18,2	8,4	73,4
Amoxicilline-clavulanate	36,1	18,8	45,1
Ticarcilline	35,5	6,0	58,5
Ticarcilline-clavulanate	58,8	21,4	19,8
Céfalotine	60,3	4,7	35,0
Céfoxitine	63,3	12,4	24,3
Céfotaxime	85,3	10,1	4,6
Ceftazidime	83,7	4,1	12,7
Aztréonam	87,9	11,3	5,8
Imipénème	100	0	0
Gentamicine	92,2	1,4	6,4
Amikacine	92,2	4,0	3,8
Cotrimoxazole	56,9	15,3	27,7
Acide nalidixique	64,8	3,2	32,0
Ciprofloxacine	78,3	4,0	17,6
Fosfomycine	69	0	31,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Ticarcilline	44,1	23,5	32,4
Ticarcilline-clavulanate	41,3	27,9	30,7
Pipéracilline	54,7	16,2	29,1
Pipéracilline-tazobactam	59,2	27,4	13,4
Aztréonam	44,1	49,7	6,1
Ceftazidime	53,1	33,5	13,4
Céfépime	43,8	53,9	2,2
Imipénème	70,9	7,8	21,2
Gentamicine	40,2	15,1	44,7
Tobramycine	62,0	2,2	35,8
Amikacine	60,3	17,3	22,3
Ciprofloxacine	58,7	11,7	29,6
Fosfomycine	29,1	0	70,9

Référence. E. Garrabé, J.D. Cavallo, P. Brisou, J.C. Chapalain, J.C. Coué, P. Courier, G. Granic, V. Hervé, J.L. Koeck, M. Morillon, J.D. Perrier Gros Claude, Y. Roubly, R. Teyssou. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries d'infections nosocomiales. Évolution dans les services de réanimation des hôpitaux des armées. Presse Med 2000 ; 29 : 1497-503.

Tableau VIII. Résistance aux antituberculeux de première ligne (%) chez *Mycobacterium tuberculosis* - sis selon les antécédents de traitement et le pays de naissance [réseau AZAY-mycobactéries, 1996-97].

Souche	Malades jamais traités			Malades déjà traités		
	Total	Pays de naissance*		Total	Pays de naissance**	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	2 333 (100)	1 439 (100)	814 (100)	268 (100)	159 (100)	95 (100)
Sensibles	2 132 (91,4)	1 338 (93)	730 (89,7)	212 (79,1)	134 (84,3)	67 (70,5)
Résistantes à au moins :						
- un antituberculeux	201 (8,6)	101 (7,0)	84 (10,3) ¹	56 (20,9)	25 (15,7)	28 (29,5) ¹
- SM	160 (6,9)	79 (5,5)	66 (8,1) ¹	32 (11,9)	10 (6,3)	19 (20,0) ¹
- INH	82 (3,5)	32 (2,2)	48 (5,9) ¹	32 (11,9)	14 (8,8)	18 (18,9) ¹
- RMP	13 (0,6)	6 (0,4)	7 (0,9)	17 (6,3)	10 (6,3)	7 (7,4)
- EMB	6 (0,3)	5 (0,3)	1 (0,1)	6 (2,2)	2 (1,3)	4 (4,2)
- INH + RMP ^a	8 (0,3)	3 (0,2)	5 (0,6)	10 (3,7)	5 (3,1)	5 (5,3)

SM: streptomycine ; INH: isoniazide ; RMP: rifampicine ; EMB : éthambutol

Le pays de naissance était inconnu pour *80 malades et **14 malades

¹p < 0,05 en comparant les malades et ayant les mêmes antécédents de traitement selon le pays de naissance

^a: multirésistance (définition OMS)

Référence. J. Robert, D. Trystram, C. Truffot-Pernot, B. Carboneille, J. Grosset, for the Azay Mycobacteria Study Group. Int J Tuberc Lung Dis 2000 ; 4 : 665-72.

Tableau IX. Distribution des souches sensibles, intermédiaires et résistantes (résultats bruts, non interprétés) chez *Staphylococcus aureus* isolé des mammites aiguës des bovins [réseau RESABO, 1996-2000].

Antibiotique	Nombre de souches testées	Sensible		Intermédiaire		Résistante	
		n	%	n	%	n	%
Pénicilline	1 281	535	42	734	57	12	1
Oxacilline	621	591	95	25	4	5	1
Streptomycine	997	731	73	238	24	28	3
Kanamycine	634	616	97	18	3	0	0
Gentamicine	1 152	1 142	99	8	1	2	0
Tétracycline	1 318	1 183	90	123	9	12	1
Érythromycine	1 056	917	87	125	12	14	1
Spiramycine	1 191	529	44	626	53	36	3
Chloramphénicol	988	647	66	341	35	0	0
Cotrimoxazole	975	935	96	40	4	0	0
Rifampicine	238	235	99	2	1	1	0

EXEMPLES D'INFORMATIONS DE TYPE 4

Les **tableaux X à XV** sont des exemples de présentations de statistiques concernant les bactéries multirésistantes (BMR) en fonction de différents indicateurs et caractéristiques des cas : incidence (%) des SARM par admissions (**tableau X**) ; prévalence des SARM dans l'espèce *Staphylococcus aureus* (**tableau XI**) ; incidence par journée d'hospitalisation (**tableaux XI et XIV**) ; proportion de cas acquis (**tableau XII**) ; corésistance (**tableau XIII**) ; antécédents des patients (**tableau XV**) ; évolution dans le temps (**tableau XVI**).

Ces exemples montrent la complémentarité des indicateurs utilisés dans le cadre de la surveillance des BMR d'intérêt médical, y compris pour l'appréciation de l'impact des mesures de prévention.

Tableau X. Incidence pour 100 admissions de l'isolement de SARM (prélèvements à visée diagnostique) dans les hôpitaux français en 1994-1996.

Réseau	Année	Nombre d'hôpitaux (universitaires)		Incidence % admissions	
				globale	court séjour
Pays de la Loire ^a	1994	19	(2)	0,45	
C.CLIN Est ^b	1994-95	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

^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 : L.Marty et V. Jarlier BEH 1998; 10 : 41

Tableau XI. Prévalence chez *Staphylococcus aureus* et incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) des SARM dans les hôpitaux français en 1999.

Réseau	Nombre d'hôpitaux	SARM	
		% espèce	% JH
C.CLIN Paris-Nord	95	39	0,92
AP-HP	44	35	0,88
Champagne- Ardennes	16	34	0,63
Franche-Comté	30	30	0,72
C.CLIN Sud-Ouest (1998)	36	41	0,92
C.CLIN Sud-Est	126	26	0,84
Total	347	33 ^a	0,87 ^b

Dénominateur : ^a : 23 588 souches de *S. aureus* ; ^b : 9 029 000 journées d'hospitalisation

Tableau XII. Proportion de cas acquis (%) parmi les SARM dans les hôpitaux français en 1999.

Réseau	Pourcentage acquis
C.CLIN Paris-Nord	61
AP-HP	64
Champagne-Ardennes	68
Franche-Comté	75
C.CLIN Sud-Ouest (1998)	62

Tableau XIII. Proportion de souches sensibles à la gentamicine (%) parmi les SARM dans les hôpitaux français en 1999.

Réseau	Pourcentage genta-S
C.CLIN Paris-Nord	70
AP-HP	71
Champagne-Ardennes	80
Franche-Comté	82
C.CLIN Sud-Ouest (1998)	68

Tableau XIV. Incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation (JH) des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu dans les hôpitaux français en 1999.

Réseau	Nombre d'hôpitaux	% JH	
		total	<i>Enterobacter aerogenes</i>
C.CLIN Paris-Nord	95	0,21	0,1
AP-HP	44	0,11	0,02
Franche-Comté	30	–	0,07
C.CLIN Sud-Ouest	30	0,1	0,04
C.CLIN Sud-Est	126	0,23	0,15

Tableau XV. Nombre de cas d'isollements de SARM de prélèvements à visée diagnostique, en fonction des antécédents des malades. Extrapolation du nombre de cas à l'ensemble des hôpitaux publics français.

	Enquête ONERBA		Extrapolation à l'ensemble des hôpitaux publics français (an)**
	Nombre de cas	%*	
Total cas de SARM isolés d'un prélèvement à visée diagnostique	1 112	100	n = 50000
Cas diagnostiqués < 48 h après l'admission	165	15	n = 7 500
Idem mais sans antécédent d'hospitalisation dans les 2 ans précédents	9	0,8	n = 400
Idem mais, en plus, sans antécédent de HAD, soins infirmiers, kinésithérapie, dans les 2 ans précédents	3	0,3	n = 135

HAD : hospitalisation à domicile
 * : par rapport au total des cas
 ** : à partir des données nationales d'incidence (tableau XI) et d'activité des hôpitaux (indicateur statistique de la CNAM Ile-de-France)

Référence : ONERBA. Un aperçu de la résistance bactérienne hors de l'hôpital. La Lettre de l'Infectiologie2000; 15 : 158-64.

Tableau XVI. Évolution de la prévalence des SARM (% dans l'espèce) et de leur incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation (JH) en court séjour entre 1993 et 1999 à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (28 hôpitaux).

Année	% espèce	% JH
1993	40	
1994	36	
1995	32	
1996	33	1,16
1997	31	1,04
1998	29	0,96
1999	30	0,98

$p < 0,01^*$ (pour % espèce) et $p = 0,02^*$ (pour % JH)

* χ^2 de tendance

ANNEXE 8

PLAN-TYPE D'ANALYSE DES DONNÉES DE RÉSISTANCE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SOINS, DANS LE CADRE DES RECOMMANDATIONS DE L'ANDEM SUR LA MAÎTRISE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTI-BIOTIQUES (1)

■ Objectifs

Le plan d'analyse doit permettre au laboratoire de générer des données qui puissent être utilement confrontées avec les données sur la consommation d'antibiotiques dans l'établissement de soins. Ce plan prend en compte l'ensemble des dossiers microbiologiques des patients hospitalisés dans l'établissement (patients hospitalisés pour plus de 24 heures et si besoin, ceux en hospitalisation de jour), c'est-à-dire de ceux susceptibles de recevoir des antibiotiques dispensés par la pharmacie de l'établissement.

L'analyse est effectuée d'une part pour l'ensemble de l'établissement de soins et, d'autre part, pour chacune des entités administratives en fonction desquelles les statistiques de consommation des antibiotiques sont établies par la pharmacie : départements, services, unités administratives...

■ Types d'informations

L'analyse génère tout d'abord des indicateurs d'activité de diagnostic des infections bactériennes et de distribution des espèces bactériennes isolées au laboratoire, très utiles pour l'interprétation des données (*tableaux I à III*).

Ensuite, l'analyse privilégie les informations de type 2 (statistiques globales de résistance) (*tableaux IV et V*) et les informations de type 4 (prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes) (*tableaux VI à IX*).

Les informations de type 1 (analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité au sein des espèces) peuvent faire l'objet d'une analyse locale, mais les enjeux de ces informations (*cf. chapitre I*) font qu'elles sont surtout utiles au niveau régional ou national.

Les informations de type 3 (résistance bactérienne dans les infections documentées) peuvent faire l'objet d'une analyse locale dans le cadre d'une politique d'établissement. Les données régionales ou nationales sont essentielles pour les infections communautaires. En revanche, il est important de procéder à une analyse locale de la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées des infections nosocomiales lorsque le nombre de cas d'infection le

permet. En effet, pour les infections nosocomiales, les taux de résistance dépendent en grande partie des activités médicales et de l'utilisation des antibiotiques dans l'établissement. Un exemple de présentation de ce type de données figure en [annexe 7](#) pour les infections nosocomiales dans leur ensemble et pour les bactériémies.

■ Présentation des résultats

Dans les [tableaux](#) concernant la distribution des espèces bactériennes isolées des prélèvements, lister toutes les espèces ([tableaux III.1 à III.n](#)) et procéder éventuellement à certains regroupements lorsque les effectifs sont faibles et qu'il n'y a pas d'intérêt médical ou épidémiologique à les individualiser. En effet, en dehors des espèces responsables des infections contagieuses ou à déclaration obligatoire, il n'y a intérêt à individualiser une espèce bactérienne que si elle est suffisamment fréquente pour permettre d'établir des statistiques utiles (par exemple 30 souches). Il est en particulier possible de regrouper les bacilles à Gram négatif non fermentant autres que *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, ou les entérobactéries d'espèces peu fréquentes et sans pouvoir pathogène spécifique (exemple : autres que celles listées au paragraphe "[Bactéries](#)" du [chapitre II](#)), ou les streptocoques non hémolytiques.

Pour les espèces fréquentes dont l'origine peut être communautaire ou nosocomiale (exemple : *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*), on établit des statistiques de distribution séparées pour ces deux origines ([cf. chapitre IV](#)), en raison des différences de prévalence de résistance (exemple en [annexe 7](#)).

Les statistiques de résistance par espèces bactériennes ([tableaux IV.1 à IV.n](#)) peuvent aussi être stratifiées, quand les effectifs sont suffisants, selon :

- ✓ l'entité administrative, ce qui permet de déceler d'éventuelles différences d'après l'entité (ou le type d'activité médicale) et de confronter les données de résistance avec les données de consommation d'antibiotiques au niveau de ces entités ;
- ✓ l'activité médicale (au moins médecine, chirurgie, réanimation) par regroupement des entités administratives.

Les statistiques de résistance bactérienne présentées par type de prélèvement, en regroupant les espèces bactériennes qui en sont isolées, contribuent avec les informations de type 3 ([cf. ci-dessus](#)), à "l'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes" ([paragraphe 3.3 du texte de l'ANDEM, référence 1](#)). Dans ce cas, le regroupement des espèces peut se faire sur des critères morphologiques et tinctoriaux adaptés à une étape du diagnostic (exemple : bacille à Gram négatif de type entérobactérie dans les urines) et peut aller jusqu'à l'ensemble des espèces (exemple : bactéries isolées des hémocultures) ([tableaux V.1 à V.n](#)). Les principaux types de prélèvement concernés par ce type de statistiques, et des exemples de regroupements des espèces sont donnés [ci-dessous](#).

Prélèvement	Regroupement des espèces bactériennes	
– Hémocultures	– Toutes espèces	– Cocci à Gram positif
– Urines	– Bacilles à Gram négatif aérobies	– Staphylocoques
– Prélèvements respiratoires protégés	– Entérobactéries	– Streptocoques
	– <i>Pseudomonas</i> et apparentés	– Anaérobies

■ Fréquence des analyses, destinataires des résultats

La fréquence des analyses destinées à la diffusion dans l'établissement est semestrielle ou annuelle (1). La fréquence des analyses peut être plus élevée lorsque l'on veut être à même de mettre en évidence des changements sur des périodes de quelques semaines ou de quelques mois, par exemple en cas de modification dans les activités de l'établissement (exemple : création d'une unité de réanimation), en cas d'épidémie, etc.

Les résultats de l'analyse sont adressés par le laboratoire au CLIN, au COM-MED et aux services cliniques. Les résultats peuvent aussi être mis en commun dans le cadre de réseaux (cf. Introduction).

A - Indicateurs d'activité de diagnostic

Tableau I. Distribution, par entité administrative, des hospitalisations (c'est-à-dire des séjours) au cours desquelles il y a eu au moins un prélèvement bactériologique.

Nombre d'hospitalisations avec au moins	Entité administrative						Total
	1	2	3	'	'	n	
Un prélèvement							
Un prélèvement pour lequel un antibiogramme est effectué							

Tableau IIa. Distribution des prélèvements bactériologiques reçus par le laboratoire.

Prélèvement	Entité administrative						Total
	1	2	3	'	'	n	
Hémocultures							
Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)							
Dispositifs intravasculaires cultivés							
Liquides de séreuses (par ponction)							
Prélèvements profonds							
Prélèvements respiratoires protégés							
Prélèvements respiratoires non protégés							
Coprocultures							
Autres prélèvements							
Total							

Tableau IIb. Distribution des prélèvements bactériologiques reçus par le laboratoire et pour lesquels un antibiogramme a été effectué.

Prélèvement	Entité administrative						Total
	1	2	3	'	'	n	
Hémocultures							
Urine							
Dispositifs intravasculaires							
Liquides de séreuses (par ponction)							
Prélèvements profonds							
Prélèvements respiratoires protégés							
Prélèvements respiratoires non protégés							
Coprocultures							
Autres prélèvements							
Total							

Tableaux III.1 à III.n. Distribution des principales espèces bactériennes (nombre et pourcentage) isolées des prélèvements reçus par le laboratoire (un tableau par entité administrative et un tableau pour l'ensemble de l'établissement de soins).

Entité administrative :

Espèce	Hémo- culture	Urine	DIV	Liquide de séreuses (ponction)	Prélè- vement profond	Prél. resp.		Copro- culture	Autres	Total
						protégé	non protégé			
Espèce 1										
Espèce 2										
Espèce 3										
‘										
Espèce n										
Total										
DIV : dispositifs intravasculaires										

B - Informations de type 2

Tableau IV.1 à IV.n. Prévalence (nombre et pourcentage) des catégories cliniques (S, I, R) au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical pour les principaux antibiotiques (un tableau par espèce).

Espèce (nombre de souches) :

Antibiotique	Sensible	Souches Intermédiaire	Résistante
Antibiotique 1			
Antibiotique 2			
Antibiotique 3			
‘			
Antibiotique n			

Tableau V.1 à V.n. Prévalence (nombre et pourcentage) des catégories cliniques (S, I, R) pour les principaux types de prélèvements et pour les principaux antibiotiques (un tableau par prélèvement et par groupe d'espèces bactériennes).

– Prélèvement :

– Groupe d'espèces bactériennes (nombre de souches) :

Antibiotiques	Sensible	Souches Intermédiaire	Résistante
Antibiotique 1			
Antibiotique 2			
Antibiotique 3			
‘			
Antibiotique n			

C - Informations de type 4

Tableau VI. Prévalence des souches multirésistantes chez *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*.

Paramètre	Nombre total de souches	SARM ^a ou KpBLSE ^b n	%
Global établissement			
Prélèvements :			
– hémocultures			
– urines			
– séreuses, pus profonds			
– dispositifs intravasculaires			
– prélèvements respiratoires protégés			
Entité administrative :			
– 1			
– 2			
– 3			
– ‘			
– n			
Activité médicale :			
– médecine			
– chirurgie			
– réanimation			
^a : <i>S.aureus</i> résistant à la méticilline ; ^b : <i>K.pneumoniae</i> BLSE			

Tableau VII. Nombre et incidence des prélèvements à visée diagnostique positifs à souches multirésistantes de *Staphylococcus aureus* (SARM), *Klebsiella pneumoniae* (KpBLSE) et autres entérobactéries BLSE (EBLSE)^a.

	SARM			KpBLSE			Kp+EBLSE		
	n	1 000 j ^b	100a ^c	n	1 000 j ^b	100a ^c	n	1 000 j ^b	100a ^c
Total			NA			NA			NA
Court séjour									
Soins de suite, réadaptation longue durée			NA			NA			NA
^a : numérateur : nombre de patients avec au moins un prélèvement positif									
^b : taux d'incidence pour 1000 jours d'hospitalisation									
^c : taux d'incidence pour 100 admissions									
NA : non applicable									

Tableau VIII. Répartition selon l'espèce des souches d'entérobactéries productrices de BLSE (liste d'espèces non limitative par ordre de fréquence décroissante).

Espèce	n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
Autres		
Total		100

Tableau IX. Sensibilité (%) aux antibiotiques des souches multirésistantes de *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*.

SARM		KpBLSE	
Antibiotique	% de souches sensibles	Antibiotique	% de souches sensibles
gentamicine		amoxicilline-clavulanate	
tobramycine		céfoxitine	
cotrimoxazole		gentamicine	
érythromycine		tobramycine	
pristinamycine		amikacine	
chloramphénicol		cotrimoxazole	
péfloxacin ou ofloxacin		acide nalidixique	
rifampicine		ciprofloxacine	
acide fusidique			
fosfomycine			
teicoplanine			
vancomycine			

D'autres indicateurs très utiles pour la surveillance des bactéries multirésistantes ne peuvent être générés par le laboratoire de microbiologie sur la seule base des informations dont il dispose, mais sont générés dans le cadre du travail mené en collaboration avec l'équipe opérationnelle d'hygiène : caractère acquis ou importé, délai d'acquisition (pour les cas acquis), transferts, létalité...

Références bibliographiques

1. *Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.* ANDEM, août 1996.
2. *The microbial threat : report from the invitational EU conference held in Copenhague (9-10 september 1998).* Ed. : Vibeke Thamdrup Rosdahl and Knud Borge Pedersen.
3. Monnet DL. *Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe.* *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15 : 91-101.
4. *Groupe de travail sur la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Propositions au secrétaire d'État à la Santé et à l'Action sociale pour un plan national d'action pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques.* France. Réseau national de santé publique, Saint-Maurice, janvier 1999.
5. *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.
6. *100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.* Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action sociale, 1999.
7. *Décret du 6 décembre 1999 relatif aux CLIN.* JO du 11 décembre 1999 : 18439.
8. Péan Y, Jarlier V. *Recommandations méthodologiques du Conseil scientifique de l'ONERBA pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques.* *La Lettre de l'Infectiologie* 1999 ; XIV :121-5.
9. Martel JL, Vandaele E. *Épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez les bovins.* *Point Vétérinaire* 1999; 30 : 195-202.
10. Martel JL, Tardy F, Brisabois A, Lailler R, Coudert M, Chaslus-Dancla E. *The French antibiotic resistance monitoring programs.* *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14 :275-83.
11. Schwartz D. *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.* Flammarion.
12. Rouquette C, Schwartz D. *Méthodes en épidémiologie.* Flammarion.
13. Dabis F, Drucker J, Moren A. *Epidémiologie d'intervention.* Arnette.
14. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine.* 2nd edition. Little Brown 1991.
15. Grenier B. *Évaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique.* 3^e édition. Masson 1999.
16. Degoulet P, Fieschi M. *Informatique médicale.* Masson
17. *Communiqué 2000 du CA-SFM.* <http://www.sfm.asso.fr>
18. CPMP (EMEA) (Human unit) *Note for guidance on the pharmacodynamic section of the SPC (summary of product characteristics) for antibacterial medicinal products.* 1997.
19. Goldstein F, Soussy CJ, Thabaut A. *Definition of the clinical antibacterial spectrum of activity.* *Clin Microbiol Inf* 1996; 2 :S40-S45.
20. *Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale.* 10^e édition. Point Vétérinaire 1999.
21. Courvalin P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J. *L'antibiogramme, MPC-Vidéom* 1985.
22. Sirot J, Courvalin P, Soussy CJ. *Definition and determination of in vitro antibiotic susceptibility breakpoints for bacteria.* *Clin Microbiol Inf* 1996; 2 :S5-S10.
23. Nakatomi Y, Sugiyama J. *A rapid latex agglutination assay for the detection of penicillin-binding protein 2'.* *Microbiol Immunol* 1998; 42 : 739-43.
24. Ůnal S, Hoskins J, Flokowsitch J, Ernie Wu C, Preston D, Skatrud P. *Detection of methicillin-resistant Staphylococci by using the polymerase chain reaction.* *J Clin Microbiol* 1992; 30 : 1685-91.

25. Ūnal S, Werner K, De Girolami P, Barsanti F, Eliopoulos G. Comparison of tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a clinical microbiology laboratory. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 345-7.
26. Dabernat H. Méthodes rapides de détection de la résistance enzymatique à l'ampicilline et au chloramphénicol chez *Haemophilus influenzae*. *Path Biol* 1983; 31 : 107-11.
27. *Référentiel en microbiologie médicale (Société française de microbiologie)*. 1998.
28. Isenberg HD (Ed.). *Clinical microbiology procedures handbook*. American Society for Microbiology, Washington, DC 1992.
29. Murray PD (Ed.). *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington, DC 1995.
30. Arrêté du 30 juillet 1997 relatif à la nomenclature des actes de biologie médicale. JO du 12 août 1997 ; 11970-6.
31. Taxonomie bactérienne : site Internet de l'École nationale vétérinaire de Toulouse. <http://www.bacterio.cict.fr>
32. Huovinen P. Recording of antimicrobial resistance of urinary tract isolates-effect of repeat samples on resistance levels. *J Antimicrob Chemother* 1985 ; 16 :443-7.
33. Jarlier V, Fosse T, Philippon A and ICU Study Group. Antibiotic susceptibility in aerobic Gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Int Care Med* 1996; 22 : 1057-65.
34. Acar JF, Goldstein FW, Girard JF. *Infections urinaires*. In :Reconnaître, comprendre, traiter les infections. Maloine, Paris.
35. De Mouy D, Cavallo JD et des membres de l'AFORCOPI-BIO, Armengaud M, Arzouni JP, Berges JL, Bouilloux JP, Charbit N, Cirioni N, Fabre R, Garrabé E, Galinier J, Gayon A, Grobost F, Larribet G, Lepargneur JP. Infections urinaires en pratique de ville : étiologies et sensibilité aux antibiotiques en fonction des antécédents. *Presse Med* 1999; 28 : 1624-8.
36. ONERBA. Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* isolées au cours des infections urinaires chez les patients ambulatoires. *Med Mal Inf* 2000 (sous presse).
37. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, Dorca J, Viladrich PF. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987 ; 317 :18-22.
38. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. WHO, 1997.
39. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children ? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996 ; 313 :387-91.
40. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 :63-72.
41. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Keegan E, Chartrand SA. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media : risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14 : 751-9.
42. Duchin JS, Breiman RF, Diamond A, Lipman HB, Block SL, Hedrick JA, Finger R, Elliott JA. High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 : 745-50.
43. Fairchok MP, Ashton WS, Fischer GW. Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: risk factors and correlation with clinical isolates. *Clin Infect Dis* 1996; 22 : 966-72.
44. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecœur H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E. Low dosage and long treatment duration of β -lactam. *JAMA* 1998; 279 : 365-70.
45. Meynard JL, Barbut F, Blum L, Guiguet M, Chouad G, Meyohas MC, Picard O, Petit JC, Frottier J. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 437-40.

46. Radetsky MS, Istre GR, Johansen TL, Parmelee SW, Laver BA, Wiesenthal AM, Glode MP. Multiply resistant pneumococcus causing meningitis :its epidemiology within a day-care centre. *Lancet* 1981; ii : 771-3.
47. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK, Facklam RR, Boxerbaum B, May D, Walton RO. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992; 166 : 1346-53.
48. Varon E, Levy C, De la Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I, Navel M, Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 477-81.
49. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997 ; 3 : 117-23.
50. Mac Gowan JE, Hall EC, Parrott PL. Antimicrobial susceptibility in Gram-negative bacteremia : are nosocomial isolates really more resistant ? *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 : 1855-9.
51. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale, JO du 11 décembre 1999 ; 18441-52.
52. Recommandations 1,2 et 3 du CA-SFM : *Bull Soc Fr Microbiol* 1993; 8 : 156-66.
53. Annales du contrôle national de qualité. Agence du médicament, n° 12, 29-47.
54. Annales du contrôle national de qualité. Agence du médicament, n° 13,3-37.
55. Annales du contrôle national de qualité. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, n° 16, 3-36.

Les articles publiés dans ce Guide le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.
Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.
EDIMARK S.A. Imprimé en France - EDIPS - 21800 Quétigny
Dépôt légal 4^e trimestre 2000

CONTRIBUTIONS

Rédaction et coordination : Yves Péan et Vincent Jarlier

Rédaction : Hubert Chardon (chapitre "Contrôles de qualité"), Elisabeth Chaslus-Dancla, Jean-Louis Martel et Florence Tardy (parties concernant la médecine vétérinaire)

Contribution à la rédaction : Odile Bellon, Jean-Didier Cavallo, Henri Dabernat, Nicole Marty, Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, Jérôme Robert, Micheline Roussel-Delvallez, Emmanuelle Varon, Philippe Weber

Relecture : Conseil scientifique (cf. page 2)
et bureau du Conseil d'administration (Claude-James Soussy, Dany Demouy, Henri Drugeon, Patrick Choutet, Jean-Pierre Lafont)

Secrétariat et frappe des documents : Françoise Catalano-Marques

Edimark S.A. - Groupe de presse SR. Média Santé

62-64, rue Jean-Jaurès, 92800 Puteaux
Tél.: 01 41 45 80 00. Fax : 01 41 45 80 25
E-mail : contact@edimark.fr
Site Internet : <http://www.edimark.fr>



la lettre
de l'infectiologue[®]
de la microbiologie à la clinique



SR. Teleperformance

Président-directeur général et directeur de la publication
Claudie Damour-Terrasson

Secrétariat de rédaction
Béatrice Siourd

Conception graphique
Mathilde Beaugendre



<http://www.onerba.org>