

Surveillance des infections à *Campylobacter* chez l'Homme en France, 2003-2010

Lisa A. King (l.king@invs.sante.fr)¹, Francis Mégraud²

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters, Bordeaux, France

Résumé / Abstract

Introduction – En France, la surveillance des infections humaines à *Campylobacter* est basée sur un réseau de laboratoires volontaires. Elle permet de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la maladie, de détecter les cas groupés et de surveiller la résistance aux antibiotiques.

Matériel-méthodes – Un cas est défini par l'isolement d'une souche de *Campylobacter* dans un prélèvement biologique. Les laboratoires volontaires participants envoient chaque souche isolée au Centre national de référence (CNR) des Campylobacters et Hélicobacters pour caractérisation de l'espèce et de la sensibilité aux antibiotiques.

Résultats – Le nombre annuel de souches reçues au CNR a augmenté de 97% entre 2003 et 2010. L'âge médian des personnes infectées était de 24 ans (extrêmes : 0 mois-100 ans). En moyenne, 25% des souches isolées par an l'ont été chez des enfants âgés de moins de 6 ans, et 45% des souches ont été isolées chaque année entre juin et septembre. La résistance aux quinolones a atteint 49% pour *C. jejuni* et 79% pour *C. coli* en 2010.

Conclusion – Les données de surveillance 2003-2010 montrent une augmentation du nombre de cas d'infections à *Campylobacter* depuis 2003, un pic estival marqué et une résistance élevée et croissante aux quinolones.

Surveillance of human *Campylobacter* infection in France, 2003-2010

Introduction – In France, surveillance of human *Campylobacter* infections is based on a network of voluntary laboratories. This surveillance enables the follow-up of epidemiological characteristics of the infection, the detection of outbreaks and the surveillance of the resistance of *Campylobacter* to antibiotics.

Methods – A case is defined as the isolation of *Campylobacter* from a biological sample. Voluntary participant laboratories send each *Campylobacter* strain isolated to the National Reference Centre (NRC) for *Campylobacter* and *Helicobacter* for species identification and evaluation of antimicrobial susceptibility.

Results – Between 2003 and 2010, the annual number of isolates received by the NRC increased by 97%. The median age of cases was 24 years (extremes: 0 month-100 years). On average, 25% of strains isolated each year were from children under 6 years old, and 45% of strains were isolated each year from June to September. Resistance to quinolone antibiotics was 49% for *C. jejuni* and 79% for *C. coli* in 2010.

Conclusion – Surveillance data for 2003-2010 show an increase in the number of *Campylobacter* infections since 2003, a notable summer peak in infections, and a high and rising level of resistance to quinolone antibiotics.

Mots clés / Key words

Surveillance, *Campylobacter*, France, antibiorésistance / Surveillance, *Campylobacter*, France, antibiotic resistance

Introduction

Le genre *Campylobacter* comprend 17 espèces dont les principales sont *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Campylobacter coli* (*C. coli*) responsables d'entérites et *Campylobacter fetus* (*C. fetus*) responsable de septicémies. Après une période d'incubation de deux à cinq jours, les signes cliniques généralement observés sont ceux d'une gastroentérite aiguë le plus souvent bénigne et spontanément résolutive en moins d'une semaine. Une diarrhée souvent sanglante est un des symptômes les plus fréquemment observés (90% des cas). Les complications associées aux infections à *Campylobacter* sont rares mais peuvent être graves. Elles comprennent les adénites mésentériques, les pancréatites et appendicites, le syndrome de Reiter (arthrites réactionnelles) et le syndrome de Guillain-Barré qui représente la complication la plus sévère [1]. Plus récemment, des études ont montré qu'une proportion importante de syndromes de l'intestin irritable survenait après une infection intestinale à *C. jejuni* [2].

Campylobacter appartient à la flore commensale des animaux (volailles, porcs et bovins) et peut être transmis à l'Homme par l'intermédiaire d'aliments contaminés insuffisamment cuits, principalement la viande de volaille (poulet), mais aussi la viande de porc ou de bœuf [3]. Sont également sources de contamination le lait non pasteurisé, les eaux non traitées et contaminées par la bactérie et les animaux infectés ou malades. La contamination croisée entre de la volaille crue et des aliments non cuits est fréquente. L'Homme (malade ou porteur) est également une source potentielle de contamination [3].

Entre 1986 et mars 2002, la surveillance des infections à *Campylobacter* était basée sur un réseau de laboratoires hospitaliers (LH), généraux et universitaires, répartis sur le territoire national et coordonné par le Centre national de référence (CNR) des Campylobacters et Hélicobacters à Bordeaux. En avril 2002, la surveillance a été étendue aux laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM) volontaires [4]. Cette surveillance n'est pas exhaustive. Elle a comme objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la maladie, de suivre les évolutions temporelles et spatiales de l'incidence, de décrire les espèces de *Campylobacter* en cause et de

surveiller la résistance aux antibiotiques. Dans certaines situations, elle permet de détecter les cas groupés. Cet article présente une synthèse des données issues de la surveillance pour la période 2003-2010.

Matériel-méthodes

Un cas d'infection à *Campylobacter* est défini par l'isolement d'une souche de *Campylobacter* dans un prélèvement biologique (selles, sang ou autre) chez une personne résidant en France. Aucune information sur les signes cliniques n'est recueillie.

Les laboratoires volontaires participants recherchent systématiquement les Campylobacters dans toute coproculture et envoient les souches qu'ils isolent au CNR avec une fiche d'information. Cette fiche collecte des informations épidémiologiques (département du laboratoire, date de naissance, sexe, notion de voyage à l'étranger dans les 15 jours précédant le début de la maladie, notion de cas groupés) et biologiques (nature de l'échantillon, date d'isolement, site de prélèvement). Pour chaque souche reçue, le CNR réalise une caractérisation de l'espèce, faite en 2010 par spectrométrie de masse MALDI-TOF, et des tests de sensibilité aux antibiotiques.

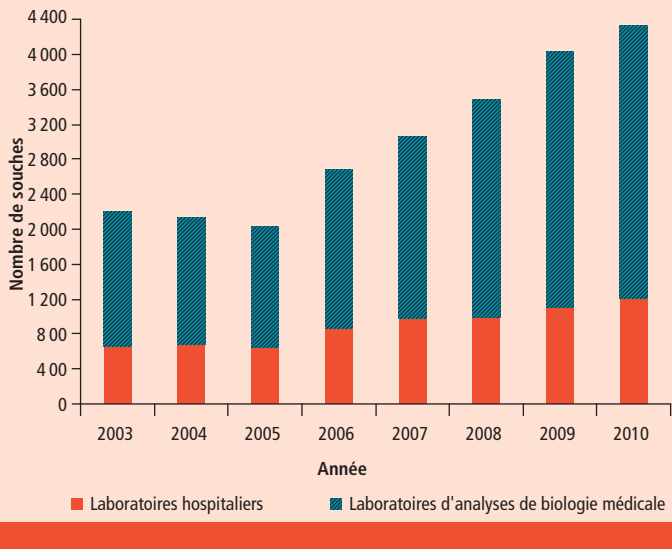
Les données de surveillance ont été analysées avec le logiciel Stata® (v11) (StataCorp, Texas). Pour comparer la différence entre deux proportions, le test de Chi² a été utilisé.

Les analyses d'antibiorésistance portent sur la période de 2003 à 2010 et sur des souches provenant des LH et LABM pour tous les antibiotiques, sauf pour les quinolones pour lesquelles il existe des données historiques provenant des LH qui remontent jusqu'à 1986 pour l'acide nalidixique et 2000 pour la ciprofloxacine.

Résultats

Le nombre de souches reçues au CNR en 2010 a été de 4 324, ce qui représente une augmentation de 97% par rapport au nombre reçu en 2003 (figure 1). L'augmentation annuelle pour la période 2003-2010 a été de 11% en moyenne. La proportion de souches provenant des LABM est restée

Figure 1 Nombre d'isolements de *Campylobacter* selon le type de laboratoire, France, 2003-2010 / Figure 1 Number of *Campylobacter* isolates by type of laboratory, France, 2003-2010



constante pour la période avec une moyenne de 70% (figure 1). L'espèce a été caractérisée pour 93% des souches chaque année ; dans 7% des cas, la souche reçue n'a pas donné de subculture.

L'espèce *C. jejuni* a été la plus fréquente pour la période 2003-2010 et représente en moyenne 76% des souches par an, suivie de *C. coli* (15%) et *C. fetus* (4%). La grande majorité des souches a été isolée à partir de selles (95% en moyenne) (extrêmes : 92%-97%) et environ 4% des souches (extrêmes : 3%-5%) ont été isolées à partir d'hémocultures. Parmi les souches isolées entre 2003 et 2010 à partir de selles, *C. jejuni* est majoritaire avec une moyenne de 80%, alors que *C. fetus* représente en moyenne 67% des souches isolées à partir d'hémocultures.

L'âge médian des personnes infectées par *Campylobacter* entre 2003 et 2010 a été de 24 ans (extrêmes : 0 mois-100 ans) et est resté stable durant la période. Le nombre le plus important de souches de *Campylobacter* a été isolé chaque année chez les enfants et 25% des souches ont été isolées chez ceux âgés de moins de 6 ans (figure 2). Un nombre plus important de souches a été isolé chez les femmes âgées de 21 à 30 ans comparativement aux hommes (figure 2). Inversement, un plus grand nombre de cas masculins a été observé chez les enfants, les adolescents et globalement chez les personnes âgées de plus de 30 ans ($p=0,003$) (figure 2).

Concernant la période 2003-2010, une recrudescence saisonnière des isolements de *Campylobacter* a été observée pendant la période estivale. Pour la période 2003-2010, 45% des souches ont été isolées entre les mois de juin

Figure 3 Nombre moyen annuel d'isolements de *Campylobacter* selon le mois de prélèvement de l'échantillon biologique, France, 2003-2010 / Figure 3 Average annual number of *Campylobacter* isolates by month of biological sampling, France, 2003-2010

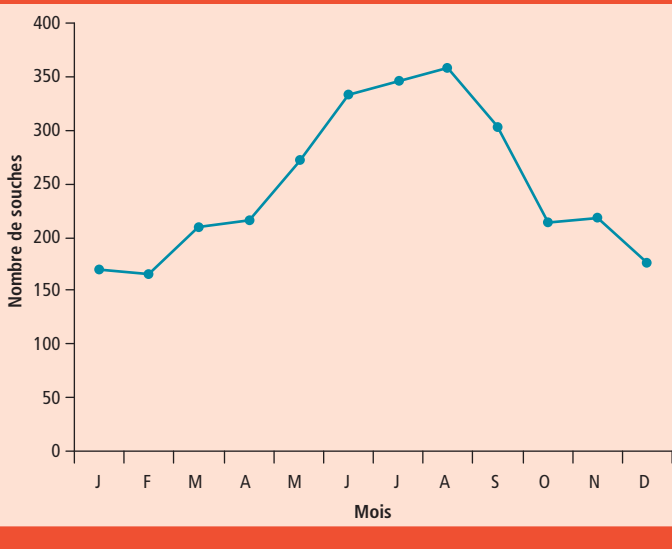
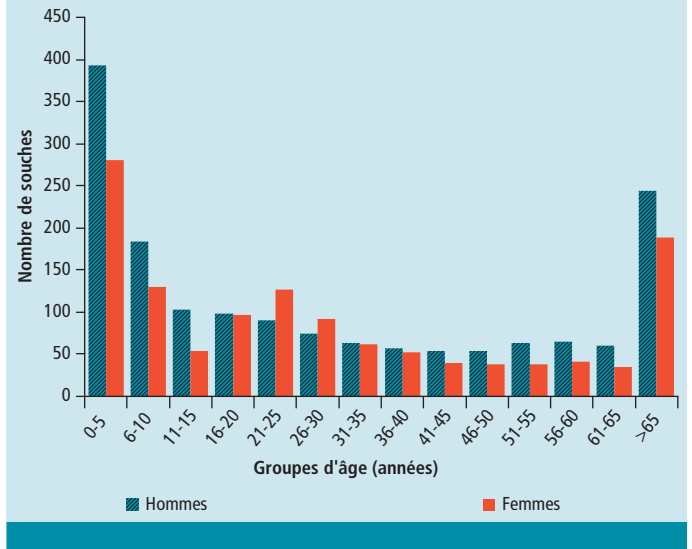


Figure 2 Nombre moyen annuel d'isolements de *Campylobacter* selon l'âge et le sexe, France, 2003-2010 / Figure 2 Average annual number of *Campylobacter* isolates by age and sex, France, 2003-2010



et septembre (figure 3). L'information sur l'éventualité d'un voyage dans un pays étranger dans les 15 jours précédant le début des symptômes a été disponible en moyenne pour 26% des cas par an pour la période 2003-2010 ; 14% de ces cas ont rapporté un tel voyage à l'étranger. Cette proportion est restée stable durant la période étudiée.

Entre 2003 et 2010, la résistance à l'ampicilline et à la doxycycline a été élevée, en moyenne 24% et 33% des souches respectivement, mais globalement stable (figure 4). La résistance à l'érythromycine a été faible (3%) et stable. Elle a été quasi nulle pour la gentamicine (0,1%) et pour l'amoxicilline/acide clavulanique (0,1%) durant cette période.

Une augmentation globale de la résistance aux quinolones est observée depuis 1986 et elle a atteint 49% pour *C. jejuni* et 79% pour *C. coli* en 2010 (figure 5). Une augmentation importante de la résistance à l'acide nalidixique observée entre 1994 et 1996 (de 9% à 28% pour *C. jejuni* et de 18% à 63% pour *C. coli*) a été suivie d'une diminution de la résistance entre 1996 et 1999-2000. Depuis 2001, une augmentation constante de la résistance aux quinolones est observée (de 27% à 44%). Les taux de résistance à la ciprofloxacine et à l'acide nalidixique (quinolones) sont équivalents pour *C. coli* et *C. jejuni* (figure 5).

Discussion

Les données de surveillance des infections à *Campylobacter* pour la période 2003-2010 confirment les caractéristiques épidémiologiques observées dans d'autres pays européens : un pic saisonnier pendant la période estivale, un

Figure 4 Taux de résistance à l'érythromycine, la doxycycline et l'ampicilline des *Campylobacter* isolés chez l'Homme, France, 2003-2010 / Figure 4 Rate of resistance to erythromycin, doxycycline and ampicillin among human *Campylobacter* isolates, France, 2003-2010

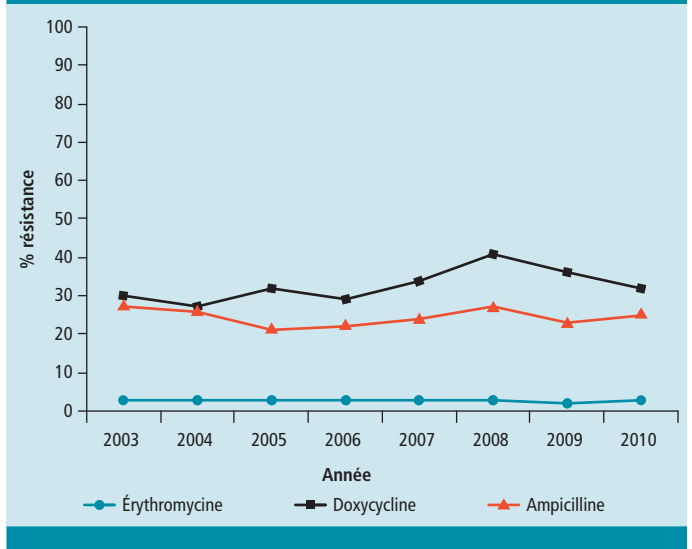
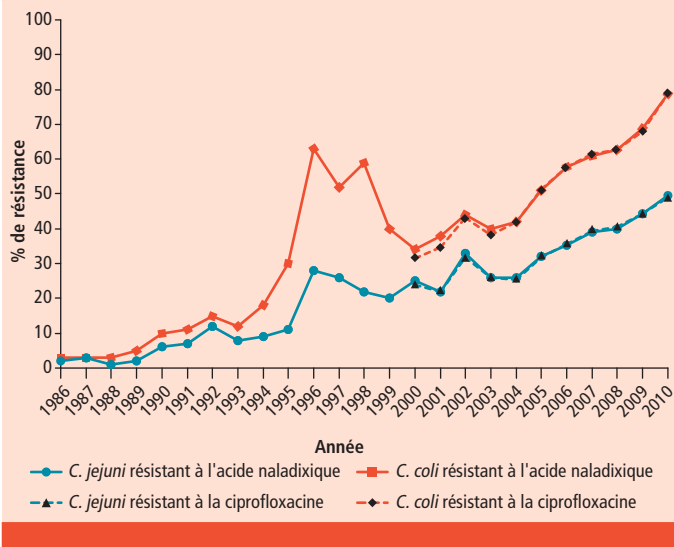


Figure 5 Résistance à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine des *Campylobacter jejuni* et *C. coli* isolés chez l'Homme, France, 1986-2010 (données issues des laboratoires hospitaliers) / **Figure 5** Resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin among human *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates, France, 1986-2010



nombre de souches plus élevé isolé chez les jeunes enfants, une fréquence plus importante de l'espèce *C. jejuni* et une résistance élevée et croissante aux quinolones [5-7].

On constate une augmentation de 97% du nombre de souches de *Campylobacter* reçues au CNR entre 2003 et 2010. Cette augmentation se situe dans un contexte d'augmentation globale de 21% de cas identifiés observée au niveau européen entre 2006 et 2010 [5]. Depuis 2006, une augmentation statistiquement significative du nombre d'infections à *Campylobacter* identifiées a été observée pour six autres pays européens (Pologne, Pays-Bas, Estonie, Chypre, Malte et Luxembourg) [5].

L'augmentation observée en France est probablement attribuable à une combinaison de facteurs tels que le recrutement de nouveaux laboratoires participants et l'augmentation du nombre de souches envoyées par les laboratoires participant déjà à la surveillance. La réorganisation importante des structures de biologie médicale en cours depuis 2009, avec des regroupements des laboratoires vers des plateformes techniques de bactériologie, est susceptible d'entraîner un changement de la taille des populations desservies par ces laboratoires et pourrait également engendrer une modification de la population concernée par la surveillance. Des analyses plus approfondies de cette augmentation sont en cours par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le CNR. Si les résultats de ces analyses amènent à conclure que l'augmentation du nombre de souches de *Campylobacter* transmises au CNR depuis 2003 correspond à une augmentation réelle de l'incidence de la maladie, un travail multidisciplinaire pour explorer la ou les raisons de cette augmentation sera nécessaire.

En 2010, la résistance aux quinolones des souches de *C. jejuni* et *C. coli* isolées chez l'Homme a atteint le niveau de résistance le plus élevé depuis le

début de la surveillance. Cette résistance élevée aux quinolones ne semble pas liée à des biais de surveillance. En effet, ni les méthodes d'analyses utilisées en routine au CNR, ni le recrutement des souches par les laboratoires de ville et les laboratoires hospitaliers n'ont été modifiés. De plus, la répartition des souches de *Campylobacter* par classe d'âge est constante et aucune augmentation du nombre de souches de *Campylobacter* isolées chez des patients ayant séjourné à l'étranger n'a été observée (données InVS). Les taux de résistance aux quinolones des souches de *Campylobacter* isolées au niveau européen en 2010 (52% résistance à la ciprofloxacine et 50% à l'acide nalidixique pour *C. jejuni*; 66% résistance à la ciprofloxacine et 69% à l'acide nalidixique pour *C. coli*) sont similaires aux taux élevés observés en France [7]. Les taux de résistance observés varient cependant selon les États-membres [7].

Si les données de surveillance observées jusqu'en 2003 suggèrent un impact positif des mesures limitant l'utilisation des quinolones en médecine vétérinaire mises en place par l'Union européenne en 1999 [8], les évolutions récentes chez l'Homme soulèvent des interrogations. Il convient donc d'attirer l'attention sur l'évolution de la résistance des infections à *Campylobacter* aux antibiotiques chez l'Homme et l'animal. Par ailleurs, des travaux de recherche complémentaires visant à documenter le lien possible entre l'usage des antibiotiques chez l'animal et l'apparition de résistance bactérienne des *Campylobacter* chez l'Homme sont nécessaires.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tous les laboratoires ayant contribué à la surveillance des infections à *Campylobacter*.

Références

- [1] Lindsay JA. Chronic sequelae of foodborne disease. *Emerg Infect Dis.* 1997;3(4):443-52.
- [2] Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804-11.
- [3] Heymann DL. *Control of communicable diseases manual.* 18th Ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2004. p. 81-4.
- [4] Gally A, Mégraud F. Mise en place d'un système de surveillance des infections à *Campylobacter* en France. *Revue Française des Laboratoires.* 2003;(354):37-42.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC, 2012. 239 p. Disponible à : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=767
- [6] European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. *EFSA Journal.* 2012; 10(3):2597. [442p]. Disponible à : <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2597.htm>
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal.* 2012; 10(3):2598. [233 p]. Disponible à : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=837
- [8] European Commission. Opinion of the Scientific Steering Committee on antimicrobial resistance. 28 May 1999. Brussels: European Commission; 1999. 121 p. Disponible à : http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out50_en.pdf