

La résistance bactérienne aux antibiotiques en France : une priorité en santé publique

H. Aubry-Damon¹, J. Carlet², P. Courvalin³, J.-C. Desenclos¹, J. Drucker¹, D. Guillemot⁴, V. Jarlier⁵, B. Rénier⁶, B. Schlemmer⁷

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Service de réanimation polyvalente, Hôpital St Joseph, Paris, France

³ Centre National de Référence des mécanismes de résistance, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ INSERM unité 21, Villejuif, France

⁵ Laboratoire de Bactériologie et Hygiène, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France

⁶ Service de réanimation des maladies infectieuses, groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris, France

⁷ Service de réanimation médicale, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Louis, Paris, France

Depuis quelques années, on assiste en France à une dissémination de la résistance aux antibiotiques intéressant aussi bien les infections à l'hôpital que celles acquises en ville malgré de nombreuses recommandations pour lutter contre ce phénomène. En 1999, à l'initiative de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), une expertise collective a été lancée, suivie d'une large consultation des experts concernés par le problème de la résistance aux antibiotiques. A l'issue de cette consultation, des propositions pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques ont été transmises au Ministère de la Santé.

Depuis quelques années, la dissémination de la résistance aux antibiotiques en France, que ce soit en médecine de ville ou dans les hôpitaux, est une préoccupation majeure. On assiste à une diffusion rapide et clonale des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) dans les hôpitaux (sur une période de 7 ans, l'incidence des souches SARM sensibles à la gentamicine et de sensibilité hétérogène à la méticilline a augmenté sans discontinuer ➤

Bacterial resistance to antibiotics in France : a public health priority

H. Aubry-Damon¹, J. Carlet², P. Courvalin³, J.C. Desenclos¹, J. Drucker¹, D. Guillemot⁴, V. Jarlier⁵, B. Rénier⁶, B. Schlemmer⁷

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Service de réanimation polyvalente, Hôpital St Joseph, Paris, France

³ Centre National de Référence des mécanismes de résistance, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ INSERM unité 21, Villejuif, France

⁵ Laboratoire de Bactériologie et Hygiène, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France

⁶ Service de réanimation des maladies infectieuses, groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris, France

⁷ Service de réanimation médicale, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Louis, Paris, France

For a few years, France has been faced to a rapid spread of antimicrobial resistance in hospitals and in general practice despite the many recommendations issued to solve this problem. In 1999, the Institut de Veille Sanitaire conducted a collective expertise followed by a national consultation gathering all national health professionals involved in antimicrobial resistance. This consultation ended with proposals in the perspective of a national plan of actions to control antimicrobial resistance presented to the French Ministry of Health.

The spread of antimicrobial resistance in France has been a major concern for a few years, whether in general practice or in hospitals. We are observing a clonal and rapid spread of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals (over a 7-year period the incidence of isolation of MRSA susceptible to gentamicin and with heterogeneous susceptibility to methicillin has steadily increased to ➤

pour atteindre selon les hôpitaux, 46,8% à 94,4% des souches SARM en 1998 (1)). En médecine de ville, la proportion de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G a augmenté considérablement de 4,9% en 1988 à 48% en 1997 et, parallèlement, le nombre des échecs thérapeutiques lors d'infections dues à ces bactéries, notamment les infections ORL de l'enfant (2,3).

Depuis 1996, de nombreuses recommandations ont été émises dans le domaine de la surveillance et de la prévention de la transmission des infections (4-10). Faute de diffusion auprès des professionnels de santé concernés, entre autre, quelques-unes d'entre elles seulement ont été suivies de réelles mesures à ce jour. En 1998, le rapport sur les antibiotiques de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments (ONPCM) a montré une augmentation continue des ventes d'antibiotiques en pratique de ville en France (de 2,6% par an en valeur) dont près de la moitié pour le traitement des infections des voies respiratoires d'étiologie majoritairement virale (11). A la suite de la publication de ce rapport, et à la demande du Secrétariat d'État à la Santé et à l'Action Sociale, une expertise technique nationale suivie d'une consultation large des professionnels de santé a été conduite afin d'élaborer des propositions pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Cet article fait le point sur les propositions relatives à la médecine humaine. Les actions mises en œuvre depuis seront présentées dans un article à paraître (12).

Une consultation originale

En 1999, le Réseau National de Santé Publique (Institut de Veille Sanitaire, InVS, depuis 1999) a organisé une consultation nationale afin de définir les orientations pour un plan coordonné de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cette consultation a comporté deux étapes : une expertise technique collective, suivie d'une consultation large de professionnels de la santé humaine et de la santé animale, du secteur public et privé, concernés par l'utilisation et la fabrication des antibiotiques ainsi que la maîtrise de la résistance.

L'expertise technique a réuni les 55 experts français qui avaient participé à la Conférence de Copenhague en septembre 1998 (13). Trois groupes pluridisciplinaires ont été formés afin d'élaborer des propositions d'actions sur les thèmes suivants : la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal ; la maîtrise et la prévention de la résistance ; la promotion de la recherche sur la résistance. Parallèlement, une recherche bibliographique active a été réalisée et les fonds documentaires ainsi que les recommandations nationales validées, mais non encore diffusées à l'époque (9,10) ont été mis à disposition de chaque expert.

En janvier 1999, les travaux des groupes thématiques ont été présentés au cours d'un séminaire de synthèse ouvert à tous les professionnels, institutions et organismes du secteur de la santé humaine et vétérinaire concernés par les problèmes de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Fin janvier 1999, après validation, les propositions ont fait l'objet d'un rapport remis au Ministre chargé de la Santé, en vu d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques (14).

Les propositions pour un plan national

L'ensemble des propositions ont été assorties d'éléments d'orientation pour l'élaboration de ce plan (tableau).

De la surveillance...

En terme de surveillance, six propositions ont été émises. Elles portent d'une part sur un renforcement et/ou une amélioration des structures ou agences existantes (14) permettant d'adapter la surveillance de la résistance chez l'homme aux objectifs de maîtrise : renforcement des réseaux existants et des Centres Nationaux de Référence, extension du rôle de l'ONPCM à l'hôpital, inscription des missions des comités du médicament (COM.MED) dans un texte réglementaire. D'autre part, la mise en place de nouvelles procédures est proposée telle que la création d'un réseau sentinelle de laboratoires d'analyses médicales et de médecins correspondants et la mise en place d'une procédure d'alerte lors de l'émergence de nouvelles résistances en liaison avec le signalement obligatoire des infections nosocomiales. Enfin, le développement de mesures incitatives (réinvestissement, accréditation, contrats d'objectifs) et le développement d'une collaboration entre médecins et vétérinaires pour la surveillance de la résistance des zoonoses bactériennes dans toutes les filières sont également proposés.

► represent, in 1998, depending on hospitals, 46.8% to 94.4% of the MRSA strains (1). In general practice, the rate of *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin G raised considerably from 4.9% in 1988 to 48% in 1997 as well as the rate of therapeutic failures of infections caused by these bacteria, notably ENT infections in children (2,3).

Many recommendations have been issued in the fields of surveillance and the prevention of infectious disease transmission since 1996 (4-10), but few have prompted action, because health professionals concerned have been inadequately informed. In 1998, a report on antibiotics issued by the Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments (ONPCM; National Observatory for Prescriptions and Medicines Consumption) showed that antibiotic sales in general practice in France were increasing by 2.6% per year in value, and that half of them were for the treatment for respiratory infections mainly of viral origin (11). Following the publication of this report, and upon request from the State Secretary for Health and Social Action, national experts in consultation with health professionals developed proposals for a national action plan to control antimicrobial resistance. This article focuses on the proposals related to human medicine. Actions set up since then will be presented in a Euroroundup (12).

An original consultation

In 1999 the Réseau National de Santé Publique (Institut de Veille Sanitaire (InVS) since 1999) launched a national consultation in order to define the terms of reference for a coordinated scheme for the control of antimicrobial resistance. This consultation was made in two stages. Proposals were developed by groups of experts. The proposals were presented for consultation to health professionals in human and animal health, from the public and private sectors, concerned in the use and the manufacture of antibiotics and in resistance control.

Fifty-five French experts who had attended a European conference on antimicrobial resistance in Copenhagen in 1998 (13) formed three multidisciplinary groups to elaborate proposals for action on the following subjects: surveillance of bacterial resistance to antibiotics and surveillance of their consumption in humans and animals, the control and prevention of resistance, and the promotion of research on resistance. In parallel, active bibliographical research was carried out. Documentary resources as well as national validated recommendations not yet issued at the time (9,10) were made available to each expert.

In January 1999, the work of the thematic groups was presented during a seminar open to all professionals, institutions, and organizations related to human and veterinary health and concerned with bacterial resistance to antibiotics. At the end of January 1999, after validation, the proposals were presented in a report to the Ministry of Health as part of a national plan of actions to control antimicrobial resistance (14).

Proposals for a national plan

All the proposals were matched with orientation elements for the elaboration of this plan (table).

From surveillance...

In term of surveillance, six proposals were issued. Two were to reinforce and/or improve existing facilities or agencies (14) for the surveillance of resistance in humans - reinforcing existing networks and national reference centres, extending the role of the ONPCM in hospitals and registering the task of the Medicines Committee (COM.MED) as regulations. The third was to create a sentinel network for laboratories and corresponding practitioners, the fourth to set up an alert procedure when new resistances emerge, to work alongside statutory notifications of nosocomial infections, the fifth to develop incentive measures (reinvestment, accreditation, contracts of objectives), and the sixth to improve collaboration between doctors and veterinarians for the surveillance of resistance in bacterial zoonoses.

... à la maîtrise de la résistance aux antibiotiques

Pour ce qui est de la maîtrise de la résistance, l'accent a été mis d'une part sur l'hôpital par le respect des recommandations publiées antérieurement (6) et l'application du programme du Comité Technique National des Infections Nosocomiales et des Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CTIN-CCLIN) relatif à la prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes à l'hôpital officiellement mis en place en 1992 (4,5). Concernant la médecine de ville, il est également proposé de suivre les recommandations existantes (10) ainsi que de promouvoir l'utilisation du test de diagnostic rapide des angines streptococciques au cabinet des praticiens. De même, un contrôle de la publicité sur les antibiotiques est proposé. Enfin, face aux problèmes de transmission des bactéries pathogènes résistantes chez les très jeunes enfants gardés en collectivité (mode de garde possible en France dès l'âge de trois à quatre mois contrairement à d'autres pays européens), il est recommandé d'encourager les alternatives permettant de retarder l'âge de l'entrée en collectivité, vers 18 mois où les risques sont moindres, et de renforcer les mesures d'hygiène dans ces établissements.

La formation initiale et l'éducation continue de tous les professionnels de santé, ainsi que l'information des malades et de leurs familles par une communication active, adaptée au grand public et relayée par les professionnels de santé doivent être renforcées pour assurer leur compréhension et leur adhésion aux mesures préconisées.

La recherche

Trois propositions relatives à la recherche sont décrites dans un article co-écrit (et actuellement soumis à publication) par Guillemot D, Courvalin P, et les membres du groupe de travail « Comment promouvoir la recherche dans le

... to resistance control

As far as resistance control is concerned, the emphasis for hospitals is to follow recommendations published previously (6) and to apply the programme of the National Nosocomial Infections Committee (CTIN-CCLIN - Comité Technique National des Infections Nosocomiales et des Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) set up in 1992 to prevent the spread of multiresistant bacteria in hospitals (4,5). As for general practice, it has been proposed to follow existing recommendations (10) and to promote the use of a rapid diagnosis test for streptococcal tonsillitis in doctors' practices. Control of the advertising of antibiotics has also been proposed. In the face of the transmission of resistant pathogenic bacteria in very young children kept in nurseries (unlike other European countries, in France children aged 3 to 4 months may attend such facilities) it is recommended to encourage alternatives that could delay placement in day nurseries until children are 18 months old, when the risks are lower, and to reinforce hygiene standards in such facilities.

Initial training and continuous education of all health professionals and informing patients and their families (through active communication, adapted to the community and echoed by health professionals) must be reinforced to ensure that the proposed measures are understood and followed.

Research

Three proposals related to research have been written up for publication by Guillemot D, Courvalin P, and the members of the French Working Group 'Promote research to control bacterial resistance': ➤

Tableau / Table
Eléments d'orientation pour l'élaboration d'un plan national /
Basis for the development of a national plan

	Actions	Typologie des actions / Type of actions	Niveau / Level
Surveillance	a. surveillance a. monitoring	Dispositions réglementaires, Développement d'outils * / Regulations, Developing tools *	National, international, hospitalier, communautaire / National, international, hospital, community
	b. réseau sentinelle / b. sentinel network	Dispositions réglementaires, Développement d'outils * / Regulations, Developing tools *	Expérimental, communautaire / Experimental, community
	c. alerte / c. alert	Dispositions réglementaires / Regulations	National, hospitalier, communautaire / National, hospital, community
	d. ONPCM / d. ONPCM	Dispositions réglementaires / Regulations	National, hospitalier, communautaire / National, hospital, community
	e. COM.MED e. COM.MED	Dispositions réglementaires / Regulations	Local, hospitalier / Local, hospital
Contrôle / Control	a. diffusion / hôpital / a. distribution / hospital	Education du grand public, Formation des personnels de santé Développement d'outils * / Educating population, Health care staff training Developing tools *	National, hospitalier / National, hospital
	b. diffusion / ville / b. distribution / community	Education du grand public, Formation des personnels de santé Dispositions réglementaires / Educating population, Health care staff training, Regulations	National, communautaire / National, community
	c. bon usage / hôpitaux / c. good practice / hospitals	Formation des personnels de santé, Dispositions réglementaires, Développement d'outils * / Health care staff training, Regulations, Developing tools *	National, hospitalier / National, hospital
	d. bon usage / ville / d. good practice / community	Education du grand public, Formation des personnels de santé Dispositions réglementaires, Développement d'outils * / Educating population, Health care staff training, Regulations Developing tools *	National, communautaire / National, community

* Développement d'outils (méthodes et standardisation de la surveillance, système d'information, guides de prescription, tests diagnostiques et thérapeutiques...) / * Developing tools (methods and standardisation of monitoring, information systems, prescription guides, diagnosis and therapeutic tests...)

► domaine de la résistance bactérienne aux antibiotiques » mis en place lors de l'expertise collective.

- Promouvoir la recherche pharmaco-clinique, pharmaco-épidémiologique (exposition des populations...), socio-économique (coût social et financier...) et en santé publique (impact en termes de mortalité, morbidité...) ainsi que la recherche sur les stratégies d'utilisation des antibiotiques et sur les nouvelles approches anti-infectieuses.
- Soutenir la recherche microbiologique fondamentale sur l'émergence et la dynamique de la transmission de la résistance.
- Promouvoir la recherche sur les tests rapides de diagnostic, de détection-prédiction de la résistance.

Conclusion

Depuis la publication de ce rapport en janvier 1999 (14), plusieurs mesures concernant notamment le bon usage des antibiotiques à l'hôpital et en ville ont été prises que ce soit au travers d'information aux médecins, au public et du contrôle de la publicité sur les antibiotiques. De même, le contrôle des infections nosocomiales fait l'objet d'un plan national. D'autres mesures permettant le renforcement du contrôle de la résistance bactérienne ainsi qu'un système d'évaluation sont à l'étude (12).

Parallèlement, la France participe à des projets européens tels que EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), Enter-net (dont les deux objectifs sont de recueillir des données standardisées sur les profils de résistance bactérienne aux antibiotiques de salmonella et de faciliter l'étude des mécanismes de résistance sur un échantillon de souches représentatives de salmonella multirésistante), et EUROTb (programme de surveillance accrue de la tuberculose encourageant les pays à recueillir et à analyser les données nationales sur la résistance aux antibiotiques à l'aide de méthodes standardisées). Elle est également impliquée dans le projet HELICS III (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance, phase 3) qui est un programme portant sur le développement d'un réseau européen de surveillance des infections nosocomiales et visant à l'harmonisation des recommandations dans ce domaine. Un de ses cinq axes prioritaires porte sur la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de leur utilisation.

A ce jour, de nombreuses mesures tant réglementaires qu'organisationnelles sont prises pour contrôler la résistance aux antibiotiques en médecine de ville et en milieu hospitalier, et nombreux sont les partenaires et organismes nationaux impliqués dans cette lutte. L'adoption d'un plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques réunissant l'ensemble des acteurs concernés permettrait d'améliorer l'efficacité de l'ensemble des mesures et actions existantes grâce à une fédération des efforts. ■

- - promote pharmacoclinical, pharmacoepidemiological (exposure of populations...), socioeconomic (social and financial costs ...), and public health (impact in terms of mortality, morbidity...) research as well as research on the strategies regarding the use of antibiotics and the new anti-infectious approaches
- support fundamental microbiological research on the emergence of resistance and the process of resistance transmission.
- promote research on rapid diagnosis tests of detection/prediction of resistance.

Conclusion

Since the publication of this report in January 1999 (14), several measures have been taken to inform practitioners and the population about appropriate use of antibiotics in hospital and in the community, and to control advertising of antibiotics. The control of nosocomial infections is now subject to a national plan. Measures to enable control to be reinforced are under way as is an evaluation system (12).

Beside these national initiatives, France takes part in European projects such as European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), Enter-net (whose two objectives are to collect standardized data on the antimicrobial resistance patterns of salmonella and to facilitate the study of resistance mechanisms on a collection of representative strains of multidrug resistant salmonella), and EUROTb (improved surveillance of tuberculosis by encouraging countries to collect and to analyze national data on drug resistance with standardized methods). France also takes part in HELICS III (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance, phase 3), a programme for the development of a European network for monitoring and making harmonised recommendations in the field of nosocomial infections. One of its five priority areas for development is the monitoring of antibiotic resistance and use of antibiotics.

To date, many measures, statutory or organisational, have been taken to control antimicrobial resistance in the community and in hospitals. National partners and institutions involved in this fight are numerous. The adoption of a national plan against antimicrobial resistance gathering all participants would improve the efficiency of all these measures and actions. ■

References

1. Lelièvre H., Lina G., Jones M.E., Olive C., Forey F., Roussel-Delvallez M., et al. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 1999; **37**:3452-7.
2. Fremaux A, Sissia G, Geslin P. Le point sur la résistance des pneumocoques en France (1987-1997) : impact sur l'antibiothérapie des infections à pneumocoques. *Antibiotiques* 1999; **1**: 93-7.
3. Cohen R, De la Rocque F, Boucherat M, Doit C, Bingen E, Geslin P. Treatment failure in otitis media : an analysis. *J Chemother* 1994; **6** (suppl.4): 17-22.
4. Ministère des Affaires Sociales et de l'Intégration. Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R. 5203 du code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L.577 du même code. *Journal Officiel* 1991; 10 October: 13284-5.
5. Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux. *Circulaire DGS/VS/VS2-DH/E01 n° 17 du 19 avril 1995 relative à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé publics ou privés participant à l'exécution du service public*. Paris : Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, DGS, DH, 1995: 3 p.
6. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Service des Etudes. Paris, août 1996.
7. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Manuel d'accréditation des Etablissements de Santé. Service Communication et Diffusion. Paris, 1999.
8. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Interrégion Paris Nord, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de Recommandations. CCLIN Paris-Nord. Paris Décembre 1998.
9. Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, Surveillance de la résistance et Prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Imprimerie Nationale. Paris 1999.
10. Agence du Médicament. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. Paris, janvier 1999.
11. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des médicaments. Etude de la prescription et consommation des antibiotiques en ambulatoire. Agence du Médicament, Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques. Paris mai 1998.
12. Therre H. Antibiotic resistance and the late 2000 situation in European countries, *Eurosurveillance* (2001) (in press).
13. The invitational EU Conference on the Microbial Threat, Copenhagen, Denmark, September 1998.
14. 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'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques*. Réseau National de Santé Publique. Saint-Maurice, janvier 1999: 95 p.