

13 novembre 2012 / n° 42-43

Numéro thématique – Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques

Special issue – Surveillance of antimicrobial use and resistance

p.471 **Éditorial / Editorial**

p.472 **Sommaire détaillé / Table of contents**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Sophie Vaux, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France, et pour le comité de rédaction : Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées, Saint-Mandé, et Guy La Ruche, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial / Editorial

Christian Rabaud

CClin Est, CHU Nancy ; Président de la Société de pathologie infectieuse de langue française

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres ! Ils ne sont pas destinés à traiter un symptôme ou à guérir une maladie résultant d'un désordre propre à l'organisme de celui à qui ils sont prescrits, mais sont utilisés pour détruire des bactéries qui, en se développant au sein de cet organisme, sont responsables d'une infection et de ses conséquences. Cependant, dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les antibiotiques atteignent beaucoup plus largement toutes les bactéries hébergées dans celui-ci, commensales ou pathogènes. Et toutes ces bactéries ont une exceptionnelle capacité d'adaptation : elles sont capables, en particulier, d'acquérir des résistances par de multiples mécanismes (mutations, acquisition de supports portant des gènes de résistance ...). Aussi, le premier et incontournable effet « indésirable » de toute prescription d'antibiotiques est-il la sélection de résistance. Chaque gramme d'antibiotique utilisé en médecine humaine ou en médecine vétérinaire a un impact sur l'évolution de l'écologie bactérienne, sur l'émergence de résistances !

Malgré cette particularité, la prescription des antibiotiques reste aujourd'hui encore banalisée chez l'homme comme chez l'animal, et les Français demeurent, malgré quelques progrès, parmi les plus gros consommateurs de ce type de médicament en Europe (trois fois plus qu'en Suisse ou aux Pays-Bas). Ces mésusages et « sur-usages » participent à l'émergence de bactéries hautement résistantes, dont la dissémination s'est récemment accélérée au niveau mondial, laissant craindre à court terme d'aboutir à des impasses thérapeutiques du fait d'une inefficacité de tous les antibiotiques dont nous disposons. D'autant qu'il convient de rappeler que notre arsenal thérapeutique est aujourd'hui limité, avec très peu de nouveaux antibiotiques en développement et la disparition de « vieux » antibiotiques pourtant utiles... Il y a moins d'un siècle, la découverte des antibiotiques nous a laissé penser que toutes les infections bactériennes seraient vaincues. L'adaptation rapide des bactéries, l'émergence et la diffusion des résistances, couplées au tarissement de notre pipe-line en terme de nouvelles molécules actives, nous contraignent à reconsidérer les choses et à envisager à nouveau que la mortalité par infections bactériennes puisse ré-augmenter.

C'est pourquoi, mieux prescrire les antibiotiques est devenue une urgence absolue qui doit ralentir, voire endiguer ce phénomène. Le mot d'ordre aujourd'hui est « **le juste usage des antibiotiques** » : chaque prescription doit être réfléchie, en mettant en balance les effets bénéfiques à court terme pour le patient (qui reste bien sûr prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne) et les effets néfastes pour le patient mais aussi pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multi-résistantes.

Comme l'illustrent plusieurs des articles présentés dans ce numéro thématique du BEH, des efforts ont été menés depuis plusieurs années dans notre pays, en particulier avec la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » puis dans le cadre du « Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques ». Ces efforts doivent encore être intensifiés, et rapidement, ce que précise le nouveau « Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) » qui, pour la première fois, affiche un objectif quantifié de réduction de 25% des consommations d'antibiotique en médecine humaine d'ici à son terme. Pour la première fois, aussi, et en parallèle, a été lancé le « Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire ». Cette coexistence était indispensable, car il n'existe aucune barrière à la diffusion des bactéries multirésistantes, qu'elles aient été sélectionnées par l'usage d'antibiotiques en médecine humaine ou vétérinaire ! C'est dans cet esprit qu'est publié, en parallèle à ce numéro spécial du BEH, un numéro du Bulletin Épidémiologique Santé animale-alimentation (BE)¹ consacré à ce même thème, avec un encadré sur les consommations d'antibiotiques chez l'homme en France, en miroir de l'encadré sur les consommations d'antibiotiques à usage vétérinaire du BEH.

¹ « Antibiotiques et antibiorésistances ». Bulletin Épidémiologique Santé animale-alimentation n° 53, Novembre 2012.
Disponible à : <http://www.anses.fr/bulletin-epidemiologique/>

La prise de conscience existe donc, mais n'est pas encore assez partagée par tous les professionnels de santé, par tous les décideurs et dans l'ensemble de la population. C'est ce constat qui a conduit à un certain nombre d'initiatives à travers le monde avec, dès 2009, la création de la *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TATFAR)² ou, partant du Royaume-Uni, l'*Antibiotic Action Petition*³ et, encore plus récemment, l'initiative *Combating Antimicrobial Resistance : Time for Joint Action*, née à Copenhague⁴. En France, est née en 2011 l'Alliance ACdeBMR⁵, action transversale mise en place à l'initiative de quelques professionnels et du Lien (association de défense des patients et des usagers de la santé). Elle réunit professionnels de la médecine humaine (hôpital et ville), de la médecine vétérinaire et du secteur agro-alimentaire, et usagers du système de soins. Son rôle premier est de faire prendre conscience à tous de l'urgence et de l'importance de la problématique, et d'informer et de communiquer au-delà du cercle des seuls initiés. Elle est conçue comme une action complémentaire aux plans, en soutenant certaines des propositions qui y figurent et en proposant d'autres, notamment une mesure qui serait emblématique : faire inscrire les antibiotiques au patrimoine mondial de l'humanité, par l'Unesco. Au-delà de l'action de l'Alliance, puisse cet éditorial être une contribution – même modeste – à la réalisation de cet objet.

² <http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/tatfar/pages/index.aspx>

³ <http://antibiotic-action.com>

⁴ <http://eu2012.dk/fr/Meetings/Conferences/Mar/Bekaempelse-af-antibiotikaresistens---en-faelles-indsats>

⁵ http://www.infectiologie.com/site/_actualite_detail.php?id_actualite=366

Sommaire détaillé / Table of contents

NUMÉRO THÉMATIQUE – SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION ET DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

SPECIAL ISSUE – SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL USE AND RESISTANCE

p.473 **Éditorial / Editorial**

- p.473 **Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010**
*Multidrug-resistant bacteria (MDRB) in hospital settings: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), BMR-RAISIN Surveillance Network, 2002-2010*

- p.477 **Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe**
The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): results 2001-2010 and situation of France in Europe

- p.480 **Évolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France**
Trends in antibiotic use in France in 2000-2010

- p.484 **Encadré – La consommation des antibiotiques à usage vétérinaire entre 1999 et 2010**
Box –Veterinary antimicrobial consumption between 1999 and 2010

- p.486 **Consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé français, réseau ATB-Raisin, 2008-2010**
Antibiotic use in French healthcare facilities: ATB-RAISIN Network, 2008-2010

- p.491 **Mise en place d'un contrôle des prescriptions de carbapénèmes : expérience d'une équipe pluridisciplinaire au CHU de Fort-de-France, Martinique**
Establishing a control of carbapenems prescriptions: experience from a multidisciplinary team in the Fort-de-France Teaching Hospital, Martinique
-

Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010

Isabelle Arnaud (isabelle.arnaud@sap.aphp.fr)¹, Vincent Jarlier², Anne Carbonne-Berger¹, Sylvie Maugat³, Odile Bajolet⁴, Catherine Dumartin¹, Nicole Marty⁵, Anne Savey¹, Hélène Sénéchal¹, Bruno Coignard³, Pascal Astagneau¹

1/ Réseau des Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et des Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin), France

2/ Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

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

4/ Centre hospitalier universitaire de Reims, France

5/ Centre hospitalier universitaire de Toulouse, France

Résumé / Abstract

La maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) dans les établissements de santé (ES) est une priorité du Programme national de lutte contre les infections nosocomiales depuis le milieu des années 1990. Depuis 2002, le Raisin coordonne la surveillance nationale des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE), isolés de prélèvements à visée diagnostique dans les ES français. En 2010, 933 ES ont participé à la surveillance, soit une augmentation de 91% par rapport à 2002.

En 2010, la densité d'incidence (DI) globale des SARM était de 0,40 pour 1 000 journées d'hospitalisation (IC95% : [0,39-0,41]) et celle des EBLSE de 0,39 [0,38-0,40]. De 2002 à 2010, la DI des SARM a diminué globalement de 43%, passant de 0,72 [0,70-0,74] à 0,41 [0,39-0,42] ($p < 0,001$), et celle des EBLSE a augmenté de 282%, passant de 0,17 [0,16-0,18] à 0,48 [0,46-0,50] ($p < 0,001$). La proportion de l'espèce *Escherichia coli* au sein des EBLSE a augmenté, passant de 18,5% en 2002 à 59,7% en 2010. L'analyse régionale des DI en 2010 montre (a) des variations régionales des DI pour les SARM et EBLSE et (b) des DI de EBLSE parfois supérieures à celles des SARM dans certaines régions (8/25).

La diminution de la DI des SARM suggère un impact positif des actions de prévention instituées dans les services participant au réseau. L'augmentation de la DI des EBLSE, en particulier des *E. coli*, est par contre très préoccupante et doit mobiliser l'ensemble de la communauté médicale.

Multidrug-resistant bacteria (MDRB) in hospital settings: extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), BMR-RAISIN Surveillance Network, 2002-2010

Control of multidrug-resistant bacteria (MDRB) spread among health care facilities (HCF) is part of the French national infection control programme since the mid 1990s. Since 2002, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) isolated from clinical specimen are specific targets of the national surveillance coordinated by the National Early Warning, Investigation and Surveillance Network (RAISIN). In 2010, 933 healthcare facilities participated in the survey, representing an increase of 91% compared to 2002.

In 2010, the global incidence density (ID) was 0.40 per 1,000 patient days for MRSA (95% CI:0.39-0.41) and 0.39 for ESBLE (CI [0.38-0.40]). Globally, from 2002 to 2010, MRSA ID decreased by 43% from 0.72 (CI [0.70-0.74]) to 0.41 (CI [0.39-0.42]) ($p < 0.001$) and ESBLE ID increased by 282% from 0.17 (CI [0.16-0.18]) to 0.48, (CI [0.46-0.50]) ($p < 0.001$). The proportion of *Escherichia coli* within ESBLE increased from 18.5% in 2002 to 59.7% in 2010. Regional analysis of DI in 2010 showed (a) differences in MRSA or ESBLE ID across regions and (b) ESBLE ID higher than SARM ID in some regions (8/25).

These results suggest a positive impact on MRSA epidemics of MDR control program implemented in HCFs. However, the increase of ESBLE ID, particularly of ESBL *E. coli*, is a major concern and should mobilize the medical community as a whole.

Mots-clés / Keywords

Bactéries multirésistantes, EBLSE, SARM, *E. coli* / Multidrug-resistant bacteria, ESBLE, MRSA, *E. coli*

Introduction

Au cours des dernières décennies, la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) a eu un impact important sur les établissements de santé (ES), alliant une haute mortalité à un fardeau financier important [1]. La multirésistance est une étape vers l'impasse thérapeutique. Elle concerne les bactéries responsables d'infections communautaires aussi bien que celles responsables d'infections nosocomiales ou associées aux soins.

Parmi toutes les BMR, les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) sont les plus préoccupants compte tenu de leur pouvoir pathogène, de leur diffusion au sein des hôpitaux et de leur potentiel de diffusion dans la communauté. De plus, certaines BMR (SARM,

E. coli et *K. pneumoniae* BLSE) peuvent coloniser longtemps le patient après sa sortie de l'hôpital, ce qui peut contribuer à leur dissémination au sein de la population générale [2].

La diffusion des EBLSE est d'une part plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des SARM (peau et rhinopharynx). Elle intéresse d'autre part tant les souches elles-mêmes que leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) facilement transférables entre bactéries, ce qui n'est pas le cas des SARM.

Les BMR ont une place importante dans les infections nosocomiales, comme le montrent les résultats des enquêtes nationales de prévalence réalisées en France en 1994, 2001 ou 2006 [3]. En 1998, leur surveillance et prévention est devenue une priorité

nationale qui implique toute la communauté médicale (établissements médicaux mais aussi en ville). Les BMR qui font l'objet d'un programme national de surveillance sont les SARM et les EBLSE [4]. Les autres BMR nosocomiales, dont l'incidence est moins élevée ou dont le caractère saprophyte ne fait pas craindre une diffusion communautaire (ex. : *Enterobacter* ou *Serratia* hyperproducteurs de céphalosporinases, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* résistant aux β -lactamines...), ne sont pas incluses dans ce programme. Les données ainsi produites contribuent notamment à l'évaluation de l'impact du Programme national de maîtrise des BMR. La surveillance et la prévention de ces BMR font aussi partie des indicateurs d'activité et de qualité (indicateur SARM [5]) et des référentiels de certification des ES.

Cet article présente les principaux résultats du réseau de surveillance nationale BMR-Raisin en 2010, avec une description des variations régionales des incidences mesurées depuis 2002 et une analyse des tendances observées depuis 2003.

Matériel et méthodes

Depuis 2002, la surveillance des SARM et des EBLSE a été mise en œuvre par les ES, animée par les cinq Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et coordonnée au niveau national en lien avec l’Institut de veille sanitaire (InVS), dans le cadre du Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Chaque CClin produit des données minimum selon une méthodologie commune et a la possibilité de recueillir en plus toutes données complémentaires qu’il juge utile pour ses objectifs propres. La participation se fait sur la base du volontariat des ES sur une période de trois mois consécutifs, choisie au cours du premier semestre (exemple : avril-mai-juin).

Les données minimum communes sont analysées dans chaque CClin pour générer les indicateurs au niveau interrégional. Ces indicateurs sont ensuite agrégés au niveau national. Depuis 2003, une base de données par ES a été demandée à chaque CClin afin de réaliser des analyses au niveau national (stratification par ES, région ...).

L’indicateur principal retenu au niveau national était la densité d’incidence pour 1 000 journées d’hospitalisation (JH) [IC95%] des malades ayant au moins un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM ou EBLSE (indicateur principal). Les JH correspon-daient à l’ensemble des JH effectuées dans l’ES pendant la période d’enquête.

Les souches de SARM et EBLSE étaient celles isolées des prélèvements à visée diagnostique réalisés durant la période de l’enquête chez les patients hospitalisés au moins 24 heures (hospitalisation dite complète, hors hospitalisation de jour, séances de dialyse ou de soins ambulatoires). Elles étaient dédoublonnées sur la période d’enquête (même souche, même antibiotype, chez le même patient). Les souches isolées à partir de prélèvements de dépistage (à visée écologique) étaient exclues. Seuls les prélèvements portant sur une infection étaient pris en compte.

Les tests de sensibilité aux antibiotiques sont effectués conformément au référentiel du communiqué du Comité de l’antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) [6]. Les *Enterobacteriaceae* sont considérées productrices de BLSE s’il y a synergie entre les céphalosporines de troisième génération et l’acide clavulanique [7].

Les tendances ont été étudiées sur une cohorte d’ES participant chaque année à la surveillance BMR depuis 2003 par régression de Poisson, réalisée avec le logiciel SAS® version 9.2. Cette régression de Poisson est appliquée sur les infections à BMR (SARM ou EBLSE) en fonction de l’année. Il s’agit d’une régression univariée.

En 2010, les densités d’incidence des SARM et EBLSE ont été calculées pour chaque région et sont représentées sous forme de carte. Le pourcentage de lits

couverts par le réseau BMR-Raisin dans chaque région, calculé à partir des données de la statistique annuelle des établissements de santé (SAE) pour 2010, est représenté sur ces cartes par des points de taille proportionnelle à ce pourcentage.

Le nombre total de cas de SARM ou EBLSE en France a été extrapolé, pour les ES publics et les ES privés participant au service public hospitalier (PSPH) et dont la participation est supérieure à 50%, à partir de l’incidence retrouvée dans la surveillance BMR-Raisin 2010 et du nombre de JH annuel pour la France entière, soit environ 106 millions de JH en 2010 (données SAE).

Résultats

La participation au réseau BMR-Raisin a augmenté de 91% entre 2002 et 2010, passant de 488 à 933 ES, et reste stable depuis 3 ans.

Les 933 ES participants en 2010 étaient répartis en 39% d’ES publics (6% de centres hospitaliers universitaires (CHU) et 33% d’hôpitaux non universitaires), 5% d’ES privés PSPH et 22% d’ES privés de court séjour médecine chirurgie et obstétrique (MCO). Les autres types d’ES (centres de lutte contre le cancer, hôpitaux d’instruction des armées, hôpitaux locaux, soins de suite et réadaptation, soins de longue durée, établissements psychiatriques et autres types d’ES) représentaient 34% des ES participants.

En 2010, les 368 ES publics représentaient 71% des lits d’hospitalisation des ES participants (24% de lits pour les CHU).

Le nombre total de lits était de 242 128, soit 55% des lits d’hospitalisation en France (DOM-TOM compris). Cela représentait, plus précisément, 54,4% des 315 246 lits des ES publics et 45,2% des 88 203 lits des établissements MCO privés à but lucratif pour 2 022 066 patients admis pen-

dant la période de l’enquête et un total de 17 853 669 journées d’hospitalisation (tableau 1). Au total, en 2010, 7 214 cas de SARM et 6 992 cas d’EBLSE dont 4 177 (59,7%) *Escherichia coli*, 1 225 (17,5%) *Klebsiella pneumoniae*, 789 (11,3%) *Enterobacter cloacae* et 252 (3,6%) *Enterobacter aerogenes*, ont été inclus pendant la période d’enquête.

La densité d’incidence globale des SARM était de 0,40 [0,39-0,41] pour 1 000 JH et variait, selon le type d’ES, de 0,05 [0,02-0,08] pour 1 000 JH pour les établissements psychiatriques à 0,60 [0,42-0,78] pour les hôpitaux d’instruction des armées. Elle était de 0,44 [0,43-0,46] pour les CHU et les CH (tableau 1).

La densité d’incidence globale des SARM variait selon les interrégions de 0,30 (Ouest) à 0,49 (Paris-Nord, hors Assistance publique-Hôpitaux de Paris-AP-HP). En court séjour (réanimation comprise et psychiatrie exclue), elle était de 0,52 [0,50-0,53], variant de 0,40 (Ouest) à 0,64 (Paris-Nord, hors AP-HP). En réanimation, elle était globalement 2,5 fois plus élevée que pour l’ensemble du court séjour hors psychiatrie et variait de 0,61 (AP-HP) à 1,51 (Est) avec une valeur globale de 1,14 [1,04-1,23]. Enfin, la densité d’incidence en moyen et long séjour (SSR-SLD) était globalement de 0,27 [0,26-0,29] pour 1 000 JH, soit environ deux fois plus faible qu’en court séjour, variant de 0,18 (Ouest) à 0,35 (Sud-Ouest) (tableau 2). Il existait également des différences régionales de la densité d’incidence des SARM. La densité d’incidence était en effet plus faible dans les régions du quart Nord-Ouest du pays (à l’exception de la Basse-Normandie), la bande des régions frontalière à l’Est du pays (à l’exception de l’Alsace), la Corse et les DOM (figure 1).

La densité d’incidence globale des EBLSE pour 1 000 JH était de 0,39 [0,38-0,40] pour 1 000 JH, soit quasiment équivalente à celle des SARM, et

Tableau 1 Densités d’incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH [IC95%] par type d’établissement de santé (ES) en 2010, France | Table 1 Incidence density of MRSA and ESBLE for 1,000 patient-days [CI95%] by type of healthcare facilities (HCF) in 2010, France

Type	Type d’ES		Lits d’hospitalisation		JH	SARM		EBLSE	
	N	%	N	%		N	Inc. / 1 000 JH [IC95%]	N	Inc./ 1 000 JH [IC95%]
CHU	57	6,1	58 059	24,0	4 502 554	2 002	0,44 [0,43-0,46]	2 355	0,52 [0,50-0,54]
CH	311	33,3	113 382	46,8	8 462 996	3 746	0,44 [0,43-0,46]	3 039	0,36 [0,35-0,37]
Hôpitaux d’instruction des armées	5	0,5	1 152	0,5	70 084	42	0,60 [0,42-0,78]	54	0,77 [0,56-0,98]
CLCC	14	1,5	1 960	0,8	121 219	29	0,24 [0,15-0,33]	78	0,64 [0,50-0,79]
Hôpital local	102	10,9	5 736	2,4	390 176	149	0,38 [0,32-0,44]	128	0,33 [0,27-0,38]
MCO	256	27,4	39 841	16,5	2 567 385	873	0,34 [0,32-0,36]	1 019	0,40 [0,37-0,42]
Soins de suite et de réadaptation	150	16,1	15 084	6,2	1 239 139	336	0,27 [0,24-0,30]	298	0,24 [0,21-0,27]
Établissements psychiatriques	9	1,0	3 290	1,4	242 378	12	0,05 [0,02-0,08]	12	0,05 [0,02-0,08]
Soins de longue durée	9	1,0	696	0,3	58 591	23	0,39 [0,23-0,55]	6	0,10 [0,02-0,18]
Établissements autres	20	2,1	2 928	1,2	199 147	2	0,01 [0,00-0,02]	3	0,02 [0,00-0,03]
Total	933	100,0	242 128	100,0	17 853 669	7 214	0,40 [0,39-0,41]	6 992	0,39 [0,38-0,40]

MCO : hôpitaux de court séjour ; CLCC : centres de lutte contre le cancer ; Inc : densité d’incidence ; JH : journées d’hospitalisation.

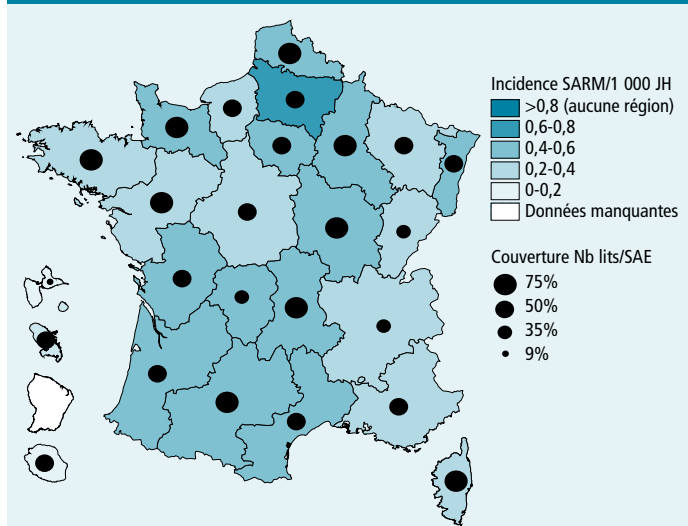
Tableau 2 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH [IC95%] par type de séjour et interrégion en 2010, France / **Table 2** Incidence density of MRSA and ESBLE for 1,000 patient-days [CI95%] by type of stay and between regions in 2010, France

	Inc. court séjour* / 1 000 JH [IC95%]		Inc. réanimation / 1 000 JH [IC95%]		Inc. SSR-SLD / 1 000 JH [IC95%]		Inc. globale / 1 000 JH [IC95%]	
	SARM	EBLSE	SARM	EBLSE	SARM	EBLSE	SARM	EBLSE
CClin Paris-Nord								
Hors AP-HP	0,64 [0,61-0,67]	0,62 [0,59-0,66]	1,30 [1,12-1,48]	1,62 [1,41-1,82]	0,34 [0,31-0,37]	0,27 [0,24-0,30]	0,49 [0,47-0,51]	0,45 [0,43-0,48]
AP-HP	0,46 [0,42-0,50]	0,81 [0,76-0,87]	0,61 [0,47-0,75]	1,73 [1,49-1,97]	0,29 [0,24-0,34]	0,32 [0,27-0,37]	0,41 [0,38-0,44]	0,66 [0,62-0,70]
CClin Est	0,50 [0,46-0,53]	0,48 [0,45-0,52]	1,51 [1,20-1,82]	1,74 [1,41-2,07]	0,22 [0,19-0,26]	0,23 [0,20-0,26]	0,41 [0,39-0,44]	0,40 [0,38-0,43]
CClin Ouest	0,40 [0,37-0,43]	0,31 [0,28-0,33]	1,19 [0,91-1,47]	1,19 [0,91-1,47]	0,18 [0,15-0,20]	0,14 [0,12-0,16]	0,30 [0,28-0,32]	0,23 [0,22-0,25]
CClin Sud-Est	0,49 [0,46-0,52]	0,51 [0,48-0,54]	1,12 [0,88-1,36]	1,77 [1,47-2,07]	0,29 [0,26-0,32]	0,24 [0,22-0,27]	0,38 [0,36-0,40]	0,38 [0,36-0,40]
CClin Sud-Ouest	0,61 [0,57-0,65]	0,52 [0,48-0,56]	1,37 [1,05-1,70]	1,60 [1,24-1,95]	0,35 [0,31-0,39]	0,26 [0,23-0,30]	0,46 [0,43-0,48]	0,38 [0,36-0,40]
Total	0,52 [0,50-0,53]	0,52 [0,50-0,53]	1,14 [1,04-1,23]	1,63 [1,52-1,74]	0,27 [0,26-0,29]	0,23 [0,22-0,25]	0,40 [0,39-0,41]	0,39 [0,38-0,40]

* Réanimation comprise et psychiatrie exclue.

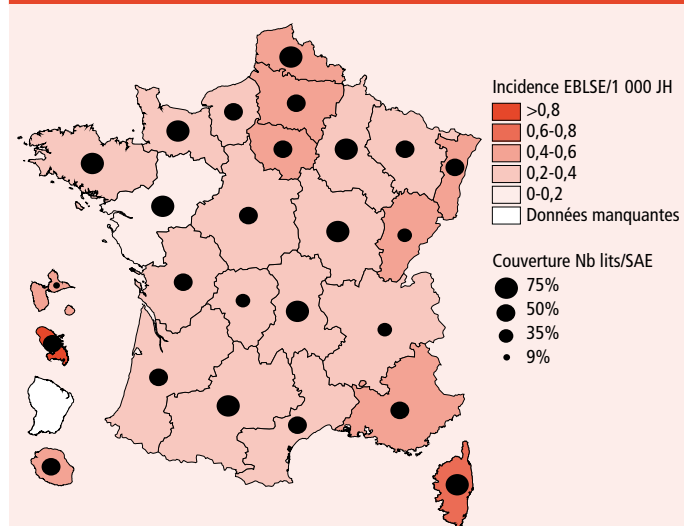
AP-HP : Assistance publique-Hôpitaux de Paris ; Inc. : densité d'incidence ; JH : journées d'hospitalisation ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Figure 1 Cartographie régionale des densités d'incidence des SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation par région en 2010, France / **Figure 1** Regional mapping of MRSA incidence density per 1,000 patient-days in 2010, France



JH : journées d'hospitalisation
SAE : statistique annuelle des établissements de soins

Figure 2 Cartographie régionale des densités d'incidence des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation par région en 2010, France / **Figure 2** Regional mapping of incidence density of ESBLE per 1,000 patient-days in 2010, France



JH : journées d'hospitalisation
SAE : statistique annuelle des établissements de soins

variait également selon le type d'ES, de 0,05 [0,02-0,08] pour 1 000 JH pour les établissements psychiatriques à 0,77 [0,56-0,98] pour les hôpitaux d'instruction des armées. Elle était de 0,52 [0,50-0,54] pour les CHU (tableau 1).

La dispersion des densités d'incidence des EBLSE selon les interrégions était plus importante que celle des SARM, variant de 0,23 (Ouest) à 0,66 (AP-HP) (tableau 2). En réanimation, la densité d'incidence globale des EBLSE était 3 fois plus élevée que pour l'ensemble du court séjour hors psychiatrie (même constat que pour les SARM) et variait selon les interrégions de 1,19 (Ouest) à 1,77 (Sud-Est) avec une valeur globale de 1,63 [1,52-1,74]. Enfin, comme pour les SARM, la densité d'incidence des EBLSE en SSR-SLD était 2 fois plus faible qu'en court séjour hors psychiatrie, variant de 0,14 (Ouest) à 0,32 (AP-HP). La dispersion des densités d'incidence était large aussi bien en court séjour hors psychiatrie qu'en SSR-SLD (tableau 2). Les densités d'incidence des EBLSE étaient plus élevées dans trois régions

du Nord de la France, quatre régions frontalières au Sud-Est/Est du pays, la Corse et les DOM (figure 2). D'après les incidences observées en 2010, le nombre annuel de cas SARM dans les ES publics et PSPH français peut être estimé entre 39 000 et 46 000 ; le nombre annuel de cas EBLSE peut être estimé entre 35 000 et 44 000. D'après les données du réseau BMR-Raisin, 10% des cas de SARM et 8% d'EBLSE seraient des bactériémies.

L'évolution des densités d'incidence a été analysée pour une cohorte de 175 ES participant à l'enquête chaque année de 2003 à 2010 (figure 3). Parmi ces 175 ES, 74% étaient des ES publics : 50% étaient des CH (capacité moyenne : 479 lits), 19% des CHU (capacité moyenne : 973 lits) et 14% des ES privés dont 15% de court séjour (capacité moyenne : 166 lits). La densité d'incidence globale des SARM de ces établissements a significativement diminué de 0,72 pour 1 000 JH en 2003 à 0,41 en 2010 ($p < 0,001$) soit -43% en 8 ans. Celle des EBLSE a significativement augmenté, passant de 0,17 pour 1 000 JH en

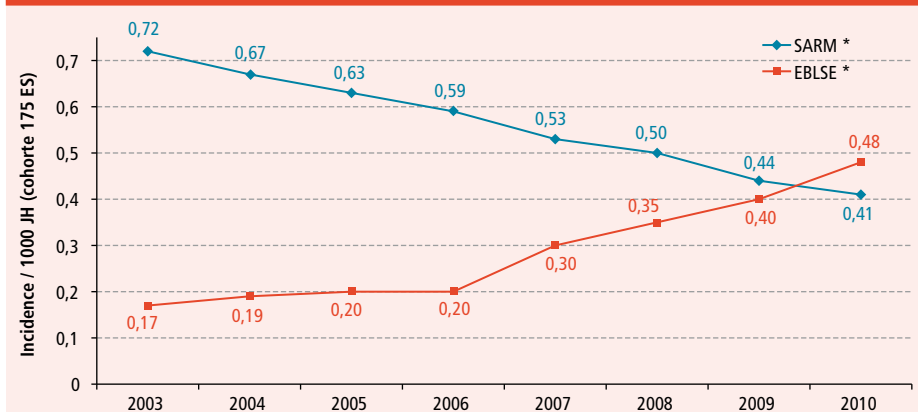
2003 à 0,48 en 2010 ($p < 0,001$), soit +282% en huit ans (figure 3 ; pour les IC voir tableau 1). Parmi les EBLSE, la proportion des *E. coli* a fortement augmenté entre 2003 et 2010, passant de 18,5% à 59,7%.

Discussion

Le principal résultat de notre étude est l'observation des tendances en incidence pour les SARM et EBLSE. Si la diminution des SARM confirme les résultats observés dans les enquêtes de prévalence de 2001 et 2006 [3], l'augmentation de l'incidence des EBLSE, avec une nette cassure depuis 2006, démontre la réémergence de ces BMR au sein des ES français. Ces résultats sont cohérents avec ceux du réseau européen de surveillance EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*). Les données françaises de ce réseau ciblé sur les bactériémies¹ retrouvent une diminution de la proportion de SARM chez *S. aureus* et une aug-

¹ <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

Figure 3 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 175 établissements) entre 2003 et 2010, France / **Figure 3** Incidence density of MRSA and EBLSE per 1,000 patient-days (175 healthcare facilities cohort) between 2003 and 2010, France



* $p < 10^{-3}$ (test de régression de Poisson).

mentation de la proportion de souches de *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Nos données sont également cohérentes avec celles des hôpitaux (AP-HP) qui surveillent les SARM et les EBLSE depuis 19 ans² [8]. D'autre part, ces résultats restent assez robustes et représentatifs des ES français, malgré une participation basée sur le volontariat. En effet, la participation représente 55% des lits d'hospitalisation français et le nombre d'ES participant à la surveillance est en forte augmentation depuis 2002.

Les résultats du réseau BMR-Raisin permettent aujourd'hui d'apprécier l'impact du Programme national de maîtrise des BMR. Mais, au-delà de l'impact probable des campagnes de maîtrise de la transmission croisée via l'utilisation des solutions hydroalcooliques (SHA) par exemple, le rôle des modifications des clones interagissant et diffusant sur le territoire reste à évaluer [9]. La densité d'incidence des SARM est l'indicateur retenu par le ministère chargé de la Santé pour évaluer le Programme national 2009-2013 de prévention des infections nosocomiales (Propin), avec un objectif quantifié visant à diminuer de 25% cet indicateur de 2008 à 2012. De 2008 à 2010, cette diminution est estimée à 14,5% sur l'ensemble des ES participant au réseau. En revanche, les EBLSE ne font pas partie des objectifs du Propin 2008-2012. La situation épidémiologique décrite par les résultats de la surveillance rend urgent d'orienter le programme de prévention vers cette cible à la fois à l'hôpital et en ville. En effet, la diffusion des EBLSE concerne non seulement les ES mais aussi la communauté, et son contrôle nécessite d'agir sur de nombreux facteurs (pression de sélection antibiotique en ville, mesures d'hygiène en communauté et notamment lutte contre le péril fécal, rôle de l'alimentation, des effluents...). Le réservoir des EBLSE étant le tube digestif, les quantités de bactéries excrétées par les porteurs (jusqu'à 10^8 /g de fèces) ou dans les urines infectées (jusqu'à 10^7 ml) semblent d'un tout autre ordre de grandeur que celui du réservoir de SARM. De plus, la gestion des excréta et le fait que le support génétique des EBLSE soit lui-même transférable (plasmide, transposon...) rendent très difficile leur contrôle, que ce soit au

niveau hospitalier ou communautaire. D'autre part, l'émergence des EBLSE préfigure l'émergence déjà constatée des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase [10]. Ce phénomène d'émergences successives est favorisé par la pression de sélection des antibiotiques à spectre de plus en plus étendu qui, à terme, pourrait aboutir à l'impasse thérapeutique. Des recommandations pour la prévention de la transmission croisée de ces bactéries ont été édictées par les autorités de santé et sont en cours de réévaluation par le Haut Conseil de la santé publique et la Société française d'hygiène hospitalière [11]. Ce phénomène est également pris en considération dans le nouveau plan antibiotiques [12;13].

Le deuxième résultat important est l'inégalité des densités d'incidence des BMR cibles du réseau entre les régions. Bien qu'il s'agisse d'une estimation préliminaire basée sur une analyse non ajustée, notre étude suggère qu'il existe des disparités régionales à la fois pour les SARM et les EBLSE. La répartition entre régions est cependant différente entre les deux bactéries, les SARM semblant prédominer dans les régions Nord et Sud-Ouest, alors que les EBLSE prédominent plutôt dans le Nord et le Sud-Est et semblent moins fréquentes dans l'Ouest. Pour les SARM, ces variations régionales ont déjà été observées lors d'une analyse issue des bilans standardisés de la lutte contre les infections nosocomiales publiée en 2009 [14]. L'interprétation de ces disparités doit rester prudente, car les différences observées peuvent illustrer des particularités régionales mais aussi être liées aux types d'ES ou de patients dans chaque région. Néanmoins, d'autres hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer les différences constatées, relatives notamment aux politiques régionales de prévention de la transmission croisée ou de bon usage des antibiotiques, à la densité de population ou d'offre de soins, notamment en réanimation. Ces pistes de recherche restent à explorer par des méthodes empruntées en épidémiologie géographique.

En conclusion, ces résultats confirment la nécessité de poursuivre et intensifier une politique active de prévention des BMR basée à la fois sur la détection précoce et la mise en place des mesures d'hygiène (précautions complémentaires) et sur l'amélioration du bon usage des antibiotiques à l'hôpital et en ville.

Remerciements

À l'ensemble des ES participants ainsi qu'à X. Bertrand¹, H. Blanchard¹, E. Caillat-Vallet¹, M. Eveillard¹, T. Fosse¹, N. Garreau¹, O. Hoff¹, P. Parneix¹, E. Reyreud¹, C. Neels¹, D. Trystram², L. Simon¹, E. Sousa¹

¹ Réseau des Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et des Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (ArIn), France

² Assistance publique-Hôpitaux de Paris, France

Références

- [1] Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:163-7.
- [2] Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rolan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4769-75.
- [3] Thiolet JM, Lacavé L, Jarno P, Metzger MH, Tronel H, Gautier C, et al. Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2007;(51-52):429-32.
- [4] Réseau national de santé publique (RNSP). Proposition pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Saint-Maurice: RNSP ; janvier 1999. 80 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/msp_janvier1999.pdf
- [5] Direction générale de l'offre de soins. Fiche descriptive du taux triennal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (indice SARM). Résultats 2010. Paris: DGOS ; novembre 2011. 3 p. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive-sarm_novembre2011.pdf
- [6] Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba). Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. Puteaux: Edimark Ed ; 2000. 72 p. Disponible à : <http://www.onerba.org/>
- [7] Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):867-78.
- [8] Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Collégiale de bactériologie-virologie-hygiène des hôpitaux universitaires de l'Île-de-France. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):552-9.
- [9] Laurent F, Lelièvre H, Cornu M, Vandenesch F, Carret G, Etienne J, et al. Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:277-83.
- [10] Haut Conseil de la santé publique (HCSP), Commission spécialisée Sécurité des patients, infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Propositions rédigées dans l'optique de définir un programme national de prévention. Paris: HCSP; 2010. 71 p. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf
- [11] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Paris: Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé; 2011. 84 p.
- [12] Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du territoire. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Paris: Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du territoire ; 2011. 32 p.
- [13] Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B ; RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in France, 2004 to 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(22):pii=19880. Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19880>
- [14] Coignard B, Rahib D. Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans les établissements de santé, France, 2005-2008. Saint-Maurice: InVS ; 2009. 43 p. Disponible à : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=582

Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe

David Trystram (david.trystram@sap.aphp.fr)¹, Hubert Chardon², Yves Péan³, Jean-Marie Delarbre⁴, Yannick Costa⁵, Sylvie Maugat⁶, Bruno Coignard^{6,7}, Vincent Jarlier^{1,8}

1/ Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France ; coordination du réseau AZAY-résistance

2/ Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital d'Aix-en-Provence ; coordination du réseau Réussir

3/ Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, Institut mutualiste Montsouris, Paris, France ; coordination du réseau Île-de-France

4/ Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital de Mulhouse ; coordination du réseau Réussir

5/ Laboratoire de Microbiologie-Hygiène, hôpital de Lagny ; coordination du réseau Île-de-France

6/ Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France

7/ Représentant national au réseau EARS-Net, ECDC

8/ Représentant national au réseau EARS-Net ; Comité de pilotage EARS-Net, ECDC

Résumé / Abstract

La France participe depuis 2001 à la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* dans les bactériémies (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) à travers plusieurs réseaux de laboratoires fédérés dans l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba).

La proportion de souches résistantes à la méthicilline chez *S. aureus* (SARM) a diminué de 2001 à 2010 (33,2 à 21,5%). Cette diminution s'est produite aussi bien pour les bactériémies diagnostiquées pendant les 2 premiers jours après l'admission (25 à 17%) que dans les bactériémies tardives pendant la 2^e semaine (34 à 25%), 3^e semaine (45 à 27%) ou plus tard (53 à 36%).

La proportion de souches résistantes aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) chez *E. coli* est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2%) mais a augmenté depuis (8,6% en 2010), 2/3 de ces souches ayant été détectées productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). L'augmentation a été plus forte dans les bactériémies tardives : 2 à 7% pendant les 2 premiers jours après l'admission mais 2 à 13% pendant la 3^e semaine et 4 à 15% au-delà. En 2010, la proportion de souches résistantes était la plus élevée en réanimation (13,2%) et la plus faible en gynécologie-obstétrique (1,5%).

La proportion de souches résistantes aux C3G chez *K. pneumoniae* a augmenté de 2005 à 2010 (4,9% à 19,3%), 3/4 de ces souches ayant été détectées productrices de BLSE. L'augmentation a été plus forte dans les bactériémies tardives : 3 à 13% pendant les 2 premiers jours mais 4 à 28% pendant la 3^e semaine et 13 à 33% au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient particulièrement élevées en réanimation (38%) en 2010.

Les résultats de l'EARSS montrent que la France i) fait partie du petit nombre de pays où la proportion de SARM chez *S. aureus* a nettement diminué ces dernières années, ii) occupait en 2010 une situation médiane pour la résistance de *E. coli* aux C3G, cependant moins favorable qu'elle ne l'était en 2008 en raison d'une augmentation plus forte que dans les pays scandinaves et iii) était dans une situation défavorable pour la résistance de *K. pneumoniae* aux C3G puisqu'elle est passée du 5^e au 15^e rang en Europe entre 2005 et 2010. Ceci suggère un contrôle insuffisant de la diffusion de ce type de résistance (majoritairement lié aux BLSE) chez ces deux espèces.

The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): results 2001-2010 and situation of France in Europe

Since 2001, France has been participating in the European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* in bacteraemia through several networks federated in the "Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)". The proportion of strains resistant to methicillin in *S. aureus* (MRSA) decreased from 2001 to 2010 (33.2 to 21.5 %). This decrease occurred in bacteraemia diagnosed during the first 2 days after hospital admission (25 to 17%) as well as in late bacteraemia: during the 2nd week (34 to 25%), 3rd week (45 to 27%) or later (53 to 36%).

The proportion of strains resistant to 3rd generation cephalosporins (3GC) in *E. coli* remained stable from 2002 to 2005 (around 2%), but increased later (8.6% in 2010), 2/3 of these strains producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL). The increase was higher in late bacteraemia: 2 to 7% within the first 2 days after admission, but 2 to 13% during the 3rd week and 4 to 15% later. In 2010, the proportions of R-strains were highest in intensive care units (13.2%) and lowest in gynaecology-obstetrics (1.5%).

The proportion of strains resistant to 3GC in *K. pneumoniae* increased from 2005 to 2010 (4.9% to 19.3%). 3/4 of these strains were shown to produce ESBL. The increase was higher in late bacteraemia: 3 to 13% within the first 2 days after admission, but 4 to 28% during 3rd week and 13 to 33% later. Proportions of R-strains were highest in intensive care units (38% in 2010). EARSS results showed that France i) belongs to the few European countries where the proportion of MRSA in *S. aureus* markedly decreased during the last years, ii) was in a median situation in 2010 for *E. coli* resistance to 3GC but in a less favourable one than in 2008 due to a higher increase than in Scandinavian countries, and iii) was in an unfavourable situation in 2010 for resistance rate to 3GC in *K. pneumoniae*, dropping from the 5th to 15th rank in Europe between 2005 and 2010. These results suggest that the spread of this type of resistance is not sufficiently controlled (mainly related to ESBL) for both these species.

Mots-clés / Keywords

Bactéries multirésistantes, SARM, BLSE, *E. coli*, *K. pneumoniae* / Multidrug-resistant bacteria, MRSA, ESBL, *E. coli*, *K. pneumoniae*

Introduction

La Commission européenne finance depuis 1998 [1] un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS)¹, d'abord coordonné

par l'Institut national de santé publique et de l'environnement des Pays-Bas, puis par le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) à partir de 2009 (EARS-Net). L'EARSS est un réseau de réseaux nationaux qui s'est focalisé jusqu'à ce jour sur les souches invasives (bactériémies et méningites) de sept espèces bactériennes : *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (depuis 1999), *Esche-*

richia coli, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (depuis 2001), *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (depuis 2005) [2].

Plusieurs pays de l'Union européenne (UE) ont spécifiquement créé un réseau de laboratoires pour pouvoir participer à l'EARSS. La France, qui disposait déjà en 1999 de nombreux réseaux de surveillance, la plupart fédérés dans l'Observatoire national de

¹ L'EARSS compte à ce jour les 27 États membres de l'UE, plus l'Islande.

l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques² (Onerba), participe à EARSS via différents partenaires : les Observatoires régionaux du pneumocoque et le Centre national de références des pneumocoques (depuis 2001) pour *S. pneumoniae* ; les réseaux AZAY-résistance (depuis 2001), Microbiologistes de l'Île-de-France (depuis 2001) et Réussir (depuis 2005) pour les six autres espèces. Le présent article est focalisé sur l'évolution en France de la résistance de *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae*, espèces majeures dans les infections communautaires et nosocomiales, ainsi que sur la comparaison des données françaises avec celles des autres pays européens.

Matériel et méthodes

Les données de chaque pays (sensibilité à quelques antibiotiques marqueurs exprimée en sensible (S), intermédiaire (I) et résistant (R) ; âge et sexe des patients ; type de service hospitalier ; date de prélèvement) sont, après vérification [3], transmises à l'EARSS, par voie électronique, par l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'indicateur principal utilisé est la proportion de résistance aux antibiotiques au sein de chaque espèce bactérienne. Dans le présent article, les souches I et R sont regroupées sous le terme « résistant ». Un contrôle de qualité (souches de mécanisme de résistance connu) est organisé annuellement par un organisme extérieur (*National External Quality Assessment Service*, NEQASS, UK).

Résultats

En 2010, plus de 900 laboratoires de microbiologie, desservant plus de 1 400 hôpitaux des 28 pays de l'EARSS (14 lors de sa création en 1999), ont inclus plus de 131 000 souches (près de 20 000 pour la France, soit 15% du total). Pour les espèces concernées par cet article, 53 hôpitaux (23 centres hospitaliers universitaires, 26 centres hospitaliers généraux et 4 hôpitaux d'instruction des armées), totalisant 48 804 lits et répartis dans 21 des 22 régions de France métropolitaine, ont représenté la France en 2010, à travers les trois réseaux cités ci-dessus. Ils ont inclus toutes les souches de bactériémies (doublons exclus) soit 4 822 *S. aureus* 8 949 *E. coli* et 1 527 *K. pneumoniae*.

Résultats pour la France

S. aureus

La proportion de souches résistantes à la méticilline chez *S. aureus* (SARM) a diminué régulièrement de 2001 à 2010 (33,2 à 21,5%, figure 1). La résistance aux fluoroquinolones a légèrement augmenté chez les SARM (93 à 95%) et les SASM (5 à 7%). La baisse observée de la résistance aux fluoroquinolones pour l'ensemble de l'espèce (34% à 27%) reflète la diminution de la proportion des SARM. La résistance à la rifampicine ou à la gentamicine, restée rare chez les SASM (environ 1%), a nettement diminué chez les SARM (25 à 4%). La résistance à l'érythromycine est restée stable chez les Sasm (17%) mais a diminué chez les SARM (67 à 39%). L'évolution 2001-2010 de la distribution des hôpitaux selon leur proportion de SARM chez *S. aureus*

montre une diminution globalement homogène (tableau 1). Cette diminution concerne aussi bien les bactériémies diagnostiquées dans les 2 premiers jours suivant l'admission à l'hôpital (25 à 17%) que les plus tardives : dans la 2^e semaine (34 à 25%), dans la 3^e semaine (45 à 27%) ou au-delà (53 à 36%). Ces proportions varient peu selon le type de service, même en réanimation.

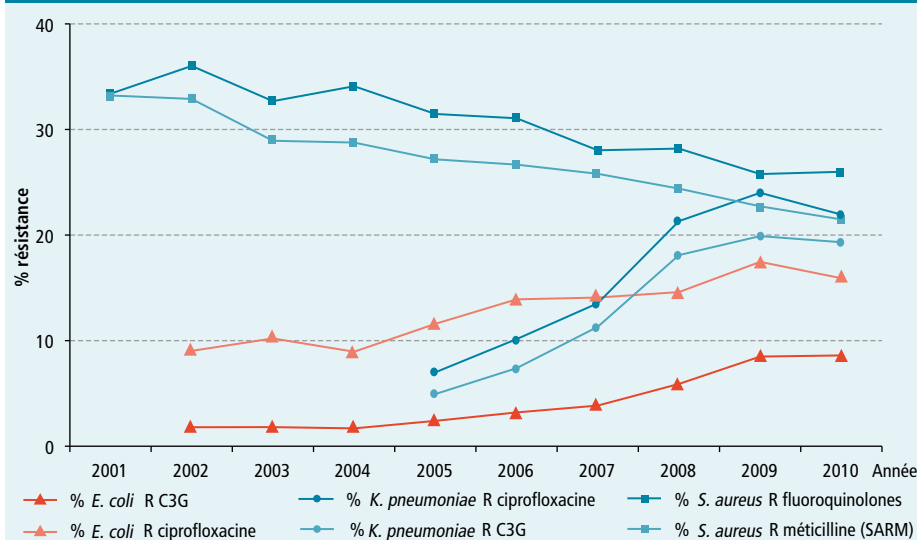
E. coli

La proportion élevée de souches résistantes aux pénicillines A (Ampi) est restée stable chez *E. coli*, autour de 55%. Le pourcentage de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G, basé sur le céfotaxime) est resté stable de 2002 à 2005 (environ 2%), mais a augmenté jusqu'à 8,6% en 2010 (figure 1). Environ 2/3 des souches I ou R au céfotaxime ont été détectées productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Il y avait donc en 2010 environ 6% de souches BLSE dans les bactériémies à *E. coli*. La résistance aux FQ (ciprofloxacine) a beaucoup aug-

menté dans cette espèce (9 à 16%, figure 1), essentiellement en raison d'une forte augmentation de la résistance à ces antibiotiques (17 à 26%) chez les souches de *E. coli* Ampⁱ-R. La résistance aux aminosides est restée stable (gentamicine environ 5%, amikacine environ 1%). En 2010, les proportions de résistance ont beaucoup varié selon le phénotype de résistance aux β -lactamines. Par exemple, pour les souches respectivement Ampⁱ-S, Ampⁱ-R mais C3G-S et Ampⁱ-R et C3G-R, les proportions de souches résistantes à la gentamicine étaient de 1%, 8% et 23%, à l'amikacine <1%, de 2% et 16%, au cotrimoxazole de 5%, 47% et 63% et à la ciprofloxacine de 3%, 18% et 64%.

L'évolution 2001-2010 de la distribution des hôpitaux selon la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* montre une augmentation globalement homogène (tableau 1). Cette augmentation a été plus importante pour les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission : 2 à 7% dans les 2 premiers jours, 2 à 9% ensuite et jusqu'à la

Figure 1 Évolution des % de résistance aux β -lactamines et aux fluoroquinolones chez *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* dans les bactériémies en France de 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) ou 2005 (*K. pneumoniae*) à 2010. Réseau EARSS-France / Figure 1 Trends in % of resistance to β -lactam antibiotics and fluoroquinolones in *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* bacteraemia in France between 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) or 2005 (*K. pneumoniae*) and 2010. EARSS-France Network.



C3G = céfotaxime.

Tableau 1 Évolution de la distribution des 53 hôpitaux français selon la proportion de SARM chez *S. aureus* et de résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae* parmi les bactériémies de 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) ou 2005 (*K. pneumoniae*) à 2010. Réseau EARSS-France / Table 1 Distribution of the 53 French hospitals according to the proportion of MRSA among *S. aureus* and resistance to cefotaxim in *E. coli* and *K. pneumoniae* in bacteremia in 2001 (*S. aureus*, *E. coli*) or 2005 (*K. pneumoniae*) and 2010. EARSS France Network

		1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^e quartile
<i>S. aureus</i>	2001	28%	34%	38%
	2010	17%	22%	26%
	Évolution 2001-2010*	(:1,6)*	(:1,5)*	(:1,5)*
<i>E. coli</i>	2001	0,9%	1,7%	2,4%
	2010	5,2%	8,5%	11,1%
	Évolution 2001-2010*	(x5,8)*	(x5)*	(x4,6)*
<i>K. pneumoniae</i>	2005	0%	0%	6%
	2010	5%	12%	25%
	Évolution 2005-2010*	nc	nc	(x4,2)*

* Facteur de division (:) ou de multiplication (x) 2001-2010
C3G = céfotaxime

² <http://www.onerba.org>

2^e semaine, mais 2 à 13% dans la 3^e semaine et 4 à 15% au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient les plus élevées en réanimation (13,2%) et les plus faibles en gynécologie-obstétrique (1,5%) en 2010.

K. pneumoniae

La proportion de souches résistantes aux C3G a beaucoup augmenté chez *K. pneumoniae* de 2005 à 2010 (4,9% à 19,3%, figure 1). Environ les 3/4 des souches I ou R au céfotaxime ont été détectées productrices de BLSE. Il y avait donc en 2010 environ 15% de souches BLSE dans les bactériémies à *K. pneumoniae*. La résistance globale aux FQ dans cette espèce a aussi beaucoup augmenté (7 à 21,9 %, figure 1), essentiellement en raison d'une forte augmentation de la résistance à ces antibiotiques chez les souches C3G-R. Les souches C3G-R étaient en 2010 beaucoup plus souvent résistantes aux aminosides (gentamicine : 60%, amikacine : 50%), au cotrimoxazole (81%) et aux FQ (87%) que les souches C3G-S (respectivement 1%, <1% ; 7% et 6%).

L'évolution 2005-2010 de la distribution des hôpitaux selon la proportion de résistance aux C3G chez *K. pneumoniae* montre une croissance hétérogène (tableau 1). L'augmentation de la proportion de résistance aux C3G a été particulièrement importante dans les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission : 3 à 13% dans les 2 premiers jours, 5 à 19% ensuite et jusqu'à la 2^e semaine, mais 4 à 28% dans la 3^e semaine et 13 à 33% au-delà. Les proportions de résistance aux C3G étaient particulièrement élevées en réanimation (38%) en 2010.

Estimation de l'incidence de la résistance

Si l'on utilise les nombres de cas de résistance colligés en 2010 par les hôpitaux participant à l'EARSS-France, en tenant compte du nombre de lits de ces hôpitaux et d'un coefficient d'occupation moyen de 80%, on peut estimer l'ordre de grandeur des incidences pour 1 000 journées d'hospitalisation comme suit : 0,073 bactériémies à SARM, 0,056 à *E. coli* C3G-R et 0,027 à *K. pneumoniae* C3G-R. Ces chiffres estimés sont un peu plus élevés que ceux mesurés par les enquêtes BMR-Raisin (voir l'article d'I. Arnaud et coll. p. 473 de ce même numéro).

Comparaison avec les autres pays européens

En 2010, la proportion de SARM (21,5%) chez *S. aureus*, situait la France au 17^e rang des 28 pays européens participant à l'EARSS. Cette proportion était alors inférieure à 5% dans 7 pays (Scandinavie, Pays-Bas) et supérieure à 30% dans 7 autres (dont le Portugal, la Grèce et l'Italie) [4]. Pour la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli*, la France (8,5%) était au 11^e rang. Cette proportion était alors inférieure à 5% dans 4 pays scandinaves et supérieure à 20% dans 4 autres pays (dont l'Italie, la Bulgarie et la Roumanie). Enfin, pour la proportion de résistance aux C3G chez *K. pneumoniae*, la France

(19,3%) se situait au 15^e rang. Cette proportion était alors inférieure à 5% dans 4 pays scandinaves et supérieure à 40% dans 8 autres pays (dont l'Italie, la Grèce, la Hongrie, la Bulgarie et la Roumanie). Il faut noter que la place de la France en Europe s'est dégradée durant ces dernières années pour la résistance aux C3G chez *E. coli* (7^e rang en 2008) et surtout chez *K. pneumoniae* (5^e rang en 2005), cette place étant alors proche de celle des pays scandinaves.

Sur la période 2003-2010, la proportion de SARM chez *S. aureus* a diminué significativement, à partir d'un pourcentage compris entre 15 et 40%, dans 6 pays (Autriche, Belgique, France, Royaume-Uni, Irlande, Pologne), mais a augmenté ou est restée stable dans 7 autres (dont l'Allemagne, l'Espagne, le Portugal et l'Italie). La proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* a augmenté dans tous les pays à des degrés divers, et plus nettement en Italie, Espagne, Hongrie, Bulgarie ou Grèce. La résistance aux C3G a beaucoup augmenté chez *K. pneumoniae* dans 5 pays : Grèce, Italie, Hongrie, République tchèque et France. Enfin, la résistance aux carbapénèmes chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, restée exceptionnelle dans l'UE, notamment en France (0 et 4 cas sur plus de 8 000 et 1 400 bactériémies à *E. coli* et *K. pneumoniae*, respectivement, en 2010), est désormais fréquente chez *K. pneumoniae* en Hongrie (5%), en Italie (15%), à Chypre (16%) et surtout en Grèce (49%).

Discussion

Les résultats de l'EARSS montrent que la place de la France en Europe en matière de résistance aux antibiotiques diffère selon l'espèce bactérienne. La France fait partie du petit nombre de pays où la proportion de SARM chez *S. aureus* a nettement diminué ces dernières années, suite à la mise en place de programmes de contrôle [5], mais le chemin est encore long pour rejoindre les pays scandinaves et les Pays-Bas. La situation de la France en Europe en 2010 était médiane pour la résistance de *E. coli* aux C3G, cependant moins favorable qu'elle ne l'était en 2008, en raison d'une augmentation plus forte que dans les pays scandinaves. La situation de la France est défavorable pour la résistance de *K. pneumoniae* aux C3G, puisqu'elle est passée du 5^e au 15^e rang européen en raison d'une plus forte augmentation, ce qui suggère un contrôle insuffisant de la diffusion de ce type de résistance (majoritairement lié aux BLSE) chez cette espèce essentiellement nosocomiale. C'est d'ailleurs aussi le cas dans 4 autres pays (Grèce, Italie, Hongrie, République tchèque).

L'augmentation particulièrement importante de la résistance aux C3G de *E. coli* et surtout de *K. pneumoniae* dans les bactériémies diagnostiquées tardivement après l'admission dans les établissements de soins suggère un problème nosocomial, même s'il y a aussi une diffusion importante de ce type de résistance dans la communauté, du moins chez *E. coli*. Les chiffres de résistance concernant les bac-

tériémies diagnostiquées en début d'hospitalisation correspondent à un mélange d'infections communautaires et d'infections nosocomiales chez des patients transférés d'un autre hôpital ou ayant des antécédents récents d'hospitalisation. C'est pourquoi, au-delà de ces chiffres, il est nécessaire de tenir compte de données individuelles lors de la prescription.

Les tendances évolutives de ces données, exprimées en proportion de résistance dans l'espèce, sont cohérentes avec celles des données exprimées en incidence, rapportées par la surveillance nationale organisée par les cinq centres de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et par l'InVS dans le cadre du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections associées (Raisin) [6]. La résistance aux carbapénèmes est encore exceptionnelle en France dans les bactériémies à *E. coli* et *K. pneumoniae*, au contraire de ce qui se passe dans d'autres pays de la l'UE. Cependant, les systèmes de surveillance tels qu'EARS-Net ne sont pas conçus pour détecter précocement les événements émergents de ce type lorsqu'ils sont encore très rares. Les systèmes de signalement précoce et prospectif des cas (*early reporting*), tels qu'ils sont pratiqués en France, sont plus adaptés pour cela [7].

En conclusion, les programmes de contrôle de la résistance (transmission croisée, consommation des antibiotiques) en France doivent être poursuivis pour les SARM et développés pour les entérobactéries résistantes aux C3G, notamment celles produisant des BLSE.

Références

- [1] Conclusions of the European Union Conference on 'The microbial threat', 9-10 September 1998. The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. Vet Res. 1999;30(1):119-22.
- [2] Bronzwaer SL, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MC, Vatsopoulos AC, Sprenger MJ. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. Euro Surveill. 1999;4(4):41-4.
- [3] Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. 2000. 72 p. Disponible à : http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. 208 p. Disponible à : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=774
- [5] Jarlier V, Trystam D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbone A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. Arch Intern Med. 2010;170(6):552-9.
- [6] Jarlier V, Arnaud I, Carbone A. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France – Réseau BMR-Raisin, résultats 2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2012. 84 p. Disponible à : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10482
- [7] Vaux S, Carbone A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B; RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. Euro Surveill. 2011;16(22). pii:19880.

Évolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France

Philippe Cavalié (philippe.cavale@ansm.sante.fr)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France

Résumé / Abstract

En raison du développement de la résistance bactérienne, l'usage inapproprié des antibiotiques a des conséquences pour la collectivité toute entière. Ce problème a pris une telle ampleur que les autorités ont, depuis le début des années 2000, développé des programmes de surveillance et favorisé des actions visant à maîtriser l'usage des antibiotiques. Il en a résulté, au cours des dix dernières années, une baisse de leur consommation, tant en ville qu'à l'hôpital. Cette baisse a cependant été plus marquée au début de la période et, depuis quelques années, une tendance à la reprise se manifeste. Une analyse détaillée des résultats révèle que la consommation française ambulatoire, qui demeure l'une des plus élevées d'Europe, se caractérise par son hétérogénéité. Les femmes consomment davantage que les hommes, la consommation varie significativement selon la tranche d'âge et surtout, d'importantes disparités régionales existent. En termes qualitatifs, la consommation des pénicillines, seules ou en association, demeure prédominante, mais le développement de l'usage de certaines molécules, dites de « réserve », est d'autant plus préoccupant que l'innovation est aujourd'hui trop faible pour faire face aux situations d'impasse thérapeutique auxquelles sont confrontés les prescripteurs.

Trends in antibiotic use in France in 2000-2010

Due to the development of bacterial resistance, the inappropriate use of antibiotics has consequences for the whole community. This issue gained so much in importance that the authorities have developed surveillance programs and promoted actions in order to control antibiotics use since the beginning of 2000s, resulting in a reduction in their consumption in ambulatory and hospital sectors in the last decade. However, this reduction was more marked at the beginning of the study period, and an increasing trend has been observed for a few years. A detailed analysis of the results reveals that the French ambulatory consumption, which remains one of the highest in Europe, is very heterogeneous. Women consume more than men, consumption varies significantly according to the age groups, and most important, considerable regional disparities are observed. In qualitative terms, the consumption of penicillin, alone or in association, remains predominant. The development of the use of some molecules, described as "reserve antibiotics", is all the more worrisome that the innovation is currently too weak to respond to therapeutic dead-ends facing prescribers.

Mots-clés / Keywords

Antibiotiques, consommation, surveillance / Antibiotics, consumption, surveillance

Introduction

Quelle que soit la classe thérapeutique, l'usage inapproprié de médicaments constitue toujours un problème de santé publique, dont la gravité dépend notamment de la fréquence et de l'importance du mésusage observé ainsi que des effets secondaires des médicaments concernés. Toutefois, à la différence des autres classes, les antibiotiques, lorsqu'ils sont mal utilisés, ont des conséquences pour la collectivité toute entière et pas seulement pour les patients auxquels ils sont prescrits. La résistance aux antibiotiques constitue donc une préoccupation majeure pour tous les pays dont le niveau de consommation est élevé. En France, trois plans nationaux ont été successivement mis en place ; l'assurance maladie a développé des campagnes de sensibilisation auprès du grand public ; dans les hôpitaux également, des actions ont été entreprises pour mieux maîtriser, qualitativement et quantitativement, la prescription d'antibiotiques. Après un peu plus de dix années, les politiques menées ont-elles eu les résultats attendus ou, du moins, ont-elles réussi à infléchir significativement la tendance jusqu'alors observée ? Cet article a pour objectif de répondre à cette question à l'aide des principales données statistiques disponibles concernant la consommation d'antibiotiques portant sur la période 2000-2010, et incluant les premiers éléments disponibles pour l'année 2011.

Matériel et méthodes

Deux sources principales ont été utilisées : la première est constituée par les déclarations de ventes que les laboratoires pharmaceutiques adressent chaque année à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ces déclarations obligatoires, prévues à l'article L 5121-18 du Code de la santé publique, portent sur la totalité des spécialités commercialisées en France. Elles permettent de dissocier la consommation ambulatoire de la consommation hospitalière. La seconde source est constituée par les données issues de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts). Couvrant plus de 80% de la population française, ces données correspondent au dénombrement des remboursements d'antibiotiques effectués par le régime général, ventilés selon quatre critères : âge, sexe, lieu de résidence, spécialité du prescripteur. En ce qui concerne l'âge, la population du régime général a été répartie en huit tranches d'âge. Pour le lieu de résidence, la ventilation a été effectuée par région administrative. Les spécialités médicales retenues sont au nombre de cinq. Les données de l'ANSM couvrent l'ensemble de la population française (DOM inclus), et celles de la Cnamts l'ensemble de la population affiliée au régime général (y compris les sections locales mutualistes et DOM inclus).

Ces données de ventes et de remboursements ont été utilisées pour mesurer la consommation de chaque substance active à l'aide de la méthodologie fondée sur la dose définie journalière (DDJ). La DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'Autorisation de mise sur le marché, ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure. Chaque présentation d'un médicament peut ainsi être convertie en nombre de DDJ et, en multipliant ce nombre par celui des boîtes vendues ou remboursées, la consommation au cours d'une année peut être calculée, que ce soit par molécule ou par classe d'antibiotiques. L'usage des DDJ élimine ainsi les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, le nombre de DDJ est divisé par la population totale et, par convention, habituellement calculé pour mille habitants et par jour (DDJ/1 000 H/J). Converties en nombre de DDJ, ces consommations sont ensuite regroupées par classe, en utilisant les différents niveaux de la classification internationale *Anatomical, Therapeutic, Chemical* (ATC). Les consommations d'antibiotiques ainsi calculées ont été rapportées soit à la population française moyenne de l'année considérée, telle

qu'elle est établie à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), soit à la population moyenne de l'année considérée des bénéficiaires du régime général et des sections locales mutualistes, que ce soit au niveau national, régional ou départemental. La consommation hospitalière a également été rapportée à un second dénominateur – le nombre de journées d'hospitalisation (DDJ pour 1 000 journées d'hospitalisation, DDJ/1 000 JH) – afin de tenir compte des variations de l'activité des établissements. Cet indicateur d'activité est issu de la Statistique annuelle des établissements de santé (SAE) que produit la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Nos données de consommation étant exhaustives, il n'y a pas eu lieu de procéder aux tests statistiques que nécessitent les échantillons.

Résultats

Au cours de la période 2000-2010, la consommation d'antibiotiques a diminué en France (figure 1). Les évolutions n'ont cependant pas été similaires en ville et à l'hôpital, et la tendance à la baisse n'a pas toujours été continue. En fait, cette période peut être décomposée en deux sous-périodes, notamment pour la ville. Les cinq premières années ont été marquées par une baisse régulière de la consommation, quel que soit le niveau des pathologies hivernales, tandis que les six dernières se sont caractérisées par une évolution en dents de scie, à pente légèrement ascendante. En effet, les baisses enregistrées n'ont jamais compensé totalement les hausses qui se sont produites une année sur deux. Les premiers résultats 2011 confirment cette tendance [1]. À l'hôpital, la consommation depuis 2006 paraît très stable, mais elle s'inscrit en réalité à la hausse, lorsqu'on rapporte la consommation au nombre de journées d'hospitalisation et non à la population française prise dans son ensemble (figure 2). Ces évolutions divergentes s'expliquent par le fait que la population française ne cesse d'augmenter, alors que le nombre de journées d'hospitalisation s'inscrit dans une tendance à la baisse. En nombre de DDJ, la consommation est très inégalement répartie entre la ville (93%) et l'hôpital (7%) (figure 1). En valeur relative toutefois, le rapport s'inverse. Plus de 4 patients sur 10 hospitalisés ont reçu en 2010, un jour donné, une dose d'antibiotique, alors qu'en ville, ce taux journalier est inférieur à 30 personnes sur 1 000.

Sur le plan qualitatif, la consommation d'antibiotiques a évolué, même si elle se caractérise toujours par une forte prédominance des β -lactamines/pénicillines, en ville (tableau 1), comme à l'hôpital (tableau 2). Parmi cette classe d'antibiotiques (J01C), c'est l'amoxicilline seule, ou associée à un inhibiteur d'enzyme (acide clavulanique), qui représente la presque totalité de la consommation. En ville, la consommation de l'amoxicilline en association a même progressé, en valeur absolue comme en valeur relative. Une autre classe se caractérise également, en ville par une utilisation croissante, celle des céphalosporines de 3^e génération. À l'hôpital, les évolutions observées ont été un peu différentes. La consommation a diminué dans toutes les classes

Figure 1 Évolution de la consommation d'antibiotiques en France, de 2000 à 2010, en nombre de DDJ/1 000 H/J* / **Figure 1** Trends in antimicrobial use in France from 2000 to 2010 in defined daily doses (DDD) /1000 patients-days



Source : ANSM

* DDJ/1 000 H/J : dose définie journalière pour 1 000 habitants et par jour.

Figure 2 Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital en France, de 2000 à 2010, en nombre de DDJ/1 000 JH* / **Figure 2** Trends in antimicrobial use in hospital settings in France from 2000 to 2010 in defined daily doses (DDD) /1000 patients-days



Source : ANSM

* DDJ/1 000 JH : dose définie journalière pour 1 000 journées d'hospitalisation

Tableau 1 Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville, en nombre de DDJ/1 000 H/J* dans les principales classes, entre 2000 et 2010 en France / **Table 1** Trends in antimicrobial use in ambulatory care in defined daily doses (DDD) /1000 patients-days for the main classes, between 2000 and 2010 in France

Classe ATC**	2000	2002	2004	2006	2008	2010	% variation entre 2000 et 2010
J01A – Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	- 4,3%
J01C – β -lactamines, pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	- 4,0%
dont J01CA – Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	-22,2%
dont J01CR – Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	41,6%
J01D – Autres β -lactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	-41,7%
dont J01DB – Céphalosporines de 1 ^{re} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	-94,9%
dont J01DC – Céphalosporines de 2 ^e génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	-52,9%
dont J01DD – Céphalosporines de 3 ^e génération	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	13,5%
J01E – Sulfamides et triméthoprime	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	-26,4%
J01F – Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	-37,8%
J01G – Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	-35,9%
J01M – Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	- 6,6%
J01R+J01X – Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	21,6%
Total (nombre DDJ/1 000 H/J)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	-15,6%

Source : ANSM

* DDJ/1 000 H/J : dose définie journalière pour 1 000 habitants et par jour; ** ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

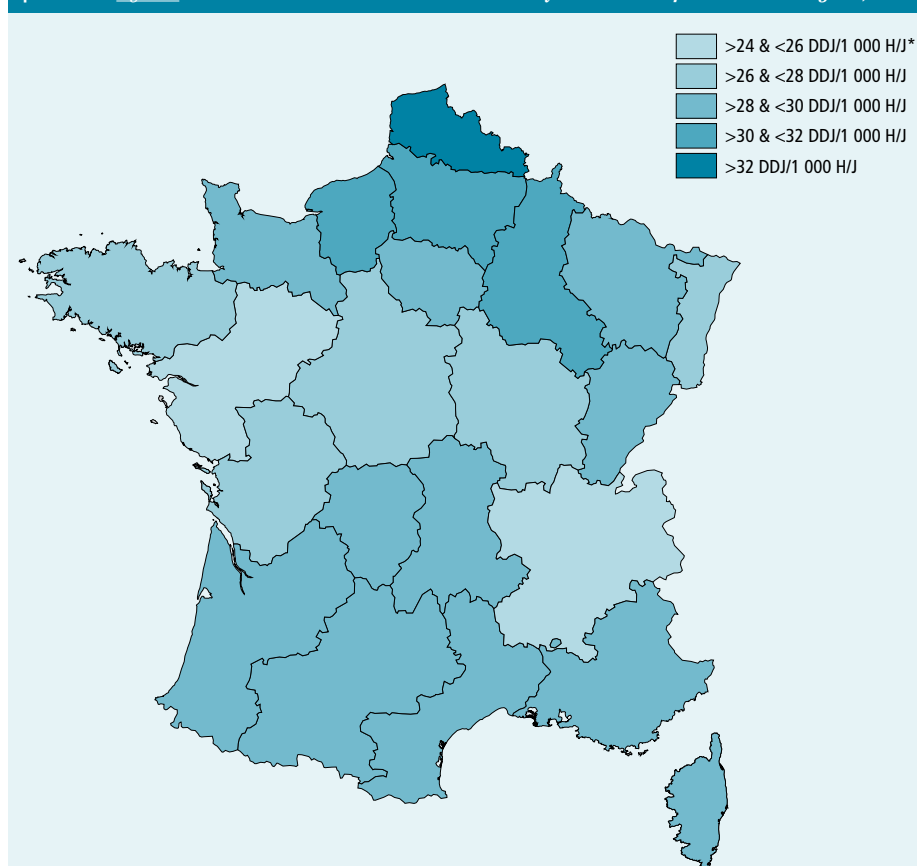
Tableau 2 Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital, en nombre de DDJ/1 000 H/J* dans les principales classes, entre 2000 et 2010 en France /
Table 2 Trends in antimicrobial use in hospital settings in defined daily doses (DDD) / 1000 patients-days for the main classes, France

Classe ATC***	2000		2002		2004		2006		2008		2010		% variation entre 2000 et 2010	
	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH**	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH	DDJ / 1 000 H/J	DDJ / 1 000 JH		
J01C - β -lactamines, pénicillines	1,50	226,9	1,48	233,1	1,28	208,6	1,18	201,0	1,24	221,2	1,23	236,8	-17,8%	4,3%
dont J01CA – Pénicillines à large spectre	0,58	87,6	0,54	85,2	0,46	74,7	0,43	72,6	0,43	75,9	0,42	81,1	-27,2%	-7,5%
dont J01CR – Association de pénicillines	0,84	126,7	0,85	133,3	0,76	123,6	0,70	119,1	0,74	132,6	0,74	142,2	-11,6%	12,3%
dont J01CR04 – Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,82	123,9	0,82	128,6	0,74	120,3	0,68	115,5	0,72	128,1	0,71	136,9	-13,0%	10,5%
dont J01CR05 – Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,02	3,0	0,02	2,5	0,02	3,3	0,02	3,4	0,02	4,3	0,02	4,8	23,9%	57,3%
J01D – Autres β -lactamines	0,39	58,5	0,28	43,3	0,23	37,4	0,25	42,8	0,23	41,5	0,30	58,3	-21,6%	- 0,4%
dont J01DB – Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	0,16	23,7	0,08	12,5	0,04	7,1	0,05	8,6	0,05	9,3	0,06	11,4	-62,0%	-51,7%
dont J01DC – Céphalosporines de 2 ^e génération	0,09	13,0	0,06	10,1	0,03	5,4	0,02	4,2	0,02	4,0	0,02	4,7	-71,8%	-64,2%
dont J01DD – Céphalosporines de 3 ^e génération	0,12	17,6	0,13	20,8	0,13	20,8	0,15	25,8	0,13	23,1	0,18	35,0	56,6%	98,9%
dont J01DH – Carbapénèmes	0,014	2,0	0,02	2,5	0,02	2,9	0,02	3,6	0,02	4,3	0,027	5,2	99,8%	153,7%
J01E – Sulfamides et triméthoprime	0,06	8,4	0,04	6,1	0,04	6,9	0,05	7,9	0,04	7,7	0,04	8,5	-20,4%	1,1%
J01F – Macrolides	0,18	27,9	0,18	27,7	0,15	25,1	0,13	22,3	0,13	22,6	0,11	21,0	-40,6%	-24,6%
J01G – Aminosides	0,13	19,4	0,11	16,9	0,07	11,8	0,06	10,8	0,06	10,8	0,06	11,4	-53,8%	-41,3%
J01M – Quinolones	0,33	50,0	0,34	53,1	0,34	55,4	0,35	59,3	0,31	55,8	0,31	59,2	- 6,8%	18,4%
J01R+J01X – Associations et autres antibactériens	0,12	17,5	0,12	19,5	0,14	22,0	0,13	21,3	0,13	24,0	0,14	26,3	18,4%	50,4%
Autres classes	0,07	10,4	0,13	19,9	0,09	14,6	0,07	12,3	0,03	5,1	0,01	1,3	-90,3%	-87,7%
Total en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour et pour 1 000 journées d'hospitalisation	2,8	419,0	2,7	419,6	2,3	381,8	2,2	377,7	2,2	388,7	2,2	422,7	-20,0%	0,9%

Source : ANSM

* DDJ/1 000 H/J : dose définie journalière pour 1 000 habitants et par jour; **DDJ/1 000 JH : dose définie journalière pour 1 000 journées d'hospitalisation; ***ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

Figure 3 Répartition 2010 de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine / Figure 3 Distribution of antimicrobial in ambulatory care in metropolitan France regions, 2010



Source: Cnamts & ANSM

* DDJ/1 000 H/J : dose journalière définie pour 1 000 habitants et par jour.

ou familles, à trois exceptions près : les carbapénèmes (dont la consommation a doublé entre 2000 et 2010 en passant de 0,0135 à 0,0270 DDJ/1 000 H/J), les céphalosporines de 3^e génération et les autres antibactériens (J01X), dont la progression a été très faible.

La consommation française présente néanmoins des écarts significatifs d'une région à l'autre (figure 3). Des régions comme les Pays-de-la-Loire ou Rhône-Alpes se situent parmi celles dont les niveaux de consommation sont les plus modérés (quoique celle-ci demeure supérieure à la moyenne européenne), tandis que d'autres comme le Nord-Pas-de-Calais et, plus généralement, les régions du nord de la France, sont celles où la consommation d'antibiotiques est la plus élevée.

Les disparités observées ne sont pas seulement régionales. Elles sont également liées au sexe et à l'âge (tableau 3). La consommation des femmes est plus élevée que celle des hommes et elle varie fortement selon les tranches d'âge. Pour des raisons directement liées à la méthode de calcul retenue par l'OMS, la consommation des enfants ne peut pas être correctement mesurée à partir des DDJ fixées pour un adulte¹. Aussi le tableau 3 n'indique-

¹ En effet, la consommation des enfants et des nourrissons est - par convention - mesurée à partir de la posologie standard définie pour un adulte (DDJ), toujours plus élevée. Une boîte d'antibiotiques prescrite à un nourrisson ou à un enfant « produira » donc un nombre de journées de traitement - et donc de DDJ - plus faible qu'il ne l'est en réalité puisque la posologie effective est inférieure à la posologie théorique.

Tableau 3 Consommation 2010 d'antibiotiques en ville selon l'âge et le sexe, en nombre de DDJ/1 000H/J*, en France / Table 3 Antimicrobial use in ambulatory care in 2010 by age and sex, in defined daily doses (DDD) /1000 patients-days, France

	Hommes	Femmes	Ensemble
15 à 34 ans	22,8	34,7	28,8
35 à 54 ans	23,0	31,5	27,4
55 à 64 ans	29,1	31,5	30,4
65 à 74 ans	33,3	31,5	32,3
75 à 84 ans	37,8	33,0	34,9
85 ans et +	44,3	38,0	39,8

Source : Cnamts & ANSM

* DDJ/1 000 H/J : dose définie journalière pour 1 000 habitants et par jour

t-il pas le niveau apparent de consommation de la population âgée de moins de quinze ans, qui sous-estime la consommation réelle². Globalement, le niveau de consommation de la population féminine jeune (entre 15 et 34 ans) est très supérieur à la moyenne nationale, mais la consommation se stabilise à mesure que l'âge des femmes augmente. Toutefois, ce niveau augmente de nouveau lorsque les femmes dépassent l'âge de 74 ans. La consommation masculine, de son côté, quoique globalement plus faible, est plus importante que celle des femmes pour les trois tranches d'âge les plus élevées.

Discussion

La baisse de la consommation a été importante en ville, mais son ampleur s'est atténuée au cours de la période étudiée. Une légère tendance à la hausse se dessine même depuis plusieurs années. Différents facteurs permettent d'expliquer - au moins partiellement - que ces variations aient été plus marquées au cours des premières années de la décennie. Tout d'abord, le Conseil de l'Union européenne s'est préoccupé du problème de la résistance aux antibiotiques en adoptant une résolution (1999) puis une recommandation (2001). Ces documents invitaient les États membres à définir des stratégies pour enrayer le développement de la résistance aux antibiotiques et à renforcer la collecte d'informations sur leur prescription et leur utilisation. De surcroît, deux programmes européens, spécifiquement dédiés au suivi de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) et au suivi des consommations (ESAC), ont été lancés. En France, un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place dès novembre 2001. De nombreuses actions ont été ensuite engagées, notamment par l'assurance maladie dont les premières campagnes auprès du public ont eu un réel impact et ont significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville [2;3].

² Même si l'on s'en tient à une approche quantitative (nombre de boîtes), la population âgée de moins de 15 ans consomme proportionnellement plus que la population française dans son ensemble. En effet, elle a consommé, en 2010, 20,5% du nombre total de boîtes prescrites, alors qu'elle représentait 19% de la population française couverte par le régime général.

À l'hôpital, avant même qu'un accord ne soit signé en 2006 entre le ministère de la Santé, les organismes d'assurance maladie et les fédérations professionnelles hospitalières, des actions ont été menées afin de réduire les consommations et d'optimiser les prescriptions au sein des établissements [4]. Des résultats substantiels ont été obtenus. Toutefois, lorsque les consommations sont rapportées au nombre de journées d'hospitalisation, les évolutions les plus récentes mettent en évidence une reprise de la consommation qu'on ne peut - à la différence des prescriptions de ville - expliquer par l'incidence des pathologies hivernales. Bien qu'ils soient plus élevés, nos résultats de 2010 (422,7 DDJ/1 000 JH) sont cohérents avec ceux que le réseau ATB-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) [5] a publiés (374 DDJ/1 000 JH) pour la même année, dans le cadre d'une surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements hospitaliers. L'écart entre ces deux sources peut notamment s'expliquer par le fait que le réseau ATB-Raisin ne couvre pas tous les établissements : 1 115 réponses traitées en 2010, soit 40,3% des établissements sollicités et 52,0% des lits d'hospitalisation. De surcroît, les champs de ces deux études ne se recouvrent pas complètement. Les évolutions respectivement observées par l'ANSM et le réseau ATB-Raisin au cours de ces dernières années se recoupent néanmoins dans une large mesure.

Quel que soit le secteur considéré, ces éléments conduisent à se demander si la dynamique de réduction des consommations observée au début des années 2000 ne s'est pas ralentie en l'absence de nouveaux messages forts à destination des prescripteurs et des patients. À cet égard, les disparités de consommation liées au sexe et à l'âge du patient doivent conduire à définir des messages très ciblés. Quant aux écarts importants de consommation observés d'une région à l'autre, leur analyse doit prendre en compte - en dehors de la prévalence des maladies infectieuses - de nombreux déterminants : état de santé, espérance de vie, offre de soins, activité médicale, pyramide des âges [6], ainsi que la

structure familiale [7], le niveau d'éducation, le taux d'activité et les revenus [8] de la population adulte. Au début des années 2000, la consommation d'antibiotiques en ville baissait, quelle que soit l'incidence des syndromes grippaux. Depuis plusieurs années, l'évolution en dents de scie observée reproduit à moindre échelle - et avec une corrélation qui reste à déterminer - celle des syndromes grippaux. Ainsi l'année 2009, caractérisée par la présence exceptionnelle de deux pics de syndromes grippaux, est également celle au cours de laquelle le niveau de la consommation a le plus progressé. Par ailleurs, les données issues du panel IMS Health (EPPM) portant sur l'année 2011 montrent que les maladies virales (bronchite, rhinopharyngite, syndrome grippal) constituaient toujours le premier motif (28%) de prescription des antibiotiques. Une nouvelle baisse de la consommation ambulatoire ne pourra donc être obtenue qu'en réduisant significativement la prescription d'antibiotiques pour des affections virales. À l'hôpital, ces facteurs ne peuvent expliquer la tendance à la hausse que l'on observe en rapportant la consommation au nombre de journées d'hospitalisation.

Les données européennes collectées par le réseau ESAC [9] confirment qu'il existe une forte disparité du niveau d'utilisation des antibiotiques et que la France figure toujours parmi les pays dont la consommation est élevée. En 2009, la France était le troisième consommateur d'antibiotiques pour la médecine ambulatoire (tableau 4). En nombre de DDJ/1 000H/J, la consommation moyenne européenne était de 20,9, alors qu'elle était de 29,6 en France. À l'hôpital, la France occupait le cinquième rang. Toutefois, comme la consommation hospitalière de plusieurs grands pays européens n'est pas publiée, les données disponibles sont difficiles à interpréter et ne permettent pas de connaître le niveau moyen de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital en Europe. Schématiquement, pour la médecine de ville, l'Europe peut être divisée en trois blocs : les pays du Nord, faibles consommateurs d'antibiotiques, les pays de l'Est, consommateurs modérés, et les pays du bassin méditerranéen, forts

Tableau 4 Consommation d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, exprimée en nombre de DDJ/1 000 H/J* / Table 4 Antimicrobial use in ambulatory care in several European countries, expressed in defined daily doses (DDD) /1000 patients-days

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Allemagne	13,6	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9		
Belgique	26,2	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5		
Bulgarie	15,1	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6		
Espagne	20,0	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7		
France	34,3	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7
Grèce	30,7	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6		
Italie	24,5	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7		
Pays-Bas	10,0	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4		
Pologne	22,2	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6		
République tchèque	18,6	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4		
Royaume-Uni	14,8	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3		
Suède	15,8	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9		

Source : ESAC & ANSM (pour les données françaises)

* DDJ/1 000 H/J : dose définie journalière pour 1 000 habitants et par jour

consommateurs. Toutefois, ces écarts se réduisent au fil des années, même s'ils demeurent importants. Il s'agit cependant d'une tendance que l'on observe pour d'autres classes de médicaments. Malgré l'usage croissant des DDJ comme outil de mesure des consommations, ces données comparatives doivent être interprétées avec prudence. Ainsi, la consommation réelle de l'Espagne est probablement supérieure à celle que mesurent les données ESAC (bien que la réglementation l'interdise, certaines pharmacies continuent à délivrer sans prescription médicale des antibiotiques : ces ventes ne sont pas prises en compte dans les statistiques officielles). De même, les statistiques grecques intègrent des consommations qui ne sont habituellement pas comptabilisées dans le secteur ambulatoire. De manière plus générale, les outils de mesure de la consommation servent à dresser un état des lieux et à effectuer des comparaisons ; en aucune manière, ils ne permettent d'établir le niveau optimal de la consommation. À cet égard, la moyenne européenne peut être utilisée comme un objectif, mais ne constitue pas une norme qui fixerait ce niveau optimal. Celui-ci peut différer d'un pays à l'autre, compte tenu de toutes les spécificités nationales qui exercent un impact sur la consommation (état de santé de la population, pyramide des âges, etc.).

À cette tendance à la reprise s'ajoute une seconde préoccupation, d'ordre qualitatif, liée à la progression en ville comme à l'hôpital de molécules qui sont qualifiées « de réserve », en ce sens qu'elles constituent le seul recours possible en cas d'échec des antibiotiques de première intention. L'augmentation de la consommation des céphalosporines de 3^e génération est préoccupante car elle sélectionne

plus facilement les entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu. À l'hôpital, la forte progression de la consommation des carbapénèmes implique une surveillance accrue car de nouvelles souches résistantes sont apparues [10;11].

Conclusion

L'analyse de la consommation d'antibiotiques au cours des années 2000-2010 conduit à porter un jugement nuancé sur les résultats obtenus. Le niveau de la consommation a globalement diminué. Cependant, ces résultats ne peuvent être réellement appréciés qu'en les replaçant dans une perspective de plus long terme. Or, c'est précisément la tendance de ces dernières années qui pose problème. Même si les taux de croissance actuellement observés sont beaucoup plus faibles que ceux des années 1990, cette tendance s'inscrit néanmoins à la hausse, faute peut-être de messages et d'actions clairement perçus par tous les acteurs. Le troisième plan antibiotique [12] qui, pour la première fois, fixe des objectifs chiffrés en ce qui concerne la réduction de la consommation (-25% entre 2011 et 2016), devrait donc contribuer à ce qu'un nouveau mouvement significatif de baisse soit enclenché et permettre ainsi à la France de rapprocher le niveau de sa consommation de la moyenne européenne.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Rapport thématique. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2012. 25 p. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf

[2] Huttner B, Harbarth S. "Antibiotics are not automatic anymore" - the French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med.* 2009 ;6(6):e1000080.

[3] Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6(6):e1000084.

[4] Cavalieri P, Amadeo B, Goossens H, Muller A. Consommation antibiotique hospitalière en France, 1997-2007 : résultats du projet européen ESAC. *Antibiotiques* 2009;11(4):212-7.

[5] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2012. 83 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/content/download/34432/169880/version/1/file/ATB_RAISIN.pdf

[6] Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socio-economic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health.* 2010;55(5):469-78.

[7] Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1460-7.

[8] Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy.* 2006;78(1):77-92.

[9] ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC Yearbook 2009. Stockholm: European Centre for Diseases Prevention and Control ; 2010. 121 p. Disponible à : <http://www.ecdc.europa.eu/en/Search/pages/Results.aspx?k=ESAC%20Yearbook%202009>

[10] Grall N, Andreumont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-infectieux.* 2011;13(2):87-102.

[11] Dumartin C, Rogues AM, L'Héritier F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, et al. Consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé français, réseau ATB-Raisin, 2008-2010. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012; 42-43:486-90.

[12] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 18 novembre 2011. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf

Encadré – La consommation des antibiotiques à usage vétérinaire entre 1999 et 2010 / Box – Veterinary antimicrobial consumption between 1999 and 2010

Anne Chevance (anne.chevance@anses.fr), Gérard Moulin

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)-Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), Fougères, France

Introduction

L'antibiorésistance est un problème de santé publique concernant aussi bien la médecine humaine que la médecine vétérinaire. Le marché français du médicament vétérinaire est le premier marché européen du médicament vétérinaire, et les antibiotiques constituent la classe thérapeutique la plus utilisée [1].

La surveillance des ventes d'antibiotiques est l'une des sources d'informations importantes utilisée pour l'évaluation et la gestion des risques en matière d'antibiorésistance. C'est pourquoi l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV) a initié, dès 1999, un suivi annuel des ventes d'antimicrobiens vétérinaires. Ce suivi est basé sur les déclarations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM), les

données obtenues constituant un recueil exhaustif des antibiotiques vétérinaires vendus.

Méthodes

Les titulaires d'AMM fournissent chaque année à l'Anses-ANMV le nombre d'unités vendues pour chaque présentation de chaque médicament contenant un antibiotique ayant une AMM en France, ainsi qu'une estimation de la part des ventes pour chaque espèce de destination.

En 1999, les ventes de médicaments vétérinaires étaient simplement converties en quantité pondérale de matière active (Wacti, *Weight of active ingredient*). Cette façon d'exprimer les résultats est la plus directe et la plus courante [2;3]. Néanmoins, compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques, les tonnages vendus d'antibiotiques ne traduisent pas

précisément leur utilisation. Ainsi, une diminution du volume des ventes ne correspond pas forcément à une diminution de l'utilisation, car les antibiotiques récents sont généralement plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité plus faible d'antibiotiques.

Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est nécessaire de prendre en compte, en particulier, la posologie et la durée d'administration, ainsi que l'évolution de la population animale au cours du temps.

Le poids vif traité en tonnes (WAT, *Weight of Animal Treated*) est un indicateur utilisé depuis plusieurs années, obtenu en divisant, pour chaque spécialité, la quantité de principe actif vendue (Wacti) par la quantité de principe actif nécessaire pour traiter 1 kilogramme d'animaux (la quantité de principe actif nécessaire pour traiter 1 kilo-

gramme est obtenue en multipliant la posologie recommandée dans l'AMM par la durée de traitement de l'AMM).

En rapportant les estimations de poids vifs traités à la masse de population animale potentiellement consommatrice, on obtient une estimation du niveau de l'exposition (ALEA : *Animal Level of Exposure to Antimicrobials*). Cet indicateur est directement corrélé au pourcentage d'animaux traités et constitue un indicateur objectif de l'exposition aux antibiotiques ; il permet des comparaisons des ventes d'antibiotiques sur une période donnée, entre familles d'antibiotiques et, éventuellement, entre pays.

Résultats

Évolution des ventes par famille d'antibiotiques (Wacti en tonnes)

Entre 1999 et 2010, le tonnage d'antibiotiques vendu a fluctué entre 1 383 et 1 014 tonnes [4;5] par an, le tonnage vendu en 2010 étant le plus faible depuis le début du suivi. Les résultats de l'année 2010 confirment la diminution des volumes de ventes observée les années précédentes (-23% depuis 1999, -3,6% entre 2009 et 2010).

Évolution des ventes d'antibiotiques en tonnes de poids vif traité (WAT)

En 2010, le poids d'animaux traités par les antibiotiques, toutes familles confondues, a augmenté de 3,0% par rapport à 1999 et a légèrement diminué (-0,1%) par rapport à 2009. Alors que les tonnages de céphalosporines de 3^e et 4^e générations et de fluoroquinolones utilisés en médecine vétérinaire apparaissaient faibles (respectivement 2,3 et 5,2 tonnes en 2010), une expression des ventes en poids vif traité révèle une utilisation non négligeable de ces familles (respectivement 358 656 et 361 849 tonnes).

Évolution des ventes d'antibiotiques par famille en ALEA

La masse de la population animale a diminué de 8,4% entre 1999 et 2010 alors que, sur cette même période, le poids d'animaux traités par les antibiotiques a augmenté de 3,0%. Le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques, toutes familles et espèces confondues, a donc augmenté de 12,4% entre 1999 et 2010. Sur les douze années de suivi, le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a quasiment été multiplié par 2 et l'exposition aux céphalosporines a, quant à elle, presque triplé. Cependant, l'exposition à ces deux familles d'antibiotiques s'est stabilisée au cours des trois dernières années.

Discussion

Si l'expression des ventes d'antibiotiques en tonnage de principe actif vendu permet de suivre l'évolution des ventes dans le temps, elle ne traduit pas précisément l'utilisation des antibiotiques car

les différences de dose et de durée de traitement selon le principe actif et selon la forme pharmaceutique ne sont pas prises en compte. L'expression des ventes en quantité pondérale de matière active a pourtant été pendant longtemps, et reste encore dans de nombreux pays, le mode d'expression usuel choisi pour exprimer les ventes nationales d'antibiotiques et suivre leur évolution dans le temps.

La notion de poids vif traité définie par l'Anses-ANMV reflète mieux l'utilisation des différentes familles d'antibiotiques. La diminution affichée par le tonnage est en fait artificielle et correspond notamment à une modification des pratiques : abandon des traitements longs avec des molécules anciennes de type tétracyclines ou sulfamides et recours de plus en plus fréquents aux familles critiques pour la médecine humaine (céphalosporines et fluoroquinolones). Ces deux classes de molécules, disponibles en médecine vétérinaire depuis une quinzaine d'années, sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'Homme. Selon les recommandations européennes, ces antibiotiques doivent ainsi être réservés au traitement curatif des animaux en deuxième intention.

Les résultats issus du suivi national doivent être confortés par des enquêtes en élevage. Par ailleurs, les enquêtes quantitatives réalisées en élevage apportent un renseignement essentiel sur les usages : le poids au moment du traitement. Compte tenu des volumes de ventes, des posologies, des durées de traitements et du poids des animaux au moment du traitement [6], il est aisé d'estimer un nombre d'animaux traités par médicament. Ainsi, selon les estimations de l'Anses-ANMV, en 2009 et 2010, il semblerait que plus de 35% des porcs charcutiers aient reçu un traitement à base de céphalosporines de dernières générations. Fin 2010, les représentants de la filière porcine ont décidé la mise en œuvre d'un moratoire limitant l'utilisation des céphalosporines de dernières générations. Depuis la mise en place de ce moratoire, leur utilisation a diminué en filière porcine.

Une meilleure connaissance du poids des animaux au traitement pour l'ensemble des médicaments vétérinaires vendus en France permettrait d'évaluer plus justement le pourcentage d'animaux exposés aux antibiotiques. L'enregistrement des ventes d'antibiotiques au niveau national constitue un outil de suivi quantitatif simple des consommations antibiotiques en médecine vétérinaire, mais seules les enquêtes en élevage [7-9] ou les enquêtes auprès de professionnels [10;11] permettent de mieux comprendre les modalités d'usage et les facteurs susceptibles d'influencer les consommations.

Conclusion

La diminution des tonnages d'antibiotiques vendus depuis 1999 ne traduit pas une moindre

exposition des animaux aux antibiotiques mais correspond, au moins en partie, à un abandon des traitements longs avec des molécules anciennes, à la faveur notamment de traitements plus courts avec des molécules plus récentes et d'importance critique pour la médecine humaine.

Les acteurs de la médecine vétérinaire ont engagé des modifications de pratiques en antibiothérapie : démarche volontaire des professionnels, telle que le moratoire sur l'utilisation des céphalosporines chez le porc, objectifs fixés par les autorités d'une réduction de 25% de la consommation d'antibiotiques sur cinq ans, mise en place d'un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire... Le suivi national des ventes permettra, au cours des prochaines années, d'évaluer l'impact des initiatives mises en place depuis fin 2010. Les enquêtes menées par les laboratoires de l'Anses permettront de mieux caractériser les facteurs influençant la prescription d'antibiotiques et de mieux comprendre la modification des pratiques.

Références

- [1] Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif. Extrait du Rapport du groupe de travail Industries de santé. États généraux de l'Industrie (SIMV) ; 2009. 2 p. Disponible à : <http://www.simv.org/Communiqués/Communique-L-industrie-du-MV.pdf>
- [2] European Medicines Agency. Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. Reporting period: 2005-2009. Londres: EMEA, 2011. 77 p. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf
- [3] European Medicines Agency. European surveillance of veterinary antimicrobial consumption (ESVAC). Data collection protocol. Londres: EMA; 2012. 18 p.
- [4] Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010. Volumes et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux (Éd. scientifique). Fougères : Anses-ANMV; 2011. 57 p.
- [5] Chevance A, Moulin G, Chauvin C, Gay E. La consommation des antibiotiques à usage vétérinaire entre 1999 et 2010. Bulletin Épidémiologique - Santé animale-Alimentation, Anses-DGAL. 2012;53.
- [6] Chauvin C. Étude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques dans un échantillon d'élevages porcins naisseurs-engraisseurs année 2008 et comparaison 2008/2005. Ploufragan: Anses; 2010. 33 p.
- [7] Chauvin C, Le Bouquin-Leneveu S, Hardy A, Haguet D, Orand JP, Sanders P. An original system for the continuous monitoring of antimicrobial use in poultry production in France. J Vet Pharmacol Ther. 2005;28(6):515-23.
- [8] Chauvin C, Querrec M, Perot A, Guillemot D, Sanders P. Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. J Vet Pharmacol Ther. 2008;31(4):301-11.
- [9] Chauvin C, Le Bouquin S, Sanders P. Usage des antibiotiques en filières porcine, avicole et cunicole en France – résultats d'enquêtes. Bulletin Épidémiologique - Santé animale-Alimentation, Anses-DGAL. 2012 ;53.
- [10] Cazeau G, Chazel M, Jarrige N, Sala C, Calavas D, Gay E. Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France. 17e Journées 3R (Rencontres, recherches, ruminants); 8-9 décembre 2010, Paris. Disponible à : http://www.journees3r.fr/IMG/pdf/2010_02_02_Cazeau.pdf
- [11] Gay E, Cazeau G, Jarrige N, Calavas D. Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France : résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires. Bulletin Épidémiologique - Santé animale-Alimentation, Anses-DGAL. 2012;53.

Consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé français, réseau ATB-Raisin, 2008-2010

Catherine Dumartin (catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr)^{1,2}, Anne-Marie Rogues^{1,2}, François L'Héritier³, Muriel Péfau¹, Xavier Bertrand^{4,5}, Pascal Jarno⁶, Sandrine Boussat⁵, Marine Giard⁷, Anne Savey⁷, Pacôme Angora⁶, Ludivine Lacavé³, Olivia Ali-Brandemeyer⁵, Anaïs Machut⁷, Serge Alfandari⁸, Elise Rémy⁹, Benoît Schlemmer¹⁰, Sophie Touratier¹¹, Sophie Vaux¹²

1/ Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Sud-Ouest, CHU de Bordeaux, France 2/ Inserm U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France
3/ CClin Paris-Nord, Paris, France 4/ Laboratoire de microbiologie, CHU de Besançon, France 5/ CClin Est, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France
6/ CClin Ouest, CHU de Rennes, France 7/ CClin Sud-Est, CHU de Lyon, France 8/ Société de pathologie infectieuse de langue française, Lille, France
9/ Observatoire régional des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (Omedit) Haute-Normandie, Rouen, France
10/ Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, Paris, France 11/ Service de pharmacie hospitalière, Groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière, AP-HP, Paris, France
12/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

La consommation des antibiotiques est surveillée depuis 2008 par des établissements de santé (ES) volontaires, dans le cadre du réseau national ATB-Raisin. Les données recueillies chaque année portent sur le type d'ES, le nombre de journées d'hospitalisation (JH), les quantités d'antibiotiques dispensées en hospitalisation complète, en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 JH.

En 2010, les 1 115 ES participant avaient consommé 374 DDJ/1 000 JH, avec des variations selon le type d'ES et la région, notamment pour la ceftriaxone et les carbapénèmes. Dans 662 ES ayant participé trois années consécutives, la consommation globale totale, en DDJ/1 000 JH, était de 366 en 2008, 378 en 2009 et 389 en 2010. Les consommations de ceftriaxone et de carbapénèmes avaient progressé de 28% et 31% respectivement.

Ainsi, malgré les programmes nationaux, les consommations d'antibiotiques ne diminuent pas dans les établissements de santé. La progression de la consommation des carbapénèmes, observée aussi dans d'autres pays européens, illustre la nécessité de maîtriser l'utilisation de ces antibiotiques de dernier recours. Dans ce contexte, la surveillance ATB-Raisin permet de suivre l'impact des recommandations de restriction de l'utilisation d'antibiotiques. Pour les ES, la participation au réseau facilite les partages d'expériences concourant au meilleur usage des antibiotiques.

Antibiotic use in French healthcare facilities: ATB-RAISIN Network, 2008-2010

The ATB-RAISIN National Surveillance Network was set up to monitor trends in antibiotic use in hospitals from 2008. Data retrospectively collected each year, by voluntary hospitals were: hospital status; number of patients-days (PD); antibiotic consumption for inpatients, expressed in number of defined daily doses (DDD) per 1000 PD.

In 2010, antibiotic use in 1,115 participating hospitals was 374 DDD/1,000 PD, with variations according to hospital status and region. In 662 hospitals participating each year, antibiotic use slightly increased by 3% each year: 366, 378 and 389 DDD/1,000 PD from 2008 to 2010. Major increases occurred in the use of ceftriaxone (+28%) and carbapenems (+31%). Despite national action plans, antibiotic use did not decrease in French hospitals. Increase in carbapenem use was also reported in other European countries, illustrating the urgent need to better control the use of these last-line agents.

Considering these trends, emphasis will be reinforced on the rational use of antibiotics such as carbapenems. In this context, ATB-RAISIN network will help assessing the impact of the national programme and will be useful to promote experience sharing between hospitals.

Mots-clés / Keywords

Antibiotiques, établissements de santé, réseau de surveillance / Antibiotic use, hospitals, surveillance network

Introduction

La consommation élevée d'antibiotiques en France, associée à une augmentation des résistances bactériennes depuis une vingtaine d'années, a conduit à la définition de programmes nationaux pour rationaliser l'usage des antibiotiques. Ainsi, le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 vise à réduire de 25% en cinq ans de la consommation d'antibiotiques au niveau national [1]. Dans ce contexte, les établissements de santé (ES) ont été incités à suivre leur consommation d'antibiotiques [1-3] et des réseaux de surveillance se sont constitués, dès 1999 dans le Sud-Ouest et dès 2001 dans l'inter-région Nord, sous l'égide des centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin). En 2006, l'adoption d'un accord-cadre portant sur l'utilisation des antibiotiques [4] et la mise en place d'un indicateur de bon usage des antibiotiques (ICATB) [5], prévoyant tous deux le développement de la surveillance des consommations d'antibiotiques, ont conduit les CClin à

proposer aux ES une méthode harmonisée et un outil de recueil [6]. L'usage rationnel des antibiotiques constituant un élément clé de la maîtrise des résistances bactériennes [7], le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) a mis en place une surveillance nationale des consommations d'antibiotiques dans les ES à partir des réseaux animés par les CClin. Le réseau ATB-Raisin a ainsi pour objectifs de :

- quantifier et décrire la consommation des antibiotiques dans les différents types d'ES ;
- suivre l'évolution dans le temps de cet indicateur ;
- inciter chaque ES participant à :
 - surveiller la consommation des antibiotiques, en utilisant une méthodologie et des outils en cohérence avec les recommandations nationales ;
 - mettre ses résultats en parallèle avec les résistances bactériennes ;
 - se situer par rapport à des ES comparables et à analyser les différences, afin d'identifier des pistes d'évaluation complémentaires pour optimiser l'utilisation des antibiotiques.

Les données de consommation recueillies de 2008 à 2010 dans le cadre de ce réseau national sont présentées dans cet article.

Méthode

Tous les ES publics et privés (métropole et outre-mer), ayant une activité d'hospitalisation complète, étaient invités par les CClin à participer chaque année, depuis 2008, à la surveillance. Des données caractérisant l'activité ont été recueillies dans les ES volontaires : type d'ES et nombre de journées d'hospitalisation (JH). La consommation des antibiotiques à visée systémique (classe J01 de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* de l'OMS), de la rifampicine (antituberculeux classé en J04AB02) et des imidazoles *per os* (antiparasitaires classés en P01AB) a été recueillie en nombre d'unités communes de dispensation (comprimés, ampoules, flacons...) délivrées chaque année entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre dans les secteurs d'hospitalisation complète (hospitalisation de jour, consultations et séances étaient

exclues). Ces quantités étaient converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique, puis rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation en nombre de DDJ pour 1 000 JH selon les recommandations nationales [1-5]. Les valeurs de DDJ utilisées étaient celles définies par l'OMS, en vigueur au 1^{er} janvier 2010¹. Le taux global de consommation par type d'ES a été calculé en rapportant le nombre total de DDJ consommées au nombre total de JH réalisées dans l'ensemble des ES du type concerné. La description des consommations au niveau régional a été limitée à des antibiotiques ciblés et aux seuls centres hospitaliers (CH) et ES privés ayant une activité prédominante de médecine, chirurgie et/ou obstétrique (MCO), afin de réduire l'impact des différences de participation selon les régions des autres types d'établissements. Ces établissements représentent à eux seuls plus de la moitié des ES participants (613/1 115) et ont, pour la plupart, une activité importante de court séjour générant une consommation de ces antibiotiques ciblés.

Résultats

Participation

La participation au réseau ATB-Raisin a progressé chaque année : 861 ES en 2008, 997 en 2009, et 1 115 en 2010, ce qui représente près de 66 millions de JH, soit 52,4% des JH réalisées en 2010. La participation des établissements de type CH et MCO

était plus importante que celle des autres établissements (61% de l'ensemble des JH de CH et 64% des JH de MCO en 2010 *versus* 36 à 45% des JH pour les autres catégories d'établissements). Parmi ces ES, 662, soit 24% des ES français, avaient collecté la consommation d'antibiotiques chaque année, de 2008 à 2010, permettant ainsi d'apprécier les évolutions survenues au cours de la période. La distribution des différents type d'ES dans cette cohorte était comparable à celle des ES ayant participé en 2010 ; toutefois, la distribution des JH réalisées dans les ES de type CH, MCO, les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) et les ES spécialisés en psychiatrie en 2010.

Consommation d'antibiotiques en 2010

Les consommations d'antibiotiques variaient selon le type d'ES, et selon les ES au sein d'un même type (figure 1). Les consommations les plus élevées étaient observées dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les hôpitaux d'instruction des armées (HIA), avec des consommations médianes de 552 et 693 DDJ/1 000 JH respectivement, les moins élevées étaient observées dans les établissements spécialisés en psychiatrie, où la consommation médiane était de 54 DDJ/1 000 JH.

Parmi les pénicillines, qui représentaient plus de la moitié des DDJ consommées, l'antibiotique le plus utilisé était l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, qui représentait 31,3% des DDJ d'antibio-

tiques, devant l'amoxicilline (16,8%) (tableau 1). Les fluoroquinolones représentaient 13,5% des DDJ (dont l'ofloxacine 5,3%), les céphalosporines de troisième génération² (C3G) 7,8% (dont la ceftriaxone 4,7%) et les carbapénèmes 1,3% (dont l'imipénème 1,1%).

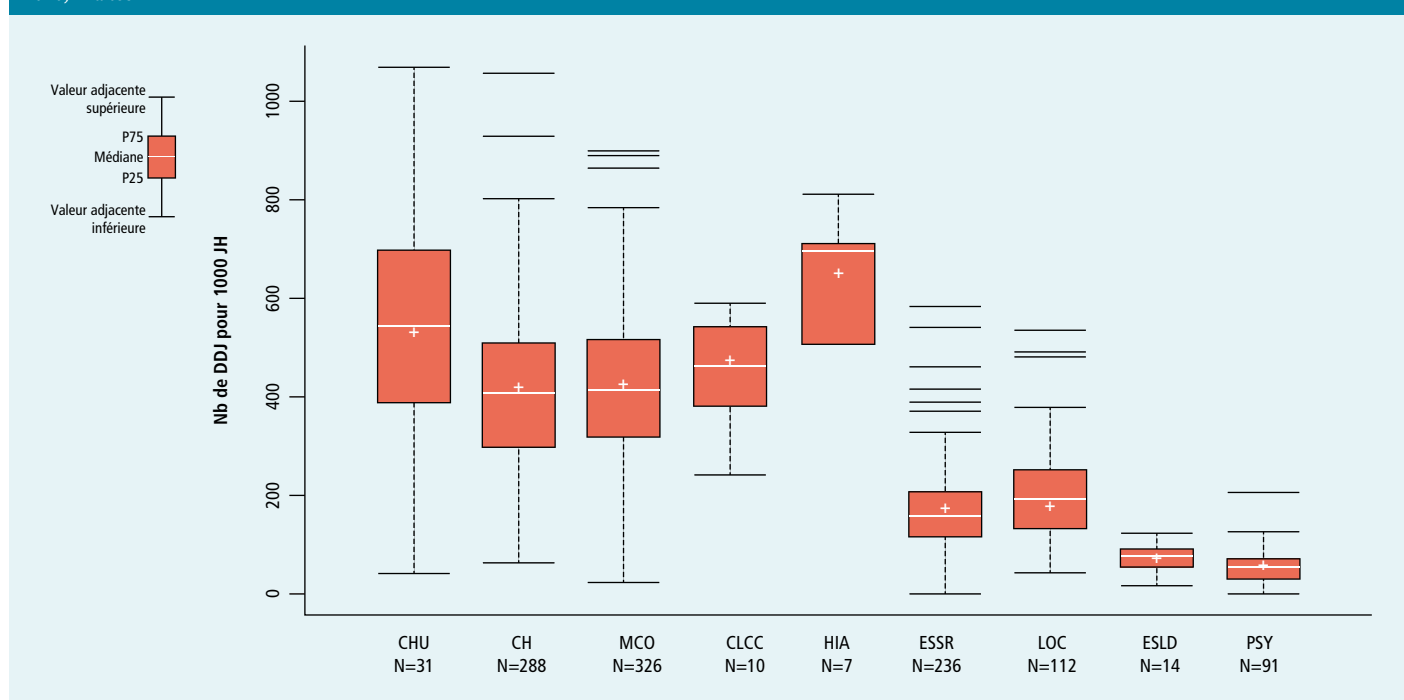
La nature des antibiotiques consommés variait selon le type d'établissement (tableau 1). Par exemple, les carbapénèmes étaient consommés principalement dans les HIA, les CHU et les CLCC : de 14,4 à 22,0 DDJ/1 000 JH contre 0 à 4 DDJ/1 000 JH dans les autres types d'ES. Les consommations variaient aussi selon les régions. Par exemple, les consommations régionales des CH et des MCO pour la ceftriaxone et les carbapénèmes variaient de 3,2 à 32,5 DDJ/1 000 JH et de 1,2 à 8,3 DDJ/1 000 JH respectivement (figures 2 et 3).

Évolution des consommations d'antibiotiques entre 2008 et 2010

Dans les 662 ES ayant fourni des données chaque année entre 2008 et 2010, la consommation d'antibiotiques avait globalement progressé chaque année : 366 DDJ/1 000 JH en 2008, 378 en 2009 et 389 DDJ/1 000 JH en 2010. Lorsqu'elles étaient exprimées en nombre de DDJ non rapportées à l'activité, les consommations avaient peu varié : 16 867 795 DDJ en 2008 et 16 880 695 en 2010

² Y compris le céfépime et le céfpirome, considérés comme des céphalosporines de 4^e génération dans la classification OMS.

Figure 1 Consommation, tous antibiotiques confondus (J01+P01AB+J04), par type d'établissement, en nombre de DDJ pour 1 000 JH. Réseau ATB-Raisin, 2010, France / **Figure 1** Antibiotic use (J01+P01AB+J04) in number of defined daily doses (DDD) per 1,000 patient-days, according to hospital status. ATB-RAISIN Network 2010, France



La valeur de la consommation de la moitié des établissements se situe dans la zone délimitée par les percentiles 25 (P25) et 75 (P75). L'étendue entre les valeurs P25 et P75 est appelée intervalle interquartile (IIQ).

La valeur adjacente inférieure correspond à la plus faible valeur observée qui reste comprise entre la valeur du P25 et la valeur (P25 - 1,5 IIQ).

La valeur adjacente supérieure correspond à la plus haute valeur observée qui reste comprise entre la valeur du P75 et la valeur (P75 + 1,5 IIQ).

Les valeurs qui se situent au-delà de ces limites sont considérées comme « atypiques » (« outliers ») et sont figurées par un trait.

Le taux global est représenté par une croix.

CHU : centres hospitaliers universitaires ; CH : centres hospitaliers ; CLCC : centres de lutte contre le cancer ; HIA : hôpitaux d'instruction des armées ; ESSR : établissements de soins de suite et de réadaptation ; LOC : hôpitaux locaux ; ESLD : établissements de soins de longue durée ; PSY : établissements psychiatriques.

Tableau 1 Consommations d'antibiotiques (taux global), en nombre de DDJ/1 000 JH et par type d'établissement Réseau ATB-Raisin, 2010, France / *Table 1 Antibiotic use (pooled mean) in number of DDD/1,000 PD, according to hospital type. ATB-RAISIN Network 2010, France*

Antibiotiques	Nombre de DDJ/1 000 JH (taux globaux)									
	CHU N=31	CH N=288	MCO N=326	CLCC N=10	HIA N=7	ESSR N=236	LOC N=112	ESLD N=14	PSY N=91	Ensemble N=1 115
Pénicillines	273,8	243,8	201,0	192,1	291,2	84,9	91,2	40,3	42,7	198,2
Amoxicilline	95,0	73,9	61,8	35,6	82,9	29,4	33,3	14,8	15,2	62,6
Amoxicilline + acide clavulanique	136,5	150,8	124,6	122,1	143,9	48,6	53,7	24,7	26,1	117,1
Pipéracilline tazobactam	14,0	4,6	3,5	14,2	19,4	0,5	0,1	0,0	0,0	4,9
Pénicilline M	20,1	11,2	9,0	15,8	36,3	4,6	3,8	0,7	1,2	10,3
Céphalosporines (et aztréonam)	55,9	45,6	76,0	72,2	75,7	9,6	15,9	7,5	1,9	43,1
Céphalosporines 1 ^{re} et 2 ^e génération	9,9	8,7	49,5	18,0	13,2	0,4	0,5	0,1	0,2	13,7
Céphalosporines 3 ^e génération	45,6	36,9	26,4	54,2	62,3	9,1	15,4	7,4	1,6	29,3
Cefotaxime	8,5	5,9	3,4	8,8	9,2	0,4	0,3	0,0	0,0	4,5
Ceftriaxone	24,8	23,2	16,5	36,5	41,7	4,1	8,5	4,4	0,7	17,7
Carbapénèmes	14,6	4,0	3,8	14,4	22,0	1,7	0,5	0,1	0,1	4,9
Imipénème	11,2	3,4	3,3	13,9	16,2	0,9	0,4	0,1	0,1	4,0
Sulfamides	14,3	5,8	6,3	8,4	9,6	7,0	5,0	2,2	1,3	6,8
Macrolides et apparentés	26,6	23,5	17,2	16,1	31,5	16,3	14,7	5,2	5,4	19,9
Aminosides	17,8	10,5	16,4	18,1	35,9	1,7	1,1	0,2	0,1	10,4
Fluoroquinolones	58,3	57,6	64,6	98,9	88,3	34,3	27,8	11,8	6,1	50,4
Ciprofloxacine	22,6	13,5	19,5	52,7	34,1	10,7	8,6	2,9	1,4	14,4
Lévofloxacine	11,9	12,7	9,1	22,7	25,3	4,8	3,8	2,3	0,6	9,8
Ofloxacine	19,2	24,1	27,2	19,0	23,5	11,4	8,1	3,1	2,2	19,7
Glycopeptides	17,8	5,7	7,1	25,0	17,8	1,6	0,7	0,2	0,1	6,7
Vancomycine	14,5	4,4	6,3	22,5	15,8	1,0	0,6	0,2	0,1	5,4
Imidazolés*	22,3	17,0	20,6	29,4	25,1	2,8	3,3	0,9	1,1	14,9
Cyclines	7,4	3,1	2,0	1,1	7,1	2,5	1,7	0,8	2,7	3,4
Rifampicine	13,8	6,9	7,8	2,2	22,0	11,3	3,2	0,7	0,6	7,8
Divers	14,6	6,2	6,6	4,0	17,6	9,2	7,5	2,8	1,4	7,4
Total antibiotiques**	537,1	429,7	429,3	482,0	643,8	182,9	172,6	72,6	63,4	373,9

* Imidazolés par voie injectable (J01XD) et per os (P01AB).

** Antibiotiques systémiques (J01) + Imidazolés per os (P01AB) + rifampicine (J04AB02).

CHU : centres hospitaliers universitaires ; CH : centres hospitaliers ; CLCC : centres de lutte contre le cancer ; HIA : hôpitaux d'instruction des armées ; ESSR : établissements de soins de suite et de réadaptation ; LOC : hôpitaux locaux ; ESLD : établissements de soins de longue durée ; PSY : établissements psychiatriques.

(+1,5% entre 2008 et 2009 et -1,4% entre 2009 et 2010).

Les évolutions de consommations différaient selon le type d'ES :

- une augmentation globale de 28,4% pour les établissements de soins de longue durée (N=6), de 17,3% pour les hôpitaux locaux (N=51), de 9,2% pour les CH (N=197), de 6,8% pour les CLCC (N=8) et de 6,3% pour les CHU (N=19) ;
- une faible variation dans les 196 MCO (+1,8%) et dans les 126 établissements de soins de suite et de réadaptation (-1,2%) ;
- une réduction globale de 7% pour les cinq HIA participants.

La consommation de la plupart des familles d'antibiotiques avait progressé. Les augmentations de consommation les plus importantes concernaient la pipéracilline/tazobactam (de 4,1 à 5,6 DDJ/1 000 JH), les carbapénèmes (de 3,9 à 5,1 DDJ/1 000 JH), la ceftriaxone (de 14,4 à 18,4 DDJ/1 000 JH), les cyclines (de 2,9 à 3,7 DDJ/1 000 JH) et les imidazolés (de 12,2 à 14,4 DDJ/1 000 JH). La consommation des fluoroquinolones semblait s'être stabilisée depuis 2008, avec des tendances différentes selon les molécules : progression de 13% de la lévofloxacine, diminution de 20% de la norfloxacine, stabilité des consommations de ciprofloxacine et ofloxacine (figure 4). En ce qui concerne les carbapénèmes, la progression concernait essentiellement l'imipénème et l'ertapénème ; le méropénème restait peu utilisé en dehors des CHU.

Figure 2 Consommation de ceftriaxone en nombre de DDJ/1 000 JH pour les CH et les MCO et couverture de lits (en %) (N= 613). Réseau ATB-Raisin, 2010, France / *Figure 2 Ceftriaxone use in number of DDD/ 1,000 PD in non-teaching public hospitals and in private acute care clinics, and bed-coverage (expressed in %), (N=613). ATB-RAISIN Network 2010, France*

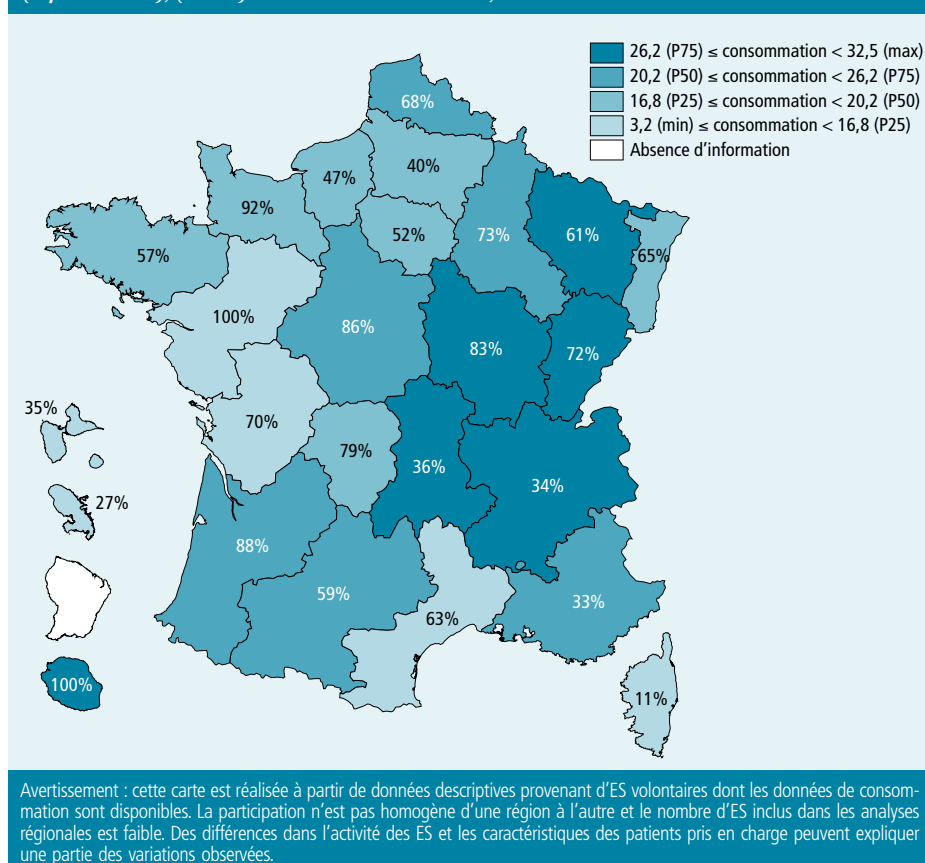
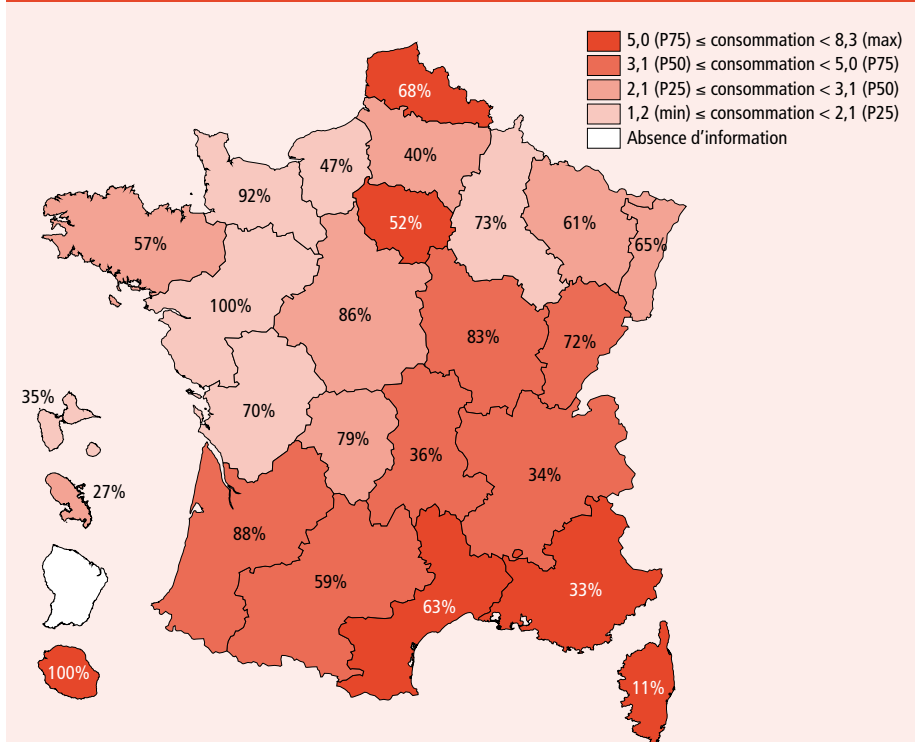


Figure 3 Consommation de carbapénèmes en nombre de DDJ/1 000 JH, pour les CH et les MCO et couverture de lits (en %) (N= 613). Réseau ATB-Raisin, 2010, France / **Figure 3** Carbapenem use in number of DDJ/1,000 PD in non-teaching public hospitals and in private acute care clinics, and bed-coverage (expressed in %), (N=613). ATB-RAISIN network 2010, France



Avertissement : cette carte est réalisée à partir de données descriptives provenant d'ES volontaires dont les données de consommation sont disponibles. La participation n'est pas homogène d'une région à l'autre et le nombre d'ES inclus dans les analyses régionales est faible. Des différences dans l'activité des ES et les caractéristiques des patients pris en charge peuvent expliquer une partie des variations observées.

veillance en réseau permet de se situer par rapport à un ensemble d'ES. Grâce à la présentation très détaillée des résultats, accessible sur le site de l'Institut de veille sanitaire et des CClin chaque année, chaque ES peut comparer ses consommations, globales et par familles d'antibiotiques au niveau des secteurs d'activités cliniques, avec celles des autres ES de même type. Le cadre du réseau animé par les CClin offre également l'opportunité d'échanges d'expériences sur les pratiques, les outils de formation et d'évaluation, et les organisations, en lien avec les Observatoires régionaux des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (Omedit). Ainsi, le recueil de données complémentaires sur la politique de bon usage des antibiotiques dans les ES du Sud-Ouest de la France a montré l'intérêt d'un référent antibiotiques ayant du temps dédié à cette activité, ainsi que l'intérêt d'audits de pratiques pour maîtriser les consommations [8]. Ces démarches s'inscrivent dans le cadre du Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [1] (actions concernant le partage d'expériences, la formation des prescripteurs et le développement des évaluations).

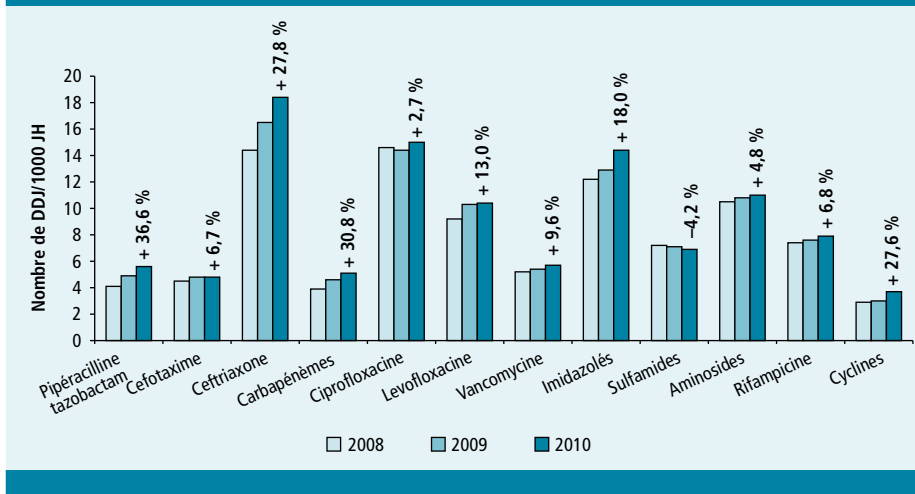
Consommation d'antibiotiques en 2010

Globalement, les pénicillines, notamment l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, restent les molécules les plus utilisées dans les ES, devant les fluoroquinolones et les céphalosporines [6]. Les variations observées selon les ES dans la quantité et la nature des antibiotiques utilisés illustrent la nécessité de tenir compte de l'activité des ES dans l'interprétation des données : part des lits de court séjour, activité de réanimation, de traitement des maladies infectieuses ou hématologiques, pathologies prises en charge, caractéristiques des patients accueillis³... Au niveau régional, la connaissance des données de consommation et de particularités éventuelles peut permettre de définir des priorités d'évaluation et de formation. L'interprétation des variations régionales nécessite de prendre en compte la couverture de la surveillance, et ce même si le choix de limiter dans notre analyse la comparaison aux seuls CH et MCO permet de réduire l'impact des différences de participation des autres types d'établissements sur les consommations régionales globales.

Évolution des consommations d'antibiotiques

Dans la cohorte des 662 ES de santé ayant participé en 2008, 2009 et 2010, les consommations, exprimées en nombre de DDJ rapportées à l'activité en nombre de JH (densité d'utilisation), avaient augmenté de 6% entre 2008 et 2010, avec une progression importante de la ceftriaxone et des carbapénèmes. Ces observations sont cohérentes avec les données annuelles de vente des entreprises du médicament vers le secteur hospitalier collectées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (voir l'article de

Figure 4 Évolution de la consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ/1 000 JH dans la cohorte des 662 établissements ayant participé à la surveillance. Réseau ATB-Raisin, France, 2008-2010 / **Figure 4** Trends in antibiotic use, in number of DDJ/1,000 PD, in 662 hospitals participating in the survey. ATB-RAISIN Network, France, 2008-2010



Discussion-conclusion

Intérêt du réseau de surveillance de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital

La participation à la surveillance de la consommation d'antibiotiques ATB-Raisin a progressé au fil des ans, jusqu'à couvrir plus de la moitié des JH réalisées en France en 2010, avec un quart des ES français ayant participé chaque année depuis la mise en place du réseau. Cette bonne adhésion peut s'expli-

quer par l'accent mis sur la surveillance des données de la consommation d'antibiotiques depuis 2006 comme première étape d'analyse de l'utilisation des antibiotiques dans un objectif d'amélioration ; la surveillance fait ainsi partie des actions promues dans le Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques (actions 11 et 12) [1]. De plus, participer à un réseau de surveillance présente plusieurs avantages pour les ES. En effet, en complément du suivi de l'évolution dans le temps des consommations d'antibiotiques au sein même de l'ES, la sur-

³ Voir également la fiche d'aide à l'utilisation des données, disponible à : http://www.invs.sante.fr/content/download/35990/174323/version/1/file/Aide_ATB-RAISIN_Janv2012.pdf

P. Cavalié, p. 480). Les variations de la consommation de ces antibiotiques pourraient être liées à une évolution des pathologies prises en charge et/ou de l'épidémiologie des infections (la progression de la consommation de carbapénèmes pourrait être liée à l'incidence croissante des infections à entérobactérie produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE), voir l'article d'I. Arnaud et coll., p. 473), et/ou encore des pratiques de prescription (posologie, durée de traitement...). De plus, il est intéressant de noter que les quantités d'antibiotiques consommées, en nombre de DDJ non rapportées à l'activité, étaient restées stables entre 2008 et 2010, soulignant le rôle des unités d'expression dans les interprétations. En effet, le nombre de JH complètes diminuant au fil des ans au profit de l'hospitalisation de jour ou d'autres modes de prise en charge à domicile, on pourrait considérer que les JH restantes réalisées en hospitalisation complète concernent des patients atteints de pathologies plus sévères ou en phase plus aiguë, et sont les plus à même d'être à l'origine de prescription d'antibiotiques. La transformation d'unités de soins de longue durée en secteurs d'hébergement de personnes âgées dépendantes peut également jouer un rôle, en supprimant du champ de la surveillance des secteurs d'activité peu consommateurs d'antibiotiques [9]. Enfin, la prescription d'antibiotiques à des posologies très supérieures à la DDJ définie par l'OMS, en remplacement d'antibiotiques dont la dose habituellement prescrite correspond à la DDJ, peut aussi jouer un rôle et doit être considérée lors de l'interprétation des données dans les ES. C'est le cas notamment lors de prescription d'amoxicilline/acide clavulanique par voie orale, dont la DDJ (1 gramme) est sous-évaluée par comparaison aux posologies habituelles et à la DDJ par voie injectable (3 grammes) ; à l'inverse, le passage à la voie orale de la ciprofloxacine, dont la DDJ par voie IV (0,5 gramme) est davantage sous-évaluée par rapport aux doses usuelles que la DDJ par voie orale (1 gramme), réduit le nombre de DDJ⁴). Ainsi, l'interprétation plus fine des évolutions nécessiterait de disposer, en complément de données caractérisant mieux l'activité et le recrutement des patients, d'informations sur les pratiques de prescription et sur la politique de bon usage en place [8].

Situation par rapport à d'autres pays européens

Dans un contexte européen marqué par la volonté politique de rationaliser l'usage des antibiotiques

pour lutter contre les résistances bactériennes [10], les données du réseau ATB-Raisin permettent de situer la France par rapport aux autres pays pour lesquels des données sont exprimées en nombre de DDJ/1 000 JH [11]. Malgré les limites des comparaisons directes de données recueillies avec des méthodes de mesure non harmonisées, il est intéressant de noter qu'une augmentation de la consommation hospitalière des carbapénèmes a également été observée dans la même période en Suède (+9%), aux Pays-Bas (+41%) et au Danemark (+49%), soulignant l'urgence de mieux maîtriser l'usage de ces antibiotiques de dernier recours.

Au total, l'analyse et le suivi des consommations d'antibiotiques constituent un premier pas indispensable de la démarche de bon usage des antibiotiques dans les ES en permettant de cibler les axes de travail prioritaires dans le domaine de l'évaluation des pratiques et de la juste utilisation des antibiotiques. Les tendances observées incitent à mettre en place de façon urgente les principes de restriction de l'utilisation des antibiotiques, notamment pour les fluoroquinolones, les C3G, les carbapénèmes et les autres antibiotiques dont la consommation a progressé. Ces principes de restriction sont développés dans le Plan national d'alerte sur les antibiotiques et dans les recommandations nationales pour limiter l'émergence et la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides, des entérobactéries produisant des BLSE et des entérobactéries productrices de carbapénémases [1]. Ils sont intégrés dans la deuxième version de l'indicateur ICATB2 [12].

La participation croissante des ES témoigne de leur intérêt pour ce réseau de surveillance ATB-Raisin. Pour mieux apprécier l'effet de la diminution de la durée moyenne de séjour dans les ES français sur les quantités d'antibiotiques utilisées, un indicateur supplémentaire d'activité, le nombre d'admissions, est désormais recueilli afin d'exprimer la consommation dans une unité complémentaire au traditionnel nombre de DDJ/1 000 JH. Ainsi, la surveillance ATB-Raisin contribuera au suivi, à travers des analyses détaillées par secteur d'activité clinique et en tenant compte de l'activité, et pour la part liée aux ES, de l'atteinte de l'objectif fixé par le plan 2011-2016 : réduire de 25% la consommation des antibiotiques en cinq ans au niveau national.

Remerciements

À tous les professionnels des établissements de santé participant au réseau ATB-Raisin.

Références

[1] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Paris: Ministère chargé de la Santé; 2011. 84 p. Disponible à :

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf

[2] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>

[3] Haute Autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_665169/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante

[4] Ministère de la Santé et des Solidarités. Instruction DHOS n°2006-111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-03/a0030031.htm>

[5] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Solidarité. Arrêté du 20 mars 2012 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé. Disponible à : http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFT-EXT000025577665

[6] Dumartin C, L'Héritier F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):2028-36.

[7] Ministère de la Santé et des Sports. Circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/circulaire-nodhos-e2-dgs-ri-2009-272.html>

[8] Dumartin C, Rogues AM, Amadéo B, Péfau M, Venier AG, Parneix P, et al. Antibiotic usage in Southwestern French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1631-7.

[9] Alfandari S. Consommation des antibiotiques à l'hôpital : augmentation ou pseudoaugmentation ? *Med Mal Inf.* 2011;41(6):343.

[10] Commission européenne. Direction générale de la Santé et des Consommateurs. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. COM (2011) 748; 2011. 19 p. Disponible à : http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf

[11] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance de la consommation des antibiotiques, réseau ATB Raisin. Résultats 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 80 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2010>

[12] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Instruction DGOS/PF2 n° 2012-286 du 16 juillet 2012 complétant la circulaire n°DGOS/PF2/2012/134 du 27 mars 2012 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2011 et modifiant son annexe 4. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/instruction-no-dgos-pf2-2012-286-du-16-juillet-2012.html>

⁴ Une dose quotidienne de ciprofloxacine, 400 mg x3 en IV, compte pour 2,4 DDJ alors qu'une dose de 750 mg x2 per os compte pour 1,5 DDJ.

Mise en place d'un contrôle des prescriptions de carbapénèmes : expérience d'une équipe pluridisciplinaire au CHU de Fort-de-France, Martinique

Murielle Galas (murielle.galas@chu-fortdefrance.fr), Gaëlle Dunoyer, Claude Olive, Rafaëlle Théodose, Véronique Legris-Allusson, Caroline Coyo, François Lengellé, André Cabié, Yolène Jacquens, Patrick Hochedez

CHU de Fort-de-France, Martinique, France

Résumé / Abstract

En février 2011, dans un contexte de très fort taux d'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et de survenue des premiers cas groupés d'*Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI), la commission des anti-infectieux (CAI) du CHU de Fort-de-France a mis en place de nouvelles modalités de surveillance et de contrôle des prescriptions de carbapénèmes, dont les résultats à un an sont présentés.

Une équipe issue de la CAI (pharmacien, microbiologiste, infectiologue) analyse quotidiennement chaque prescription de carbapénèmes et prend contact avec les prescripteurs pour valider le traitement, proposer son arrêt ou une désescalade. En parallèle, la consommation des antibiotiques à large spectre est analysée trimestriellement pour 12 services cibles.

En un an, 347 prescriptions ont été analysées, conduisant à une désescalade dans 21,7% des cas, un arrêt dans 12,7% ou une validation de traitement dans 65,7%. Une réduction de la consommation des carbapénèmes de 48,2% (8,9 doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation (DDJ/1 000 JH) en 2011 vs 17 DDJ/1 000 JH en 2010) a été observée, correspondant à une économie de 119 222 euros.

Ces résultats sont encourageants. Ce dispositif de contrôle a vocation à s'étendre à l'ensemble de la Martinique et à d'autres classes d'antibiotiques à large spectre. La priorisation d'un plan régional de lutte contre les bactéries multirésistantes par l'Agence régionale de santé devrait permettre de mobiliser les moyens humains et matériels nécessaires.

Establishing a control of carbapenems prescriptions: experience from a multidisciplinary team in the Fort-de-France Teaching Hospital, Martinique

In February 2011, due to very high ESBLE incidence and occurrence of a first cluster of cases of Acinetobacter baumannii resistant to imipenem (ABRI), the team from the Antibiotic Committee in the Fort-de-France Teaching Hospital introduced new modalities for the monitoring and the stewardship of carbapenems whose one-year results are presented hereafter.

The team (pharmacist, microbiologist, infectious disease physicians) analyses daily each carbapenems prescription and contacts the prescribers to confirm the treatment, suggest its interruption or spectrum reduction. Meanwhile, the consumption of broad-spectrum antibiotics in 12 targeted care units is analyzed quarterly.

In one year, 347 prescriptions were analyzed resulting in a spectrum reduction in 21.7% of the cases, in an interruption in 12.7% or validation of treatment in 65.7%. As a consequence, the consumption of carbapenems dropped by 48.2% (8.9 Defined Daily Doses per 1000 patient-days (DDD/1000 PD) in 2011 vs. 17 DDD/1000 PD in 2010) saving 119,222 euros. These results are encouraging. This control system should be extended to the whole of Martinique and to other classes of broad spectrum antibiotics. Prioritization of a multidrug-resistant regional plan by the Regional Health Authorities should generate the necessary human and material resources.

Mots-clés / Keywords

Bactéries multirésistantes, équipe pluridisciplinaire, contrôle des prescriptions de carbapénèmes, surveillance de consommation des antibiotiques à large spectre / Multidrug-resistant bacteria, multidisciplinary team, carbapenems prescriptions stewardship, extended spectrum antibiotic consumption surveillance

Introduction

Le CHU de Fort-de-France (CHUFD) dispose de 1 200 lits, dont 700 de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO). Ceux-ci représentent 65% des lits d'hospitalisation de MCO et 100% des lits de réanimation néonatale et de réanimation polyvalente de la Martinique, département français d'Amérique (DFA) de 400 000 habitants. Il s'agit du seul établissement de santé des DFA à disposer d'un service de chirurgie cardiaque et d'un service d'onco-hématologie. Lors de l'Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2006, 4,4% des patients hospitalisés au CHUFD étaient infectés.

Les taux d'incidence d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) relevés en Martinique sont les plus élevés de France [1] : au CHUFD, ils dépassent de 2 à 3 fois ceux des CHU métropolitains (1,07/1 000 journées d'hospitalisation (JH) en 2009 vs. 0,37/1 000 JH ; 1,09/1 000 JH

en 2010 vs. 0,52/1 000 JH, et 1,4/1 000 JH en 2011) sans qu'il y ait à ce jour d'explication satisfaisante sur ces écarts. En réanimation polyvalente, ils sont jusqu'à 8 fois ceux des réanimations des CHU métropolitains (12,4/1 000 JH en 2009 vs. 1,55/1 000 JH, 9,4/1 000 JH en 2010 vs. 1,63/1 000 JH, et 11,2/1000 JH en 2011). Fin 2010, les premiers cas groupés d'*Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI) sont apparus, touchant non seulement des services de médecine (chirurgie et médecine vasculaire, médecine interne) mais également des services sensibles (onco-hématologie, réanimation néonatale, chirurgie cardiaque, réanimation polyvalente). Du fait de la situation épidémiologique des EBLSE et de l'insularité, qui ne permettent pas d'envisager de solution de repli en cas d'épidémie à bactérie multirésistante (BMR) émergente ou toto-résistante, l'établissement est tenu d'apporter des réponses rapides et adaptées pour maîtriser l'émergence des BMR.

Le dispositif de surveillance de la consommation des antibiotiques en place jusqu'à février 2011 comportait une surveillance globale de la consommation des antibiotiques à partir des données locales ATB-Raisin et du bilan standardisé de lutte contre les infections nosocomiales. Certains antibiotiques à dispensation contrôlée (fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération (C3G), carbapénèmes...) étaient dispensés pour 7 jours à partir d'une ordonnance nominative. Plusieurs pharmaciens intervenaient à tour de rôle dans la dispensation des antibiotiques. Comme le prévoit la circulaire du 2 mai 2002 [2], le référent antibiotiques du CHU était bien identifié (infectiologue référent) et n'intervenait qu'à la demande des prescripteurs. Début 2011, l'analyse des consommations d'antibiotiques via ce dispositif révélait, entre 2008 et 2010, une consommation globale de l'établissement inférieure ou proche du percentile 25 des CHU au niveau national. Une analyse plus fine des consommations

par classe d'antibiotiques indiquait cependant une augmentation continue de la consommation des antibiotiques à large spectre, et en particulier des carbapénèmes : +34% en Doses Définies Journalières (DDJ)/1 000 JH entre 2009 et 2010.

Compte-tenu de ces données et de la parution de la circulaire du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) [3;4], une nouvelle politique de bon et moindre usage des antibiotiques a été retenue et mise œuvre en février 2011. Elle modifie l'analyse des consommations antibiotiques et instaure une équipe mobile de bon usage des carbapénèmes. Nous présentons ici le bilan à un an du dispositif mis en place.

Matériel et méthodes

Une surveillance trimestrielle a été instaurée en février 2011, ciblant les services pour lesquels la consommation d'antibiotiques à large spectre avait progressé, ceux dont les taux d'incidence des EBLSE étaient les plus élevés et ceux concernés par l'épidémie d'ABRI : au total 12 des 60 services du CHUFD (soit 267 lits représentant 38% des lits de MCO) ont été ciblés pour un suivi trimestriel de leur consommation d'antibiotiques à large spectre.

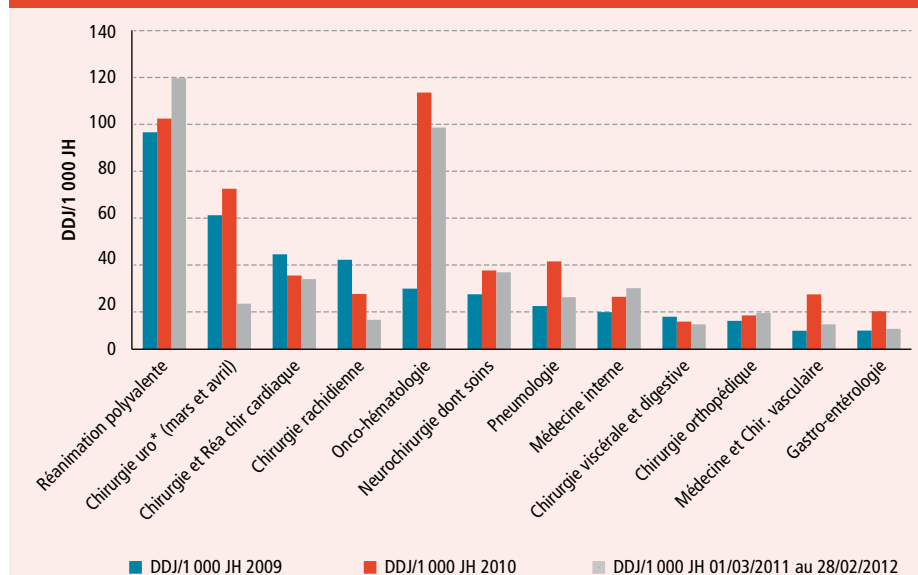
Par ailleurs, une équipe mobile dédiée à l'analyse de l'ensemble des prescriptions des carbapénèmes (imipénème et méropénème) des 60 services du CHUFD a été mise en place. Elle est constituée de membres de la Commission des anti-infectieux (CAI) : infectiologue, microbiologiste et pharmacien. Chaque jour ouvré (soit 5 jours/7), un pharmacien référent procède à la validation pharmaceutique des ordonnances nominatives de carbapénèmes, qu'il saisit sur un tableur Excel® et transmet au microbiologiste. Bien que le traitement soit délivré pour 72 heures, les prescriptions sont analysées dans les 24 heures par un microbiologiste et un infectiologue, lors d'un rendez-vous quotidien en fin de matinée. Un conseil direct de l'infectiologue au prescripteur (téléphonique ou consultation) permet de distinguer trois types d'interventions en fonction du contexte clinique et de la documentation microbiologique :

- la validation de traitement : en cas d'indication validée, la durée de traitement établie après discussion infectiologue-prescripteur est renseignée sur le tableur Excel®, puis retournée au pharmacien référent pour les délivrances ultérieures ;
- la désescalade : une réévaluation du traitement est réalisée afin d'ajuster et de réduire le spectre de l'antibiotique au germe isolé, ou de se conformer aux protocoles d'antibiothérapie validés par la CAI. Un conseil antibiotique est systématiquement donné en cas de désescalade, avec visite de l'infectiologue dans le service clinique ;
- l'arrêt de traitement : en cas de non-indication du traitement (colonisation bactérienne), l'infectiologue contacte le prescripteur.

Résultats

En 2011, la consommation des carbapénèmes a diminué sur l'ensemble de l'établissement, correspondant à une réduction de 48,2% des DDJ/1 000 JH (8,9 DDJ/1000 JH en 2011 vs. 17 DDJ/1 000 JH en 2010) et une réduction de coût de 119 222 euros

Figure 1 Évolution de la consommation de carbapénèmes dans 12 services ciblés, période 2009, 2010, 01/03/2011-28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Figure 1 Trends in consumption of carbapenems in 12 target services, period 2009, 2010, 01/03/2011-28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France



Chirurgie urologique* : période 2009, 2010, 01/03/2011-30/04/2011.

DDJ/1 000 JH : doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation (posologie usuelle journalière de l'antibiotique concerné pour un adulte de 70 kg rapportée à l'activité exprimée en journées d'hospitalisation).

(165 118 euros en 2011 vs. 284 340 euros en 2010). Une diminution de la consommation dans la majorité des services était notée, allant jusqu'à -54,6% en médecine et chirurgie vasculaire. En revanche, trois services présentaient une progression de leur consommation de carbapénèmes au cours de l'année de suivi : la réanimation polyvalente, la médecine interne et la chirurgie orthopédique (figure 1). Du 01/03/2011 au 28/02/2012, les 347 prescriptions de carbapénèmes enregistrées à la pharmacie ont toutes été encadrées par l'équipe mobile (27 interventions par mois [15 à 38]), réparties en médecine (38%), réanimation et soins intensifs (27%), chirurgie (17%), hématologie (10%), pédiatrie-néonatalogie (4%), soins de suite, rééducation (3%). La durée moyenne de traitement était de 9,6 jours. Les patients avaient en moyenne 59,5 ans (sex ratio homme-femme=1,8).

Les interventions de l'équipe ont conduit à des désescalades et des arrêts dans respectivement 21,6% et 12,7% des cas. Les prescriptions ont été validées dans 65,7% des cas.

Les prescriptions initiales ayant conduit à une désescalade correspondaient à trois indications principales : pneumopathie (31%), bactériémie (17%) et infection urinaire (16%) (figure 2). Les causes de désescalade étaient : une non adaptation de l'antibiothérapie à la documentation bactériologique (72%), une non conformité aux protocoles d'antibiothérapie probabiliste du CHUFD (14%), le traitement d'une BMR isolée mais non impliquée dans le sepsis (11%) et des causes multifactorielles (3%). La répartition des agents infectieux est rapportée sur le tableau 1 : entérobactéries non BLSE (23%), EBLSE (19%), non documenté (16%).

Les prescriptions initiales ayant conduit à un arrêt de traitement correspondaient à trois indications principales : infections urinaires (35%), pneumopathies (24%) et autres infections (24%) (figure 2). Les

principales causes d'arrêt de traitement étaient liées à une non-indication (41%), une colonisation (27%), une limitation de soins (18%) ou un décès (14%). Dans 43% des cas, une EBLSE était isolée, et dans 34% des cas, il n'y avait pas de documentation bactériologique (tableau 1).

Quant aux validations de traitement, les indications les plus fréquentes étaient les infections urinaires (23%), les bactériémies (23%), les pneumopathies (21%) (figure 2). Les germes isolés étaient des EBLSE dans 73% des cas, et l'absence de documentation microbiologique était retrouvée dans 15% des cas (tableau 1).

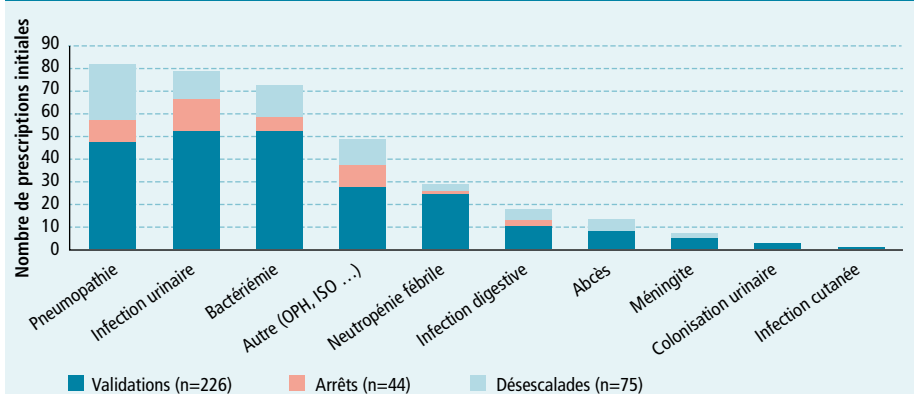
Concernant les autres antibiotiques à large spectre suivis, la consommation globale de l'établissement a également chuté en 2011 pour les C3G (réduction de 13,8% en DDJ/1 000 JH : 33,6 DDJ/1 000 JH en 2011 vs 39 DDJ/1 000 JH en 2010), les fluoroquinolones (réduction de 32% en DDJ/1 000 JH : 41,8 DDJ/1 000 JH en 2011 vs. 61,5 DDJ/1 000 JH en 2010), l'association pipéracilline-tazobactam (réduction de 46,9% en DDJ/1 000 JH : 6 DDJ/1 000 JH vs 11,3 DDJ/1 000 JH). Cependant, dans trois services ciblés, la surveillance trimestrielle a permis d'objectiver une nette augmentation des consommations de C3G, respectivement de 109%, 95% et 44% pour la chirurgie cardiaque, l'onco-hématologie et la pneumologie.

Le temps moyen estimé consacré au contrôle des prescriptions de carbapénèmes (5 jours/7) est de 30 minutes pour le pharmacien et le microbiologiste, et 45 minutes pour l'infectiologue.

Une restitution semestrielle des consommations trimestrielles a pu être faite à 4 des 12 services ciblés.

L'incidence des ABRI a progressé entre 2010 et 2011 (0,1/1 000JH vs 0,56/1 000JH). Cependant, l'épidémie s'est limitée aux 5 foyers initiaux sans extension

Figure 2 Indications des prescriptions initiales de carbapénèmes du 01/03/2011 au 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Figure 2 Indications of initial prescriptions of carbapenems from 01/03/2011 to 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France



OPH : ophtalmologie ; ISO : infection du site opératoire.

Tableau 1 Germes isolés dans le cadre des prescriptions initiales de carbapénèmes du 01/03/2011 au 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Table 1 Germs isolated as part of carbapenems initial prescriptions from 01/03/2011 to 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France

	Validations	Arrêts	Désescalades
Entérobactéries BLSE	165 (73%)	19 (43,2%)	14 (18,7%)
Entérobactéries céphalosporinase hyperproduite	4 (1,8%)	0 (0,0%)	7 (9,3%)
Autres entérobactéries	10 (4,4%)	5 (11,4%)	17 (22,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (2,2%)	3 (6,8%)	9 (12,0%)
<i>A. baumannii</i>	4 (1,8%)	1 (2,3%)	7 (9,3%)
Autres germes	5 (2,2%)	0 (0,0%)	9 (12,0%)
Polymicrobien	0 (0,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Non documenté	33 (14,6%)	15 (34,1%)	12 (16,0%)
Total	226 (100%)	44 (100%)	75 (100%)

à d'autres services. Aucun cas d'EPC n'a été observé au CHUFD sur la période d'étude.

Discussion-conclusion

Avec une réduction de 48,2% des DDJ/1 000 JH, l'objectif de moindre usage des carbapénèmes semble avoir été atteint au terme de la première année de suivi. Seuls trois services ont vu leur consommation progresser :

- en réanimation polyvalente, le taux d'incidence des EBLSE a progressé de manière concomitante à celle de la consommation de la plupart des autres antibiotiques à large spectre ;
- en médecine interne, l'augmentation était directement liée à un traitement prolongé d'un patient (103 DDJ) comptabilisant à lui seul 38% des DDJ du service sur l'année de suivi ;
- en chirurgie orthopédique, l'augmentation de la consommation des carbapénèmes était due à des traitements d'infections ostéo-articulaires à EBLSE. Un des objectifs de la mise en place de cette équipe mobile était de sensibiliser les prescripteurs aux risques d'émergence de BMR par l'usage des antibiotiques à forte pression de sélection [5-7]. La

démarche entreprise ciblée sur les carbapénèmes a été bien acceptée et a permis de promouvoir de façon plus large le conseil en antibiothérapie, notamment par un conseil quant aux durées de traitements antibiotiques. Cette sensibilisation élargie peut expliquer, au moins en partie, la réduction de la consommation globale des autres antibiotiques à large spectre constatée à l'échelle du CHUFD.

Dans certains services, la surveillance des consommations trimestrielles a mis en évidence une augmentation concomitante d'autres antibiotiques à large spectre comme les C3G. Cette évolution est sans doute d'origine multifactorielle et une analyse plus approfondie est nécessaire pour comprendre l'influence de facteurs tels que les modifications de pathologies prises en charge, les habitudes de prescription, l'influence d'une modification de l'écologie bactérienne ou même une conséquence indirecte de l'intervention ciblée sur les carbapénèmes (report de prescription).

Les résultats encourageants de ces interventions ont été obtenus à moyens constants, sans dispositif de prescription informatisée des médicaments, ni

connexion informatique entre les services. Une réévaluation à distance par analyse de séries temporelles permettra de confirmer les premières tendances observées à un an. À ce stade, il s'agit de faire part d'un retour d'expérience, avec des résultats similaires à ceux déjà rapportés ailleurs [8;9].

L'apparition récente d'ABRI survenant dans un contexte de très forte incidence d'EBLSE en Martinique incite à poursuivre les actions de contrôle des prescriptions de carbapénèmes, à renforcer la surveillance des autres antibiotiques à large spectre et à promouvoir la lutte contre la transmission croisée des BMR [4;5;7;10]. L'écologie territoriale à BMR préoccupante, associée aux spécificités régionales, devraient mener l'Agence régionale de santé à prioriser la mise en place d'un plan BMR régional disposant des moyens humains et matériels dédiés adaptés [5-7;10].

Références

- [1] Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR Raisin - Résultats 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 84 p. Disponible à : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10482
- [2] Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
- [3] Circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Paris: Haut Conseil de la santé publique ; 2010. 40 p. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp-20101116_bmrimport.pdf
- [5] Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2010. 70 p. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf
- [6] Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>
- [7] Ministère de la Santé et des Sports. Secrétariat d'État à la Solidarité. Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-strategique-national-2009-2013-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins,935.html>
- [8] Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporine use. J Antimicrob Chemother. 2008;62(2):416-21.
- [9] Bevilacqua S, Demoré B, Boschetti E, Doco-Lecompte T, May I, May T, et al. 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital. Med Mal Inf. 2011;41(10):532-9.
- [10] Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect. 2010;16(2):102-11.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothée Grange, ORS Île-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Éric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Guy La Ruche, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.