

Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable

Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2014

Synthèse rédigée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en contribution au plan d'alerte sur les antibiotiques et avec le concours des partenaires de l'InVS dans le domaine.

Partenaires



ÉDITORIAL

L'émergence et la diffusion de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques est un phénomène complexe, évolutif et inquiétant, pouvant entraîner de grandes difficultés de prise en charge pour les patients, avec des situations d'impasse thérapeutique, et menacer les avancées de la médecine moderne. Si des progrès ont été observés dans la diffusion de certaines bactéries résistantes (staphylocoques résistants à la pénicilline, pneumocoques résistants à la pénicilline, etc.), la situation s'aggrave en revanche pour d'autres : entérobactéries avec la diffusion croissante de souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et l'émergence de souches productrices de carbapénémases.

Sans remettre en cause l'intérêt des antibiotiques dans les situations qui les nécessitent et pour lesquelles ils ont fait la preuve de leur efficacité, il faut impérativement réduire la pression de sélection due aux antibiotiques prescrits inutilement. En effet, chaque gramme d'antibiotique consommé induit une pression de sélection sur les bactéries de la flore commensale (digestive, vaginale, etc.) et concourt à l'émergence de bactéries résistantes. Ces bactéries peuvent alors conduire à une infection grave ou contaminer d'autres patients.

Face à cette épidémie qui évolue à bas bruit et constitue une menace majeure pour la santé publique, une mobilisation déterminée et durable de l'ensemble des acteurs impliqués est indispensable. Les plans nationaux successifs d'alerte sur les antibiotiques en santé humaine coordonnés par le ministère en charge de la santé depuis 2001 concourent à cette mobilisation.

Leurs travaux s'articulent depuis 2011 avec ceux du plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en santé vétérinaire, placé sous l'égide du ministère en charge de l'agriculture, en cohérence avec l'approche intégrée de la santé

« One Health ». Les actions conduites en France pour sensibiliser les professionnels et le grand public s'inscrivent dans un contexte de mobilisation aux niveaux européen et international.

Partenaires du plan d'alerte sur les antibiotiques, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sont particulièrement en charge de la surveillance des résistances aux antibiotiques et des consommations antibiotiques en santé humaine. Les connaissances diffusées participent à la prise de conscience collective nécessaire pour faire évoluer les comportements des professionnels et du grand public vis-à-vis des antibiotiques. Ainsi, à partir des données colligées, le plan d'alerte sur les antibiotiques oriente et met en œuvre diverses mesures en vue d'un renforcement du bon usage de ces médicaments et une maîtrise de leur consommation en santé humaine. Ces actions visent notamment les antibiotiques considérés comme critiques, en raison de la forte pression de sélection qu'ils induisent ou en tant qu'antibiotiques de dernier recours, et s'intéressent au renforcement des mesures d'hygiène visant à limiter la transmission des bactéries multi-résistantes de personne à personne.

La journée européenne de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques du 18 novembre 2014 donne l'occasion à l'InVS et l'ANSM, opérateurs nationaux du plan antibiotique, de présenter les chiffres clefs de la résistance bactérienne et de la consommation d'antibiotiques rapportées sur une période de 10 ans, en ville et en établissements de santé (ES). Outil de partage des connaissances, nous espérons que ce document contribuera à renforcer la mobilisation des professionnels de santé, afin que l'efficacité des antibiotiques puisse être préservée pour le bénéfice de chaque patient.



François Bourdillon
Directeur de l'InVS

Dominique Martin
Directeur de l'ANSM



INTRODUCTION

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent non seulement sur leur cible spécifique, la bactérie responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur d'autres cibles telles que les bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes. Or, toutes les bactéries sont susceptibles d'acquérir des capacités de résistance aux antibiotiques. La prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces d'abord pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients.

Afin de mieux combattre ce phénomène, il importe que chacun dispose de connaissances sur les résistances bactériennes et sur les consommations des antibiotiques. La journée européenne d'information sur les antibiotiques du 18 novembre

2014 donne l'occasion de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public à la nécessaire mobilisation pour un meilleur usage des antibiotiques disponibles et un renforcement de la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

Dans une optique de partage des connaissances, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) présentent conjointement dans le présent document les chiffres clefs de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne en France sur la période des 10 dernières années (période 2003-2013).

Les données sont présentées séparément pour le secteur non hospitalier (intitulé « en ville » dans l'ensemble du document) et pour le secteur hospitalier (intitulé « établissements de santé (ES) » dans l'ensemble du document) car si la plus grande part des antibiotiques est utilisée en médecine de ville, les consommations hospitalières présentent des spécificités (types d'antibiotiques utilisés et lien avec l'activité hospitalière) qui justifient de les distinguer.

L'ensemble des données présentées sont comparées aux données européennes quand ces dernières sont disponibles.

SOURCES DE DONNÉES

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

Les données de consommations présentées ici reposent sur deux sources. L'ANSM exploite les données issues des déclarations obligatoires de ventes des antibiotiques effectuées par les industriels pharmaceutiques (<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques>) ; elles ont la caractéristique d'être exhaustives. Le réseau ATB-Raisin (<http://www.invs.sante.fr/atb-raisin>) recueille des données de consommation d'antibiotiques¹ pour des patients en hospitalisation complète dans les ES (hors antibiotiques dispensés en consultation, hospitalisation de jour ou dialyse). Basé sur le volontariat et piloté par le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région (CClin) Sud-Ouest, il permet depuis 2008 de disposer d'informations par type d'établissement ou par type de service et permet à chaque ES d'analyser ses consommations et de se situer par rapport à un ensemble comparable pour identifier des pistes d'actions prioritaires.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les données de résistances bactériennes présentées ici proviennent de plusieurs réseaux dont la coordination est placée sous l'égide de l'InVS. Le réseau BMR-Raisin (<http://www.invs.sante.fr/bmr-raisin>), réseau de surveillance des bactéries multirésistantes dans les ES volontaires, est piloté par le CClin Paris-Nord. Ce réseau conduit une surveillance prospective trois mois par an ciblée sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Le réseau EARS-Net France (<http://www.invs.sante.fr/RATB>) rassemble les données produites par trois réseaux de

laboratoires hospitaliers fédérés au sein de l'Observatoire national de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba, <http://www.onerba.org>) : les réseaux Ile-de-France, Azay-Résistance et Réussir.

Les données recueillies sont issues de prélèvements d'infections invasives (isolées d'hémoculture ou de liquide cébro-spinal). L'InVS et le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) assurent depuis 2010 une surveillance renforcée des entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) à partir du signalement des infections nosocomiales mis en œuvre en France depuis 2001 et des souches d'EPC identifiées par le Centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques. Le réseau du CNR des pneumocoques (<http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-referance/Liste-et-coordonnees-des-CNR>) réunit des laboratoires hospitaliers et de ville via les Observatoires régionaux du pneumocoque (ORP). Le réseau Rénago (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST>), réseau de surveillance des infections à gonocoques, s'appuie principalement sur des laboratoires de ville volontaires en collaboration avec le CNR des gonocoques (CNRG) qui confirme le diagnostic et réalise l'étude de la sensibilité de la souche à différents antibiotiques de référence. Enfin, l'étude Druti, conduite en 2012 dans le cadre d'une collaboration entre l'InVS et le Réseau Sentinelles, a permis de disposer de données de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries dans les infections urinaires de la femme consultant en médecine de ville à partir de prélèvements urinaires systématiques (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Enquetes-et-etudes>).

Les abréviations, définitions et références bibliographiques sont disponibles en fin de document.

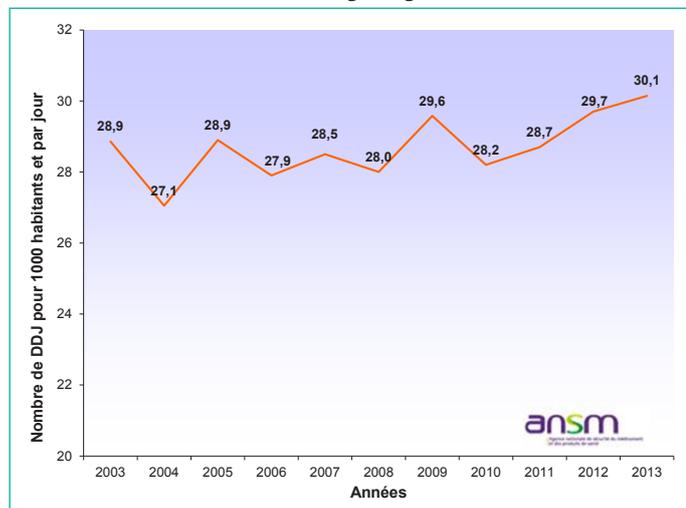
¹ Le réseau ATB Raisin prend en compte les antibiotiques de la classe J01 ainsi que la rifampicine (J04AB02) et les imidazolés per os qui sont majoritairement utilisés en France en tant qu'antibiotiques et participent ainsi à la pression de sélection. Les données recueillies sont rapportées à l'activité hospitalière exprimée en nombre de journées d'hospitalisation.

CONSOMMATION ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN VILLE

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE

I FIGURE 1 I

Évolution de la consommation globale d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2003-2013, données ANSM



I TABLEAU 1 I

Évolution de la consommation par principale classe d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2003-2013, données ANSM

Classe ATC	2003	2005	2007	2009	2011	2013	% variation entre 2003 et 2013
J01A - Tétracyclines	3,3	3,4	3,3	3,4	3,1	3,4	0,5 %
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	14,0	14,4	15,0	16,1	16,5	18,4	31,9 %
dont J01CA04 - Amoxicilline	7,9	7,7	8,1	9,0	9,2	10,7	34,9 %
dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	5,4	6,1	6,3	6,5	6,9	7,3	34,8 %
J01D - Autres bêta-lactamines	3,3	3,2	3,0	3,0	2,6	2,2	-32,7 %
dont J01DD - Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e génération	1,6	1,7	1,9	1,9	1,9	1,6	-1,3 %
dont J01DD04 Ceftriaxone	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-2,0 %
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	-38,9 %
J01F - Macrolides, lincosamides et streptogramines	4,8	4,5	4,1	4,1	3,8	3,5	-27,7 %
J01M - Quinolones	2,0	2,2	2,2	2,0	1,8	1,8	-9,9 %
J01X - Autres antibactériens	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	-43,9 %
Total	28,9	28,9	28,5	29,6	28,7	30,1	4,4 %

Consommations exprimées en nombre de DDU/1 000 habitants/jour.

Consommation globale d'antibiotiques

Le mouvement de baisse de la consommation (figure 1) coïncide, en grande partie, avec le premier plan « antibiotiques » (2001-2005) et avec la première campagne nationale de l'Assurance maladie à destination du grand public. Entre 2005 et 2009, l'évolution est irrégulière, mais globalement stable [1,2]. Depuis 2010, toutefois, la consommation s'inscrit dans une tendance à la hausse, que confirment les résultats de l'année 2013. L'incidence des pathologies hivernales – beaucoup plus marquée qu'en 2011 ou en 2012 – peut en partie expliquer la progression enregistrée en 2013. Les évolutions enregistrées au cours de ces dernières années conduisent à établir la consommation observée en 2013 à un niveau légèrement supérieur à celui de 2003.

Consommation par classe d'antibiotiques

La consommation évolue également sur le plan qualitatif (tableau 1). Les pénicillines à large spectre sont de plus en plus utilisées. Concernant l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la progression est d'autant plus préoccupante que cette association fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances. En revanche, la consommation des céphalosporines diminue. Contrairement à d'autres pays, les céphalosporines de 1^{re} et de 2^e génération ne sont presque plus utilisées en France. En outre, les céphalosporines de 3^e et 4^e génération en augmentation jusqu'en 2011, sont désormais un peu moins consommées. Parmi les autres classes, les macrolides se caractérisent par une forte diminution de leur usage. Quant aux quinolones, elles sont en diminution depuis 2011.

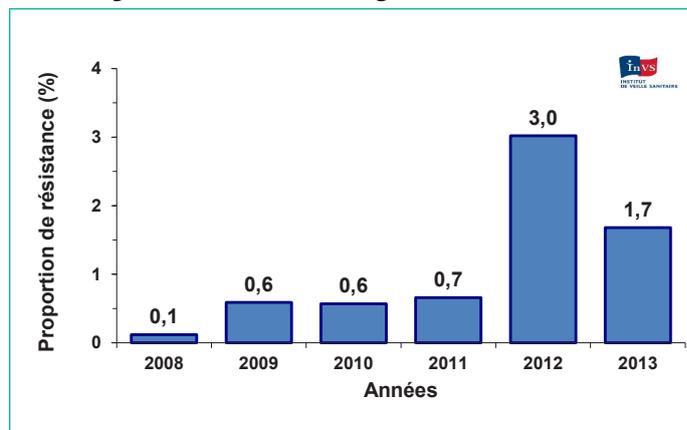
Contexte européen : consommation d'antibiotiques en ville

En ville, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne est de 21,5 DDU/1 000 habitants/jour en 2012 (données ESAC-Net) [3]. **La consommation nationale (de 29,7 DDU/1 000 habitants/jour) reste donc très au-dessus de la moyenne européenne et classe la France dans les pays à forte consommation. Elle se situe en 2012 au 4^e rang des pays les plus forts consommateurs d'antibiotiques.**

La consommation en Europe peut être schématiquement divisée en trois zones : les pays du Nord, faibles consommateurs d'antibiotiques, les pays de l'Est, consommateurs modérés et les pays du bassin méditerranéen, forts consommateurs.

I FIGURE 2 I

Évolution de la résistance du gonocoque au céfixime, France, 2008-2013, données Réseau Rénago – InVS



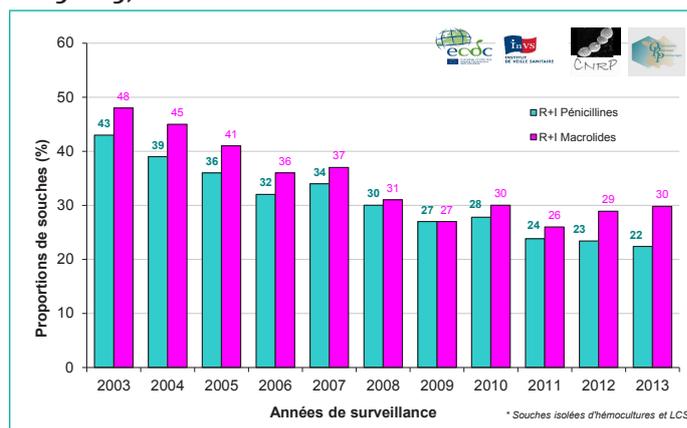
Résistance aux antibiotiques chez le gonocoque

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez le gonocoque est réalisée grâce au réseau Rénago [4]. En 2010, 2 souches de gonocoque résistantes à la ceftriaxone injectable ont été identifiées sur 1 400 testées. En revanche, aucune autre souche résistante à la ceftriaxone n'a été identifiée en 2011, 2012 et 2013.

Concernant la résistance¹ du gonocoque au céfixime oral, elle a augmenté entre 2011 (0,7 %, IC95% : 0,3-1,2) et 2012 (3,0 %, IC95% : 2,1-4,2), puis a diminué en 2013 (1,7 %, IC95% : 1,0-2,6) [5] (figure 2). Cette évolution pourrait être liée à la recommandation d'utiliser la ceftriaxone comme traitement de première ligne des gonococcies et au meilleur suivi de cette recommandation par les prescripteurs ces dernières années.

I FIGURE 3 I

Résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque, France, 2003-2013, données EARS-Net France – InVS



Résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque

La résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est en diminution quasi-constante depuis plus de 10 ans (figure 3). Ainsi, la résistance² à la pénicilline est passée entre 2003 et 2013 de 43 % à 22 % et la résistance aux macrolides de 48 % à 30 % avec des fluctuations comprises entre 26 % et 30 % sur les cinq dernières années [6]. Les données de référence, produites par le CNR des pneumocoques (CNRP) [7], ciblent ainsi les antibiotiques de première ligne pour le traitement des infections à pneumocoques (pénicilline et macrolides). Les données prennent en compte des souches isolées d'infections invasives (méningites et bactériémies pour l'enfant et méningites pour l'adulte) telles que transmises au réseau européen EARS-Net [8].

Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries

La résistance chez les entérobactéries responsables d'infection urinaire chez la femme non institutionnalisée, c'est-à-dire ni à l'hôpital ni en collectivité (ex : collectivités de personnes âgées), a été étudiée en 2012 dans le cadre de l'étude Druti, qui faisait appel à des prélèvements urinaires systématiques réalisés chez des femmes consultant leur médecin généraliste pour infection urinaire, et adressés pour analyse à un laboratoire centralisateur [9]. La résistance³ aux antibiotiques de référence chez *E. coli* est la suivante : fosfomycine : 0,0 %, nitrofurantoïne : 0,5 %, acide nalidixique : 4,6 %, ofloxacine : 2,8 %, ciprofloxacine : 0,4 %, céfotaxime : 1,8 %, ceftazidime : 1,1 %. Le pourcentage d'*E. coli* producteur de BLSE (bêta-lactamases à spectre étendu) dans les infections urinaires de la femme consultant en médecine générale et non institutionnalisée reste limité à 1,6 %.

Contexte européen : En 2013, malgré les diminutions observées, la France se situe parmi les pays où les résistances chez le pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides restent élevées. Ainsi, sur 29 pays européens, seuls 10 ont une résistance à la pénicilline supérieure à 20 % et 9 une résistance aux macrolides supérieure à 25 % (données EARS-Net).

¹ La résistance au céfixime chez le gonocoque est ici définie par une CMI > 0,125 mg/L.

² La résistance chez le pneumocoque cumule ici les souches résistantes et de sensibilité intermédiaire aux antibiotiques cités et correspond donc aux souches de sensibilité diminuée.

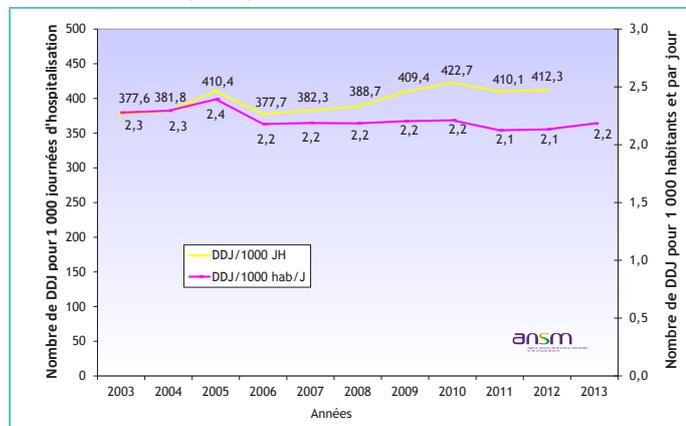
³ La résistance chez les entérobactéries est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaire exclues).

CONSOMMATION ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ (ES)

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LES ES

I FIGURE 4 I

Évolution de la consommation globale d'antibiotiques dans les ES, 2003-2013, données ANSM

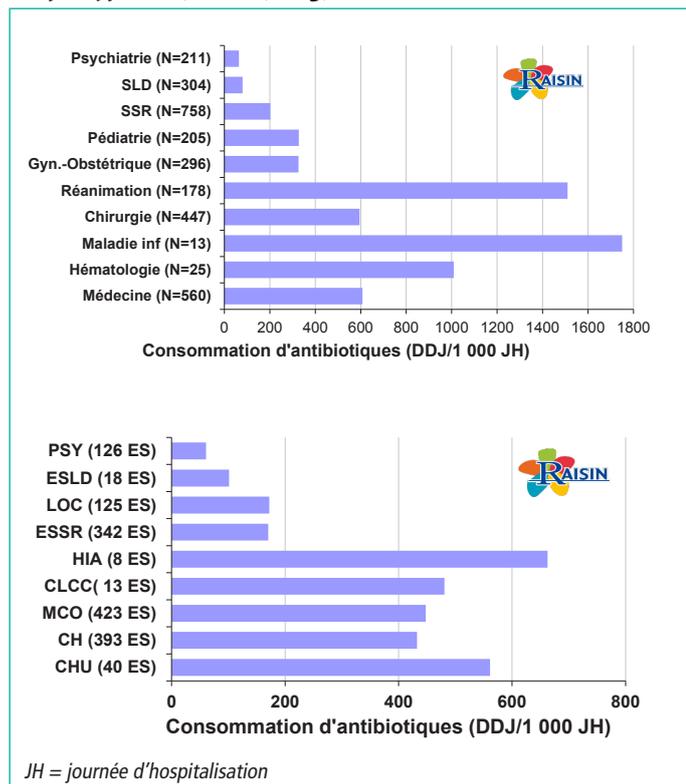


Consommation globale d'antibiotiques

Une baisse significative des consommations hospitalières est enregistrée en début de période mais, depuis plusieurs années, aucune tendance nette ne peut être dégagée (figure 4). Celle-ci se prête en effet à des interprétations différentes selon l'indicateur retenu. Rapportée à toute la population (DDJ/1 000 habitants/jour), la consommation paraît stable, mais se révèle en augmentation quand on la rapporte au nombre de journées d'hospitalisation (DDJ/1 000 JH). Ce deuxième indicateur – directement relié à l'activité hospitalière – peut être jugé plus pertinent que le premier mais son interprétation est complexe car elle doit prendre en compte la réduction constante des durées de séjours hospitaliers qui participe à la diminution de l'indicateur.

I FIGURES 5A ET 5B I

Consommation d'antibiotiques par secteur d'activité clinique ou par type d'ES, France, 2013, données ATB-Raisin – InVS



Consommation par secteur d'activité clinique ou par type d'ES

En 2013, les consommations d'antibiotiques recueillies dans 1 488 ES dans le cadre du réseau ATB-Raisin varient selon l'activité clinique (figure 5a) et selon le type d'ES (figure 5b). Comme les années précédentes [10], les activités de maladies infectieuses, réanimation et hématologie consomment 1 000 à 1 750 DDJ/1 000 JH soit 2 à 2,5 fois plus que les activités de médecine et de chirurgie. Les consommations des centres hospitalo-universitaires (CHU) et hôpitaux des armées (HIA) sont les plus élevées. Les consommations des secteurs et établissements spécialisés en soins de longue durée et en psychiatrie sont les plus faibles, de 60 à 101 DDJ/1 000 JH. Ces différentes consommations reflètent le type de patients accueillis et de soins réalisés dans ces secteurs et illustrent l'intérêt de prendre en compte l'activité des ES lors de l'interprétation des valeurs de consommation d'antibiotiques.

Contexte européen : consommation d'antibiotiques dans les ES

À l'hôpital, les résultats disponibles sont moins nombreux et plus difficiles à interpréter en raison de différences dans les champs couverts par les statistiques hospitalières d'un pays à l'autre. Parmi les pays qui ont répondu en 2012 et

selon les données ESAC-Net, la France se situe au 5^e rang des pays les plus consommateurs, avec une consommation de 2,1 DDJ/1 000 habitants/jour.

I TABLEAU 2 I

Évolution de la consommation par classe d'antibiotiques dans les ES, France, 2003-2013, données ANSM

Classe ATC	2003	2005	2007	2009	2011	2013	% variation entre 2003 et 2013
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,24	1,33	1,22	1,23	1,19	1,24	-0,6 %
dont J01CA04 - Amoxicilline	0,45	0,46	0,40	0,41	0,39	0,40	-12,3 %
dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,69	0,77	0,73	0,72	0,71	0,74	7,2 %
J01D - Autres bêta-lactamines	0,23	0,28	0,24	0,27	0,27	0,31	32,3 %
dont J01DD - Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e génération	0,13	0,18	0,14	0,16	0,16	0,18	42,3 %
incluant J01DD01 - Céfotaxime	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	-9,9 %
incluant J01DD04 Ceftriaxone	0,05	0,10	0,08	0,10	0,11	0,12	140,8 %
dont J01DH Carbapénèmes	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	102,9 %
J01E - Sulfamides et triméthoprine	0,05	0,05	0,045	0,047	0,04	0,05	-2,2 %
J01F - Macrolides, lincosamides et streptogramines	0,15	0,14	0,124	0,127	0,13	0,06	-63,6 %
J01M - Quinolones	0,36	0,34	0,341	0,316	0,25	0,26	-26,5 %
J01XA - Glycopeptides	0,043	0,043	0,045	0,045	0,046	0,044	0,8 %
Autres classes	0,20	0,21	0,17	0,17	0,20	0,23	15,1 %
Total	2,3	2,4	2,2	2,2	2,1	2,2	-4,1 %

Consommations exprimées en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour.

Consommation par classe d'antibiotiques

Les évolutions relevées (tableau 2) confirment un usage très important des bêta-lactamines (J01C+J01D), avec un déplacement de la consommation au sein de ses différentes familles.

Les pénicillines constituent toujours la classe d'antibiotiques la plus utilisée. L'amoxicilline en association avec l'acide clavulanique (J01CR04) est l'antibiotique le plus utilisé : plus du tiers des consommations. Les quinolones représentent la seconde classe la plus consommée. La consommation des céphalosporines de 3^e et de 4^e génération ainsi que celle des carbapénèmes progressent fortement sur l'ensemble de la période. Les carbapénèmes font partie des antibiotiques de dernier recours identifiés par l'ANSM (antibiotiques de dernière ligne sans alternative thérapeutique disponible, s'adressant à des infections graves dues à des bactéries multi-résistantes contre lesquelles ces antibiotiques sont encore efficaces). La consommation des antibiotiques destinés au traitement ciblé des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (glycopeptides, linézolide, daptomycine) a augmenté de 50 % entre 2003 et 2013, mais demeure encore très faible (moins de 0,06 DDJ/1 000 habitants/jour).

I TABLEAU 3 I

Consommation pour certaines classes d'antibiotiques par secteur d'activité dans les établissements de santé, France, 2013, données ATB-Raisin – InVS

Antibiotiques	Médecine N=560	Hématologie N=25	Maladies infectieuses N=13	Chirurgie N=447	Réanimation N=178	Gynécologie-Obstétrique N=296	Pédiatrie N=205	SSR N=758	SLD N=304	Psychiatrie N=211
Bêta-lactamines, pénicillines (J01C)	353,8	345,2	1 008,9	280,8	617,0	259,7	186,9	102,0	49,1	45,4
dont Amoxicilline	98,3	72,2	446,9	60,8	187,7	188,9	99,8	37,5	14,7	16,8
dont Amoxicilline ac clavulanique	220,9	94,1	336,3	189,9	232,3	65,1	65,4	58,1	33,2	27,6
dont Pipéracilline tazobactam	10,5	139,3	28,4	9,9	99,5	0,4	5,6	1,0	0,1	0,0
Autres bêta-lactamines (J01D)	71,7	214,9	180,7	118,7	300,7	26,2	61,4	15,2	8,5	1,5
dont Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e génération	62,8	149,4	145,6	41,4	212,5	17,3	52,4	12,9	7,6	1,3
incluant Céfotaxime	5,6	34,3	35,1	5,7	66,2	2,3	22,4	0,5	0,1	0,0
incluant Ceftriaxone	46,2	59,0	89,0	28,4	90,1	4,8	22,1	7,8	5,9	0,5
dont Carbapénèmes	6,5	63,5	29,3	5,3	80,1	0,3	5,6	1,7	0,3	0,0
Macrolides - Lincosamides - Streptogramines	33,5	26,1	114,4	19,3	87,1	10,0	17,4	14,7	5,8	4,7
Aminosides (J01G)	11,9	64,4	41,2	26,7	111,6	4,0	14,2	1,3	0,4	0,0
Fluoroquinolones (J01MA)	75,8	138,3	139,0	67,8	161,7	9,8	8,1	34,0	7,8	5,2
Anti-SARM*	11,4	125,4	60,3	14,0	91,6	0,3	11,0	2,9	0,4	0,0
J01	589,4	993,7	1669,6	571,2	1482,6	321,5	319,5	188,2	77,8	62,7
Tous les ATB	607,6	1 009,4	1 750,3	594,8	1 509,9	325,9	327,4	202,2	80,0	63,8

*Anti-SARM : antibiotiques à visée anti- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : glycopeptides, daptomycine et linézolide

**Le réseau ATB raisin prend en compte les antibiotiques de la classe J01 ainsi que la rifampicine (J04AB02) et les imidazolés per os qui sont majoritairement utilisés en France en tant qu'antibiotiques et participent ainsi à la pression de sélection

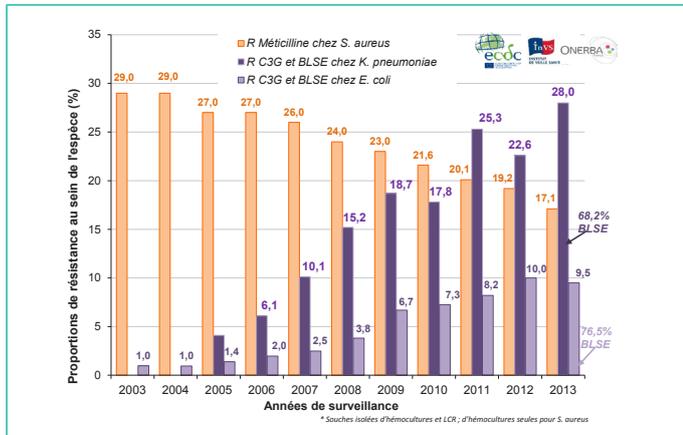
Consommation par classe d'antibiotiques et secteur d'activité

En 2013, le profil d'utilisation des antibiotiques varie fortement selon l'activité clinique, en lien avec les pathologies prises en charge. Les deux antibiotiques les plus utilisés sont l'association amoxicilline-acide clavulanique et l'amoxicilline (sauf en hématologie) représentant à eux seuls 28 % (réanimation) à 78 % (gynécologie) des consommations totales. La famille des fluoroquinolones vient en 3^e position (sauf en pédiatrie et en gynécologie), avec 8 % (maladies infectieuses) à 18 % (soins de suites et réadaptation, SSR) des consommations. Parmi les céphalosporines de 3^e génération (C3G), la ceftriaxone est

davantage utilisée que le céfotaxime sauf en pédiatrie, dans des proportions variant de 1,4 (réanimation) à 54 (soins de long séjour, SLD). Les C3G, les carbapénèmes et les antibiotiques à visée anti-SARM : glycopeptides, daptomycine et linézolide, appartenant au groupe des antibiotiques dits « critiques », sont essentiellement utilisés en réanimation, hématologie et maladies infectieuses. Analyser le profil d'utilisation d'antibiotiques et le confronter aux données de secteurs comparables permettent de cibler les actions de bon usage prioritaires.

I FIGURE 6 I

Évolution de la résistance à la méticilline chez *S. aureus*, et aux céphalosporines de 3^e génération chez *K. pneumoniae* et *E. coli*, France, 2002-2013, données EARS-Net France – InVS



Résistance aux antibiotiques chez le staphylocoque doré (*S. aureus*)

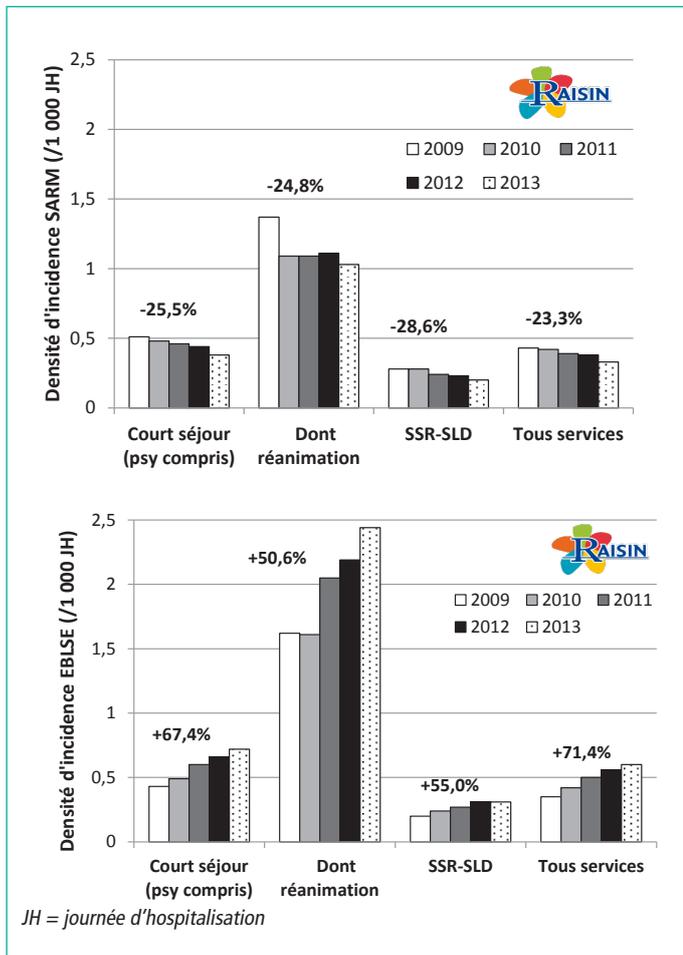
Les données du Réseau EARS-Net France (figure 6) montrent une diminution constante depuis plus de 10 ans de la proportion de SARM¹ dans les prélèvements d'infections invasives.

Les données du réseau BMR-Raisin (figure 7a) montrent une évolution à la baisse similaire entre les années 2009 et 2013 (-23,3 %) [11]. L'analyse par secteur d'activité hospitalière montre cette même évolution dans les services de court séjour, en réanimation, en services SSR ou SLD. Ces évolutions favorables sont à mettre en lien avec le renforcement des mesures d'hygiène.

Contexte européen : Malgré les bons résultats observés, avec 17,1 % de souches résistantes à la méticilline en 2013, la France reste dans la moyenne européenne qui est à 18 % (données EARS-Net).

I FIGURE 7A ET 7B I

Évolution de l'incidence des SARM et EBLSE par secteur d'activité hospitalière, France, 2009-2013, données BMR-Raisin – InVS



Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries

À l'opposé, pour les entérobactéries, les données du réseau EARS-Net France (figure 6) montrent une très nette augmentation de la résistance² aux C3G pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* isolées d'infections invasives et ce depuis 2005. En 2013, 68 % et 76 % de ces souches résistantes aux C3G sont productrices de BLSE.

Les données du réseau BMR-Raisin (figure 7b) montrent une augmentation nette de l'incidence des EBLSE tous services confondus (+71 % entre 2009 et 2013) ainsi que par secteur d'activité.

Comme attendu, les incidences d'EBLSE les plus élevées sont observées dans les services de réanimation où la charge en soins et la pression antibiotique sont les plus fortes.

Contexte européen : L'augmentation de la résistance aux C3G chez les entérobactéries est générale : en 2013, la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae* est en moyenne respectivement de 12 % et 30 %. Il convient cependant de noter que les niveaux de résistance sont globalement moins élevés dans les pays du nord de l'Europe que dans ceux du sud et de l'est de l'Europe.

¹ La résistance chez le staphylocoque doré est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaire exclues).

² La résistance chez les entérobactéries est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaire exclues).

ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES (EPC)

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes (BHRé). Les carbapénémases conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes qui sont des traitements de dernier recours. L'émergence puis la diffusion des EPC risque ainsi de conduire à de véritables impasses thérapeutiques, pouvant à terme mettre en péril les grandes avancées de la médecine moderne.

En France, une surveillance spécifique a été mise en place afin de suivre l'émergence de ces BHRé [12]. On retient comme épisode à EPC un ou plusieurs patients infectés ou uniquement colonisés par EPC et pour lesquels un lien épidémiologique a été identifié. Il est observé une très nette augmentation des épisodes depuis les 3 dernières années (figure 8). Au 4 septembre 2014, 1 210 épisodes à EPC ont été signalés à l'InVS [13] et concernent un total de 2 185 patients. La grande majorité des patients

(77 %) sont uniquement colonisés et ne présentent donc pas d'infection à EPC ce qui reflète les efforts de dépistage mis en place en France en vue de contrôler cette épidémie. La majorité des patients concernés sont hospitalisés et ont également été antérieurement hospitalisés à l'étranger.

L'espèce bactérienne la plus fréquemment retrouvée est *K. pneumoniae* (64 % des épisodes) et le mécanisme de résistance associé est principalement de type OXA-48 ou OXA-48 like (76 % des épisodes).

En vue de limiter l'émergence et la diffusion de ces BHRé en France, les recommandations associent le dépistage pour tout patient hospitalisé ayant été hospitalisé dans un pays étranger, la mise en place de mesures d'hygiène strictes et des actions de dépistage autour des patients infectés ou colonisés à EPC [14].

FIGURE 8 |

Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004-2014, données InVS-Raisin au 4 septembre 2014

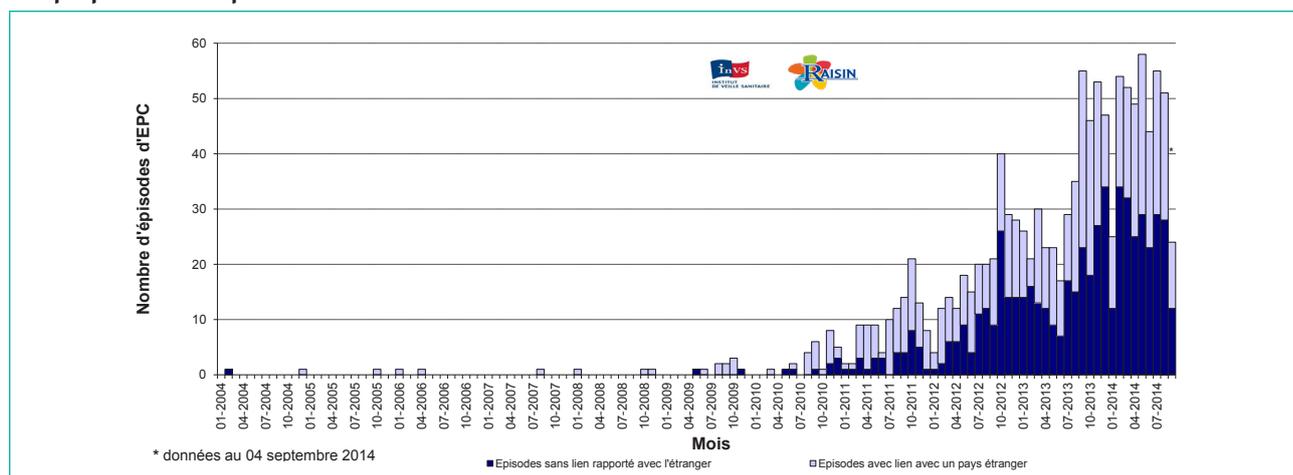
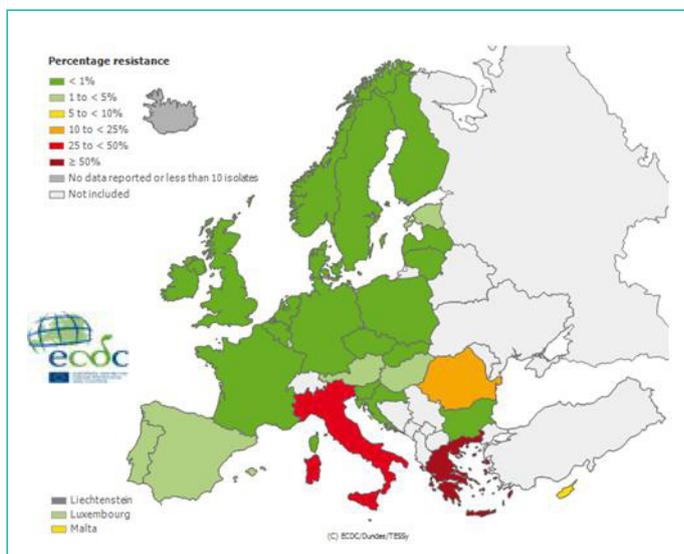


FIGURE 9 |

K. pneumoniae : proportion de souches d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2013, données du réseau EARS-Net



Contexte européen : entérobactéries productrice de carbapenemases

En comparaison avec les données d'autres pays européens (figure 9, données EARS-Net), la diffusion des EPC en France reste à ce jour encore limitée (<1 % des souches *K. pneumoniae* isolés d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes en 2013). Dans certains pays tels que la Grèce ou l'Italie, ces mêmes proportions de résistance atteint en 2013, 59,4 % et 34,3 % respectivement.

CONCLUSION

En termes de résistance aux antibiotiques, la situation française est contrastée.

Les mesures mises en place, notamment le renforcement des mesures d'hygiène des mains à l'hôpital ont contribué à réduire la diffusion de la résistance chez le staphylocoque doré avec une nette diminution des souches résistantes à la pénicilline. Chez le pneumocoque, la résistance aux antibiotiques (notamment la pénicilline) a suivi une évolution favorable qui tend cependant à se stabiliser ces dernières années.

En revanche, la situation est particulièrement inquiétante chez les entérobactéries. Il s'agit de la plus importante famille de bactéries qui rassemble de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*...) et réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif. *E. coli* représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin et est responsable de la plus fréquente des infections bactériennes en milieu hospitalier comme en ville : l'infection urinaire. Les données françaises montrent la très nette augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries avec une large diffusion des entérobactéries productrices de BLSE qui confèrent une résistance aux céphalosporines de 3^e génération. Cette situation constitue un terrain favorable à l'émergence de nouvelles souches résistantes à des traitements de dernier recours, les carbapénèmes. Les EPC peuvent ainsi être à l'origine d'infections difficiles voire impossibles à traiter. Ces EPC restent émergentes en France et leur diffusion paraît encore à ce jour limitée. La situation internationale invite cependant à la plus grande vigilance et nécessite la mise en place de mesures de contrôle et de mesures d'hygiène renforcée autour de chaque cas d'EPC.

L'augmentation de ces résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation des consommations d'antibiotiques. Après quelques années de diminution des consommations d'antibiotiques en France, la reprise de la consommation depuis trois ans est aujourd'hui confirmée.

Les préoccupations portent sur l'augmentation des consommations, notamment pour des antibiotiques fréquemment prescrits en ville comme à l'hôpital tels que l'amoxicilline-acide clavulanique, ou encore les céphalosporines de troisième génération (dont la ceftriaxone) et les carbapénèmes en secteur hospitalier. La connaissance des profils d'utilisation des antibiotiques par secteur de soin (ville *versus* hôpital), par classe d'antibiotiques et par secteur clinique en établissements de santé permet, en les confrontant aux données de secteurs comparables, de cibler les actions de bon usage prioritaires (pertinence de prescription, mesures plus générales : réévaluation à 48-72h avec ajustement des traitements, réduction des durées, arrêt des antibiothérapies non nécessaires...).

La reprise des consommations et l'évolution des résistances imposent la mise en place de mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance de ces antibiotiques. En 2013, une liste d'antibiotiques critiques a ainsi été publiée par l'ANSM suite aux travaux menés en partenariat avec les représentants du plan antibiotique et de la communauté scientifique [15]. Cette liste comprend des antibiotiques retenus pour leur caractère particulièrement générateurs de résistances bactériennes (comme l'amoxicilline-acide clavulanique, la ceftriaxone) ou des antibiotiques qualifiés de dernier recours (comme les carbapénèmes). Cette liste sera régulièrement mise à jour.

Au final, la surveillance des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques permet d'éclairer les autorités de santé sur les actions à mener au regard des évolutions observées. Dans le cadre de leurs missions respectives l'ANSM et l'InVS (avec le concours de ses partenaires) colligent les données, identifient les signaux et procèdent aux analyses permettant de définir et mettre en place les recommandations et les mesures d'encadrement des prescriptions pour améliorer l'usage des antibiotiques et préserver leur efficacité.

DÉFINITIONS

Les **doses définies journalières (DDJ)** ou Defined Daily Doses (DDD) sont établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elles correspondent à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale. Cette unité de mesure ne reflète pas nécessairement la dose journalière prescrite ou recommandée mais elle permet d'éliminer les problèmes de dénombrement que pose l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés. Elle rend ainsi possible une mesure précise des évolutions dans le temps de la consommation d'une substance active ou d'une classe de médicaments. Elle autorise également les comparaisons internationales et, pour le secteur hospitalier, elle permet les comparaisons entre établissements à condition de prendre en compte des données d'activité.

La **classification ATC** (anatomique, thérapeutique, chimique), établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), regroupe les médicaments selon l'organe sur lequel ils agissent et en fonction de leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Cette classification se décline en cinq niveaux.

Les souches bactériennes **résistantes** à un antibiotique sont les souches sur lesquelles l'antibiotique n'est pas efficace aux doses habituelles de traitement ni au-delà. Les seuils définissant la résistance sont spécifiques de chaque couple bactérie-antibiotique.

Les bactéries sont dites **multi-résistantes** aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique.

Le **pourcentage de résistance dans l'espèce** est le nombre de souches résistantes à un antibiotique (ou une famille d'antibiotique) rapporté au nombre de souches de la même espèce testées sur la même période. Il repose sur deux prérequis : un recueil d'information identique pour les souches résistantes et non résistantes et un travail de dédoublement des souches identifiées pour un même patient sur la période d'étude.

L'**incidence** reflète la dynamique de diffusion d'un évènement. Elle peut s'exprimer en **incidence cumulée** lorsque le nombre d'évènements au cours d'une période est rapporté à un nombre d'habitants en milieu communautaire ou à un nombre de patients admis en milieu hospitalier (l'indicateur est alors applicable aux seuls établissements de court séjour). Elle peut aussi s'exprimer en **densité d'incidence** lorsque le dénominateur est le nombre de journées d'exposition, soit de journées d'hospitalisation en milieu hospitalier. Cet indicateur est le plus adapté pour suivre la dynamique de diffusion à long terme et évaluer l'impact des mesures de prévention.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dossier thématique « Antibiotiques » accessible à l'URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)0)
- [2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Rapport. Novembre 2014. Accessible à l'URL : http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf
- [3] Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. Data 2012. Report Octobre 2014. Accessible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf> Rapport Esac-Net
- [4] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Infections sexuellement transmissibles ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST>
- [5] La Ruche G, Goubard A, Berçot B, Cambau E, Semaille C, Sednaoui P. Évolution des résistances du gonocoque aux antibiotiques en France de 2001 à 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(5):93-103.
- [6] InVS. EARS-Net France – Synthèse des données 2002-2012. Novembre 2013. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese-2012>
- [7] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Résistance aux anti-infectieux ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/RATB>
- [8] Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Data 2013. Report. Novembre 2014. Accessible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
- [9] Blake A, Rossignol L, Maugat S, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. Résistances aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires en France métropolitaine, 2012, Étude Druti. Ricai, Paris, 21-22 novembre 2013. Communication orale.
- [10] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des consommations antibiotiques dans les établissements de santé. ATB-Raisin - Résultats 2012. Rapport. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence, onglet ATB>
- [11] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. BMR-Raisin - Résultats 2012. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence, onglet BMR>
- [12] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Entérobactéries productrices de carbapénémases, EPC, Bilan de la situation nationale, mise à jour au 4 mars 2014. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/epc>
- [13] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Infections associées aux soins ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/IAS>
- [14] Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE), juillet 2013. Accessible à l'URL : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130710_recoprevtransxbhre.pdf
- [15] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Caractérisations des antibiotiques considérés comme critiques. Rapport d'expertise novembre 2013. Accessible à l'URL : http://ansm.sante.fr/content/download/56371/725211/version/1/file/Rapport_Antibiotiques-Critiques_Novembre2013.pdf

ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BMR : Bactérie multi-résistante
BLSE : Bétalactamases à spectre étendu
CNR : Centre national de référence
DDJ : Dose définie journalière
DGS : Direction générale de la santé
EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémase
ES : Établissement de santé
InVS : Institut de veille sanitaire
Onerba : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Remerciements

À l'ensemble des personnes participant aux réseaux de surveillance dont sont issues les données présentées dans cette plaquette, en particulier aux équipes assurant le recueil volontaire des données sans lesquelles la production de cette synthèse n'aurait pas été possible.

Mots clés : résistance aux antibiotiques, consommation d'antibiotiques, surveillance, établissements de santé, ville

Citation suggérée :

Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014. 10 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>