

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

Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2015

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 : TOUS ENSEMBLE, SAUVONS LES ANTIBIOTIQUES !

Par Jean Carlet, président du groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques et Benoît Shlemmer, président du plan « antibiotiques » depuis 2001.

La résistance aux antibiotiques est dans le monde entier un problème grave de santé publique. Elle augmente de façon exponentielle pour certaines bactéries et dans certains pays. Elle menace la qualité et la sécurité des soins. **En France, 158 000 personnes contractent chaque année une infection à bactérie multi-résistante et 12 500 en décèdent¹.**

Affronter un problème de santé publique, c'est d'abord le mesurer et en apprécier l'impact. La surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation des antibiotiques est un élément fondamental du combat pour lequel le monde entier doit se mobiliser. La France a mis en place depuis plus de 20 ans de nombreux réseaux de qualité, hospitaliers ou de ville. Ainsi connaît-on parfaitement, dans notre pays, l'évolution des résistances et de la consommation. Le document présenté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) est remarquable, et va aider les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

Certains indicateurs de suivi sont satisfaisants, comme la résistance du staphylocoque doré à la méticilline, ou la résistance du pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides. Les phénomènes épidémiques liés aux entérocoques résistants aux glycopeptides sont heureusement rares et bien contrôlés. En revanche, la situation est beaucoup plus inquiétante parmi les bacilles à Gram négatif, en particulier les entérobactéries. La résistance d'*Escherichia coli* aux céphalosporines, principalement par production de Bétalactamases à spectre étendu (BLSE) est en augmentation depuis 2004, avec cependant un plateau vers 10 % depuis 2012. La résistance de *Klebsiella pneumoniae* par le même mécanisme de BLSE est par contre en augmentation exponentielle. Les entérobactéries productrices de carbapénémases sont encore rarement isolées mais elles augmentent graduellement, représentant actuellement moins de 1 % des souches. La résistance aux antibiotiques n'atteint

donc pas dans notre pays la magnitude observée chez certains de nos voisins proches, comme l'Italie, la Grèce, ou les pays d'Europe de l'Est. Elle est cependant bien supérieure à celle des pays scandinaves, de la Hollande, ou de l'Allemagne, pays qui consomment très peu d'antibiotiques.

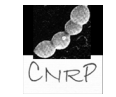
La consommation antibiotique en ville, qui s'était réduite après 2002, reste très élevée. La France se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne, 3 fois plus que les pays les plus vertueux, qui nous sont à bien des égards comparables. **Cette surconsommation entraîne une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne, et de 441 millions par rapport aux pays les plus vertueux².**

À l'hôpital, la consommation est stable depuis 2004 si l'unité de mesure est le nombre de dose définie journalière (DDJ) pour 1 000 habitants et par jour, mais elle augmente régulièrement en nombre de DDJ pour 1 000 jours d'hospitalisation. La France se situait en 2013 au 7^e rang des pays les plus consommateurs. Paradoxalement, la prévalence des sujets sous antibiotiques lors des enquêtes de prévalence est la plus basse d'Europe.

Ainsi, la France n'a pas la résistance aux antibiotiques qu'elle « mériterait » en regard de l'usage désordonné qu'elle fait de ces médicaments indispensables, irremplaçables, mais menacés. De très bonnes mesures d'hygiène dans les hôpitaux, et la mise en place de mesures d'isolement drastiques lors de toute infection ou colonisation avec des bactéries multi-résistantes (BMR) (entérocoques résistants à la vancomycine, entérobactéries porteuses d'une carbapénémase, staphylocoques résistants à la méticilline) l'expliquent peut-être, bien qu'il ne faille pas en être rassuré pour l'avenir.

¹Morbidity et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p.

²Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Septembre 2015. Rapporteurs : Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Paris : ministère chargé de la santé ; 2015, 150 p.



Si la France baissait sa consommation antibiotique de moitié, ce qui est possible, il est très probable que la résistance aux antibiotiques serait ramenée à un niveau plus modeste. Pour y parvenir, l'effort à conduire est énorme. Un groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques vient de remettre son rapport² à Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales, de la Santé et des droits des femmes.

De nombreuses propositions ont été faites, qui visent à la relance de la lutte contre le mésusage des antibiotiques. Pour assurer le bon usage, le groupe a proposé de :

- financer les équipes multidisciplinaires, incluant les référents en infectiologie, dans les établissements de santé (ES) ;
- mettre en place des Centres régionaux de conseil en antibiothérapie (CRCA) en médecine ambulatoire ;
- augmenter la place du bon usage des antibiotiques dans la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) ;
- éditer et harmoniser des recommandations nationales sur l'antibiothérapie ;
- limiter la durée de la première prescription antibiotique à 7 jours, ce qui est suffisant dans la très grande majorité des cas ;
- mettre à la disposition des prescripteurs un « pack communication » composé d'une charte d'engagement public sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescription d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance ;
- améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé, y compris vétérinaires et éleveurs ;
- renforcer les actions d'accompagnement envers les « gros prescripteurs » au moyen de plans d'action ciblés (y compris vétérinaires) ;
- produire de nouveaux indicateurs de suivi du bon usage des antibiotiques dans les ES et dans les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

De nombreuses autres recommandations ont été faites en termes de communication, de recherche et innovation, et d'environnement. Certaines actions (antibiogramme ciblé, dispensation des antibiotiques à l'unité) sont déjà en cours d'expérimentation. Enfin, il est impératif de faire des progrès sur les tests de diagnostic rapide, mieux à même de guider le praticien dans ses indications de traitement. Le fait de ne pas traiter les infections virales permettrait en effet à lui seul de réduire la consommation antibiotique de moitié, du fait de la large prévalence des infections virales bénignes chez l'enfant et l'adulte sain. Dans la majorité des cas, la logique suffit. En cas d'angine, la recherche de l'antigène streptococcique dans la gorge est fondamentale. Dans de rares cas, on peut s'aider de marqueurs tels que le dosage de la protéine C réactive (CRP) et de la procalcitonine.

Il existe manifestement une prise de conscience politique des méfaits de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

La ministre a annoncé plusieurs mesures importantes : la création d'un comité interministériel sur l'antibiorésistance, la mise en place d'un plan national pour la recherche et l'innovation, l'octroi d'un statut spécial pour les antibiotiques innovants, et enfin la promotion de l'antibiorésistance comme « grand cause nationale » pour l'année 2016.

La mobilisation doit être celle de tous : « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques ! »

Jean Carlet



Benoît Schlemmer



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. Ainsi, la prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces, 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 contenir ce phénomène, il importe que chacun dispose de connaissances actualisées sur les résistances bactériennes et sur les consommations des antibiotiques. La journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques du 18 novembre 2015 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.

Afin de diffuser plus largement ces informations, l'InVS et l'ANSM présentent dans un document commun, pour la deuxième année, les chiffres clefs de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France sur les 10 dernières années (période 2004-2014). Pour la première fois cette année, la description des effets indésirables liés aux antibiotiques enregistrés pour l'année 2014 est incluse dans ce document.

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 » dans l'ensemble du document) car si la majorité des antibiotiques est utilisée en médecine de ville, les consommations hospitalières présentent des spécificités (type d'antibiotiques utilisés et lien avec l'activité hospitalière) qui justifient de les distinguer. Elles sont comparées aux données européennes quand ces dernières sont disponibles.

Comme tout médicament, les antibiotiques peuvent entraîner des effets indésirables parfois graves. Leur anticipation et leur gestion doivent participer à l'usage raisonné des antibiotiques. Ainsi, les données 2014 issues de la base nationale de pharmacovigilance sont présentées en pages 12 et 13. A noter que les données disponibles ne permettent pas de distinguer les effets indésirables liés aux antibiotiques survenus en ville de ceux survenus à l'hôpital.

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.

SOURCES DE DONNÉES

Les données de consommations présentées reposent sur deux sources. L'ANSM exploite les données issues des déclarations obligatoires de ventes des antibiotiques effectuées par les exploitants de spécialités pharmaceutiques³ (<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'antibiotiques pour des patients hospitalisés⁴. Basé sur le volontariat et piloté par le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (Cclin) Sud-Ouest pour le réseau des centres de coordination et Antennes régionales de lutte contre les infections associées aux soins (réseau Cclin-Arlin) et le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), il produit depuis 2008 des indicateurs par type d'ES ou type de service. Chaque ES peut analyser ses consommations et se situer par rapport à un ensemble comparable pour identifier des pistes d'actions prioritaires. Il rassemblait en 2013 et 2014 près de 1 500 ES représentant environ 70 % des journées d'hospitalisation (JH) complètes françaises.

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 BMR dans les ES volontaires est piloté par le Cclin Paris-Nord pour le réseau Cclin-Arlin et le Raisin. Il rassemblait 1 441 ES en 2014, représentant environ 73 % des JH en France. Ce réseau conduit une surveillance prospective trois mois par an ciblée sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de BLSE isolés de prélèvements à visée diagnostique. Le **réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) 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 cérébro-spinal). L'InVS et le 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 (CNRP)** (<http://cnr-pneumo.com/>) réunit des laboratoires hospitaliers et de ville *via* les **observatoires régionaux du pneumocoque (ORP)**. La surveillance de la résistance des infections à *Campylobacter* est réalisée par le **CNR des Campylobacters et Hélicobacters** (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr>) depuis 2002. Cette surveillance repose sur un réseau de 200 laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville (LABM) et 100 laboratoires hospitaliers. Depuis 2012, la **Cellule de l'InVS en région (Cire) Nord et l'Arlin**⁵ ont étudié la faisabilité en région Nord-Pas-de-Calais d'une surveillance de la résistance aux antibiotiques par extraction de base de données auprès de quatre plateaux techniques (29 laboratoires de ville). Pour 2014, l'étude a ciblé les *Escherichia coli* isolés de prélèvements urinaires et leur résistance aux céphalosporines de 3^e génération, aux fluoroquinolones et la production de BLSE ; elle a aussi distingué le milieu communautaire et les collectivités de personnes âgées.

Les données de pharmacovigilance³ sont issues de l'analyse par l'ANSM et le **Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux** des cas saisis en 2014 dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) à partir des déclarations de professionnels de santé ou de patients. Sont décrits le nombre de nouveaux cas déclarés (un cas = un patient), la proportion de cas graves⁶ et de décès, les caractéristiques des patients, le type d'effets indésirables⁷.

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

³Les analyses et les résultats présentés par l'ANSM dans ce document portent exclusivement sur les médicaments classés en J01. Par conséquent les antituberculeux et le métronidazole per os ne sont pas inclus dans ces analyses. Pour les données de pharmacovigilance, uniquement les antibiotiques utilisés par voie systémique ont été considérés.

⁴Le réseau ATB-Raisin prend en compte les antibiotiques de la classe J01 ainsi que la rifampicine (J04AB02) et les imidazolés per os (P01AB) qui sont majoritairement utilisés en France en tant qu'antibiotiques et participent ainsi à la pression de sélection. La fidaxomicine (A07) fait également l'objet d'un recueil depuis 2014. La surveillance concerne les patients en hospitalisation complète dans les ES (donc les antibiotiques dispensés en consultation, hospitalisation de jour ou dialyse sont exclus). Les données recueillies sont rapportées à l'activité hospitalière exprimée en nombre de journées d'hospitalisation.

⁵Le comité de pilotage de l'étude associe la Cellule de l'InVS en région (Cire) Nord-Pas-de-Calais, l'Arlin Nord-Pas-de-Calais, des microbiologistes de ville et d'ES, des infectiologues, l'association des biologistes des régions Nord-Pas-de-Calais et Picardie et l'InVS.

⁶Un cas est défini comme grave, selon la définition internationale, lorsque l'effet indésirable est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, d'entraîner la mort, une invalidité ou une incapacité importante ou durable, provoquer ou prolonger une hospitalisation, ou se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale.

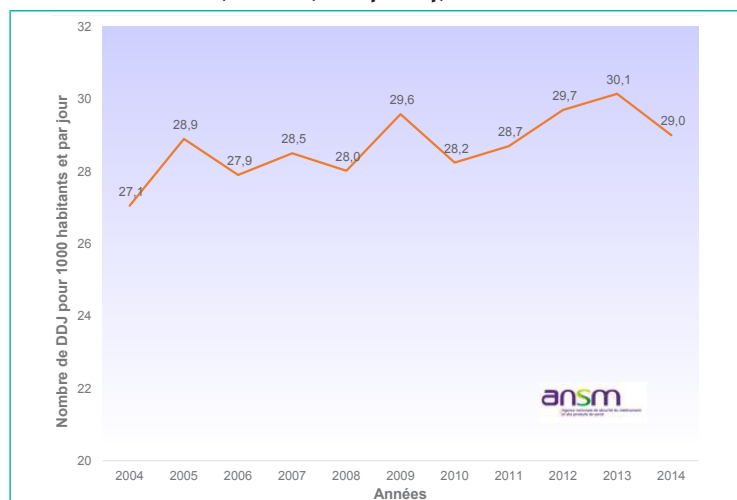
⁷Les types d'effets indésirables sont codés selon la classification MedDRA par système-organe et par termes de haut niveau, High Level Term.

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, 2004-2014, données ANSM



I TABLEAU 1 I

Évolution de la consommation par principale classe d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2004-2014, données ANSM

Classe ATC	2004	2006	2008	2010	2012	2014	% variation entre 2004 et 2014
J01A - Tétracyclines	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,2	-7,3 %
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,0	40,6 %
dont J01CA04 - Amoxicilline	6,8	7,9	8,0	8,5	9,7	10,4	54,5 %
dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	5,2	6,0	6,1	6,6	7,3	7,2	38,7 %
J01D - Autres bêta-lactamines	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,1	-33,0 %
dont J01DD - Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e génération	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,5	-3,0 %
dont J01DD04 Ceftriaxone	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,8 %
J01E - Sulfamides et triméthoprim	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-12,9 %
J01F - Macrolides	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,0	-29,2 %
J01G - Aminosides	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-33,9 %
J01M - Quinolones	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,7	-16,1 %
J01M - Autres antibactériens	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,4	-52,1 %
Total	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	28,9	6,7 %

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

Contexte européen

En ville, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne est de 22,4 DDJ/1 000 habitants/jour en 2013 (données ESAC-Net) [3]. **La consommation nationale (de 30,1 DDJ/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 2013 au**

2^e rang des pays les plus forts consommateurs d'antibiotiques derrière la Grèce. 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.

Consommation globale d'antibiotiques

La consommation a diminué en 2014⁸, après trois années de hausse consécutive [1;2]. L'incidence des pathologies hivernales – beaucoup plus faible qu'en 2013 – peut en partie expliquer cette moindre utilisation des antibiotiques. De même, le pic de consommation observé en 2009 a coïncidé avec une incidence très élevée de pathologies hivernales. Malgré la baisse enregistrée en 2014, la consommation d'antibiotiques s'inscrit toujours dans une tendance à la hausse (figure 1). En 2014, la consommation est supérieure de 7 % à celle observée en 2004.

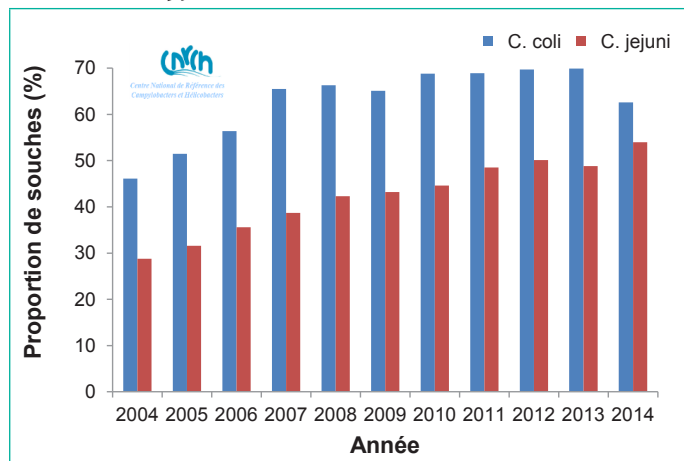
Consommation par classe d'antibiotiques

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. Quant aux céphalosporines de 3^e et 4^e génération, dont la consommation a progressé jusqu'en 2011, leur utilisation est désormais en léger recul. **Parmi les autres classes**, les macrolides se caractérisent par une forte diminution de leur usage. Quant aux quinolones, leur consommation est également en diminution depuis plusieurs années.

⁸Le léger écart (0,2 DDJ/1 000h/j qui peut être observé en 2014 avec les données publiées par ESAC-net s'explique par les sources démographiques différentes qui ont été utilisées pour mesurer la population française (Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ou Eurostat).

I FIGURE 2 I

Résistance à la ciprofloxacine chez les souches humaines de *Campylobacter* rapportées par les laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville, France, 2004-2014 données CNR des *Campylobacters* et *Hélicobacters*



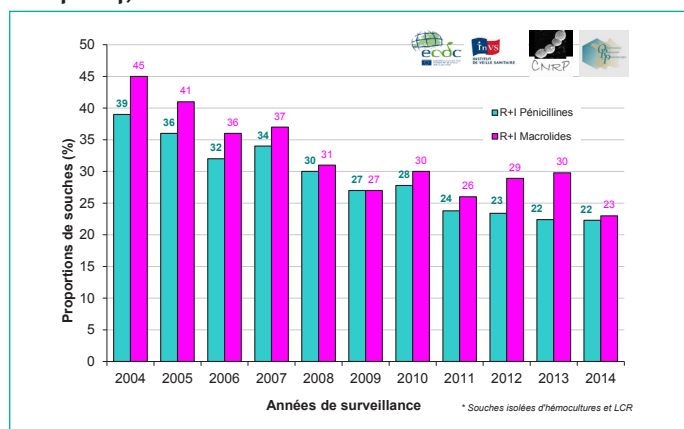
Résistance aux antibiotiques chez les *campylobacters*

Selon le CNR des *Campylobacters* et *Hélicobacters*, la résistance⁹ à la ciprofloxacine chez les souches de *Campylobacter* isolées par les laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville est en augmentation depuis 10 ans pour les deux principales espèces (figure 2). Elle est passée de 29 % en 2004 à 54 % en 2014 chez *C. jejuni* et de 46 % à 63 % chez *C. coli*.

La même évolution est retrouvée chez les souches issues des laboratoires hospitaliers français [4] et au sein de l'Union européenne [5]. La résistance à la ciprofloxacine chez *Campylobacter* est également élevée parmi les souches d'origine animale. Ces résultats soulignent le lien qui existe entre santé humaine et santé animale et rappellent l'importance du bon usage des antibiotiques dans ces deux secteurs.

I FIGURE 3 I

Résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque, France, 2004-2014, données EARS-Net France CNRP-Onerba-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 résistance¹⁰ à la pénicilline est passée entre 2004 et 2014 de 39 % à 22 % et la résistance aux macrolides de 45 % à 23 % avec des fluctuations comprises entre 28 % et 30 % sur les cinq dernières années [6]. Les données produites par le CNRP [7], ciblent les antibiotiques de première ligne pour le traitement des infections à pneumocoques (pénicilline et macrolides). Ces 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].

Contexte européen : en 2014, malgré les diminutions observées, la France se situe parmi les pays où les résistances à la pénicilline et aux macrolides restent élevées (respectivement

22 % et 23 %). Ainsi sur 28 pays européens, seuls 6 ont une résistance à la pénicilline supérieure à 20 % et 6 une résistance aux macrolides supérieure à 25 % (données EARS-Net).

Résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli*

La résistance chez *E. coli* isolé de 9 197 examens cytotabactériologiques des urines (ECBU) positifs réalisés par 3 plateaux techniques représentant 23 LABM du Nord-Pas de Calais a été étudiée par la Cire Nord à partir d'extractions des bases de données de ces LABM. La résistance¹¹ chez *E. coli* aux C3G (4,2 %), aux fluoroquinolones (FQ) (12 %) et la part de BLSE (4 %) est comparable aux données de la littérature [9-11] et globalement plus élevée chez les patients vivant en collectivités de personnes âgées que chez ceux vivant en milieu

communautaire (respectivement 17,1 %, 32,6 % et 16,8 % versus 3,8 %, 11,3 % et 3,6 %).

La Cire Nord poursuivra cette étude en 2015 et 2016 et l'élargira à d'autres bactéries. Cette surveillance permettra de suivre l'évolution de la résistance chez *E. coli* en ville dans le Nord-Pas-de-Calais et alimentera le réseau national qui va être mis en place par l'InVS.

⁹ La résistance chez les *Campylobacters* cumule ici les souches résistantes et de sensibilité intermédiaire et est définie par une CMI > 0,5 mg/l.

¹⁰ 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.

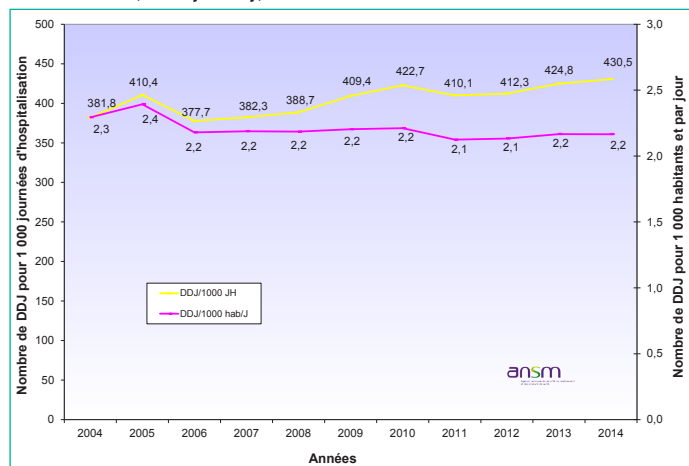
¹¹ La résistance chez *E. coli* est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaires exclues).

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, 2004-2014, données ANSM

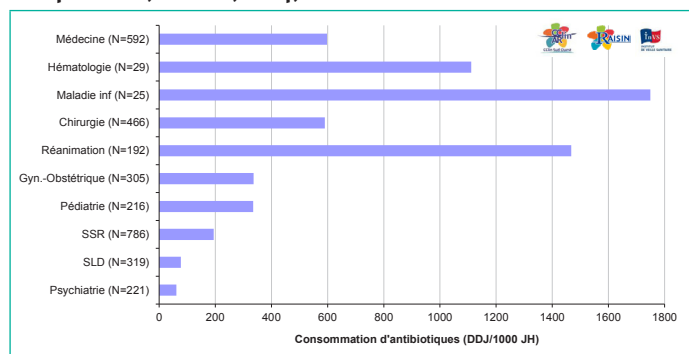


Consommation globale d'antibiotiques

L'évolution des consommations au cours de ces 10 dernières années (figure 4) ne permet pas de dégager une tendance nette. De surcroît, en fonction de l'indicateur retenu, des conclusions différentes peuvent être dégagées. Rapportée à toute la population (DDJ/1 000 habitants/jour), la consommation paraît très stable depuis 2006, mais elle se révèle en augmentation quand on la rapporte au nombre de JH (DDJ/1 000 JH). Ce deuxième indicateur, directement relié à l'activité hospitalière, peut être jugé plus pertinent mais son interprétation, à un niveau national, doit prendre en compte la réduction constante des durées de séjours hospitaliers, rendue possible par une évolution des pratiques professionnelles et de la prise en charge des patients. Par exemple, le développement de l'activité ambulatoire conduit à une réduction du nombre de journées d'hospitalisation (et donc du dénominateur de l'indicateur).

I FIGURE 5 I

Consommation d'antibiotiques par secteur d'activité hospitalière, France, 2014, données ATB-Raisin

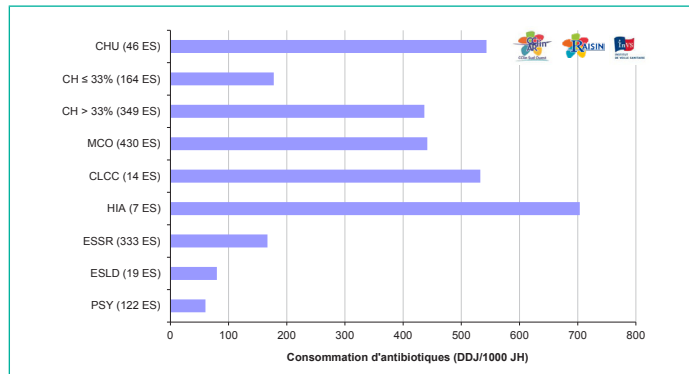


Contexte européen

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 FIGURE 6 I

Consommation d'antibiotiques par type d'établissements de santé, France, 2014, données ATB-Raisin



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


En 2014, les consommations d'antibiotiques issues de 1 484 ES dans le cadre du réseau ATB-Raisin varient selon l'activité clinique (figure 5) et le type d'ES (figure 6). Les activités de maladies infectieuses, réanimation et hématologie consomment 1 100 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 d'instruction 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, avec 60 à 80 DDJ/1 000 JH. Ces résultats sont comparables à ceux observées en 2013 [12] sur un échantillon de 1 488 ES (90 % communs aux deux années) et reflètent le type de patients et de soins réalisés dans ces secteurs. Ils illustrent l'intérêt de prendre en compte l'activité des ES lors de l'interprétation des consommations d'antibiotiques.

JH = Journée d'hospitalisation.

CH ≤33 % : centres hospitaliers avec au plus 33 % de lits de court séjour.

CH >33 % : centres hospitaliers avec plus de 33 % de lits de court séjour.

Évolution de la consommation par classe d'antibiotiques dans les établissements de santé, France, 2004-2014, données ANSM

Classe ATC							% de variation entre 2004 et 2014
	2004	2006	2008	2010	2012	2014	
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	-5,4 %
<i>dont J01CA - Pénicillines à large spectre</i>	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	-11,7 %
<i>dont J01CR - Association de pénicillines</i>	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,0 %
<i>dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	-3,7 %
<i>dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,05	137,3 %
J01D - Autres bêtalactamines	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	39,2 %
<i>dont J01DD - Céphalosporines de 3^e et 4^e gén.</i>	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	43,3 %
<i>incluant J01DD01 - Céfotaxime</i>	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	9,3 %
<i>incluant J01DD04 Ceftriaxone</i>	0,06	0,08	0,09	0,12	0,12	0,15	153,1 %
<i>dont J01DH Carbapénèmes</i>	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	107,5 %
J01E - Sulfamides et triméthoprim	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	6,9 %
J01F - Macrolides	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-26,5 %
J01G - Aminosides	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	-21,1 %
J01M - Quinolones	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-25,1 %
Anti- <i>S. spp</i> RM*	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	28,4 %
Autres classes	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	33,3 %
Total	2,3	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	-3,3 %

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

*anti-*S. spp* RM : antibiotiques à visée anti-staphylocoques résistants à la méticilline : glycopeptides, daptomycine et linézolide.

Consommation par classe d'antibiotiques

L'évolution des consommations au cours de ces 10 dernières années (tableau 2) ne permet pas de dégager une tendance nette [2]. De surcroît, en fonction de l'indicateur retenu, des conclusions différentes peuvent être dégagées.

Rapportée à toute la population (DDJ/1 000 habitants/jour), la consommation paraît très stable depuis 2006, mais elle se révèle en augmentation quand on la rapporte au nombre de journées d'hospitalisation (DDJ/1 000 JH).

I TABLEAU 3 I

Consommation pour certaines classes d'antibiotiques par secteur d'activité dans les ES, France, 2014, données ATB-Raisin

Antibiotiques	Médecine N=592	Hématologie N=29	Maladies infectieuses N=25	Chirurgie N=466	Réanimation N=192	Gynécologie- Obstétrique N=305	Pédiatrie N=216	SSR N=786	SLD N=319	Psychiatrie N=221
Béta-lactamines, pénicillines (J01C)	349,5	379,2	965,8	280,2	594,1	265,2	188,4	99,0	47,8	44,5
dont Amoxicilline	101,2	95,3	484,4	62,6	190,1	195,6	100,2	38,4	14,9	17,2
dont Amoxicilline ac clavulanique	208,6	98,5	285,8	183,7	209,2	64,1	65,7	54,3	31,8	26,3
dont Pipéracilline tazobactam	13,3	145,5	37,0	12,1	102,2	0,6	6,6	1,2	0,2	0,0
Autres bêta-lactamines (J01D)	73,9	240,9	201,6	118,1	301,6	28,1	63,6	16,4	8,1	1,4
dont Céphalosporines	66,1	147,4	172,3	111,7	220,7	27,7	56,3	14,4	7,7	1,4
dont Céphalosporines de 1 ^{re} et 2 ^e génération	2,4	0,7	19,0	68,6	8,5	9,0	3,3	0,5	0,2	0,1
dont Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e génération	63,7	146,7	152,9	43,0	212,0	18,8	53,0	13,9	7,6	1,3
incluant Céfotaxime	7,7	31,4	58,0	7,4	74,3	2,4	23,2	0,5	0,1	0,0
incluant Ceftriaxone	44,8	40,3	63,6	27,5	76,4	5,6	20,2	8,1	6,0	0,5
dont Carbapénèmes	7,6	92,5	28,2	6,3	79,7	0,3	7,2	1,9	0,4	0,0
Macrolides - Lincosamides - Streptogramines (J01F)	30,7	31,3	111,5	18,4	85,0	10,2	17,0	13,0	5,3	4,2
Aminosides (J01G)	11,8	60,2	40,2	26,3	107,0	4,2	14,7	1,2	0,3	0,0
Fluoroquinolone (J01MA)	68,5	132,9	131,9	64,3	139,4	10,3	9,0	31,6	7,1	5,2
Anti-S. spp RM*	13,2	150,1	76,1	15,4	92,4	0,4	11,9	2,8	0,3	0,0
Toutes molécules J01	579,8	1 096,7	1 654,0	566,6	1 439,3	331,3	326,3	181,3	74,9	60,3
Tous les ATB**	597,9	1 111,4	1 749,3	590,3	1 467,6	336,2	334,8	194,2	77,2	61,3

Consommations exprimées en nombre de DDJ/1 000 JH.

* Anti-S. spp RM : antibiotiques à visée anti-staphylocoques résistants 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 (P01AB) qui sont majoritairement utilisés en France en tant qu'antibiotiques et participent ainsi à la pression de sélection, ainsi que, depuis 2014, la fidaxomicine (A07).

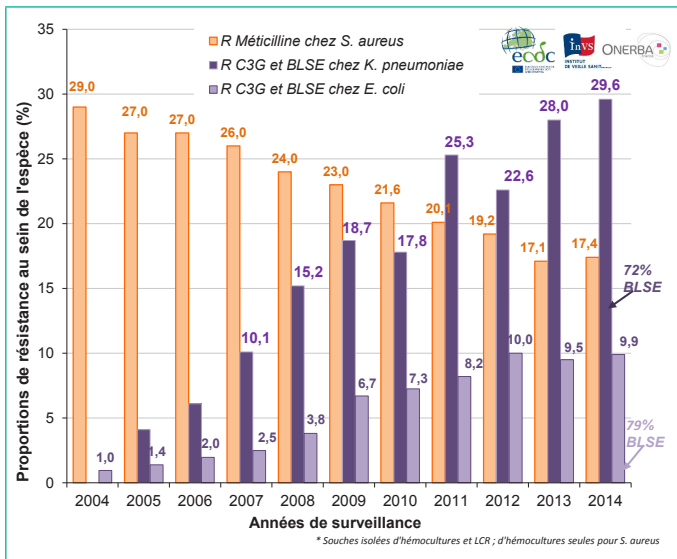
Consommation par classe d'antibiotiques et secteur d'activité

Le profil d'utilisation des antibiotiques varie fortement selon l'activité clinique, en lien avec les pathologies prises en charge. À part en hématologie où le profil d'utilisation des antibiotiques est très spécifique, les deux antibiotiques les plus utilisés restent l'association amoxicilline-acide clavulanique et l'amoxicilline. Ils représentent à eux seuls de 27 % (en réanimation) à 77 % (en gynécologie) des consommations totales. Ces proportions sont toutefois surestimées du fait de l'écart existant entre les DDJ officielles de l'amoxicilline (1g per os ou IV) et de l'association amoxicilline-acide clavulanique (1g per os et 3g IV) et les posologies quotidiennes utilisées en pratique. En réanimation notamment, l'utilisation de valeurs de DDJ plus proches des doses utilisées conduirait à reconsidérer la part de ces antibiotiques par rapport à l'association pipéracilline-tazobactam et la ceftriaxone, par exemple. Les fluoroquinolones (FQ) et les céphalosporines de 3^e génération (C3G) sont en deuxième et troisième position dans la plupart des secteurs (sauf en pédiatrie et en gynécologie).

Les C3G représentent jusqu'à 14 % des consommations en réanimation et les FQ jusqu'à 16 % en SSR. Parmi les C3G, la ceftriaxone est davantage utilisée que le céfotaxime sauf en pédiatrie, dans des proportions variant de 1 (réanimation) à 56 (soins de longue durée, SLD). À noter que les secteurs de réanimation consomment en 2014 davantage de céfotaxime et moins de ceftriaxone qu'en 2013, en lien sans doute avec les messages de sensibilisation appelant à réduire l'utilisation de ces antibiotiques [13]. Les C3G, les carbapénèmes et les antibiotiques à visée anti-staphylocoques résistants à la méticilline, appartenant au groupe des antibiotiques dits « critiques » défini par l'ANSM, sont plus consommés en 2014 qu'en 2013 ; ils 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 au niveau local.

I FIGURE 7 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, 2004-2014, données EARS-Net France – InVS



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

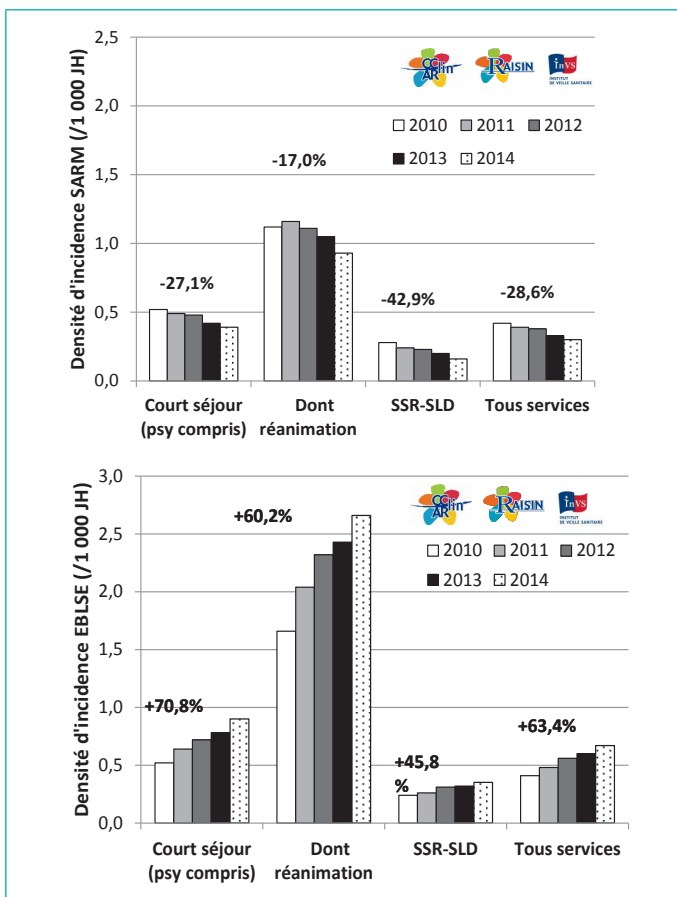
Les données du Réseau EARS-Net France (figure 7) montrent une diminution constante depuis plus de 10 ans de la proportion de SARM¹² dans les prélèvements d'infections invasives malgré une stabilisation en 2014.

Les données du réseau BMR-Raisin (figure 8a) montrent une évolution à la baisse similaire entre les années 2010 et 2014 (-28,6 %) [14]. 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 très probablement à mettre en lien avec le renforcement des mesures d'hygiène.

Contexte européen : avec 17,4 % de souches résistantes à la méticilline en 2014, la France reste dans la moyenne européenne qui est à 17,4 % [8]. Comme pour la France, cette proportion tend à se stabiliser (données EARS-Net).

I FIGURE 8A ET 8B I

Évolution de l'incidence des SARM et EBLSE par secteur d'activité hospitalière, France, 2010-2014, données BMR-Raisin – InVS



JH = Journée d'hospitalisation.

Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries

À l'opposé, pour les entérobactéries, les données du réseau EARS-Net France (figure 7) montrent une très nette augmentation de la résistance¹³ aux C3G pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* isolées d'infections invasives et ce depuis 2005. En 2014, 72 % et 79 % de ces souches résistantes aux C3G sont productrices de BLSE [8].

Les données du réseau BMR-Raisin (figure 8b) montrent une augmentation nette de l'incidence des EBLSE tous services confondus (+63,4 % entre 2010 et 2014) 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 reste générale pour les pays ayant participé chaque année depuis : en 2014, la proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae* est en moyenne de 12 % et 28 % versus 10 % et 24 % en 2011, respectivement [8]. À noter néanmoins, une petite diminution par rapport à 2013 (respectivement 13 % et 29 %). Les niveaux de résistance restent globalement moins élevés dans les pays du nord de l'Europe que dans ceux du sud et de l'est de l'Europe (données EARS-Net).

¹² La résistance chez le staphylocoque doré est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaire exclues).

¹³ La résistance chez les entérobactéries est ici restreinte aux seules souches résistantes (souches de sensibilité intermédiaire exclues).

ÉTUDE BURDEN : POIDS DES INFECTIONS À BMR EN FRANCE

L'étude Burden [15], réalisée par l'InVS, estime pour la première fois en France le poids en santé publique des infections à BMR dans notre pays. Le nombre de cas et le nombre de décès attribués aux infections à BMR en France en 2012 sont estimés en s'appuyant sur les données d'infections invasives du réseau EARS-Net France 2012 redressées et extrapolées à d'autres sites infectieux ; l'application de ratios issus de la littérature a permis d'évaluer le nombre de décès.

Selon cette étude environ 158 000 infections à BMR sont survenues en 2012 en France (entre 127 000 et 245 000 selon les paramètres retenus), dont environ 16 000 infections invasives (bactériémies, méningites) à BMR, particulièrement graves. Le nombre de décès attribuables aux infections à BMR est estimé à environ 12 500 (entre 11 500 et 17 500 selon les paramètres), dont 2 800 décès attribuables aux infections invasives à BMR.

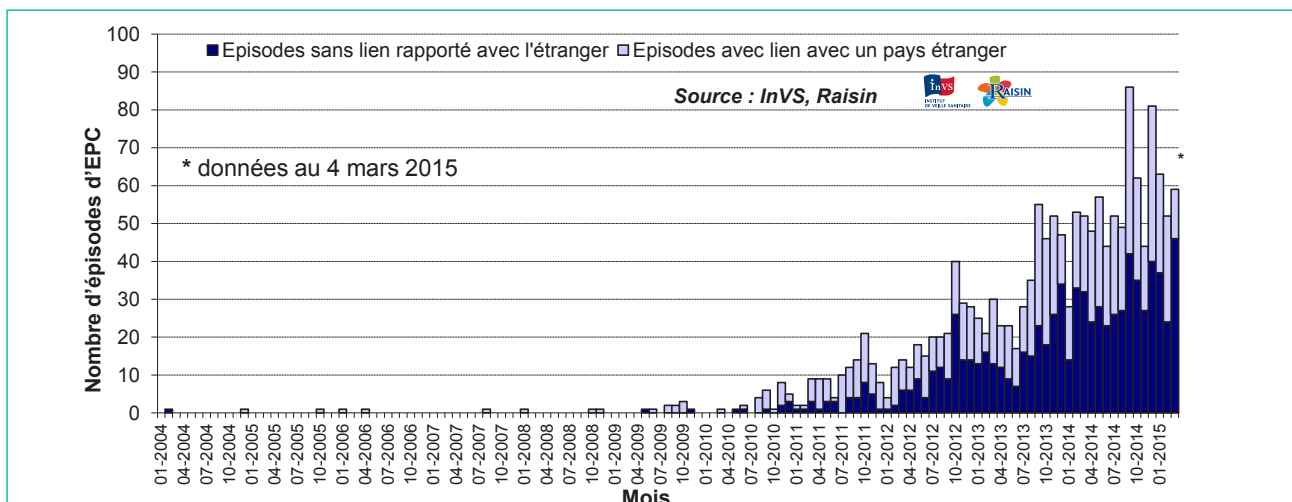
Les BMR retenues pour ces estimations sont SARM, entérocoques résistants à la vancomycine, *E. coli* et *K. pneumoniae* résistant aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Les infections à SARM et à entérobactéries résistantes aux C3G représentent environ deux tiers des infections et un tiers des décès estimés par l'étude ; celles à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes en représentent respectivement un quart et plus de la moitié. Ces trois BMR représentent à elles seules environ 90 % du total des infections et décès estimés.

Ces résultats sous-estiment probablement le poids réel de la résistance aux antibiotiques. Ils confirment cependant le besoin de renforcer de façon durable la mobilisation autour de la problématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de la juste consommation des antibiotiques.

ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES (EPC)

FIGURE 9 |

Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004-2014, données InVS-Raisin au 4 mars 2015



Les 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 très tôt afin de suivre l'émergence de ces BHRé [16] ; elle montre une très nette augmentation des épisodes depuis les 4 dernières années. Au 4 mars 2015, 1 625 épisodes à EPC ont été signalés à l'InVS [17] et concernent un total de 2 836 patients. La grande majorité des patients dont le statut est connu (97 %) sont uniquement colonisés (79 %) et ne

présentent donc pas d'infection à EPC ce qui signe les efforts de dépistage mis en place en France en vue de contrôler leur diffusion. L'espèce bactérienne la plus fréquemment retrouvée reste *K. pneumoniae* (62 % des épisodes) et le mécanisme de résistance est principalement de type OXA-48 ou OXA-48 like (77 % des épisodes), en augmentation depuis octobre 2012. Des résultats actualisés seront disponibles à l'URL <http://www.invs.sante.fr/EPC> d'ici la fin de l'année 2015.

Afin de limiter l'émergence et la diffusion de ces BHRé en France, les recommandations nationales associent le dépistage pour tout patient ayant été hospitalisé dans un pays étranger, la mise en place de mesures d'hygiène stricte et des actions de dépistage des contacts autour des patients infectés ou colonisés à EPC [18].

Contexte européen : en comparaison avec les données d'autres pays européens (figure 10), la diffusion des EPC en France reste à ce jour encore limitée : <1 % des souches de *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives sont résistantes

aux carbapénèmes en 2014 [8]. Dans certains pays tels que la Grèce et l'Italie (données EARS-Net), cette proportion de résistance atteint en 2014 respectivement 62,3 % et 32,9 %.

FIGURE 10 I

Répartition des effets indésirables par classe d'antibiotiques (N=9 826), France, 2014, données ANSM/BNPV

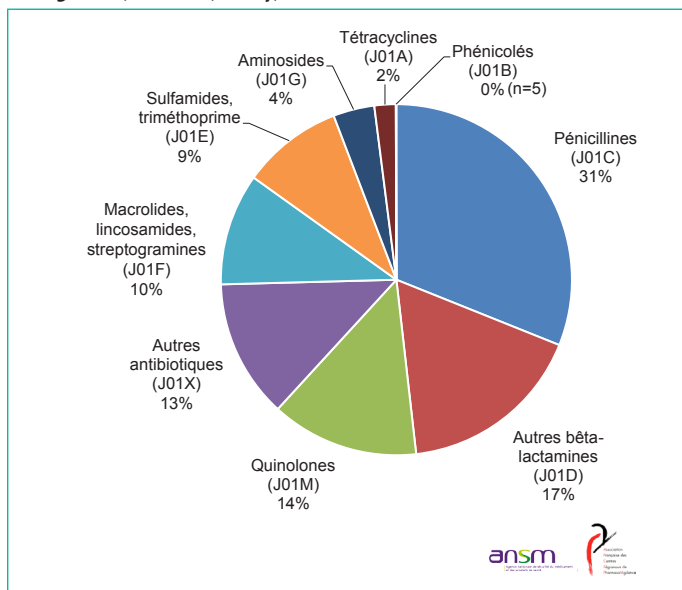
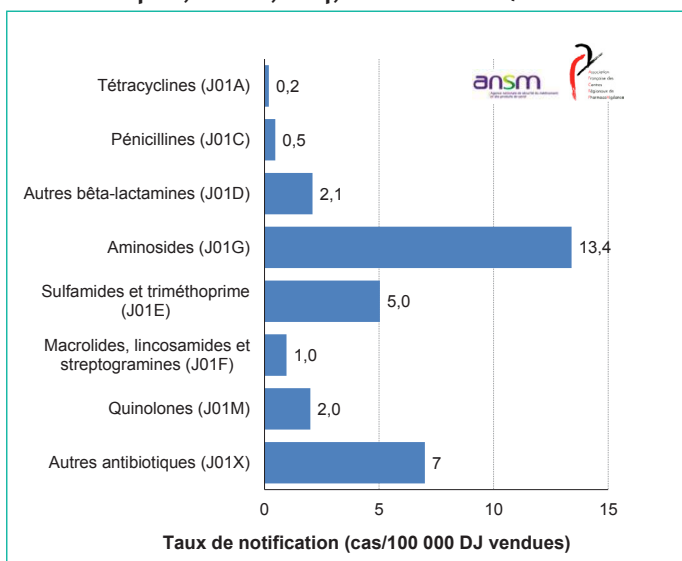


FIGURE 11 I

Taux de notification des cas d'effets indésirables par classe d'antibiotiques, France, 2014, données ANSM/BNPV



Devant la survenue d'un effet indésirable (EI) suspecté comme étant dû à un médicament, les professionnels de santé doivent le déclarer au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent. Les effets indésirables sont alors évalués et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

En 2014, 5 662 cas de patients présentant des EI liés aux antibiotiques ont été notifiés et saisis dans la BNPV, correspondant à 7 965 EI, soit 1,4 EI par cas. Plusieurs antibiotiques peuvent être suspectés dans un cas d'EI (en moyenne 1,25 antibiotiques par cas). Les pénicillines et autres bêta-lactamines représentent près de la moitié des EI déclarés (figure 11). Parmi l'ensemble des cas, 60,5 % sont graves et 1,5 % (n=85) d'évolution fatale (tableau 4). Les patients sont âgés en moyenne de 50,5 ans (écart-type : 29,6 ans) ; médiane de 50 ans ; avec 53 % de femmes.

Le taux de notification, rapport entre le nombre de cas déclarés et le nombre de DDJ calculées à partir du nombre de boîtes vendues (données ANSM), est en 2014 de 0,8 cas pour 100 000 DDJ en moyenne et varie en fonction des classes d'antibiotique (figure 11). Il n'est pas observé de différences, en termes d'âge ou de sexe, selon les classes d'antibiotiques considérées. Le nombre moyen d'EI par cas varie peu (de 1,2 à 1,4 EI par cas) selon la classe d'antibiotiques.

Sur l'année 2014, les atteintes cutanées, hématologiques, les troubles généraux et anomalies au site d'administration et les affections gastro-intestinales représentent plus de la moitié des EI déclarés (tableau 5).

Le profil des EI varie selon la classe d'antibiotiques. Ainsi pour les aminocyclitolides, les effets rénaux sont les plus fréquemment rapportés (n=89, soit 24 % des EI de cette classe). Comparée aux autres classes, la part des affections musculo-squelettiques et systémiques est plus importante pour les quinolones (n=127, soit 9 % des EI de cette classe).

Limites

L'analyse réalisée ici des cas d'EI liés aux antibiotiques notifiés dans la BNPV présente plusieurs limites.

Tout d'abord, le nombre de cas d'EI observé à partir de cette base sous-estime largement le nombre total d'EI liés aux antibiotiques survenus en France en 2014 : l'analyse ne porte pas sur l'ensemble des antibiotiques (cf. sources de données), mais inclut uniquement les cas déclarés aux CRPV sans tenir compte des cas éventuellement déclarés aux industriels et ne prend pas en compte la sous-notification des EI par les professionnels de santé. Bien que la notification spontanée des EI soit indispensable pour identifier des signaux, il est généralement admis qu'il existe une sous-notification importante.

D'autre part, les cas déclarés ne sont pas forcément représentatifs des cas survenus. En effet, les cas notifiés pourraient être, proportionnellement, plus graves que l'ensemble des cas survenus ; un sous-groupe traité pourrait être sur- ou sous-représenté (enfants ou sujets âgés) ; les EI d'un antibiotique récent pourraient être plus notifiés que ceux d'un antibiotique ancien.

Ainsi, il est important de souligner que le taux de notification ne peut pas être assimilé à un taux d'incidence des EI.

I TABLEAU 4 I

Nombre de cas, part de cas graves, nombre d'EI et nombre de DDJ par classe d'antibiotiques, France, 2014, données ANSM/BNPV

Classe ATC	Cas (N)*	% cas graves**	EI (N)	Nombre de DDJ
Pénicillines (J01C)	2 177	61 %	3 053	465 082 510
Autres bêta-lactamines (J01D)	1 236	63 %	1 683	57 355 729
Quinolones (J01M)	953	61 %	1 338	48 370 812
Autres antibiotiques (J01X)	926	65 %	1 254	13 162 976
Macrolides, lincosamides, streptogramines (J01F)	705	58 %	1 013	73 303 001
Sulfamides, triméthoprime (J01E)	635	66 %	914	12 596 594
Aminosides (J01G)	284	67 %	373	2 124 756
Tétracyclines (J01A)	284	60 %	193	78 300 735
Phénicols (J01B)	284	50 %	5	8 590

*Le nombre de cas total (7 072) est ici supérieur au nombre de cas cité ci-contre pour 2014 (5 662) car lorsque plusieurs antibiotiques sont utilisés par un même patient au moment de l'EI le cas est compté plusieurs fois.

**Cas avec EI susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, d'entraîner la mort, une invalidité ou une incapacité importante ou durable, provoquer ou prolonger une hospitalisation, ou se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale.

I TABLEAU 5 I

Répartition des effets indésirables par classe de système d'organe concerné, France, 2014, données ANSM/BNPV

Classes de systèmes d'organes*	EI (N) **	EI (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 427	30 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	894	11 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	606	8 %
Affections gastro-intestinales	581	7 %
Affections du système immunitaire	451	6 %
Affections hépatobiliaires	439	6 %
Affections du rein et des voies urinaires	430	5 %
Affections du système nerveux	364	5 %
Investigations	344	4 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	196	2 %
Affections musculo-squelettiques et systémiques	193	2 %
Infections et infestations	189	2 %
Affections vasculaires	159	2 %
Affections psychiatriques	145	2 %
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	136	2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	136	2 %
Affections cardiaques	109	1 %
Affections oculaires	75	1 %
Affections de l'oreille et du labyrinthe	53	1 %
Total	7 965	100 %

*Certaines classes de systèmes d'organes (SOC) ne sont pas représentées dans ce tableau car le nombre d'EI rapportés pour ces classes est faible (38 cas cumulés d'EI).

**Le nombre d'EI total (7 965) est supérieur au nombre de cas (5 662) car plusieurs EI peuvent survenir chez un même patient.

Discussion

L'analyse des cas notifiés dans la BNPV en 2014 permet de décrire les EI et de mettre en évidence des disparités par classe d'antibiotiques. Le nombre d'EI liés aux antibiotiques, observé à partir des notifications enregistrées dans la base BNPV, représente une estimation basse du nombre total d'EI liés aux antibiotiques survenus en France en 2014 car il ne prend pas en compte notamment la sous-notification. Cette approche permet cependant de faire des comparaisons entre les classes d'antibiotiques.

Les pénicillines et autres bêta-lactamines sont les classes avec le plus grand nombre de cas d'EI déclarés, ce qui peut être le reflet de leur consommation élevée (plus de 522 millions DDJ en 2014). Ainsi, lorsque le nombre de cas est rapporté aux ventes, le taux de notification d'EI pour les pénicillines et autres bêta-lactamines est plus faible que pour les autres classes d'antibiotiques. En revanche, malgré un nombre faible de cas déclarés et des volumes de ventes peu importants, les aminosides et, à un moindre degré les associations sulfamides-triméthoprime, ont un taux de notification et une proportion de cas graves plus élevés que les autres classes d'antibiotiques. La toxicité des aminosides est bien caractérisée et peut être limitée en respectant les conditions d'utilisation [19], notamment la surveillance de la concentration résiduelle. De plus, il est important de rappeler que le risque de tendinopathie est à considérer lorsque la prescription d'une quinolone est envisagée.

La déclaration des EI des médicaments par les professionnels de santé permet de recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments. Elle représente une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients.

CONCLUSION

En termes de résistance aux antibiotiques, la situation française reste 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 méticilline qui semble toutefois se stabiliser récemment. Chez le pneumocoque, la résistance aux antibiotiques (notamment à la pénicilline) a suivi une évolution favorable ; elle aussi cependant tend ces dernières années à se stabiliser à un niveau qui reste élevé comparé à d'autres pays européens.

Chez les entérobactéries, famille importante qui rassemble plusieurs genres de bactéries (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*...) résidant principalement au niveau du tube digestif et parfois responsables d'infections sévères, la situation reste particulièrement inquiétante. *E. coli* est majoritaire dans 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 est 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 renforcées autour de chaque cas d'EPC.

L'augmentation de ces résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation globale des consommations d'antibiotiques depuis plus de 10 ans malgré des consommations en ville

à la baisse en 2014, probablement en lien avec une plus faible incidence des pathologies hivernales. L'augmentation de ces consommations est notamment préoccupante pour des antibiotiques fréquemment prescrits en ville comme à l'hôpital, tels que l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3^e génération (dont la ceftriaxone), ou encore les carbapénèmes en secteur hospitalier.

Dans les ES, la connaissance des profils d'utilisation des antibiotiques par classe d'antibiotiques et par secteur clinique permet, en les confrontant aux données de secteurs comparables, de cibler les actions prioritaires de bon usage (pertinence de prescription, mesures plus générales : réévaluation à 48-72h avec ajustement des traitements, réduction des durées, arrêt des antibiothérapies non nécessaires...). Pour la première fois cette année depuis la mise en place du réseau ATB-Raisin, les consommations de ceftriaxone semblent se stabiliser dans la plupart des secteurs d'activité clinique. Ces données préliminaires, qui restent à confirmer sur la durée et sur une cohorte stable d'établissements, pourraient résulter de la mobilisation suscitée par les messages appelant à réduire l'utilisation de ces antibiotiques [13].

Malgré la pression de sélection qu'ils induisent et la survenue d'EI, les antibiotiques restent des médicaments précieux. Ils doivent être prescrits en tenant compte des recommandations au regard de l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes. La surveillance des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques permet d'éclairer les professionnels et autorités de santé sur les actions à mener au regard des évolutions observées ; les données de pharmacovigilance complètent cette analyse. Dans le cadre de leurs missions respectives, l'ANSM et l'InVS (avec le concours de leurs partenaires) continueront à colliger les données, à identifier les signaux et à procéder aux analyses permettant d'orienter 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'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 événement. Elle peut s'exprimer en **incidence cumulée** lorsque le nombre d'événements 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.

Le **taux de notification des effets indésirables** est le rapport entre le nombre de cas déclarés et le nombre de DDJ calculées à partir du nombre de boîtes vendues (données ANSM).

ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Arlin : Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
ATC : Anatomique, thérapeutique, chimique
BHRé : Bactérie hautement résistante aux antibiotiques et émergente
BLSE : Bétalactamases à spectre étendu
BMR : Bactérie multi-résistante
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
CClin : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CHU : Centre hospitalier universitaire
Cire : Cellule de l'InVS en région
CNR : Centre national de référence
CRCA : Centres régionaux de conseil en antibiothérapie
CRP : Protéine C réactive
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
DDJ : Dose définie journalière
DGS : Direction générale de la santé

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
EI : Effet indésirable
EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémase
EPHAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ES : Établissement de santé
FQ : Fluoroquinolones
HIA : Hôpital d'instruction des armées
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
InVS : Institut de veille sanitaire
JH : Journée d'hospitalisation
LABM : Laboratoire d'analyses de biologie médicale de ville
Onerba : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORP : Observatoire régional du pneumocoque
Raisin : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SOC : Classes de systèmes d'organes

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) [dernière consultation le 30/10/2015].
- [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. Octobre 2014. 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) [dernière consultation le 30/10/2015].
- [3] European centre for disease prevention and control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Accessible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-consumption-EU-data-2014.pdf> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [4] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « *Campylobacter* » dans le dossier « Risques infectieux d'origine alimentaire ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Campylobacter/Donnees-epidemiologiques-des-infections-a-Campylobacter-en-France> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [5] European Food Safety Authority et European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2013. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3991> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [6] Institut de veille sanitaire. EARS-Net France - Synthèse des données 2002-2013. Novembre 2014. 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-2013> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [7] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Résistance aux anti-infectieux ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/RATB> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [8] European centre for disease prevention and control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Data 2014. Report. Novembre 2015. Accessible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [9] Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, *et al.* Prévalence de *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) dans les laboratoires de ville (ONERBA-Ville). 34^e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris. 27 et 28 novembre 2014 (poster). Disponible à l'URL : http://biolor.fr/IMG/pdf/ONERBA_poster_ricai_Fin2.pdf [dernière consultation le 30/10/2015].
- [10] MedQual. Thibaut S, *et al.* Surveillance de 2008 à 2013 des souches d'*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées d'urines en milieu communautaire. Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) 2014 (poster). Accessible à l'URL : http://www.medqual.fr/images/Professionnels/Documents_utiles/Publications_et_communications/THIBAUT-RICAI-2014-537.pdf [dernière consultation le 30/10/2015].
- [11] Les résistances bactériennes en ville (Medqual) – communication orale, journée ATB 2014 du CCLIN Ouest – www.cclinouest.com [dernière consultation le 30/10/2015].
- [12] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections associées aux soins (Raisin). Surveillance des consommations antibiotiques dans les établissements de santé. ATB-Raisin - Résultats 2013. 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 [dernière consultation le 30/10/2015].
- [13] Comité de pilotage ATB-RAISIN. Il faut réduire les consommations d'antibiotiques à l'hôpital aussi : focus sur les céphalosporines de 3^e génération. Février 2014. Disponible à : <http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/C3G-version02-2014.pdf> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [14] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections associées aux soins (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. BMR-Raisin - Résultats 2013. 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 [dernière consultation le 30/10/2015].
- [15] Institut de veille sanitaire. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [16] 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 2015. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/epc> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [17] Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Infections associées aux soins ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/IAS6> [dernière consultation le 30/10/2015].
- [18] 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/Tel_echarger?NomFichier=hcsp20130710_recoprevtransxbhre.pdf [dernière consultation le 30/10/2015].
- [19] Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable de mars 2011 (Afsaps/SPILF/GPIP). Accessible à l'URL : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf [dernière consultation le 30/10/2015].

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 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 16 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>