

Antibiorésistance en France en 2021 : une menace sous surveillance // Antimicrobial resistance in France in 2021: A threat under close observation

Coordination scientifique // Scientific coordination

Anne Berger-Carbonne et Isabelle Bonmarin, Santé publique France, Saint-Maurice

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Isabelle Villena (CHU Reims), Damien Mouly (Santé publique France, Toulouse), Raphaël Andler, Julie Boudet-Berquier, Nathalie Jourdan da Silva, Hélène Therre, Sophie Vaux (Santé publique France, Saint-Maurice)

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Prévention des infections et de l'antibiorésistance : de nombreuses actions menées par les pouvoirs publics, à poursuivre et renforcer
// Prevention of infections and antimicrobial resistance in France: multiple actions implemented by health authorities, to be continued and reinforcedp. 326

Pr Céline Pulcini

Cheffe de la Mission ministérielle « Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance », ministère des Solidarités et de la Santé, Paris

ARTICLE // Article

Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France 2010-2020. Quel est l'impact de la pandémie de Covid-19 ?
// Evolution of antibiotic consumption in the ambulatory sector in France 2010-2020. What is the impact of the COVID-19 pandemic?p. 329

Philippe Cavalie et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

ARTICLE // Article

Surveillance nationale de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération et aux fluoroquinolones des isolats urinaires d'*Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2015-2019 en France
// National primary care surveillance of resistance to 3rd-generation cephalosporins and fluoroquinolones in urinary isolates of *Escherichia coli*: 2015-2019 trends in France.....p. 336

Olivier Lemenand et coll.

Cpias des Pays de la Loire, CHU, Nantes

ARTICLE // Article

Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020
// Antibiotic use and antibiotic resistance in French healthcare facilities in 2020: Data from the national SPARES networkp. 342

Aurélien Chabaud et coll.
Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU de Limoges

ARTICLE // Article

Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020
// Characteristics and evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriales in France, 2012-2020...p. 351

Agnès B. Jousset et coll.
Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

(Suite page 326)

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'œuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Laëtitia Huiart, directrice scientifique, adjointe à la directrice générale de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Frédérique Biton-Debernardi
Rédactrice : Jocelyne Rajnachel-Messai
Secrétaire de rédaction : Marie-Martine Khamassi
Responsable du contenu en anglais : Chloé Chester
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France ; Thierry Blanchon, Iplesp ; Florence Bodeau-Livinc, EHESP ; Julie Boudet-Berquier, Santé publique France ; Kathleen Chamii, Santé publique France ; Bertrand Gagnière, Santé publique France - Bretagne ; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France ; Anne Guinard / Damien Mouly, Santé publique France - Occitanie ; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France ; Philippe Magne, Santé publique France ; Valérie Olié, Santé publique France ; Alexia Peyronnet, Santé publique France ; Hélène Therre, Santé publique France ; Sophie Vaux, Santé publique France ; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

ARTICLE // Article

Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020
// Characteristics and evolution of vancomycin- and/or linezolid-resistant enterococci clinical isolates in France, 2006-2020p. 359

Asma Zouari et coll.

CNR de la Résistance aux antibiotiques (laboratoire associé Entérocoques), CHU de Rennes

ARTICLE // Article

Les perceptions et les comportements des médecins de ville à l'égard de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance en France en 2020
// Antibiotic use and antibiotic resistance: Perceptions and attitudes among general practitioners in France in 2020p. 365

Olivia Ing et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

FOCUS // Focus

Les apports potentiels de l'approche comportementale dans la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques
// The potential benefits of applying behavioural insights to reduce antibiotic overconsumptionp. 370

Mariam Chammat et coll.

Direction interministérielle de la transformation publique, DITP, Paris

> ÉDITORIAL // Editorial

PRÉVENTION DES INFECTIONS ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE : DE NOMBREUSES ACTIONS MENÉES PAR LES POUVOIRS PUBLICS, À POURSUIVRE ET RENFORCER

// PREVENTION OF INFECTIONS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN FRANCE: MULTIPLE ACTIONS IMPLEMENTED BY HEALTH AUTHORITIES, TO BE CONTINUED AND REINFORCED

Pr Céline Pulcini

Cheffe de la Mission ministérielle « Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance », ministère des Solidarités et de la Santé, Paris

En 2015, environ 125 000 infections à bactéries multi-résistantes (dont 63,5% associées aux soins) entraînant un peu plus de 5 500 décès ont été recensées en France¹. En plus de l'impact sur la mortalité, ces infections sont également responsables d'une morbidité importante¹ ; en effet, quand un patient est atteint d'une infection à bactérie multirésistante, il est nécessaire d'utiliser des antibiotiques de deuxième intention, voire de dernier recours, qui sont parfois moins efficaces et plus toxiques, souvent plus à risque d'antibiorésistance, et fréquemment disponibles uniquement par voie parentérale (e.g. perfusion intraveineuse) plutôt que *per os* (e.g. comprimés). Les patients guérissent donc parfois moins vite ou ont un risque accru de complications, et peuvent subir ainsi un retentissement sur leur qualité de vie.

La feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance⁽¹⁾, publiée en 2016, comporte 40 actions s'inscrivant dans la perspective « Une seule

santé » (« *One Health* »). De nombreuses interventions doivent en effet être associées en santé humaine, santé animale et dans l'environnement pour espérer réduire la résistance des bactéries aux antibiotiques. Cette feuille de route mobilise sept ministères et de nombreuses agences et instances nationales. Le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) complète et décline de façon opérationnelle les actions de la feuille de route interministérielle dans le secteur de la santé humaine. Un rapport annuel⁽²⁾ synthétisant les actions menées en santé humaine est publié tous les ans depuis 2019, avec des informations complémentaires disponibles sur l'espace antibiotiques.gouv.fr du site du ministère des Solidarités et de la Santé.

L'histoire montre que les bactéries (et autres agents infectieux) ont une capacité d'adaptation remarquable. Disposer de nouveaux antibiotiques ne suffira

⁽¹⁾ <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

⁽²⁾ <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/documents-de-synthese-presentant-la-strategie-nationale-de-lutte-contre-l/>

donc pas à lui seul à résoudre le problème de l'antibiorésistance, car les bactéries trouvent toujours un moyen de s'adapter aux nouveaux traitements.

La lutte contre la résistance aux antibiotiques – et ses conséquences sur la santé – repose sur deux principes fondamentaux : la prévention et le contrôle des infections (en particulier celles associées aux soins) et le bon usage des antibiotiques. Prévenir les infections et réduire la transmission des agents infectieux et gènes de résistance permet en effet de diminuer le risque d'antibiorésistance, en réduisant les opportunités d'utiliser des antibiotiques et en limitant la diffusion des bactéries, virus et gènes de résistance. Le bon usage des antibiotiques minimise l'émergence des résistances.

La crise sanitaire Covid-19 a ainsi permis de réduire de manière spectaculaire la consommation d'antibiotiques en ville (de près de 20%, soit la réduction observée sur la période 2009-2019), comme illustré dans ce numéro², notamment *via* une réduction d'incidence de certaines infections courantes (respiratoires et digestives en particulier) habituellement pourvoyeuses de prescriptions d'antibiotiques, et à la suite des gestes barrières et autres mesures mises en place pendant la pandémie pour limiter la transmission du SARS-CoV-2.

Comme indiqué dans ce numéro, environ 80% des antibiotiques sont prescrits en ville en France (environ 70% par les médecins généralistes et 10% par les chirurgiens-dentistes) et 20% dans les établissements de santé^{2,3}. Un tiers de ces 20% est prescrit aux patients hospitalisés, et le reste essentiellement lors des consultations, d'un passage aux urgences ou à la sortie d'hospitalisation du patient³. Les études suggèrent qu'environ la moitié des prescriptions d'antibiotiques sont inutiles ou inappropriées (e.g. concernant le choix de l'antibiotique ou la durée de traitement)⁴⁻⁶. Ces données indiquent explicitement que subsiste une grande marge de progression, en ville, en Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et dans les établissements de santé, en matière de prescription des antibiotiques.

Ce numéro spécial du BEH sort à l'occasion de la Journée annuelle européenne du 18 novembre de Sensibilisation aux antibiotiques et à l'antibiorésistance, coordonnée par le *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) et de la Semaine mondiale annuelle (18 au 24 novembre) organisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur ces mêmes thèmes. Les sept articles de ce numéro illustrent bien la palette large d'actions nécessaires pour maîtriser l'antibiorésistance et en réduire l'impact sur la prise en charge et la santé des patients, ainsi que la mobilisation importante de Santé publique France et de ses partenaires dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Parmi les actions menées par les pouvoirs publics, on peut citer quelques initiatives en lien avec les thématiques abordées dans ce numéro.

Santé publique France présente de nombreuses données de santé de manière interactive sur le site Géodes⁽³⁾, notamment sur l'incidence d'infections courantes, l'antibiorésistance et les consommations d'antibiotiques. L'agence coordonne également tous les ans en novembre la parution d'une synthèse annuelle « *One Health* », où sont mises en perspective les données en matière de consommation d'antibiotiques et d'antibiorésistance en santé humaine, animale et dans l'environnement³.

Concernant les actions d'information, Santé publique France prépare une campagne de sensibilisation des professionnels de santé qui précédera la campagne destinée au grand public en 2022-2023. Cette campagne s'appuiera sur certains outils existants, par exemple l'espace d'information Antibio'Malin⁽⁴⁾ disponible sur le site Sante.fr du ministère des Solidarités et de la Santé. Antibio'Malin est à destination de tous et traite des antibiotiques, des infections et de l'antibiorésistance. Cet outil peut aussi être utilisé par les professionnels de santé pour faciliter la communication avec leurs patients sur le sujet. Un travail préparatoire à la campagne nationale a été mené depuis 2019 par Santé publique France. Il inclut l'étude qualitative, explorant les perceptions et comportements des médecins généralistes et pédiatres de ville à l'égard de l'antibiorésistance, qui est présentée dans ce numéro⁷. Les médecins se sentaient concernés mais peu armés dans la lutte contre l'antibiorésistance, et des interactions complexes entre patients et médecins ont été rapportées. La Direction interministérielle de la transformation publique (DITP) et des spécialistes en sciences comportementales apportent également leur expertise à certains des travaux menés par le ministère, l'Assurance maladie et Santé publique France, comme détaillé dans ce numéro⁸. Il est essentiel de prendre en compte ces résultats pour adapter au mieux les interventions visant le bon usage des antibiotiques et espérer avoir un impact sur les pratiques.

Concernant les outils mis à disposition des professionnels de santé, on peut citer les recommandations de bonne pratique publiées par la Haute Autorité de santé⁽⁵⁾, notamment celles visant à prescrire les durées d'antibiothérapie les plus courtes possibles. Les tests rapides d'orientation diagnostique (Trod) de l'angine⁽⁶⁾ sont aussi largement accessibles aux médecins et aux pharmaciens.

Enfin, l'instruction aux Agences régionales de santé (ARS) du 15 mai 2020 vient renforcer les actions promouvant le bon usage des antibiotiques en région, notamment avec la mise en place de Centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb) sous la responsabilité des ARS, CRAtb qui travailleront en étroite synergie avec les Centres d'appui pour la prévention des infections

⁽³⁾ <https://geodes.santepubliquefrance.fr>

⁽⁴⁾ <https://www.sante.fr/antibiomaline>

⁽⁵⁾ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3285341/fr/antibioresistance

⁽⁶⁾ <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/tests-rapides-angine>

associées aux soins (Cpias). Un réseau régional de médecins généralistes formés à l'antibiothérapie vient compléter le dispositif.

Toutes les actions menées depuis de nombreuses années par les pouvoirs publics et les acteurs de terrain pour lutter contre l'antibiorésistance semblent commencer à porter leurs fruits en France, avec une tendance à la baisse des consommations d'antibiotiques et de certaines résistances bactériennes ces dernières années, comme illustré dans ce numéro^{2,9,10}. Dès 2013, le nombre de prescriptions d'antibiotiques a ainsi commencé à diminuer en ville. La réduction a été d'autant plus importante que la population considérée était jeune, sauf en 2020. Ce sont les prescriptions initiées par les médecins généralistes qui ont le plus diminué au cours de ces dix dernières années ; en revanche, les prescriptions des chirurgiens-dentistes ont régulièrement progressé entre 2010 et 2019². Après une tendance à la baisse de 2016 à 2019, les consommations d'antibiotiques sont restées globalement stables en 2020 dans les établissements de santé¹⁰.

Concernant l'antibiorésistance, l'évolution des pourcentages de résistance aux céphalosporines de 3^e génération et aux fluoroquinolones chez les isolats urinaires d'*Escherichia coli*, rapportés par les laboratoires de biologie médicale privés participant à la surveillance nationale Primo, montre une baisse entre 2015 et 2018 et une stabilisation en 2019, avec d'importantes différences régionales⁹. Les données de résistances bactériennes en 2020 dans les établissements de santé étaient dans la continuité des tendances observées en 2018 et 2019, avec des proportions plus faibles de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu¹⁰.

Les données présentées ici par les deux centres nationaux de référence (CNR) concernant les entérobactéries et les entérocoques illustrent cependant le caractère hautement évolutif des résistances des bactéries aux antibiotiques et la fragilité temporelle des quelques évolutions favorables constatées ces dernières années^{11,12}. Le nombre de souches reçues par le CNR et la proportion d'entérobactéries productrices de carbapénémase n'ont cessé d'augmenter depuis 2012, avec une hausse continue de la prévalence des métallobêta-lactamases et une dissémination préoccupante des carbapénémases au sein des entérobactéries¹¹. Une augmentation significative des souches d'entérocoques résistants au linézolide qui portent des gènes de résistance transférables est également observée depuis 2017¹².

La situation épidémiologique varie aussi beaucoup selon les régions, soulignant l'importance des actions menées par les ARS en lien avec les centres régionaux (Cpias et CRAtb) et autres acteurs de terrain. Les efforts nécessitent donc d'être poursuivis et intensifiés, et la mobilisation de tous est essentielle. ■

Références

- [1] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):56-66.
- [2] Cavalié P, Le Vu S, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France 2010-2020. Quel est l'impact de la pandémie de Covid-19 ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):329-35. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_1.html
- [3] Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 22 p.
- [4] Simon M, Thilly N, Pereira O, Pulcini C. Factors associated with the appropriateness of antibiotics prescribed in French general practice: A cross-sectional study using reimbursement databases. *Clin Microbiol Infect.* 2021:S1198-743X(21)00488-2.
- [5] Simon M, Pereira O, Hulscher M, Schouten J, Thilly N, Pulcini C. Quantity Metrics and Proxy Indicators to Estimate the Volume and Appropriateness of Antibiotics Prescribed in French Nursing Homes: A Cross-sectional Observational Study Based on 2018 Reimbursement Data. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e493-e500.
- [6] Daniau C, Léon L, Berger-Carbonne A. Santé publique France. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019. 270 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/mala-dies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-mai-juin-2017>
- [7] Ing O, Fegueux S, Bonmarin I. Les perceptions et les comportements des médecins de ville à l'égard de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):365-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_6.html
- [8] Chammat M, Litvine K, McMinigal T. Focus. Les apports potentiels de l'approche comportementale dans la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):370-3. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_7.html
- [9] Lemenand O, Caillon J, Coeffic T, Colomb-Cotinat M, Thibaut S, *et al.* Surveillance nationale de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération et aux fluoroquinolones des isolats urinaires d'*Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2015-2019 en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):336-41. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_2.html
- [10] Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfaux M, Couvé-Deacon E, Martin C, *et al.* Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;18-19:342-50. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_3.html
- [11] Jousset AB, Émeraud C, Bonnin RA, Naas T, Dortet L, *et al.* Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):351-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_4.html

[12] Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin F, et al. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020. Bull Epidemiol Hebd. 2021;(18-19):359-64. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_5.html

Citer cet article

Pulcini C. Éditorial. Prévention des infections et de l'antibio-résistance : de nombreuses actions menées par les pouvoirs publics, à poursuivre et renforcer. Bull Epidemiol Hebd. 2021;(18-19):326-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_0.html

> ARTICLE // Article

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LE SECTEUR DE VILLE EN FRANCE 2010-2020. QUEL EST L'IMPACT DE LA PANDÉMIE DE COVID-19 ?

// EVOLUTION OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN THE AMBULATORY SECTOR IN FRANCE 2010-2020. WHAT IS THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC?

Philippe Cavalie (philippe.cavalie@santepubliquefrance.fr), Stéphane Le Vu, Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne

Santé publique France, Saint-Maurice

Soumis le 05.08.2021 // Date of submission: 08.05.2021

Résumé // Abstract

Consacré à l'analyse des consommations et des prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville, cet article retrace leur évolution durant la période 2010-2020, à partir des données du Système national des données de santé. Il mesure également l'impact important que la pandémie de Covid-19 a eu en 2020 sur l'utilisation des antibiotiques. En 2020, une baisse de 17% de la consommation, exprimée en nombre de doses définies journalières, a été observée et une baisse de 18% en nombre de prescriptions par rapport à ce qui était attendu pour 2020. Les mesures renforcées d'hygiène, les mesures de distanciation sociale ainsi que les périodes de confinement ont contribué à ce que la transmission des infections bactériennes et virales soit ralentie. De surcroît, la pandémie a eu pour conséquence de restreindre le nombre de consultations médicales et donc le nombre de prescriptions. Les résultats présentés tiennent également compte de l'âge et du sexe des patients : ainsi, les femmes reçoivent plus de prescriptions d'antibiotiques que les hommes. Et ce sont dans les classes d'âges les plus jeunes que les prescriptions ont le plus baissé entre 2010 et 2020. Par ailleurs, ce sont les médecins généralistes qui sont très majoritairement à l'origine des prescriptions d'antibiotiques, mais leur taux de prescription a diminué durant la période étudiée. Il restera à établir, au cours des prochaines années, si la pandémie a modifié les comportements et a contribué à renforcer le respect des mesures d'hygiène. Dans ce cas, une moindre utilisation des antibiotiques pourrait être durablement observée.

This article is devoted to the analysis of antibiotic consumption and prescriptions in the ambulatory sector, addressing their evolution during the period 2010-2020 based on data from the National Health Data System. It also measures the significant impact of the 2020 COVID-19 pandemic on antibiotic use. In 2020, we observed a 17% decrease in consumption, expressed in the number of Defined Daily Doses, and an 18% decrease in the number of prescriptions compared to what was expected for the year. Enhanced hygiene measures and social distancing measures, as well as periods of lockdown, have all contributed to a slower transmission of bacterial and viral infections. In addition, the pandemic had the effect of restricting the number of medical consultations and thus the number of prescriptions. The results presented herein also account for the age and sex of patients: it was thus possible to observe that women received more antibiotic prescriptions than men did. Moreover, it was in the youngest age groups that prescriptions fell the most between 2010 and 2020. In addition, general practitioners were the main source of antibiotic prescriptions, but their rate of prescription decreased during the period. It remains to establish, over the next few years, whether the pandemic has caused a shift in behaviour and contributed to increased compliance with hygiene measures. If this is the case, lower antibiotic use could be observed in the long term.

Mots-clés : Antibiotiques, Consommation, Covid-19, France, Prescription, Secteur de ville
// **Keywords:** Antibiotics, Consumption, COVID-19, France, Prescription, Ambulatory sector

Introduction

Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, la consommation d'antibiotiques fait depuis 20 ans l'objet d'une surveillance systématique dans l'ensemble des pays de l'Union européenne. D'un pays à l'autre, les enjeux sont toutefois différents car l'exposition aux antibiotiques y est très inégale, se situant dans un rapport de un à trois. Dans le secteur de ville, la France s'est toujours classée parmi les pays où l'utilisation des antibiotiques était la plus élevée et, en conséquence, différents plans et programmes d'action ont été mis en place pour réduire les consommations. Toutefois, l'écart entre la consommation française et la consommation moyenne européenne n'a guère varié au cours des années : il est demeuré de l'ordre de 30%. Des résultats ont cependant été obtenus : entre 2010 et 2019, la consommation s'est caractérisée par une orientation à la baisse¹ qui s'est confirmée au cours de ces dernières années.

L'année 2020, en revanche, a été marquée par une forte diminution de l'utilisation des antibiotiques. Ainsi, comme le montrent les études réalisées par le GIS-EPI-PHARE², sur le nombre de consommateurs d'antibiotiques pendant la pandémie, la Covid-19 a permis d'accomplir, de façon très rapide, ce que ces plans et programmes d'action n'ont que très partiellement réussi à obtenir : une baisse importante de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville.

Cet article a pour objectif de retracer et d'analyser la consommation des antibiotiques au cours de la période 2010-2020 à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). Deux indicateurs quantitatifs ont été retenus. Le premier présente la consommation en nombre de doses définies journalières (DDJ), selon la méthodologie préconisée par l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Le deuxième est construit à partir du nombre de prescriptions^{3,4}. Cet indicateur additionnel contribue à préciser les tendances observées. Il apporte également des informations sur l'évolution des pratiques professionnelles.

Intégrant les résultats 2020, fortement impactés par la Covid-19, cet article est, à notre connaissance, la première étude française mesurant l'impact de la Covid-19, tant sur les consommations que sur les prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville.

Matériel et Méthodes

Les données utilisées proviennent du SNDS, géré par la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam). Elles concernent les remboursements des prescriptions d'antibiotiques à usage systémique (codés J01 selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique – classification ATC) qui sont dispensées en ville, quelle que soit l'origine de la prescription et quel que soit le régime d'affiliation de l'assuré. Ces données de remboursement, utilisées comme un *proxy* de la consommation française, reposent sur

deux hypothèses : 1) tous les médicaments prescrits ont été présentés au remboursement, 2) tous les médicaments remboursés par l'Assurance maladie ont été consommés par les patients.

Ces données intègrent les prescriptions hospitalières lorsque celles-ci sont honorées par les officines de ville. De même, les prescriptions destinées à des patients résidant dans un Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) sont prises en compte lorsque cet Ehpad n'est pas rattaché à un établissement de santé ou bien ne dispose pas d'une pharmacie à usage intérieur. Ces données intègrent également les remboursements effectués dans les départements d'outre-mer.

Deux indicateurs ont été retenus. Le premier porte sur le nombre de DDJ consommées ; définie par l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte dans l'indication principale de chaque molécule. Ainsi, toute boîte d'antibiotique prescrite peut être transformée en nombre de DDJ en fonction de son dosage et du nombre d'unités de prise qu'elle contient. Afin de disposer de séries homogènes, les résultats présentés ont tous été calculés sur la base des DDJ en vigueur au 1^{er} janvier 2021. Les niveaux de consommation exprimés en DDJ ne peuvent pas être comparés entre les adultes et les enfants. En effet, il n'existe pas de DDJ pédiatrique et les consommations des enfants sont converties en nombre de DDJ sur la base de la posologie d'un adulte. Il en résulte une sous-estimation de la consommation réelle des enfants.

Le second indicateur porte sur le nombre de prescriptions d'antibiotiques au cours de la période considérée. Si deux antibiotiques sont prescrits sur une même ordonnance, deux prescriptions sont comptabilisées mais elles correspondent à un seul traitement. En ce qui concerne spécifiquement l'année 2020, l'impact de la pandémie sur les consommations a été estimé en prenant en compte la tendance observée au cours des années précédentes. Le différentiel entre la valeur observée en 2020 et la valeur attendue correspond à l'impact estimé de la Covid-19. La tendance des indicateurs est mesurée par la pente de régression linéaire ajustée sur les données annuelles. Un niveau théorique attendu est calculé pour la dernière année *n* (ici 2020) par projection d'une fonction polynomiale ajustée sur les *n-1* années précédentes (2010 à 2019). La valeur attendue pour l'année *n* correspond à une prédiction « si rien ne change ».

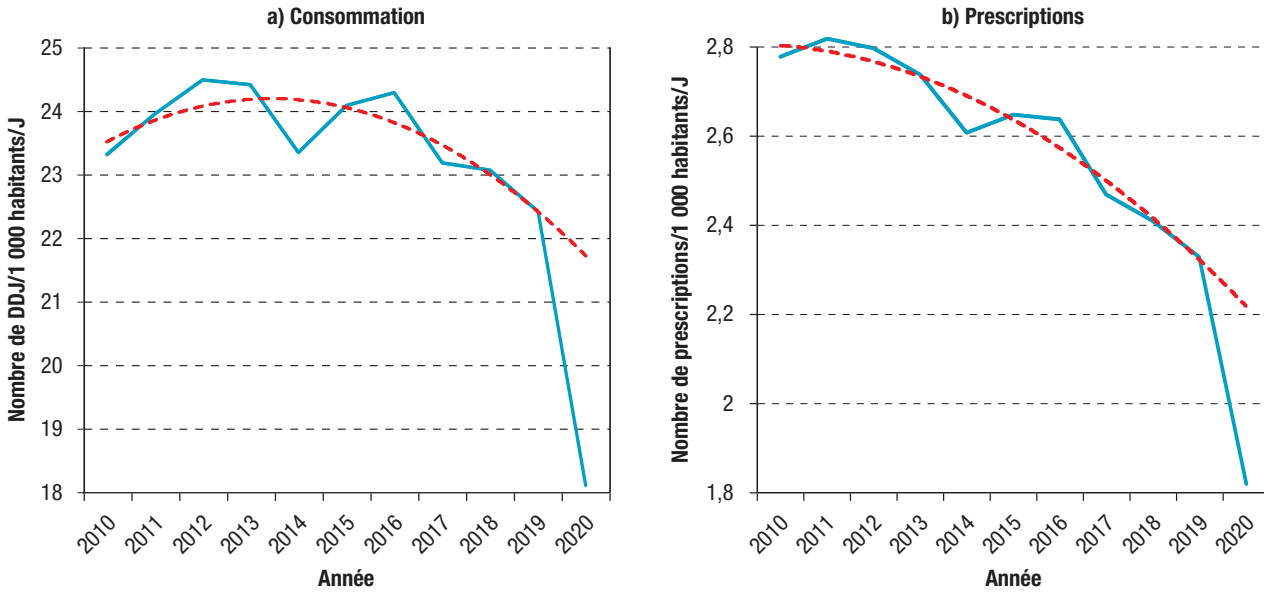
Ces deux indicateurs sont exprimés pour 1 000 habitants et par jour. Les données démographiques utilisées proviennent de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Résultats

Quel que soit l'indicateur étudié, la consommation d'antibiotiques à usage systémique a diminué entre 2010 et 2020 (figure 1). Cette tendance est toutefois davantage prononcée et a été observée plus tôt

Figure 1

Évolution de la consommation d'antibiotiques (DDJ) et des prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville, par année, France, 2010-2020



N.B. Les courbes en pointillé représentent les valeurs attendues.
DDJ : dose définie journalière.

Tableau 1

Évolution de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville en nombre de prescriptions/1 000 habitants/jour, par principales classes et année, France, 2010-2020

Classe ATC	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
J01A - Tétracyclines	3,2	3,1	3,2	3,3	3,0	3,1	3,1	3,0	2,9	2,8	2,6
J01CA - Pénicillines à large spectre	5,5	5,8	6,4	6,8	6,8	7,4	8,0	8,1	8,5	8,6	6,2
J01CR - Associations de pénicillines	4,2	4,6	4,8	4,8	4,7	4,8	4,8	4,4	4,3	4,3	3,6
J01D - Autres bêta-lactamines	2,7	2,7	2,5	2,2	2,1	2,1	2,0	1,6	1,4	1,3	0,9
J01F - Macrolides	3,6	3,7	3,7	3,5	3,1	3,2	3,1	2,9	2,9	2,8	2,3
J01M - Quinolones	1,9	1,9	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,1	1,0
J01R + J01X - Associations & autres antibactériens	1,4	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0	0,9
Total J01	23,3	23,9	24,5	24,3	23,3	24,1	24,3	23,2	23,0	22,4	18,1

Classe ATC : classe anatomique, thérapeutique et chimique.

lorsque la consommation était mesurée en nombre de prescriptions. Dès 2013, en effet, le nombre de prescriptions a commencé à diminuer (tableau 1), passant de 2,73 à 2,33 prescriptions/1 000 habitants/jour, entre 2013 et 2019, puis à 1,82 prescription/1 000 H/J, en 2020 (alors que la valeur attendue était de 2,23 prescriptions/1 000 H/J). Exprimée en nombre de DDJ (tableau 2), la consommation n'a, en revanche, baissé qu'à partir de 2017, passant de 23,2 DDJ/1 000 H/J en 2017 à 22,4 en 2019 puis à 18,1 DDJ/1 000 H/J en 2020 (alors que la valeur attendue était de 21,8 DDJ/1 000 H/J). Une forte accentuation de la tendance a donc été observée en 2020. Elle correspond, lorsque l'on prend en compte la tendance à la baisse observée auparavant, à une moindre utilisation des antibiotiques (DDJ) en 2020 de l'ordre de 17% en nombre de DDJ et de 18% en nombre de prescriptions.

En 2020, une baisse de la consommation a été observée dans toutes les classes d'antibiotiques (tableau 2), mais c'est dans la classe la plus prescrite, les pénicillines à large spectre (représentant, en 2020, 34,2% de la consommation totale en DDJ), que cette baisse a été la plus importante. Leur consommation avait augmenté continuellement entre 2010 et 2019 (+55,2%). Au sein de cette famille, l'amoxicilline représente la quasi-totalité de la consommation en ville et c'est, de ce fait, l'antibiotique le plus prescrit et le plus utilisé dans le secteur de ville. En revanche, la consommation dans d'autres classes d'antibiotiques a été peu impactée par la Covid-19. Des évolutions similaires sont observées en ce qui concerne le nombre de prescriptions d'antibiotiques (tableau 1). Malgré leur moindre utilisation en 2020, les pénicillines à large spectre restent les plus prescrites (33,5%).

Tableau 2

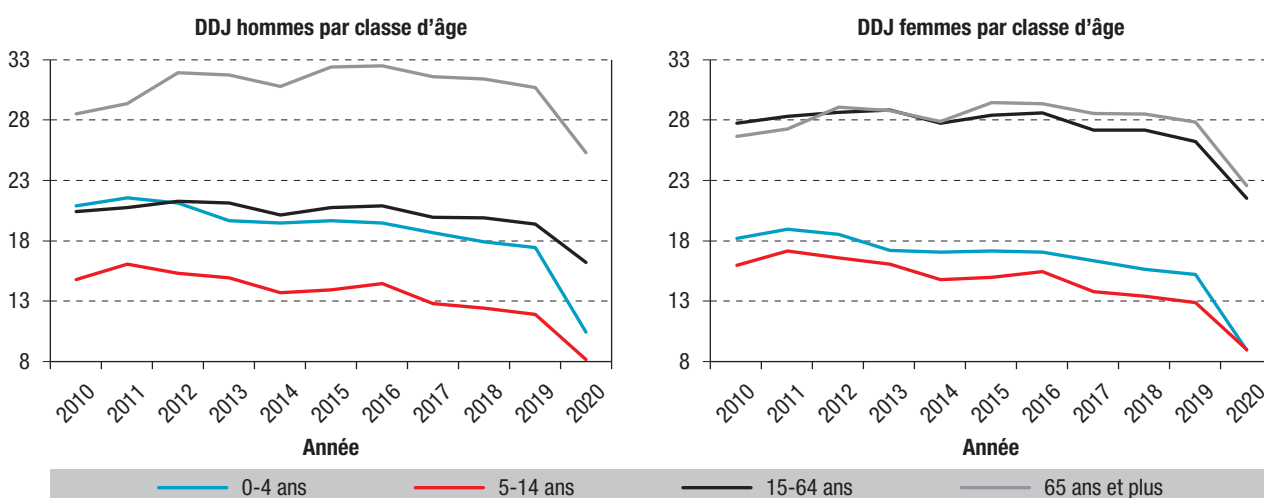
Évolution de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour, par principales classes et année, France, 2010-2020

Classe ATC	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
J01A - Tétracyclines	0,14	0,13	0,13	0,13	0,13	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,10
J01CA - Pénicillines à large spectre	0,64	0,67	0,71	0,75	0,75	0,79	0,84	0,84	0,86	0,86	0,61
J01CR - Associations de pénicillines	0,39	0,43	0,44	0,43	0,41	0,41	0,41	0,37	0,36	0,35	0,29
J01D - Autres bêta-lactamines	0,54	0,54	0,49	0,44	0,40	0,40	0,37	0,29	0,26	0,22	0,15
J01F - Macrolides	0,45	0,46	0,45	0,43	0,38	0,39	0,38	0,36	0,35	0,33	0,27
J01M - Quinolones	0,24	0,23	0,23	0,22	0,20	0,19	0,17	0,15	0,14	0,12	0,10
J01R + J01X - Associations & autres antibactériens	0,26	0,26	0,26	0,26	0,25	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26	0,24
Total J01	2,78	2,82	2,80	2,73	2,61	2,65	2,63	2,47	2,41	2,33	1,82

DDJ : dose définie journalière ; Classe ATC : classe anatomique, thérapeutique et chimique.

Figure 2

Consommations d'antibiotiques en nombre de DDJ/1 000 habitants/J, par sexe, classe d'âge et année, France, 2010-2020



DDJ : dose définie journalière.

Les niveaux de consommation, mais également les rythmes d'évolution, diffèrent selon les classes d'âge (figure 2). Ainsi, entre 2010 et 2020, la baisse de la consommation a été la plus forte chez les enfants de moins de cinq ans. Elle a également été très marquée chez les enfants âgés de 5 à 14 ans. Dans ces classes d'âge, une moindre utilisation des antibiotiques est observée depuis 2012 ; les baisses observées entre 2012 et 2019 ont été respectivement de 17,3% pour les enfants de moins de 5 ans et de 22,3% pour les enfants dont l'âge est compris entre 5 et 14 ans. En revanche, pour les personnes âgées de plus de 64 ans, la consommation n'a réellement commencé à diminuer qu'à partir de 2017, avec une baisse très importante observée en 2020.

Un constat analogue peut être établi en ce qui concerne l'évolution du nombre de prescriptions (figure 3). Leur réduction a été d'autant plus importante que la population considérée est jeune.

Qu'il s'agisse des consommations mesurées en nombre de DDJ ou du nombre de prescriptions, une baisse importante a été observée en 2020, quelle que soit la classe d'âge considérée.

Le niveau de consommation n'est pas seulement lié à l'âge du patient, mais également à son sexe (figures 2 et 3). Sur l'ensemble de la période, les femmes ont eu en moyenne davantage de prescriptions d'antibiotiques que les hommes (2,1 contre 1,5 prescriptions/1 000 H/J en 2020).

Entre 2010 et 2019, les prescriptions chez les enfants de moins de 15 ans ont diminué en moyenne de 4,6% par an, alors que celles des adultes diminuaient seulement de 1,1% par an.

En 2020, après une baisse par rapport aux résultats attendus de 37,2% à 14,9% selon les classes d'âge, les taux de prescriptions s'établissaient à 2,18 pour les 0-4 ans, 1,08 pour les 5-14 ans, 1,76 pour les 15-64 ans et 2,35 pour les 65 ans et plus (figure 2).

Les prescriptions initiées par les médecins généralistes (tableau 3) sont prédominantes : 72% en 2020. Ce sont celles qui ont le plus diminué au cours de ces dix dernières années : -20,4% entre 2010 et 2019, puis -24,9% en 2020 (données non corrigées de la tendance). Compte tenu de la part prépondérante des généralistes, l'ensemble

Figure 3

Prescriptions d'antibiotiques en nombre de prescriptions, par sexe, classe d'âge et année, France, 2010-2020

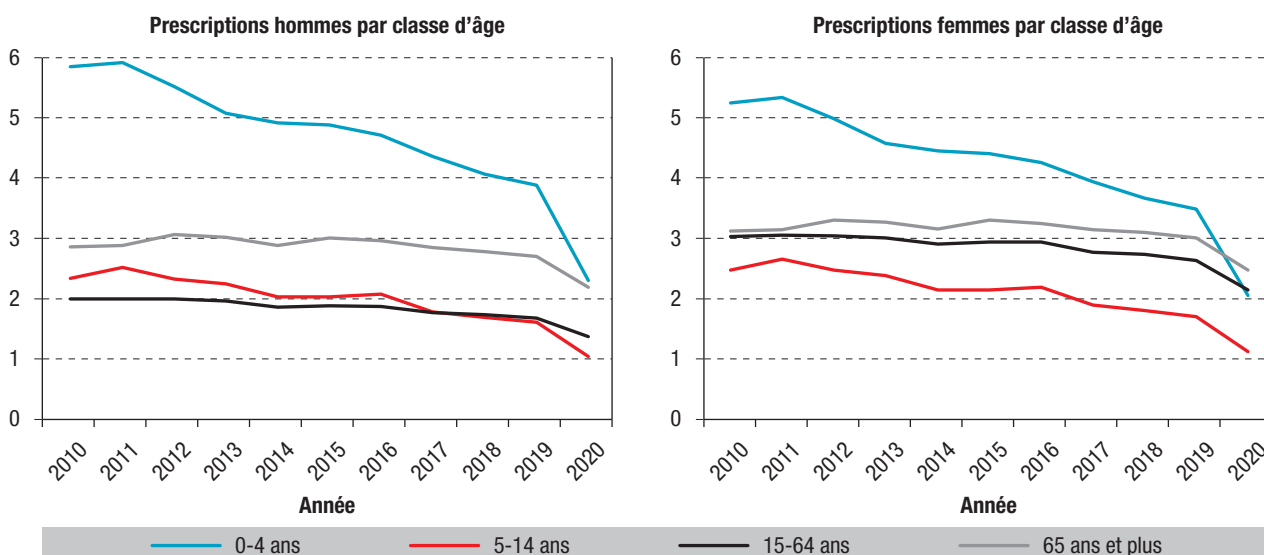


Tableau 3

Nombre de prescriptions d'antibiotiques/1 000 habitants/jour, par catégorie de prescripteur en secteur de ville, France, 2010-2020

Spécialité	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Médecins généralistes	2,2189	2,2579	2,2389	2,1896	2,0643	2,101	2,0778	1,9148	1,8559	1,7658	1,326
Médecins spécialistes	0,3225	0,3211	0,3179	0,3132	0,3059	0,3043	0,308	0,2979	0,2963	0,2958	0,2508
Dentistes	0,229	0,2301	0,2335	0,2347	0,2353	0,2377	0,2446	0,2477	0,2481	0,2504	0,2381
Autres professionnels de santé	0,0004	0,0004	0,0006	0,0007	0,0009	0,0011	0,0014	0,0017	0,0022	0,0027	0,003

des prescriptions a diminué à un rythme très proche de celui observé pour les généralistes. Les prescriptions des médecins spécialistes présentent un profil d'évolution assez similaire, avec également une baisse importante en 2020 (15,2%). En revanche, les prescriptions des chirurgiens-dentistes (13% en 2020) ont régulièrement progressé entre 2010 et 2019 (9,3%) et baissé en 2020 (4,9%). Quant aux prescriptions des autres prescripteurs, elles demeurent marginales : seulement 0,2% des prescriptions totales en 2020.

Discussion

La baisse observée en 2020 dans le secteur ambulatoire a excédé, par son ampleur, toutes celles qui ont été enregistrées depuis 2010⁵. Elle a même été plus importante que les baisses obtenues pendant les premières campagnes de l'Assurance maladie. En effet, les pouvoirs publics ont adopté depuis 20 ans de nombreuses mesures pour diminuer la consommation française d'antibiotiques et la rapprocher significativement de la consommation européenne, mais cet objectif n'a jamais pu être atteint. Depuis 2010, l'écart observé (de l'ordre de 30%) est resté stable. En effet, les données publiées par le réseau européen ESAC-Net montrent que les consommations d'antibiotiques en Europe ont également été orientées à la baisse entre 2010 et 2019⁶.

La pandémie de Covid-19 a eu un impact important sur les comportements individuels, sur les relations sociales et sur le renforcement des mesures d'hygiène prévenant les infections bactériennes. Elle a également entraîné une baisse des recours aux soins courants en ville, en particulier durant le premier confinement. Ainsi, en 2020, le nombre de consultations auprès des médecins généralistes a diminué de 8,8%, auprès des spécialistes de 7,7% et les consultations des dentistes libéraux ont diminué de 10%⁷ par rapport à 2019. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'impact réel du confinement et des mesures d'hygiène sur l'incidence des maladies infectieuses traitées par antibiotiques. Toutefois les données publiées par Santé publique France⁸⁻¹⁰ concernant plusieurs infections virales courantes (notamment la grippe), qui donnent parfois lieu à des traitements antibiotiques, montrent une diminution de la prévalence de ces infections pendant la pandémie.

Par ailleurs, si le moindre recours au système de soins a certainement permis d'éviter des prescriptions inutiles, il a pu également se traduire par des non-prescriptions, alors qu'une antibiothérapie eût été justifiée.

Bien que chaque programme national ait présenté des spécificités, un constat analogue a été établi dans de nombreux pays¹¹⁻¹⁵ en ce qui concerne l'impact de la Covid-19 sur les infections bactériennes,

sur le recours au système de soins, mais également sur les consommations. Ainsi, au Danemark, pays où la consommation d'antibiotiques peut être jugée modérée, le nombre de traitements antibiotiques d'avril à fin décembre 2020 a diminué de 15% par rapport à la même période de 2019¹⁶. En Allemagne, pays qui se classe parmi ceux qui consomment le moins d'antibiotiques dans le secteur de ville, la consommation mesurée en nombre de DDJ par habitant et par an a baissé en 2020 de 24% par rapport à 2019¹⁷.

L'année 2020 ne peut donc être analysée dans le prolongement des années 2010 à 2019 car elle constitue une rupture dans la tendance qui s'était dégagée au cours des années précédentes. Les années 2010 à 2019 se sont globalement caractérisées par une moindre utilisation des antibiotiques, que l'indicateur « nombre de prescriptions » met davantage en évidence que l'indicateur « nombre de DDJ ». Aucune tendance très forte ne s'est toutefois dégagée : lorsque l'on observe les variations annuelles, celles-ci ont été d'une ampleur modérée et se sont surtout caractérisées par une « orientation durable à la baisse », ce qui constitue déjà un résultat favorable. Néanmoins, si l'on considère la période 2010-2019 dans son ensemble, la diminution de l'utilisation des antibiotiques est réelle : elle est même importante lorsque l'on examine les consommations et les prescriptions des enfants. Ainsi, entre 2009 et 2019, la consommation a baissé de 17,9% chez les enfants de moins de 5 ans et de 27,9% chez les enfants de 5 à 14 ans. En outre, les prescriptions destinées aux enfants de moins de 5 ans ont baissé de 34,8% et les prescriptions destinées aux enfants de 5 à 14 ans ont baissé de 39,1%¹. Cette tendance tranche donc avec les évolutions en dents de scie observées au cours de la précédente décennie, mises en évidence dans différents rapports¹⁸, et incite à poursuivre au long cours les actions de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.

Les évolutions longtemps différentes des deux indicateurs d'utilisation des antibiotiques s'expliquent, en grande partie, par l'évolution de la structure des prescriptions. En effet, il a été observé un report des prescriptions des céphalosporines vers l'amoxicilline, ce qui est conforme au bon usage. Or, l'amoxicilline dispose d'une DDJ qui a certes été revalorisée en 2019 par l'OMS, mais demeure inférieure aux recommandations en vigueur en France, où les prescriptions sont souvent comprises entre 2 et 3 g. En revanche, les posologies effectives pour les céphalosporines sont proches de leur DDJ. Il en résulte que ce report des prescriptions entraîne une augmentation du nombre global de DDJ consommées, mais ne modifie pas le nombre de prescriptions d'antibiotiques. Dans d'autres pays européens, en revanche, les posologies auxquelles l'amoxicilline est habituellement prescrite sont plus faibles¹⁹ : une utilisation accrue de cette molécule exerce donc un moindre impact sur les consommations totales mesurées en DDJ.

L'analyse de la consommation et de la prescription d'antibiotiques présentée dans cet article repose exclusivement sur les données de remboursement de l'Assurance maladie. Elle ne permet donc pas d'établir de corrélation directe entre la prévalence des maladies infectieuses dans leur ensemble et l'usage des antibiotiques, en particulier en 2020. De telles données de prévalence ne sont, en effet, pas disponibles. De même, la diminution du nombre de consultations médicales en 2020 est certainement due à une moindre diffusion des maladies infectieuses, mais résulte également du fait que certains patients ont renoncé à consulter leur médecin. Il sera également noté que l'activité des chirurgiens-dentistes a été très fortement réduite. Il n'est cependant pas possible d'évaluer le poids exact de ces facteurs et donc d'apprécier comment la diminution des maladies infectieuses a impacté la prescription d'antibiotiques. Les données de remboursement conduisent à formuler des hypothèses qui ne pourraient être confirmées que si des données détaillées sur l'état de santé de la population et sur les motifs de non-consultation durant la pandémie étaient disponibles.

Conclusion

Les mesures adoptées pour restreindre la propagation de la Covid-19, mais aussi l'impact que la pandémie a exercé sur la vie sociale et les relations inter-individuelles ont contribué à réduire significativement la consommation des antibiotiques dans le secteur de ville en 2020. Depuis qu'elle fait l'objet d'une mesure régulière et systématique, la consommation française n'avait jamais autant diminué. Si cette réduction peut être liée directement à celle du nombre de consultations, du fait d'une moindre fréquence des maladies infectieuses donnant lieu à un traitement antibiotique ou du fait d'un moindre recours aux soins, il est plus difficile d'affirmer qu'elle a contribué au « bon usage » des antibiotiques. En effet, cette réduction a aussi été observée dans la plupart des pays européens, même ceux dont l'utilisation des antibiotiques était déjà très modérée. À cet égard, l'analyse des données de consommations des années à venir, notamment celles qui pourront être qualifiées de « post Covid-19 », sera particulièrement importante. Elle permettra de voir si la pandémie a modifié durablement les comportements des patients et des professionnels de santé et si elle a fait prendre conscience que de meilleures mesures d'hygiène ainsi que la vaccination contribuent à prévenir les infections. Dans ce cas, la voie serait ainsi ouverte en France à un nouveau « paradigme » pour lequel une moindre prescription des antibiotiques n'est pas perçue comme une moins bonne prise en charge. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] Cavalié P, Le Vu S, Jezewski-Serra D, Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2019. Synthèse des indicateurs

mis en ligne sur Géodes. Saint-Maurice: Santé publique France; 2020. 7 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019.-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>

[2] Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Étude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. Rapport 6. Point de situation au 25 avril 2021. EPI-PHARE; 2021. 300 p. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6>

[3] Watier L, Cavalié P, Coignard B, Brun-Buisson C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: Are packages an adequate surrogate for prescriptions? *Euro Surveill.* 2017;22(46):17-00352.

[4] Trinh NTH, Chahwakilian P, Bruckner TA, Sclison S, Levy C, Chalumeau M, *et al.* Discrepancies in national time trends of outpatient antibiotic utilization using different measures: A population-based study in France. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):1395-1401.

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

[6] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2020. 25 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-anti-microbial-consumption-europe-2019>

[7] Caisse nationale d'Assurance maladie. Dépenses par type de risque à fin décembre 2020. [Internet]. Paris: Cnam; 2021. https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/dependes-risque-statistique-mensuelle-2020#text_143727

[8] Bulletin épidémiologique grippe, semaine 15. Bilan préliminaire. Saison 2020-2021. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 6 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-bilan-preliminaire.-saison-2020-2021>

[9] Bulletin épidémiologique gastro-entérite aiguë. Bilan de la surveillance hivernale 2019-2020 en métropole. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 6 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/gastro-enterites-aigues/do>

uments/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-gastro-enterite-aigue.-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2019-2020

[10] Bulletin épidémiologique bronchiolite, semaine 23. Saison 2020-2021. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 2 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite-semaine-23.-saison-2020-2021>

[11] Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, Di Mario S, Tedeschi S, Moro ML. Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):142-44.

[12] King LM, Lovegrove MC, Shehab N, Tsay S, Budnitz DS, Geller AI, *et al.* Trends in US outpatient antibiotic prescriptions during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):e652-e660.

[13] Hussain AZ, Paudyal V, Hadi MA. Impact of the COVID-19 pandemic on the prescribing patterns of first-line antibiotics in English primary care: A longitudinal analysis of National prescribing dataset. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):591.

[14] Sluggert JK, Dinh YH, Wesselingh SL, Inacio MC, Caughey GE. National changes in outpatient systemic antibiotic use during the Coronavirus disease 2019 pandemic in Australia. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab241.

[15] Salvesen Blix H, Høye S. Use of antibiotics during the COVID-19 pandemic. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141(4).

[16] Danskerne har fået mindre antibiotika under COVID-19 [Internet]. 2021. <https://sum.dk/nyheder/2021/marts/danskerne-har-faaet-mindre-antibiotika-under-covid-19>

[17] Grobe TG, Bessel S. TK-Gesundheitsreport 2021: Ein Jahr Coronapandemie: Wie geht es Deutschlands Beschäftigten? Göttingen: aQua; 2021. 100 p. <https://www.tk.de/presse/themen/praevention/gesundheitsstudien/gesundheitsreport-2021-2108392?tkcm=aaus>

[18] Cavalié P, Hider-Mlynarz K. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2017. 44 p.

[19] Pulcini C. Amoxicillin dosing recommendations are very different in European countries: A cross-sectional survey. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):414-15.

Citer cet article

Cavalié P, Le Vu S, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France 2010-2020. Quel est l'impact de la pandémie de Covid-19 ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):329-35. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_1.html

SURVEILLANCE NATIONALE DE LA RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^E GÉNÉRATION ET AUX FLUOROQUINOLONES DES ISOLATS URINAIRES D'*ESCHERICHIA COLI* EN SOINS DE VILLE : TENDANCES 2015-2019 EN FRANCE

// NATIONAL PRIMARY CARE SURVEILLANCE OF RESISTANCE TO 3RD-GENERATION CEPHALOSPORINS AND FLUOROQUINOLONES IN URINARY ISOLATES OF *ESCHERICHIA COLI*: 2015-2019 TRENDS IN FRANCE

Olivier Lemenand¹ (olivier.lemenand@chu-nantes.fr), Jocelyne Caillon¹, Thomas Coeffic¹, Mélanie Colomb-Cotinat², Sonia Thibaut¹, Gabriel Birgand¹ et les biologistes participant au système de surveillance Primo

¹ Cpias des Pays de la Loire, CHU, Nantes

² Santé publique France, Saint-Maurice

Soumis le 19.07.2021 // Date of submission: 07.19.2021

Résumé // Abstract

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une préoccupation mondiale. L'objectif est de présenter l'évolution des pourcentages de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) et aux fluoroquinolones (FQ) chez les isolats urinaires de *Escherichia coli* rapportés par les laboratoires de biologie médicale privés participant à la surveillance nationale Primo entre 2015 et 2019.

Il a été observé une diminution de la résistance aux C3G entre 2015 et 2018 (4,2% vs 3,2%), suivie d'une augmentation en 2019 (3,4%). Le pourcentage de souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) suivait la même tendance (3,7% en 2015, 2,8% en 2018 et 3,0% en 2019). Le pourcentage de résistance aux FQ diminuait également entre 2015 et 2018 (12,5% vs 11,0%) et augmentait en 2019 (11,4%). Sur la période, il a été observé une diminution des pourcentages de *E. coli* producteurs de BLSE et résistants aux fluoroquinolones dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes, Bretagne, Centre-Val de Loire, Grand-Est, Normandie, Nouvelle-Aquitaine et Pays de la Loire. En Île-de-France, une augmentation non significative du pourcentage de *E. coli* producteurs de BLSE était observée entre 2016 et 2019, tandis que la résistance aux FQ diminuait entre 2017 et 2019. En région Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Occitanie, les résistances aux C3G et aux FQ augmentaient entre 2017 et 2019.

L'évolution de la résistance aux C3G et FQ est encourageante et les données produites par la surveillance Primo pourront orienter les actions des futurs Centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb).

Antimicrobial resistance is a global concern. The objective of this study was to present the evolution of the percentages of resistance to 3rd generation cephalosporins (3GC) and fluoroquinolones (FQ) in urinary isolates of Escherichia coli reported by private clinical laboratories participating in the Primo national surveillance scheme between 2015 and 2019.

A decrease in resistance to 3GC was observed between 2015 and 2018 (4.2% vs. 3.2%), followed by an increase in 2019 (3.4%). The percentage of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains followed the same trend (3.7% in 2015, 2.8% in 2018 and 3.0% in 2019). The percentage of resistance to FQ also decreased between 2015 and 2018 (12.5% vs 11.0%) and increased in 2019 (11.4%). Over the period, a decrease in the percentages of ESBL-producing E. coli and resistance to fluoroquinolones was observed in the regions of Auvergne-Rhône-Alpes, Brittany, Centre-Val de Loire, Grand-Est, Normandy, Nouvelle-Aquitaine and Pays de la Loire. In Île-de-France, a non-significant increase in the percentage of ESBL-producing E. coli was observed between 2016 and 2019, while resistance to FQ decreased between 2017 and 2019. In Provence-Alpes-Côte d'Azur and in Occitanie, resistance to C3Gs and FQs increased between 2017 and 2019.

The evolution of resistance to C3G and FQ is encouraging and the data produced by Primo surveillance could guide the actions of future regional centres in antibiotic therapy (CRAtb).

Mots-clés : Surveillance, Antibiorésistance, Infection urinaire, *Escherichia coli*

// **Keywords:** Surveillance, Antimicrobial resistance, Urinary infection, *Escherichia coli*

Introduction

Escherichia coli est la principale espèce bactérienne isolée des infections urinaires communautaires et hospitalières^{1,2}. La résistance aux céphalosporines

de 3^e génération (C3G) chez *Escherichia coli* est une préoccupation mondiale. La menace d'impasse thérapeutique du fait de la résistance de ces souches à d'autres familles d'antibiotiques au-delà des C3G est de plus en plus réelle. En France, la résistance

aux C3G par production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) chez l'espèce *E. coli* a significativement augmenté en ville entre 2008 et 2011, passant de 0,8 à 2,4% au sein du réseau MedQual³, de même qu'en secteur hospitalier entre 2009 et 2013 dans tous les types de soins⁴. C'est dans ce contexte que la mission Primo (co-pilotée par le Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (Cpias) des Pays de la Loire et le Cpias Grand Est) a été créée sous l'impulsion de Santé publique France pour surveiller la résistance aux antibiotiques pour la ville et le secteur médico-social.

Nous présentons les tendances 2015-2019 de la résistance aux C3G, notamment par production BLSE, et aux fluoroquinolones (FQ) en soins de ville, issues des données des laboratoires participant au système de surveillance Primo.

Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective porte sur la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2019.

La mission Primo s'appuie sur des réseaux de biologistes libéraux responsables des plateaux techniques de microbiologie de regroupement de laboratoires de biologie médicale (LBM). Ceux-ci téléchargent de manière sécurisée les antibiogrammes anonymisés réalisés pour l'ensemble des sites de prélèvements de leur regroupement sur l'e-outil MedQual-ville développé en 2018⁽¹⁾.

Seuls les prélèvements à visée diagnostique pour les patients vivant à domicile ou en Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) ont été transmis par les LBM participant à la surveillance nationale. Les données recueillies sont les suivantes : les antibiogrammes, le phénotype de résistance aux bêta-lactamines le cas échéant et les données concernant les patients (âge, sexe, code postal, type de prélèvement et mode d'hébergement). Cette collecte de données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale informatique et liberté (Cnil, n° 1685003 – v0 datant du 4 juillet 2013). Après dédoublement, seul le premier prélèvement de chaque patient présentant le même antibiogramme a été inclus dans l'étude. Les antibiogrammes et les recherches de BLSE le cas échéant étaient réalisés et expertisés selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM)⁵. Les antibiogrammes réalisés pour des patients résidant en Ehpad ou pour les patients pour lesquels le type d'hébergement n'était pas renseigné ont été exclus.

Le pourcentage de résistance au C3G a été calculé en divisant le nombre de souches résistantes à au moins une des trois molécules suivantes, céfotaxime, ceftriaxone et ceftazidime, par le nombre total de souches testées pour les C3G, et en multipliant le résultat par 100. Le pourcentage de souches

productrices de BLSE a été calculé en prenant en compte les mécanismes de résistance déclarés par le laboratoire soit d'emblée, soit après demande de confirmation par le biologiste de la mission nationale.

Le pourcentage de résistance aux FQ a été calculé en divisant le nombre de souches résistantes à au moins une molécule parmi les suivantes l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine, par le nombre total de souches testées pour les FQ et en multipliant le résultat par 100.

Afin de tenir compte du poids que représente chaque région dans le pourcentage national de BLSE, un pourcentage de BLSE pondéré a été calculé en additionnant les pourcentages de BLSE de chaque région qui ont chacun été multipliés par un coefficient correspondant au nombre de LBM régional divisé par le nombre total de LBM en France.

Pour l'étude de cohorte entre 2017 et 2019, les pourcentages de résistance ont été calculés en considérant uniquement les résultats des 578 LBM ayant participé au système de surveillance durant les trois années sans discontinuer.

L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel SAS®. La significativité des tendances pluriannuelles a été évaluée par des tests du Chi2.

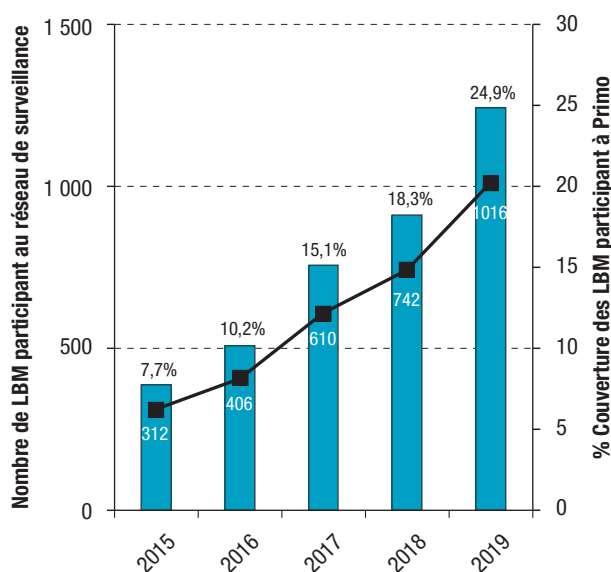
Résultats

Évolution globale de la résistance aux C3G et aux fluoroquinolones chez *E. coli*

Le nombre de LBM participant au réseau de surveillance a progressé sur la période de l'étude, passant de 312 LBM répartis dans 7 régions métropolitaines en 2015 à 1 016 LBM dans 13 régions en 2019 (figure 1).

Figure 1

Évolution du nombre de laboratoires de biologie médicale participant à la surveillance nationale Primo de 2015 à 2019 en France

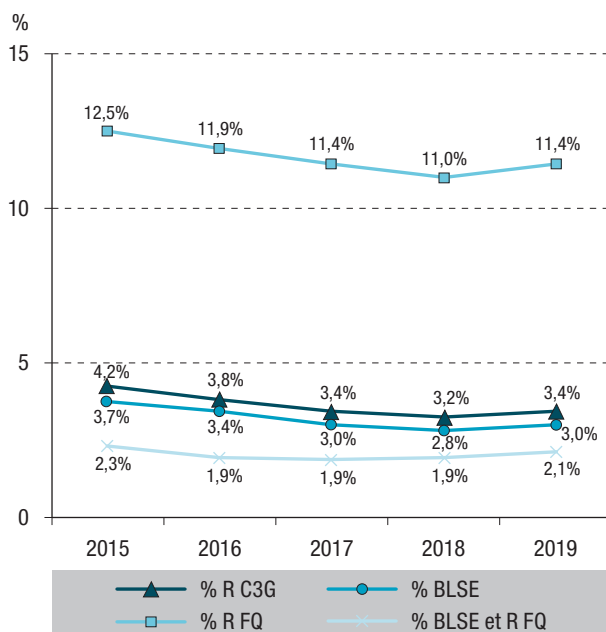


LBM : laboratoire de biologie médicale.

⁽¹⁾ Consultation des résultats en accès libre sur le site www.antibioreistance.fr

Figure 2

Évolution des pourcentages de résistance aux céphalosporines de 3^e génération, de production de BLSE et de résistance aux fluoroquinolones dans l'espèce *E. coli* de 2015 à 2019 en France



R C3G : résistance aux céphalosporines de 3^e génération ;
BLSE : souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ;
R FQ : résistance aux fluoroquinolones.

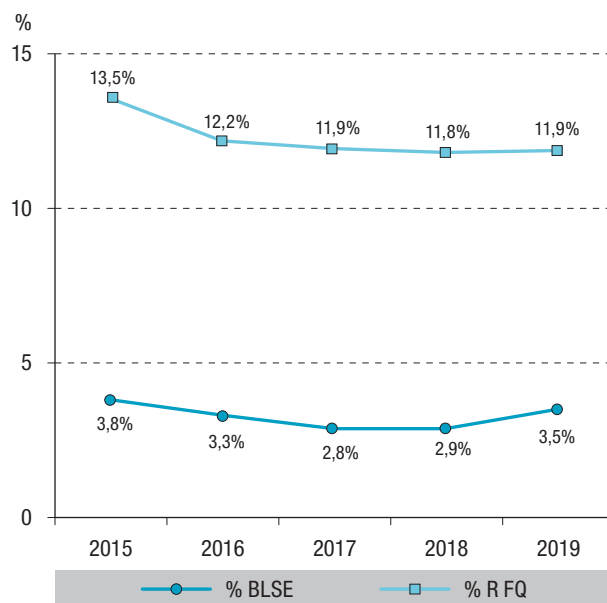
Parallèlement, le nombre d'antibiogrammes d'*E. coli* urinaires transmis annuellement par les laboratoires a augmenté de 146 428 en 2015 à 444 900 en 2019. L'âge moyen des patients a peu varié sur la période, il était de 61 ans en 2015, 62 ans en 2016 et 2017 et 63 ans en 2018 et 2019. Le sex-ratio H/F était stable : à 0,18 de 2015 à 2019 et à 0,19 en 2017.

Une diminution de la proportion de résistance aux C3G était observée dans l'espèce *E. coli* entre 2015 et 2018 (4,2% et 3,2% respectivement, $p < 0,001$), suivie d'une augmentation significative entre 2018 et 2019 (3,4%, $p < 0,001$) (figure 2). Le taux de souches productrices de BLSE suivait la même tendance que la résistance aux C3G, avec une diminution de 3,7% à 2,8% entre 2015 et 2018, pour augmenter à 3,0% en 2019 ($p < 0,001$) (figure 2). Après pondération sur le nombre de LBM participants, une diminution était également constatée de 2015 à 2017 (3,8% à 2,8%) puis un rebond significatif en 2019 (3,5% ; $p < 0,001$) (figure 3). Néanmoins, si l'on n'analysait que les résultats de la cohorte des 578 LBM ayant participé sans discontinuer à la surveillance entre 2017 et 2019, la tendance restait à la baisse, passant de 3,0% en 2017 à 2,8% en 2018 et 2,7% en 2019 ($p < 0,001$).

La proportion de résistance aux FQ chez *E. coli* a également diminué entre 2015 et 2018 (12,5% à 11,0%), puis a augmenté en 2019 de manière significative par rapport à 2018 pour revenir au pourcentage observé en 2017 (11,4%, $p < 0,01$). Sur les données pondérées, l'évolution était la même avec une tendance à la baisse entre 2015 et 2017 (13,5% à 11,9%, $p < 0,01$) suivie d'une stabilisation entre 2017 et 2019.

Figure 3

Évolution des pourcentages de *E. coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (% BLSE) et de *E. coli* résistants aux fluoroquinolones (%R FQ) de 2015 à 2019 (données pondérées) en France



La proportion de *E. coli* présentant la résistance simultanée aux C3G et FQ a diminué entre 2015 et 2016 (2,3% à 1,9%, $p < 0,001$), est restée stable entre 2016 et 2018, puis a augmenté à 2,1% en 2019 ($p < 0,001$).

Évolutions régionales des pourcentages de résistance aux C3G et aux FQ chez *E. coli* entre 2015 et 2019

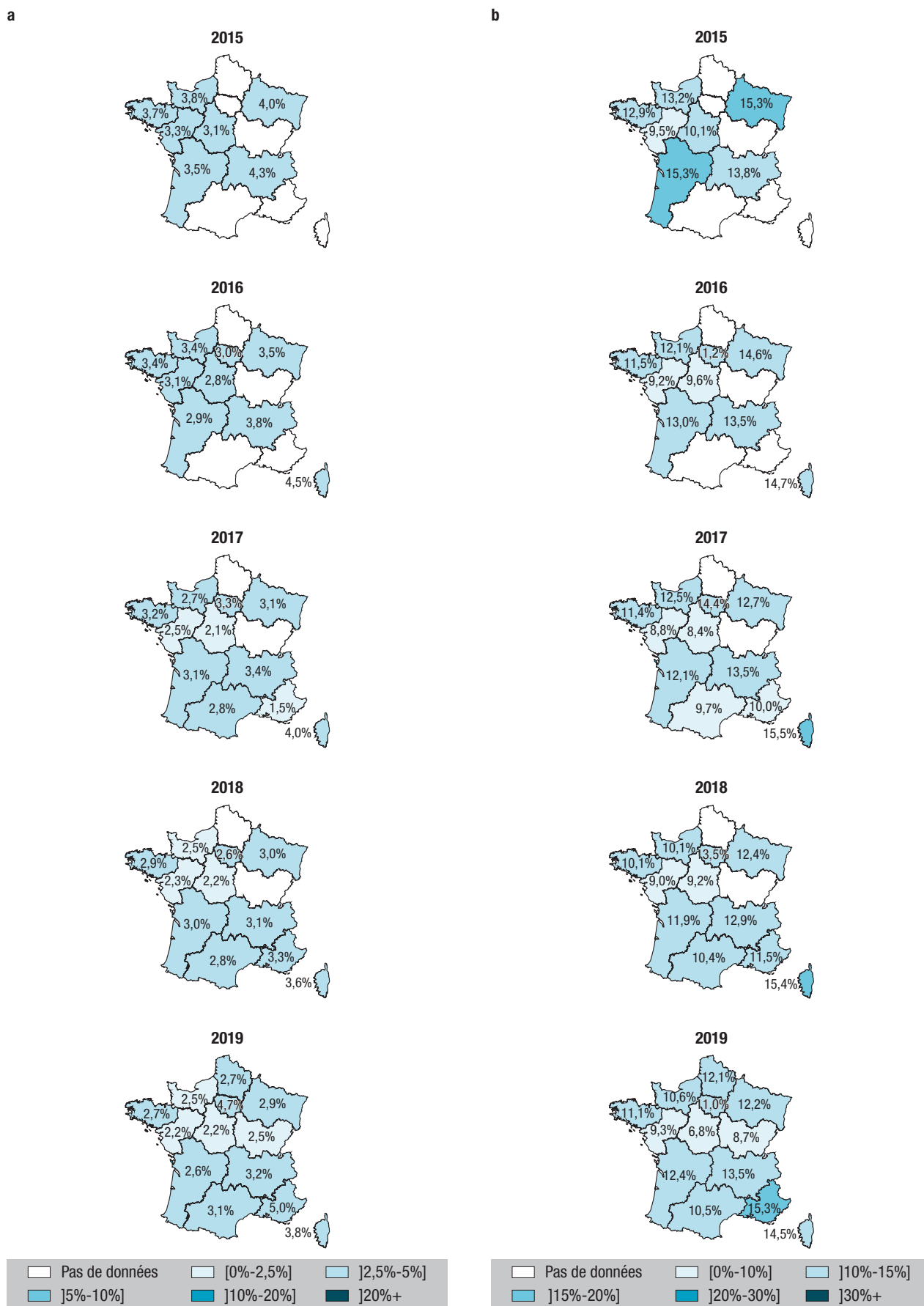
En 2015, le pourcentage de résistance aux bêta-lactamines par production de BLSE chez *E. coli* s'échelonnait de 3,1% en région Centre-Val de Loire à 4,3% en Auvergne-Rhône-Alpes. Une diminution significative du pourcentage des *E. coli*-BLSE a été observée entre 2015 et 2019 pour les régions Centre-Val de Loire (3,1% à 2,2%, $p < 0,01$), les Pays de la Loire (3,3% à 2,2%, $p < 0,01$), la Nouvelle-Aquitaine (3,5% à 2,6%, $p < 0,01$), la Bretagne (3,7% à 2,7%, $p < 0,01$), la Normandie (3,8% à 2,5%, $p < 0,01$), la région Grand Est (4,0% à 2,9%, $p < 0,01$) et pour l'Auvergne-Rhône-Alpes (4,3% à 3,2%, $p < 0,01$) (figure 4a).

Dans la région d'Île-de-France une augmentation non significative des pourcentages d'*E. coli*-BLSE urinaires a été observée entre 2016 et 2019 (de 3,0% à 4,7%, $p = 0,23$). Une tendance à l'augmentation a été également observée en région Provence-Alpes-Côte d'azur (1,5% à 5,0%, $p < 0,01$) et en région Occitanie (2,8% et 3,1%, $p = 0,45$) entre 2017 et 2019.

Les pourcentages de résistance aux FQ chez les souches de *E. coli* (*E. coli* FQ-R%) isolées des prélèvements urinaires était compris entre 9,5% en Pays de la Loire et 15,3% en Nouvelle-Aquitaine et Grand Est en 2015 et entre 6,8% en Centre-Val de Loire et 15,3% en Provence-Alpes-Côte d'azur en 2019 (figure 4b). Le pourcentage de résistance

Figure 4

Évolution régionale des pourcentages de *E. coli* producteurs de BLSE (a) et résistants aux fluoroquinolones (b) dans les prélèvements urinaires en ville observés par les LBM participants au système de surveillance Primo



BLSE : bêta-lactamases à spectre étendu ; LBM : laboratoires de biologie médicale.

aux FQ a diminué sur la période dans les 7 régions pour lesquelles des données étaient disponibles depuis 2015. En région Île-de-France, le pourcentage de *E. coli* FQ-R% a augmenté entre 2016 et 2017 (11,2 à 14,4%, $p=0,11$) avant de diminuer entre 2017 et 2019 (14,4% à 11,0%, $p<0,01$). Une augmentation des *E. coli* FQ-R% était observée entre 2017 et 2019 pour la région Occitanie (9,7% vs 10,5%, $p<0,01$) et la région Provence-Alpes-Côte d'azur (10,0% vs 15,3%, $p<0,01$).

Discussion

La surveillance de la résistance aux antibiotiques est un objectif fixé par le plan de contrôle de l'antibiorésistance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁶ et par la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques⁷ afin de guider la rédaction des recommandations pour le traitement antibiotique des infections, d'informer les acteurs locaux et nationaux sur la propagation de la résistance sur le territoire et d'objectiver l'efficacité des interventions pour le bon usage des antibiotiques.

L'augmentation du nombre de laboratoires participant à la surveillance entre 2015 et 2019 a permis d'améliorer la couverture régionale du réseau et ainsi d'obtenir, au fur et à mesure de son développement, des données de résistance aux antibiotiques pour toutes les régions métropolitaines.

Les données de la surveillance nationale Primo mettent en évidence une diminution de la résistance aux C3G et FQ dans les sept régions suivies depuis 2015. Ces résultats sont encourageants, même si cette diminution est modérée et si la tendance constatée sur les deux dernières années de l'étude évoque plutôt une stabilisation des pourcentages de résistance. De plus, il existe des différences régionales, les régions Île-de-France et Provence-Alpes-Côte d'azur présentant en 2019 des pourcentages de *E. coli*-BLSE plus de deux fois supérieurs aux régions présentant les plus bas pourcentages, les Pays de la Loire et le Centre-Val de Loire. Ces disparités régionales étaient également constatées dans les établissements de santé par la mission Spares (Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé) en 2019 qui retrouvait des incidences de *E. coli*-BLSE plus élevées dans les régions Île-de-France et Provence-Alpes-Côte d'azur et plus basses en Pays de la Loire et Bretagne⁸. En Europe, une stabilisation des taux de résistances aux C3G et FQ dans les souches invasives d'*E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* était constatée, accompagnant une tendance à la baisse de consommation des antibiotiques entre 2001 et 2018⁹. La confrontation de données de surveillance Primo aux consommations françaises d'antibiotiques en ville est une perspective clé pour aider à mieux comprendre les tendances observées et les disparités régionales. L'exploration des associations écologiques entre les données de santé vétérinaire et d'environnement apparaît également

incontournable pour étudier la diffusion des déterminants de la résistance aux antibiotiques dans une perspective « *One Health* ».

Le réseau de laboratoires sur lequel repose le système de surveillance Primo n'a cessé de se développer depuis sa création. Il recueillait en 2019 les données d'un quart des laboratoires de biologie médicale privés de France métropolitaine. Si cela représentait un échantillon important de plus de 1 000 LBM, sa représentativité n'était pas homogène sur le territoire. Ces écarts de représentativité incitent donc à la prudence lorsque les pourcentages régionaux de résistance aux antibiotiques sont comparés. De même, l'intégration de nouveaux laboratoires dans des régions à forte densité de population où les pourcentages de résistance aux C3G et FQ sont plus élevés que dans les autres régions (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Occitanie, Île-de-France) peut modifier les tendances d'évolution des résistances constatées dans le réseau, comme cela a été observé entre 2018 et 2019. Néanmoins, l'extension du réseau ne peut qu'améliorer la robustesse des données compilées à l'avenir.

La ville et le secteur médico-social constituent un enjeu majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance. Environ 93% du volume global d'antibiotiques à l'échelle nationale est utilisé pour ces populations¹⁰. L'obtention de données robustes et précises sur la résistance aux antibiotiques est un préalable important pour la description et la compréhension du phénomène. Ainsi, il est apparu nécessaire d'exclure de l'analyse les antibiogrammes réalisés pour les résidents des Ehpad qui présentent des taux de résistance aux antibiotiques supérieurs à ceux de la population générale, du fait d'un âge moyen plus élevé, de consommation d'antibiotiques plus importante et de la dépendance exposant au risque de transmissions croisées, ceci afin de mieux décrire les tendances observées chez les patients vivant à domicile.

La diminution de la résistance aux fluoroquinolones est encourageante, compte tenu des efforts menés pour promouvoir le bon usage de cette famille d'antibiotiques. Mais la lutte contre l'antibiorésistance doit se poursuivre. En effet, la consommation des antibiotiques en France demeurait encore en 2019 environ 30% supérieure à la moyenne européenne¹¹. Ainsi, la surveillance Primo de la résistance aux antibiotiques constitue un outil pouvant aider les futurs Centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb) à élaborer leurs stratégies d'amélioration des pratiques pour un juste usage des antibiotiques.

Un plan national de prévention des infections et de l'antibiorésistance, faisant converger le Propias (Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins) et la feuille de route contre l'antibiorésistance est en cours de réflexion. Dans ce contexte, les données nationales de surveillance de la résistance aux antibiotiques pourront servir d'indicateurs. Le maintien des taux d'*E. coli*-BLSE en dessous de 3% apparaît comme une perspective raisonnable pour les années à venir. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier chaleureusement pour leur implication les biologistes participant au système de surveillance : S Poyet, Dyomedeia, Lyon ; G Deleglise, Genbio, Clermont-Ferrand ; L Libier, Ax Bio Océan, Bayonne ; S Benzimra, Biolab33, Le Haillan ; D Laforest, Biocentre, Coutances ; L Clotteau, Biolor, Lorient ; K Michez, Océalab, Vannes ; B Bachy, Blanc-Galiby, Hennebont ; F Kerdivand, Alliance Anabio, Melesse ; B Coudé du Foresto, Bioliance, Nantes ; F Maillat, Bioloire, Nantes ; H Banctel, SBL Bio, Saint-Brieuc ; J Lacroze, Bioarvor, Lannion ; MP Thibault, Biopole, Loudéac ; E Grandsire, Dynalab, Romilly sur Seine ; PY Léonard, Laborizon Maine Anjou, Le Mans ; JF Culard, Analysis 88, Epinal ; A Holstein, Abo +, Tours ; B Dubet, LBM Dubet, Neuville aux bois ; S Fougnot, Atoutbio, Nancy ; B Guesnon, Biorance, Saint Malo ; AS Reinhard, Bioceliande, Montauban-de-Bretagne ; JP Rault, Espacebio, Metz ; B Gestin, Labazur, Chateaulin ; J Fleurance, Isosel, Ancenis ; A Vrain, Andebio, Angers ; P Andorin, Biolaris, Laval ; G de Gastines, Biorylis, La Roche-sur-Yon ; C Fantinato, Sèvre Biologie, Les Herbiers ; V Plong, Activ'biolab, Challans ; N Le Moing, Reseaubio, La Chapelle sur Erdre ; E Pradier, Carmes, Caen ; R Gouarin, Bionacre, Caen ; D Grisard, LBM Flers & Conde, Flers ; S Arsene, Cerballiance Normandie, Lisieux ; E Jobert, Mirialis, Annecy ; C Veron, LBM CCF, Ajaccio ; G Payro, Cerballiance-Charente, Saintes ; A Allery, Bio86, Poitiers ; H Valade, Biooffice, Bordeaux ; D Boraud, Exalab Groupe Labexa, Le Haillan ; R Gebeile, Dynabio, Lyon ; E Parisi, Vialle, Bastia ; F Alluin, 2A2B, Porto Vecchio ; C Coulon, Bioaxiome, Avignon ; G Teissier, Labosud, Montpellier ; A François, Bioesterel, Mandelieu-la-Napoule ; G Defrance, Biofutur, L'isle Adam, G Gay, Labosud Provence, Marseille ; O Duquesnoy, Biopath, Dunkerque ; F Artur, Bioceane, Le Havre ; S Millet, Medilys, Dole ; P Marchenay, LPA18, Vesoul ; N Desbiolles, Biogroup-LCD, Montbéliard ; MC Paolini, CBM25, Besançon ; E Mbenga, Biolab, Beaune ; A Desjardins, Evorial, Nevers ; C Ehret, Biolab90, Belfort.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Financement

La mission Primo est financée par Santé publique France.

Références

- [1] Chervet D, Lortholary O, Zahar J-R, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):188-92.
- [2] Santé Publique France. Surveillance de la consommation en antibiotiques et des résistances bactériennes en établissements de santé. Mission Spares, résultats 2019. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 80 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares-resultats-2019>
- [3] Thibaut S, Caillon J, Grandjean G, Ballereau F. Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville. *Anses-Bulletin*

épidémiologique. 2012;(53):21-4. <https://be.anses.fr/sites/default/files/BE53-article7-R%C3%A9seau%20MedQual%20surveillance%20de%20l%E2%80%99%C3%A9volution%20des%20r%C3%A9sistances%20des%20souches%20d%E2%80%99escherichia%20coli%20isol%C3%A9es%20en%20ville.pdf>

- [4] Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, for the National Early Warning, Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(36):pii=30014.

- [5] Jehl F (Coord.). Recommandations 2021. Paris: Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie; 2021. 188 p. <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/>

- [6] World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015. 45 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

- [7] Comité interministériel pour la santé. 1^{ère} réunion du comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérielle aux antibiotiques. Paris: ministère de la Santé et des Solidarités; 2016. 100 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioreistance_nov_2016.pdf

- [8] Santé publique France. Taux d'incidence des prélèvements cliniques positifs à *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (pour 1 000 journées d'hospitalisation). Géodes [Internet]. 2019. <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-2086584,6761856,3014539,1514964&c=indicator&i=ratb.ecoliblse&s=2019&t=a01&view=map1>

- [9] Peñalva G, Högberg LD, Weist K, Vlahović-Palčevski V, Heuer O, Monnet DL, et al. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(46):1900656.

- [10] Maugat S, Berger-Carbonne A. Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé ! Saint-Maurice: Santé publique France; 2020. 20 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-infection-virale-respiratoire-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve>

- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. 25 p. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

Citer cet article

Lemenand O, Caillon J, Coeffic T, Colomb-Cotinat M, Thibaut S, et al. Surveillance nationale de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération et aux fluoroquinolones des isolats urinaires d'*Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2015-2019 en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2021; (18-19):336-41. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_2.html

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ. DONNÉES SPARES 2020

// ANTIBIOTIC USE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN FRENCH HEALTHCARE FACILITIES IN 2020: DATA FROM THE NATIONAL SPARES NETWORK

Aurélie Chabaud*¹ (aurelie.chabaud@chu-limoges.fr), Amélie Jouzeau*² (a.jouzeau@chru-nancy.fr), Lory Dugravot², Muriel Péfau³, Elodie Couvé-Deacon¹, Christian Martin¹, Florence Lieutier², Marie-Cécile Ploy¹, Christian Rabaud², Olivia Ali-Brandmeyer², Julien Claver², Emmanuelle Reyreud³, Anne-Marie Rogues³, Loïc Simon**², Catherine Dumartin³, pour la mission Spares.

¹ Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU de Limoges

² Cpias Grand Est, Nancy

³ Cpias Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux

* Contribution égale, auteurs correspondants : Aurélie Chabaud et Amélie Jouzeau

** Responsable de la mission

Soumis le 15.07.2021 // Date of submission: 07.15.2021

Résumé // Abstract

La surveillance nationale portant sur les données de consommation d'antibiotiques et de résistances bactériennes dans les établissements de santé (ES) selon la méthodologie de la mission nationale de Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (Spares) a permis de recueillir des informations issues de 1 752 établissements pour la partie « consommation d'antibiotiques » et 1 066 pour la partie « résistances bactériennes » en 2020. La consommation globale d'antibiotiques était de 286 doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 journées d'hospitalisation, avec des variations selon les ES et les secteurs d'activité clinique, de 38 en psychiatrie à 1 145 en réanimation. La part des antibiotiques à large spectre (selon l'indicateur défini par l'ECDC) était de 35%. Dans une cohorte d'ES, la consommation globale d'antibiotiques était plus élevée en 2020 qu'en 2019, avec une part plus importante d'antibiotiques à large spectre. Concernant les résistances bactériennes, 8,3% des souches d'entérobactéries étaient productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et 0,2% de carbapénémase. Parmi les souches de *Staphylococcus aureus*, 14% étaient résistantes à la méticilline (SARM). Les proportions de SARM et d'EBLSE étaient plus faibles qu'en 2019, dans la continuité des tendances observées depuis 2016 ; l'incidence plus élevée des EBLSE, dans un contexte d'activité hospitalière modifiée en 2020 reste à explorer. Malgré la poursuite de la crise sanitaire en 2021, les ES se sont mobilisés pour participer à la surveillance nationale permettant d'identifier les pistes de travail pour poursuivre la lutte contre l'antibiorésistance.

The nationwide surveillance network coordinated by the project for Surveillance and Prevention of Antibiotic Resistance in hospitals (SPARES) collected information on antibiotic use and antibiotic resistance from 1,752 and 1,066 hospitals, respectively, in 2020. Antibiotic consumption for inpatients was 286 defined daily doses (DDD) per 1,000 patient-days (PD) and ranged from 38 DDD/1,000 PD in psychiatric wards to 1,145 in intensive care units (ICUs). The proportion of broad-spectrum antibiotics, according to the ECDC indicator for hospitals, was 35%. In a cohort of hospitals, antibiotic use was higher than the preceding year with a higher proportion of broad-spectrum antibiotics. Among Enterobacteriaceae strains, 8.3% produced extended spectrum β-lactamase (ESBL) and 0.2% a carbapenemase. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) accounted for 14% of S. aureus. Proportions of ESBL-Enterobacteriaceae and of MRSA were lower than in 2019, consistent with previous trends. However, the higher incidence of ESBL-Enterobacteriaceae, in a context of specific hospital activity due to the Covid-19 crisis in 2020, will be further explored. Despite the ongoing health crisis, hospitals were able to monitor their situation regarding antimicrobial resistance; this underscores the usefulness of the SPARES network for providing information that can steer policies to control antimicrobial resistance.

Mots-clés : Antibiorésistance, Consommation d'antibiotiques, Résistances bactériennes, Établissement de santé, Surveillance, Épidémiologie

// **Keywords:** Antimicrobial resistance, Antibiotic consumption, Hospitals, Surveillance, Multicentre survey, Epidemiology

Introduction

Les infections à bactéries multirésistantes sont à l'origine de plus de 12 000 décès chaque année en France¹ et de 700 000 dans le monde². À l'horizon 2050, sans actions internationales conjointes, l'antibiorésistance

pourrait devenir une des premières causes de mortalité dans le monde, en provoquant jusqu'à 10 millions de décès chaque année². C'est dans ce contexte que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a identifié l'antibiorésistance comme l'une des menaces les plus sérieuses de la santé publique mondiale.

L'interdépendance de la santé humaine, de la santé animale et des écosystèmes au sein desquels elles coexistent, impose une approche collaborative globale « *One Health* » de la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. En 2015, un plan d'action global de lutte contre l'antibiorésistance est approuvé par l'OMS³. En 2017, l'Union européenne a actualisé son plan d'action et conforté l'approche *One Health* pour lutter de façon coordonnée contre l'antibiorésistance⁴.

En France, le premier programme national de lutte contre les infections nosocomiales en 1994 avait déjà pour objectif de réduire la fréquence des bactéries multirésistantes aux antibiotiques à l'hôpital. Le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) a élargi cet objectif à l'ensemble des secteurs de soins en 2015⁵. De plus, depuis les années 2000, une politique de préservation de l'efficacité des antibiotiques a été instaurée avec la succession de plans nationaux portant sur la santé humaine. Depuis 2016, une feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance a été adoptée dans une perspective *One Health*⁶. Dans le cadre de ces programmes, des réseaux de surveillance en établissement de santé (ES) se sont organisés au travers du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) : la surveillance des bactéries multirésistantes voit le jour en 2002 et celle de la consommation des antibiotiques en 2009. Les surveillances Raisin disparaissent en 2018 au profit de cinq missions nationales coordonnées par les Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (Cpias). La surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes est ainsi déléguée par Santé publique France à la mission de Surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (Spares) coordonnée par le Cpias Grand Est associé au Cpias Nouvelle-Aquitaine^{7,8}. Les données de surveillance, en utilisant une méthodologie nationale standardisée, présentent, aux niveaux local, régional et national, un triple intérêt :

- identifier les priorités de travail, notamment en permettant les comparaisons avec des secteurs d'activités comparables ;
- suivre dans le temps les tendances ;
- estimer l'effet des actions entreprises.

L'objectif de ce travail est de décrire la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes en 2020 dans les ES ayant participé au réseau de surveillance national Spares.

Méthode

La participation à la surveillance Spares est basée sur le volontariat des ES. Tout ES offrant une activité d'hospitalisation complète est éligible et peut participer à la surveillance de la consommation des antibiotiques et/ou des résistances bactériennes.

Les ES ont importé leurs données de consommation et de résistance 2020 (1^{er} janvier au 31 décembre) dans une application en ligne, ConsoRes[®]. La date

limite de recueil était fixée au 31 mars 2021. Seules les données issues d'hospitalisation complète étaient recueillies ; les secteurs d'hospitalisation de jour, les consultations, les urgences sans hospitalisation étaient exclues. L'activité, en nombre de journées d'hospitalisation (JH) complète, était recueillie par secteur d'activité clinique : médecine, chirurgie, réanimation, pédiatrie, gynécologie-obstétrique (ces cinq secteurs constituant l'activité de court séjour), soins de suite et de réadaptation (SSR), soins de longue durée (SLD) et psychiatrie. Certains services ayant été réorganisés au cours de la pandémie de Covid-19, certains patients ont pu être hospitalisés dans un service de soins ne relevant pas de leur prise en charge (ex : transformation d'un service de chirurgie en unité de médecine Covid-19). La majorité des participants à la surveillance ont déclaré les données selon l'activité habituelle du service de soins, sans possibilité de distinction des données relevant de patients Covid-19 des autres.

Les quantités d'antibiotiques à visée systémique (classification ATC – anatomique, thérapeutique et chimique – de l'OMS : J01 + imidazolés *per os* + rifampicine + fidaxomicine) dispensées par la pharmacie à usage intérieur étaient exprimées en nombre de doses définies journalières (DDJ, unité définie par l'OMS) pour 1 000 JH, par secteur d'activité clinique. En complément, la proportion de certains antibiotiques au sein de la consommation globale a été calculée pour :

- les antibiotiques de « première ligne », selon la classification « AWaRe » de l'OMS qui comporte trois classes d'antibiotiques : « Access » pour les antibiotiques de première ligne, « Watch » pour des antibiotiques à utiliser sur contrôle, « Reserve » pour des antibiotiques de dernier recours⁹ ;
- les antibiotiques à large spectre dans le contexte hospitalier selon la définition du *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) qui propose un indicateur¹⁰ mesurant la part de : céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G+C4G), association pipéracilline-tazobactam, aztréonam, carbapénèmes, fluoroquinolones, glycopeptides, linézolide, tédizolide, daptomycine et colistine au sein de la consommation des antibiotiques de la classe ATC J01.

Les données de résistance bactérienne étaient recueillies pour toutes les souches isolées de prélèvement à visée diagnostique et ayant fait l'objet d'un antibiogramme. Dans cet article, seules les souches de *Staphylococcus aureus* et d'entérobactéries ont été étudiées. Le dédoublement des données était réalisé automatiquement par ConsoRes[®] en deux temps. Un premier dédoublement permettait une analyse des résistances par type de prélèvement : un seul isolat par antibiotique et par type de prélèvement était retenu pour un patient (types de prélèvement détaillés dans un thésaurus). Un second dédoublement permettait une analyse globale tous types de prélèvements confondus : pour un antibiotique

donné, une seule souche par patient était conservée. Les pourcentages de résistance correspondaient aux souches caractérisées résistantes ou intermédiaires à un antibiotique donné.

La méthodologie complète est disponible sur les pages Internet de la mission Spares⁽¹⁾.

Pour mettre en perspective les données 2020 avec celles de 2019, des cohortes d'établissements ont été constituées et la significativité des différences entre 2019 et 2020 a été évaluée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Pour les consommations d'antibiotiques, la cohorte était constituée de 1 092 ES ayant fourni des données en 2019 et en 2020. Les densités d'incidence (DI) de SARM et d'EBLSE ont été calculées sur des cohortes d'établissements ayant participé à la surveillance de la résistance bactérienne en 2019 et 2020. Deux cohortes distinctes ont été constituées, en prenant en compte les éléments suivants :

- cohorte « SARM », composée de 762 établissements ayant identifié des souches de *S. aureus* avec résultat à la méticilline ou n'ayant identifié aucune souche de *S. aureus* ;
- cohorte « EBLSE » composée de 753 établissements ayant identifié des souches d'entérobactéries pour lesquelles une recherche du phénotype « BLSE » a été réalisée, que le résultat de cette recherche soit positif ou négatif.

Résultats

Participation

En 2020, 1 752 ES ont participé à la surveillance de la consommation des antibiotiques, représentant 318 168 lits et 86 024 277 journées d'hospitalisation (JH) complète, soit 82% des lits et 81% des JH d'après les données de la statistique annuelle des établissements de santé (SAE) 2020. Quant à la surveillance des résistances bactériennes, 1 066 ES y ont participé, représentant 211 028 lits et 56 268 312 (JH) complètes, soit 55% des lits et 53% des JH d'après les données de la SAE 2020.

Ces ES, de tous types (centres hospitaliers universitaires ou non, centres de lutte contre le cancer, établissements de soins de suite et de réadaptation, établissements de soins de longue durée, établissements psychiatriques, hôpitaux d'instruction des armées, cliniques privées pratiquant une activité de médecine, chirurgie et/ou obstétrique), étaient situés dans l'ensemble des régions françaises. La moitié de l'activité, en nombre de JH, concernait des secteurs d'activité clinique de court séjour.

Consommation d'antibiotiques en 2020

La consommation globale d'antibiotiques était de 286 DDJ / 1 000 JH, avec des variations selon le secteur d'activité clinique : de 38 DDJ / 1 000 JH en psychiatrie à 1 145 en réanimation (figure 1).

⁽¹⁾ http://www.cpias-grand-est.fr/wp-content/uploads/2021/01/Metho-dologie_SPARES_2021-18012021.pdf

L'amoxicilline et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique représentaient plus du tiers des DDJ utilisées (figure 2).

La part des antibiotiques du groupe Access de la classification de l'OMS, qui comporte entre autres l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique, représentait 58,1% des antibiotiques consommés. Ces molécules représentaient plus de la moitié des consommations en gynécologie-obstétrique, psychiatrie et soins de longue durée et seulement 17% en réanimation.

La part des antibiotiques à large spectre de l'ECDC était de 35,3% avec des variations selon le secteur d'activité : l'indicateur ECDC variait ainsi de 10% en gynécologie-obstétrique à 53% en réanimation.

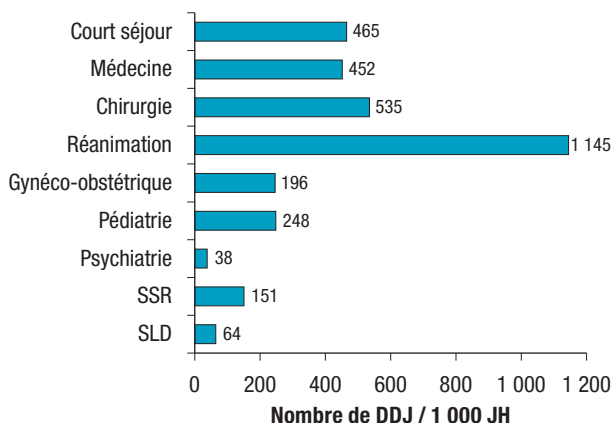
Évolution de la consommation d'antibiotiques entre 2019 et 2020

Au sein d'une cohorte de 1 092 ES ayant participé à la surveillance de la consommation d'antibiotiques en 2019 et 2020, l'activité en nombre de JH avait diminué de 8% entre ces deux années. Tous les secteurs d'activité étaient touchés par cette baisse d'activité, notamment la chirurgie (-15,4%). Le seul secteur d'activité ayant connu une augmentation de son activité était la réanimation (+7,6%).

Dans cette cohorte, la consommation d'antibiotiques en 2020 (306 DDJ/1 000 JH) était plus élevée que celle observée en 2019 (300 DDJ/1 000 JH, $p=0,017$). En particulier, la consommation de certains antibiotiques était significativement plus élevée en 2020 ($p<0,01$) : antibiotiques à large spectre constituant l'indicateur ECDC (à l'exception des fluoroquinolones) et macrolides comme l'azithromycine et la spiramycine (figure 3). À l'inverse, la consommation de l'association amoxicilline-acide clavulanique était significativement plus faible ($p<0,01$).

Figure 1

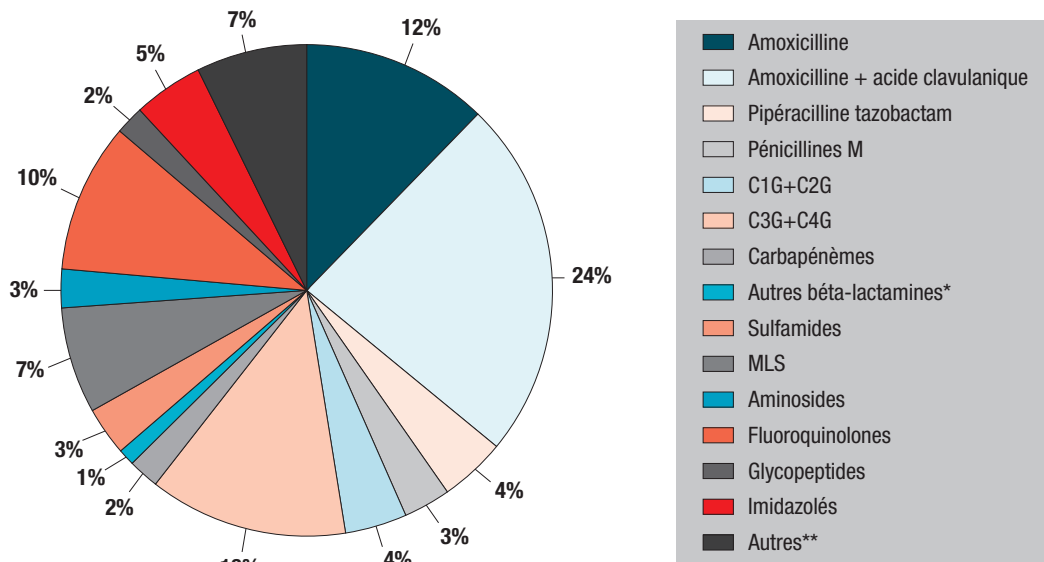
Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ / 1 000 JH par secteur d'activité clinique. Spares, France 2020



Court séjour : comprend l'ensemble des secteurs de médecine, chirurgie, réanimation, gynéco-obstétrique et pédiatrie ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Figure 2

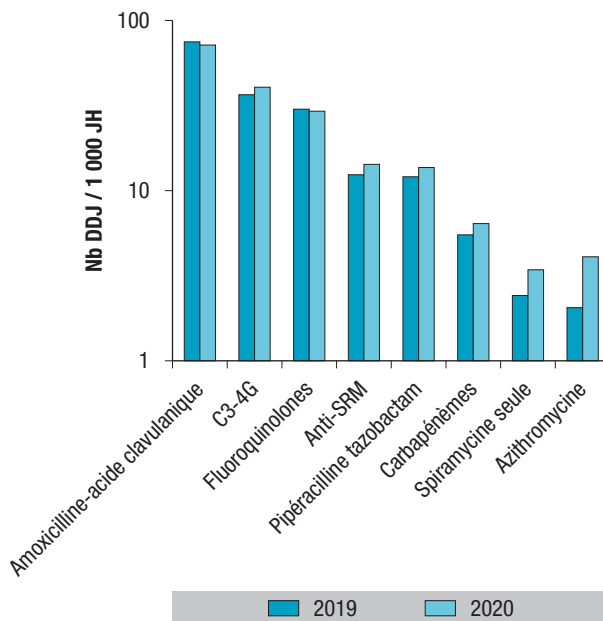
Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous secteurs d'activité clinique confondus. Spares, France 2020



*Autres bêta-lactamines : pénicillines G, V, ampicilline, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, pipéracilline, ticarcilline, témocilline, ticarcilline acide clavulanique et aztréonam.
 **Autres : cyclines, phénicolés, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, daptomycine, tédizolide, rifampicine, fidaxomicine.
 MLS : macrolides, lincosamides et streptogramines.

Figure 3

Consommation 2019 et 2020 de certains antibiotiques ciblés au sein de la cohorte de 1 092 établissements en nombre de DDJ/1 000 JH (échelle logarithmique). Spares, France



C3G+C4G : céphalosporines de 3^e et 4^e génération.
 Anti-SRM : antibiotiques à visée anti-staphylocoque résistant à la méticilline : glycopeptides, linézolide, daptomycine, tédizolide.

Résistances bactériennes en 2020

La grande majorité des souches étudiées avaient été identifiées dans des prélèvements de patients hospitalisés en court séjour, respectivement, 83% des souches d'entérobactéries et 91% des souches de *Staphylococcus aureus*, principalement dans des secteurs de médecine (47% et 36%) (tableau 1).

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

Durant l'enquête, 14,0% (n=9 221) des souches de *Staphylococcus aureus* étaient résistantes à la méticilline (SARM), tous prélèvements confondus.

La majorité des souches de SARM étaient isolées de prélèvements de pus profond et de séreuses (22,2%). Toutefois, le pourcentage de SARM était le plus important pour les prélèvements urinaires (28,3%) (tableau 2).

Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE)

Tous prélèvements confondus, 31 486 souches d'entérobactéries produisaient une BLSE, soit un pourcentage de 8,3%. Cinq espèces : *Escherichia coli* (44,6%), *Klebsiella pneumoniae* (32,7%), *Enterobacter cloacae complex* (15,3%), *Citrobacter freundii* (1,8%) et *Klebsiella oxytoca* (1,6%) représentaient plus de 95% des EBLSE.

Près de deux-tiers des souches d'EBLSE étaient isolées de prélèvements urinaires. La proportion d'EBLSE était la plus importante dans les prélèvements issus de dispositifs intravasculaires (15,4%) (tableau 3).

Entérobactéries productrices de carbapénémase

Au cours de la surveillance, 673 souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) ont été recueillies, soit une DI de 0,013 prélèvements positifs à EPC pour 1 000 JH.

Les espèces productrices de carbapénémase les plus fréquemment identifiées étaient *Klebsiella pneumoniae* (39,7%), *Enterobacter cloacae complex* (22,9%), *Escherichia coli* (18,3%), *Citrobacter freundii* (8,9%) et *Klebsiella oxytoca* (3,4%).

Tableau 1

Distribution des souches d'entérobactéries (EB) et de *Staphylococcus aureus* (SA) étudiées par secteur d'activité clinique. Données Spares, France 2020

Secteur d'activité	Nombre de souches (SA)	Distribution souches (%)	Nombre de souches (EB)	Distribution souches (%)
Médecine	24 591	36%	185 266	47%
Chirurgie	22 440	33%	77 969	19%
Réanimation	8 814	13%	35 655	9%
Gynécologie-obstétrique	2 047	3%	18 678	5%
Pédiatrie	4 180	6%	13 369	3%
SSR	4 799	7%	54 497	14%
SLD	912	1%	8 330	2%
Psychiatrie	182	<1%	3 168	1%
Total	67 965	100%	396 932	100%

SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Tableau 2

***Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) : pourcentage et répartition des souches par type de prélèvement (n= 9 221). Données Spares, France 2020**

Type de prélèvement	Nombre de souches de <i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline		
		Nombre de souches	Répartition (%)	SARM/ <i>S. aureus</i> (%)
Hémoculture	11 598	1 441	14,2%	12,4%
Dispositif intravasculaire	1 716	199	2,0%	11,6%
Urine	6 632	1 879	18,5%	28,3%
Prélèvement respiratoire non protégé	9 613	1 113	11,0%	11,6%
Prélèvement respiratoire protégé ou distal	3 142	268	2,6%	8,5%
Pus superficiel	13 928	1 978	19,5%	14,2%
Pus profond et séreuses	18 652	2 254	22,2%	12,1%
Autre	8 012	1 016	10,0%	12,7%
Total	65 939¹	9 221²	100,0%	14,0%

¹ Correspond au nombre de souches de *S. aureus* pour lesquelles la résistance à la méticilline était connue.

² Un seul isolat ayant le même antibiotype quel que soit le prélèvement est retenu ; ne correspond donc pas à la somme des isolats par type de prélèvement (10 148), un patient pouvant présenter un isolat de même antibiotype dans des prélèvements de natures différentes.

Tableau 3

Entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) : pourcentage et répartition des souches par type de prélèvements (n=31 486). Données Spares, France 2020

Type de prélèvement	Nombre de souches entérobactéries	Entérobactéries productrices de BLSE		
		Nombre de souches	Répartition (%)	EBLSE/ entérobactéries (%)
Hémoculture	36 420	3 758	11,3%	10,3%
Dispositif intravasculaire	3 642	560	1,7%	15,4%
Urine	255 320	20 922	62,8%	8,2%
Prélèvement respiratoire non protégé	20 493	2 067	6,2%	10,1%
Prélèvement respiratoire protégé ou distal	7 848	782	2,3%	10,0%
Pus profond ou séreuses	33 789	2 039	6,1%	6,0%
Autre	37 600	3 181	9,5%	8,5%
Total	378 047^a	31 486^b	100,0%	8,3%

^a Correspond au nombre de souches d'entérobactéries pour lesquelles la recherche d'une BLSE (positive comme négative) était précisée.

^b Un seul isolat ayant le même antibiotype quel que soit le prélèvement est retenu ; ne correspond donc pas à la somme des isolats par type de prélèvement (33 309), un patient pouvant présenter un isolat de même antibiotype dans des prélèvements de natures différentes.

Tableau 4

Nombre de journées d'hospitalisation complètes (JH) par secteur d'activité clinique et évolution des JH entre 2019 et 2020 en %.
Données Spares, France

Secteur	<i>S. aureus</i> résistant à la méticilline			Entérobactéries productrices de BLSE		
	2019	2020	2019-2020 %	2019	2020	2019-2020 %
Médecine	15 052 473	14 078 104	-6,4	14 295 793	13 406 097	-6,2
Chirurgie	7 212 194	6 135 428	-14,9	6 825 318	5 813 385	-14,8
Réanimation	885 112	960 316	+8,5	820 086	884 277	+7,8
Gynécologie-obstétrique	2 051 840	1 937 488	-5,6	1 934 778	1 829 917	-5,4
Pédiatrie	1 324 533	1 223 511	-7,6	1 214 195	1 117 719	-7,9
SSR	11 465 523	10 316 463	-10,0	11 281 122	10 157 360	-10,0
SLD	3 996 643	3 791 110	-5,1	3 844 446	3 640 008	-5,3
Psychiatrie	3 993 584	3 756 620	-5,9	3 942 855	3 754 598	-4,8
Total	45 981 902	42 199 040	-8,2	44 158 593	40 603 361	-8,1

SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Tableau 5

***Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) : densité d'incidence (DI) pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) en 2019 et 2020 selon le secteur d'activité clinique, tous prélèvements confondus, au sein de la cohorte de 762 établissements.**
Données Spares, France

Secteur d'activité	SARM (nombre de souches/1 000 JH) 2019	SARM (nombre de souches/1 000 JH) 2020	p
Médecine	0,23	0,22	0,0487
Chirurgie	0,34	0,33	0,2457
Réanimation	0,80	0,61	0,0035
Gynécologie-obstétrique	0,07	0,05	0,0266
Pédiatrie	0,29	0,25	0,7863
SSR	0,09	0,08	0,8387
SLD	0,08	0,08	0,9540
Psychiatrie	0,00	0,01	0,2455
Total	0,19	0,17	0,0355

SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

La majorité des EPC était identifiée dans des prélèvements urinaires (41,1%), dans les hémocultures (10,7%) et les prélèvements de pus profond et de séreuses (10,5%).

Évolution des densités d'incidence SARM et EBLSE entre 2019 et 2020

Entre 2019 et 2020, l'activité hospitalière, en nombre de JH, a diminué de 8% environ dans les deux cohortes d'ES (762 ES pour SARM et 753 ES pour EBLSE). La réanimation est le seul secteur ayant vu son activité progresser en 2020 (tableau 4).

La DI des prélèvements positifs à SARM pour 1 000 JH était de 0,19 tous prélèvements confondus en 2019 et de 0,17 en 2020 (p=0,0355). La DI la plus

élevée était observée en secteur de réanimation avec 0,80 SARM pour 1 000 JH tous prélèvements confondus en 2019 et 0,61 SARM pour 1 000 JH en 2020 (p=0,0035) (tableau 5).

Tous prélèvements confondus, la DI était de 0,55 prélèvements positifs à EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation en 2019 et de 0,59 EBLSE pour 1 000 JH en 2020 (p=0,0073).

La DI la plus élevée était observée en secteur de réanimation avec 3,22 EBLSE pour 1 000 JH en 2019 et 3,55 EBLSE pour 1 000 JH en 2020 (p=0,2409) (tableau 6).

Les infections à EBLSE étaient trois fois plus fréquentes que les infections à SARM.

Entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) : densité d'incidence (DI) pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) en 2019 et 2020 selon le secteur d'activité clinique, tous prélèvements confondus, au sein de la cohorte de 753 établissements. Données Spares, France

Secteur d'activité	EBLSE (nombre de souches/1 000 JH) 2019	EBLSE (nombre de souches/1 000 JH) 2020	p
Médecine	0,78	0,77	0,6604
Chirurgie	0,65	0,69	0,0645
Réanimation	3,22	3,55	0,2409
Gynécologie-obstétrique	0,21	0,20	0,4432
Pédiatrie	0,41	0,42	0,5262
SSR	0,38	0,42	0,0029
SLD	0,22	0,28	0,0011
Psychiatrie	0,02	0,03	0,0055
Total	0,55	0,59	0,0073

SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

Discussion

En 2020, les professionnels des ES se sont mobilisés pour participer à la surveillance nationale Spares, permettant le recueil de données sur l'antibiorésistance dans un nombre toujours important d'ES. En effet, entre 2019 et 2020, le nombre d'ES participant à la surveillance de la consommation antibiotiques est resté stable (+1%). Celui des ES surveillant les résistances bactériennes a augmenté de 7% de même que le nombre de lits couverts¹¹. Malgré cette progression, la répartition des types d'ES et des secteurs d'activité restaient comparables entre ces deux années.

Les données 2020 portent toutefois sur un nombre plus faible de journées d'hospitalisation du fait de la réduction d'activité marquée au cours du 1^{er} semestre, sauf en réanimation¹². Cette modification de l'activité hospitalière et l'accueil de nombreux patients présentant une infection à SARS-CoV-2 est à prendre en compte dans l'interprétation des données.

En ce qui concerne les consommations d'antibiotiques, l'année 2020 est marquée par une stabilisation de la consommation globale, après une période de réduction ces dernières années, et une part plus importante que les années précédentes des macrolides (azithromycine et spiramycine) et des antibiotiques à large spectre surveillés au travers de l'indicateur ECDC. Ces observations pourraient être liées à la prise en charge de patients atteints ou suspects de surinfections bactériennes de pathologies liées au SARS-CoV-2. En effet, les traitements de ces surinfections bactériennes ou suspicions de surinfection ont reposé, dans un premier temps, sur l'azithromycine. En mai 2020, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a diffusé des recommandations de traitement probabiliste des infections bactériennes des voies respiratoires rappelant la place de l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique,

et des C3G¹³. Les valeurs de consommation dans les secteurs de chirurgie, plus élevées que les années précédentes¹¹, sont à interpréter en tenant compte, d'une part, que de nombreux patients Covid-19 ont pu être hospitalisés dans des services reconvertis pour leur accueil du fait de la déprogrammation de nombreuses interventions chirurgicales, et, d'autre part, que les patients accueillis pour intervention chirurgicale étaient sans doute ceux susceptibles de présenter des facteurs de risque d'infection.

L'utilisation plus importante (en nombre de DDJ/1 000 JH) d'antibiotiques dits critiques, comme les carbapénèmes et anti-staphylocoques résistants à la méticilline, pourrait résulter, dans un contexte de réduction d'activité, de la prise en charge de patients plus souvent atteints d'infections graves, les autres patients étant pris en charge à leur domicile ou en hospitalisation de jour. Elle ne semble pas toujours liée, d'après les données de résistance recueillies, à une progression des infections à bactéries résistantes, nécessitant le recours à ces antibiotiques.

En effet, le pourcentage de résistance à la méticilline au sein de l'espèce *S. aureus* était similaire en 2019 et en 2020, avec une majorité des souches isolées de prélèvements urinaires et de prélèvements de pus profond et de séreuses¹³.

La résistance à la méticilline chez *S. aureus* isolé d'infections invasives est en diminution constante depuis le début des années 2000, la France se situant en 2019 sous la moyenne européenne¹⁴.

Dans les ES, tous prélèvements confondus, la DI globale des prélèvements positifs à SARM a été divisée par quatre entre 2003 et 2019 puis s'est stabilisée ces deux dernières années^{13,15}.

La DI la plus importante était observée en réanimation, en diminution par rapport à 2019. Si le risque de résistance bactérienne en secteur de réanimation est bien

connu, il faut souligner que près de 20% des souches de SARM étudiées dans cette surveillance en 2020 provenaient de prélèvements de patients hospitalisés en secteurs de SSR et SLD, secteurs d'activité où la résistance à la pénicilline au sein de l'espèce était la plus importante, respectivement 27,2% et 47,3%. Ce constat, en lien sans doute avec la fréquence élevée des SARM dans les prélèvements urinaires, incite à la vigilance concernant la prévention et la prise en charge des infections urinaires dans ces secteurs.

Le pourcentage d'EBLSE était stable entre 2019 et 2020. Les trois espèces bactériennes *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae complex* représentaient plus de 90% des EBLSE analysées. La répartition des espèces était semblable avec près des deux-tiers d'EBLSE isolées de prélèvements urinaires. Les urines représentent ainsi un risque important de dissémination en cas de défaillance dans les mesures de prévention. Les hémocultures constituaient la deuxième source d'EBLSE. La production d'une BLSE était la plus fréquente parmi les souches isolées sur dispositif intravasculaire (DIV), en cohérence avec les données de la surveillance des bactériémies associées aux soins qui retrouvait 22,2% de résistance aux céphalosporines de troisième génération dans les bactériémies à entérobactéries associées à un cathéter¹⁶. Ces données illustrent l'intérêt de prévenir les infections sur DIV.

La DI des prélèvements positifs à EBLSE montre une évolution inverse à celles des prélèvements positifs à SARM. En effet, depuis 2011, elle est supérieure à celle des prélèvements positifs à SARM ; en 2020 les infections à EBLSE étaient trois fois plus fréquentes que les infections à SARM.

En 2020, la densité globale des EBLSE était supérieure à la DI des EBLSE en 2019, alors qu'une tendance à la diminution de la DI des EBLSE avait été observée entre 2017 et 2019.

De même, la densité d'incidence des entérobactéries productrices de carbapénémases était plus élevée en 2020 (0,013 prélèvements positifs à EPC pour 1 000 JH contre 0,010 en 2019). La densité plus élevée d'infection à EBLSE et EPC pourrait être liée aux caractéristiques des patients pris en charge (séjours prolongés, notamment en réanimation, traitements par corticoïdes¹⁷) et à la densité d'utilisation plus élevée en 2020 d'antibiotiques à large spectre. Certains auteurs ont en effet décrit que la mise en place de mesures de prévention de la transmission croisée du SARS-CoV2 n'avait pas toujours permis de réduire la fréquence des bactéries résistantes aux antibiotiques ; des épidémies ont même été décrites^{18,19}.

Conclusion

Malgré la poursuite de la crise sanitaire en 2021, les ES se sont mobilisés pour participer à la surveillance nationale Spares, permettant d'obtenir des informations utiles pour identifier les priorités

d'action et évaluer l'impact de la pandémie de Covid-19. Les données de résistance bactérienne en 2020 étaient dans la continuité des tendances observées en 2018 et 2019, avec des proportions plus faibles de SARM et d'EBLSE. L'incidence plus élevée d'infections à EBLSE et à EPC, dans un contexte d'activité hospitalière en 2020 très différent de celui des années précédentes, incite à la vigilance et au renforcement des mesures de prévention de la transmission croisée. La consommation plus importante d'antibiotiques à large spectre en 2020 résulte sans doute en partie de l'utilisation d'antibiotiques en traitement probabiliste pour de nombreux patients atteints de Covid-19 mais non d'infection bactérienne, et souligne l'importance de préserver les capacités de conseils et de maîtrise du bon usage des antibiotiques en période de crise^{20,21}. Enfin, l'effet à moyen terme de la pression de sélection liée aux macrolides, C3G-C4G et anti-SRM reste à explorer, en tenant compte des pratiques de prévention de la transmission croisée²².

La mission Spares permet à chaque ES d'analyser ses données, d'identifier les pistes d'amélioration en tenant compte des évolutions d'activité, des données d'évaluations pratique et des nouvelles recommandations. En complément, des outils d'évaluation des pratiques de prévention de la transmission croisée sont régulièrement proposés, en coordination avec les autres missions nationales. Pour mieux répondre aux attentes des professionnels de santé et des autorités sanitaires, l'outil de la surveillance Spares sera modernisé afin de faciliter encore la surveillance à partir des logiciels métiers et poursuivre la production de données utiles pour le pilotage des actions de lutte contre l'antibiorésistance. ■

Remerciements

Remerciements à tous les professionnels des établissements ayant participé à la surveillance.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] Colomb-Cotin M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:56.

[2] Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. 2016. 84 p. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

[3] Organisation mondiale de la santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Genève: OMS; 2016. 32 p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249548/1/9789242509762-fre.pdf?ua=1>

[4] Commission européenne. Plan d'action européen fondé sur le principe « Une seule santé » pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Communication de la commission au Parlement européen et au Conseil. Bruxelles: COM(2017) 339 final. 2017. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&from=EN>

- [5] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Instruction n° DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015. 92 p. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/06/cir_39781.pdf
- [6] Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Feuille de route interministérielle. Paris: Comité interministériel pour la santé; 2016. 100 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioreistance_nov_2016.pdf
- [7] Jouzeau A, Dumartin C, Lieutier F, Dugravot L, Ali-Brandmeyer O, Claver J, *et al.* La mission nationale Spares. Résultats 2019 et projets 2020. Hygienes 2020;XXVIII(1):71-4.
- [8] Instruction n° DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/ SPA/2020/79 du 15 mai 2020 relative à la mise en œuvre de la prévention de l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2020. 13 p. https://www.preventioninfection.fr/?jet_download=10994
- [9] Access, Watch, Reserve – World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. AWaRe Policy Brief. AWaRe-WHO. 2019. 4 p.
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Biological Hazards and EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals, 2017. EFSA Journal. 2017;15(10):e05017. 70 p. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5017>
- [11] Mission Spares. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Résultats 2019. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 80 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-s pares-resultats-2019>
- [12] Naouri D. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13% par rapport à 2019. Paris: Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) Études et résultats. 2021;(1204):1-8.
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19. Paris: HCSP. 2020. 17 p. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200518_corsarcovrecsurlusadesantinf.pdf
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual epidemiological report 2019. Stockholm: ECDC. 2020. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
- [15] Simon L, Jouzeau A, Dugravot L, Ali-Brandmeyer O, Claver J, Dumartin C, *et al.* Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018. Données 2018 du réseau BMR-Raisin. Mission Spares, novembre 2019. Santé publique France. 2019. 6 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/mala-dies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/bacteries-multiresistantes-en-etablissements-de-sante-en-2018-mission-nationale-s pares-novembre-2019.-donnees-2018-du-reseau-bmr-raisin>
- [16] Van Der Mee-Marquet N, Decalonne M, Gimenes R, Goube F. Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Mission nationale SPIADI. Résultats de la surveillance menée en 2019. Saint-Maurice: Santé publique France. 2021. 85 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/mala-dies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/surveillance-des-infections-associees-aux-dispositifs-invasifs.-mission-nationale-spiadi.-resultats-de-la-surveillance-menee-en-2019>
- [17] Son HJ, Kim T, Lee E, Park SY, Yu S, Hong HL, *et al.* Risk factors for isolation of multi-drug resistant organisms in coronavirus disease 2019 pneumonia: A multicenter study. Am J Infect Control. 2021;49(10):1256-61.
- [18] Bogossian EG, Taccone FS, Izzi A, Yin N, Garufi A, Hublet S, *et al.* The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive care units: A monocentric retrospective case control study. Microorganisms. 2020;8(11):1821.
- [19] Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, *et al.* Rapid spread and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. Emerg Infect Dis. 2021;27(4):1234-7.
- [20] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021;27(4):520-31
- [21] Khor WP, Olaoye O, D'Arcy N, Krockow EM, Elshenawy RA, Rutter V, *et al.* The need for ongoing antimicrobial stewardship during the COVID-19 pandemic and actionable recommendations. Antibiotics (Basel). 2020;9(12):904.
- [22] Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? Euro Surveill. 2020;25(45):2001886.

Citer cet article

Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfau M, Couvé-Deacon E, Martin C, *et al.*, pour la mission Spares. Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020. Bull Epidémiol Hebd. 2021; (18-19):342-50. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_3.html

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASSES (EPC) ISOLÉES EN FRANCE, 2012-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIALES IN FRANCE, 2012-2020

Agnès B. Jousset^{1,2,3}, Cécile Emeraud^{1,2,3}, Rémy A. Bonnin^{1,2}, Thierry Naas^{1,2,3}, Laurent Dortet^{1,2,3} (laurent.dortet@aphp.fr)

¹ Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

² Inserm UMR1184, Team RESIST, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

³ Hôpital de Bicêtre, Service de bactériologie-hygiène, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Soumis le 16.07.2021 // Date of submission: 07.06.2021

Résumé // Abstract

La lutte contre l'antibiorésistance est un enjeu de santé publique majeur qui concerne l'ensemble des pays du globe. L'une des stratégies pour lutter contre la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) est d'identifier rapidement les patients porteurs (colonisés et/ou infectés) pour éviter les phénomènes de transmission, notamment en milieu hospitalier. Depuis sa création en 2012, le Centre national de référence (CNR) associé « Résistances aux antibiotiques » de Bicêtre reçoit des souches d'entérobactéries de tout le territoire français pour analyse du mécanisme de résistance aux carbapénèmes. Dans cet article, sont présentées les données d'épidémiologie récoltées par le CNR entre 2012 et 2020. Chaque année, le nombre de souches reçues au CNR et la proportion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) n'ont cessé d'augmenter. Selon les données du CNR, les carbapénémases de type OXA-48 représentent actuellement 63,3% des EPC circulant en France, suivies des enzymes de type NDM (New Delhi métallo- β -lactamase, 20,1%). Les EPC sont majoritairement identifiées lors de dépistage de portage digestif (70%), mais les cas d'infection ne sont pas rares. L'augmentation continue de la prévalence des métallo- β -lactamases est inquiétante car les nouveaux inhibiteurs (avibactam, relebactam, vaborbactam) mis actuellement sur le marché ne sont pas actifs sur cette classe de carbapénémase. Enfin, l'analyse du génome complet des EPC par le CNR a permis d'identifier certains clones plus à risque de diffusion pouvant être responsables d'épidémies hospitalières.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts sur le dépistage précoce de ces BHRe à l'hôpital pour permettre le contrôle de leur diffusion à la fois dans l'environnement hospitalier mais également communautaire.

Antimicrobial resistance is a major public health issue that concerns all countries around the world. One of the strategies used to fight against the spread of multi-drug resistant bacteria is the early identification of colonized or infected patients, especially in healthcare facilities, in order to avoid outbreaks. Since its creation in 2012, the associated French National Reference Centre (CNR) for Antimicrobial Resistance at Bicêtre Hospital receives Enterobacteriales strains from throughout the country to decipher the mechanisms responsible for carbapenem resistance. This article presents the epidemiological data gathered by the CNR between 2012 and 2020. Each year, the number of isolates and the rate of carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) increased continually. According to the CNR, OXA-48-type carbapenemases now account for 63.3% of CPE, followed by New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) producers (20.1%). CPE are mainly identified from screening samples of intestinal carriage (70%) but strains from infections are not rare. The continual increase in prevalence of NDM producers is worrisome since newly commercialized β -lactamase inhibitors are ineffective against this class of carbapenemases. Finally, analysis of whole genome sequences of CPE by the CNR allowed the identification of certain high-risk clones that could be responsible for hospital outbreaks.

Local and national efforts for the early identification of CPE in hospitals should be maintained in order to control their spread within the healthcare system and into community settings.

Mots-clés : Carbapénémase, Enterobacterales, Epidémiologie, KPC, NDM, VIM, OXA-48

// **Keywords:** Carbapenemase, Enterobacteriales, Epidemiology, KPC, NDM, VIM, OXA-48

Introduction

L'émergence des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) au sein des entérobactéries impliquées en pathologie humaine a favorisé l'utilisation des

carbapénèmes pour le traitement de ces infections¹. Malheureusement, l'utilisation de ces β -lactamines de dernier recours est depuis une dizaine d'années compromise par la diffusion mondiale d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)².

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries s'explique par deux grands mécanismes : (i) la production d'une céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) ou d'une BLSE associée à une diminution de perméabilité membranaire par perte ou altération de porines, qui permettent le passage transmembranaire de carbapénèmes, ou (ii) la production de carbapénémases capables d'hydrolyser efficacement les carbapénèmes¹. Selon la classification de Ambler, ces carbapénémases appartiennent à différentes familles moléculaires de β -lactamases : (i) les carbapénémases de la classe A selon la classification de Ambler (ex : KPC, IMI, GES...), (ii) les carbapénémases de la classe B ou métallob- β -lactamases (ex : NDM, VIM, IMP...) et (iii) les carbapénémases de la classe D (CHDLs) ou oxacillinase à activité carbapénémase (ex : OXA-48 et ses variants)¹.

Les données de surveillance de l'épidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), récoltées par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) sur un réseau de 37 pays européens, indiquent une progression de leur incidence dans 11 pays (dont la France) entre 2015 et 2018³. Ce genre d'étude révèle également les grandes disparités entre chaque pays avec, parmi les souches de *Klebsiella pneumoniae*, une prévalence des souches produisant une carbapénémase variant de 0% à 65% selon les pays⁴. Ces différences sont corrélées à la diversité des carbapénémases qui circulent dans chaque pays européen et aux différences qui existent dans les systèmes de surveillance de chaque pays. Ainsi, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase) est la principale carbapénémase identifiée chez les entérobactéries en Italie et en Grèce où sa diffusion est globale (endémique)⁵. Les souches productrices d'OXA-48 sont majoritairement identifiées en Turquie, Roumanie, Malte et en Europe de l'Ouest (France, Belgique, Espagne)⁵. En 2013, la diffusion de NDM (New Delhi métallob- β -lactamase) était plus restreinte et seulement quelques pays (le Danemark, la Roumanie et la Pologne) avaient observé une diffusion sous forme d'épidémies « inter-régionales »⁵.

Nous présentons ici l'épidémiologie des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ayant été expertisées par le Centre national de référence (CNR) associé de la Résistance aux antibiotiques entre 2012 et 2020.

Méthodes

Collection de souches

Entre janvier 2012 et décembre 2020, 27 008 entérobactéries provenant de l'ensemble du territoire français (Métropole, DOM et TOM) ont été expertisées par le CNR. Les laboratoires expéditeurs sont des laboratoires hospitaliers (70%) ou des laboratoires de ville (30%). Les souches étaient isolées de prélèvements de dépistage ou de prélèvements

à visée diagnostique. Conformément aux critères d'envoi au CNR, les souches reçues présentaient une diminution de sensibilité à au moins un carbapénème et notamment un diamètre d'inhibition autour de l'ertapénème <25 mm (selon les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de microbiologie, CA-SFM)⁶. Environ 70 à 80% des EPC déclarées sur le site e-SIN⁽¹⁾ étaient reçues au CNR (analyse CNR et Santé publique France, données non présentées).

Analyse du mécanisme de résistance. Détection de carbapénémase

Un antibiogramme par technique de diffusion en milieu solide a été réalisé sur chacune des souches. La comparaison des diamètres d'inhibition des disques d'antibiotique sur gélose Mueller-Hinton (MH) vs MH supplémentée en cloxacilline (Biorad, Marnes-la-Coquette) permettait d'identifier les mécanismes d'hyperproduction de céphalosporinase (naturelle ou acquise). La production de carbapénémase a été systématiquement recherchée par un test d'hydrolyse, le Carba NP test⁷. Entre 2012 et 2017, les gènes codant les cinq principales carbapénémases produites par les entérobactéries (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP} et *bla*_{OXA-48}) étaient recherchés par PCR « maison », puis le variant était déterminé par séquençage du produit de PCR. Depuis 2018, un test immunochromatographique détectant ces cinq mêmes familles de carbapénémases (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like) est utilisé (NG Carba 5, NG biotech, France)⁸ et le séquençage du génome complet des EPC est ensuite réalisé (Technologie Illumina[®]) pour déterminer le variant exact de la carbapénémase.

Résultats

Épidémiologie des EPC

Entre l'année 2012 et l'année 2019, le nombre d'entérobactéries reçues chaque année au CNR est passé de 1 485 à 4 343 souches (+195%) (figure 1). Durant l'année 2020, une diminution du nombre de souches reçues au CNR a été observée, avec 3 289 isolats reçus (-24,3%). Cette baisse semble être en lien avec les vagues successives de l'épidémie de Covid-19, lesquelles ont fortement impacté le nombre de dépistages réalisés par les laboratoires, notamment lors des épisodes de forte tension hospitalière (printemps et automne 2020). En effet, la proportion de souches isolées de dépistage par rapport aux souches isolées de prélèvements à visée diagnostic a diminué en 2020 (65,3%) par rapport aux autres années (68,3%, 69,3% et 70,1% en 2017, 2018 et 2019, respectivement) (figure 2). En outre, l'augmentation du nombre de souches isolées de prélèvements à visée diagnostic en 2020

⁽¹⁾ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/articles/e-sin-signalment-externes-des-infections-nosocomiales>

écarte une hypothèse répandue faisant espérer une diminution de la circulation des EPC dans les hôpitaux suite aux mesures d'hygiène drastiques mises en place avec l'épidémie de Covid-19.

Parmi les souches reçues en 2020, 67,1% produisaient au moins une carbapénémase. Cette proportion d'EPC au sein des ERC reçues au CNR semble se stabiliser depuis 2018 (figure 1).

En 2020, 2 208 souches reçues produisaient une ou plusieurs carbapénémases (tableau). Ces enzymes appartenait principalement aux types OXA-48-like (63,3%), NDM (20,1%), VIM (9,2%) et KPC (2,9%). Plusieurs carbapénémases étaient présentes dans 64 isolats (2,9%). Des carbapénémases plus rares ont également été identifiées, comme 22 souches d'*Enterobacter cloacae* complex produisant les carbapénémases de classe A IMI/NMC-A, 11 souches de *Proteus* spp. produisant OXA-23 et une souche de *K. pneumoniae* produisant GES-5 (tableau et figure 3).

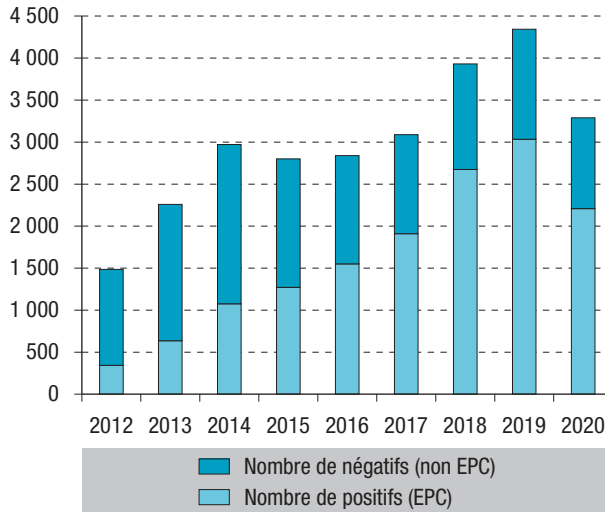
Les carbapénémases OXA-48-like restent majoritaires en France, cependant avec une diminution relative de leur fréquence (70,5% en 2019 ; 63,3% en 2020) au profit des métallob- β -lactamases de type NDM (16,6% en 2019 ; 20,1% en 2020) et VIM (6,0% en 2019 ; 9,2% en 2020). Au total, les métallob- β -lactamases représentaient 32,1% des

carbapénémases identifiées en 2020 (21,4% en 2017 ; 25,0% en 2018 ; 25,4% en 2019).

Alors que la carbapénémase KPC est majoritaire dans le monde, sa diffusion en France reste très contenue

Figure 1

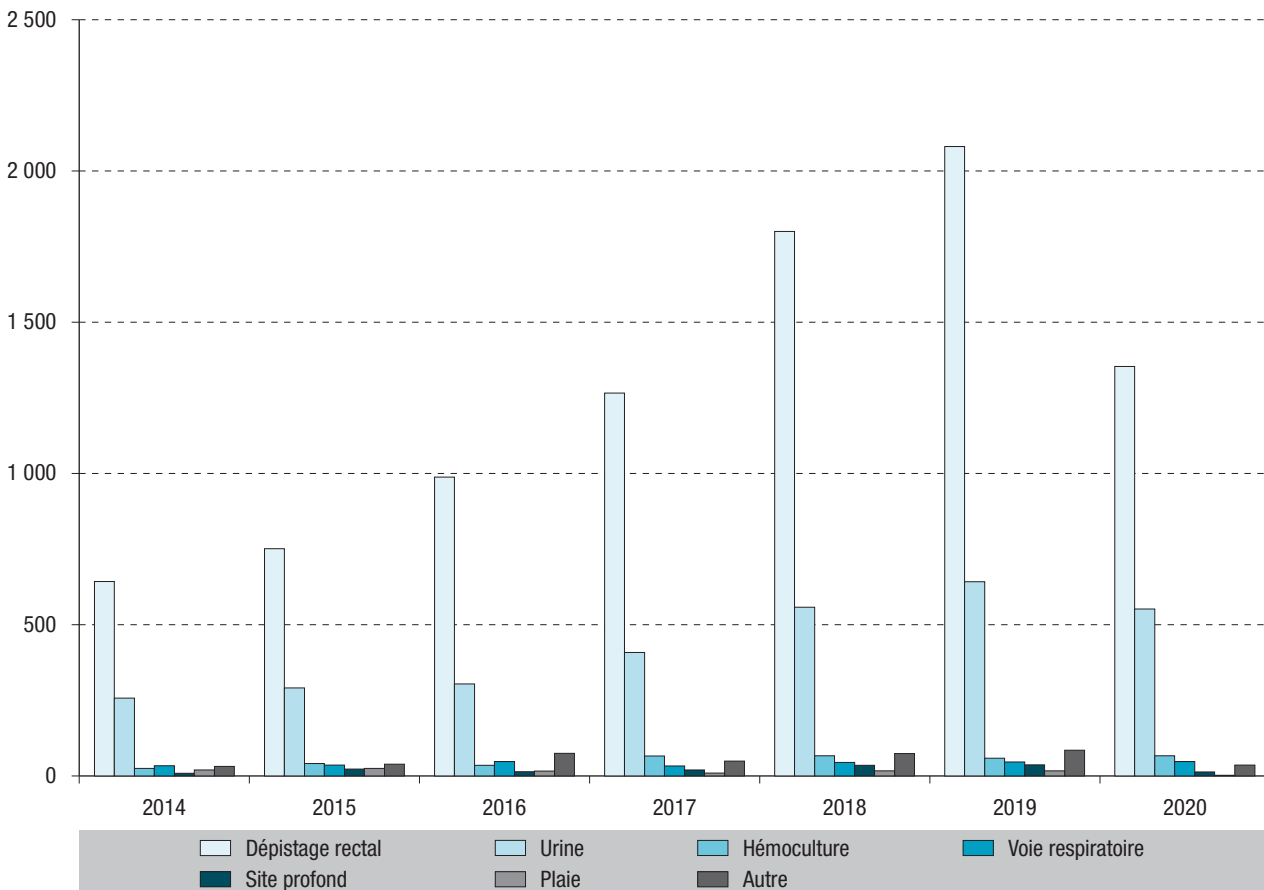
Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France



CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase

Figure 2

Origine des sites de prélèvements d'entérobactéries productrices de carbapénémases de 2014 à 2020, France



puisque cette carbapénémase représente 2 à 3% des EPC. Le nombre de souches produisant KPC, relativement stable depuis 2012 (20 à 40 souches par an), avait doublé en 2018 (n=81) en relation avec une dissémination intra-hospitalière dans le Nord et en Île-de-France. Cette augmentation s'est poursuivie en 2019 (n=94) avant une diminution en 2020 (n=65) (figure 4).

En 2020, 420 laboratoires différents ont envoyé au moins une souche au CNR. Parmi ces laboratoires expéditeurs, 70% sont en lien avec un hôpital public.

Tableau

Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020, France

Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
Classe A	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
Classe B	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
Classe D	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
Classe A + Classe D	KPC + OXA-48-like	1	0,05
Classe B + Classe D	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM+ OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM+ OXA-48-like	1	0,05
TOTAL		2 208	100

* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

La répartition géographique des EPC est relativement stable depuis 2012. Elles sont principalement identifiées dans quatre régions à forte densité de population où des épidémies hospitalières ont été identifiées et où les transferts inter-hospitaliers de patients semblent plus fréquents (Île-de-France, Paca, Nord-Pas-de-Calais et Rhône-Alpes) (figure 5). Ce phénomène est particulièrement visible pour le Nord-Pas-de-Calais qui cumule les chiffres les plus importants pour KPC, NDM et OXA-48. Les souches produisant une carbapénémase de type NDM sont, elles, principalement isolées en Île-de-France, en Paca et en Rhône-Alpes. Quant aux EPC de type VIM leur prévalence est plus importante dans le Nord-Pas-de-Calais, en Rhône-Alpes.

Ainsi, au sein des entérobactéries produisant une carbapénémase de type OXA-48, nous observons une diversification des variants non-OXA-48 et notamment l'émergence du variant OXA-244 (3,4% en 2019 ; 4,2% en 2020) (figure 6). La proportion d'OXA-244 est vraisemblablement sous-estimée car le faible pouvoir hydrolytique de cette β -lactamase vis-à-vis des carbapénèmes et de la témocilline par rapport aux deux variants majoritaires, OXA-48 et OXA-181, empêche une détection efficace par la plupart des milieux de culture utilisés pour le dépistage des patients porteurs de BHR⁹.

En 2014, nous avons pu constater une nette augmentation de la proportion du variant NDM-5 dont l'activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes est plus importante que celle de NDM-1 et dont la dissémination communautaire a été signalée en Inde¹⁰. Toutefois, sa prévalence s'est stabilisée autour de 35% depuis 2016 (figure 6).

Figure 3

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien, France

Mécanismes de résistances aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémase
Non-EPC = Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes mais non productrices de carbapénémase

BLSE = β -lactamase à spectre étendu + imperméabilité
Case = Céphalosporinase dérégulée ou acquise + imperméabilité

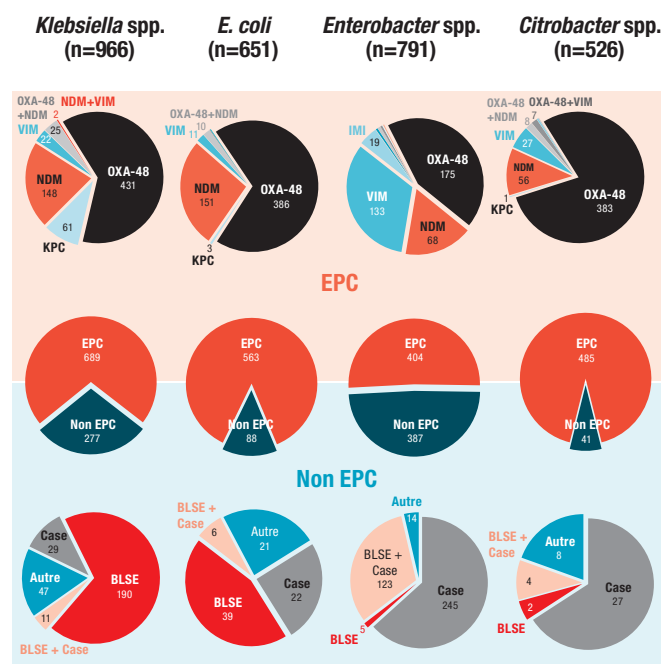
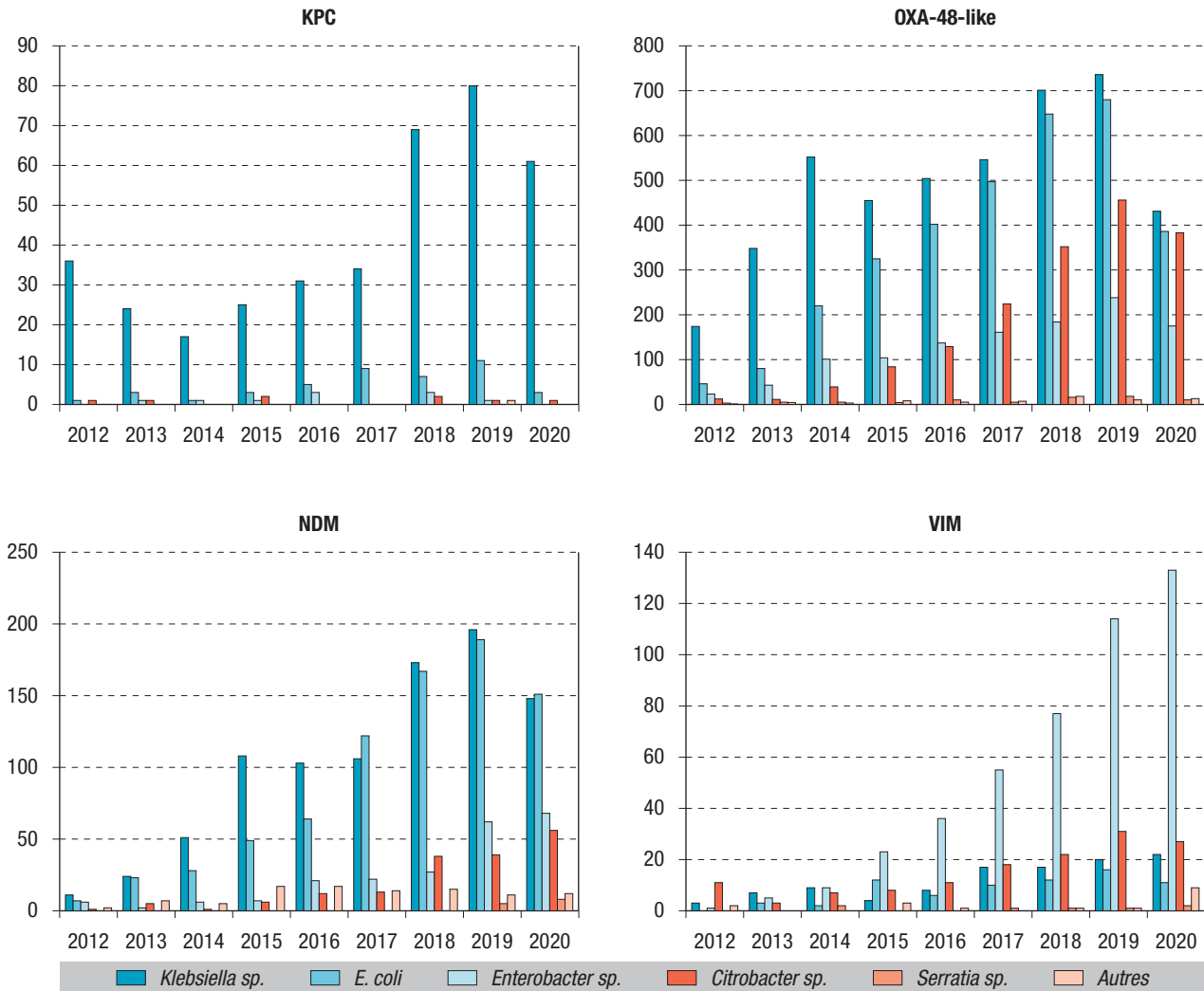


Figure 4

Évolution par espèces du nombre de souches reçues au CNR* produisant les carbapénémases KPC, OXA-48-like, NDM et VIM (2012 à 2020, France)



* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

Répartition des principales carbapénémases par genre bactérien

Il existe des associations préférentielles entre certains types de carbapénémases et certains genres bactériens. Classiquement la grande majorité (94%) des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase de type KPC appartiennent à l'espèce *K. pneumoniae* (figure 2). Nous avons également observé que 65% des EPC produisant VIM étaient des *Enterobacter* du complexe *cloacae*. En revanche, les souches productrices des carbapénémases OXA-48-like et NDM sont plus régulièrement réparties au sein des principales entérobactéries impliquées en pathologie humaine (figures 3 et 4).

Autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Au sein des ERC reçus au CNR, la proportion de souches produisant une carbapénémase est variable en fonction de l'espèce : forte proportion chez *Klebsiella* sp. (69,5%), *E. coli* (86,5%) et *C. freundii* (92,2%), proportion plus faible chez les *E. cloacae* (50,8%)

(figure 3). Cependant, ces taux de positivité restent en constante augmentation dans toutes les espèces considérées depuis 2012 (figure 1). Lorsqu'une ERC ne produit pas de carbapénémase, la résistance aux carbapénèmes s'explique principalement par la production d'une BLSE (chez *E. coli* et *K. pneumoniae*) ou par l'hyperproduction de la céphalosporinase naturelle (chez les entérobactéries du groupe III) (figure 3). Associées à des phénomènes d'imperméabilité membranaire, ces enzymes qui hydrolysent très faiblement les carbapénèmes conduisent à des phénotypes de résistance très variable, allant de la diminution de sensibilité à l'ertapénème *a minima* jusqu'à un haut niveau de résistance aux 3 carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème).

Colonisation vs infection

En 2020, 55% des EPC provenaient de prélèvements de dépistage (écouvillon rectal ou analyse de selles), une proportion en baisse par rapport à 2018 (67%) et 2019 (69%) (figure 2). Comme évoqué précédemment, il semble que la diminution globale du nombre

Figure 5

Répartition géographique des souches EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase, France

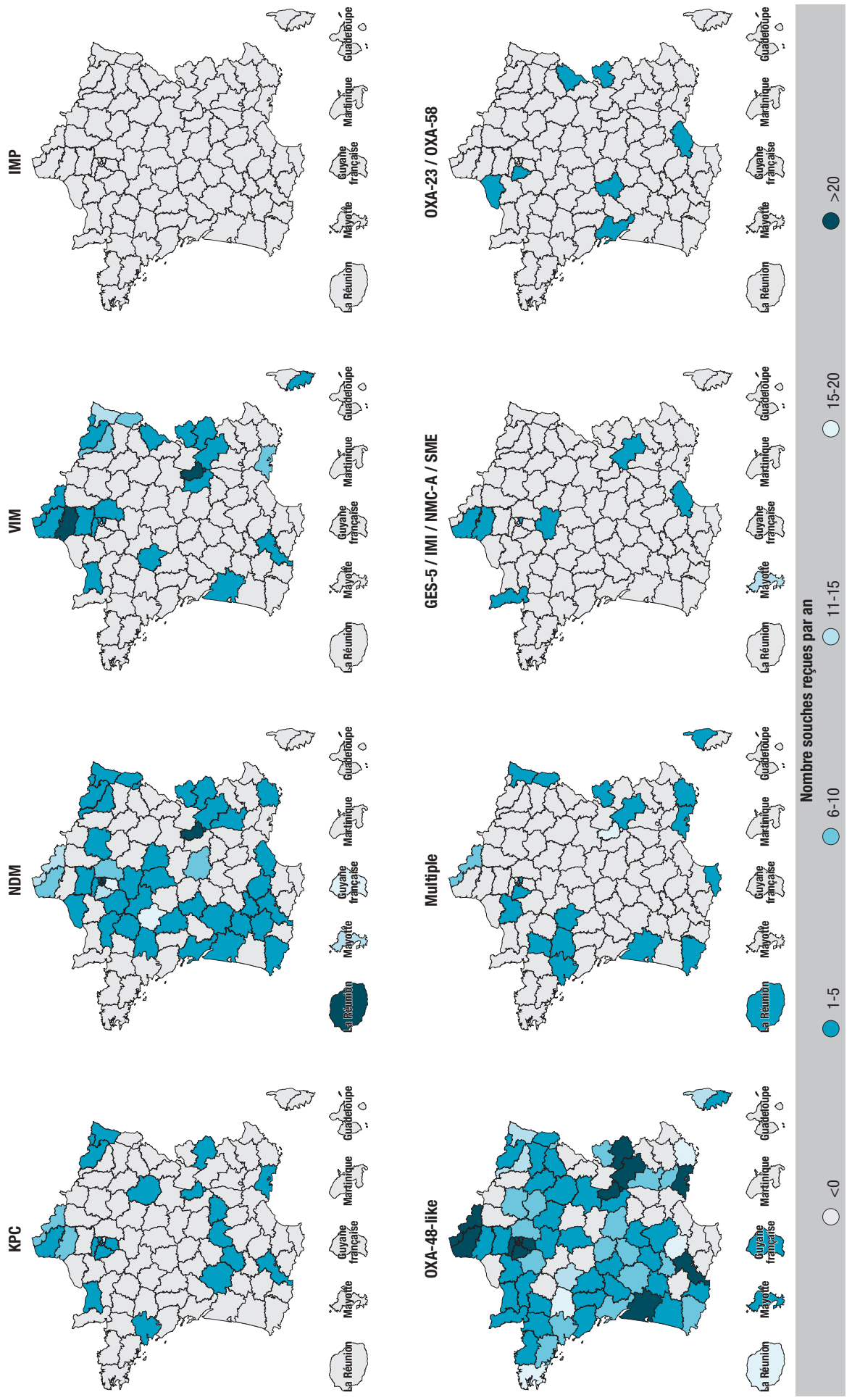
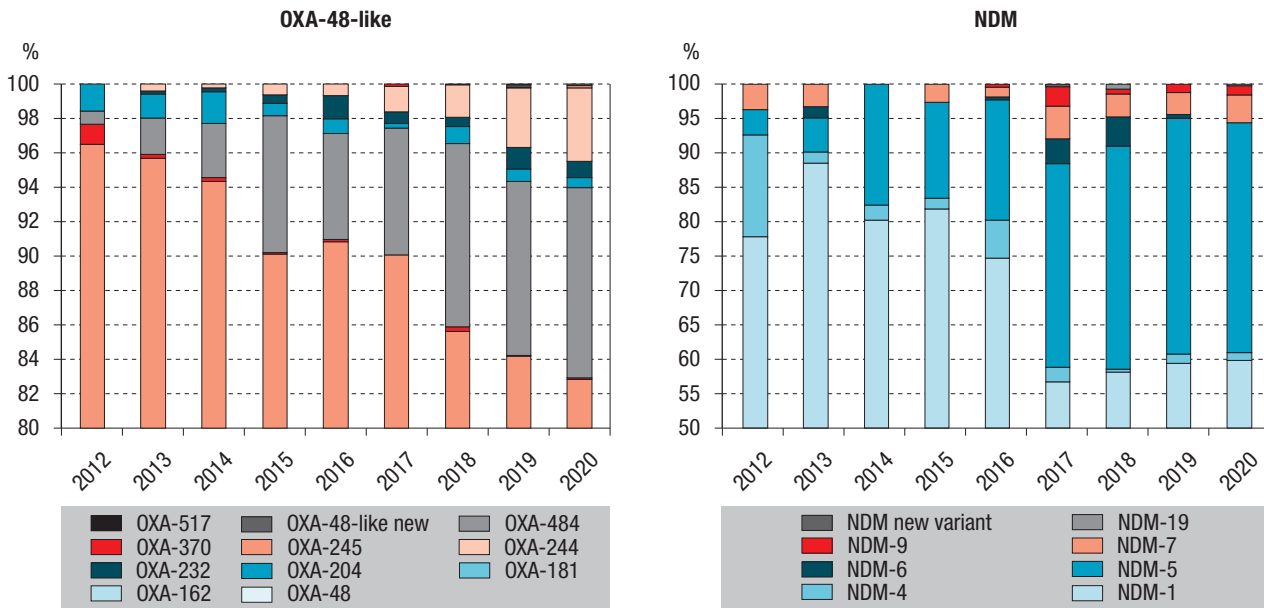


Figure 6

Diversification des variants d'OXA-48-like et de NDM entre 2012 et 2020, France



d'EPC reçues au CNR pendant l'épidémie de Covid-19 correspond plutôt à une réduction temporaire de l'activité de dépistage dans les services cliniques. Les prélèvements cliniques à partir desquels les EPC ont été isolées correspondent principalement à des échantillons urinaires (77% des prélèvements à visée diagnostique). Cependant, 9% des EPC reçues au CNR provenaient d'hémoculture (figure 2).

Analyse de la clonalité des EPC

Depuis 2018, l'accès au génome complet des EPC par séquençage haut débit a permis au CNR d'extraire des informations complémentaires. L'analyse *in silico* du profil MLST des EPC permet notamment d'étudier la circulation sur notre territoire de différents clones et d'identifier les foyers épidémiques.

L'analyse des 63 *K. pneumoniae* produisant KPC isolées en 2018 a permis d'identifier que seuls 8 isolats appartenaient au groupe-clonal 258, responsable de la dissémination de KPC aux États-Unis, en Grèce et Italie¹¹. En France, les 3 clones majoritaires sont le ST307 (n=15), le ST147 (n=12) et le ST13 (n=7). Ces 3 clones dits « à risques » d'acquérir de la résistance sont également responsables de la dissémination de KPC au Portugal. Le ST307 et ST147 sont également connus pour être des clones à risque de dissémination des gènes de résistance de façon générale (dont les gènes codant pour des BLSE)¹¹.

La forte proportion des EPC au sein de l'espèce *C. freundii* (92,2% en 2020) a également motivé l'analyse de la clonalité de ces souches. Trois clones à risques ont été identifiés, il s'agit du ST8, ST22 et ST91.

Chez les souches de *E. coli* productrices de carbapénémases, la distribution des STs est beaucoup plus

diversifiée. Cependant, certains semblent être des clones à risque de diffusion épidémique hospitalière comme les ST10, ST38, ST167 et ST410. Les clones ST10 et ST38 sont notamment les vecteurs majoritaires de la carbapénémase émergente OXA-244, tandis que le clone ST410 véhicule principalement les carbapénémases OXA-181 et NDM-5. Les souches du ST167 produisent quasi exclusivement la carbapénémase NDM-5.

Discussion

Malgré une année 2020 marquée par une diminution *a priori* « artéfactuelle » de l'incidence des EPC dans les structures de soin, l'analyse des souches reçues au CNR depuis 2012 révèle une dissémination préoccupante des carbapénémases au sein des entérobactéries.

Si le nombre de souches reçues au CNR pour expertise poursuit son augmentation, la proportion de souches produisant une carbapénémase semble se stabiliser autour de 68%, ce qui traduit une meilleure capacité des laboratoires français à analyser les mécanismes de résistance. Ceci a été favorisé par la mise sur le marché de tests immunochromatographiques permettant d'identifier en moins de 15 minutes les cinq principales carbapénémases, à partir d'une seule colonie et à moindre coût par rapport aux techniques de biologie moléculaire⁷. En effet, le typage de la carbapénémase produite par une entérobactérie est crucial afin (i) d'identifier au plus vite la possibilité d'une épidémie autour d'un patient et de la maîtriser et (ii) de choisir le traitement antibiotique le plus approprié en cas d'infection. De nouveaux inhibiteurs de β-lactamases actifs contre les carbapénémases des classes A, C et D de Ambler ont été récemment commercialisés¹². Cependant, ces nouveaux inhibiteurs restent inactifs vis-à-vis des carbapénémases de classe B¹².

L'analyse des données collectées par le CNR depuis 2012 a conduit à plusieurs observations :

- (i) l'augmentation des métallo- β -lactamases est régulière chaque année. En 2020, elles représentent 32,1% des souches reçues. Ceci est d'autant plus inquiétant que les nouvelles associations ceftazidime-avibactam, mérépénème-vaborbactam et imipénème-relebactam restent inefficaces sur les EPC produisant ces enzymes.
- (ii) la diversification des enzymes de type OXA-48 se poursuit, avec une augmentation de la proportion des souches produisant OXA-244, carbapénémase particulièrement difficile à détecter par les laboratoires.
- (iii) Comme il avait déjà été anticipé dans une étude précédente menée par le CNR¹³, c'est dans l'espèce *E. coli* que l'évolution de la résistance aux carbapénèmes est la plus inquiétante, tant par le nombre total de souches reçues au CNR, que par la proportion d'EPC au sein de cette espèce (>90%). L'augmentation de la prévalence des EPC chez *E. coli* fait craindre une dissémination communautaire, avec laquelle la médecine de ville de demain devra composer. ■

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):e00047-19.
- [2] Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, *et al.* Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis.* 2017;66(8):1290-7.
- [3] Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, *et al.* Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9): 1900123.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

[5] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):30062.

[6] Jehl F (Coord.). Recommandations 2021. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / EUCAST. Paris: Société Française de Microbiologie; 2021. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM_2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf

[7] Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503-7.

[8] Boutal H, Vogel A, Bernabeu S, Devilliers K, Creton E, Cotellon G, *et al.* A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):909-15.

[9] Emeraud C, Biez L, Girlich D, Jousset AB, Naas T, Bonnin RA, *et al.* Screening of OXA-244 producers, a difficult-to-detect and emerging OXA-48 variant? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2120-3.

[10] Rahman M, Shukla SK, Prasad KN, Ovejero CM, Pati BK, Tripathi A, *et al.* Prevalence and molecular characterisation of New Delhi metallo- β -lactamases NDM-1, NDM-5, NDM-6 and NDM-7 in multidrug-resistant Enterobacteriaceae from India. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(1):30-7.

[11] Bonnin RA, Jousset AB, Chiarelli A, Emeraud C, Glaser P, Naas T, *et al.* Emergence of new non-clonal group 258 high-risk clones among *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1212-20.

[12] Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(5): 295-306.

[13] Dortet L, Cuzon G, Ponties V, Nordmann P. Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill.* 2017;22(6):30461.

Citer cet article

Jousset AB, Emeraud C, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):351-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_4.html

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES CLINIQUES D'ENTÉROCOQUES RÉSISTANTES AUX GLYCOPEPTIDES ET/OU AU LINÉZOLIDE ISOLÉES EN FRANCE, 2006-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF VANCOMYCIN- AND/OR LINEZOLID-RESISTANT ENTEROCOCCI CLINICAL ISOLATES IN FRANCE, 2006-2020

Asma Zouari¹, Gabriel Auger^{1,2}, Sophie Nogues^{1,2}, Anaïs Collet^{1,2}, Maxime Lecourt^{1,2}, François Guérin^{1,2}, Vincent Cattoir^{1,2,3} (vincent.cattoir@chu-rennes.fr)

¹ CNR de la Résistance aux antibiotiques (laboratoire associé Entérocoques), CHU de Rennes

² Service de bactériologie et hygiène hospitalière, CHU de Rennes

³ Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1, Rennes

Soumis le 09.07.2021 // Date of submission: 07.09.2021

Résumé // Abstract

Introduction – De nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées en France et dans le monde. De plus, l'émergence de souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) a récemment été rapportée. L'objectif de ce travail est de décrire les principales caractéristiques des souches d'ERG et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020.

Méthode – Toutes les souches reçues ont été caractérisées phénotypiquement (MALDI-TOF, antibiogramme, CMI) et génotypiquement (qPCR, WGS). Le typage et la comparaison des souches d'ERG ont été réalisés avec différentes techniques au cours du temps (électrophorèse en champ pulsé, rep-PCR, analyse génomique comparative ou spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier).

Résultats – Sur les 6 311 souches d'ERG reçues sur la période 2006-2020, une très grande majorité appartenait à l'espèce *E. faecium* (91,8-98,3%), suivie par *E. faecalis* (0,8-7,9%). Le gène *vanA* était majoritaire (74,9%), suivi du gène *vanB* (23,8%). Une grande majorité (>95%) des souches d'*E. faecium* appartenait au complexe clonal (CC) 17. Depuis 2017, il a été observé une augmentation significative des ERL liée à la diffusion dans certaines régions de souches épidémiques présentant une résistance chromosomique, mais aussi à l'acquisition de gènes plasmidiques (notamment *optrA* et *poxxA*) par des souches non clonales. Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERG (majoritairement *E. faecium*) étaient sporadiques, tandis que certains clones hyper-épidémiques (isolés chez au moins 5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents avec une diffusion locorégionale.

Conclusion – La majorité des souches d'ERG circulant en France sont des souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier (CC17) et porteuses de l'opéron *vanA*. Il y a aussi l'émergence de souches d'ERL qui doit être surveillée étroitement.

Introduction – Many epidemic outbreaks involving vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been reported in France and around the world. In addition, the emergence of linezolid-resistant enterococci (LRE) has recently been reported. This study aims to describe the main characteristics of VRE and LRE human isolates collected in France and received by the National Reference Centre (CNR) for Antimicrobial Resistance between 2006 and 2020.

Method – All strains received were characterized phenotypically (MALDI-TOF, antibiogram, MIC) and genotypically (qPCR, WGS). Typing and comparison between VRE isolates was performed using a succession of different techniques (pulsed-field gel electrophoresis, rep-PCR, comparative genomic analysis, Fourier transform infrared spectroscopy).

Results – Out of 6,311 VRE clinical isolates received between 2006 and 2020, a large majority belonged to the species *E. faecium* (91.8-98.3%), followed by *E. faecalis* (0.8-7.9%). The main gene found was *vanA* (74.9%), followed by *vanB* (23.8%). A large majority (>95%) of *E. faecium* isolates belonged to the clonal complex (CC) 17. Since 2017, a significant increase in LRE has been observed in association with certain regional outbreaks of epidemic strains that exhibit a chromosome-encoded resistance, but also in association with the acquisition of plasmid-mediated genes (particularly *optrA* and *poxxA*) by non-clonally-related strains. The molecular typing demonstrated that numerous VRE clones (mainly *E. faecium*) were sporadic whereas certain hyperepidemic clones (isolated in at least 5 patients) were detected in several hospitals/cities with regional diffusion.

Conclusion – The majority of human VRE isolates circulating in France are hospital-adapted *E. faecium* strains (CC17) harboring the *vanA* operon. There is also an emergence of LRE isolates, which must be closely monitored.

Mots-clés : ERV, *Enterococcus faecium*, VanA, VanB, ERL

// **Keywords**: VRE, *Enterococcus faecium*, VanA, VanB, LRE

Introduction

Les entérocoques sont devenus une cause majeure d'infections acquises à l'hôpital (5-15%) et de nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées^{1,2}. Aux États-Unis, près de 80% des isolats cliniques d'*Enterococcus faecium* sont résistants à la vancomycine tandis que la prévalence de ces souches en Europe varie significativement d'un pays à l'autre, allant de moins de 1% (France) à plus de 45% en 2019 (Chypre, Grèce)^{3,4}. Chez les entérocoques, la résistance aux glycopeptides est due à l'acquisition d'opérons *van* codant pour des enzymes permettant la synthèse de précurseurs du peptidoglycane de faible affinité pour ces antibiotiques et prévenant la formation des précurseurs naturels⁵. À l'échelle mondiale, les opérons *vanA* et *vanB* sont de loin les plus fréquents parmi les souches cliniques d'ERG⁶. Le succès épidémiologique des souches d'ERG chez *E. faecium* est principalement dû à la dissémination internationale d'un complexe clonal particulier, appelé CC17, comprenant des souches cliniques caractérisées par une résistance de haut niveau à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, la détection fréquente de gènes de virulence (*esp*, *hyl*) et la présence d'une séquence d'insertion spécifique (*IS16*)^{7,8}. Plus récemment, il a été proposé que ce CC17 fasse partie d'une lignée génétique (clade A1) comprenant des souches humaines adaptées à l'environnement hospitalier ayant émergé d'une lignée génétique (clade A2) associée aux animaux après l'introduction des antibiotiques, et qui diffère des souches humaines commensales (clade B)⁹. Depuis quelques années, des souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) sont de plus en plus rapportées en relation avec la diffusion de gènes transférables (*cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) portés par des plasmides^{10,11}.

Cet article décrit les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches d'ERG et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence (CNR) de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020.

Matériel-Méthodes

Les souches reçues au CNR entre 2006 et 2020 ont toutes été caractérisées d'un point de vue phénotypique et génotypique. L'identification des espèces bactériennes a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Microflex™, Bruker Daltonics) et par séquençage des gènes *sodA* ou *rrs* (ARNr 16S) si nécessaire. L'évaluation de la sensibilité *in vitro* aux antibiotiques (ampicilline, gentamicine, érythromycine, clindamycine, quinupristine-dalfopristine, vancomycine, téicoplanine, norfloxacine, lévofloxacine, linézolide, cotrimoxazole et chloramphénicol) a été réalisée par la méthode des disques sur milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST⁽¹⁾.

(1) CA-SFM/EUCAST : Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie/European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Depuis 2017, les CMI (concentration minimale inhibitrice) de la vancomycine, de la téicoplanine, de la daptomycine, de la tigécycline, du linézolide, du tédizolide, de la dalbavancine, de la télavancine et de l'oritavancine sont déterminées par la méthode Sensititre (Thermo Fisher Scientific Inc.).

L'identification des gènes de résistance aux glycopeptides les plus fréquents (*vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2/C3* et *vanD*) est réalisée dans un premier temps par qPCR. En cas de résultat négatif, les gènes les plus rares (*vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* et *vanN*) sont recherchés secondairement par PCR classique. La détection des gènes de résistance au linézolide (*cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) est également réalisée par PCR en temps réel. Le gène *ptsD*, potentiellement impliqué dans le pouvoir de diffusion des souches d'*E. faecium*, est recherché par PCR en temps réel ainsi que la séquence d'insertion *IS16*, spécifique du CC17.

Le typage et la comparaison des souches d'ERG ont été réalisés avec différentes techniques selon la période : électrophorèse en champ pulsé (2006-2012 et 2017-2019), rep-PCR (Diversilab®, bioMérieux) (2012-2016), analyse génomique comparative par séquençage entier du génome (WGS pour *Whole Genome Sequencing*) (depuis 2019) et spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) (IR Biotyper™, Bruker) (depuis 2020). Toutes ces techniques avaient des performances différentes qui n'ont pas été comparées de façon systématique. Par WGS, il a aussi été possible de détecter les gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques et de déterminer le 'Sequence Type' (ST) par approche MLST (*Multi-Locus Sequence Typing in silico*).

Résultats

Après un pic en 2008, le nombre des souches d'ERG reçues et analysées au CNR s'était stabilisé entre 2009 et 2014 (avec une moyenne de 300 à 350 souches par an) puis a fortement augmenté entre 2015 et 2019 (x 3,1) (figure 1A). Sur les 6 311 souches d'ERG reçues pour expertise sur la période 2006-2020, une très grande majorité appartient à l'espèce *E. faecium* (de 91,8 à 98,3%), suivie par *E. faecalis* (de 0,8 à 7,9%) et les espèces plus rares (<2%) comme *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. gilvus*, *E. hirae* et *E. raffinosus* (figure 1B, tableau). Ces souches ont principalement été isolées d'écouvillonnages ano-rectaux ou de selles lors de dépistages (>85%) tandis que peu de souches responsables de bactériémies ont été reçues (<3%). Les souches d'ERG ont été isolées dans de nombreux types de services cliniques, dont les principaux (5 à 15% selon les années) sont les services de réanimation, de néphrologie-dialyse, d'hépto-gastro-entérologie et de médecine interne/maladies infectieuses.

Concernant les mécanismes de résistance, le gène *vanA* est toujours majoritaire parmi les souches d'ERG sur la période 2006-2020 (74,9%), suivi du gène *vanB* (23,8%) et du gène *vanD* (n=46, 0,9%) (figure 1C, tableau). Quelques souches sont porteuses

des deux gènes *vanA* et *vanB* (n=26, 0,4%) tandis que les gènes *vanG* et *vanN* n'ont été identifiés qu'une seule fois chacun chez *E. faecium* (tableau).

Par détection de l'IS16, une grande majorité (>95%) des souches d'*E. faecium* ont pu être catégorisées comme appartenant au CC17. De la même façon, le gène *ptsD*, potentiellement impliqué dans le pouvoir épidémique des souches hospitalières d'*E. faecium*, est retrouvé chez de nombreuses souches (>90%).

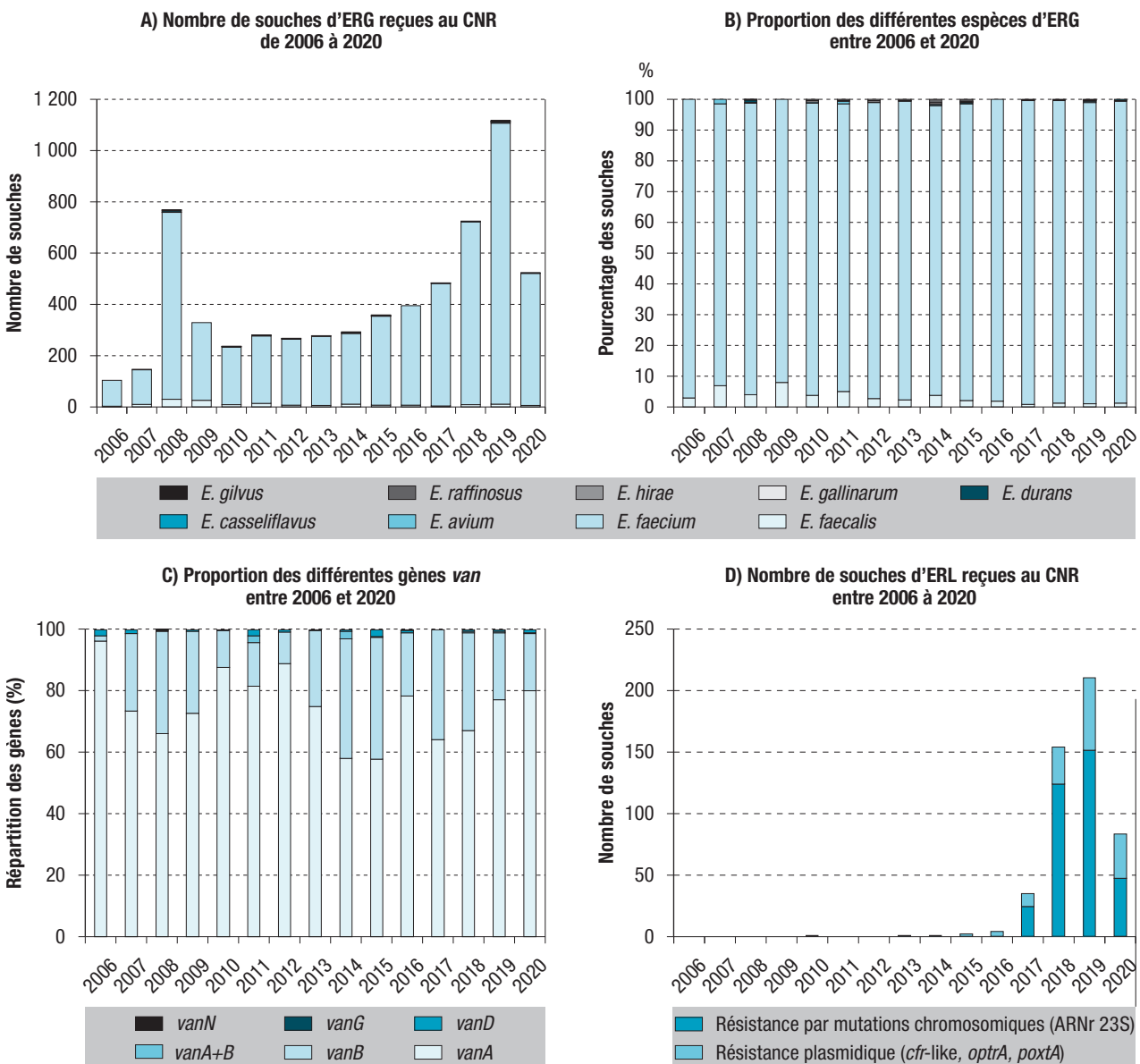
Toutes les souches d'*E. faecalis* sont sensibles à l'ampicilline alors qu'environ un tiers d'entre elles (entre 26 et 42% selon les années) ont été catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine. Parmi les souches d'*E. faecium* résistantes aux glycopeptides testés, la grande majorité (>96%) était résistantes à l'ampicilline, alors que la résistance de haut niveau

à la gentamicine était présente chez 48 à 69% des souches selon les années, sans qu'une tendance au cours du temps ne soit observée. Chez ces deux espèces, cette résistance est due à la production de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC(6')-APH(2'') dont le gène a été retrouvé par PCR ou WGS.

Avant 2017, seules quelques rares souches résistantes au linézolide (CMI de 8 à >256 mg/L) avaient été isolées (figure 1D). Depuis 2017, il est noté une augmentation inquiétante des souches d'ERL liée à la diffusion dans certaines régions de souches épidémiques présentant une résistance chromosomique (mutations de l'ARNr 23S), mais aussi à l'acquisition de gènes plasmidiques (notamment *optrA* et *poxtA*) par des souches non reliées clonalement (figure 1D). À noter que les souches d'ERL chez *E. faecalis* (majoritairement *optrA+*) sont quasi-exclusivement sensibles

Figure 1

Caractéristiques des souches d'entérocoques reçues au CNR sur la période 2006-2020



(A) Nombre de souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) reçues au CNR entre 2006 et 2020. (B) Proportion des différentes espèces d'entérocoques parmi les ERG. (C) Proportion des différents gènes de résistance van parmi les ERG. (D) Nombre de souches d'entérocoques résistants au linézolide (ERL) reçues au CNR entre 2006 et 2020. CNR : Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques.

Souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides reçues au Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020

Espèce	Opéron van	Année														
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>E. faecalis</i>	vanA	3	10	22	23	8	11	4	5	5	3	4	3	6	11	5
	vanB	0	0	8	3	1	3	3	1	6	4	3	1	3	0	1
<i>E. faecium</i>	vanA	97	98	479	216	197	214	231	201	159	201	305	305	478	841	411
	vanB	2	37	247	85	27	37	25	68	108	137	79	173	228	243	97
	vanA + vanB	0	0	2	0	0	6	0	0	7	1	0	0	3	6	1
	vanD	2	0	1	2	1	6	2	1	2	8	3	0	4	6	6
	vanG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	vanN	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. avium</i>	vanA	0	0	2	0	1	2	0	1	1	0	0	0	2	4	1
	vanD	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. casseliflavus</i>	vanA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0
<i>E. durans</i>	vanA	0	0	6	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2
<i>E. gallinarum</i>	vanA	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3	0
	vanB	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. hirae</i>	vanA	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	vanB	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. raffinosus</i>	vanA	0	0	0	0	1	1	0	1	3	2	0	0	1	0	0
<i>E. gilvus</i>	vanA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
TOTAL		104	147	770	329	237	281	268	278	293	359	395	484	725	1 118	524

aux glycopeptides alors que celles chez *E. faecium* (le plus souvent avec des mutations de l'ARNr 23S) sont principalement des ERG de génotype *vanA*.

Seules quelques souches (<10) résistantes à la tigécycline (CMI de 0,5 à 2 mg/L) ont été identifiées alors que la résistance de haut niveau à la daptomycine (CMI >8 mg/L) reste exceptionnelle en France, ces souches étant plus volontiers des ERG.

Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERG (très majoritairement appartenant à l'espèce *E. faecium*) sont sporadiques tandis que dans les établissements où plusieurs clones étaient rapportés, il existait généralement un clone majoritaire et plusieurs clones minoritaires. Des clones (*vanA* ou *vanB*) pouvant être considérés comme hyper-épidémiques (isolés chez ≥5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents au sein d'une même région. Sur la période 2015-2020, les principales régions touchées par des épidémies à *E. faecium vanA* sont l'Île-de-France, les Hauts-de-France et le Grand Est. Concernant les épidémies à *E. faecium vanB*, ce sont les régions Grand Est et Nouvelle-Aquitaine qui ont été les plus atteintes. Sur 132 souches d'*E. faecalis* dont le génome a été séquencé, les principaux clones appartenaient aux ST suivants : ST16 (14%), ST40 (10%) et ST179 (8%). Les 402 souches d'*E. faecium* appartenaient majoritairement aux ST suivants : ST80 (42%), ST117 (17%), ST78 (7%), ST612 (6%) et ST203 (5%).

Discussion

Les entérocoques sont retrouvés de façon ubiquitaire dans la nature et sont généralement considérés comme des espèces commensales. Cependant, ils sont devenus des agents pathogènes humains opportunistes majeurs, *E. faecalis* et *E. faecium* étant de loin les principales espèces responsables d'infections hospitalières². Les entérocoques sont capables de survivre et de croître dans des environnements hostiles comme le tube digestif d'un patient hospitalisé sous traitement antibiotique¹². Ceci est associé à une remarquable plasticité génomique qui leur permet d'acquérir de nombreux éléments génétiques mobiles par transfert horizontal¹³. C'est notamment le cas pour *E. faecium* qui peut acquérir de nombreux gènes de résistances (ex. *vanA*, *vanB*) portés par des plasmides et des transposons⁶. En effet, il y a depuis le début des années 90 la dissémination de souches d'*E. faecium* adaptées à l'hôpital (CC17 ou clade A1) et multirésistantes aux antibiotiques. Ceci explique la large prédominance de cette espèce parmi les souches cliniques d'ERG circulant en France et à l'étranger, comme en témoignent les nombreuses études épidémiologiques.

L'opéron de résistance *vanA* est majoritaire parmi les souches d'ERG, ce qui est en accord avec les études épidémiologiques conduites dans d'autres pays européens^{6,13}. Cependant, dans certains pays (ex. Australie), les souches *vanB* sont majoritaires. Les souches d'entérocoques porteuses du gène *vanA*

sensibles phénotypiquement aux glycopeptides sont appelées VVE (*Vancomycin-Variable Enterococci*). Elles ont déjà été décrites dans plusieurs pays et quelques-unes (>10) ont déjà été identifiées en France. Elles doivent être signalées car elles peuvent réverter sous pression de sélection antibiotique en redevenant résistantes à la vancomycine¹⁴.

Alors qu'aucune souche d'*E. faecalis* résistante à l'ampicilline n'a été décrite jusqu'à ce jour en France et en Europe, la quasi-totalité des souches d'*E. faecium* le sont à haut niveau. Ceci est en accord avec le fait que la grande majorité de ces souches appartiennent au CC17. En effet, les souches CC17 présentent des caractéristiques communes, dont la résistance à haut niveau aux pénicillines et aux fluoroquinolones. Environ un tiers des souches d'*E. faecalis* et environ deux tiers des souches d'*E. faecium* ont été catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine, ce qui est similaire à ce qui est rapporté au niveau européen dans EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, www.ecdc.europa.eu/). Bien connue, cette résistance est due à la production de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC(6')-APH(2'').

Depuis quelques années, les souches d'ERL sont de plus en plus rapportées, en partie liée à la diffusion de gènes transférables portés par des plasmides (notamment *optrA* et *poxTA*). Le gène *optrA* est principalement détecté chez *E. faecalis* (généralement sensible aux glycopeptides) et *poxTA* l'est chez *E. faecium* (majoritairement *vanA*)^{15,16}. Ceci confirme la diffusion récente des ERL en France, probablement en lien avec l'utilisation plus importante du linézolide en médecine humaine, du fait qu'il soit devenu récemment un médicament générique. De plus, les gènes de résistance plasmidique conférant également une co-résistance aux phénicolés, ils peuvent aussi être co-sélectionnés par le florfenicol utilisé en médecine animale.

La résistance à la tigécycline, due à des mutations chromosomiques dans le gène *rpsJ* codant pour la protéine ribosomale S10¹⁷ est rare. Enfin, l'isolement de souches résistantes à haut niveau à la daptomycine reste exceptionnel en France. La résistance à ces deux antibiotiques est également rarement observée dans les autres pays européens¹⁰.

L'étude épidémiologique des ERG en France a permis de mettre en évidence de nombreuses épidémies d'ampleur plus ou moins importante au sein d'un ou de plusieurs établissements (souvent dans les mêmes régions), ce qui souligne une diffusion locorégionale au cours du temps qui a déjà été décrite précédemment¹⁸. Certains de ces clones peuvent être retrouvés pendant plusieurs années, sans que le réservoir environnemental n'ait été identifié.

La plupart des différents ST détectés en France sont aussi retrouvés au niveau international, soulignant l'importance de la dissémination de souches d'entérocoques adaptées à l'environnement hospitalier et multirésistantes aux antibiotiques^{19,20}.

Conclusion

La très grande majorité des souches d'ERG circulant en France sont des souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier appartenant au clade A1 (anciennement CC17) et multirésistantes aux antibiotiques. Ces souches sont pour la plupart porteuses de l'opéron *vanA*, tandis que les souches *vanB* peuvent aussi être retrouvées. Elles ont été responsables d'épidémies dans de nombreux hôpitaux, avec des régions plus touchées que d'autres. Des clones considérés comme « hyper-épidémiques » ont aussi été détectés dans plusieurs établissements/villes différents au sein d'une même région. À côté des ERG, il y a aussi l'émergence des souches d'ERL qui portent des gènes de résistance transférables. Ce phénomène doit être surveillé étroitement à la fois en médecine humaine et vétérinaire, du fait de la co-sélection possible par des antibiotiques utilisés dans ces deux secteurs. Dans ce contexte, le rôle du CNR est majeur et il est recommandé d'y adresser toute souche suspecte d'être un ERL ainsi que toutes les souches avec des profils atypiques ou exceptionnels de résistance aux antibiotiques (comme les souches d'*E. faecalis* résistantes à l'ampicilline, les souches résistantes à la tigécycline ou à la daptomycine, les souches VVE). ■

Remerciements

Nous remercions chaleureusement les nombreux collègues qui ont adressé leurs souches au CNR et ont ainsi permis de dresser la situation des ERG et des ERL en France.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Daniau C, Léon L, Berger-Carbonne A. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 270 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-mai-juin-2017>
- [2] Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-78.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta: CDC; 2013. 114 p. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.html
- [4] European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2019. Solna: ECDC; 2019. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
- [5] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42 (Suppl 1):S25-S34.
- [6] Cattoir V, Giard JC. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(2):239-48.

- [7] Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al.* Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):821-8.
- [8] Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):454-60.
- [9] Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, *et al.* Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *mBio.* 2013;4(4):e00534-13.
- [10] Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, *et al.* Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat.* 2018;40:25-39.
- [11] Schwarz S, Zhang W, Du XD, Kruger H, Feßler AT, Ma S, *et al.* Mobile oxazolidinone resistance genes in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e0018820.
- [12] Gaca AO, Lemos JA. Adaptation to adversity: The intermingling of stress tolerance and pathogenesis in enterococci. *Microbiol Mol Biol. Rev* 2019;83(3):e00008-19.
- [13] Garcia-Solache M, Rice LB: The *Enterococcus*: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00058-18.
- [14] Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK, *et al.* Thirty years of VRE in Germany – “expect the unexpected”: The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100732.
- [15] Sassi M, Guerin F, Zouari A, Beyrouthy R, Auzou M, Fines-Guyon M, *et al.* Emergence of *optrA*-mediated linezolid resistance in enterococci from France, 2006-16. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6): 1469-72.
- [16] Dejoies L, Sassi M, Schutz S, Moreaux J, Zouari A, Potrel S, *et al.* Genetic features of the *poxtA* linezolid resistance gene in human enterococci from France. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1978-85.
- [17] Cattoir V, Isnard C, Cosquer T, Odhiambo A, Bucquet F, Guerin F, *et al.* Genomic analysis of reduced susceptibility to tigecycline in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):239-44.
- [18] Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, *et al.* Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):713-21.
- [19] Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: Is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):731-42.
- [20] Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MR, Coque TM, Baquero F, Corander J, *et al.* Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: Attack of the clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788.

Citer cet article

Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin F, *et al.* Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):359-64. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_5.html

LES PERCEPTIONS ET LES COMPORTEMENTS DES MÉDECINS DE VILLE À L'ÉGARD DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE EN FRANCE EN 2020

// ANTIBIOTIC USE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE: PERCEPTIONS AND ATTITUDES AMONG GENERAL PRACTITIONERS IN FRANCE IN 2020

Olivia Ing (ing.olivia26@gmail.com), Sophie Fégueux, Isabelle Bonmarin

Santé publique France, Saint-Maurice

Soumis le 21.07.2021 // Date of submission: 07.21.2021

Résumé // Abstract

Introduction – Une campagne pédagogique, élaborée par Santé publique France, sera déployée dès 2022 auprès des professionnels de santé de ville, afin de les sensibiliser et d'améliorer le bon usage des antibiotiques. Pour la préparer et compléter une étude quantitative conduite en parallèle, Santé publique France a réalisé en 2020 une enquête qualitative auprès de médecins de ville, afin de mieux comprendre leurs perceptions de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance, leurs prescriptions, et de les interroger sur l'utilisation des outils mis en place au cours des dernières années par les pouvoirs publics.

Matériels et méthodes – Pour cette étude ont été réalisés, en mars 2020, des entretiens individuels auprès de 36 médecins de ville (généralistes et pédiatres) et six entretiens par groupe de quatre médecins généralistes dans l'ensemble de la France.

Résultats – L'analyse des entretiens a montré des médecins concernés, mais qui se sentent peu outillés et aidés dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ils considèrent que leur marge de manœuvre est faible. La crainte de complications et la pression ressentie par les médecins de la part de certains patients les poussent plus souvent à prescrire des antibiotiques à leurs patients âgés atteints de polyopathologies. Ils soulignent de plus le manque d'information, de sensibilisation du grand public, et d'outils pratiques pour adapter au mieux leur prescription.

Discussion et conclusion – Cette étude confirme le besoin de clarifier certains aspects de l'antibiorésistance (phénomène communautaire et pas uniquement hospitalier, organisation de la lutte contre l'antibiorésistance) mais aussi le besoin d'appui des médecins pour les aider à réduire leur prescription (formation, outils, campagne d'information du public...). Ces résultats, en complément d'autres travaux, nous permettront d'affiner notre stratégie de communication auprès des professionnels de santé de ville.

Introduction – In 2022, Santé publique France will organise an educational campaign for healthcare professionals in order to improve their awareness of antibiotic best practice. In preparation of this campaign and to complete a parallel quantitative study, Santé publique France conducted a qualitative study in 2020 among primary care doctors. Its aim is to better understand their perceptions of antibiotic use and antibiotic resistance, their prescriptions, and to ask them about the recent tools put in place by the public authorities.

Materials & Methods – In March 2020, individual interviews were carried out with 36 doctors (general practitioners and paediatricians) and six focus groups, each of four general practitioners, from across France.

Results – Analysis of the interviews showed that participants are concerned by the topic but feel they currently lack the tools to combat antibiotic resistance effectively. They believe that their impact is limited. Fear of complications and pressure from patients often push them to prescribe antibiotics particularly to their elderly patients with polyopathologies. They also note a lack of information, public awareness and practical tools that are needed to adapt their prescriptions appropriately.

Discussion & Conclusion – This study confirms the need to clarify certain aspects of antibiotic resistance (e.g., as a community and not only a hospital phenomenon) but also primary care doctors' need for support to help them reduce the amount prescribed (training, tools, public information...). These results, in addition to other studies, will help us to improve communication strategy about antibiotics among health professionals.

Mots-clés : Médecins généralistes, Antibiotiques, Antibiorésistance, Perceptions, Comportements
// **Keywords** : General practitioners, Antibiotics, Antimicrobial resistance, Perceptions, Attitudes

Introduction

Malgré une baisse de 18% du nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les patients ambulatoires entre 2009 et 2019, la consommation d'antibiotiques en France reste élevée et demeure 30% au-dessus de la moyenne européenne¹. Plusieurs plans ministériels pour maîtriser l'antibiorésistance ont été lancés entre 2001 et 2016². Actuellement, la Stratégie nationale de santé 2018-2022 comprend un volet sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques³.

La dispensation des antibiotiques se fait, en France, à 93% en médecine de ville. Parmi les antibiotiques dispensés, 85% relèvent de prescriptions issues de la ville⁴. Ce secteur constitue donc un enjeu majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance. C'est pourquoi, l'Assurance maladie a mis en place des actions diverses à destination de ces professionnels de santé, telles que des campagnes régulières de sensibilisation des médecins généralistes, des allocations annuelles basées sur des indicateurs de qualité tels que les rémunérations sur objectifs de santé publique (Rosp)⁵, des recommandations et des outils de bonnes pratiques comme des fiches de non-prescription ou encore l'incitation à l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique (Trod) pour les angines.

En parallèle, en 2019, Santé publique France s'est vu confier la mission de mettre en place une campagne de marketing social pour réduire la consommation des antibiotiques en ville. Ainsi, en complément d'une enquête quantitative sur les perceptions et attitudes du grand public et des médecins généralistes à l'égard de l'antibiorésistance⁽¹⁾, Santé publique France a réalisé en mars 2020 une enquête qualitative auprès des médecins de ville, afin de mieux comprendre leurs perceptions de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance, leurs prescriptions, et de les interroger sur l'utilisation des outils mis en place au cours des dernières années par les pouvoirs publics.

Matériels et méthodes

Nous avons mené en 2020 une enquête qualitative exploratoire avec l'aide de l'institut Kantar auprès d'un panel de médecins de ville, en utilisant des entretiens semi-structurés.

La population étudiée était composée uniquement de médecins de ville, avec une majorité de médecins généralistes et quelques pédiatres. Le recrutement a été réalisé par un réseau de recruteurs spécialisés dans le domaine des métiers de la santé. L'échantillon a été construit en fonction des critères de segmentation suivants : le genre, l'âge, le lieu d'exercice (en agglomération ou en périphérie), le type de cabinet, le type de prescripteur en fonction de leur réponse sur leur volume de prescription

⁽¹⁾ Menard C, Fegueux S, Bonmarin I, Nion-Huang M, Berger-Carbonne A. Perceptions and attitudes regarding antibiotic resistance among general public and general practitioners in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy-ABR*. 2021. [En cours de soumission].

d'antibiotiques, le profil de clientèle (personnes âgées, enfants ...) et le type de convention médicale (secteur 1 ou 2). Il s'agit d'un échantillon raisonné, non représentatif de la population ciblée.

Le questionnaire a été construit en collaboration avec l'équipe de Santé publique France et été composé de questions ouvertes structurées en deux grandes parties : la perception des antibiotiques et de l'antibiorésistance et l'opinion sur les outils mis en place pour lutter contre l'antibiorésistance.

Il a été mis en place un dispositif mixte mêlant mini-réunions de groupes et entretiens individuels. Un guide d'animation a été élaboré pour permettre le bon déroulé des entretiens. Les réunions de groupe étaient constituées de quatre participants durant deux heures et les entretiens individuels étaient réalisés, soit pendant une heure en présentiel, soit au cours d'un entretien téléphonique de 50 minutes. Les deux types d'entretien ont été conduits par des psychosociologues. Tous les entretiens ont été enregistrés, rendus anonymes et entièrement transcrits. Chaque participant a reçu un dédommagement variable selon la durée de l'interrogation.

Les analyses, réalisées par Kantar, ont été réparties entre plusieurs personnes, pour pouvoir enrichir et conforter les résultats observés. En cas de désaccord entre deux analystes, le retour à la transcription a été systématiquement opéré. Elle a été effectuée selon le processus suivant : établissement de la liste des thèmes, classification des informations, analyse proprement dite des différents entretiens et mises en commun de l'ensemble des analyses.

Au total, 36 médecins ont été interrogés lors des entretiens individuels (tableau 1) et six mini-groupes de quatre médecins généralistes ont été constitués et interrogés collectivement (tableau 2).

Résultats

L'antibiothérapie dans les pratiques de la médecine de ville

Les antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique jugé comme incontournable par l'ensemble des participants pour traiter les infections. Les praticiens interrogés sont tous d'avis que l'antibiothérapie requiert une expertise médicale qui nécessite une mise à jour régulière de leurs connaissances.

Selon les médecins interrogés, les antibiotiques font partie des traitements bien connus jugés très efficaces par leurs patients, même si leur fonctionnement et les indications ne sont pas toujours connus du grand public. Des patients peuvent faire pression de façon plus ou moins explicite pour se voir prescrire des antibiotiques, notamment parmi la population âgée de plus de 55 ans et les classes socioprofessionnelles les moins favorisées.

Selon les prescripteurs interrogés, si la prescription d'antibiotiques est facilement acceptée, la décision de ne pas prescrire d'antibiotiques implique plus

Tableau 1

Description de l'échantillon des médecins participant aux entretiens individuels sur perception de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance. France, 2020

	<45 ans	45-55 ans	>55 ans	Total
Hommes	4	6	12	22
Femmes	5	5	4	14
Cabinet individuel	0	7	8	15
Cabinet de groupe ou collectif (dont PMI)	9	4	8	21
Pédiatres	0	0	3	3
Médecins généralistes	9	11	13	33
Communes de 2 000 à 20 000 habitants	3	2	3	8
Communes de plus de 20 000 à 100 000 habitants	4	3	2	9
Communes de plus de 100 000 habitants	2	6	11	19
Secteur Nord-Est	6	7	10	23
Secteur Nord-Ouest	2	1	0	3
Secteur Centre	0	0	2	2
Secteur Sud-Ouest	0	2	2	4
Secteur Sud-Est	0	1	3	4
Total	9	11	16	36

Tableau 2

Caractéristiques des médecins participant aux focus groupes sur leur perception de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance. France, 2020

	Type de prescripteurs	Âge	Lieu
Groupe 1	Gros prescripteurs	Moins de 45 ans	Paris/Région parisienne
Groupe 2	Gros prescripteurs	45 à 55 ans	Lille et ses environs
Groupe 3	Gros prescripteurs	Plus de 55 ans	Lille et ses environs
Groupe 4	Petits prescripteurs	Moins de 45 ans	Paris/Région parisienne
Groupe 5	Petits prescripteurs	45 à 55 ans	Lyon et ses environs
Groupe 6	Petits prescripteurs	Plus de 55 ans	Lyon et ses environs

d'explications à fournir aux patients. Ils leur arrivent parfois de se décourager et de réaliser une prescription à contrecœur. Ils rappellent donc que la confiance du patient envers son médecin est fondamentale pour faire accepter la décision de prescription ou de non prescription.

La perception de l'antibiorésistance par les médecins de ville

Les connaissances des médecins interrogés concernant l'antibiorésistance semblent bonnes. Ils décrivent bien tous les processus de développement de l'antibiorésistance et identifient des causes multifactorielles pour expliquer son émergence (causes naturelles et environnementales comme l'adaptation spontanée des bactéries ou la présence des antibiotiques dans notre milieu de vie). Une partie des médecins interrogés se sent responsable d'une surprescription d'antibiotiques, mais la justifie par l'augmentation des pathologies chroniques ou graves (diabète, cancers...) et le vieillissement de la population. Pour d'autres, la surconsommation, la prise d'antibiotiques issus de précédents traitements sans avis médical et les défauts d'observance des patients contribueraient fortement à l'émergence de l'antibiorésistance.

Cependant, la plupart d'entre eux perçoivent l'antibiorésistance comme un problème hospitalier et estiment qu'il n'y a pas ou peu d'impact dans leur pratique quotidienne. L'observation de l'antibiorésistance dans la pratique quotidienne en cabinet se limite aux infections urinaires. Une partie des médecins interrogés estime qu'il existe une surprescription hospitalière alors qu'une autre partie, notamment les plus jeunes, ont le sentiment qu'il existe des prescriptions injustifiées en médecine de ville.

Les professionnels interrogés ont conscience des enjeux et des conséquences de l'antibiorésistance et évoquent la crainte d'une escalade thérapeutique et le risque que les antibiotiques deviennent inefficaces. Mais, l'importance actuelle et à venir du problème en France reste difficile à évaluer pour la plupart d'entre eux.

Du point de vue des médecins participants, la lutte contre l'antibiorésistance est insuffisante. Ils trouvent que le thème est peu abordé en tant que tel et que les pouvoirs publics font surtout pression pour diminuer les prescriptions de manière quantitative. Ils perçoivent l'Assurance maladie comme l'acteur principal de cette lutte. Ils connaissent

l'existence des recommandations officielles émanant de la Haute Autorité de santé (HAS), de l'Assurance maladie ou encore de sociétés savantes, mais leur diffusion ne leur paraît pas optimale.

La mobilisation contre l'antibiorésistance : pratiques et contraintes

En pratique, les médecins interrogés ont le sentiment de bien prescrire les antibiotiques. Leur gestion de l'antibiothérapie diffère sensiblement selon leur âge et leur spécialité. Les médecins de moins de 50 ans semblent plus sensibilisés au phénomène d'antibiorésistance que leurs aînés de par leur expérience hospitalière récente. Malgré tout, les plus âgés affirment eux aussi avoir baissé leurs prescriptions ces 10 dernières années en suivant les recommandations officielles. Les pédiatres participants semblent plus sensibilisés sur le sujet car ils disent participer davantage à des congrès où l'antibiothérapie est abordée comme thématique centrale.

Les statistiques de prescriptions transmises par l'Assurance maladie à chaque médecin libéral sont plutôt bien perçues car elles permettent aux médecins de s'interroger sur leurs pratiques. Les indicateurs de la Rosp ne font pas l'unanimité parmi les participants, notamment sur leur efficacité à générer un changement de comportement.

Les médecins interrogés soulèvent les difficultés qu'ils ont à appliquer les recommandations. D'une part, la proportion de patients âgés avec des polypathologies à risque de complications infectieuses augmente. D'autre part, la pression des patients est jugée très présente par certains.

De plus, les outils pour lutter contre l'antibiorésistance leur paraissent peu nombreux. Les médecins citent le dossier médical du patient et les dispositifs de diagnostic rapide tels que les Trod pour les angines et les bandelettes urinaires. Les participants considèrent que les analyses complémentaires comme l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) et le dosage de la Protéine C-réactive (CRP) sont moins adaptées à leur pratique en cabinet, donc moins employées. Les applications telles qu'Antibiocliv sont très appréciées, en particulier par les praticiens les plus jeunes car elles leur permettent de décider de leur prescription au cours de la consultation. En revanche, les ordonnances de non-prescription sont peu connues des médecins de notre panel.

Améliorer la lutte contre l'antibiorésistance : une alliance des médecins et de leurs patients

Les médecins interrogés considèrent que la méconnaissance de l'antibiorésistance par le grand public est un frein à son contrôle. Malgré les différentes campagnes de communication mises en place, les médecins ont le sentiment que le lien n'est pas clair pour les patients entre consommation d'antibiotiques et antibiorésistance. Les praticiens n'ont pas assez de temps durant les consultations pour expliquer ces notions. Le concept d'antibiorésistance

est jugé trop complexe pour l'utiliser et justifier une non-prescription au patient. De façon générale, ils évoquent très rarement le terme d'antibiorésistance avec leurs patients.

Pour rendre le terme d'antibiorésistance plus concret pour le grand public, quelques médecins interrogés proposent de passer par des images qui parlent au plus grand nombre, comme par exemple une infection banale liée à une bactérie mutante qui ne pourrait plus être guérie avec les antibiotiques disponibles. Pour les professionnels interrogés, les campagnes nationales vers le grand public constituent le levier prioritaire à mobiliser. Ils estiment qu'il faudrait insister sur le fait que certaines maladies ne nécessitent pas d'intervention médicamenteuse, rappeler que les antibiotiques sont efficaces uniquement sur les bactéries et rassurer sur le fait que diminuer la prise d'antibiotiques n'est pas néfaste pour la santé. Il leur semble également important de conforter le rôle d'expert du médecin.

Discussion et conclusion

Notre étude montre que les médecins de ville interrogés ont globalement connaissance des conséquences et des enjeux de l'antibiorésistance. En revanche, le phénomène leur paraît lointain, essentiellement hospitalier. Bien qu'une partie des médecins évoquent la faible marge de manœuvre dans l'évolution de leur prescription, certains reconnaissent leurs difficultés à limiter les prescriptions d'antibiotiques chez leurs patients fragiles et âgés atteints de polypathologies. Ils soulignent également des méthodes d'actions jugées contraignantes par les autorités sanitaires et peu pédagogiques. Ces médecins seraient favorables à des actions plus pédagogiques des pouvoirs publics à leur égard, à un éventail d'outils plus étendu et plus adapté à leur lieu de pratique (formation continue, Trod au cabinet à des prix accessibles, meilleure diffusion des recommandations) et à une plus grande sensibilisation du grand public. Ils ont le sentiment d'un mésusage des antibiotiques par les patients eux-mêmes et d'une possible surprescription hospitalière. Des actions vers d'autres professionnels de santé, tels que les médecins hospitaliers ou les pharmaciens, seraient selon eux bénéfiques dans la lutte contre l'antibiorésistance.

La diffusion d'une information officielle sur les enjeux de l'antibiorésistance leur semble nécessaire car la lutte n'est pas assez visible, sans prise de parole forte ces dernières années. Les professionnels interrogés attendent donc une nouvelle campagne pour diminuer la pression qu'exerceraient les patients, réduire le temps consacré aux explications et permettre de légitimer la parole médicale. Cela d'autant, que certaines larges campagnes de communication à destination du grand public ont déjà démontré leur efficacité par le passé⁶.

Notre étude portait sur un nombre limité de participants mais, comme pour toute étude qualitative, son objectif était de permettre une plus grande liberté

d'expression et d'améliorer ainsi la compréhension des comportements des prescripteurs. Ces résultats doivent être complétés par d'autres études, notamment quantitatives.

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux retrouvés dans l'étude quantitative menée en parallèle⁽¹⁾, où 65% des médecins généralistes interrogés rapportent avoir baissés leurs prescriptions d'antibiotiques au fil des ans. Les pressions des patients, en particulier âgés, pour se voir prescrire des antibiotiques sont rapportées par 92% des médecins interrogés. Les connaissances des patients leur semblent insuffisantes, par exemple 59% d'entre eux pensent que les patients sont bien informés de l'inutilité des antibiotiques face aux virus. C'est pourquoi, une campagne nationale de communication sur l'antibiorésistance leur paraît nécessaire.

Peu d'études ont été réalisées en France sur la perception des antibiotiques et de l'antibiorésistance par les médecins de ville. L'étude auprès d'un échantillon représentatif de 102 médecins généralistes des Alpes-Maritimes⁷ retrouvait déjà un décalage entre la perception de l'antibiorésistance comme un problème national, partagée par 91% des généralistes interrogés, et la perception plus limitée d'un problème en pratique quotidienne, partagée par seulement 65% d'entre eux. Ce décalage est retrouvé dans notre étude, car la plupart de nos médecins interrogés ne se sent pas concernée au quotidien par cette problématique. L'appréciation des mesures qui pourraient être mise en place pour améliorer leur prescription, a été étudiée dans la région Lorraine en 2015⁸. Parmi les 283 médecins généralistes interrogés, les mesures de contrôle de leur prescription étaient fortement rejetées, comme par exemple l'autorisation préalable d'un infectiologue avant la prescription d'un antibiotique ou encore l'utilisation d'ordonnances spécifiques. En revanche, comme retrouvées dans notre étude, les mesures pédagogiques et la mise à disposition d'outils de diagnostic rapide ont été accueillies favorablement par les participants (71% d'entre eux étaient très favorables à la distribution gratuite de bandelettes urinaires et 54% étaient très favorables à l'incitation à la participation à des formations sur l'antibiothérapie). En 2015, une étude qualitative a été conduite en parallèle parmi 30 professionnels de santé en Lorraine⁹. On retrouve dans cette étude la demande par les médecins de mesures éducatives à destination des patients. D'autres actions proposées dans cette même étude, ne concernant pas directement les praticiens, étaient plutôt bien accueillies : la vente à l'unité des antibiotiques ou encore la limitation du nombre de molécules disponibles en ville. La perception des médecins semble avoir peu évolué depuis les années 2010, et leur revendication pour davantage de moyens adaptés à leur lieu d'exercice est toujours d'actualité.

⁽¹⁾ Menard C, Fegueux S, Bonmarin I, Nion-Huang M, Berger-Carbonne A. Perceptions and attitudes regarding antibiotic resistance among general public and general practitioners in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy-ABR*. 2021. [En cours de soumission].

Notre étude confirme le besoin de clarifier certains aspects de l'antibiorésistance (phénomène communautaire et pas seulement hospitalier, organisation de la lutte contre l'antibiorésistance), mais aussi le besoin d'appui des médecins pour les aider à réduire leur prescription (formation, outils, campagne de communication vers le grand public...). Ces résultats, en complément d'autres travaux, nous permettront d'affiner notre stratégie de communication auprès des professionnels de santé de ville. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Synthèse annuelle Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2019. Saint-Maurice: Santé publique France; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2019#:~:text=La%20consommation%20globale%20de%20consommation,6%25%20entre%202015%20et%202019>
- [2] Ministère des Solidarités et de la Santé. Antibiorésistance. Lutte et prévention en France. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>
- [3] La stratégie nationale de santé 2018-2022. Paris: ministère des Solidarités et de la Santé; 2017. 54 p. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022>
- [4] Mission Primo. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissement pour personnes âgées dépendantes. Année 2019. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. 72 p. http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/atb/2019/ATB19_RapportNational_Primo.pdf
- [5] Assurance Maladie. La Rosp du médecin traitant de l'adulte 2021. [Internet]. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte>
- [6] Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, *et al.* Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med*. 2009;6(6):e1000084-e.
- [7] Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Med Mal Infect*. 2010;40(12):703-9.
- [8] Giry M, Pulcini C, Rabaud C, Boivin J.M, Mauffrey V, Birgé J. Acceptability of antibiotic stewardship measures in primary care. *Med Mal Infect*. 2016;46(6):276-84.
- [9] Mauffrey V, Kivits J, Pulcini C, Boivin J.M. Perception of acceptable antibiotic stewardship strategies in outpatient settings. *Med Mal Infect*. 2016;46(6):285-93.

Citer cet article

Ing O, Fégueux S, Bonmarin I. Les perceptions et les comportements des médecins de ville à l'égard de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance en France en 2020. *Bull Epidémiol Hebd*. 2021;(18-19):365-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_6.html

LES APPORTS POTENTIELS DE L'APPROCHE COMPORTEMENTALE DANS LA LUTTE CONTRE LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

// THE POTENTIAL BENEFITS OF APPLYING BEHAVIOURAL INSIGHTS TO REDUCE ANTIBIOTIC OVERCONSUMPTION

Mariam Chammat¹, Laura Litvine² (laura.litvine@bi.team), Tom McMinigal²

¹ Direction interministérielle de la transformation publique, DITP, Paris

² Behavioural Insights Team (BIT) – France, Paris

Soumis le 19.07.2021 // Date of submission: 07.19.2021

Mots-clés : Sciences comportementales, Freins psychosociaux, Encouragement, Changement de comportement, Antibiorésistance

// **Keywords:** Behavioural insights, Behavioural barriers, Nudge, Behavioural design, Antibiotic resistance

Introduction

La surconsommation d'antibiotiques est un problème fondamentalement comportemental, fait de la somme de microdécisions prises par : 1) les professionnels de santé, qui dans 20 à 30% des cas en moyenne, prescrivent des antibiotiques même s'ils ne sont pas nécessaires^{1,2}, et 2) les patients, qui soit insistent auprès de leurs médecins, soit décident seuls de prendre des antibiotiques sans ordonnance ou d'interrompre leur traitement avant la fin.

Ce constat n'est pas nouveau et de nombreuses interventions, en France et dans le monde, ont cherché à informer les professionnels de santé et le grand public sur la résistance aux antibiotiques, ou à créer des outils pour aider les professionnels de santé à mieux prescrire et guider leurs patients.

Ces interventions ont mené à des améliorations nettes des taux de prescription³, mais, l'ensemble des autorités de santé publique le reconnaissent, une marge d'amélioration importante subsiste et des efforts restent nécessaires au vu des risques potentiels que nous fait encourir une résistance croissante aux antibiotiques⁴.

L'approche comportementale : une méthode pour identifier les leviers les plus prometteurs

L'approche comportementale, ou *behavioural insights* en anglais, offre une nouvelle façon d'aborder ce problème de santé publique. Cette approche repose sur une méthodologie simple : faire un diagnostic complet des freins, notamment psychosociaux, entrant en jeu pour permettre d'identifier des solutions ciblées, qui sont ensuite testées et comparées lors d'expérimentations rigoureuses.

Pour ce faire, nous mobilisons des méthodes de recherche, tant documentaires que qualitatives et quantitatives, interrogeant la littérature, les données historiques et les individus concernés. Nous menons

également des revues en profondeur des systèmes afin d'explorer l'information disponible et les incitations en place.

Nous cartographions l'ensemble des obstacles identifiés, qu'ils soient informationnels (« *Est-ce que les individus ont les connaissances nécessaires ?* »), motivationnels (« *Les individus sont-ils suffisamment incités / ont-ils suffisamment envie d'adopter le comportement souhaité ?* »), sociaux (« *L'environnement social entourant un individu permet-il le comportement ?* ») ou, enfin, liés aux capacités de l'individu (« *Le comportement désiré est-il possible à mettre en place ? / les individus en ont-ils le temps et les moyens ?* »).

Cette cartographie nous permet enfin de proposer des solutions adaptées à la réalité des situations et de la psychologie des individus impliqués. En d'autres termes, ce n'est qu'en considérant les obstacles véritablement rencontrés par un médecin et un malade lorsqu'ils décident respectivement de prescrire ou de prendre des antibiotiques que l'on peut arriver à des solutions efficaces.

Établir les freins à la réduction de la prescription et/ou consommation d'antibiotiques

Un nombre important d'études ont été consacrées à l'identification des facteurs expliquant la surconsommation d'antibiotiques. Ces études ont montré que la décision de prescrire est affectée non seulement par la capacité du médecin à établir un diagnostic correct, mais aussi par des facteurs tels que les croyances préalables des patients concernant les antibiotiques, et les comportements qui en découlent lors de la consultation⁵, la nature et la qualité du dialogue entre le patient et le médecin⁶, ou encore les perceptions par les médecins des attentes de leurs patients et leurs craintes de conséquences négatives en cas de non-prescription.

Pour illustrer les apports de l'approche comportementale, il est utile d'imaginer une consultation médicale et les différentes étapes qui peuvent, avant, pendant et après cette consultation, mener à une prise d'antibiotiques même si celle-ci n'est pas nécessaire. La figure ci-dessous résume ces différentes étapes et fournit des exemples d'obstacles à chaque étape. Cette illustration est bien sûr schématique, et se concentre uniquement sur les prescriptions dans le contexte de la médecine de ville, mais elle permet d'illustrer la façon dont l'approche comportementale peut apporter de nouvelles solutions.

Comment lever ces freins ?

L'identification de ces freins permet de développer des interventions complémentaires à la formation traditionnelle des soignants, prenant en compte les capacités, contraintes et motivations des médecins et de leurs patients.

Face aux freins informationnels tout d'abord, les autorités sanitaires ont mené de nombreuses campagnes d'information à destination des soignants et du grand public dont l'objectif a été de sensibiliser à la question de la surconsommation. La campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » reste l'exemple le plus cité en France.

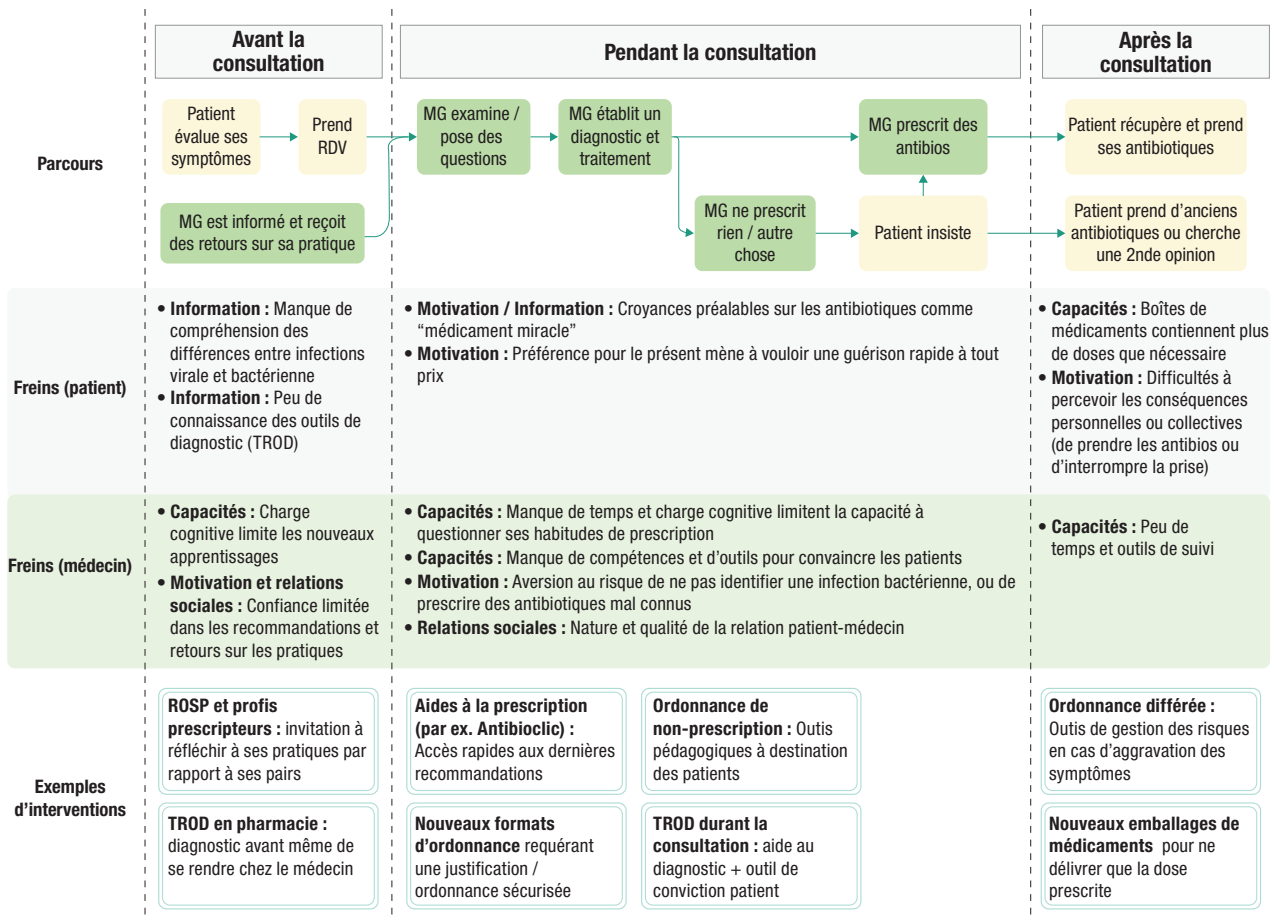
Ces campagnes sont essentielles pour s'assurer d'un niveau de connaissance de base. La Direction interministérielle de la transformation publique (DITP) et la *Behavioural Insights Team* (BIT) collaborent d'ailleurs actuellement avec Santé publique France sur de nouveaux projets de communications visant à informer plus spécifiquement sur l'antibiorésistance. Ces campagnes ne sont néanmoins pas suffisantes et n'adressent qu'un seul type de frein.

Devant la mise en évidence des limites de temps, compétences et outils avec lesquels les médecins exercent leur pratique au quotidien, ces campagnes ont été plus récemment complétées par des outils d'aide à la décision. Les tests rapides d'orientation diagnostique (Trod) permettent par exemple d'établir rapidement si une infection est bactérienne et des plateformes d'aide à la prescription permettent d'accéder rapidement aux dernières recommandations : l'utilisation de la plateforme Antibioclic s'est par exemple généralisée en France.

Face à des difficultés et à un manque de temps pour pouvoir faire la pédagogie nécessaire pour convaincre des patients certains de devoir prendre des antibiotiques, des outils d'accompagnement comme l'ordonnance de non-prescription⁷ ont été élaborés. Cette dernière vise à résumer pour les patients les raisons pour lesquelles ils n'ont pas besoin

Figure

Représentation schématique d'un parcours pouvant mener à une consommation inadéquate d'antibiotiques



d'antibiotiques et à leur offrir des alternatives de soin. Ce type d'outil permet par ailleurs de légitimer, raccourcir et simplifier le discours, et pourrait aider dans des contextes où le dialogue entre médecin et patient est difficile. L'utilisation de cet outil est encore limitée en France, mais des études menées notamment au Royaume-Uni⁸, ainsi que des enquêtes qualitatives menées par l'Assurance maladie ont montré des premiers signes encourageants auprès de médecins et patients, en particulier lorsque ces outils sont combinés à des formations pour les soignants. Il pourrait donc être efficace de chercher à tester et encourager leur utilisation.

De la même manière, des interventions qui n'ont pas encore été testées en France pourraient permettre d'accentuer l'exceptionnalité de la prescription d'antibiotiques : des ordonnances spécifiques, voire sécurisées (comme celles utilisées pour la morphine), pourraient conférer aux antibiotiques un statut spécial ; des ordonnances différées, à ne retirer que, par exemple, à la suite d'un Trod positif réalisé en pharmacie ou si les symptômes perdurent au-delà d'un certain nombre de jours, permettraient de souligner le côté exceptionnel de la prise d'antibiotiques. Nos travaux ont montré, de manière anecdotique, que ce type d'ordonnances différées étaient déjà utilisées ; les systématiser pourrait offrir une solution supplémentaire.

Une dernière catégorie d'interventions, inspirées des enseignements des sciences comportementales, consiste à motiver un changement de comportement chez les médecins, notamment en les invitant à mener une réflexion sur leurs pratiques grâce à des comparaisons avec leurs pairs ou avec les recommandations de santé publique. Le BIT a ainsi mené plusieurs études au Royaume-Uni, en Australie et en Nouvelle-Zélande au cours desquelles des courriers ont été envoyés à des gros prescripteurs d'antibiotiques pour les informer que leurs taux de prescription étaient relativement élevés et leur suggérer des alternatives. Ces interventions ont été particulièrement efficaces, un seul courrier permettant de réduire les taux de prescription jusqu'à 12% pour ces prescripteurs^{9,10}. En France, la rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) et les profils prescripteurs distribués par l'Assurance maladie aux médecins s'appuient sur des principes similaires, mais les indicateurs « antibiotiques » apparaissent aujourd'hui un peu noyés parmi de nombreux indicateurs. La DITP et le BIT collaborent actuellement avec la Direction générale de la santé et l'Assurance maladie pour développer et tester l'efficacité de nouveaux profils prescripteurs centrés sur les seules prescriptions d'antibiotiques.

Bien que celui-ci relève davantage d'un changement structurel, un dernier type d'intervention vaut la peine d'être mentionné ici : afin d'éviter les consommations d'antibiotiques sans ordonnance et de prévenir l'interruption précoce des traitements, il pourrait être efficace de tester l'introduction de médicaments délivrés seulement dans les quantités prescrites (autrement dit, sans les boîtes) et,

potentiellement, en les associant à des guides de prise des antibiotiques. En effet, il a été montré qu'une partie importante des consommations d'antibiotiques non prescrites étaient liées à un stockage des comprimés restants à la suite d'un traitement¹¹.

Perspectives futures

L'approche comportementale, en s'appuyant sur une compréhension réaliste de la psychologie humaine et des systèmes dans lesquels les individus évoluent et prennent des décisions, ouvre de nouvelles perspectives dans la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, dans un contexte où développer de nouveaux antibiotiques devient de plus en plus coûteux et complexe, il semble essentiel de continuer à chercher des solutions pour réduire la consommation humaine d'antibiotiques. Les investissements récents des autorités sanitaires françaises dans leurs capacités à appliquer cette méthode représentent donc, selon nous, une réelle opportunité que nous sommes ravis de pouvoir accompagner. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Smieszek T, Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Hopkins S, Sharland M, *et al.* Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_2):ii36–ii43.
- [2] Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: A prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):277-80.
- [3] World Health Organization. Antibiotic resistance. [Internet]. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [4] Ivers NM, Grimshaw JM, Jamtvedt G, Flottorp S, O'Brien MA, French SD, *et al.* Growing literature, stagnant science? Systematic review, meta-regression and cumulative analysis of audit and feedback interventions in health care. *J Gen Intern Med* 2014;29(11):1534-41.
- [5] Onteniente S, Fournet S. Déterminants de la prescription des antibiotiques en médecine générale : analyse qualitative dans la région du Centre Hospitalier Annecy Genevois. Thèse – Médecine humaine et pathologie-Université Grenoble Alpes. 2017. 75 p.
- [6] Pinder R, Berry D, Sallis A *et al.* (2015). Antibiotic prescribing and behaviour change in healthcare settings: Literature review and behavioural analysis. London: Public Health England; 2015. 103 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/774129/Behaviour_Change_for_Antibiotic_Prescribing_-_FINAL.pdf
- [7] Assurance maladie. Document-ordonnance : « Aujourd'hui, je vous ai diagnostiqué une infection qui ne nécessite pas d'antibiotiques ». 2011. 1 p. https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4074/document/information-antibiotiques-non-prescrits_assurance-maladie.pdf
- [8] de Bont EG, Alink M, Falkenberg FC, Dinant GJ, Cals JW. Patient information leaflets to reduce antibiotic use and reconsultation rates in general practice: A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(6):e007612.

[9] Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A, Sanders M, Berry D, Greaves F, *et al.* Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: A pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10029):1743-52.

[10] Australian Government, Behavioural Economics Team. Nudges vs Superbugs: A behavioural economics trial to reduce the overprescribing of antibiotics. 2018. 54 p. <https://behaviouraleconomics.pmc.gov.au/projects/nudge-vs-superbugs-behavioural-economics-trial-reduce-overprescribing-antibiotics>

[11] Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, *et al.* Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):452-9.

Citer cet article

Chammat M, Litvine L, McMinigal T. Focus. Les apports potentiels de l'approche comportementale dans la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques. *Bull Epidémiol Hebd*. 2021; (18-19):370-3. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_7.html