



HAL
open science

Surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes dans les établissements de santé avec l'outil ConsoRes : analyse des données de l'année 2013

Julie Thiel

► To cite this version:

Julie Thiel. Surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes dans les établissements de santé avec l'outil ConsoRes : analyse des données de l'année 2013. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733293

HAL Id: hal-01733293

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733293>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

MÉMOIRE
Du DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
De PHARMACIE

Soutenue publiquement devant le Jury Interrégional

Le 23 Octobre 2014

Par Julie THIEL épouse BERNEZ

Née le 7 Février 1987 à Metz (57)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tenant lieu de

THÈSE
Pour le DIPLOME D'ÉTAT
De DOCTEUR EN PHARMACIE

Surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances
bactériennes dans les établissements de santé avec l'outil ConsoRes :
Analyse des données de l'année 2013

Membres du Jury

Président :	Raphaël DUVAL	Professeur de Microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	Béatrice DEMORÉ	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Co-directeur :	Sandrine BOUSSAT	Médecin Réanimateur Pneumologue, PH, CHU de Nancy
Juges :	Christian RABAUD	PU-PH en Maladies Infectieuses et Tropicales, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Emmanuelle BOSCHETTI	Pharmacien, PH, CHU de Nancy
	Philippe FAGNONI	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

« L'avenir [...] n'est jamais que du présent à mettre en ordre. »

Antoine de Saint-Exupéry

REMERCIEMENTS

À mon président du jury,

Monsieur Raphaël DUVAL,

Professeur des Universités en Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour vos conseils et votre disponibilité durant cette année. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

Que cette thèse représente toute ma reconnaissance à votre égard.

À mes co-directrices de thèse,

Madame Béatrice DEMORÉ,

Maître de Conférences des Universités en Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy – Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour m'avoir proposé et fait l'honneur de diriger ce travail. Pour vos conseils avisés, vos corrections pertinentes lors de la rédaction de cette thèse et vos encouragements. Pour votre disponibilité malgré vos innombrables obligations et votre permanente bonne humeur. Pour votre engagement auprès des étudiants et pour vos enseignements dispensés avec passion. Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

Madame Sandrine BOUSSAT,

Médecin Pneumologue – Réanimateur médical, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Votre gentillesse, vos encouragements, vos judicieux conseils et votre disponibilité m'ont été précieux.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À mes juges,

Monsieur Christian RABAUD,

Professeur des Universités en Maladies Infectieuses et Tropicales à la Faculté de Médecine de Nancy – Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour l'immense honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Madame Emmanuelle BOSCHETTI,

Pharmacien Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté avec enthousiasme de juger ce travail. Un grand merci pour tes conseils, ta disponibilité et tes remarques pertinentes durant tout mon internat.

Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Philippe FAGNONI,

Maître de Conférences des Universités en Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Dijon – Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon.

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans le jury de cette thèse ainsi que pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Recevez l'expression de ma sincère gratitude.

Mes remerciements s'adressent également,

Aux statisticiennes du CCLIN EST,

Sans vous ce travail n'aurait été possible, un grand merci pour vos analyses et votre collaboration.

À toutes les personnes avec qui j'ai travaillé au cours de mes études de Pharmacie et qui m'ont permis de grandir professionnellement.

A toute l'équipe de microbiologie clinique de la Faculté de Pharmacie, votre bonne humeur au quotidien m'a été d'une aide considérable.

A tous les internes et anciens internes, Marine, Caroline, Julie, Sophie, Laure-Anne, Pauline, Ludovic...et tous les autres.

Je dédie cette thèse,

A toi, Jean-Baptiste,

A ces années de bonheur passées ensemble, à cette dernière année « un peu chargée ».
A notre vie, qui ressemble à un éternel « Feu d'Artifice ».
Et à tout ce que la vie nous réserve de merveilleux ! Je t'aime.

A mes Parents,

Pour votre soutien tout au long de ces années, pour m'avoir supportée durant les moments difficiles, pour la confiance que vous m'avez accordée. Ce travail est le témoignage de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

A mon petit Frère,

Pour nos souvenirs d'enfance, nos bagarres et notre complicité. Je te souhaite le meilleur.

A ma Mamie,

Tu as suivi avec intérêt chacune de mes années d'étude et tu m'as toujours encouragée et félicitée. Pour toutes tes petites attentions, je te remercie. Avec toute mon affection.

A ma Marraine, mon Parrain et toute leur famille

Vous avez toujours été présents, vos attentions toutes ces années m'ont touché. Merci.

A toute ma Belle-Famille,

Vous m'avez accueillie si gentiment dans votre famille. Merci pour vos encouragements et votre présence.

A mes amis de longue date Claire, Karine, Roseline, Hélène (et Amis). Merci pour votre si précieuse amitié, merci pour votre présence et votre soutien. En souvenirs de tous nos moments mémorables, merci d'être vous !

A mes amis de fac, avec qui j'ai us   mes jeans sur les bancs de la fac, des fluos et du Guronsan ! Anne-Laure, Elodie, Sarah, et tous les autres. Pour ces bons moments, nos fous rires, mais également pour ces soirées, nos souvenirs inoubliables. Pour me retenir dans mes moments de folies !

A tous ceux qui ont été présents pour cette dernière ligne droite, Sandrine, Anne-Laure, Maxime, Marine...

A tous mes amis par alliance,

Merci pour toutes ces soirées passées ensemble et toutes celles à venir.

A tous ceux qui jalonneront un jour mon chemin...

SOMMAIRE

SOMMAIRE	I
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
INTRODUCTION.....	1
1. BACTERIES ET RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES.....	3
1.1 EMERGENCE, EVOLUTION ET DISSEMINATION DES RESISTANCES BACTERIENNES.....	4
1.1.1. <i>Définition</i>	4
1.1.2. <i>Les réseaux de surveillance</i>	5
1.1.2.1. Echelle mondiale	5
1.1.2.2. Echelle européenne.....	6
1.1.2.2.1. Bactéries à Gram négatif	7
1.1.2.2.2. Bactéries à Gram positif	9
1.1.2.3. Echelle nationale	11
1.1.2.3.1. Streptococcus pneumoniae	12
1.1.2.3.2. Bactéries multirésistantes dans les établissements de santé	12
1.2 EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES	15
1.2.1. <i>Définition</i>	15
1.2.2. <i>En Europe</i>	16
1.2.2.1. En ville	16
1.2.2.2. A l'hôpital	19
1.2.3. <i>En France</i>	19
1.2.3.1. En ville	20
1.2.3.2. A l'hôpital	23
1.2.3.3. Et chez les animaux ?.....	26
1.2.4. <i>De nouveaux antibiotiques contre des bactéries multi-résistantes ?</i>	28
2. POLITIQUE DE JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LUTTE CONTRE LES RESISTANCES BACTERIENNES.....	29
2.1 POLITIQUE INTERNATIONALE	29
2.2 POLITIQUE NATIONALE	30
2.2.1. <i>Lutte contre les infections associées aux soins</i>	30
2.2.2. <i>Recommandations professionnelles</i>	33
2.2.3. <i>Les Plans Antibiotiques</i>	34
2.2.3.1. Le Plan Antibiotiques 2001-2005.....	34

2.2.3.2.	Le Plan Antibiotiques 2007-2010.....	35
2.2.3.3.	Bilans des deux premiers plans antibiotiques	36
2.2.3.4.	Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016	37
2.2.4.	<i>Liste noire de l’ANSM</i>	39
2.2.5.	<i>Politique en médecine vétérinaire</i>	40
3.	CONSORES	42
3.1	CONTEXTE	42
3.2	DESCRIPTION DE L’OUTIL	43
4.	ETUDE REALISEE	50
4.1	OBJECTIFS	50
4.2	MATERIELS ET METHODE	50
4.2.1.	<i>Méthode de recueil des données</i>	50
4.2.2.	<i>Délimitation du champ de l’étude</i>	50
4.2.3.	<i>Méthode d’analyse des résultats</i>	55
5.	RESULTATS	56
5.1	ETABLISSEMENTS PARTICIPANTS.....	56
5.2	ANALYSE INTER-REGIONALE	58
5.2.1.	<i>Consommation d’antibiotiques</i>	58
5.2.1.1.	Consommation globale.....	58
5.2.1.1.1.	Consommation globale des cinq régions	58
5.2.1.1.2.	Consommation globale par région.....	60
5.2.1.2.	Consommation par famille	64
5.2.1.2.1.	Consommation par famille des cinq régions	64
5.2.1.2.2.	Consommation par famille par région	66
5.2.1.3.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « courante ».....	68
5.2.1.3.1.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « courante » des cinq régions.....	68
5.2.1.3.2.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « courante » par région.....	69
5.2.1.4.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « moins courante ».....	70
5.2.1.4.1.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « moins courante » des cinq régions .	70
5.2.1.4.2.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « moins courante » par région	71
5.2.2.	<i>Résistance bactérienne</i>	72
5.2.2.1.	Résistances bactériennes des cinq régions	72
5.2.2.2.	Résistances bactériennes par région	73
5.3	ANALYSE COMPARATIVE DES DEUX GROUPES DE REGIONS.....	74
5.3.1.	<i>Consommation d’antibiotiques</i>	74
5.3.1.1.	Consommation globale.....	74
5.3.1.2.	Consommation par famille	75
5.3.1.3.	Consommation des molécules ATB critiques d’utilisation « courante » et « moins courante ».....	77

5.3.2. Résistance bactérienne.....	79
6. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	80
CONCLUSION.....	87
BIBLIOGRAPHIE	XI
ANNEXES.....	XIX

LISTE DES ABREVIATIONS

AEE	Aire Economique Européenne
ALEA	Animal Level of Exposure to Antimicrobials
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARLIN	Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ARS	Agence Régionale de Santé
ATB	Antibiotique
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BGN	Bactérie à Gram Négatif
BGN-NF	Bactérie à Gram Négatif-Non Fermentant
BGP	Bactérie à Gram Positif
BLSE	Béta-Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie Multi-Résistante
C1G	Céphalosporine de 1 ^{ère} Génération
C2G	Céphalosporine de 2 ^{ème} Génération
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} Génération
CARA	Canadian Antimicrobial Resistance Alliance
CH	Centre Hospitalier
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CCLIN	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Associées aux Soins
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer

CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDJ	Dose Définie Journalière
DI	Densité d'Incidence
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation, et des Statistiques
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactérie productrice de Béta-Lactamase à Spectre Etendu
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmes
ERG	Entérocoques Résistants aux Glycopeptides
ES	Etablissements de Santé
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
ESLD	Etablissement de Soins de Longue Durée
ESSR	Etablissement de Soins de Suite et de Réadaptation
ESPAUR	English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance
FAO	Food and Agriculture Organization
HAS	Haute Autorité de Santé
HIA	Hôpital d'Instruction des Armées
HPST	Loi portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires
IAS	Infection Associée aux Soins
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IN	Infection Nosocomiale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
JH	Journée d'Hospitalisation
LIN	Lutte contre les Infections Nosocomiales

LOC	Local (hôpital)
MCO	Médecine – Chirurgie – Obstétrique
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring Système
OIE	Organisation Mondiale de la Santé Animale (anciennement Office International des Epizooties)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National de l’Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PSDP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
PSPH	Etablissements de santé privés Participant au Service Public Hospitalier
PSY	Psychiatrie (centre de)
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RAISIN	Réseau d’Alerte, d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SAE	Statistique Annuelle des Etablissements
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIMV	Syndicat de l’Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Fréquence de la résistance aux C3G, fluoroquinolones, et aminosides dans les pays de l’AEE en 2012. A : <i>E. coli</i> ; B : <i>K. pneumoniae</i> .	7
Figure 2	Fréquence de la résistance aux carbapénèmes dans les pays de l’AEE en 2012. A : <i>K. pneumoniae</i> ; B : <i>P. aeruginosa</i> .	8
Figure 3	<i>Staphylococcus aureus</i> : fréquence de SARM dans les pays de l’AEE en 2012.	10
Figure 4	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : évolution de la fréquence de PSDP en France.	12
Figure 5	<i>Staphylococcus aureus</i> et entérobactéries : évolution de la densité d’incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1000 JH dans les ES.	14
Figure 6	Consommation totale des ATB à usage systémique en milieu communautaire dans les pays de l’AEE en 2011 (DDJ/1000H/J).	17
Figure 7	Répartition de la consommation totale des ATB à usage systémique en milieu communautaire par classe dans les pays de l’AEE en 2011 (DDJ/1000H/J).	18
Figure 8	Evolution de la consommation totale d’ATB en France (DDJ/1000H/J).	20
Figure 9	Evolution de la consommation totale d’ATB en milieu communautaire en France (DDJ/1000H/J).	21
Figure 10	Répartition de la consommation d’ATB en ville dans les régions de France métropolitaine en 2011 (DDJ/1000H/J).	22
Figure 11	Evolution de la consommation totale d’ATB en milieu hospitalier en France (DDJ/1000H/J et DDJ/1000JH).	24
Figure 12	Top dix des ATB les plus consommés en milieu hospitalier en France en 2012.	24
Figure 13	Page d’accueil du site internet ConsoRes.	43
Figure 14	Répartition régionale des établissements utilisant ConsoRes en 2013.	44
Figure 15	Bench marking sur l’ensemble des ES participants en 2013 - consommation globale d’ATB.	45
Figure 16	Evolution de la consommation des C3G, carbapénèmes et quinolones au CHU de Nancy entre 2009 et 2013.	46
Figure 17	Comparaison des consommations de céfotaxime et imipénème dans les services d’Hématologie en Lorraine et Pays de la Loire en 2013.	46
Figure 18	Evolution de la résistance de <i>P. aeruginosa</i> à la ceftazidime, ciprofloxacine et imipénème au CHU de Nancy entre 2009 et 2013.	47
Figure 19	Nuage de points obtenu pour le couple « <i>E. coli</i> /céfotaxime » au CHU de Nancy en 2013.	48

Figure 20	Répartition de la consommation globale d'ATB des cinq régions en fonction du type d'ES.	59
Figure 21	Répartition de la consommation d'ATB des cinq régions par famille.	65
Figure 22	Diagrammes de dispersion des consommations globales d'ATB dans les deux groupes de régions – Test des rangs de Wilcoxon, $p = 0,01$.	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Familles et molécules ATB sélectionnées pour l'étude.	52
Tableau II	Critères d'analyse définis pour l'étude.	53
Tableau III	Couples « Bactérie/ATB » sélectionnés pour l'étude.	54
Tableau IV	Répartition régionale des ES sélectionnés pour l'étude.	56
Tableau V	Répartition des ES en fonction des critères sélectionnés (type, activité et service).	57
Tableau VI	Consommation globale d'ATB des ES des cinq régions incluses dans l'étude (DDJ/1000JH).	58
Tableau VII	Répartition de la consommation globale d'ATB des cinq régions en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).	58
Tableau VIII	Consommations globales d'ATB des cinq régions en fonction de l'activité et des services (DDJ/1000JH).	59
Tableau IX	Consommations globales d'ATB par région (DDJ/1000JH).	60
Tableau X	Comparaison des consommations globales d'ATB entre régions - Test des rangs de Wilcoxon.	61
Tableau XI	Consommations globales d'ATB par région en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).	61
Tableau XII	Consommations globales d'ATB par région en fonction de l'activité et des services par région (DDJ/1000JH).	63
Tableau XIII	Répartition de la consommation d'ATB par famille des cinq régions (DDJ/1000JH).	64
Tableau XIV	Répartition de la consommation d'ATB par famille par région (DDJ/1000JH).	66
Tableau XV	Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » des cinq régions (DDJ/1000JH).	68
Tableau XVI	Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » par région (DDJ/1000JH).	69
Tableau XVII	Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » des cinq régions (DDJ/1000JH).	70
Tableau XVIII	Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » par région (DDJ/1000JH).	71
Tableau XIX	Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés des cinq régions.	72
Tableau XX	Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés par région.	73

Tableau XXI	Consommation globale d'ATB dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).	74
Tableau XXII	Répartition de la consommation d'ATB par famille dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).	75
Tableau XXIII	Répartition de la consommation d'ATB critiques d'utilisation « courante » dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).	77
Tableau XXIV	Répartition de la consommation d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).	78
Tableau XXV	Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés dans les deux groupes de régions.	79

INTRODUCTION

Les **antibiotiques** (ATB), découverts au XIX^{ème} siècle, ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a conduit à l'apparition de **bactéries** résistantes, voire **multi-résistantes** (BMR) [1] [2]. L'émergence et la diffusion de ces bactéries résistantes aux ATB constituent un problème mondial de santé publique alliant difficultés de prise en charge thérapeutique des infections (communautaires et hospitalières) et impact financier important [3]. En Europe, en 2007, 25 000 patients seraient décédés d'infections liées à des BMR, par manque d'ATB efficaces [3]. Ceci est d'autant plus inquiétant que le développement de molécules nouvelles et innovantes est très limité. Ces **impasses thérapeutiques** risquent donc de se multiplier : l'antibiorésistance constitue sans aucun doute l'un des défis médicaux du XXI^{ème} siècle.

Il existe deux grands déterminants des résistances bactériennes aux ATB : une exposition inappropriée à ces molécules et la transmission interindividuelle des souches résistantes. C'est pourquoi, afin d'endiguer ce phénomène il faut agir sur ces deux aspects : diminuer l'exposition aux ATB, tout en restant optimal du point de vue de l'efficacité thérapeutique, et réduire les risques de transmission interindividuelle grâce à des mesures d'hygiène adaptées. A ce titre deux plans pluri-annuels (2001 - 2005 et 2007 - 2010) ont déjà été mis en œuvre en France afin de préserver l'efficacité des ATB ainsi que différents rapports et recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des BMR et lutter contre leur dissémination.

En France, le plan national d'alerte sur les ATB 2011 - 2016, s'inscrit dans cette optique avec la promotion du **juste usage des ATB**, les consommations françaises d'ATB demeurant parmi les plus élevées d'Europe [4]. Dans ce nouveau plan, la mesure II. 1 de l'axe stratégique II « préserver l'efficacité des ATB existants » préconise le renforcement de la surveillance des consommations d'ATB et des résistances bactériennes. Dans le cadre des actions à mener pour optimiser le bon usage des ATB, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), a également publié un rapport caractérisant les ATB considérés comme « critiques », à savoir ceux qui sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes [5]. Ces surveillances des consommations d'ATB et des résistances bactériennes doivent être réalisées et diffusées aux niveaux national, régional et local, par type de bactérie et d'ATB en vue de leur exploitation [4]. Ces actions nécessitent le

développement d'outils dédiés permettant une analyse facile et rapide des données à l'échelle nationale, régionale, inter-régionale et locale avec un retour d'information immédiat sur ces données.

Il existe de multiples bases de données sur les consommations d'ATB et résistances bactériennes. Cependant, leurs inconvénients sont nombreux : complexité et hétérogénéité des bases, absence de relations directes entre les consommations d'ATB et les résistances, délai de mise à disposition des données trop long, et surtout défaut d'utilisation de ces données aux niveaux local et régional.

C'est pourquoi le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Associées aux Soins (CCLIN) de l'inter-région Est a initié depuis 2008 un outil web appelé **ConsoRes** : **Consommations ATB et Résistances bactériennes** (www.consores.net). ConsoRes permet le recueil, le suivi et l'analyse des consommations d'ATB et de l'évolution des résistances bactériennes à chaque niveau fonctionnel d'un établissement de santé (ES). Mis à disposition pour les Agences Régionales de Santé (ARS), les réseaux de surveillance et l'ensemble des ES publics et privés, il permet d'établir des comparaisons entre établissements et se présente ainsi comme un support pour la mise en place d'actions pédagogiques auprès des prescripteurs.

C'est dans ce contexte alliant augmentation de la consommation des ATB, multirésistance bactérienne et mise en place des politiques actuelles et futures de « juste usage des ATB » que s'inscrit ce travail de thèse.

Dans un premier temps, nous ferons un état des lieux général sur les résistances bactériennes et les consommations d'ATB, puis nous décrirons les politiques de juste usage des ATB et de lutte contre les résistances bactériennes menées aux niveaux international, européen, national et régional.

Dans un second temps, nous établirons une analyse des consommations d'ATB et des résistances bactériennes des ES recueillis dans l'outil ConsoRes en 2013 de cinq régions sélectionnées. Cette analyse sera effectuée sur l'ensemble des régions et par région. Enfin nous réaliserons une analyse comparative qui consistera à confronter les données de consommations d'ATB et résistances bactériennes des cinq régions réparties en deux groupes définis selon l'existence ou non d'un réseau en Antibiotologie.

1. BACTERIES ET RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

« Les **antibiotiques** : de la promesse d'un monde où les **infections bactériennes** seraient maîtrisées au risque d'**impasse thérapeutique** » [4].

Le terme **ATB** provient du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ». Un ATB est une molécule d'origine naturelle, synthétique ou hémisynthétique possédant une action spécifique en empêchant le développement bactérien.

Le premier ATB identifié fut la pénicilline. Mais, contrairement à une idée communément admise, les ATB n'ont pas été découverts dans le laboratoire de Sir Alexander Fleming. Au contraire, la découverte – fortuite – de la **pénicilline** en 1928 s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XX^{ème} siècle, et visent à combattre les maladies infectieuses. Dès la fin du XIX^{ème} siècle, Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *Penicillium glaucum*. Mais ce n'est qu'à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses : à cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. Parallèlement, la microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes scientifiques.

Très rapidement, les ATB ont ainsi permis une diminution significative de la morbidité et de la mortalité consécutives aux infections bactériennes. Malheureusement, l'âge d'or des ATB n'a duré qu'un demi-siècle : en effet, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a conduit à l'apparition de bactéries résistantes, voire **multirésistantes**. Ces BMR ont émergé sur tous les continents et se disséminent avec une vitesse exponentielle. Initialement retrouvées uniquement en milieu hospitalier, où l'émergence est facilitée par la proximité entre patients fragilisés et l'importante pression de sélection, nous assistons aujourd'hui également à une diffusion communautaire de ces BMR. Ceci est d'autant plus inquiétant que le développement de molécules nouvelles est très limité, les **impasses thérapeutiques** risquent donc de se multiplier.

En 1945, Sir Alexander Fleming, dans un article publié dans le New York Times prédisait déjà les risques liés à une mauvaise utilisation de la pénicilline :

“The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out....In such cases the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for

the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted. (*Penicillin finder assays its future*. New York Times 26 June 1945 : 21). Plus récemment, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) interpelle une nouvelle fois dans un article intitulé « Bad buds, no drugs : no ESKAPE! » [6]. Dans ce dernier, les bactéries *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.* sont qualifiées de « super bugs ».

1.1 EMERGENCE, EVOLUTION ET DISSEMINATION DES RESISTANCES BACTERIENNES

1.1.1. DEFINITION

Le phénomène de résistance bactérienne est connu pour toutes les familles d'ATB. La résistance bactérienne aux ATB peut être naturelle ou acquise.

La **résistance naturelle** ou « intrinsèque » est un caractère d'espèce présent chez toutes les souches bactériennes de l'espèce ou du genre bactérien. Elle fait partie du patrimoine génétique habituel de l'espèce et contribue à définir le spectre antibactérien d'un ATB. A titre d'exemple, les bactéries à Gram négatif (BGN) sont naturellement résistantes aux glycopeptides : vancomycine et teicoplanine. Ces molécules possèdent des structures complexes et volumineuses et ne peuvent donc ni diffuser, ni franchir la membrane externe des BGN pour atteindre leur cible, le peptidoglycane, et empêcher ainsi sa synthèse.

La **résistance acquise** apparaît chez des souches bactériennes initialement sensibles et témoigne d'une forte et remarquable adaptabilité. Cette résistance est évolutive en fonction du temps, de la localisation (épidémie), de l'utilisation massive des ATB en santé humaine et animale. Nous parlons alors de souches résistantes sous pression ATB. Cette capacité d'adaptation, favorisée par un traitement prolongé, implique un mécanisme direct avec sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux [7]. Ce phénomène d'hétérorésistance a, par exemple, été rapporté pour la colistine sur des isolats cliniques initialement sensibles chez *Acinetobacter spp.* [8] et chez *P. aeruginosa* [9].

L'acquisition de la résistance peut donc résulter de mutations chromosomiques ou de l'acquisition de gènes de résistance. Ces derniers peuvent être acquis par transformation de gènes étrangers provenant de chromosomes d'autres espèces ou être portés par des éléments mobiles (plasmides, intégrons, transposons). La résistance acquise a ainsi la faculté d'être transmissible horizontalement.

Les mécanismes de résistance aux ATB, qu'ils soient d'origine plasmidique ou inscrits dans le chromosome bactérien, sont multiples [10] :

- Inactivation enzymatique de l'ATB
- Altération de la cible (avec conservation des fonctions physiologiques de la cible)
- Diminution de l'accumulation intracellulaire de l'ATB par
 - Imperméabilité (entrée)
 - Efflux augmenté (sortie)
- Substitution de la cible

Une même bactérie peut présenter plusieurs mécanismes de résistance. Les traitements des infections bactériennes sont donc de plus en plus complexes et le risque d'impasse thérapeutique en constante augmentation.

1.1.2. LES RESEAUX DE SURVEILLANCE

1.1.2.1. ECHELLE MONDIALE

La résistance aux antimicrobiens et donc aux ATB, est une des priorités de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis la fin des années 1990, ce qui a engendré en 2001 la publication de stratégies sanitaires, lignes directrices techniques et recommandations pour le confinement de la résistance aux antimicrobiens [11].

Plus de dix ans plus tard le constat est alarmant : le dernier rapport sur la surveillance mondiale de la résistance aux antimicrobiens révèle que la résistance aux ATB n'est plus un souci pour l'avenir, mais une **réalité**, une menace d'ampleur mondiale qui risque de nous acheminer vers une **ère post-antibiotiques** [12].

Parmi ces résultats, trois points ont particulièrement retenus notre attention :

- Propagation de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes - traitement de dernier recours - dans toutes les régions du monde avec des taux de résistances supérieurs à 50% dans certains pays [12].
- Résistances de souches d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), dans toutes les régions du monde avec des taux de résistances supérieurs à 50% dans de nombreux pays [12].

- Augmentation du risque de décès chez les patients infectés par des BMR : par exemple, estimation de risque de décès supérieur de 64% pour les patients atteints de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) par rapport aux patients atteints d'une forme non résistante [12].

1.1.2.2. ECHELLE EUROPEENNE

Au niveau européen, l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) collige les données sur la résistance bactérienne aux ATB en santé humaine en Europe depuis 1998. Ce réseau de surveillance est coordonné par l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) depuis 2010.

Sept espèces bactériennes sont particulièrement surveillées : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et un genre bactérien : *Acinetobacter spp.*. Les souches bactériennes d'*Acinetobacter spp.* ont été incluses parmi les souches à surveiller en 2012, suite à la constatation de la résistance croissante de ce micro-organisme par plusieurs pays membres [13].

S. pneumoniae est responsable essentiellement d'infections communautaires, tandis que les autres sont aussi et surtout responsables d'Infections Associées aux Soins (IAS).

Les résultats présentés dans le dernier rapport de l'ECDC (2012) sont établis sur les données de résistance aux ATB communiquées par trente pays de l'aire économique européenne (AEE). Ce rapport analyse les évolutions et tendances des données de résistance entre 2009 et 2012 [13]. Les données de résistance sont traitées en taux d'incidence par le réseau EARS-Net.

Il existe d'importantes disparités entre les pays : nous observons schématiquement un gradient Nord-Sud et Ouest-Est pour la plupart des couples « Bactérie/ATB ». Ces différences géographiques reflètent très probablement des pratiques d'utilisation des ATB et de surveillance des BMR différentes [13]. Une tendance générale à la hausse est constatée pour la plupart des ATB et bactéries suivies. De plus, cette augmentation de l'antibiorésistance est observée non seulement dans les pays ayant des pourcentages relativement faibles de résistances, mais également chez ceux ayant des niveaux déjà très élevés.

Un point très préoccupant est l'augmentation constante de la résistance aux ATB chez les entérobactéries (*E. Coli*, *K. pneumoniae*) et chez les BGN non fermentants (BGN-NF) (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*).

Au cours de ces quatre dernières années, la progression la plus importante en termes de résistance concerne *E. coli* et *K. pneumoniae* : la majorité des isolats cliniques signalés à l'EARS-Net en 2012 étaient résistants à au moins un des ATB sous surveillance. De surcroît, le taux de résistance combinée « C3G – fluoroquinolones – aminosides » est particulièrement inquiétant dans de nombreux pays et une augmentation significative est constatée dans quatorze pays entre 2009 et 2012 [13] (Cf. figure 1).

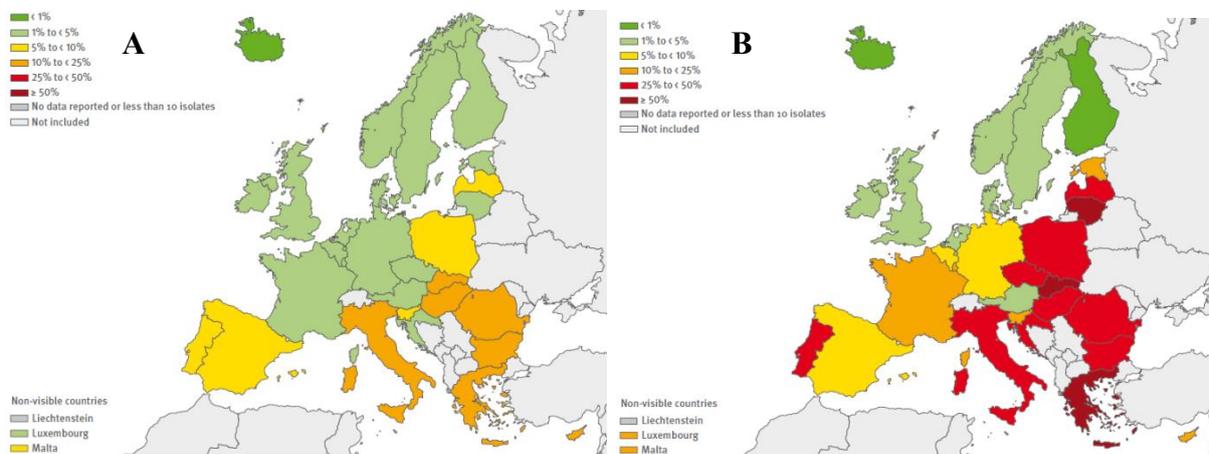


Figure 1 : Fréquence de la résistance aux C3G, fluoroquinolones, et aminosides dans les pays de l'AEE en 2012. A : *E. coli* ; B : *K. pneumoniae*, d'après [13].

Cette résistance combinée à plusieurs classes d'ATB suggère que la majorité des isolats sont porteurs de plasmides combinant plusieurs déterminants de résistance. Ces données sont d'autant plus préoccupantes que ces deux espèces bactériennes sont très fréquemment isolées en pathologie humaine et souvent impliquées dans les IAS. Ce problème de multirésistance s'étend ainsi à la fois aux mondes hospitalier et communautaire. En outre, la dissémination de souches productrices de β Lactamase à Spectre Etendu (BLSE) prend également de l'importance et s'accompagne d'une diversification du type de BLSE.

Les C3G, molécules stables à l'hydrolyse des β -lactamases, développées afin de pallier ce type de résistance perdent de leur efficacité. La première BLSE fut décrite en 1983 [14] et depuis 2009, leur augmentation devient très préoccupante. En 2012, respectivement,

seize pays (sur vingt-trois) et treize pays (sur vingt) ont déclaré entre 85,0 et 100,0% d'isolats BLSE positifs résistants aux C3G pour *E. coli* et *K. pneumoniae*. Autre point critique : initialement isolées uniquement dans les hôpitaux, ces souches sont apparues et se sont disséminées dans la communauté, on parle alors de BLSE communautaires [13].

Le traitement de choix des infections causées par les entérobactéries sécrétrices de BLSE repose sur l'utilisation de carbapénèmes. Cependant, les carbapénémases ont rapidement fait leur apparition.

La résistance aux carbapénèmes est particulièrement préoccupante chez *K. pneumoniae*, depuis 2009 (Cf. figure 2). Entre 2009 et 2012, une augmentation significative est constatée dans cinq pays (France, Grèce, Italie, Norvège et Espagne). Durant cette même période, le pourcentage moyen de résistance dans les pays européens est passé de 3,2% en 2009 à 6,2% en 2012 [13]. Ces souches de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases sont généralement multirésistantes [15]. Le traitement repose alors sur des molécules de dernière intention (colistine, tigécycline) et le risque d'échec thérapeutique devient une réalité.

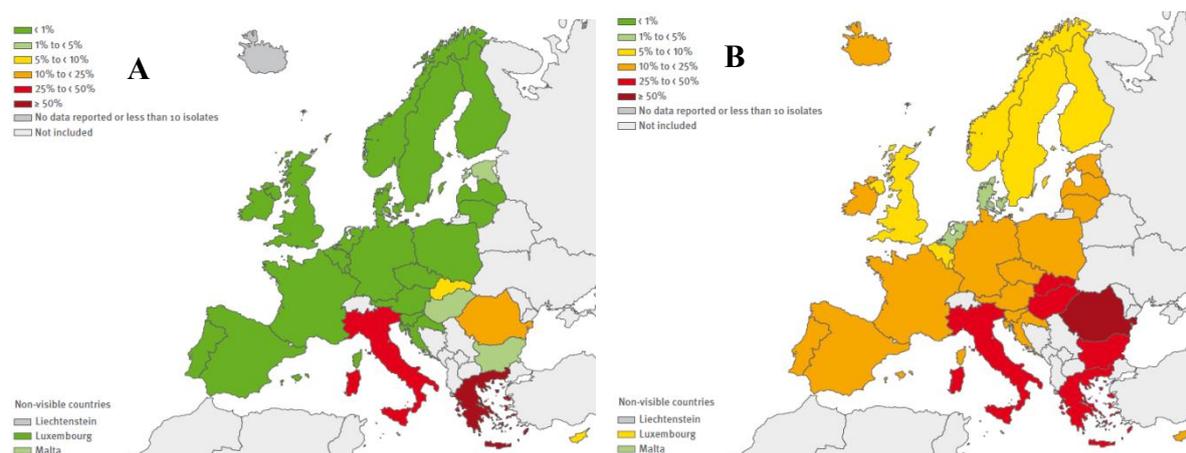


Figure 2 : Fréquence de la résistance aux carbapénèmes dans les pays de l'AEE en 2012. A : *K. pneumoniae* ; B : *P. aeruginosa*, d'après [13].

La résistance aux carbapénèmes et à plusieurs familles ATB est également fréquente chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp.*. En 2012, la résistance combinée chez *P. aeruginosa* est inquiétante : 13,8% des isolats sont résistants à au moins trois classes d'ATB et 5,8% aux cinq classes sous surveillance. La résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* ne se limite pas à quelques souches isolées : le pourcentage moyen de résistance en Europe est de 17,1%, les estimations nationales variant de 3,2% (Malte) à 51,2% (Roumanie) (Cf. figure 2).

Durant la période 2009 - 2012, une augmentation significative de résistance aux carbapénèmes a été observée dans quatre pays (Autriche, Chypre, Grèce et Portugal), tandis que seule la République Tchèque affiche une diminution significative [13]. Ces bactéries ubiquitaires sont de remarquables pathogènes opportunistes, souvent responsables d'IAS, occupant une place importante en pathologie humaine infectieuse. Elles sont responsables chez les sujets immunodéprimés ou fragilisés d'infections de la peau et de tissus mous (surinfections d'escarres, de brûlures, *etc.*), de septicémies, de complications pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose ou encore d'exacerbations de pathologies pulmonaires (bronchiolite, broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Pour le genre *Acinetobacter spp.* inclus dans le programme de surveillance à partir de 2012, sur les dix-huit pays qui ont fourni des données de résistance, les variations inter pays sont considérables. A titre d'exemple, la résistance à la classe des carbapénèmes est nulle (0,0%) en Norvège et atteint 87,8% en Grèce [13]. Ces BGN-NF sont particulièrement difficiles à traiter chez les patients et à éradiquer de l'environnement hospitalier en raison de leur remarquable capacité d'adaptation et de leur tolérance intrinsèque à un grand nombre de détergents, désinfectants et antiseptiques. De plus, ces bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses familles d'ATB (certaines β -lactamines, macrolides, *etc.*), résistance notamment imputée à une imperméabilité membranaire dix à cent fois supérieure à celle d'*E. coli* [16]. Seule option restante, la colistine – ATB de dernier recours – est alors très souvent utilisée en dernière intention dans le traitement de ces infections [17] [18].

1.1.2.2. BACTERIES A GRAM POSITIF

La résistance aux ATB chez les bactéries à Gram positif (BGP) affiche un profil plus diversifié à travers l'Europe : une tendance à la stabilité, voire à une diminution dans certains pays. Les tendances pour *S. pneumoniae* et les entérocoques (*E. faecalis* et *E. faecium*) sont généralement stables, cependant le pourcentage d'isolats résistants est très variable selon les pays.

S. aureus colonise la peau d'environ 30,0% de la population. Ce portage est généralement sans conséquence, mais cette bactérie peut être responsable d'infections sévères, en particulier de la peau et des tissus mous. Les SARM restent une des causes les plus importantes d'IAS dans la majorité des pays.

En Europe, en 2009, le pourcentage moyen de SARM s'élevait à 23,2% [19]. Quatre ans plus tard, nous constatons une diminution significative, le taux de résistance n'étant « plus que » de 17,8%. Sur cette même période, une diminution significative a été observée dans sept pays (Belgique, Croatie, France, Allemagne, Hongrie, Irlande et Royaume-Unis), tandis qu'une augmentation significative est observée dans quatre pays (Norvège, Pologne, Portugal et Roumanie) [13]. Ces évolutions – majoritairement favorables – sont donc très prometteuses pour l'avenir : la dissémination des SARM n'est pas une fatalité, un phénomène irréversible, mais peut être contrôlée par des efforts conjoints d'hygiène et de maîtrise de l'antibiothérapie. Malgré cela, cette BMR reste une priorité de santé publique puisqu'elle entraîne une prolongation de l'hospitalisation et une augmentation du risque de mortalité. De plus, dans sept pays de l'AEE, le pourcentage de souches résistantes est encore supérieur à 25,0% [13] (Cf. figure 3).

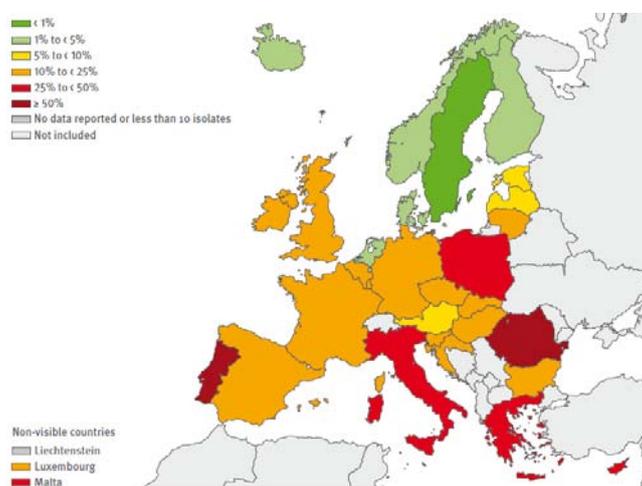


Figure 3 : *Staphylococcus aureus* : fréquence de SARM dans les pays de l'AEE en 2012, d'après [13].

Le traitement des infections à SARM repose sur l'utilisation de la vancomycine. Cependant, tout comme les BGN ont su s'adapter, en 2009 ont été décrites les premières souches résistantes de *S. aureus* à la vancomycine aux Etats-Unis. Aucun cas de souches résistantes n'a été déclaré ces dernières années en Europe, seulement des souches de résistance intermédiaire.

Les entérocoques bien que moins virulents que les autres BGP peuvent être responsables de diverses pathologies (endocardites, bactériémies, méningites, infections urinaires, etc.) lors de la rupture des relations commensales avec l'hôte. Les premières souches d'Enterocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) sont apparues dans les années

80. Cette évolution est à corrélérer avec l'utilisation excessive de vancomycine en pathologie humaine aux Etats-Unis et d'avoparcine en élevage animal en Europe. Dans la plupart des pays, la fréquence de la résistance d' *E. faecium* à la vancomycine est faible (pourcentage moyen en Europe : 8,1%) et a tendance à diminuer en Europe, exceptions faites pour la République Tchèque et l'Allemagne [13]. L'observation d'une augmentation significative de la résistance est généralement à corrélérer avec des épidémies hospitalières, ces bactéries ayant une grande capacité de dissémination entre patients.

La résistance à haut niveau aux aminosides chez *E. faecalis* est très variable d'un pays européen à un autre. La France possède un des taux les plus bas avec Chypre et l'Islande et l'Italie le taux de résistance le plus élevé [13].

S. pneumoniae est une espèce bactérienne fréquemment responsable d'infections des voies aériennes supérieures telles que sinusites, otites, mais également d'infections plus graves : pneumonies franches lobaires aiguës, méningites, septicémies impliquant une morbidité et une mortalité élevées. Les souches de pneumocoques résistantes aux β -lactamines sont appelés « Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline » (PSDP). Les taux de résistance des PSDP sont très variables d'un pays à l'autre. Certains pays comme la France, le Luxembourg ou encore le Portugal ont montré une diminution significative tandis que d'autres affichent une augmentation significative (Belgique, Danemark, Finlande, Norvège et Royaume-Uni) [13]. La résistance aux macrolides est également très hétérogène : le taux le plus important de résistance est observé à Malte (50,0%) et le plus faible en Lettonie (3,5%). La Finlande est le seul pays affichant une diminution significative de la résistance aux macrolides sur la période concernée (2009 - 2012) [13].

1.1.2.3. ECHELLE NATIONALE

En France, le recueil et la transmission des données de résistances bactériennes font l'objet d'une collaboration entre plusieurs organismes : l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et l'Observatoire National de la Résistance aux Antibiotiques (ONERBA). La surveillance de l'évolution des BMR est également réalisée par les CCLIN des cinq inter-régions (Est, Paris-Nord, Ouest, Sud-Est et Sud-Ouest) et coordonnée au niveau national par l'InVS dans le cadre du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) : BMR-RAISIN.

Les taux de résistance bactérienne en France se situent généralement autour de la moyenne européenne [13].

1.1.2.3.1. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Chez *S. pneumoniae*, les résistances aux β -lactamines et macrolides sont présentes uniquement chez certains sérogroupes, et ceux présentant le plus fréquemment une résistance aux ATB sont les plus souvent impliqués en pathologie. En France, en 2012, la proportion de PSDP dans les infections invasives (méningites et bactériémies) s'élevait à 22,0%, confirmant la baisse de la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année depuis 2003 [20]. L'introduction en 2003 du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans la liste des vaccinations recommandées pour les enfants à risque, son extension aux enfants de moins de cinq ans en 2006 et l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué treize-valent (PCV13) en 2010 ont eu un impact certain sur le contrôle de la résistance aux ATB chez *S. pneumoniae* (Cf. figure 4) [20].

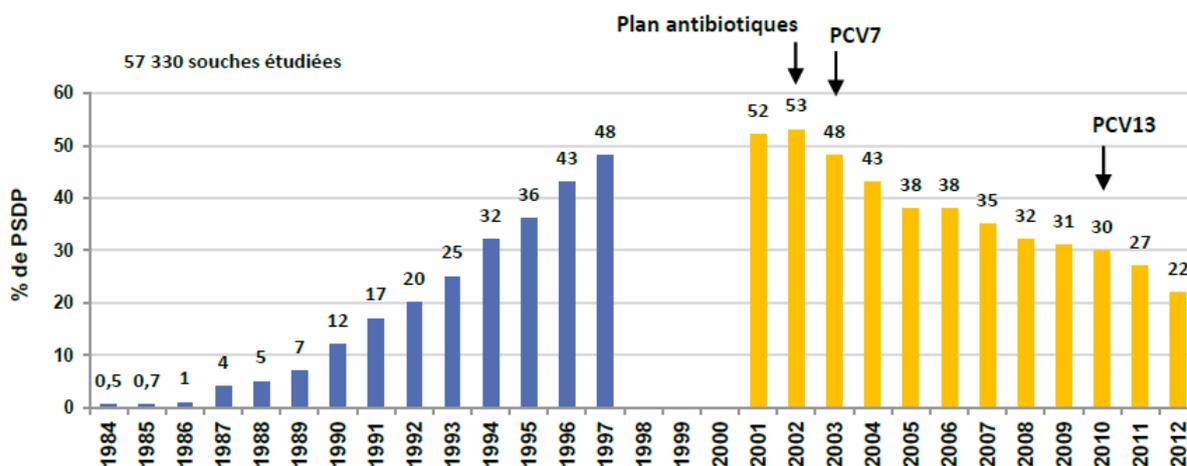


Figure 4 : *Streptococcus pneumoniae* : évolution de la fréquence de PSDP en France, d'après [20].

1.1.2.3.2. BACTERIES MULTIRESISTANTES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

Les BMR occupent une place importante dans les IAS en France. Deux font l'objet du programme national conduit par le réseau BMR-RAISIN : les SARM et les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE). Ce choix est fondé sur plusieurs critères : leur fréquence élevée, leur potentiel pathogène (mortalité, morbidité et coûts accrus), leur caractère

commensal (risque de dissémination entre patients) et leur caractère clonal (transfert aisé des mécanismes de résistance) [21] [22].

La surveillance des SARM et EBLSE est menée par les différents CCLIN. La période de l'enquête est de trois mois consécutifs. Les résultats sont exprimés en densité d'incidence (DI) pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) par ES. Ils sont stratifiés selon trois critères qui caractérisent chaque établissement : le statut (public, privé, Établissements de santé privés Participant au Service Public Hospitalier (PSPH)), le type (CHU, CH, centre de lutte contre le cancer, *etc.*) et le nombre de lits.

En 2012, les données ont été recueillies dans 1181 ES, soit 207 ES de plus qu'en 2011, et une augmentation de 147,0% par rapport à 2002 témoignent d'une implication croissante des professionnels de santé [22].

Des disparités inter-régionales et régionales sont observées pour les BMR surveillées. En 2012, la DI globale des SARM est de 0,35/1000 JH (soit 20,4% de SARM dans l'espèce). La DI est la plus élevée dans l'inter-région Sud-Ouest (0,45 DI) et la plus faible l'inter-région Ouest (0,28 DI). La DI globale des EBLSE s'élève à 0,53/1000 JH et est donc supérieure à celle des SARM. La dispersion des DI en fonction des inter-régions est également plus importante que pour les SARM, variant de 0,32 pour l'Ouest à 0,93 pour le Nord (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)) [22]. Parmi les EBLSE, *E. coli* est l'espèce bactérienne la plus isolée (59,2%) suivie de *K. pneumoniae* (20,2%). Une hétérogénéité de la distribution, en fonction des inter-régions est observée pour toutes les espèces d'entérobactéries concernées (*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*) [22].

Une comparaison avec les données de surveillance de 2008 [23] permet de constater ce double phénomène (Cf. figure 5) :

- La DI globale des SARM continue de diminuer (- 18,0% en 4 ans).
- La DI globale des EBLSE continue d'augmenter (+ 89,0% en 4 ans), *E. coli* étant l'espèce qui a le plus contribué à cette évolution.

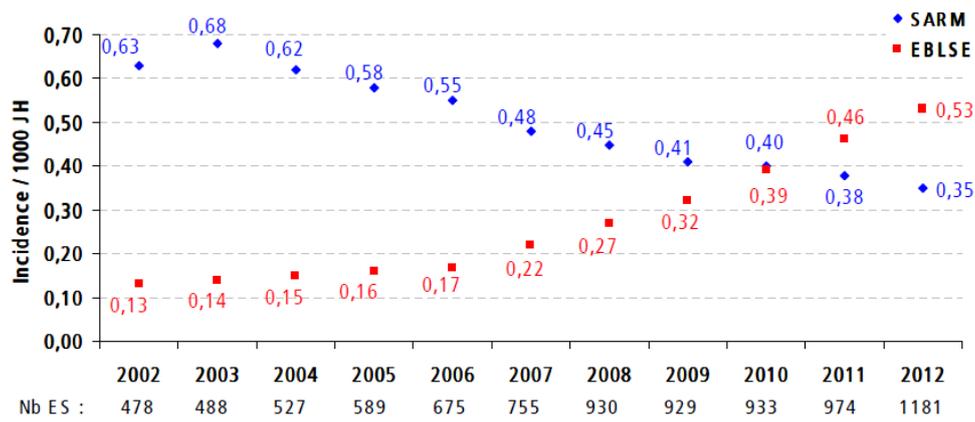


Figure 5 : *Staphylococcus aureus* et entérobactéries : évolution de la densité d'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1000 JH dans les ES, d'après [22].

Existe-t-il des explications à ces évolutions divergentes ?

La diffusion des EBLSE est plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir du tube digestif, le réservoir est donc beaucoup plus important que celui des SARM qui colonisent la peau et les muqueuses. Cette diffusion facilitée des entérobactéries concerne également leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, *etc.*) facilement transférables entre bactéries. Ce problème de multirésistance s'étend ainsi à la fois aux mondes hospitalier et communautaire, et prend de plus en plus d'importance. La diffusion des EBLSE nécessite donc d'agir sur de nombreux facteurs : pression de sélection ATB, mesures d'hygiène et notamment lutte contre le péril fécal, rôle de l'alimentation, des effluents, *etc.* [22].

Une analyse géographique des incidences révèle des disparités régionales : la DI pour les SARM et les EBLSE est la plus faible dans l'inter-région Ouest [22].

1.2 EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Il est difficile d'arrêter le processus de résistance bactérienne, mais nous pouvons limiter son extension par une meilleure utilisation des ATB fondée sur la connaissance de leur mécanisme d'action, de leur spectre antibactérien, des mécanismes biochimiques et du support génétique de la résistance. La résistance aux ATB constitue ainsi un problème mondial de santé publique lié en grande partie à l'utilisation des ATB [24]. Les **surveillances des consommations ATB** et des **résistances bactériennes** sont donc **indissociables et indispensables**.

1.2.1. DEFINITION

Indicateurs des consommations d'antibiotiques

La comparaison de la consommation des ATB entre des zones géographiques différentes est difficile en raison de l'absence de forme référente commune : hétérogénéité des conditionnements et des dosages commercialisés qui sont variables selon les pays.

Afin de rendre possible les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations, l'OMS a défini une unité de mesure : la **Dose Définie Journalière (DDJ)**. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle quotidienne pour un adulte de 70 Kg dans l'indication principale d'un principe actif [25]. Les DDJ ne reflètent donc pas nécessairement les doses journalières prescrites ou recommandées. C'est cet indicateur qui a été retenu par le programme Européen de surveillance de la consommation des ATB ou « European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network » (ESAC-Net).

Nombre DDJ = Quantité en grammes / DDJ de chaque antibiotique
--

Un indicateur de suivi doit tenir compte de l'exposition et de la population étudiée, population susceptible d'être exposée au phénomène étudié. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, le nombre de DDJ est divisé par le nombre total d'habitants et les résultats présentés pour mille habitants et par jour : DDJ/1000H/J. La consommation hospitalière quant à elle est rapportée à un second dénominateur, le nombre de journées d'hospitalisation (JH) afin de tenir compte des variations de l'activité des ES : DDJ/1000JH [25].

Indicateurs de consommation des ATB

En ville **Nombre de DDJ/1000H/J**

En ES **Nombre DDJ/1000JH**

Dans un souci de cohérence et de facilité de mise en œuvre, les experts du « Plan pour préserver l'efficacité des ATB » recommandent ainsi d'utiliser le nombre de DDJ/1000JH à l'hôpital et le nombre de DDJ/1000H/J en milieu communautaire. Cette méthodologie, commune et minimale, pourra permettre d'effectuer dans le futur un suivi en parallèle de l'exposition aux ATB, des taux de résistances bactériennes observées dans les IAS, mais également des comparaisons à l'échelon européen avec le programme de l'ESAC-Net.

1.2.2. EN EUROPE

Le centre européen de surveillance et de contrôle des maladies, l'ECDC, coordonne la surveillance de la consommation des ATB et antifongiques *via* le réseau ESAC-Net aux niveaux communautaire et hospitalier. Ce suivi permet ainsi d'apprécier l'évolution pour chaque pays et de constater, ou non, l'influence des différentes politiques mises en œuvre.

Le deuxième et dernier rapport annuel de l'ECDC a été publié en 2011, les données des consommations d'antimicrobiens ont ainsi été publiées pour vingt-neuf pays de l'AEE (soit vingt-sept états membres de l'Union Européenne et deux pays non membres : Islande et Norvège) [27].

1.2.2.1. EN VILLE

Les ATB sont plus largement utilisés dans le secteur de ville que dans le secteur hospitalier (en volume et en DDJ).

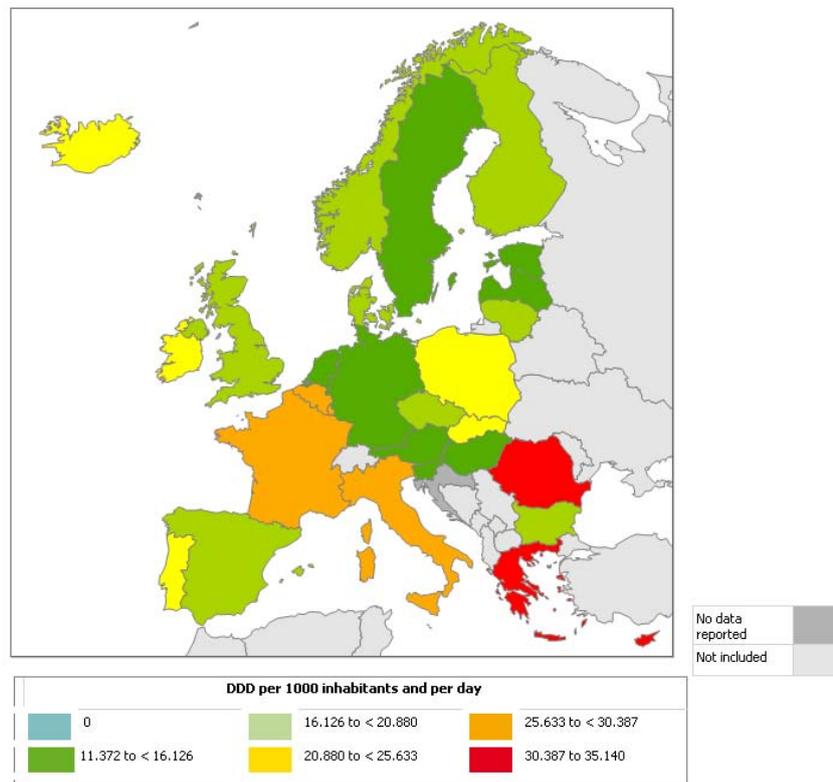


Figure 6 : Consommation totale des ATB à usage systémique en milieu communautaire dans les pays de l’AEE en 2011 (DDJ/1000H/J), d’après [27].

Très schématiquement, l’Europe peut être divisée en trois zones en fonction de sa consommation en ATB : les pays du Nord, faibles consommateurs, les pays de l’Est, consommateurs modérés et les pays du bassin méditerranéen, forts consommateurs (Cf. figure 6). La consommation en Grèce atteint **35,1** DDJ/1000H/J, tandis que le taux européen le plus faible est observé au Pays-Bas (**11,4** DDJ/1000H/J). La consommation médiane des pays de l’AEE est de **19,5** DDJ/1000H/J [27].

Ces données comparatives doivent cependant être interprétées avec prudence. En effet, bien que la réglementation l’interdise, certaines pharmacies en Espagne continuent à délivrer des ATB sans prescription médicale. La consommation d’ATB doit donc être probablement supérieure puisque ces ventes ne peuvent pas être prises en compte dans les statistiques officielles.

Une analyse de tendance effectuée sur les données des consommations d’ATB globales pour vingt-deux pays sur la période 2007 - 2011 a montré une augmentation significative pour trois pays (Belgique, Malte et le Royaume-Uni), mais aucune diminution significative.

Par ailleurs, en 2011 une augmentation globale de 1,0 DDJ/1000H/J de la consommation moyenne est observée par rapport à 2010.

Les consommations communautaires des principales classes d'ATB sont représentées figure 7.

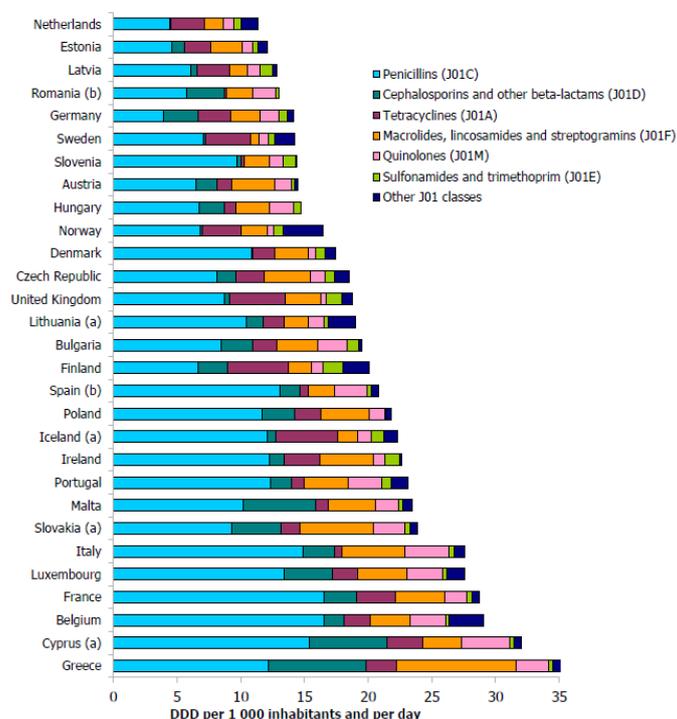


Figure 7 : Répartition de la consommation totale des ATB à usage systémique en milieu communautaire par classe dans les pays de l'AEU en 2011 (DDJ/1000H/J), d'après [27].

Dans tous les pays, les pénicillines sont les ATB les plus fréquemment prescrits. Elles sont suivies par la classe des macrolides-lincosamides-streptogramines, tétracyclines, céphalosporines et quinolones [27].

Une analyse des données plus précise de consommation au niveau des groupes et sous-groupes de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) permet de constater des divergences importantes inter-pays : augmentation de la consommation de certains groupes / sous-groupes d'ATB au détriment d'autres [27].

Ces différences peuvent s'expliquer par des programmes nationaux et campagnes sur l'utilisation des ATB qui peuvent varier d'un pays à l'autre. En outre, sans données sur les indications et recommandations de prescriptions, il est difficile d'identifier les facteurs influençant ces tendances.

1.2.2.2. A L'HOPITAL

En raison de difficultés de recueil, les données concernant la consommation à l'hôpital sont beaucoup moins nombreuses que celles se rapportant à la ville. En 2011, dix-huit pays ont communiqué leurs résultats. La consommation hospitalière totale d'ATB varie de **1,0** DDJ/1000H/J aux Pays-Bas à **3,2** DDJ/1000H/J en Roumanie avec une médiane de **1,8** DDJ/1000H/J [27]. En 2011 la consommation moyenne des ATB est semblable à celles des années précédentes, aucune tendance significative n'a été observée.

En milieu hospitalier, les pénicillines sont les ATB les plus utilisés, suivies par les céphalosporines et les quinolones [27].

Comme en milieu communautaire, une analyse des données au niveau des groupes et sous-groupes ATC laisse apparaître des divergences. A titre d'exemple, l'utilisation proportionnelle varie de 8,9% en Irlande à 54,2% en Bulgarie pour les céphalosporines et de 6,0% au Portugal à 18,4% en Italie pour les quinolones. Pour les carbapénèmes, il existe également une grande disparité entre pays : la Roumanie est le pays dans lequel la consommation est la plus faible (0,6%) et la Finlande le pays où la consommation est la plus élevée (11,6%) [27]. Ces divergences restent difficilement explicables et des études sont nécessaires afin d'identifier les facteurs influençant ces tendances (politiques nationales...).

1.2.3. EN FRANCE

En France, différentes sources de données pour les consommations d'ATB existent : le traitement réalisé par l'ANSM, celui de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), mais également le recueil du médicament de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation, et des Statistiques (DREES), les consommations renseignées dans le cadre du bilan standardisé des activités de lutte contre les infections nosocomiales (ICATB) et la surveillance du réseau ATB-RAISIN sous l'égide des CCLIN et de l'InVS.

Les données utilisées par l'ANSM proviennent des déclarations de ventes adressées annuellement par les entreprises pharmaceutiques, celles de la CNAMTS correspondent au dénombrement des remboursements d'ATB effectués par le régime général et se rapportent donc exclusivement à la consommation de ville [28]. Ces données sont ensuite converties en DDJ selon la Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la

diffusion d'un guide pour une méthode de calcul de la consommation des ATB dans les ES et en ville [26] [29].

Très mauvais élève, la France était le premier consommateur d'ATB en Europe, au début des années 2000. En 2011 elle se situe au quatrième rang, perdant sa place de leader, certes, mais figure toujours parmi les pays européens qui consomment le plus d'ATB [27].

Un des **objectifs** du plan national d'alerte sur les ATB 2011 - 2016 est la réduction de la consommation de **25%** d'ici 2016.

La consommation totale d'ATB en France avait diminué de 16,0% entre 2000 et 2010 [30]. Cette évolution résulte de la baisse de toutes les prescriptions médicales, en ville comme à l'hôpital. La lecture du graphique (Cf. figure 8) montre néanmoins que ce mouvement a été beaucoup plus accentué en début de période, coïncidant en grande partie avec la mise en place du premier plan ATB en 2001 et le lancement de la première campagne nationale de l'Assurance Maladie « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Depuis 2005, une légère tendance à la hausse est à noter. La diminution entre 2000 et 2012 n'est plus que de 12,5% [28].

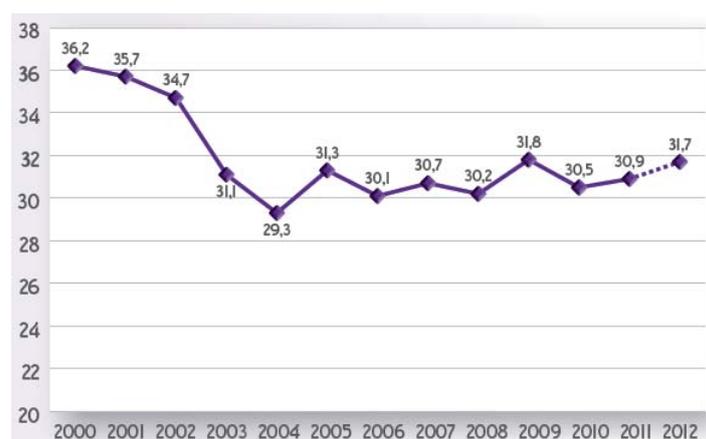


Figure 8 : Evolution de la consommation totale d'ATB en France (DDJ/1000H/J), d'après [28].

1.2.3.1. EN VILLE

Les ATB sont plus utilisés en ville que dans le secteur hospitalier, soit respectivement 125,0 et 18,5 millions d'unités (boîtes) vendues en 2012, pour des chiffres d'affaires respectifs de 640,0 et 141,0 millions [28].

La consommation française en milieu communautaire s'élève à **28,7** DDJ/1000H/J, et demeure nettement supérieure à la médiane européenne (**19,5** DDJ/1000H/J) [27].

Tout comme pour la consommation totale des ATB en France, une forte diminution est observée jusqu'en 2004. Depuis 2005 cette évolution devient irrégulière et affiche une légère tendance à la hausse (Cf. figure 9).

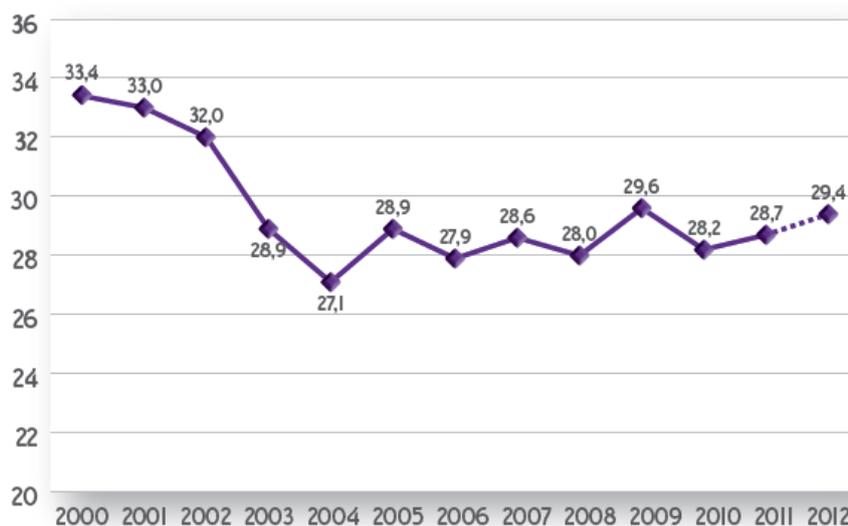


Figure 9 : Evolution de la consommation totale d'ATB en milieu communautaire en France (DDJ/1000H/J), d'après [28].

Au cours de la période 2000 - 2011, la consommation d'ATB a également évolué sur le plan quantitatif et affiche une diminution dans la plupart des classes thérapeutiques. Il existe cependant deux exceptions :

- augmentation de la consommation des pénicillines en association (13,9 à 24,0%), notamment de l'association amoxicilline-acide clavulanique.
- augmentation de la consommation des C3G (4,8 à 6,6%).

Ces deux augmentations constituent un problème majeur : l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est l'un des ATB les plus générateurs de résistances et avec les C3G contribuent à la sélection et dissémination des EBLSE [28].

Un des résultats très positif en 2011 était la diminution de l'usage des fluoroquinolones. Les premières tendances de 2012 affichent une stabilisation. Ces résultats sont donc très prometteurs et témoignent de l'efficacité des recommandations émises visant à restreindre leur prescription en première intention [28].

La décomposition de la consommation par classe d'ATB en France est similaire à celle observée en Europe : les β -lactamines sont les ATB les plus fréquemment prescrits et représentent plus de deux tiers de la consommation ambulatoire suivis par les classes des macrolides et des tétracyclines.

Tout comme il existe un gradient Nord-Sud pour la consommation d'ATB en Europe, d'importantes disparités régionales sont constatées en France. Les régions du nord de la France sont celles où la consommation est la plus élevée, tandis que les régions Pays de la Loire et Rhône-Alpes se caractérisent par un niveau de consommation plus modéré (Cf. figure 10).

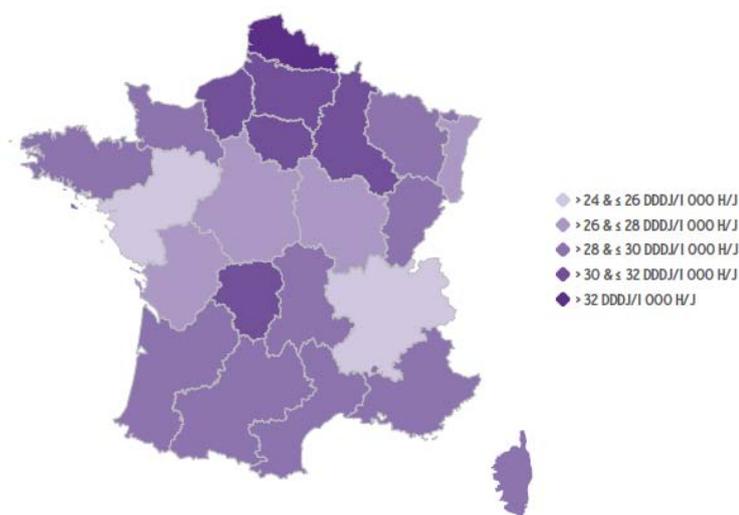


Figure 10 : Répartition de la consommation d'ATB en ville dans les régions de France métropolitaine en 2011 (DDJ/1000H/J), d'après [28].

En 2011, deux départements (la Savoie et la Haute Savoie) avaient un niveau de consommation très proche de la moyenne européenne (respectivement **23,0** et **21,8** DDJ/1000H/J). Ces résultats sont encourageants et prometteurs, ils témoignent que des progrès sont possibles et que de nouvelles pistes d'améliorations doivent être examinées. En revanche, les Ardennes, le Cantal, le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme, la Haute-Saône et la Seine-Saint-Denis sont de mauvais élèves avec des taux de consommation dépassant les **32,0** DDJ/1000H/J [28]. Ces différentes données montrent l'importance de la déclinaison régionale du troisième plan ATB, assurée par les ARS qui permettra d'adapter les actions au contexte local et aux spécificités de chaque territoire.

La consommation de la Lorraine, est comprise entre **28,0** et **30,0** DDJ/1000H/J, avoisinant ainsi la moyenne nationale [28].

Il faut cependant rester prudent quant à l'interprétation de ces différences territoriales car de nombreux éléments doivent être pris en compte : état de santé avec notamment la prévalence des maladies infectieuses, l'espérance de vie, l'offre de soins, ou encore la pyramide des âges [28].

1.2.3.2. A L'HOPITAL

La consommation totale d'ATB en milieu hospitalier est de **2,1** DDJ/1000H/J. La France se situe au 5^{ème} rang européen ex-aequo avec la Grèce. Cependant, ce classement ne pourra être déterminé avec certitude que lorsque le niveau de consommation des pays les plus peuplés d'Europe sera connu et surtout pourra être exprimé en prenant en compte l'activité hospitalière [27].

La consommation ATB en milieu hospitalier peut être déterminée en valeur absolue (DDJ/1000H/J) et/ou en valeur relative (DDJ/1000JH) en fonction du dénominateur choisi et peut ainsi donner lieu à des interprétations différentes. En effet, le nombre de JH décroît d'une année à l'autre tandis que la population française augmente. De plus, directement reliée à l'activité hospitalière la consommation en valeur relative est très certainement plus pertinente car plus sensible aux variations de faible ampleur.

Si en valeur absolue (courbe verte), la consommation d'ATB est beaucoup plus élevée en ville qu'à l'hôpital, en valeur relative (courbe violette) ce rapport s'inverse (Cf. figure 11). A titre d'exemple, plus de quatre patients sur dix hospitalisés ont reçu en 2011 un jour donné une dose d'ATB (Cf. figure 11) alors qu'en milieu communautaire ce taux journalier est inférieur à trente personnes sur mille (Cf. figure 9). L'exposition aux ATB est donc majeure à l'hôpital [28].

Sur le plan quantitatif, en valeur absolue, la consommation hospitalière d'ATB suit la même évolution que la consommation totale entre 2000 et 2012, mais en valeur relative, la tendance s'inverse pour la deuxième phase à partir de 2005.

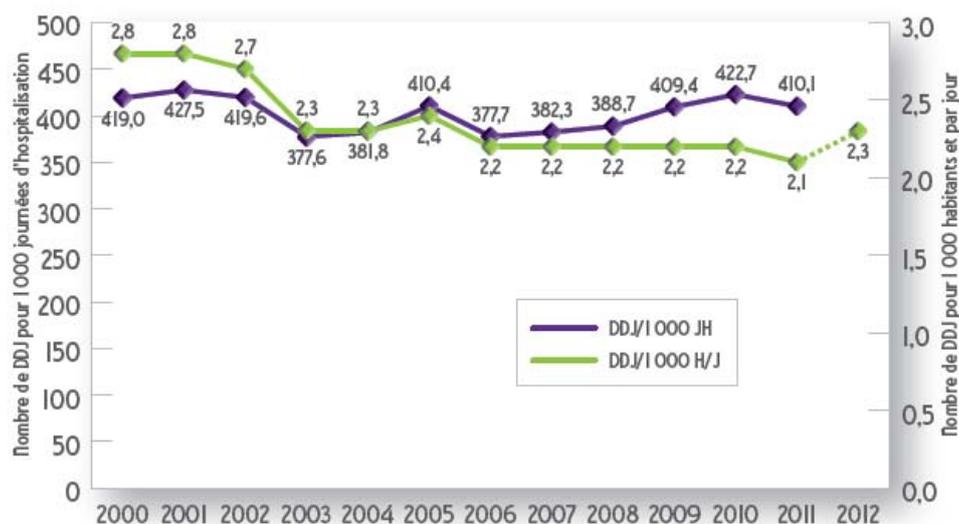


Figure 11 : Evolution de la consommation totale d'ATB en milieu hospitalier en France (DDJ/1000H/J et DDJ/1000JH), d'après [28].

Dans les ES, les β -lactamines sont les molécules les plus utilisées suivies des quinolones [28].

Le top dix des ATB les plus consommés en milieu hospitalier est représenté figure 12. L'association amoxicilline-acide clavulanique est la plus consommée (18,4%) suivie par la ceftriaxone (11,9%), ce qui est particulièrement problématique en termes d'écologie bactérienne [32].

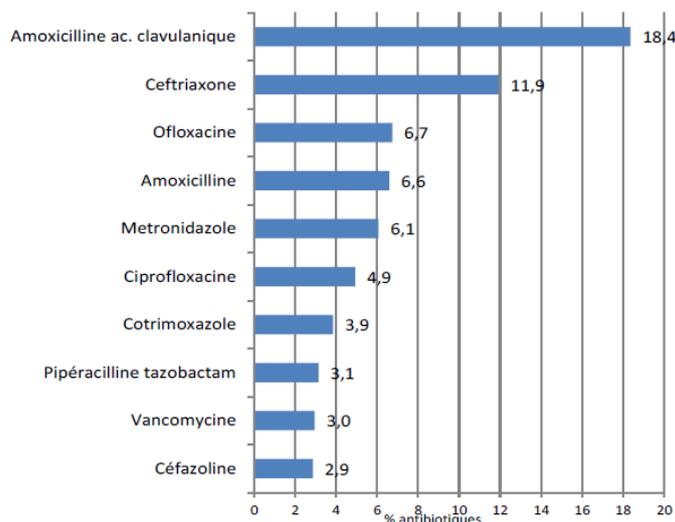


Figure 12 : Top dix des ATB les plus consommés en milieu hospitalier en France en 2012, d'après [32].

Sur le plan quantitatif, sur l'ensemble de la période 2000 - 2012, la consommation a diminué dans toutes les classes, à l'exception :

- Des carbapénèmes (variation globale de 119,4%).
- Des C3G (variation globale de 39,8%).
- De l'association pipéracilline-tazobactam (variation globale de 34,7%).
- Des « associations et autres antibactériens » auxquels appartient la colistine (variation globale de 20,5%).

Ces tendances sont particulièrement préoccupantes, puisque ces molécules sont considérées comme particulièrement génératrices de résistance.

Les premiers résultats de 2012 laissent apparaître quelques évolutions positives : une légère diminution de la consommation des carbapénèmes, la stabilisation de la consommation des fluoroquinolones et de la colistine. En revanche, la progression de la consommation des C3G et donc de la ceftriaxone reste inquiétante [32].

Depuis juillet 2009, le réseau ATB-RAISIN est chargé de surveiller les consommations des ATB en milieu hospitalier. En 2012, 1411 ES volontaires ont participé à cette surveillance facultative, ce qui représente 66,8% des lits d'hospitalisation des ES sollicités au niveau national. Cette analyse consiste à décrire la distribution des consommations d'ATB (totale, par famille, ou molécule de choix) par type d'ES, par groupe et par secteur d'activité [33].

En parallèle de la surveillance des consommations d'ATB, le réseau s'intéresse également à la résistance des sept bactéries cibles de la surveillance de l'ECDC dans les ES participant à l'enquête [33].

Pour la consommation globale des ATB, les disparités constatées en milieu communautaire sont retrouvées en milieu hospitalier, et certaines observations sont concordantes. Les régions Pays de la Loire, Lorraine, et Bretagne affichent le taux de consommation d'ATB le plus faible (**165,2** à **331,8** DDJ/1000JH), tandis que les plus fortes consommations sont observées en Basse-Normandie, Ile de France, Bourgogne et Auvergne (**401,9** à **515,0** DDJ/1000JH) [33]. Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence : il s'agit de données descriptives provenant d'ES volontaires et la participation n'est pas homogène d'une région à l'autre. Les régions Pays de la Loire et Basse Normandie sont celles où les plus forts taux de participation sont observés (respectivement 94,0 et 100,0%).

Les consommations d'ATB varient qualitativement et quantitativement selon les types d'ES et les secteurs d'activités. Les consommations les plus élevées sont observées dans les CHU (**545,0** DDJ/1000JH), et les plus faibles dans les établissements spécialisés en psychiatrie (**52,0** DDJ/1000H). Selon le secteur d'activité clinique, les consommations varient de **59,0** DDJ/1000JH en Psychiatrie (prédominance de l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique) à **1973,0** DDJ/1000JH en Maladies Infectieuses (profils des ATB utilisés très variés) [33].

Une analyse de tendance a été effectuée sur 565 ES pour la période 2008 à 2012. Certains résultats sont encourageants [33] :

- Stabilisation ou régression de la consommation d'ATB dans la majorité des ES (à l'exception des Centre Hospitalier (CH) et des Hôpitaux Locaux (LOC)).
- Réduction de la consommation des fluoroquinolones (- 8,8%).
- Stabilisation de la consommation des carbapénèmes (-1,6% entre 2011 et 2012, mais celle-ci fait suite à une augmentation fulgurante de 40,0% entre 2008 et 2011).

D'autres résultats restent particulièrement préoccupants :

- Progression des consommations de ceftriaxone (+48,2%).
- Progression de la consommation de pipéracilline-tazobactam (+72,7%).

Ces données obtenues par le réseau ATB-RAISIN sont cohérentes avec celles publiées par l'ANSM.

1.2.3.3. ET CHEZ LES ANIMAUX ?

L'utilisation massive et répétée des ATB n'est pas un phénomène réservé à la médecine humaine, la surconsommation d'ATB est également présente dans les élevages. Or, comme chez l'Homme, la surconsommation d'ATB chez les animaux est responsable de l'apparition de résistances, ces BMR pouvant alors se transmettre à l'Homme directement ou *via* la chaîne alimentaire.

D'après l'OMS, au moins 50,0% des ATB produits dans le monde seraient destinés aux animaux. Fait inquiétant, aux Etats-Unis, ces molécules sont toujours utilisées de façon systématique comme facteurs de croissance, pratique interdite en Europe depuis 2006.

En France, depuis 1999, un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des ATB a été mis en place par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV).

Ce suivi, basé sur la déclaration annuelle des ventes d'ATB par les laboratoires, est réalisé en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV) selon la ligne directrice de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) sur « la surveillance des quantités d'ATB utilisées en élevage » [34]. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce de destination.

Il existe deux indicateurs de suivi des consommations d'ATB en médecine vétérinaire : le tonnage vendu de principe actif et le niveau d'exposition aux ATB.

En 2012, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 782 tonnes, il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi, une diminution de 41,2% est observée par rapport à 1999 confirmant ainsi les tendances observées les années précédentes. Cependant ces données en tonnages ne traduisent pas précisément l'utilisation des ATB [35]. L'indicateur le plus fiable de suivi des consommations d'ATB est l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials), puisqu'il est directement corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale. Toutes espèces animales confondues, l'exposition globale en 2012 a diminué de 6,1% par rapport à l'année 2011. Cependant celle-ci doit être nuancée en fonction des espèces de destinations et des familles d'ATB. Bien que la tendance reste à confirmer, ces résultats traduisent la prise en compte de ces préoccupations nouvelles par les professionnels et les effets de leurs premiers engagements en faveur de la réduction de l'exposition aux ATB. L'utilisation des C3G, C4G et fluoroquinolones reste cependant préoccupante [35].

Le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (Plan « EcoAntibio 2017 »), a été lancé en novembre 2011 par le Ministère en charge de l'Agriculture, il vise justement à réduire ce risque et préserver l'efficacité des ATB avec un double objectif :

- diminuer la contribution des ATB utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne.
- préserver durablement l'arsenal thérapeutique pour la médecine vétérinaire, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux ATB, est réduite.

En terme quantitatif, le plan vise une réduction en cinq ans de 25,0% de l'usage des ATB vétérinaires [36].

1.2.4. DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES CONTRE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES ?

Mais qu'en est-il du développement de nouveaux ATB ?

Les laboratoires pharmaceutiques ont pratiquement cessé la recherche de nouveaux ATB, jugée non rentable... Parallèlement à ce manque d'innovation et de commercialisation, un appauvrissement de l'arsenal thérapeutique est observé. Depuis 2000, vingt-sept molécules ont été retirées du marché et seulement neuf nouvelles commercialisées. De plus, ces nouvelles molécules ont des indications (très) restreintes, les traitements sont généralement de courte durée, ce qui ne favorise pas la recherche des industries pharmaceutiques.

Cette évolution négative, et l'augmentation des BMR concourent à un appauvrissement progressif des alternatives thérapeutiques, obligeant l'utilisation d'ATB de dernière intention, ATB de « réserve ». La résolution de ce problème est cruciale afin d'éviter les impasses thérapeutiques auxquelles sont déjà confrontés les prescripteurs.

Afin d'encourager la recherche sur de nouvelles molécules et la réalisation d'essais cliniques, un plan européen « Combatting bacterial resistance in Europe » (COMBACTE) a été mis récemment en place [37].

Outre le développement de nouveaux ATB, les combinaisons d'ATB non conventionnelles pourraient également se présenter comme une alternative. A titre d'exemple, des résultats préliminaires, novateurs et prometteurs associant la colistine avec la vancomycine, le triméthoprime, ou encore le triméthoprime-sulfaméthoxazole ont été obtenus chez plusieurs souches de BGN *in vitro* [38].

2. POLITIQUE DE JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LUTTE CONTRE LES RESISTANCES BACTERIENNES

2.1 POLITIQUE INTERNATIONALE

Les bactéries ont émergé aux quatre coins du globe, se sont disséminées, et propagées avec une facilité déconcertante avec les Hommes, contre les Hommes. Les résistances bactériennes se sont ainsi amplifiées avec la mondialisation et les échanges entre pays. L'OMS, l'ECDC et l'IDSA considèrent ainsi ce phénomène comme une priorité.

En 1988, l'IDSA publie ses premières recommandations visant à améliorer l'usage des antimicrobiens en milieu hospitalier [39]. En 2001, sont publiées des recommandations globales par l'OMS visant à confiner les résistances bactériennes [11]. Celles-ci furent également suivies en 2005 par l'adoption d'une nouvelle résolution appelant à intensifier encore les actions et à évaluer régulièrement l'évolution de la situation. Cette stratégie s'intègre dans une politique globale d'usage rationnel des médicaments, ainsi que dans le « Patient safety programme » lancé en 2004 [40]. Ont suivi en 2007 des recommandations émises par l'IDSA et la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) pour le développement d'un programme institutionnel d'amélioration de l'usage des ATB en milieu hospitalier [41].

Au niveau européen, l'ECDC, qui coordonne les réseaux de surveillance des résistances et des consommations d'ATB (respectivement EARS-Net et ESAC-Net), évalue également les risques et en informe les différents acteurs. La première conférence européenne officielle, au titre volontairement provocateur « The Microbial Threat » s'est déroulée en 1998 à Copenhague [42]. Cette initiative fut suivie par la publication de recommandations « The Copenhagen Recommendations » (surveillance des résistances bactériennes et des consommations ATB, développement d'une politique de bon usage des ATB, *etc.*) et par une recommandation du Conseil de la Commission Européenne en 2001 (Recommandation 2002/77/CE) incitant les états membres à suivre et adopter les mesures émises afin de lutter contre la résistance antimicrobienne (prévention, surveillance, recherche, coopération internationale, *etc.*) [43].

Dix ans plus tard, la situation étant toujours préoccupante, la Commission Européenne a lancé un plan reposant sur douze actions clés afin de « combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens » [44]. C'est également dans ce contexte, qu'est né en 2009 le Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance, alliance entre les Etats-Unis et l'Union Européenne [45]. Les Etats-Unis prendraient-ils conscience que la résistance bactérienne aux ATB est une préoccupation mondiale majeure ? Le National Antimicrobial Resistance Monitoring Système (NARMS), programme de surveillance de la sensibilité des entérobactéries aux ATB, plan stratégique 2012 - 2016 fut récemment publié [46]. Espérons que l'évaluation de l'impact des ATB en médecine vétérinaire et humaine aboutira à l'interdiction d'utiliser les ATB en tant que facteurs de croissance et à bien d'autres mesures et recommandations.

2.2 POLITIQUE NATIONALE

La Recommandation 2002/77/CE du Conseil de l'Union européenne relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine a été adoptée en novembre 2001 [43]. Cependant la question de l'utilisation massive des ATB et de ses conséquences s'est posée en France dès le début des années 1980 et a conduit à la mise en place de différentes actions concernant le bon usage des ATB, la lutte contre les résistances bactériennes et la lutte contre les infections nosocomiales (IN).

2.2.1. LUTTE CONTRE LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS

Les CCLIN ont été créés en France en 1992 suite à l'arrêté ministériel du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales (LIN) (modifié par l'arrêté du 19 octobre 1995) [47].

Le **premier plan gouvernemental de lutte contre les IN 1995 - 2000** avait comme objectif de réduire la fréquence des IN et le portage des BMR dans les ES [48]. Le **second plan national de lutte contre les IN 2005 - 2008** [49] quant à lui était basé sur une politique active de LIN avec des actions à mener aux niveaux national, inter-régional, régional et local. Cinq indicateurs nationaux de suivi ont été créés afin d'évaluer ces actions et mesurer le niveau d'engagement de chaque ES dans la prévention des IN.

- **ICALIN** : indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales.
- **ICSHA** : indicateur de consommation de solutions hydro-alcoolique.
- **SURVISO** : surveillance des infections sur site opératoire.
- **ICATB** : indicateur composite de bon usage des ATB.
- **SAMR** : indice triennal de SARM.

Les résultats, sous forme d'un score sur cent et adjoint d'une classe de performance (de A à F), sont rendus publics chaque année [49]. En contribuant à la mesure de la qualité, ils permettent d'informer les usagers des ES, d'établir des comparaisons entre établissements et incitent au progrès. Ainsi, à travers le tableau de bord des IN, tous les ES, doivent suivre la consommation des ATB et produire l'ICATB reflétant la politique de bon usage des ATB.

Le **bilan du programme 2005 - 2008** est globalement positif, à l'exception des résultats en termes d'utilisation de la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, et concernant la surveillance des infections du site opératoire [50].

D'une façon générale, l'organisation a également fortement évolué avec par exemple en 2001, la création du dispositif national (CCLIN/DDASS/InVS) du signalement des épisodes inhabituels ou phénomènes émergents concernant les IN ou encore le RAISIN qui est issu de la coopération entre les CCLIN et l'InVS. Depuis mai 2006, les CCLIN sont également relayés par les Antennes Régionales de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ARLIN) pour les missions de proximité.

Un troisième plan de lutte contre les IN a été lancé dès 2009 [51]. Ce **plan stratégique national 2009 - 2013 de prévention des IAS** (PSNPIAS) vise l'élargissement de la prévention des IAS à l'ensemble du parcours de soins. La mise en œuvre de ce plan comporte également un important volet au niveau régional à partir des ARS, créées par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) [52].

Le PSNPIAS s'articule autour de trois axes principaux :

- Développer une politique globale de prévention des IAS prenant en compte les spécificités sectorielles et territoriales.
- Mobiliser les acteurs sur la prévention et la maîtrise des IAS.
- Agir sur les déterminants du risque infectieux associé aux soins.

Le dernier axe inclut le renforcement de la maîtrise des BMR et la promotion du bon usage des ATB et nécessite donc d'optimiser le recueil et l'utilisation de ces données de surveillance, mais également d'anticiper et de détecter l'émergence d'agents pathogènes à potentiel épidémique [51].

Dans les ES, le **programme national de prévention des IN 2009 - 2013** (PROPIN) [53] traduit les principes du PSNPIAS, selon la Circulaire N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 [54]. Il s'articule autour de six grandes orientations :

- Promouvoir une culture partagée de qualité et sécurité des soins.
- Optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance.
- Anticiper et détecter l'émergence d'agents pathogènes à potentiel épidémique.
- Maintenir l'utilisateur au centre du dispositif.
- Améliorer l'organisation du dispositif de prévention des IN.
- Promouvoir la recherche sur les IN.

Afin de répondre à ces nouveaux objectifs de résultats, sept indicateurs ont été définis : **ICALIN 2**, **ICSHA 2**, **ICATB 2**, l'indice **SAMR**, **ICA-LISO**, **ICA-BMR** et **score agrégé**. L'indicateur **ICATB 2** qui vise notamment à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir les résistances bactériennes aux ATB a été développé en lien avec les priorités du plan d'alerte sur les ATB 2011 - 2016. La version 2 de cet indicateur valorise la surveillance des consommations d'ATB (en DDJ rapportée à l'activité) et l'analyse des données avec un objectif d'amélioration d'utilisation, notamment pour certains ATB cibles (carbapénèmes, fluoroquinolones et C3G).

Les recommandations « **Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé** » publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 ont pour objectifs le bon usage des ATB avec notamment la mise en place dans les ES de stratégies d'antibiothérapie efficaces permettant de prévenir l'émergence des résistances [55]. Ces recommandations sont le fruit de l'actualisation des recommandations mises en place en 1997 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) sur le « Bon usage des ATB à l'hôpital » qui informaient déjà sur la nécessité de la prise en compte des effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité, lors de la prescription des ATB, en plus de l'effet recherché [56].

Ces recommandations précisent notamment les dispositions relatives à la prescription des ATB à l'hôpital ; le rôle des différents acteurs (hospitaliers, institutionnels) dans le bon usage des ATB et les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des ATB à l'hôpital [55]. A titre d'exemple, l'HAS recommande une surveillance de la consommation d'ATB au regard de la résistance bactérienne, des activités médicales et la diffusion régulière des données obtenues. Les – éventuels – facteurs favorisant pourront être analysés grâce à une collaboration entre les différents acteurs (laboratoires, pharmacies et services cliniques).

Ces recommandations sont accompagnées de grilles d'évaluation des pratiques professionnelles destinées à faciliter l'appropriation et l'utilisation de ces recommandations dans les ES [57]. De plus, parmi les critères thématiques essentiels de la certification, deux sont relatifs à la gestion du risque infectieux : 8. h : bon usage des ATB et 8. g : maîtrise du risque infectieux.

2.2.3. LES PLANS ANTIBIOTIQUES

2.2.3.1. LE PLAN ANTIBIOTIQUES 2001-2005

Le premier plan ATB élaboré par le Ministère de la Santé avait comme objectifs une maîtrise et une rationalisation des prescriptions d'ATB afin d'en préserver l'efficacité, en secteur communautaire et hospitalier [58].

Ce plan d'action pluriannuel de 4 ans (2001 - 2005) visait sept grands axes :

- L'amélioration de l'**information** : c'est à ce titre que la CNAMTS a lancé la première campagne auprès du public « **Les ATB, c'est pas automatique !** » et que l'ANSM (anciennement l'Afassaps) a introduit dans les notices des ATB des informations relatives à leur efficacité et aux résistances bactériennes.
- La diffusion d'**outils** pour aider les professionnels : mise en place de tests de diagnostic rapide des angines.
- L'amélioration du **bon usage des ATB** à l'hôpital : élaboration de la circulaire DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, qui s'applique à tous les ES. Cette circulaire implique : la mise en place de comité des ATB, la désignation de médecins référents, la généralisation de la prescription nominative et la diffusion de référentiels relatifs au bon usage des ATB.
- L'amélioration des **échanges d'information** entre la ville et l'hôpital : création dans les ES de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins de ville.
- L'amélioration de la **formation** des professionnels : mise en place de la formation initiale et formation continue.
- L'amélioration de la **surveillance conjointe** de la consommation des ATB et des résistances bactériennes : cette action nécessite le renforcement des structures de surveillance épidémiologique.
- L'amélioration de la **coordination nationale** des actions avec la création d'un comité national de suivi du plan.

Les objectifs de ce premier plan n'ayant pas été atteints, une deuxième phase fut initiée dès 2007.

Ce second plan ATB avait pour objectif la maîtrise et la rationalisation des prescriptions ATB, en poursuivant les actions en cours, en mettant en œuvre celles qui n'ont pu être engagées et en appliquant certaines propositions du comité de suivi du premier plan [59]. Il s'articulait autour de sept axes qui se déclinaient en vingt-deux propositions et visant :

- L'amélioration de la **qualité des pratiques médicales** : formation initiale et formation continue des professionnels de santé, mise à disposition d'outils d'aide à la prescription, accès aux informations, mise en place d'un site internet du plan ATB, amélioration du diagnostic, évaluation des modalités de la prescription des ATB dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles.
- La mise en place d'actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance : actions de sensibilisation et de mobilisation du grand public pour une **réduction de l'utilisation des ATB**, formations sur les ATB et les **résistances bactériennes** dans l'enseignement scolaire, formation et information des professionnels de la petite enfance et des parents de jeunes enfants.
- L'intégration de la politique « ATB » dans une **gestion plus globale du risque infectieux** et médicamenteux : amélioration de la couverture vaccinale des infections bactériennes, promotion des mesures d'hygiène, dont l'hygiène des mains, dans les ES, amélioration de l'utilisation des ATB chez les personnes âgées, articulation avec les actions menées dans le cadre de la santé animale.
- Spécificités de la déclinaison du plan ATB dans les **établissements de santé** : coordination des actions sur le bon usage des ATB, amélioration de la qualité de prescription des ATB afin de préserver leur efficacité.
- La mise en place d'un **système d'information** du plan pour préserver l'efficacité des ATB : recueil et analyse des informations concernant les **résistances bactériennes** aux ATB, et des données de **consommations d'ATB**, évaluation de l'impact du plan, participation aux projets européens de surveillance.
- **La communication et valorisation des actions et résultats** obtenus pour préserver l'efficacité des ATB.
- **La recherche** : encourager la recherche de nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses et de nouveaux tests de diagnostic rapide.

Le bilan du premier plan ATB laisse apparaître des avancées majeures, mais également certaines difficultés liées essentiellement à des problèmes structurels [60].

La diminution de la consommation d'ATB en ville observée depuis 2002 témoigne de l'efficacité des actions engagées. A ce titre, la campagne de sensibilisation du grand public « Les ATB, c'est pas automatique ! » de l'Assurance Maladie, et l'exposition itinérante « Microbes en questions » par les CPAM ont significativement contribué à cette baisse de consommation. La stabilisation de la consommation d'ATB dans les ES est également encourageante, toutefois des données complémentaires sont nécessaires afin d'analyser de façon plus précise et plus détaillée l'évolution de la consommation d'ATB dans les ES. Dans ce contexte, l'engagement plus actif des hôpitaux dans la démarche et le développement de thématiques de bon usage des ATB dans la formation médicale continue ont été considérés comme prioritaires [60].

Trois autres points ont également été considérés comme prioritaires :

- Mise en place d'un système pérenne de suivi des consommations en ville et à l'hôpital.
- Rassemblement sous l'égide de l'InVS de toutes les données relatives à l'impact éventuel d'une politique de maîtrise des ATB sur certaines infections invasives.
- Détermination d'indicateurs de résultats (**couples ATB-résistances**).

Enfin, ces initiatives menées dans le cadre du plan restent trop peu connues, une communication plus efficace est nécessaire [60].

Le deuxième plan ATB a été élaboré en fonction de ces points prioritaires, afin de poursuivre les actions déjà engagées et mettre en œuvre celles qui n'ont pas pu l'être au cours du plan précédent.

Les résultats obtenus à l'issue des deux plans sont contrastés. La diminution des consommations d'ATB en ville et dans les ES, et des taux de résistance chez *S. pneumoniae* et chez *S. aureus* soulignent un effet positif des actions conduites [61]. Néanmoins, la France fait toujours partie des pays européens les plus consommateurs d'ATB [13], et la proportion des BMR reste élevée en France au regard d'autres pays [12]. En outre, l'augmentation de la résistance aux C3G chez *E. coli* et *K. pneumoniae* et l'émergence de nouvelles résistances bactériennes sont particulièrement préoccupantes [61].

Ce troisième plan ATB, le « **Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016** » s'inscrit dans la continuité des deux plans nationaux, mais également et surtout dans un contexte critique d'émergence et de dissémination de nouvelles résistances bactériennes. Il a pour objectif de lutter contre le développement des résistances aux ATB et contre le nombre croissant de situations d'impasses thérapeutiques rencontrées [4]. L'atteinte de cet objectif doit résulter de la mise en œuvre d'une **stratégie de juste utilisation des ATB**. Il vise notamment une réduction de 25% de la consommation d'ATB sur cinq ans [4].

Dans cette perspective, ce troisième plan vise à **mobiliser l'ensemble des acteurs impliqués dans le cycle de vie des ATB** (la population, les patients et leurs proches, les prescripteurs de ville, l'ensemble des acteurs de soin, les établissements de santé et médico-sociaux, les organismes chargés de définir les programmes de formation des professionnels de santé, les chercheurs, les laboratoires pharmaceutiques, les experts, les ARS, les institutions, *etc.*).

En outre, ce plan s'inscrit dans une dimension européenne et internationale incontournable, et dans une mise en œuvre territoriale, coordonnée par les ARS.

Ce plan de « juste utilisation des ATB » s'articule autour de **trois axes**, qui se déclinent en **huit mesures** et **vingt-deux actions** :

- **Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients**
Pour qu'une prise en charge soit efficace, il faut que le professionnel ait à sa disposition les outils lui permettant de faire les bons choix et qu'il ait reçu une formation spécifique sur les infections bactériennes, l'utilisation des ATB et les phénomènes de résistance. Le patient doit également être convaincu par la démarche du professionnel et par la solution thérapeutique qu'il lui propose. Ce premier axe stratégique se décline ainsi en trois mesures :
 - Améliorer les règles de prise en charge des patients par les ATB.
 - Informer et former les professionnels de santé.
 - Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge.

- **Préserver l'efficacité des antibiotiques**

Au-delà de la question de l'efficacité de la prise en charge, il est nécessaire d'agir spécifiquement sur la préservation de l'efficacité des ATB eux-mêmes. Il faut, dans cette perspective, mieux identifier et définir les menaces qui pèsent sur ces derniers. Ce deuxième axe prévoit ainsi :

- De renforcer la surveillance des consommations d'ATB et des résistances bactériennes : **Actions 11 et 12.**

Ces actions consistent à quantifier, détailler, surveiller et analyser les consommations d'ATB et les résistances bactériennes, la corrélation de ces informations permettra d'adapter les décisions concernant la lutte contre les résistances aux ATB. Cela nécessite la poursuite et l'amélioration des recueils en cours ; par exemple en développant des outils dédiés évitant les retranscriptions et permettant une mise à disposition des données nationales, régionales et locales aux professionnels dans de brefs délais.

- De réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et de prévenir la diffusion des BMR : **Action 13.**

En effet, la pression de sélection globale exercée sur les bactéries étant directement liée au niveau de consommation d'antibiotiques, une réduction de cette pression globale (permise par une diminution de la consommation d'ATB) se présente alors comme un élément clef pour parvenir à ralentir le rythme d'apparition et de développement des résistances.

- D'encadrer la dispensation des ATB.

- **Promouvoir la recherche**

La recherche a pour objectif d'assurer une disponibilité effective d'un panel d'ATB efficaces, tout en freinant le plus possible la multiplication des situations pouvant conduire à des impasses de traitement. Dans ce cadre, le troisième axe repose sur la mise en place d'une mesure :

- Définir les priorités en matière de recherche.

2.2.4. LISTE NOIRE DE L'ANSM

Dans ce contexte, l'ANSM a publié en 2013 trois listes d'ATB considérés comme « **critiques** », particulièrement générateurs de résistances bactériennes, afin de répondre à la saisine de la Direction Générale de la Santé. Ces listes ont été établies compte tenu des considérations scientifiques et d'objectifs de santé publique en centrant la réflexion sur les ATB à usage humain [5].

Les deux mécanismes de génération de bactéries résistances pathogènes sont les suivants :

- Mécanisme direct avec sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux. Dans ce cas il n'y a qu'une seule espèce bactérienne concernée avec un faible nombre de bactéries, un seul mécanisme de résistance (mutations) mis en jeu, seuls les patients infectés étant à considérer [5].
- Mécanisme indirect par sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales. Dans ce cas, plusieurs centaines d'espèces et un grand nombre de bactéries sont concernées, les mécanismes de résistance sont multiples et tous les sujets traités sont concernés [5].

Ainsi, l'impact des ATB sur la flore commensale est à considérer en priorité dans l'histoire naturelle de la résistance.

- Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes
 - Amoxicilline-acide clavulanique
 - Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone.
 - Fluoroquinolones
- Antibiotiques de dernier recours
 - Vis à vis des *cocci* à Gram positif : daptomycine et linézolide.
 - Vis à vis des bactéries à Gram négatif : colistine injectable, tigécycline, pénèmes, fosfomycine injectable, phénicolés, (*témocilline : en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale*).

- Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, fluoroquinolones, daptomycine, linézolide, colistine injectable, tigécycline, pénèmes, fosfomycine injectable, phénicolés, *témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)*.

Ces listes d'ATB établies doivent bien entendu être actualisées en fonction des évolutions des résistances bactériennes.

2.2.5. POLITIQUE EN MEDECINE VETERINAIRE

D'après l'OMS, au moins 50 % des ATB produits dans le monde seraient destinés aux animaux. Les BMR sont un risque majeur dans les élevages, avec de multiples conséquences. Le juste usage des ATB n'est donc pas réservé à la santé humaine. C'est dans ce contexte que différentes recommandations ont été émises afin de promouvoir le bon usage des ATB chez les animaux.

La Food and Agriculture Organization (FAO), l'OMS et l'OIE ont ainsi engagé des actions dès 1990, et collaborent depuis 2010 afin d'émettre des actions pour gérer les risques sanitaires à l'interface animal-homme-écosystèmes [62].

L'interdiction de l'utilisation des ATB en tant que facteur de croissance en élevage animal en Europe en 2006 est le reflet de la mobilisation de différentes instances comme l'ECDC ou encore l'Autorité européenne de sécurité alimentaire.

En France, la surveillance des consommations d'ATB et des résistances bactériennes est coordonnée par le Ministère de l'Agriculture et l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire a également été lancé en novembre 2011 par le Ministère en charge de l'Agriculture. Son objectif est double : diminuer la contribution des ATB utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne et préserver durablement l'arsenal thérapeutique pour la médecine vétérinaire, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux ATB, est réduite [36].

Ce plan se décline en cinq axes stratégiques :

- Axe 1 : Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibiorésistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des ATB.

- Axe 2 : Développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux ATB.
- Axe 3 : Renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque.
- Axe 4 : Conforter le dispositif de suivi de la consommation des ATB et de l'antibiorésistance.
- Axe 5 : Promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales.

Les différentes mesures exposées sont en adéquation avec celles du plan national d'alerte sur les ATB 2011 - 2016 [4]. A titre d'exemple, nous pouvons citer l'établissement d'une liste des ATB critiques à préserver en priorité en médecine humaine (fluoroquinolones et C3G), ou encore le renforcement de la formation initiale et continue des différents acteurs [36].

En terme quantitatif, le plan vise également une réduction en 5 ans de 25% de l'usage des ATB en médecine vétérinaire [36].

3. CONSORES

3.1 CONTEXTE

Il existe de nombreuses bases de données sur les consommations d'ATB et les résistances bactériennes (ANSM, DRESS, ATB-RAISIN, BMR-RAISIN, Onerba). Cependant malgré les recommandations figurant déjà dans les deux plans pour préserver l'efficacité des ATB, ces données ne font aujourd'hui l'objet que de quelques « rapprochements ». De plus, les délais de mise à disposition sont longs, et il existe des réelles difficultés d'exploitation de ces données aux niveaux local et régional.

L'un des objectifs principaux des CCLIN est de mettre en œuvre le programme national de lutte contre les infections nosocomiales et de coordonner les actions conduites par les établissements ou organismes publics et privés de prévention ou de soins [47]. Parmi leurs nombreuses missions figure la surveillance des consommations des ATB et des BMR.

En Lorraine, le réseau en antibiologie Antibiolor (réseau associatif à but non lucratif d'après la loi de 1901, www.antibiolor.org) a été créé en 2003 à l'initiative du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy en se fixant comme objectif de promouvoir le meilleur usage des ATB dans la région [63]. Depuis sa création, de nombreuses actions ont été menées par ce réseau [64] [65], qui contribue également à la recherche épidémiologique et clinique dans le domaine du juste usage des anti-infectieux, permettant le recueil et l'analyse des consommations en ATB et des résistances bactériennes dans les ES [66].

C'est dans ce contexte que le CCLIN EST a initié en 2008 en collaboration avec le réseau Antibiolor le développement d'une base de données réunissant à la fois des données sur les consommations d'ATB et les résistances bactériennes : **ConsoRes**.

3.2 DESCRIPTION DE L'OUTIL

ConsoRes est un outil web de **recueil**, de **suivi** et d'**analyse** des consommations d'ATB et de l'évolution des résistances bactériennes (www.consores.net) (Cf. figure 13) [67].

Il ne nécessite aucune configuration du système informatique de l'établissement. Il est mis à la disposition des établissements qui en font la demande au CCLIN EST.



Figure 13 : Page d'accueil du site internet ConsoRes.

Ce logiciel web est le résultat d'une collaboration réunissant cliniciens, pharmaciens et bactériologistes. Son déploiement initial a eu lieu en janvier 2011 dans neuf établissements volontaires du grand EST. Les résultats préliminaires de la phase pilote se sont révélés positifs et prometteurs [68].

Par la suite, ConsoRes a été proposé gratuitement à l'ensemble des ES : publics, privés, PSPH et EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) rattachées à une pharmacie à usage intérieur (PUI). Très rapidement une collaboration s'est mise en place avec les autres CCLIN et d'autres réseaux d'antibiologie comme MedQual (réseau ATB en Pays de la Loire, www.medqual.fr). En juin 2014, 415 établissements utilisent ConsoRes soit 103 ES de plus qu'en 2013 témoignant de la progression de son déploiement (Cf. figure 14).

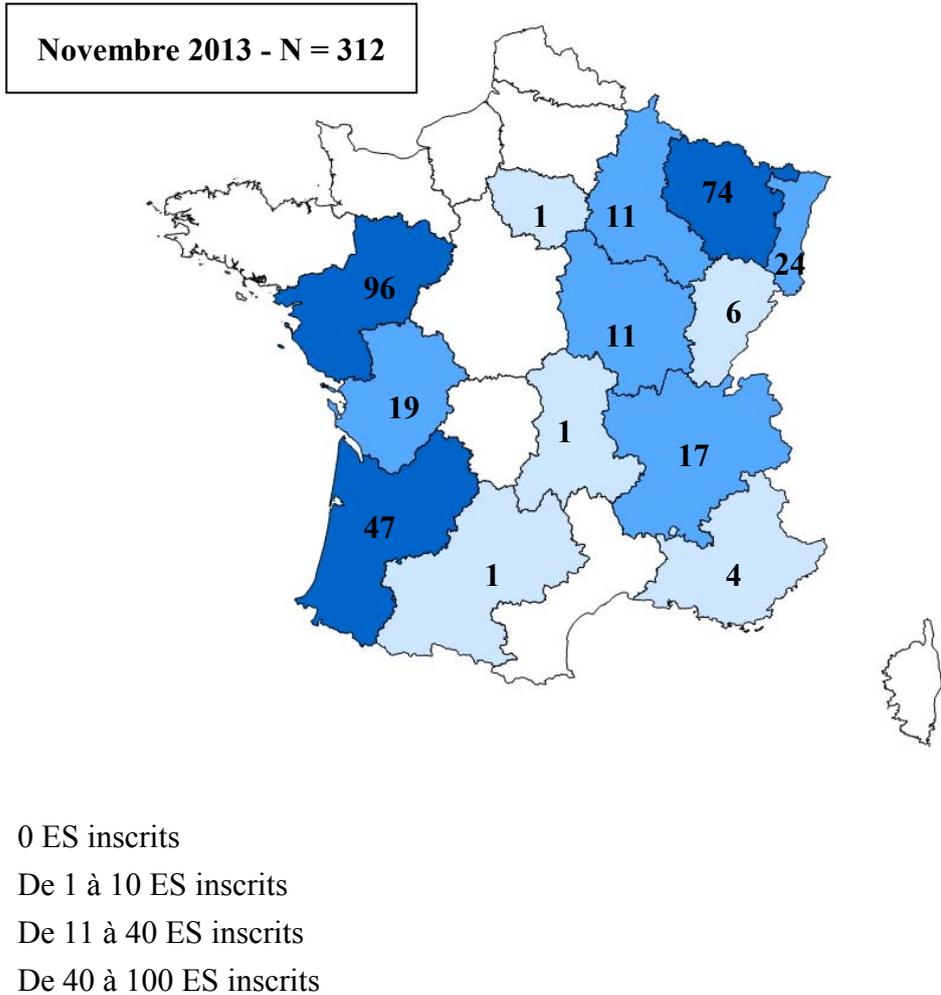


Figure 14 : Répartition régionale des établissements utilisant ConsoRes en 2013.

Pour la plupart des surveillances actuelles, les collectes de données (consommations d’ATB, résistances, *etc.*) sont actuellement très chronophages et sources d’erreurs. C’est pourquoi ConsoRes propose une importation automatisée des données de consommation, de résistance, et des JH à partir de fichiers Excel extraits des logiciels de gestion des pharmacies et des laboratoires des ES. La fréquence d’importation – trimestrielle ou annuelle – relève du choix de l’adhérent. Le fichier structure définissant les différentes unités médicales de l’ES est à importer une seule fois sauf si des modifications des unités fonctionnelles sont réalisées par la suite [68].

L’accès à ConsoRes est autorisé à tous les acteurs qu’ils aient une activité sectorisée (cliniciens dans les services) ou transversale (pharmaciens, bactériologistes, présidents des CCLIN, experts en antibiothérapie, commission du médicament, *etc.*) [68]. Des modules

d'analyse intégrés permettent à chaque utilisateur d'accéder facilement à ses tendances de consommations et de résistances.

Les données de consommation des ATB sont présentées en Dose Définie Journalière pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH), pour chaque Dénomination Commune Internationale (DCI). Les données de résistance sont présentées en pourcentage de souches résistantes et intermédiaires (rapport nombre de souches résistantes et intermédiaires sur nombre de souches testées) ainsi qu'en incidence pour les couples bactéries/ATB d'intérêt.

L'analyse des données se fait en ligne sous forme de graphiques et tableaux.

Parmi toutes les requêtes d'analyse possibles, ConsoRes permet de réaliser cinq analyses principales (Cf. figures 15, 16, 17, 18 et 19) [67] :

➤ Comparaison de la consommation d'ATB sur une période donnée

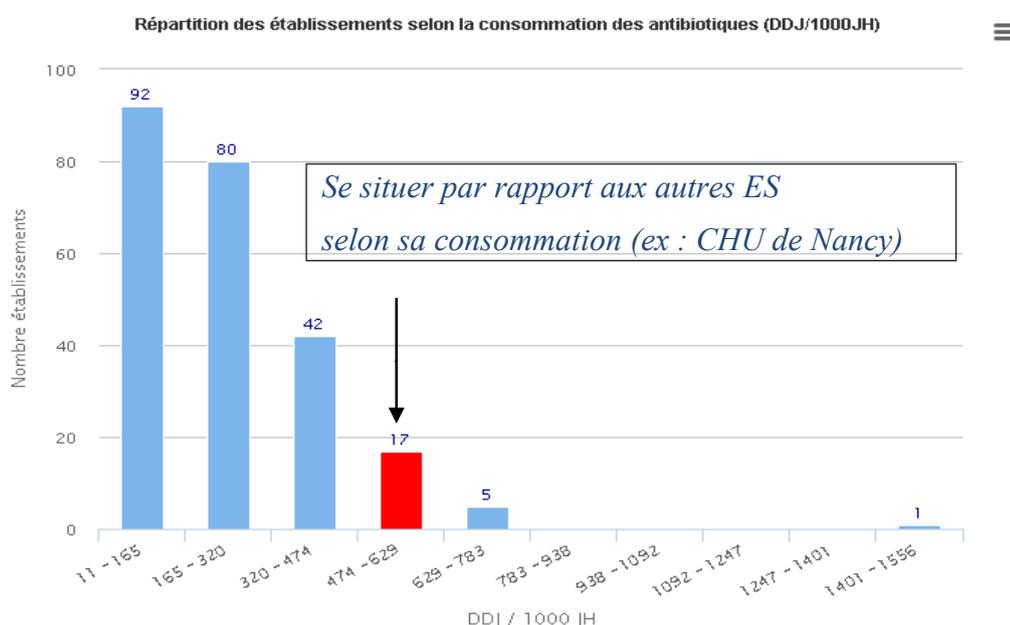


Figure 15 : Bench marking sur l'ensemble des ES participants en 2013 - consommation globale d'ATB.

Les consommations des ES sont classées en dix tranches de consommation par ordre croissant. Un code couleur permet à l'établissement de se situer dans sa tranche de consommation.

➤ Suivi d'une ou plusieurs consommations d'ATB

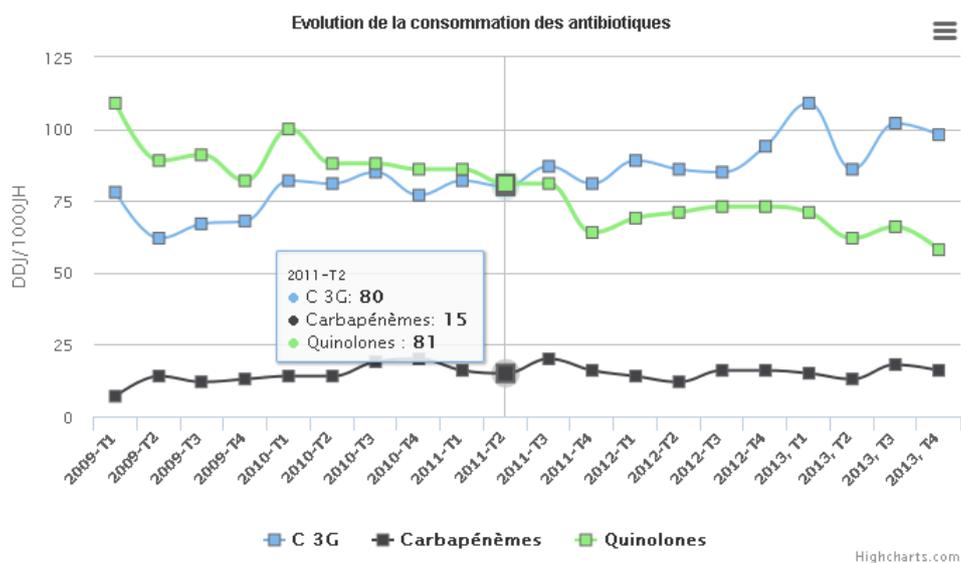


Figure 16 : Evolution de la consommation des C3G, carbapénèmes et quinolones au CHU de Nancy entre 2009 et 2013.

Le suivi peut être trimestriel ou annuel.

➤ Comparaison de consommations d'ATB sur plusieurs critères : ATB, lieu (ES, activité, service ou unité fonctionnelle), période

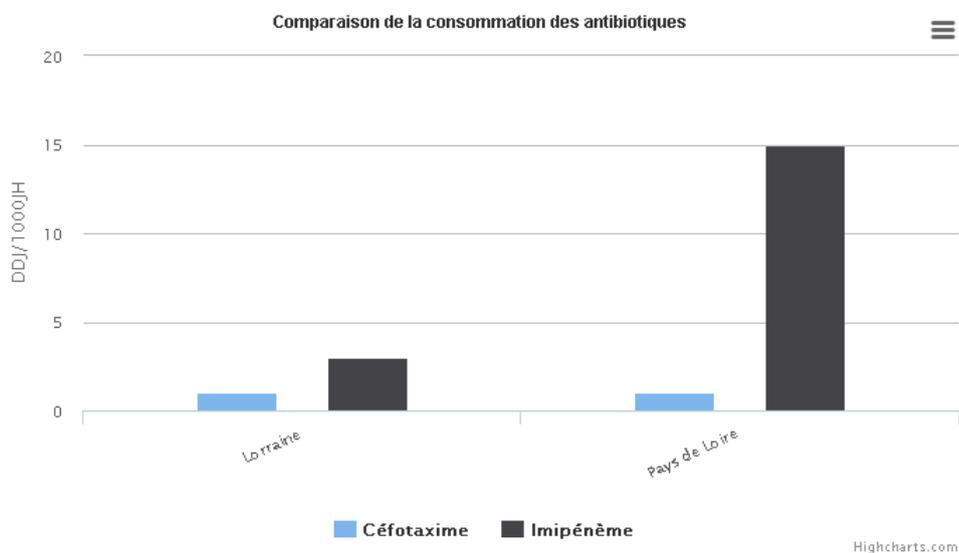


Figure 17 : Comparaison des consommations de céfotaxime et imipénème dans les services d'Hématologie en Lorraine et Pays de la Loire en 2013.

➤ Suivi d'une ou plusieurs résistances à un ou plusieurs ATB sur une période donnée

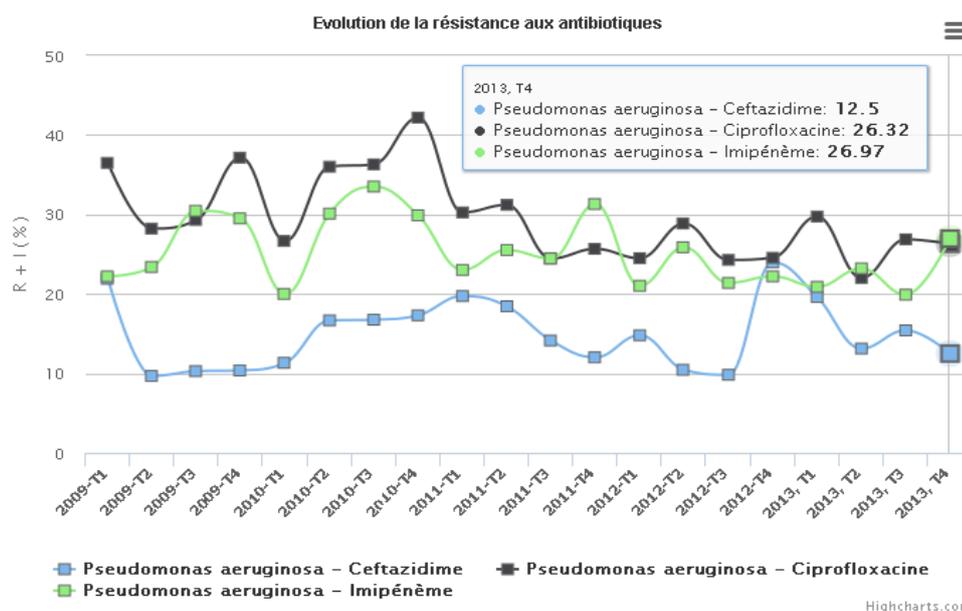


Figure 18 : Evolution de la résistance de *P. aeruginosa* à la ceftazidime, ciprofloxacin et imipénème au CHU de Nancy entre 2009 et 2013.

➤ Rapprochement des consommations et des résistances

Les médianes de consommations (DDJ/100JH) et de résistance (%) permettent de tracer quatre zones du diagramme de Monnet correspondant aux quatre situations :

- Haut niveau de résistance – Faible consommation d’ATB
- Haut niveau de résistance – Consommation élevée d’ATB
- Bas niveau de résistance – Faible consommation d’ATB
- Bas niveau de résistance – Consommation élevée d’ATB

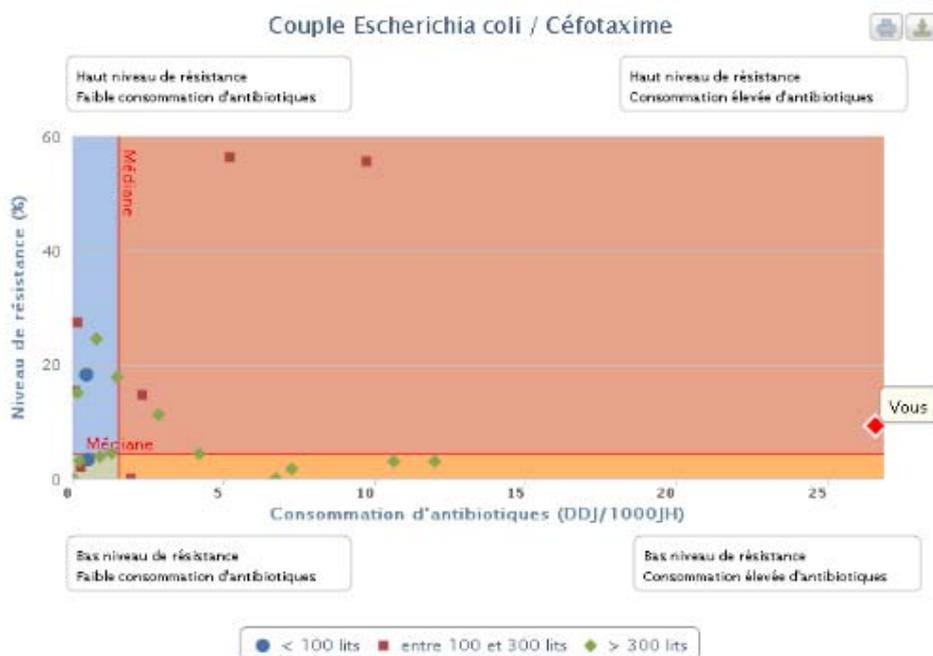


Figure 19 : Nuage de points obtenu pour le couple « *E. coli* / céfotaxime » au CHU de Nancy en 2013.

Toutes ces analyses sont réalisables au niveau global de l'établissement mais aussi à chaque niveau fonctionnel de l'ES. De nombreuses comparaisons, à diverses échelles sont ainsi réalisables : de l'unité fonctionnelle au niveau national, tout en passant par le service, le pôle d'activité, l'établissement, ou encore la région.

Chaque trimestre, un rapport standard sous format PDF comportant les principaux résultats est adressé aux participants (consommations et résistances de son unité, évolution, benchmarking). Un exemple de rapport standard est présenté en annexe 1. La création d'un rapport personnalisé sur requête est également possible : choix de l'unité fonctionnelle, du service, de l'activité ou de l'ES sur la (ou les) période(s) choisie(s) pour une sélection d'ATB et/ou de bactéries.

Ainsi, ConsoRes est actuellement l'unique logiciel web qui permet aux ES de suivre localement, sans délai les consommations d'ATB et les résistances bactériennes et d'établir des comparaisons avec des structures identiques (unités médicales, activités, disciplines, etc.). En cela il se présente comme un support pour la mise en place d'actions pédagogiques auprès des prescripteurs.

De plus, ConsoRes permet la génération de feuille de calcul Excel correspondant aux masques de saisie requis pour la surveillance ATB RAISIN. ConsoRes permet ainsi l'alimentation de bases de données nationales en s'affranchissant de nouvelles saisies.

4. ETUDE REALISEE

4.1 OBJECTIFS

Après une phase de déploiement de l'outil en 2012, la première partie de ce travail consiste à décrire et analyser les consommations d'ATB et les résistances bactériennes des ES recueillis, dans l'outil ConsoRes, pour l'année 2013 dans cinq régions sélectionnées. Cette analyse sera effectuée sur l'ensemble des régions puis par région.

Dans un second temps, une analyse comparative des données de consommations d'ATB et de résistances bactériennes sera effectuée en répartissant les cinq régions précédentes en deux groupes, définis selon l'existence ou non d'un réseau en antibiologie.

4.2 MATERIELS ET METHODE

4.2.1. METHODE DE RECUEIL DES DONNEES

Les données de consommation d'ATB et de résistances bactériennes ont été extraites de la base ConsoRes *via* l'application Phpmyadmin version 3.3.10. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3.

4.2.2. DELIMITATION DU CHAMP DE L'ETUDE

Régions et établissements inclus dans l'étude

En 2013, 312 établissements ont utilisé ConsoRes. Afin de rendre cette analyse pertinente, nous avons sélectionné les régions pour lesquelles plus de dix ES avaient saisi leurs données dans la base. Ainsi, cinq régions sont incluses dans notre étude : l'**Aquitaine**, la **Lorraine**, les **Pays de la Loire**, le **Poitou-Charentes** et la région **Rhône-Alpes**. Parmi celles-ci, deux disposent d'un réseau en antibiologie : la Lorraine (**Antibiolor**) et les Pays de la Loire (**MedQual**).

L'**analyse inter régionale** sera réalisée sur l'ensemble des 201 ES des cinq régions sélectionnées.

L'**analyse comparative** sera réalisée sur les ES des cinq régions réparties en deux groupes en fonction de la présence ou non d'un réseau en antibiologie. Dans la suite du

document, ces deux groupes seront respectivement nommés « **Groupe R +** » (Lorraine et Pays de la Loire) et « **Groupe R -** » (Aquitaine, Poitou-Charentes et Rhône-Alpes).

ATB suivis

L'analyse des consommations d'ATB se déclinera en trois parties (Cf. tableau I) :

(1) Consommation globale

Ensemble des ATB à visée systémique appartenant au groupe thérapeutique JO1 et JO4 de la classification ATC.

(2) Familles d'ATB

Pour les comparaisons régionales, l'analyse portera uniquement sur certaines familles cibles : Pénicillines, Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération (C1G et C2G), C3G, Carbapénèmes, Glycopeptides, Aminosides, Quinolones, Macrolides-Lincosamides-Streptogramines et Imidazolés.

(3) Molécules ATB « critiques »

Il s'agit des ATB critiques définis par l'ANSM, c'est-à-dire ceux qui sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes, les ATB de derniers recours et les ATB dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques [5].

(a) Molécules ATB critiques d'utilisation « courante ».

(b) Molécules ATB critiques d'utilisation « moins courante ».

Tableau I : Familles et molécules ATB sélectionnées pour l'étude.

Consommation totale d'ATB (1)	Famille d'ATB (2)	ATB « critiques » (3)	
		utilisation courante (a)	utilisation moins courante (b)
	Pénicillines	Amoxicilline Amoxicilline – acide clavulanique Pipéracilline – tazobactam	
	C1G		
	C2G		
	C3G	Ceftriaxone Céfotaxime Ceftazidime Céfixime Céfotiam Cefpodoxime	
	Carbapénèmes	Imipénème Ertapénème Méropénème Doripénème	
	Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	
	Aminosides		
	Quinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	
	Macrolides et Lincosamides		
	Imidazolés		
	Monobactames		
	Sulfamides		
	Tétracyclines		Tigécycline
	Anti-tuberculeux		
	Autre céphalosporine ¹		
	Phénicolés		
	Autres ²		Daptomycine Linézolide Colimycine

¹Autre céphalosporine, famille regroupant : ceftaroline ; ²Autres, catégorie regroupant les molécules suivantes : acide fusidique, colimycine, daptomycine, fosfomycine, fosfomycine-trométamol, linézolide, nitrofurantoïne, rifampicine, spectimomycine.

Critères d'analyse des consommations d'ATB

Nous avons décliné les analyses des consommations d'ATB en fonction de différents critères : type (1), activité (2), et service (3). Ils sont détaillés dans le tableau II.

Tableau II : Critères d'analyse définis pour l'étude.

Critères	
Type (1)	CH / HIA ¹
	CHU / CHR ²
	CLCC ³
	ESLD ⁴
	ESSR ⁵
	LOC ⁶
	MCO ⁷
	PSY ⁸
Activité (2)	Médecine
	Chirurgie
	Gynéco/Obstétrique
Service (3)	Hématologie
	Maladies Infectieuses
	Obstétrique
	Réanimation Chirurgicale
	Réanimation Médicale

¹CH/HIA, Centre Hospitalier / Hôpital d'Instruction des Armées ; ²CHU/CHR, Centre Hospitalier Universitaire / Centre Hospitalier Régional ; ³CLCC, Centre de Lutte Contre le Cancer ; ⁴ESLD, Etablissement de Soins de Longue Durée ; ⁵ESSR, Etablissement de Soins de Suite et de Réadaptation ; ⁶LOC, Local (hôpital) ; ⁷MCO, Médecine – Chirurgie – Obstétrique ; ⁸PSY, Psychiatrie (centre de).

L'unique HIA inclus dans cette étude a été regroupé avec les CH de sa région puisqu'il présente un profil similaire. Les CHR sont regroupés avec les CHU, selon la nomenclature nationale SAE en vigueur (Statistique Annuelle des Etablissements).

Bactéries et couples d'ATB suivis

ConsoRes permet le suivi et l'analyse des résistances de plus d'une quarantaine de bactéries. Pour ce travail, il a été choisi de mettre l'accent sur les résistances aux ATB de cinq espèces bactériennes préoccupantes : *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, et *S. aureus*. Ce sont sur ces bactéries, que portera notre analyse ; les couples « Bactérie/ATB » ont été définis au préalable en fonction de la littérature (Cf. tableau III).

Tableau III : Couples «Bactérie/ATB » sélectionnés pour l'étude.

Bactérie	Antibiotique
<i>A. baumannii</i>	Imipénème
	Céfotaxime
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime
	Ciprofloxacine
	Imipénème
<i>K. pneumoniae</i>	Céfotaxime
	Ciprofloxacine
	Ertapénème
	Imipénème
<i>E. coli</i>	Céfotaxime
	Céfoxitine
	Ciprofloxacine
	Ertapénème
	Imipénème
<i>S. aureus</i>	Oxacilline

4.2.3. METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS

Données de consommations d'ATB

Les consommations d'ATB sont exprimées dans l'unité standard internationale en DDJ/1000JH.

Données de résistances bactériennes

Les données de résistances sont exprimées en pourcentage de souches résistantes et intermédiaires pour chaque couple « Bactérie/ATB ».

Tests statistiques utilisés

Pour la comparaison des consommations d'ATB entre région et groupes de régions, le test des rangs de Wilcoxon a été appliqué.

5. RESULTATS

5.1 ETABLISSEMENTS PARTICIPANTS

Cette analyse réalisée sur cinq régions, inclut 201 ES (Cf. tableau IV).

Tableau IV : Répartition régionale des ES sélectionnés pour l'étude.

Région	Nombre d'ES ConsoRes (N)	Nombre d'ES total (N) ¹
Pays de la Loire	99	174
Lorraine	58	138
Aquitaine	18	242
Rhône-Alpes	15	339
Poitou-Charentes	11	88
Total	201	981

¹ d'après [69].

Le plus fort taux d'adhésion à ConsoRes est observé en Pays de la Loire (N = **99**), suivi par la Lorraine (N = **58**), ce qui représente une participation respective d'environ 57 et 42%. Toutes régions confondues, la répartition des ES par type est hétérogène : les CH sont majoritairement représentés (N = 78), suivis par les structures MCO (N = 34), puis les ESSR (N = 33) (Cf. tableau V). Les régions Pays de la Loire et Lorraine sont les seules où tous les types d'établissements sont représentés.

L'activité Médecine est la plus représentée (N = 115), suivie des activités Chirurgie (N = 85) et Gynécologie/Obstétrique (N = 56).

Parmi les services sélectionnés, les services d'Obstétrique sont les plus représentés (N = 83), suivis des services de Réanimation Médicale (N = 29) et d'Hématologie (N = 8) (Cf. tableau V).

Tableau V : Répartition des ES en fonction des critères sélectionnés (type, activité et service).

	Critères	Nombre d'ES (N)
Type	CH / HIA	78
	CHU / CHR	5
	CLCC	4
	ESLD	5
	ESSR	33
	LOC	28
	MCO	34
	PSY	14
Activité	Médecine	115
	Chirurgie	85
	Gynéco/Obstétrique	56
Service	Hématologie	8
	Maladies Infectieuses	5
	Obstétrique	83
	Réanimation Chirurgicale	7
	Réanimation Médicale	29

5.2 ANALYSE INTER-REGIONALE

5.2.1. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

5.2.1.1. CONSOMMATION GLOBALE

5.2.1.1.1. CONSOMMATION GLOBALE DES CINQ REGIONS

La consommation globale des 201 ES inclus dans cette étude pour l'année 2013 s'élève à **372,4** DDJ/1000JH, avec une médiane de **261,9** DDJ/1000JH (Cf. tableau VI).

Tableau VI : Consommation globale d'ATB des ES des cinq régions incluses dans l'étude (DDJ/1000JH).

N	Conso ATB (DDJ/1000JH)	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max
201	372,4	11,1	143,7	261,9	291,5	415,1	2216,7

Les consommations globales d'ATB en fonction du type d'ES sont présentées dans le tableau VII.

Tableau VII : Répartition de la consommation globale d'ATB des cinq régions en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

Type	N	Conso ATB (DDJ/1000JH)	Min	P25	Médiane	P75	Max
CHU	5	546,5	436,5	489,0	577,7	597,3	650,1
CH/HIA	78	402,8	108,7	251,8	397,4	469,3	665,5
CLCC	4	374,0	217,4	266,1	379,1	490,9	538,4
MCO	34	345,9	118,5	254,1	313,7	458,0	2216,7
LOC	28	172,1	37,5	126,7	201,4	267,2	393,3
ESSR	33	153,7	66,7	118,5	143,7	179,3	316,3
ESLD	5	55,1	43,2	84,6	88,8	89,9	106,8
PSY	14	50,3	11,1	38,3	48,0	59,1	67,1

Les consommations globales d'ATB diffèrent selon les types d'ES. Ces différences sont à corrélérer en fonction des activités des établissements et donc du type de patients pris en charge. Les consommations d'ATB les plus élevées sont observées dans les CHU/CHR (**546,5** DDJ/1000JH), puis dans les CH/HIA (**402,8** DDJ/1000JH) et les plus faibles en PSY

(50,3 DDJ/1000JH). Ainsi, les consommations d'ATB dans les CHU/CHR représentent plus d'un quart (26,0%) de la consommation totale des ATB dans les ES, et les consommations en centre de psychiatrie moins de 3% (Cf. figure 20).

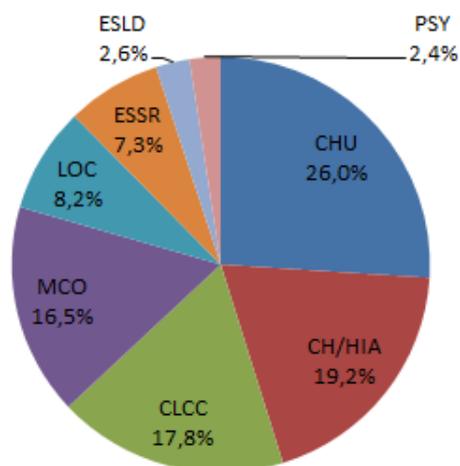


Figure 20 : Répartition de la consommation globale d'ATB des cinq régions en fonction du type d'ES.

Les résultats des analyses en fonction des activités et des services sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Consommations globales d'ATB des cinq régions en fonction de l'activité et des services (DDJ/1000JH).

Critères		N	Conso ATB DDJ/1000JH	Min	P25	Médiane	P75	Max
Activité	Médecine	115	589,1	17,2	369,4	529,0	625,0	850,7
	Chirurgie	85	539,0	121,8	332,7	512,7	649,1	2216,7
	Gynéco/Obstétrique	56	273,8	36,4	182,6	238,7	354,5	585,0
Service	Maladies Infectieuses	5	1978,0	946,1	1907,6	2288,5	2364,9	2675,7
	Réanimation Médicale	29	1434,0	347,2	1136,1	1436,4	1763,8	2196,6
	Hématologie	8	1319,0	78,6	909,1	1208,7	1557,0	1988,3
	Réanimation Chirurgicale	7	1103,0	402,6	664,5	1086,6	1274,9	1343,9
	Obstétrique	83	271,7	34,7	176,3	261,0	367,5	1329,0

L'activité Médecine est celle où l'on observe la consommation la plus élevée (**589,1** DDJ/1000JH) suivie par l'activité Chirurgie (**539,0** DDJ/1000JH). En Chirurgie la valeur maximale **2216,7** DDJ/1000JH a été vérifiée.

Les consommations les plus élevées sont observées dans les services de Maladies Infectieuses, Réanimation Médicale et Hématologie, services pour lesquels les prévalences d'infections sont aussi les plus élevées [21].

5.2.1.1.2. CONSOMMATION GLOBALE PAR REGION

Les consommations globales d'ATB des cinq régions sélectionnées sont présentées dans le tableau IX. Les résultats sont décrits par ordre croissant.

Tableau IX : Consommations globales d'ATB par région (DDJ/1000JH).

Région	N	Conso ATB (DDJ/1000JH)	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max
Pays de la Loire	99	309,0	11,1	118,5	223,0	252,5	319,7	2216,7
Lorraine	58	373,1	42,7	209,4	263,4	317,2	443,3	649,1
Rhône-Alpes	15	423,1	59,1	212,1	423,5	388,1	538,4	642,6
Poitou-Charentes	11	434,2	72,1	151,0	347,6	327,5	469,3	620,1
Aquitaine	18	513,0	43,3	159,0	294,2	320,7	488,4	665,5

La région Pays de la Loire présente la consommation d'ATB la plus faible (**309,0** DDJ/1000JH) et l'Aquitaine la région affichant la plus forte consommation (**513,0** DDJ/1000JH). La Lorraine est seconde au classement, suivie par la région Rhône-Alpes et le Poitou-Charentes.

Le test des rangs de Wilcoxon a été appliqué afin de déterminer si ces différences de consommations globales d'ATB entre régions étaient significatives. Les résultats sont présentés dans le tableau X.

Tableau X : Comparaison des consommations globales d'ATB entre régions - Test des rangs de Wilcoxon.

Régions comparées	p
Aquitaine / Lorraine	0,94
Aquitaine / Pays de Loire	0,11
Aquitaine / Poitou-Charentes	0,82
Aquitaine / Rhône-Alpes	0,31
Lorraine / Pays de Loire	0,003
Lorraine / Poitou-Charentes	0,88
Lorraine / Rhône-Alpes	0,16
Pays de Loire / Poitou-Charentes	0,09
Pays de Loire / Rhône-Alpes	0,002
Poitou-Charentes / Rhône-Alpes	0,34

Nous observons qu'en moyenne, les consommations globales d'ATB dans les régions Rhône-Alpes et Lorraine sont significativement plus élevées qu'en région Pays de Loire (respectivement $p = 0,002$ et $p = 0,003$). *A contrario*, les consommations globales d'ATB en Aquitaine et Poitou-Charentes sont en moyenne plus élevées qu'en région Pays de Loire mais ces différences ne sont pas significatives (Cf. tableau X).

Pour documenter ces différences, les consommations ont ensuite été étudiées par type d'ES et d'activité médicale (Cf. tableaux XI et XII).

Tableau XI : Consommations globales d'ATB par région en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

Type	Aquitaine		Lorraine		Pays de la Loire		Poitou-Charentes		Rhône-Alpes	
	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH
CH/HIA	6	506,1	37	368,2	18	346,9	7	471,0	10	472,4
CHU/CHR	1	650,1	2	534,0	2	487,0	-	-	-	-
CLCC	-	-	1	443,3	2	273,1	-	-	1	538,4
ESLD	-	-	2	98,3	3	49,5	-	-	-	-
ESSR	4	224,6	3	201,6	20	136,5	4	146,0	2	131,0
LOC	2	219,5	4	220,3	21	156,2	-	-	1	320,7
MCO	2	334,6	6	391,3	26	338,4	-	-	-	-
PSY	3	54,3	3	49,2	7	48,0	-	-	1	59,1

La Lorraine et les Pays de La Loire sont les deux seules régions pour lesquelles nous disposons des données pour les huit types d'ES. Le type CH est la seule catégorie pour laquelle les données sont disponibles pour l'ensemble des régions (Cf. tableau XI).

La répartition de la consommation globale d'ATB en fonction du type d'ES pour les cinq régions suit la même distribution que l'analyse globale incluant les données des cinq régions groupées : les consommations les plus élevées sont observées dans les CHU/CHR et les consommations les plus faibles dans les ES PSY (Cf. tableaux VII et XI).

Ces comparaisons régionales entre types d'ES laissent cependant apparaître des disparités importantes :

- La consommation globale d'ATB dans les CH varie de **346,9** DDJ/1000JH en Pays de la Loire (N = 18) à **506,1** DDJ/1000JH en Aquitaine (N = 6).
- La tendance pour CHU/CHR est la même que pour les CH : la consommation la plus faible est observée en Pays de la Loire et la consommation la plus élevée en Aquitaine.

Tableau XII : Consommations globales d'ATB par région en fonction de l'activité et des services par région (DDJ/1000JH).

Critères		Aquitaine		Lorraine		Pays de la Loire		Poitou-Charentes		Rhône-Alpes	
		N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH	N	DDJ/1000JH
Activité	Médecine	12	693,0	39	540,0	46	560,9	7	682,0	11	602,0
	Chirurgie	8	701,7	28	466,0	37	482,1	3	726,0	9	633,1
	Gynéco/Obstétrique	6	418,0	17	319,5	22	207,0	3	335,7	8	228,9
Services	Hématologie	2	1624,0	2	1191,0	4	1166,0	-	-	-	-
	Maladies Infectieuses	2	1532,0	1	2365,0	2	2430,0	-	-	-	-
	Obstétrique	9	404,0	26	319,9	32	207,0	5	335,7	11	231,0
	Réanimation Chirurgicale	2	969,0	3	1060,0	2	1195,0	-	-	-	-
	Réanimation Médicale	5	1750,0	10	1360,0	10	1308,0	2	1578,0	2	1588,0

Pour toutes les régions, les consommations les plus basses sont observées pour l'activité Gynécologie/Obstétrique. Pour les deux autres secteurs d'activités (Médecine et Chirurgie), dans trois régions la consommation en Chirurgie est plus élevée qu'en Médecine : Aquitaine, Poitou-Charente et Rhône-Alpes ; ce rapport est inversé pour les deux autres régions (Lorraine et Pays de la Loire) (Cf. tableau XII).

Pour une même activité, des différences importantes sont observées entre les régions :

- Pour les activités Gynécologie/Obstétrique et Chirurgie, les consommations globales en Aquitaine sont le double de celles observées en Pays de la Loire.
- La Lorraine est la région pour laquelle les consommations sont les plus faibles pour les activités Médecine et Chirurgie, suivie par la région Pays de la Loire. Dans cette dernière les consommations en Gynécologie/Obstétrique sont les plus faibles.
- L'Aquitaine est la région pour laquelle les consommations sont les plus élevées pour deux des trois activités (Médecine et Gynécologie/Obstétrique).

Par service, les tendances sont identiques à celles observées lors de l'analyse des cinq régions groupées : les consommations les plus élevées sont retrouvées en Hématologie, Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale. Les données de consommation d'ATB sont comparables pour les régions Pays de la Loire et Lorraine. Les consommations pour les

services Hématologie, Obstétrique et Réanimation Médicale sont plus élevées en Aquitaine que dans les autres régions (Cf. tableau XII).

Cette comparaison régionale a permis de mettre en évidence des différences de consommations notables entre les régions. Globalement les consommations les plus faibles (globale, par type, par activité et par service) sont observées en Pays de la Loire et les consommations les plus élevées en Aquitaine.

5.2.1.2. CONSOMMATION PAR FAMILLE

5.2.1.2.1. CONSOMMATION PAR FAMILLE DES CINQ REGIONS

La répartition des consommations d'ATB par famille des cinq régions est présentée dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Répartition de la consommation d'ATB par famille des cinq régions (DDJ/1000JH).

Famille d'ATB	Consommation ATB	
	DDJ/1000JH	En %
Pénicillines	199,0	53,4
Quinolones	44,5	11,8
C3G	37,7	10,1
Macrolides Lincosamides	18,1	4,9
Autres	15,6	4,2
Imidazolés	13,3	3,6
Aminosides	10,2	2,7
C1G	8,0	2,1
Glycopeptides	6,9	1,9
Sulfamides	7,0	1,9
Carbapénèmes	5,0	1,3
C2G	3,3	0,9
Tétracyclines	2,7	0,7
Anti-tuberculeux	1,1	0,3
Monobactames	0,1	0,0
Autres céphalosporines	0,0	0,0
Phénicolés	0,0	0,0

La distribution de la consommation des classes d'ATB est représentée figure 21. Les **pénicillines** sont les ATB les plus fréquemment utilisés, suivies des **quinolones** et **C3G**. La troisième place occupée par les C3G devient particulièrement préoccupante, avec une consommation se rapprochant de celle des fluoroquinolones (respectivement et 10,1 et 11,9%).

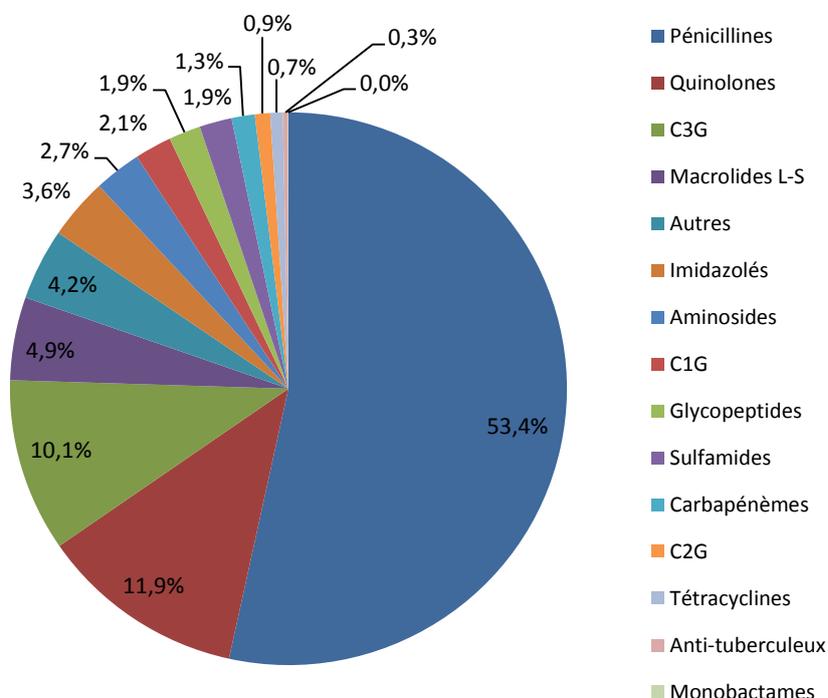


Figure 21 : Répartition de la consommation d'ATB des cinq régions par famille.

Sur ce graphique ne sont pas représentées les familles des phénicolés et autres céphalosporines (consommation nulle).

La répartition de la consommation d'ATB par famille dans chaque région est présentée dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Répartition de la consommation d'ATB par famille par région (DDJ/1000JH).

Antibiotiques	Aquitaine (N=18)	Lorraine (N=58)	Pays de La Loire (N=99)	Poitou- Charentes (N=11)	Rhône- Alpes (N=15)
Pénicillines	261,0	176,0	180,0	260,0	225,0
C 1G	10,9	7,1	7,9	4,5	8,9
C 2G	6,8	3,2	2,7	0,2	2,5
C 3G	55,7	48,4	24,6	35,2	43,6
Carbapénèmes	11,3	4,2	3,8	2,8	4,6
Glycopeptides	11,0	9,6	4,1	5,6	6,5
Aminosides	16,8	8,8	8,6	11,0	11,2
Quinolones	55,1	56,1	31,4	43,1	60,8
Macrolides et Lincosamides	24,7	18,7	13,5	25,6	24,1
Imidazolés	14,8	16,8	9,7	16,6	15,7
Monobactames	0,3	0,1	0,1	0,0	0,1
Sulfamides	11,1	6,3	6,2	8,8	4,0
Autre cephalosporine	3,6	2,1	2,0	7,3	4,0
Anti-tuberculeux	0,8	0,6	1,6	0,6	0,9
Autre cephalosporine	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
Phénicolés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	29,3	15,0	12,8	13,2	10,6

L'analyse de la répartition de la consommation d'ATB par famille révèle des différences régionales. La région Pays de la Loire est celle pour laquelle les consommations d'ATB pour la majorité des classes d'ATB sont les plus faibles et la région Aquitaine celle pour laquelle les consommations sont les plus élevées.

Les différences régionales constatées sont importantes, notamment celles portant sur les familles suivantes :

- **Pénicillines** : les consommations les plus faibles sont observées en Lorraine et Pays de la Loire (respectivement 176,0 et 180,0 DDJ/1000JH).
- **C3G** : la consommation en Aquitaine et Lorraine (respectivement 55,7 et 48,4 DDJ/1000JH) est deux fois plus importante qu'en Pays de la Loire (24,6 DDJ/1000JH).
- **Carbapénèmes** : la consommation en Aquitaine (11,3 DDJ/1000JH) est quatre fois supérieure à celle observée en Poitou-Charentes (2,8 DDJ/1000JH).
- **Glycopeptides** : les consommations en Aquitaine (11,0 DDJ/1000H) et en Lorraine (9,6 DDJ/1000JH) sont plus du double de celles des Pays de la Loire (4,1 DDJ/1000JH).
- **Quinolones** : la consommation en Rhône-Alpes (60,8 DDJ/1000JH) est le double de la consommation en Pays de la Loire (31,4 DDJ/1000JH).
- **Macrolides** : la consommation la plus faible des cinq régions est observée en Pays de la Loire. Les ATB appartenant à cette famille ne sont pas considérés comme « menacés », ni comme candidats potentiellement actifs sur les BMR. Ainsi cette famille n'a pas été retenue parmi les ATB de derniers recours par l'ANSM, mais figurent dans la liste établie par l'OMS [5].
- **Autres** : la consommation observée dans cette famille qui regroupe des ATB avec des indications très variables dont certains ATB de dernier recours est plus élevée en région Aquitaine (29,3 DDJ/1000JH) que dans les autres régions.

La distribution de la consommation des classes d'ATB pour chaque région suit la même tendance que celle observée pour l'ensemble des cinq régions : les pénicillines sont les ATB les plus fréquemment utilisés, suivies des quinolones et C3G, à l'exception de la région Aquitaine. Dans cette dernière, la consommation des C3G est identique à celle des fluoroquinolones.

Les répartitions régionales des consommations d'ATB par famille en fonction du type d'ES par région sont présentées en annexe 2.

Ces comparaisons par type d'ES (CHU, CLCC, ESLD, PSY, *etc.*) étant réalisées sur de faibles effectifs, les résultats sont difficilement exploitables et non significatifs d'un point de vue statistique.

5.2.1.3. CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION
« COURANTE »

5.2.1.3.1. CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION
« COURANTE » DES CINQ REGIONS

La répartition des consommations des molécules ATB critiques d'utilisation « courante » pour l'ensemble des cinq régions est présentée dans le tableau XV.

Tableau XV : Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » des cinq régions (DDJ/1000JH).

Famille	Molécules	DDJ/1000JH	En %
Pénicillines	Amoxicilline	67,1	18,0
	Amoxicilline–acide clavulanique	108,5	29,1
	Pipéracilline–tazobactam	6,4	1,7
C3G	Ceftriaxone	25,2	6,8
	Céfotaxime	3,8	1,0
	Ceftazidime	3,8	1,0
	Céfixime	2,4	0,7
	Céfotiam	0,0	0,0
	Cefpodoxime	0,6	0,2
Carbapénèmes	Imipénème	3,4	0,9
	Ertapénème	0,6	0,2
	Méropénème	0,5	0,1
	Doripénème	0,4	0,1
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	11,4	3,1
	Lévofloxacine	11,5	3,1
	Ofloxacine	17,7	4,7
Glycopeptides	Vancomycine	5,9	1,6
	Teicoplanine	0,9	0,3

Les dix-huit molécules d'utilisation « courante » sélectionnées pour cette étude représentent 72,6% de la consommation globale des ATB des cinq régions sélectionnées.

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est l'association d'ATB la plus utilisée (29,1%) suivie par l'amoxicilline (18,0%), la ceftriaxone (6,8%) et trois fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine, respectivement 4,7 ; 3,1 et 3,1%).

5.2.1.3.2. CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION
« COURANTE » PAR REGION

La répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » par région est présentée dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » par région (DDJ/1000JH).

Famille	Molécule	Aquitaine (N=18)	Lorraine (N=58)	Pays de La Loire (N=99)	Poitou- Charentes (N=11)	Rhône- Alpes (N=15)
Pénicillines	Amoxicilline	94,9	50,3	65,8	82,0	70,1
	Amoxicilline-acide clavulanique	128,0	106,0	93,9	154,0	128,0
	Pipéracilline-tazobactam	15,9	6,8	3,3	4,8	6,0
C 3G	Ceftriaxone	32,4	32,7	16,1	25,2	38,0
	Céfotaxime	5,8	6,2	1,9	4,5	1,0
	Ceftazidime	7,2	4,5	2,8	2,8	2,1
	Céfixime	2,3	4,0	1,6	2,1	1,9
	Céfotiam	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Cefpodoxime	0,8	0,7	0,5	0,1	0,4
Carbapénèmes	Imipénème	6,4	3,2	2,6	2,6	4,1
	Ertapénème	1,4	0,4	0,6	0,1	0,5
	Méropénème	1,3	0,5	0,4	0,1	0,1
	Doripénème	2,3	0,0	0,1	0,0	0,0
Quinolones	Ciprofloxacine	18,1	13,6	8,4	7,0	11,1
	Lévofloxacine	16,4	14,7	9,2	6,5	7,7
	Ofloxacine	17,1	23,0	10,3	26,9	35,9
Glycopeptides	Vancomycine	10,3	7,7	3,6	4,5	5,6
	Teicoplanine	0,7	1,9	0,4	1,1	0,9

Le nombre d'ES étant très variable d'une région à l'autre et l'hétérogénéité des types d'ES rendent cette analyse très délicate. Nous constatons que pour neuf des dix-huit molécules sélectionnées dans notre étude, la consommation est la plus élevée en région Aquitaine. Dans cette région, les consommations de ceftazidime et impénème sont deux fois supérieures à celles des quatre autres régions. La consommation de ceftriaxone, C3G la plus utilisée, est la plus faible en Pays de la Loire, la plus forte consommation est observée en région Rhône-Alpes.

Les répartitions des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » en fonction du type d'ES par région sont présentées en annexe 3.

5.2.1.4. *CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION « MOINS COURANTE »*

5.2.1.4.1. *CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION « MOINS COURANTE » DES CINQ REGIONS*

La répartition des consommations des molécules ATB critiques d'utilisation « moins courante » pour l'ensemble des cinq régions est présentée dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » des cinq régions (DDJ/1000JH).

Molécules	DDJ/1000JH	%
Daptomycine	1,2	0,3
Linézolide	1,9	0,5
Colimycine	1,2	0,3
Tigécycline	0,0	0,0

Les consommations de ces quatre molécules ATB sont très faibles. En effet, ceux sont des ATB réservés aux traitements d'infections sévères potentiellement provoquées par des BMR, et qui sont donc le plus souvent prescrites en dernière ligne.

5.2.1.4.2. CONSOMMATION DES MOLECULES ATB CRITIQUES D'UTILISATION
« MOINS COURANTE » PAR REGION

Dans le tableau XVIII est représentée la répartition régionale de ces quatre molécules.

Tableau XVIII : Répartition des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » par région (DDJ/1000JH).

Molécule	Aquitaine (N=18)	Lorraine (N=58)	Pays de La Loire (N=99)	Poitou- Charentes (N=11)	Rhône-Alpes (N=15)
Daptomycine	4,3	1,1	0,7	0,3	0,2
Linézolide	5,8	1,8	1,3	0,4	0,3
Colimycine	2,0	0,8	1,4	0,5	0,7
Tigécycline	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0

Concernant la répartition régionale des ATB critiques d'utilisation « moins courante », les différences de consommation sont marquées malgré leur faible utilisation. Pour toutes les molécules, les consommations les plus importantes sont observées en région Aquitaine et les consommations les plus basses en région Rhône-Alpes. Ces ATB possèdent des indications très restreintes, leurs consommations devraient être faibles et spécifiques à certains type d'ES. La répartition des consommations en fonction des types d'ES pour chaque région est représentée en annexe 4.

5.2.2. RESISTANCE BACTERIENNE

Compte tenu du faible nombre de tests renseignés pour certains couples « Bactéries/ATB », il a été choisi de ne présenter que les données de résistances bactériennes pour lesquels les effectifs sont assez conséquents.

5.2.2.1. RESISTANCES BACTERIENNES DES CINQ REGIONS

Les pourcentages de bactéries résistantes et intermédiaires pour ces couples sont présentés dans les tableaux XIX et XX.

Tableau XIX : Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés des cinq régions.

Bactérie	Antibiotique	Données ConsoRes 2013	
		Résistance (%)	Nombre de tests
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime	18,7	2604
	Ciprofloxacine	28,4	2643
	Imipénème	18,0	2661
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacine	17,2	1340
	Céfotaxime	19,0	881
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacine	16,2	13389
	Céfotaxime	9,3	9169
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	21,5	4266

Tableau XX : Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés par région.

Bactérie	Antibiotique	Aquitaine		Lorraine		Pays de La Loire		Poitou-Charentes		Rhône-Alpes	
		%R	N tests	%R	N tests	%R	N tests	%R	N tests	%R	N tests
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime	11,0	136	20,2	1910	15,4	26	15,6	307	15,1	225
	Ciprofloxacine	24,3	136	28,8	1950	30,8	26	29,7	323	24,5	208
	Imipénème	16,3	135	19,2	1885	0,0	26	15,0	307	15,6	308
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacine	16,1	56	12,0	1000	-	-	39,8	161	30,9	123
	Céfotaxime	7,1	42	15,4	557	-	-	33,7	190	15,2	92
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacine	15,5	834	17,7	9773	13,5	207	10,5	1114	11,3	1461
	Céfotaxime	7,6	461	10,8	6190	8,1	99	6,2	1441	5,4	978
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	23,3	283	21,4	3408	27,8	36	12,1	33	21,1	506

L'analyse des résistances bactériennes des différents couples « Bactéries/ATB » laisse apparaître des différences régionales, parfois très importantes. Cependant les pourcentages étant calculés sur de très faibles effectifs, il faut les interpréter avec prudence.

A titre d'exemple, nous pouvons citer le pourcentage de résistance en Lorraine (20,2%) pour le couple « *P. aeruginosa*/ceftazidime » qui est le double de celui observé en Aquitaine (11,0%), ou encore le taux de résistance chez *K. pneumoniae* à la ciprofloxacine en Poitou-Charentes (39,8%) très supérieur à celui retrouvé en Lorraine (12,0%).

Cette première partie de l'analyse a permis de mettre en évidence des différences de consommations d'ATB en fonction des régions. Différentes tendances ont été établies : globalement les consommations d'ATB sont plus faibles en Pays de la Loire et Lorraine, et plus élevées en Aquitaine.

Ainsi dans une seconde partie, nous comparerons les données des consommations d'ATB et de résistances bactériennes des deux groupes de régions définis en fonction de l'existence ou non d'un réseau en antibiologie de façon à tenter d'analyser leur impact potentiel.

5.3 ANALYSE COMPARATIVE DES DEUX GROUPES DE REGIONS

Deux groupes de régions ont été constitués, en fonction de la présence ou non d'un réseau en antibiologie en vue d'en confronter les données de consommation d'ATB et de résistances bactériennes :

- Groupe « **Réseau +** » : Lorraine, Pays de la Loire.
- Groupe « **Réseau -** » : Aquitaine, Poitou-Charentes, Rhône-Alpes.

5.3.1. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

5.3.1.1. CONSOMMATION GLOBALE

La répartition de la consommation globale d'ATB dans les deux groupes de régions est présentée dans le tableau XXI et sur le diagramme de dispersion en figure 22.

Tableau XXI : Consommation globale d'ATB dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).

Région	N	Conso ATB (DDJ/1000JH)	Min	P25	Médiane	Moyenne	P75	Max
Réseau -	44	472,2	43,3	161,0	370,0	345,4	485,5	665,5
Réseau +	157	333,5	11,1	137,9	241,1	276,4	385,6	2216,7

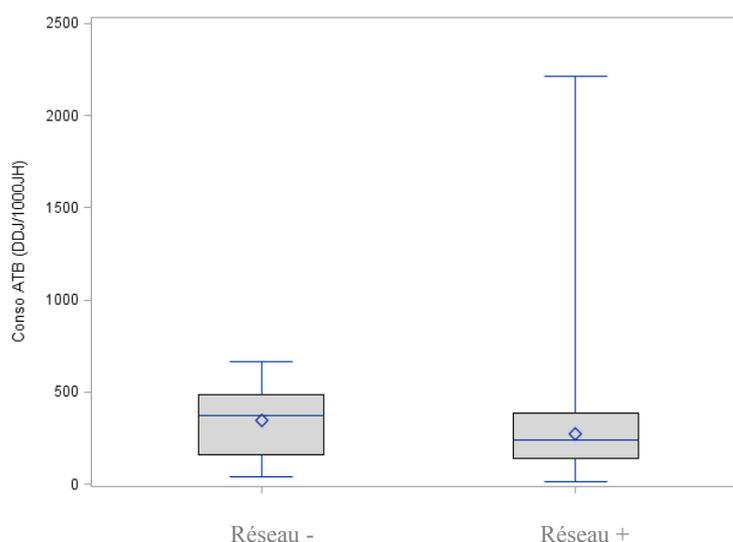


Figure 22 : Diagrammes de dispersion des consommations globales d'ATB dans les deux groupes de régions - Test des rangs de Wilcoxon, $p = 0,01$.

La consommation globale d'ATB dans le groupe « Réseau - » (472,2 DDJ/1000JH) est significativement plus élevée que dans le groupe « Réseau + » (333,5 DDJ/1000JH). C'est également dans ce dernier groupe que les quartiles sont le moins dispersés, la valeur adjacente supérieure a été validée. Ainsi nous observons que les consommations d'ATB sont significativement inférieures dans le groupe « Réseau + » incluant les deux régions dotées des réseaux en antibiologie **Antibiolor** (Lorraine) et **MedQual** (Pays de la Loire).

5.3.1.2. CONSOMMATION PAR FAMILLE

La répartition des consommations d'ATB par famille dans les deux groupes de régions est présentée dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Répartition de la consommation d'ATB par famille dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).

Antibiotiques	Réseau -	Réseau +	p*
Pénicillines	251,0	179,0	0,003
C 1G	8,9	7,6	0,26
C 2G	4,2	2,9	0,6
C 3G	48,0	33,7	0,04
Carbapénèmes	7,7	3,9	0,07
Glycopeptides	8,6	6,2	0,27
Aminosides	14,1	8,7	0,16
Quinolones	53,9	40,8	0,007
Macrolides et Lincosamides	24,8	15,5	0,0002
Imidazolés	15,5	12,4	0,4
Monobactames	0,2	0,1	0,69
Sulfamides	8,8	6,2	0,3
Tétracyclines	4,5	2,1	0,01
Anti-tuberculeux	0,8	1,2	0,18
Autre céphalosporine	0,0	0,0	-
Phénicolés	0,0	0,0	-
Autres	20,9	13,6	0,06

*Test des rangs (Wilcoxon)

Les différences de consommation d'ATB par famille dans les deux groupes de régions sont importantes : pour toutes les familles, les consommations sont inférieures dans le groupe « Réseau + » (à l'exception de la classe « anti-tuberculeux », et de deux familles pour lesquelles la consommation est nulle « autre céphalosporine » et « phénicolés »).

Concernant les familles d'ATB particulièrement génératrices de résistance – pénicillines, C3G, carbapénèmes, macrolides et quinolones – les différences constatées sont également importantes et significatives.

A titre d'exemple, la consommation des carbapénème dans le groupe « Réseau – » est le double des consommations du groupe « Réseau + ». Les consommations pour les pénicillines, C3G et quinolones sont également inférieures dans le groupe « Réseau + » avec des valeurs significatives (respectivement 179,0 vs 251,0 DDJ/1000JH ($p = 0,003$), 33,7 vs 48,0 DDJ/1000JH ($p = 0,04$), et 40,8 vs 53,9 DDJ/1000JH ($p = 0,007$)).

Les répartitions des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » ou non pour les deux groupes de régions sont présentées dans les tableaux XXIII et XXIV.

Tableau XXIII : Répartition de la consommation d'ATB critiques d'utilisation « courante » dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).

Famille	Molécule	Réseau -	Réseau +	p*
Pénicillines	Amoxicilline	85,6	59,9	0,006
	Amoxicilline-acide clavulanique	134,0	98,7	0,03
	Pipéracilline-tazobactam	10,9	4,7	0,19
C 3G	Ceftriaxone	32,2	22,4	0,07
	Céfotaxime	4,3	3,5	0,66
	Ceftazidime	4,9	3,4	0,03
	Céfixime	2,2	2,6	0,5
	Céfotiam	0,0	0,0	-
	Cefpodoxime	0,5	0,6	0,37
Carbapénèmes	Imipénème	4,9	2,9	0,11
	Ertapénème	0,9	0,5	0,2
	Méropénème	0,7	0,4	0,02
	Doripénème	1,2	0,1	0,36
Quinolones	Ciprofloxacine	13,8	10,4	0,45
	Lévofloxacine	11,9	11,3	0,93
	Ofloxacine	24,2	15,1	0,0009
Glycopeptides	Vancomycine	7,8	5,2	0,29
	Teicoplanine	0,8	1,0	0,55

*Test des rangs (Wilcoxon)

L'analyse de la répartition des molécules ATB critiques dans les deux groupes de régions permet de constater des différences de consommations significatives. Globalement les consommations des molécules ATB critiques sélectionnées sont supérieures dans le groupe « Réseau - ».

Certaines différences sont préoccupantes pour ces molécules génératrices de résistances :

- la consommation de pipéracilline-tazobactam dans le groupe « Réseau - » est plus de deux fois supérieure (10,9 DDJ/1000JH) à celle observée dans le groupe « Réseau + » (4,7 DD/1000JH).
- la différence de consommation de ceftriaxone est également importante : 32,2 vs 22,4 DDJ/1000JH respectivement dans les groupes « Réseau - » et « Réseau + ».
- la consommation d'ofloxacine est également supérieure dans le groupe « Réseau - » (24,2 vs 15,1 DDJ/1000JH), et ne peut s'expliquer par une consommation inférieure des autres fluoroquinolones.

Tableau XXIV : Répartition de la consommation d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » dans les deux groupes de régions (DDJ/1000JH).

Famille	Molécule	Réseau -	Réseau +	p*
Autres	Daptomycine	2,4	0,8	0,0005
	Linézolide	3,2	1,5	0,19
	Colimycine	1,3	1,2	0,003
Tétracyclines	Tigécycline	0,1	0,0	-

*Test des rangs (Wilcoxon)

Les consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » sont significativement inférieures dans le groupe « Réseau + » pour la daptomycine et la colimycine.

5.3.2. RESISTANCE BACTERIENNE

Les données de résistances présentées dans le tableau XXV sont exprimées en pourcentage de souches résistantes et intermédiaires pour chaque couple « Bactérie/ATB ».

Tableau XXV : Pourcentage de résistance pour les principaux couples « Bactéries/ATB » identifiés dans les deux groupes de régions.

Bactérie	Antibiotique	Réseau -		Réseau +	
		%R	N tests	%R	N tests
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime	14,5	668	20,1	1936
	Ciprofloxacine	27,0	667	28,8	1976
	Imipénème	15,5	750	18,9	1911
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacine	32,6	340	12,0	1000
	Céfotaxime	25,0	324	15,4	557
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacine	12,1	3409	17,6	9980
	Céfotaxime	6,1	2880	10,8	6289
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	21,5	822	21,5	3444

Contrairement aux consommations d'ATB, les résultats des résistances bactériennes sont plus hétérogènes. Cette analyse pour les différents couples « Bactérie/ATB » sélectionnés dans les deux groupes de régions laisse apparaître différentes tendances. Les taux de résistances chez *E. coli* et *P. aeruginosa* sont inférieurs dans le groupe « Réseau - » tandis que les taux de résistances chez *K. pneumoniae* sont inférieurs dans le groupe « Réseau + ». Certaines différences constatées sont importantes. A titre d'exemple, le pourcentage de souches résistantes ou intermédiaires à la ciprofloxacine chez *K. pneumoniae* est de 12,0% dans le groupe « Réseau + » et s'élève à 32,6% dans le groupe « Réseau - », la tendance est identique pour le couple «*K. pneumoniae*/céfotaxime ». Le taux de SARM est identique dans les deux groupes de régions.

6. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Afin de maîtriser l'émergence et la diffusion des souches bactériennes résistantes aux ATB, différentes institutions (ANSM, HAS, CCLIN...) mènent une politique de « juste usage des ATB » [4] [55]. Elle implique le renforcement de la surveillance de la **consommation d'ATB** et des **résistances bactériennes** à différentes échelles (nationale, inter-régionale, régionale et locale) [4]. Dans cette optique, le CCLIN de l'inter-région Est a développé un outil web : **ConsoRes** (www.consores.net), qui permet le recueil, le suivi et l'analyse des consommations d'ATB et de l'évolution des résistances bactériennes à chaque niveau fonctionnel d'un ES [66].

Pour l'année 2013, nous avons étudié les consommations d'ATB et les résistances bactériennes des ES de cinq régions sélectionnées inscrites à ConsoRes (**Aquitaine, Lorraine, Pays de la Loire, Poitou-Charentes** et **Rhône-Alpes**). Différentes analyses ont été effectuées. La première analyse a décrit les données de consommation d'ATB et de résistances bactériennes pour l'ensemble des cinq régions sélectionnées puis pour chaque région. La seconde analyse a consisté à confronter les données de ces cinq régions réparties en deux groupes « **Réseau +** » (Lorraine et Pays de la Loire) et « **Réseau -** » (Aquitaine, Poitou-Charentes et Rhône-Alpes) respectivement définis en fonction de l'existence ou non d'un réseau en antibiologie.

Sur les cinq régions sélectionnées, les taux de participation les plus élevés sont observés dans les deux régions possédant un réseau en antibiologie : les Pays de la Loire (**MedQual**, www.medqual.fr) et la Lorraine (**Antibiolor**, www.antibiolor.org).

Les différentes analyses réalisées ont permis de mettre en évidence des différences de consommations d'ATB et de résistances bactériennes.

La consommation globale d'ATB pour l'ensemble des cinq régions sélectionnées est de 372,4 DDJ/1000JH. Elle diffère selon les types d'ES, en fonction des activités des établissements et donc du type de patients pris en charge. Les consommations d'ATB les plus élevées sont observées dans les CHU/CHR, puis dans les CH/HIA et les plus faibles en PSY. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans les rapports nationaux [33]. D'importantes différences de consommation (en terme de volume et profil) sont également constatées au sein de chaque type d'ES (CH/HIA, CHU/CHR, CLCC, ESLD, ESSR, LOC, MCO et PSY), activités (Médecine, Chirurgie et Gynécologie/Obstétrique) ou encore services

(Hématologie, Maladies Infectieuses, Obstétrique et Réanimations Médicale et Chirurgicale). Les pénicillines sont les ATB les plus fréquemment utilisés, suivis des quinolones et C3G. Nous avons constaté un taux de consommation de C3G élevé qui devient préoccupant comme mentionné dans le dernier rapport de l'ANSM [30]. Concernant les molécules critiques d'utilisation « courante », l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique reste l'association d'ATB la plus fréquemment utilisée suivie par l'amoxicilline, la ceftriaxone et les trois fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine). Pour les molécules critiques d'utilisation « moins courantes », leur consommation est faible puisqu'il s'agit d'ATB prescrits en dernière ligne de traitement.

Les consommations régionales d'ATB globales, par familles et par molécules suivent les mêmes tendances que celles observées sur l'ensemble des régions. Cependant les analyses montrent des profils de prescription différents selon les régions. La région Pays de la Loire présente la plus faible consommation globale d'ATB tandis que l'Aquitaine affiche la plus forte. L'analyse plus détaillée de la consommation d'ATB par familles et par molécules met en évidence des différences parfois importantes. Deux ont particulièrement retenu notre attention : la consommation de C3G (dont la ceftriaxone) en Pays de la Loire est deux fois plus faible que dans les autres régions, particulièrement en Aquitaine ; et de la même façon, toujours en Aquitaine, la consommation en C3G dépasse celle des fluoroquinolones. Concernant les résistances bactériennes, là encore des différences inter-régionales sont constatées. A titre d'exemple, le pourcentage de souches résistantes chez *Klebsiella pneumoniae* est de 39,8% en Poitou-Charentes tandis qu'il n'est « que » de 12,0% en Lorraine.

Si nous comparons les données de consommation d'ATB dans les groupes de régions « Réseau + » et « Réseau - » définis précédemment, nous constatons que la consommation globale d'ATB dans le groupe « Réseau + » est significativement plus faible que dans le groupe « Réseau - » (soit respectivement 333,5 vs 472,2 DDJ/1000JH – $p = 0,01$). Cette tendance est également observée au niveau des consommations de certaines familles – pénicillines, C3G, quinolones – comme au niveau de certaines molécules – amoxicilline-acide clavulanique, ceftriaxone.

Les pourcentages des résistances bactériennes obtenus dans les deux groupes sont plus hétérogènes et différent en fonction des couples « Bactérie/ATB » testés. A titre d'exemple, le pourcentage de souches résistantes ou intermédiaires à la ciprofloxacine chez *Klebsiella*

pneumoniae est de 12,0% dans le groupe « Réseau + » et s'élève à 32,6% dans le groupe « Réseau – ».

Notre étude comporte aussi un certain nombre de limites.

Il s'agit ici d'une première étude réalisée à deux ans, suite au déploiement exponentiel de ConsoRes depuis son développement en 2011. En 2013, 312 ES étaient inscrits à ConsoRes soit environ 9,0% des ES français [67] [69].

La participation à ConsoRes sur le territoire français n'étant actuellement pas homogène, nous avons dû sélectionner cinq régions à partir d'un nombre minimal d'établissements inscrits ($N > 10$) à ConsoRes. Cette étude a donc été réalisée sur un échantillon de 201 ES pour lesquels nous ne disposons pas de données exhaustives dans chaque région constituant ainsi la principale limite de cette étude. Les différences d'effectifs entre les régions ou groupe de régions comparées sont également importantes.

L'interprétation des différences de consommations d'ATB régionales ne devrait pas se limiter à une simple comparaison numérique ; de multiples facteurs comme l'état de santé, l'espérance de vie, la pyramide des âges, l'offre de soins, ou encore les inégalités socio-économiques de chaque région doivent être prises en considération. En effet, ces paramètres en variant d'une région à l'autre induisent des recours différents au système de soins et donc à des niveaux de consommation différents. A titre d'exemple, pour notre étude les consommations d'ATB sont les plus faibles en région Pays de la Loire, et c'est dans cette région que le taux de mortalité par maladies infectieuses est le plus faible [70]. Des études seraient nécessaires afin de déterminer des coefficients de corrélation incluant ces différents facteurs. Toutefois, ces limites et biais ne sont pas spécifiques à notre système de surveillance mais il reste difficile d'en évaluer les impacts.

Les régions Pays de la Loire et Lorraine sont les seules où tous les types d'établissements sont représentés, nous sommes donc également confrontés à un biais d'échantillonnage amplifié par le faible taux d'ES des trois autres régions incluses dans l'étude. Ainsi les différentes tendances qui se sont profilées lors de l'analyse par région concernant les consommations d'ATB et résistances bactériennes n'ont pu être confirmées par des tests statistiques du fait du faible nombre d'échantillon d'ES. Il s'agit d'un facteur limitant pour effectuer des comparaisons avec une puissance statistique suffisante.

Notre étude a été réalisée sur les données de consommation d'ATB et de résistances bactériennes de l'année 2013. L'accès et l'analyse rapides de données récentes de consommation est l'un des points forts de cette étude. A ce jour, nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de données relatives aux consommations d'ATB et résistances bactériennes aussi récentes et exploitées dans un délai aussi court. Les résultats des consommations globales d'ATB par type d'ES et par service de notre étude sont cohérents avec les données publiées par le réseau ATB-RAISIN pour l'année 2012 malgré les différences d'effectifs entre les deux études et l'année de décalage [33]. Concernant le critère « service », les données des rapports nationaux sont limitées à certains services (Hématologie, Maladies Infectieuses, Réanimation) et les données disponibles ne concernent qu'un faible nombre d'ES. *A contrario*, ConsoRes permet de décliner les analyses en fonction de tous les types de service (Pneumologie, Gériatrie...). D'autres comparaisons sont également réalisables.

Concernant les résistances, les résultats sont cohérents avec les données nationales pour lesquelles les couples « Bactéries/ATB » sont disponibles [21] [22]. Dans la littérature, le suivi des résistances bactériennes est généralement limité à un nombre restreint de bactéries et molécules ATB ou familles d'ATB [13] [22]. Ainsi un avantage de cette étude repose sur le fait de disposer de données récentes incluant un plus grand nombre de couples « Bactéries/ATB » malgré le faible nombre de tests effectués pour certains couples.

Même si la consommation d'ATB est plus élevée en ville, le potentiel de résistance est plus élevé à l'hôpital [71]. Les progrès constatés durant la campagne « les ATB c'est pas automatique » de l'année 2001 n'ont pas perduré : la consommation a tendance à de nouveau augmenter et la dissémination des BMR est croissante [30]. Toutefois la diminution – et stabilisation – de l'usage des fluoroquinolones est un résultat prometteur témoignant de l'efficacité des diverses recommandations émises visant à restreindre l'utilisation de ces molécules, cette classe étant très souvent utilisée à mauvais escient.

Les taux de participation à un outil de surveillance type ConsoRes sont les plus élevés en Pays de la Loire et Lorraine. De plus, les analyses comparatives des deux groupes de régions « Réseau + » et « Réseau – » ont montré que les consommations d'ATB sont significativement inférieures dans le groupe incluant les régions dotées d'un réseau en antibiologie. Un impact favorable des réseaux Antibior et MedQual peut ainsi être mis en avant. Les résultats que nous obtenus témoignent donc de l'utilité des réseaux en antibiologie

et des stratégies de surveillance en milieu hospitalier et communautaire. Nous pouvons supposer qu'ils sont le reflet de l'activité de ces réseaux qui s'efforcent d'appliquer les Plans Antibiotiques initialement au niveau régional et maintenant au niveau inter-régional, tout en développant des partenariats locaux avec différents professionnels de santé hors ES (médecins, biologistes, pharmaciens de ville, *etc.*). En menant de nombreuses actions, ils contribuent activement à la promotion du juste usage des ATB [64] [65]: sites internet, conseils en ligne, formations, développement de l'évaluation des pratiques professionnelles [66] ou encore diffusion de référentiels Antibio-guide et Antibioville adapté à l'écologie bactérienne locale pour la région Lorraine. Le développement des réseaux d'antibiologie est une tâche difficile qui doit être participative et nécessite le développement de collaborations mais également un engagement fort de la part des autorités de santé.

Le manque de systèmes de contrôles efficaces est identifié comme une cause sous-jacente d'augmentation de la résistance [72]. Il est admis que les politiques et les directives nationales ont un impact sur les consommations d'ATB. A titre d'exemple, le programme stratégique pour l'utilisation rationnelle des agents antimicrobiens et la surveillance de la résistance, STRAMA (Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents) a été lancé en Suède en 1995 [73]. Depuis sa mise en place, la consommation d'ATB affiche une décroissance constante dans ce pays qui possédait déjà un faible taux de consommations d'ATB en Europe. Cette diminution concerne notamment la réduction de prescription chez les enfants. Cette tendance devrait se confirmer avec le lancement en novembre 2014 d'une nouvelle campagne qui vise à réduire les consommations d'ATB inutiles [74].

En Angleterre, la mise en place du programme ESPAUR (English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance), programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens et des résistances en milieu communautaire et hospitalier associé à des méthodes de mesures pour surveiller la qualité des résultats, devraient permettre de diminuer la consommation d'ATB et la résistance bactérienne tout en évaluant l'impact des interventions visant à modifier les habitudes de prescription [75]. Au Canada, le groupe de recherche CARA (Canadian Antimicrobial Resistance Alliance) est dédié à l'étude de la microbiologie médicale et porte un intérêt particulier aux infections provoquées par des pathogènes résistants et à l'utilisation des antimicrobiens aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier. En 2007, le groupe CARA a lancé un site web (www.can-r.ca), conçu pour aider et éduquer les professionnels de santé, ainsi que les citoyens, à la

problématique de la résistance bactérienne. [76]. Plus récemment en Suisse, un système de surveillance transnational de la résistance aux ATB a été déployé : ARTEMIS (Antimicrobial Resistance Trend Monitoring System) [77]. Ce système permet un accès en temps réel aux informations de consommations d'ATB et résistances bactériennes.

A l'échelle française, ConsoRes pourrait être proposé aux ES comme outil unique de surveillance de leurs consommations et de leur résistance permettant un suivi de l'utilisation des ATB en milieu hospitalier. Dans un futur proche, nous pouvons espérer qu'un plus grand nombre d'ES adhère au réseau ConsoRes. Lorsque ce nombre d'ES sera plus important, nous serons en mesure de déterminer si les différences que nous avons observées sont confirmées et nous devrions alors être en mesure de proposer des pistes de travail et de mettre en place des actions correctrices ciblées afin de favoriser un meilleur et un moindre usage des ATB. Ces actions passeront obligatoirement par la sensibilisation des prescripteurs à l'aide d'arguments fondés, ou encore en développant des collaborations locales de travail.

En parallèle du déploiement de ConsoRes, le développement d'équipes opérationnelles pluridisciplinaires en antibiothérapie dans tous les ES est indispensable. L'aspect qualitatif des prescriptions pourra alors être mis en regard des consommations d'ATB et des résistances bactériennes. L'analyse exhaustive des prescriptions ATB, la formation initiale et continue ainsi que des notes d'informations concernant les dernières recommandations d'utilisation des ATB aux différents professionnels de santé sont des exemples d'actions pouvant être mis simplement en œuvre par ces équipes. Par exemple, parmi la classe des C3G, classe trop fréquemment utilisée, nous constatons que la consommation de ceftriaxone est supérieure à celle de cefotaxime. Bien que les modalités d'administration du cefotaxime soient plus contraignantes, son utilisation devrait être privilégiée par rapport à la ceftriaxone en raison de son impact moindre sur la flore digestive et la sélection d'entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites [78] [79].

Nous pouvons également envisager la mise au point dans les logiciels informatiques de prescriptions des messages d'alertes bloquant la dispensation en l'absence d'une réévaluation systématique des antibiothérapies à 48 - 72h. Ces équipes pourraient également grâce à ConsoRes accéder à un état des lieux des consommations et des résistances bactériennes et informer les prescripteurs à intervalle de temps régulier.

En conclusion, nous pourrions envisager que les surveillances de consommations d'ATB et des résistances bactériennes deviennent obligatoires dans tous les ES à l'aide d'un outil rendu simple d'utilisation comme ConsoRes. Cette obligation de surveillance pourrait s'accompagner d'une implication croissante de la part des différents professionnels de santé qui restent, pour certains, peu sensibilisés à cette problématique de la résistance bactérienne aux ATB. Ainsi, en disposant d'un état des lieux régulier de leurs consommations d'ATB et résistances bactériennes, et grâce à un retour d'information rapide, les professionnels de santé pourraient engager des mesures correctives – si nécessaire – et en mesurer la pertinence. Ils pourraient également comparer leurs données avec celles d'autres ES, unités ou encore services semblables. Aussi, nous serions en mesure d'observer une diminution des consommations d'ATB et par conséquent une limitation de l'émergence et de la diffusion des bactéries résistantes aux ATB. De plus, à plus grande échelle, lorsque les données concernant les résistances bactériennes seront plus conséquentes, la détection des foyers de résistances plus rapide et la surveillance de leurs évolutions seraient facilitées. A terme, la corrélation des données des consommations d'ATB et des résistances bactériennes en temps réel pourraient certainement apporter des informations utiles.

CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu mondial de santé publique. Les infections provoquées par des bactéries multi résistantes sont de plus en plus fréquentes aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Ces infections deviennent de plus en plus difficiles à traiter, l'arsenal thérapeutique diminue et le risque d'impasse thérapeutique augmente. En France, la consommation d'antibiotiques demeure parmi les plus élevées d'Europe [4], et différentes institutions (ANSM, HAS, CCLIN...) mènent une politique de « juste usage des antibiotique » qui implique le renforcement de la surveillance de la **consommation d'ATB** et des **résistances bactériennes** à différents niveaux [4] [55].

Notre étude a été effectuée sur les données 2013 de consommations d'antibiotiques et de résistances bactériennes de 201 établissements de santé inscrits à **ConsoRes** et appartenant à cinq régions sélectionnées. Les différentes analyses effectuées nous ont permis de mettre en évidence des différences de consommations d'antibiotiques en fonction des différents critères étudiés (type d'ES, d'activité et de service) pour les consommations globales, par familles et molécules « critiques » pour l'ensemble des cinq régions. Ces différences sont retrouvées et d'autant plus importantes lorsque nous étudions ces répartitions par région. Cependant, ces analyses étant réalisées sur un faible nombre d'établissements, nous n'avons pu les confirmer par des tests statistiques. Concernant les couples « Bactérie/Antibiotique » sélectionnés, le pourcentage de résistance est également variable en fonction des régions. Ce travail a également et surtout permis de constater que les consommations d'antibiotiques sont significativement inférieures dans un groupe incluant les régions dotées d'un réseau en antibiologie « **Réseau +** » *versus* un groupe n'en possédant pas « Réseau – ». Un impact favorable des réseaux **Antibiolor** (Lorraine) et **MedQual** (Pays de la Loire) peut ainsi être mis en avant. Notre travail témoigne donc de la nécessité absolue de développer de nouveaux réseaux en antibiologie et des stratégies de surveillance en milieux hospitalier et communautaire. Nous avons également constaté que les établissements de santé ne disposent pas d'un état des lieux de régulier de leurs consommations d'ATB et résistances bactériennes. En outre, les délais de mise à disposition des données nationales sont longs, et il existe un réel manque d'exploitation aux niveaux régional et local. Or pour une mise en œuvre optimale des surveillances des consommations d'ATB et résistances, les établissements de santé doivent bénéficier d'un retour d'information rapide afin d'engager – si nécessaire – une modification

des pratiques. Grâce à la rapidité de ConsoRes, qui permet une analyse en temps réel, les établissements de santé peuvent mesurer la pertinence de leurs actions correctives mises en place et ainsi s'interroger sur leurs pratiques et définir leurs axes de progrès. ConsoRes est également la première base permettant aux établissements de comparer leurs données avec celles d'autres ES, unités ou encore services de même type.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] YAGUPSKY P.
Selection of antibiotic-resistant pathogens in the community.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2006, 25 (10), p. 974-976.
- [2] SILBERGELD E.K., GRAHAM J., PRICE L.B.
Industrial Food Animal Production, Antimicrobial Resistance, and Human Health.
Annu. Rev. Public Health, 2008, 29, p. 151-169.
- [3] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL AND THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY.
ECDC/EMA Joint Technical Report. The Bacterial Challenge: Time to React.
Stockholm, September 2009, 42 p.
- [4] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. France, Novembre 2011, 78 p.
- [5] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.
Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Rapport d'expertise.
France, Novembre. 2013, 16 p.
- [6] BOUCHER H.W., TALBOT G.H., BRADLEY J.S., EDWARDS J.E., GILBERT D., RICE L.B., SCHELD M., SPELLBERG B., BARTLETT J.
Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.
Clin. Infect. Dis., 2009, 48 (1), p. 1-12.
- [7] KWA A.L., TAM V.H., FALAGAS M.E.
Polymyxins: a review of the current status including recent developments.
Ann. Acad. Med. Singapore, 2008, 37 (10), p. 870-883.
- [8] LI J., RAYNER C.R., NATION R.L., OWEN R.J., SPELMAN D., TAN K.E., LIOLIOS L.
Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.
Antimicrob. Agents Chemother., 2006, 50 (9), p. 2946-2950.
- [9] SCHUREK K.N., SAMPAIO J.L., KIFFER C.R., SINTO S., MENDES C.M., HANCOCK R.E.
Involvement of pmrAB and phoPQ in polymyxin B adaptation and inducible resistance in Non-Cystic Fibrosis Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.
Antimicrob. Agents Chemother., 2009, 53 (10), p. 4345-4351.
- [10] COLEMAN K., ATHGLYE M., CLANCEY A., DAVISON M., PAYNE D.J., PERRY C.R., CHOPRA I.
Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets.
J. Antimicrob. Chemother., 1994, 33 (6), p. 1091-1116.

- [11] WORLD HEALTH ORGANIZATION.
WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001, 99 p.
- [12] WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. June 2014, 232 p.
- [13] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL.
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Surveillance Report. Stockholm, November 2013, 205 p.
- [14] SHAH P.M., STILLE W.
Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* strains more susceptible to cefoxitin than to third generation cephalosporins.
J. Antimicrob. Chemother., 1983, 11 (6), p. 597-598.
- [15] PHILIPPON A., ARLET G.
[Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork!].
Ann. Biol. Clin. (Paris), 2006, 64 (1), p. 37-51.
- [16] MCGOWAN J.E.
Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum.
Am. J. Infect. Control., 2006, 34 (5 Suppl 1), : S29-37, discussion S64-73.
- [17] FALAGAS M.E., KASIAKOU S.K.
Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.
Clin. Infect. Dis., 2005, 40 (9), p. 1333-1341.
- [18] LI J., NATION R.L., TURNIDGE J.D., MILNE R.W., COULTHARD K., RAYNER C.R., PATERSON D.L.
Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.
Lancet Infect. Dis., 2006, 6 (9), p. 589-601.
- [19] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL.
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Surveillance Report. Stockholm, November 2012, 189 p.
- [20] VARON E., JANOIR C., GUTMANN L. CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES PNEUMOCOQUES.
Epidémiologie 2012. Rapport d'activité 2013. France, 2013, 88 p.
- [21] RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.
Enquête Nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. France, 2013, 181 p.
- [22] RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français. Données 2012. France, 2014, 100 p.

- [23] RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2008. France, 2010, 45 p.
- [24] HILLIER S., ROBERTS Z., DUNSTAN F., BUTLER C., HOWARD A., PALMER S.
Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study.
J. Antimicrob. Chemother., 2007, 60 (1), p. 92-99.
- [25] WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014, 17th edition. 2013, 275 p.
- [26] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville établi dans le cadre des travaux du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (version 2006). France, 2006, 29 p.
- [27] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL.
Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Surveillance report. Stockholm, 2013, 71 p.
- [28] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.
Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Rapport. France, juin 2013, 31 p.
- [29] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville. Bulletin officiel n° 2006/4. France, 2006, p. 49-65.
- [30] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.
Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Rapport. Edition juillet 2012. France, juillet 2012, 24 p.
- [31] RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.
Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. France, mai-juin 2013. Chiffres clés 30/04/2013. France, 2013, 5 p.
- [32] GBAGUIDI-HAORE H., DUMARTIN C., L'HERITEAU F., PEFAU M., HOCQUET D., ROGUES A.M., BERTRAND X.; ATB-RAISIN NETWORK STEERING COMMITTEE.
Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes.
J. Antimicrob. Chemother., 2013, 68 (2), p. 461-470.

- [33] RESEAU D'ALERTE, D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.
Surveillance de la consommation des antibiotiques Réseau ATB-Raisin. Résultats 2012. France, 2014, 106 p.
- [34] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE.
Code sanitaire pour les animaux terrestres. 2014.
Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/code-terrestre/acces-en-ligne> (Page consultée le 28 juillet 2014).
- [35] AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL.
Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012
Volumes et estimation de l'exposition des animaux aux antibiotiques. France, octobre 2013.
69 p.
- [36] MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'ALIMENTATION, DE LA PECHE, DE LA RURALITE ET DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE. PLAN NATIONAL DE REDUCTION DES RISQUES D'ANTIBIORESISTANCE EN MEDECINE VETERINAIRE.
Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. France, 2011, 28 p.
- [37] INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE.
COMBACTE, Combatting Bacterial Resistance in Europe.
Disponible sur : <http://www.imi.europa.eu> (Page consultée le 28 juillet 2014).
- [38] VIDAILLAC C., BENICHOU L., DUVAL R.E.
In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates.
Antimicrob. Agents Chemother., 2012, 56 (9), p. 4856-4861.
- [39] MARR J.J., MOFFET H.L., KUNIN C.M.
Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America.
J. Infect. Dis., 1988, 157 (5), p. 869-876.
- [40] WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Patient Safety campaigns.
Disponible sur: <http://www.who.int/patientsafety/campaigns/en> (Page consultée le 2 août 2014).
- [41] DELLIT T.H., OWENS R.C., MCGOWAN J.E. J.R., GERDING D.N., WEINSTEIN R.A., BURKE J.P., HUSKINS W.C., PATERSON D.L., FISHMAN N.O., CARPENTER C.F., BRENNAN P.J., BILLETER M., HOOTON T.M.; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA; SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA.
Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.
Clin. Infect. Dis., 2007, 44 (2), p.159-177.

- [42] MINISTRY OF HEALTH AND MINISTRY OF FOOD, AGRICULTURE AND FISHERIES.
Report from the European Union Conference on 'The Microbial Threat', Copenhagen Recommendations. Denmark, 1998.
- [43] COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES.
Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine 2002/77/CE. JOCE du 5 février 2002.
- [44] COMMISSION EUROPEENNE DIRECTION GENERALE DE LA SANTE ET DES CONSOMMATEURS.
Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens, 2011.
- [45] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL.
Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Recommendations for future collaboration between the U.S. and the EU. 2011, 44 p.
- [46] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.
The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). Strategic plan 2012-2016. 2012, 10 p.
- [47] ARRETE DU 3 AOUT 1992.
Arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales modifié par l'arrêté du 19 octobre 1995 (Journal Officiel du 18 août 1992, page 11222 et Journal Officiel du 28 octobre 1995, page 15760).
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr> (Page consultée le 4 juillet 2014).
- [48] MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE.
Plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales 1995-2000. France, 1995, 6 p.
- [49] MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE.
Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008. France, 2005, 19 p.
- [50] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS. DIRECTION GENERALE DE L'OFFRE DE SOINS.
Bilan du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008. Rapport définitif. France, 2008.
- [51] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS.
Plan stratégique national 2009 – 2013 de prévention des infections associées aux soins. Juillet 2009. France, 2009, 12 p.
- [52] LOI PORTANT REFORME DE L'HOPITAL ET RELATIVE AUX PATIENTS, A LA SANTE ET AUX TERRITOIRES.
Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST). Journal officiel de la République française n°0167 du 22 juillet 2009.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr> (Page consultée le 10 juillet 2014).

- [53] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS.
Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins.
Programme national de prévention des infections nosocomiales. France, 2009, 12 p.
- [54] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS.
Circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 relative à la mise en oeuvre du programme National de prévention des infections nosocomiales 2009-2013.
Disponible sur : <http://www.gouv.fr> (Page consulté le 20 juillet 2014).
- [55] HAUTE AUTORITE DE SANTE.
Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé - Recommandations. France, Paris, 2008.
- [56] AGENCE NATIONALE POUR L'ACCREDITATION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE.
Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, ANAES. France, 1997.
- [57] HAUTE AUTORITE DE SANTE.
Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé - Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles. France, Paris, 2008.
- [58] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Discours de B.Kouchner France, Novembre 2001, 7 p.
- [59] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Plan Antibiotiques 2007-2010. France, Septembre 2007, 72 p.
- [60] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. France, Avril 2006, 33 p.
- [61] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES.
Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. France, Septembre 2010, 86 p.
- [62] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE (OIE).
Note tripartite conceptuelle, avril 2010. Position commune approuvée par les directeurs généraux de l'OMS, la FAO et l'OIE.
Disponible sur : <http://www.oie.int> (Page consultée le 6 août 2014).
- [63] ANTIBIOLOR SITE INTERNET.
Le réseau lorrain d'antibiologie. « Antibior – Le réseau ».
Disponible sur : <http://www.antibiolor.org> (Page consulté le 8 juin 2014).

- [64] MAY T., BURTY C., DEMORÉ B., AISSA N., BIRGÉ J., RABAUD C., DOCO-LECOMPTE T.
Antibiolor, the Lorraine antibiography network: update on 7 years of activity.
Med. Mal. Infect., 2012, 42 (8), p. 355-360.
- [65] DOCO-LECOMPTE T., DEMORE B., HÉNARD S., RUGHOO L., BURTY C., RONDELLOT G., FRENTIU E., DESMOTS E., LETRANCHANT L., ROBERT C., RABAUD C., MAY T.; FRENCH ANTI BIOLOR NETWORK.
Relevance of fluoroquinolone use in hospitals in the Lorraine region of France before and after corrective measures: an investigation by the Antibiolor Network.
Scand. J. Infect. Dis., 2012, 44 (2), p. 86-92.
- [66]. BOUSSAT S. CENTRE DE COORDINATION DE LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS EST.
« ConsoRes, le nouvel e-outil de surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances dans chaque unité médicale ».
Disponible sur : <http://www.antibiolor.org> (Page consultée le 4 mai 2014).
- [67] CONSOIRES SITE INTERNET.
La surveillance en réseau de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes.
Consommation et résistance aux bactéries.
Disponible sur : <http://www.consoires.net> (Page consultée le 4 mai 2014).
- [68] BOUSSAT S., DEMORE B., LOZNIIEWSKI A., AISSA N., RABAUD C.
How to improve the collection and analysis of hospital antibiotic consumption: preliminary results of the ConsoRes software experimental implementation.
Med. Mal. Infect., 2012, 42 (4), p. 154-160.
- [69] MINISTERE DES FINANCES ET DES COMPTES PUBLICS. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DU DIALOGUE SOCIAL.
STATISS : Statistiques et Indicateurs de la Santé et du Social. Édition 2013. France. 2013.
Disponible sur : <http://www.drees.sante.gouv.fr> (Page consulté le 2 septembre 2014).
- [70] INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES. INSEE. Principales causes de décès en 2011. Maladies - Accidents – Drogues.
Disponible sur : <http://www.insee.fr> (Page consulté le 2 septembre 2014).
- [71] DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES.
L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique Rapport 2011. France, 2011, 338 p.
- [72] WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Antimicrobial Resistance Fact Sheet no 194. April 2014.
Disponible sur : <http://www.who.int> (Page consulté le 12 septembre 2014).
- [73] SWEDISH STRATEGIC PROGRAMME FOR THE RATIONAL USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS AND SURVEILLANCE OF RESISTANCE.
STRAMA- Annual Report 2002. Swedish, 2002, 7 p.

[74] SWEDISH STRATEGIC PROGRAMME FOR THE RATIONAL USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS AND SURVEILLANCE OF RESISTANCE.

STRAMA Site web.

Disponible sur : <http://www.janusinfo.se> (Page consultée le 4 septembre 2014).

[75] ASHIRU-OREDOPE D., HOPKINS S.; ENGLISH SURVEILLANCE PROGRAMME FOR ANTIMICROBIAL UTILIZATION AND RESISTANCE OVERSIGHT GROUP.

Antimicrobial stewardship: English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance (ESPAUR).

J. Antimicrob. Chemother., 2013, 68 (11), p. 2421-2423.

[76] CANADIAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE ALLIANCE.

CARA Site web.

Disponible sur : <http://www.can-r.com> (Page consultée le 2 septembre 2014).

[77] TEODORO D, PASCHE E, GOBEILL J, EMONET S, RUCH P, LOVIS C.

Building a transnational biosurveillance network using semantic web technologies: requirements, design, and preliminary evaluation.

J. Med. Internet Res., 2012, 14 (3).

[78] MICHÉA-HAMZEHPOUR M., AUCKENTHALER R., KUNZ J., PECHÈRE J.C.

Effect of a single dose of cefotaxime or ceftriaxone on human faecal flora. A double-blind study.

Drugs., 1988, 35 Suppl 2, p. 6-11.

[79] GROHS P., KERNÉIS S., SABATIER B., LAVOLLAY M., CARBONNELLE E., ROSTANE H., SOUTY C., MEYER G., GUTMANN L., MAINARDI J.L.

Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime.

J. Antimicrob. Chemother., 2014, 69 (3), p. 786-9.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1** Exemple de rapport standard pour un ES – CHU de Nancy – Année 2013.
- Annexe 2** Répartition régionale des consommations d'ATB par famille en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).
- Annexe 3** Répartition régionale des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).
- Annexe 4** Répartition régionale des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

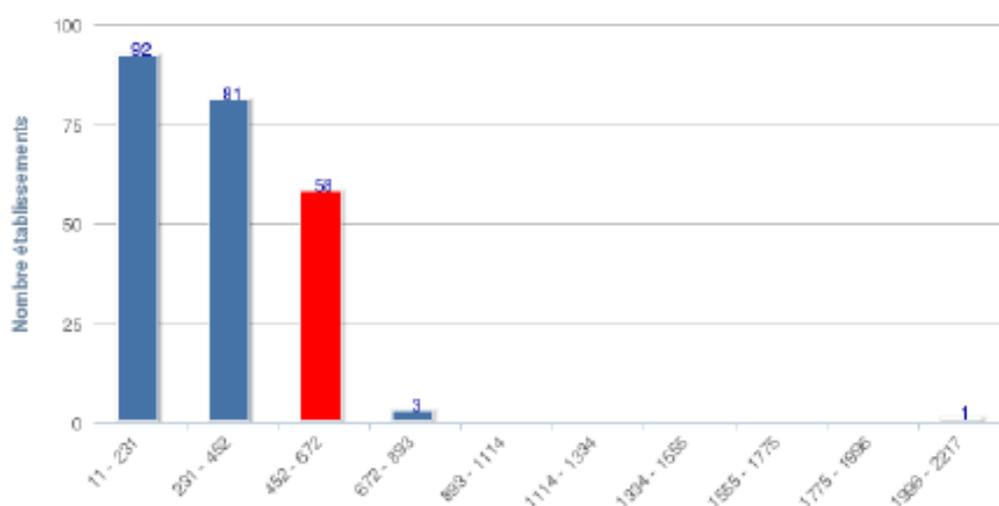
Rapport sur les consommations d'antibiotiques de l'établissement CHU NANCY pour toutes les UF concernées, pour la période Année 2013

Votre consommation totale

Pour la période Année 2013, la consommation totale de l'établissement CHU NANCY (EHPAD exclus) est de 596 DDJ/1000JH. La consommation en EHPAD est de 0 DDJ/1000JH.
Votre consommation totale (EHPAD exclus) était de 583 DDJ/1000JH pour la période du Année 2012 (+ 2.23 %)

Bench marking sur l'ensemble des établissements participants

Répartition des établissements selon la consommation totale des antibiotiques (DDJ/1000JH)

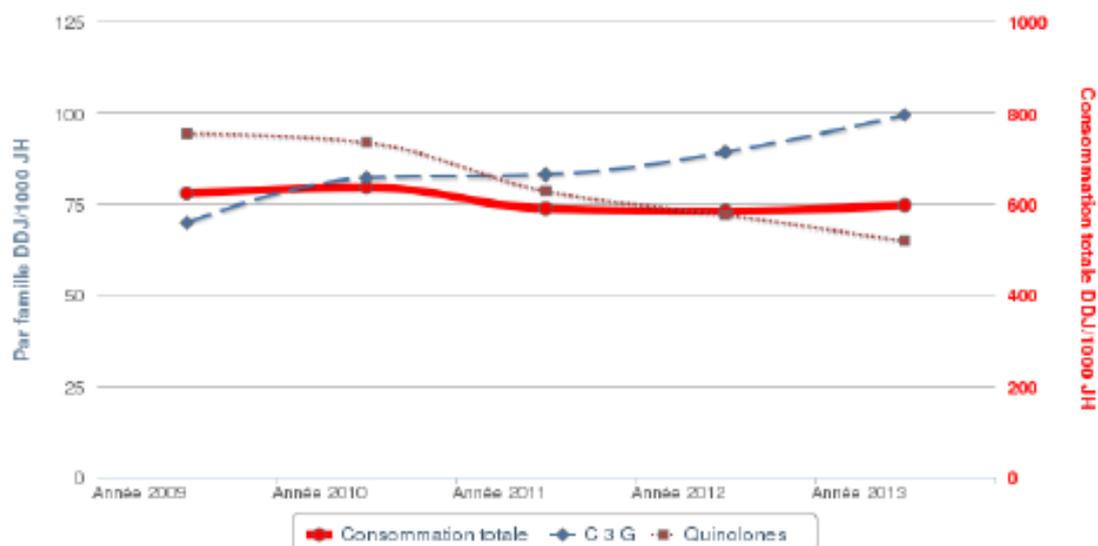


Evolution de votre consommation d'antibiotiques par familles

Famille	Année 2012 (DDJ/1000 JH)	Année 2013 (DDJ/1000 JH)	Evolution (%)
Pénicillines	249,78	259,14	3,75 %
C 1G	6,69	9,65	44,25 %
C 2G	6,95	7,42	6,76 %
C 3G	89,10	99,24	11,38 %
Carbapénèmes	14,51	15,45	6,48 %
Glycopeptides	26,80	28,24	5,37 %
Aminosides	15,79	18,25	15,58 %
Quinolones	71,85	64,63	-10,05 %
Macrolides et Lincosamides	25,65	27,96	9,01 %
Imidazolés	27,13	24,39	-10,10 %
Monobactames	0,43	0,68	58,14 %
Sulfamides	16,80	18,49	10,06 %
Autres	27,89	19,92	-28,58 %
Phénicolés	0,06	0,01	-83,33 %
Tétracyclines	2,09	2,35	12,44 %

Graphique d'évolution de votre consommation d'antibiotiques

Evolution de la consommation totale des antibiotiques



TOP 10 de vos consommations

Molécule	Année 2012 (DDJ/1000 JH)	Année 2013 (DDJ/1000 JH)	Evolution (%)
Amoxicilline-acide clavulanique	112,66	115,01	2,09 % ↑
Amoxicilline	76,84	77,61	1,00 % ↑
Ceftriaxone	41,36	51,70	25,00 % ↑
Cloxacilline	31,50	37,89	20,29 % ↑
Céfotaxime	27,00	26,66	-1,26 % ↓
Ciprofloxacine	28,90	23,73	-17,89 % ↓
Pipéracilline-tazobactam	21,03	22,37	6,37 % ↑
Vancomycine	21,33	22,32	4,64 % ↑
Ofloxacine	25,77	22,08	-14,32 % ↓
Ceftazidime	18,92	18,84	-0,42 % ↓

Votre consommation des molécules les plus utilisées dans les établissements de santé

Famille	Molécule	Année 2012 (DDJ/1000 JH)	Année 2013 (DDJ/1000 JH)	Evolution (%)
Pénicillines	Amoxicilline	76,84	77,61	1,00 % ↑
	Amoxicilline-acide clavulanique	112,66	115,01	2,09 % ↑
	Pipéracilline-tazobactam	21,03	22,37	6,37 % ↑
C 3G	Céfotaxime	27,00	26,66	-1,26 % ↓
	Ceftriaxone	41,36	51,70	25,00 % ↑
	Certazidime	18,92	18,84	-0,42 % ↓
Carbapénèmes	Imipénème	10,49	11,20	6,77 % ↑
Glycopeptides	Vancomycine	21,33	22,32	4,64 % ↑
	Telcoplanine	5,47	5,92	8,23 % ↑
Quinolones	Ciprofloxacine	28,90	23,73	-17,89 % ↓
	Lévofloxacine	14,63	16,23	10,94 % ↑
	Ofloxacine	25,77	22,08	-14,32 % ↓

Votre consommation des molécules récentes ou semi-récentes

Molécule	Année 2012 (DDJ/1000 JH)	Année 2013 (DDJ/1000 JH)	Evolution (%)
Daptomycine	2,48	4,00	61,29 % ↑
Doripénème	0,05	0,23	360,00 % ↑
Ertapénème	1,31	1,26	-3,82 % ↓
Linezolid	5,83	5,28	-9,43 % ↓
Méropénème	2,67	2,76	3,37 % ↑

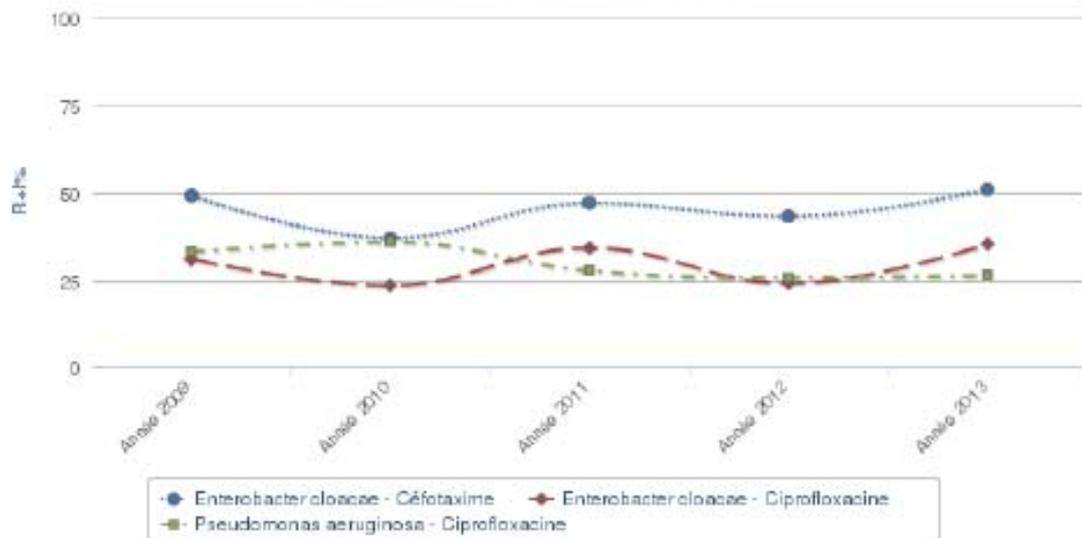
Rapport sur les résistances bactériennes

Pourcentage de résistance dans votre établissement

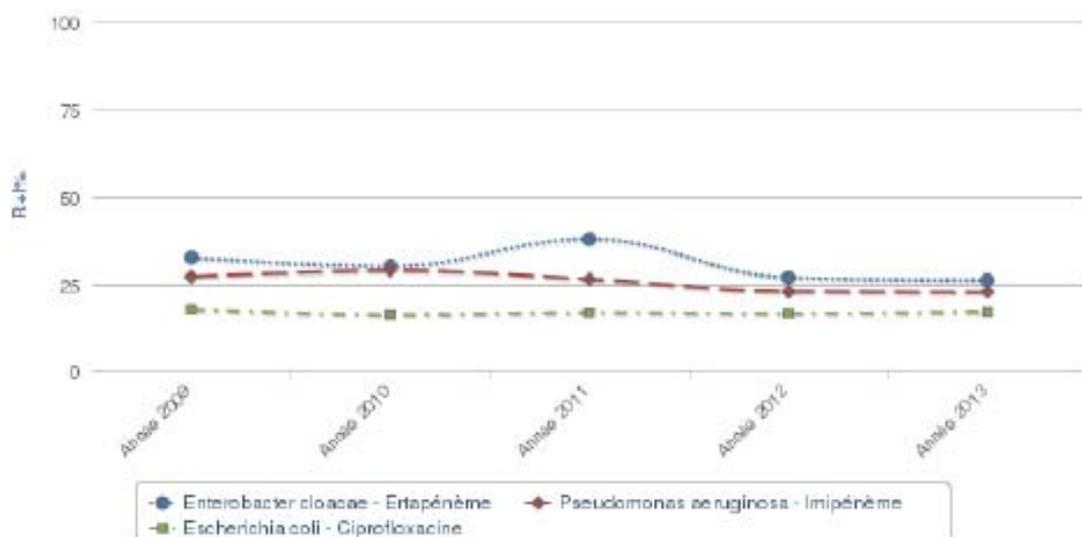
Bactérie	Antibiotique	Année 2012 (R+I%) (Nombre de tests)	Année 2013 (R+I%) (Nombre de tests)	Evolution (%)
Acinetobacter baumannii	Imipénème	9,76% (41)	6,90% (29)	-29,30 %
Enterobacter cloacae	Céfotaxime	43,12% (276)	50,81% (185)	17,83 %
	Ciprofloxacine	23,91% (276)	35,15% (239)	47,01 %
	Ertapénème	26,69% (251)	25,94% (239)	-2,81 %
Escherichia coli	Imipénème	0,00% (259)	0,00% (209)	
	Céfotaxime	9,71% (2244)	9,24% (1493)	-4,84 %
	Ciprofloxacine	16,35% (2244)	16,89% (2019)	3,30 %
	Ertapénème	0,52% (1356)	0,10% (2018)	-80,77 %
Klebsiella pneumoniae	Imipénème	0,06% (1584)	0,31% (651)	416,67 %
	Céfotaxime	16,67% (354)	13,96% (265)	-16,26 %
	Ciprofloxacine	17,51% (354)	14,81% (351)	-15,42 %
	Ertapénème	6,44% (264)	2,28% (351)	-64,60 %
	Imipénème	2,81% (285)	1,73% (173)	-38,43 %
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime	14,57% (741)	15,20% (671)	4,32 %
	Ciprofloxacine	25,64% (741)	26,22% (679)	2,26 %
	Imipénème	22,70% (740)	22,53% (679)	-0,75 %
Staphylococcus aureus	Oxacilline	17,65% (1031)	16,83% (927)	-4,65 %
	Vancomycine	0,00% (1035)	0,00% (942)	

Graphiques d'évolution des résistances bactériennes

Evolution des résistances aux antibiotiques



Evolution des résistances aux antibiotiques



Annexe 2 : Répartition régionale des consommations d'ATB par famille en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

Type	CH/HIA					CHU					CLCC					ESLD				
Régions Famille ATB	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes
	N=6	N=37	N=18	N=7	N=10	N=1	N=2	N=2			N=1	N=2		N=1		N=2	N=3			
Pénicillines	283,1	185,3	223,5	284,0	251,4	298,7	237,8	260,7				181,5	135,4		242,4		54,1	34,5		
C1G	7,9	8,9	2,5	5,1	9,3	18,2	2,5	7,2				0,5	13,7		85,4		0,0	0,0		
C2G	4,2	3,1	1,0	0,3	2,4	10,6	2,4	5,3				0,2	2,2		40,2		0,0	0,0		
C3G	54,2	41,5	28,9	39,1	49,7	75,1	87,3	45,1				65,4	15,0		23,0		10,7	3,4		
Carbapénèmes	6,0	2,0	1,7	3,2	5,3	21,2	11,3	13,7				5,4	7,7		3,8		0,3	0,3		
Glycopeptides	5,7	6,4	2,9	6,0	7,4	20,7	20,8	10,1				29,8	9,3		11,2		0,5	0,0		
Aminosides	12,9	7,3	8,0	12,3	12,8	25,8	14,3	15,5				12,7	13,1		21,0		0,1	0,0		
Quinolones	57,8	58,4	33,5	46,1	67,6	62,4	72,4	45,7				57,4	24,8		72,1		16,1	3,8		
Macrolides et Lincosamides	25,0	18,5	17,4	27,1	26,9	30,7	26,1	19,3				9,7	8,6		15,4		6,2	3,6		
Imidazolés	15,8	15,4	11,6	18,6	18,1	19,0	25,9	11,5				23,2	21,0		16,5		6,6	0,1		

Annexe 2 : Répartition régionale des consommations d'ATB par famille en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH) (suite).

Type	ESSR					LOC					MCO					PSY				
Régions Famille ATB	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou- Charentes	Rhône-Alpes
	N=4	N=3	N=20	N=4	N=2	N=2	N=4	N=21		N=1	N=2	N=6	N=26			N=3	N=3	N=7		N=1
Pénicillines	131,0	70,8	72,2	67,9	62,2	129,3	118,5	96,0		176,9	171,4	115,0	175,3			36,9	33,5	34,4		41,0
C1G	0,4	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	1,9	34,5	35,0			0,0	0,0	0,0		0,0
C2G	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1		0,1	15,5	19,6	8,2			0,0	0,1	0,0		0,0
C3G	9,8	13,2	6,7	4,4	5,4	18,2	30,7	10,4		42,2	25,1	47,0	21,1			1,7	1,1	0,6		2,2
Carbapénèmes	1,1	2,5	0,8	0,4	3,4	0,0	0,2	0,5		0,5	2,8	3,2	1,7			0,0	0,1	0,0		0,0
Glycopeptides	0,4	6,8	0,8	2,6	0,2	0,0	2,5	0,2		2,0	3,6	8,5	5,4			0,0	0,0	0,0		0,0
Aminosides	0,7	1,6	0,5	0,8	0,0	1,0	1,3	0,4		0,7	19,1	22,5	15,3			0,0	0,0	0,0		0,1
Quinolones	37,6	37,5	22,3	19,1	35,5	35,4	33,7	23,0		51,6	51,9	65,6	35,2			5,6	5,1	4,3		6,5
Macrolides et Lincosamides	13,3	20,9	7,4	14,0	9,2	6,8	15,0	9,9		21,7	8,6	14,7	9,1			6,4	3,6	3,1		5,0
Imidazolés	2,4	4,1	1,5	1,6	0,6	3,6	3,9	1,7		0,9	3,5	30,5	17,5			0,4	0,4	0,1		0,1

Annexe 3 : Répartition régionale des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

Type	CH/HIA					CHU					CLCC					ESLD				
Régions	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes
Molécule ATB	N=6	N=37	N=18	N=7	N=10	N=1	N=2	N=2			N=1	N=2		N=1		N=2	N=3			
Amoxicilline	99,5	51,8	78,2	89,0	77,5	109,7	72,1	105,5				29,9	34,5		30,5		1,1	10,7		
Amox-acide clavulanique	158,1	121,0	124,4	168,8	142,9	124,5	120,3	111,5				115,7	51,2		198,0		50,7	21,4		
Pipéracilline-tazobactam	9,8	3,8	2,9	5,3	7,0	28,5	16,8	8,4				10,9	15,5		7,8		0,0	0,0		
Ceftriaxone	34,2	29,8	22,5	28,2	43,6	41,2	53,9	22,0				58,0	12,5		20,3		9,3	2,4		
Céfotaxime	9,7	3,7	1,8	5,1	1,2	3,1	16,6	4,6				2,2	0,0		0,0		0,0	0,0		
Ceftazidime	4,2	2,1	2,0	3,0	2,4	12,9	12,3	8,3				4,4	2,4		1,7		0,0	0,0		
Céfixime	3,1	4,7	2,3	2,2	1,8	2,1	3,4	1,0				0,9	0,0		1,0		1,1	0,9		
Céfotiam	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0				0,0	0,0		0,0		0,0	0,0		
Cefpodoxime	1,3	1,1	0,2	0,1	0,4	0,3	0,6	1,5				0,0	0,1		0,0		0,3	0,1		
Imipénème	4,5	1,6	1,3	2,9	4,6	10,6	8,6	9,1				3,7	6,9		3,8		0,3	0,0		
Ertapénème	0,8	0,3	0,2	0,1	0,6	2,4	0,9	2,4				1,7	0,9		0,0		0,0	0,3		
Méropénème	0,6	0,1	0,1	0,1	0,1	2,5	1,6	1,8				0,0	0,0		0,0		0,0	0,0		
Doripénème	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	5,6	0,2	0,4				0,0	0,0		0,0		0,0	0,0		
Ciprofloxacine	15,6	12,8	6,4	7,4	12,3	24,1	20,5	17,4				19,0	18,3		6,0		5,6	0,6		
Lévofloxacine	18,7	14,8	8,4	6,4	8,7	18,5	21,2	18,8				7,6	6,1		0,0		5,2	2,6		
Ofloxacine	20,7	24,9	15,1	29,5	39,8	16,6	27,6	6,2				24,8	0,0		65,1		3,0	0,3		
Vancomycine	4,8	5,2	2,5	4,9	6,4	19,8	16,3	9,0				28,2	8,0		11,2		0,5	0,0		
Teicoplanine	0,8	1,1	0,4	1,1	1,0	0,9	4,5	1,1				1,6	1,4		0,0		0,0	0,0		

Annexe 3 : Répartition régionale des consommations d'ATB critiques d'utilisation « courante » en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH) (suite).

Type		ESSR					LOC					MCO					PSY				
Régions	Molécule ATB	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes
		N=4	N=3	N=20	N=4	N=2	N=2	N=4	N=21		N=1	N=2	N=6	N=26			N=3	N=3	N=7		N=1
	Amoxicilline	58,7	16,5	29,6	27,4	34,9	38,4	48,9	36,2		79,0	76,8	24,8	57,8			14,7	11,2	12,0		17,5
	Amox-acide clavulanique	67,4	51,8	37,7	36,6	22,4	83,4	65,6	53,9		79,4	83,2	77,2	101,0			20,5	21,9	21,1		23,4
	Pipéracilline-tazobactam	1,1	0,8	0,3	0,7	0,0	0,0	1,2	0,1		0,0	2,9	9,5	2,8			0,0	0,0	0,0		0,0
	Ceftriaxone	5,6	7,0	3,8	1,7	3,5	10,1	13,9	7,3		22,8	10,5	37,9	14,9			0,7	0,6	0,4		0,8
	Céfotaxime	0,5	0,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0		0,0	9,7	0,9	2,0			0,0	0,0	0,0		0,0
	Ceftazidime	0,8	2,0	0,7	1,2	0,9	0,7	1,1	0,5		0,0	1,7	4,2	1,7			0,0	0,0	0,0		0,0
	Céfixime	1,4	3,3	1,6	1,3	0,8	2,4	15,1	1,9		17,2	0,6	3,8	1,6			0,6	0,4	0,2		1,4
	Céfotiam	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0			0,0	0,0	0,0		0,0
	Cefpodoxime	1,5	0,0	0,4	0,0	0,2	4,9	0,2	0,4		2,1	0,0	0,3	0,3			0,2	0,0	0,1		0,0
	Imipénème	0,1	1,9	0,4	0,4	2,8	0,0	0,1	0,4		0,5	2,7	3,2	1,4			0,0	0,0	0,0		0,0
	Ertapénème	1,0	0,6	0,1	0,0	0,6	0,0	0,1	0,1		0,0	0,0	0,0	0,3			0,0	0,1	0,0		0,0
	Méropénème	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0			0,0	0,0	0,0		0,0
	Doripénème	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0			0,0	0,0	0,0		0,0
	Ciprofloxacine	9,4	10,7	5,8	3,4	10,4	12,1	8,3	5,8		5,6	22,1	14,7	8,7			1,6	1,0	1,5		1,0
	Lévofloxacine	12,6	7,4	6,8	7,0	4,0	3,1	5,0	7,3		12,0	1,5	15,7	6,6			0,0	1,0	0,5		0,0
	Ofloxacine	9,6	14,9	5,4	7,1	15,1	6,0	10,9	6,5		30,4	18,4	27,9	15,1			2,1	2,3	1,1		4,6
	Vancomycine	0,4	3,9	0,5	1,5	0,2	0,0	2,2	0,2		0,8	3,6	8,4	5,2			0,0	0,0	0,0		0,0
	Teicoplanine	0,0	2,9	0,3	1,1	0,0	0,0	0,3	0,1		1,2	0,0	0,1	0,2			0,0	0,0	0,0		0,0

Annexe 4 : Répartition régionale des consommations d'ATB critiques d'utilisation « moins courante » en fonction du type d'ES (DDJ/1000JH).

Type	CH/HIA					CHU					CLCC					ESLD				
Régions	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes
Molécules	N=6	N=37	N=18	N=7	N=10	N=1	N=2	N=2				N=1	N=2		N=1		N=2	N=3		
Daptomycine	1,2	0,2	0,2	0,3	0,2	7,5	3,9	2,9				0,0	0,0		0,0		0,0	0,0		
Linézolide	3,8	1,3	0,4	0,5	0,3	10,1	4,1	5,0				1,0	2,7		0,0		0,0	0,0		
Colimycine	1,0	0,6	0,3	0,6	0,9	3,7	1,9	6,2				0,0	1,1		0,7		0,0	0,0		
Tigécycline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0				0,0	0,0		0,0		0,0	0,0		
Type	ESSR					LOC					MCO					PSY				
Régions	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes	Aquitaine	Lorraine	Pays de la Loire	Poitou-Charentes	Rhône-Alpes
Molécules	N=4	N=3	N=20	N=4	N=2	N=2	N=4	N=21		N=1	N=2	N=6	N=26			N=3	N=3	N=7		N=1
Daptomycine	1,6	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	17,6	0,1	0,1		0,0	0,0	0,0			0,0
Linézolide	0,4	0,6	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	1,5	0,5	0,5		0,0	0,0	0,0			0,0
Colimycine	0,6	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,3		0,0	1,3	0,1			0,0	0,0	0,0			0,0
Tigécycline	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0			0,0	0,0	0,0			0,0

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 Octobre 2014

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : THIEL Julie (Epoque BERNEZ)</p> <p><u>Sujet :</u> Surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes dans les établissements de santé avec l'outil ConsoRes : Analyse des données de l'année 2013</p> <p><u>Jury :</u> Président : Pr. Raphaël Duval Directeur : Dr. Béatrice DEMORE Dr. Sandrine BOUSSAT Juges : Pr. Christian RABAUD Dr. Emmanuelle BOSCHETTI Dr. Philippe FAGNONI</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 25.09.14</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. P. DUVAL M. B. DEMORE</p> <p align="center"> </p> <p align="center">H. BOUSSAT</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 26.09.14</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 13 OCT. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine, Président par délégation Le Vice-Président</p> <p align="center"> MARCEL DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6707.</p>

N° d'identification :

TITRE

Surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes
dans les établissements de santé avec l'outil ConsoRes :
Analyse des données de l'année 2013

Thèse soutenue le 23 octobre 2014
Par THIEL Julie (Epoque BERNEZ)

RESUME :

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu mondial de santé publique lié en grande partie à l'utilisation des antibiotiques. Afin de maîtriser l'émergence et la diffusion des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, différentes institutions (ANSM, HAS, CCLIN...) mènent une politique de « juste usage des ATB ». Dans cette optique, le CCLIN de l'inter-région Est a développé un outil web : **ConsoRes** qui permet le recueil, le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques ainsi que l'évolution des résistances bactériennes à chaque niveau fonctionnel d'un établissement de santé.

Notre étude a consisté en l'évaluation des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes des établissements de santé de cinq régions sélectionnées inscrites à ConsoRes. Différentes analyses ont été réalisées : par région de façon individuelle et groupée dans un premier temps, puis de manière comparative en fonction de l'existence ou non d'un réseau en antibiologie.

Pour l'ensemble des régions sélectionnées, les pénicillines sont les antibiotiques les plus fréquemment utilisés, suivis des quinolones et des C3G. Concernant les molécules critiques d'utilisation « courante », l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique reste l'association d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée suivie par l'amoxicilline et la ceftriaxone. D'importantes différences de consommation d'antibiotiques et de résistances bactériennes entre régions sont constatées. Cependant des analyses sur un plus grand nombre d'établissement de santé seront nécessaires afin de confirmer ces résultats. Ce travail a également permis de constater que les consommations d'antibiotiques sont significativement inférieures dans le groupe incluant les régions dotées d'un réseau en antibiologie. Un impact favorable des réseaux en antibiologie est ainsi mis en avant.

Ces résultats témoignent de l'utilité des réseaux en antibiologie et des stratégies de surveillances. Nous pouvons envisager qu'à terme les surveillances des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes deviennent obligatoires dans tous les établissements de santé. L'obtention des données de consommation d'antibiotiques et de résistances bactériennes, en temps réel, en utilisant, l'outil ConsoRes permettrait la mise en place d'actions correctrices ciblées afin de favoriser un meilleur et un moindre usage des antibiotiques.

MOTS CLES : Consommation d'antibiotiques - ConsoRes - Résistances bactériennes - Réseaux en antibiologie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
B. DEMORÉ	LABORATOIRE DE PHARMACIE CLINIQUE	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
S. BOUSSAT	CCLIN EST	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – <u>Pratique professionnelle</u>