

Antibiorésistance en 2023 : de la surveillance en santé humaine vers une approche « une seule santé »

// Antimicrobial resistance in 2023: From human health surveillance to a One health approach

Coordination scientifique // Scientific coordination

Anne Berger-Carbonne et Isabelle Bonmarin (Santé publique France)

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Matthieu Eveillard (CHU Angers), Raphaël Andler, Hélène Therre (Santé publique France, Saint-Maurice) et Thomas Bénét (Santé publique France - Auvergne-Rhône-Alpes)

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Prévention de la résistance bactérienne : des progrès et des motifs d'inquiétude
// Preventing bacterial resistance: progress and sources of concernp. 448

Pr Jean-Christophe Lucet

PU-PH retraité de l'équipe de Prévention du risque infectieux (EPR),
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Paris

ARTICLE // Article

Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France entre 2012 et 2022
// Evolution of antibiotic consumption in the ambulatory sector in France 2012-2022p. 451

Philippe Cavalier et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

ARTICLE // Article

Résistance aux céphalosporines de 3^e génération, aux carbapénèmes et aux fluoroquinolones des isolats urinaires de *Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2017-2021 en France
// Resistance to third-generation cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolones in *Escherichia coli* urinary isolates in primary care: trends in France 2017–2021p. 458

Olivier Lemenand et coll.

CPias des Pays de la Loire, Centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes

ARTICLE // Article

Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2019-2022
// Antimicrobial use and antimicrobial resistance in healthcare facilities: Data from the national SPARES network, 2019-2022p. 465

Catherine Dumartin et coll.

CPias Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux

ARTICLE // Article

Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes à la vancomycine et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2022
// Characteristics and evolution of vancomycin- and/or linezolid-resistant enterococci clinical isolates in France, 2006–2022p. 473

Asma Zouari et coll.

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

(Suite page 448)

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

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

Directeur de la publication : Laëtitia Huiart, directrice scientifique, adjointe à la directrice générale de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Frédérique Biton-Debernard
Responsable du contenu en anglais : Chloé Chester
Secrétariat de rédaction : Léa Manchec, Quentin Lacaze
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France ; Thomas Bénét, Santé publique France - Auvergne-Rhône-Alpes ; Florence Bodeau-Livinec, EHESP ; Kathleen Chami, Santé publique France ; Perrine de Crouy-Chanel, Santé publique France ; Olivier De Jardin, CHU Caen ; Franck de Laval, Cespa ; Martin Herbas Ekat, CHU Brazzaville, Congo ; Matthieu Eveillard, CHU Angers ; Bertrand Gagnière, Santé publique France - Bretagne ; Isabelle Grémy ; Anne Guinard, Santé publique France - Occitanie ; Camille Lecoffre-Bernard, Santé publique France ; Elodie Lebreton, Santé publique France ; Valérie Olié, Santé publique France ; Arnaud Tarantola, Santé publique France - Ile-de-France ; Marie-Pierre Tavolacci, CHU Rouen ; Hélène Therre, Santé publique France ; Sophie Vaux, Santé publique France ; Isabelle Villena, CHU Reims ; Marianne Zeller, UFR Sciences de santé de Dijon.
Santé publique France - Site Internet : <https://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Luminess
ISSN : 1953-8030

ARTICLE // Article

Campagne de sensibilisation sur l'antibiorésistance en France : apport des sciences comportementales
// Awareness campaign on antibiotic resistance in France: contribution of behavioural sciencesp. 480

Isabelle Bonmarin et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice

ARTICLE // Article

Vers une approche « One health » de la surveillance de l'antibiorésistance en France
// Towards One health surveillance of antimicrobial resistance in Francep. 488

Lucie Collineau et coll.
Université de Lyon – Anses, Laboratoire de Lyon, unité Épidémiologie et appui à la surveillance, Lyon

ARTICLE // Article

Surveillance et prévention « One health » de la résistance aux antibiotiques en France. Bilan 2016-2022 de la synthèse annuelle coordonnée par Santé publique France
// One health surveillance and prevention of antimicrobial resistance in France. Review of the 2016–2022 annual summaries coordinated by Santé publique Francep. 494

Sylvie Maugat et coll.
Santé publique France, Saint-Maurice

> ÉDITORIAL // Editorial

PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE : DES PROGRÈS ET DES MOTIFS D'INQUIÉTUDE

// PREVENTING BACTERIAL RESISTANCE: PROGRESS AND SOURCES OF CONCERN

Pr Jean-Christophe Lucet

PU-PH retraité de l'équipe de Prévention du risque infectieux (EPRI), Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Paris

Le précédent numéro du BEH consacré à l'antibiorésistance a été publié fin 2021, au décours immédiat de la crise de la Covid-19. Deux ans plus tard, les données présentées permettent « d'enjamber » la pandémie, tant celle-ci a modifié le fonctionnement du système de santé et le risque infectieux, parfois pour le meilleur, par exemple l'amélioration des mesures d'hygiène (port du masque et hygiène des mains) ou le rôle du confinement sur l'interruption de la circulation des virus saisonniers, mais plus souvent avec un impact négatif : accès aux soins plus difficile en ville et à l'hôpital, rebond secondaire des viroses respiratoires, lassitude des soignants devant une crise qui perdure. L'impact de la Covid-19 reste contrasté et incertain, et peut-être faut-il encore attendre un an pour autoriser les comparaisons avec les années antérieures.

Les données présentées ici proviennent pour partie de deux des cinq missions nationales en charge de la surveillance et de la prévention des infections associées aux soins (IAS) mises en place en 2017 : Primo pour la ville et les établissements médico-sociaux, et Spares pour l'hôpital. Ils font suite aux réseaux ATB- et BMR-Raisin, et en ont gardé les méthodes de surveillance.

La consommation des antibiotiques

Les données issues de Santé publique France¹ concernant la surveillance de la consommation en ville à partir du système national de données de santé (SNDS) montrent une réduction lente et régulière de la consommation globale, supérieure à 10% entre 2012 et 2022. Cette évolution est également constatée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), qui surveille depuis plus de 20 ans les données de vente des antibiotiques². L'autre élément d'optimisme est la réduction de plus de moitié de l'utilisation des fluoroquinolones, et la part croissante de l'utilisation de l'amoxicilline. Les recommandations récentes de réduction du choix et du spectre des antibiotiques pour les infections urinaires et les infections ORL et respiratoires sont manifestement bien suivies. Mais, il reste un long chemin à parcourir pour ne plus être dans le « peloton » de tête des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques³. Les efforts doivent être poursuivis vers le corps médical et les patients, et les approches comportementales aident à définir de nouveaux leviers d'actions, pour sensibiliser au mieux les usagers, comme le montre l'article d'Isabelle Bonmarin *et coll.* publié dans ce numéro⁴.

Au contraire de la ville où la consommation reste très élevée et rend compte de 80 à 90% (selon l'expression utilisée) de la consommation antibiotique chez l'homme, la consommation à l'hôpital est dans la moyenne des pays européens, et reste stable depuis des années. Nous avons quelques éléments de satisfaction, comme la réduction de l'utilisation des fluoroquinolones, qui suit les recommandations nationales. Mais aussi de nombreux éléments d'inquiétudes : part croissante des antibiotiques à large spectre (alors que la résistance bactérienne – stable – ne justifie pas cette augmentation), augmentation rapide des antibiotiques de dernier recours, comme la daptomycine et le linézolide pour les *cocci* à Gram positif. Pour cette dernière molécule, le Centre national de référence (CNR) nous apprend qu'environ 20% des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) y sont aussi résistants ; il s'agit des souches envoyées au CNR pour expertise, ne reflétant peut-être pas la situation réelle en France. Les données recueillies par Spares permettront de préciser cette épidémiologie, mais l'utilisation irraisonnée du linézolide, d'utilisation facile, si elle n'est pas contrôlée rapidement va grever son efficacité dans les prochaines années. Ce constat est identique pour les bêta-lactamines à large spectre, carbapénèmes ou associations, vis-à-vis des bacilles à Gram négatif.

La mise en place des équipes mobiles d'antibiothérapie dans les hôpitaux, celle des centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb) pour la ville et l'hôpital et l'élargissement en 2023 des objectifs des missions Primo et Spares au bon usage des antibiotiques avec l'intégration des CRAtb dans leur structure donnent un cadre aux actions. Il n'en reste pas moins que la consommation des antibiotiques de « réserve » ou « critiques » continue à augmenter en milieu hospitalier, entretenant la « spirale vicieuse » de la résistance. Le bon usage des antibiotiques comprend certes un volet de conseil individuel pour les situations sévères ou complexes, mais aussi une approche collective, dite de *stewardship*, ciblant les infections suspectées ou avérées les plus fréquentes, et l'utilisation excessive des antibiotiques à large spectre. Le *stewardship* est plus rarement mis en œuvre par les équipes mobiles d'antibiothérapie⁵, mais aura le plus fort impact sur le volume et le choix des antibiothérapies.

La résistance bactérienne

Ici aussi, les données à l'hôpital s'inscrivent dans le long terme : réduction régulière des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) en grande partie expliquée par la réduction de leur transmission croisée grâce à l'hygiène des mains avec les solutions hydro-alcooliques, et stabilisation des taux d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE). Un des éléments frappants est l'hétérogénéité des taux de EBLSE selon les régions, en ville comme à l'hôpital, dont la compréhension pourrait aider à mieux établir les liens entre exposition aux antibiotiques, transmission croisée, organisation des soins et déterminants sociologiques⁶.

Mais derrière ces quelques tendances favorables, la situation des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) s'aggrave rapidement. On aurait pu espérer une stabilisation, voire une réduction des taux d'EPC avec l'interruption des voyages internationaux au moment de la pandémie de Covid-19 : c'est un doublement des taux en quatre ans qui est observé, probablement aggravé par une altération durable des efforts de prévention du fait de la Covid-19 et la surcharge du système de soins, avec à présent une situation d'épidémie installée. En raison de sa rareté, la surveillance des EPC était jusqu'alors uniquement assurée par le signalement des infections et colonisations digestives dans le système e-SIN. Les taux d'EPC sont maintenant suffisamment élevés pour justifier, en complément, une surveillance épidémiologique classique à partir des seuls prélèvements cliniques positifs, et pour être présentés sur un même graphique que les SARM, avec des taux « seulement » six fois inférieurs à ceux des SARM. Avec les épidémies à ERG dans plusieurs régions, il s'agit d'un basculement des enjeux et des efforts nécessaires de contrôle vers les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), tout en gardant les actions visant au contrôle des EBLSE et des SARM. Les recommandations de contrôle strict des BHRe sont claires⁷, elles sont reconnues comme efficaces, mais parfois difficiles à mettre en œuvre dans notre système de santé en difficulté.

Les données de résistance de *Escherichia coli* en médecine de ville apportent des informations importantes. On estime qu'un peu plus de 5% de la population française est porteuse d'EBLSE, comme dans les autres pays d'Europe de l'Ouest. Ici aussi, la stabilité des taux d'EBLSE dans les prélèvements cliniques (en très grande majorité les urines) est rassurante. En revanche, la résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones augmente, et ce malgré la réduction de la consommation des fluoroquinolones en ville, et l'arrêt de leur utilisation en médecine vétérinaire. Il est d'ailleurs surprenant de constater que malgré la réduction de l'utilisation des antibiotiques durant la période Covid en 2020-2021, les taux de résistance de *E. coli* n'ont pas diminué. D'autres travaux à large échelle ont établi un lien entre la modification des choix antibiotiques – réduction de l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines au profit de l'amoxicilline – avec la réduction des EBLSE⁸.

La recherche sur les associations entre les antibiotiques et la résistance bactérienne est un champ complexe, peut-être plus facile à mener en ville qu'à l'hôpital, où les facteurs influant sur cette relation sont plus nombreux. En ville, une approche « *One health* », englobant aussi les antibiotiques et la résistance en médecine vétérinaire et dans l'environnement, est un champ à investir plus largement, que le méta-réseau Promise⁽¹⁾ devrait faciliter.

(1) Promise réunit les principaux acteurs impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance en France (25 réseaux et 42 partenaires académiques) au sein d'un grand méta-réseau « *One health* ».

Les grandes bases de données nationales, à l'hôpital et dans la communauté, confrontant utilisation des antibiotiques et résistance bactérienne permettront une exploration fine de ces facteurs et d'identifier les leviers de maîtrise les plus efficaces.

Conclusions

Si le poids respectif de chaque déterminant de la progression de la résistance des bactéries – et du retour à la sensibilité – est encore mal connu, schématiquement la réduction du volume et du spectre des antibiotiques, le contrôle de leur transmission croisée, et les interventions dans le monde animal et environnemental forment le socle des actions de maîtrise. Le programme a été défini en 2016 dans la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance, et par la stratégie nationale de prévention de l'infection et de l'antibiorésistance 2022-2025, comprenant des objectifs chiffrés⁹. La dégradation rapide de la situation des EPC, et les risques qu'ils font et feront peser sur les patients les plus fragiles, nécessitent des actions déterminées. Si les causes n'en sont pas univoques, il est important que notre système hospitalier retrouve son équilibre et des moyens pour leur contrôle. ■

Références

[1] Cavalié P, Ben Hmidene G, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France entre 2012 et 2022. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):451-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_1.html

[2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020. Saint-Denis; ANSM: 2023. 46 p. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>

[3] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021>

[4] Bonmarin I, Escande A, Litvine L, Nguyen A, Fégueux S, Randriamampianina S. Campagne de sensibilisation sur l'antibiorésistance en France : apport des sciences comportementales. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):480-7. http://beh.sante.publiquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_5.html

[5] Perozziello A, Lescure FX, Truel A, Routelous C, Vaillant L, Yazdanpanah Y, et al. Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: A French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2451-8.

[6] Paumier A, Asquier-Khati A, Thibaut S, Coëffic T, Lemenand O, Larramendy S, et al. Assessment of Factors Associated With Community-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Urinary Tract Infections in France. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2232679.

[7] Haut Conseil de la santé publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergents (BHRe). Paris; HCSP: 2019. 101 p. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>

[8] Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: An interrupted time-series analysis. *Lancet Inf Dis.* 2020;20(2):199-207.

[9] Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance. Paris; Ministère des Solidarités et de la Santé: 2022. 90 p. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/le-ministère-des-solidarités-et-de-la-santé-présente-la-stratégie-nationale>

Citer cet article

Lucet JC. Éditorial. Prévention de la résistance bactérienne : des progrès et des motifs d'inquiétude. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):448-50. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_0.html

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LE SECTEUR DE VILLE EN FRANCE ENTRE 2012 ET 2022

// EVOLUTION OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN THE AMBULATORY SECTOR IN FRANCE 2012–2022

Philippe Cavalie (philippe.cavalie@santepubliquefrance.fr), Ghaya Ben Hmidene, Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne

Santé publique France, Saint-Maurice

Soumis le 04.07.2023 // Date of submission: 07.04.2023

Résumé // Abstract

L'analyse des consommations et des prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville avait déjà fait l'objet d'un article dans le numéro du BEH consacré à l'antibiorésistance en 2021. Celui-ci en actualise les résultats. Il confirme que les prescriptions d'antibiotiques diminuent, mais montre également que l'impact de la pandémie de Covid-19 sur celles-ci s'est limité à l'année 2020. En 2021, une hausse de 4,9% de la consommation d'antibiotiques, exprimée en nombre de doses définies journalières (DDJ), et une augmentation de 6,2% du nombre de prescriptions ont été observées. En 2022, ces taux ont été encore plus élevés : respectivement 14% et 16,6%. Ces niveaux demeurent toutefois un peu inférieurs à ceux de 2019. Les résultats confirment également que les évolutions diffèrent en fonction de l'âge. Ainsi, la baisse de la consommation en DDJ la plus forte a été chez les enfants de cinq à quatorze ans, malgré une très forte reprise en 2022.

En restreignant la diffusion des maladies infectieuses, les gestes barrières et le confinement de la population avaient concouru à une moindre prescription d'antibiotiques en 2020. Toutefois, ces facteurs ont peu joué en 2021 et en 2022. Les gestes barrières ont été allégés ou rendus facultatifs et une reprise des pathologies hivernales a été observée. Ces épidémies ont contribué à la forte progression de la consommation en fin d'année 2022. En effet, les syndromes grippaux se sont caractérisés en 2022–2023 par une épidémie exceptionnellement longue. De même, une recrudescence des bronchiolites est observée depuis deux ans.

Dans ce contexte de reprise, le renforcement des programmes d'action mis en place pour favoriser le bon usage des antibiotiques et en diminuer la consommation demeure plus que jamais une nécessité.

An analysis of antibiotic consumption and prescriptions in primary care was presented in the 2021 BEH issue dedicated to antibiotic resistance. This article updates the results. Herein, we confirm that antibiotic prescriptions are decreasing and show that the impact of the COVID-19 pandemic on such prescriptions was limited to 2020. In 2021, a 4.9% increase in antibiotic consumption (expressed in number of defined daily doses, DDD) and a 6.2% increase in number of prescriptions were observed. In 2022, these rates were even higher: 14% and 16.6%, respectively. However, these levels still remain slightly lower than those observed in 2019. The results also confirm different trends according to age. Thus, the greatest decrease in DDD consumption was among children aged 5 to 14 years, despite a very sharp rebound in 2022.

By restricting the spread of infectious diseases, the protective measures and lockdowns contributed to a lower number of antibiotic prescriptions in 2020. But these factors had little effect in 2021 and 2022. Protective measures had been eased or made optional and a resurgence of winter pathologies occurred. These epidemics contributed to the strong increase in consumption observed in late 2022. Influenza-like illness was indeed characterized in 2022–2023 by an exceptionally long epidemic. Similarly, an upsurge in bronchiolitis has been observed for the past 2 years.

Against this backdrop of recovery, it is more important than ever to strengthen the initiatives put in place to promote appropriate use of antibiotics and reduce consumption.

Mots-clés : Antibiotiques, Consommation, Covid-19, Prescription, Secteur de ville

// **Keywords:** Antibiotics, Consumption, COVID-19, Prescription, Primary care

Introduction

Orientée vers une baisse entre 2012 et 2019¹, la consommation d'antibiotiques (ATB) a fortement diminué en 2020. Cette diminution résultait en grande partie des nombreuses mesures prises pour contenir

la pandémie de Covid-19, et notamment du confinement de la population pendant 100 jours.

Portant sur les résultats de la période 2012–2022, cet article a pour objectif de décrire les caractéristiques de la consommation d'antibiotiques dans le secteur

de ville et d'actualiser les données déjà présentées dans le BEH thématique consacré en 2021 à l'antibiorésistance en France². L'étude de l'évolution récente des consommations doit également permettre d'établir si la pandémie de Covid-19 a seulement provoqué une brève rupture de tendance, sans impact durable.

Matériel et méthodes

Les données utilisées proviennent du Système national des données de santé (SNDS). Elles concernent les remboursements de tous les antibiotiques à usage systémique (codés « J01 » selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique) qui sont délivrés en ville, quelle que soit l'origine de la prescription et quel que soit le régime d'affiliation de l'assuré. Elles intègrent les remboursements effectués dans les départements d'outre-mer.

Ces données incluent les prescriptions hospitalières lorsque celles-ci sont honorées par les officines de ville. De même, les prescriptions destinées à des patients résidant dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) sont prises en compte lorsque l'Ehpad ne dispose pas d'une pharmacie à usage intérieur.

Les médicaments remboursés par l'assurance sont identifiés dans le SNDS par leur Code identifiant de présentation. En conséquence, les préparations magistrales autorisées fin 2022 pour pallier les ruptures de stock d'amoxicilline n'ont pu être prises en compte car elles ne disposent pas de cet identifiant.

Deux indicateurs ont été retenus pour mesurer la consommation. Le premier porte sur le nombre de doses définies journalières (DDJ) consommées. Définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos. Afin de disposer de séries homogènes, les résultats présentés ont tous été calculés sur la base des DDJ en vigueur au 1^{er} janvier 2023.

Le second indicateur de la consommation porte sur le nombre de prescriptions et recense le nombre total d'antibiotiques prescrits au cours de la période considérée. Si deux antibiotiques sont prescrits sur une même ordonnance, deux prescriptions sont comptabilisées, même si elles correspondent à un seul traitement.

Ces indicateurs sont exprimés pour 1 000 habitants et par jour pour les DDJ, et pour 1 000 habitants et par an pour les prescriptions. Le dénominateur de ce dernier indicateur a été modifié car la plupart des travaux internationaux conduits sur les prescriptions rapportent les prescriptions à 1 000 habitants et par an. Les données démographiques utilisées proviennent de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Afin de prendre en compte l'évolution de l'activité des professionnels de santé libéraux, un indicateur complémentaire rapportant le nombre de prescriptions d'antibiotiques au nombre de consultations et visites tous régimes a été calculé pour les années 2019 à 2022.

Analyse statistique

La tendance des indicateurs est mesurée par projection d'une fonction polynomiale ajustée sur les années précédentes (2012 à 2019). En ce qui concerne l'impact de la pandémie sur les consommations d'antibiotiques, les résultats des années 2020, 2021 et 2022 ont été comparés à ceux qui auraient été obtenus en projetant la tendance observée de 2012 à 2019 inclus. Les valeurs attendues pour ces trois dernières années représentent donc ce qui aurait été théoriquement obtenu si la pandémie de Covid-19 n'avait pas eu lieu et si la situation épidémiologique n'avait pas changé. Le différentiel entre la valeur observée en 2020 et la valeur attendue correspond à l'impact estimé de la Covid-19 en 2020. En 2021 et en 2022, ce différentiel aide à mieux mesurer l'ampleur des variations par rapport aux résultats attendus.

Résultats

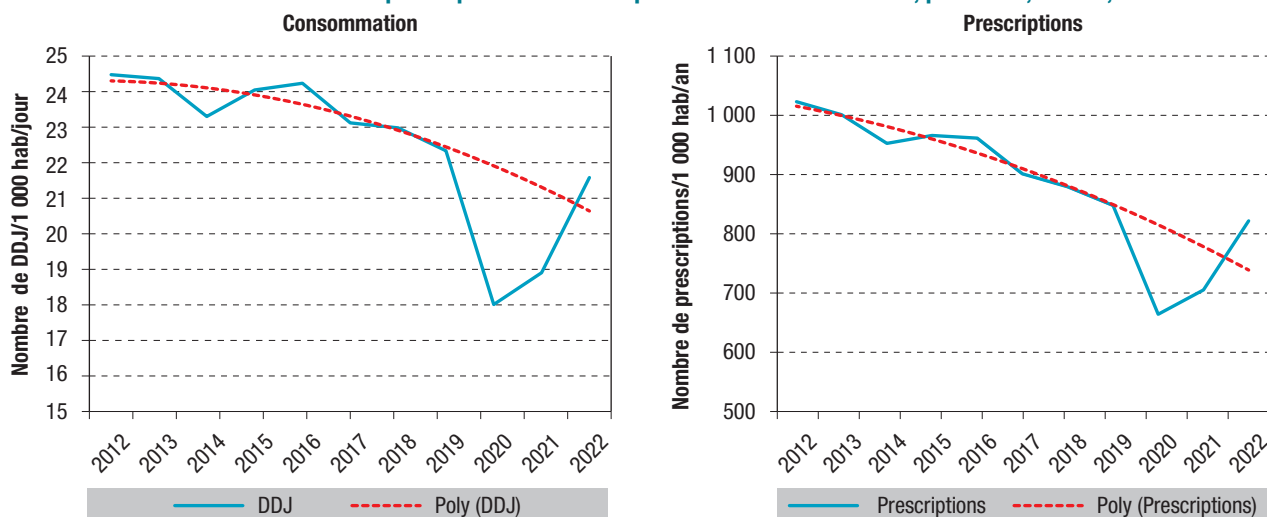
Quel que soit l'indicateur étudié, l'utilisation d'antibiotiques à usage systémique a diminué entre 2012 et 2022 (figures 1 et 2). En effet, la consommation exprimée en DDJ a baissé de 1,24% par an en moyenne entre 2012 et 2022. Elle n'a toutefois été réellement orientée à la baisse qu'à partir de 2017 et s'est caractérisée par une forte diminution en 2020. Elle a ensuite augmenté en 2021 et 2022 (tableau 1). Le nombre de prescriptions a également diminué durant la même période, mais à un rythme plus soutenu : 2,17% par an en moyenne (tableau 2). Une diminution régulière a été observée entre 2012 et 2019, puis une forte baisse en 2020. Les prescriptions ont cependant de nouveau augmenté en 2021 et en 2022.

En 2022, en raison de l'augmentation des consommations et des prescriptions en 2021 puis en 2022, les valeurs mesurées étaient supérieures aux valeurs théoriquement attendues (figures 1 et 2). L'impact de la forte baisse de 2020 a donc été effacé. En nombre de DDJ, la consommation était supérieure de 6,1% à celle qui aurait été constatée si la tendance observée jusqu'en 2019 s'était poursuivie jusqu'en 2022. En nombre de prescriptions, le différentiel s'élevait à 11,0%.

Dans le secteur de ville, l'utilisation des pénicillines à large spectre (J01CA) se confondait presque avec celle de l'amoxicilline. En effet, l'amoxicilline représentait en 2022 97,5% des DDJ et 97,1% des prescriptions de cette famille d'antibiotiques. Plus d'une prescription d'ATB sur 3 portait en 2022 sur l'amoxicilline. Entre 2012 et 2022, sa part est passée de 26,0 à 37% en DDJ et de 25,5 à 35,5% en prescriptions. Par ailleurs, un nombre restreint de substances actives représentait une part de plus en plus importante de la consommation d'antibiotiques, que ce soit en DDJ ou en prescriptions. Ainsi, en 2022, les 3 substances actives les plus utilisées (amoxicilline, amoxicilline/acide-clavulanique et doxycycline) représentaient 68% de la consommation en DDJ et 59,2% en prescriptions.

Figure 1

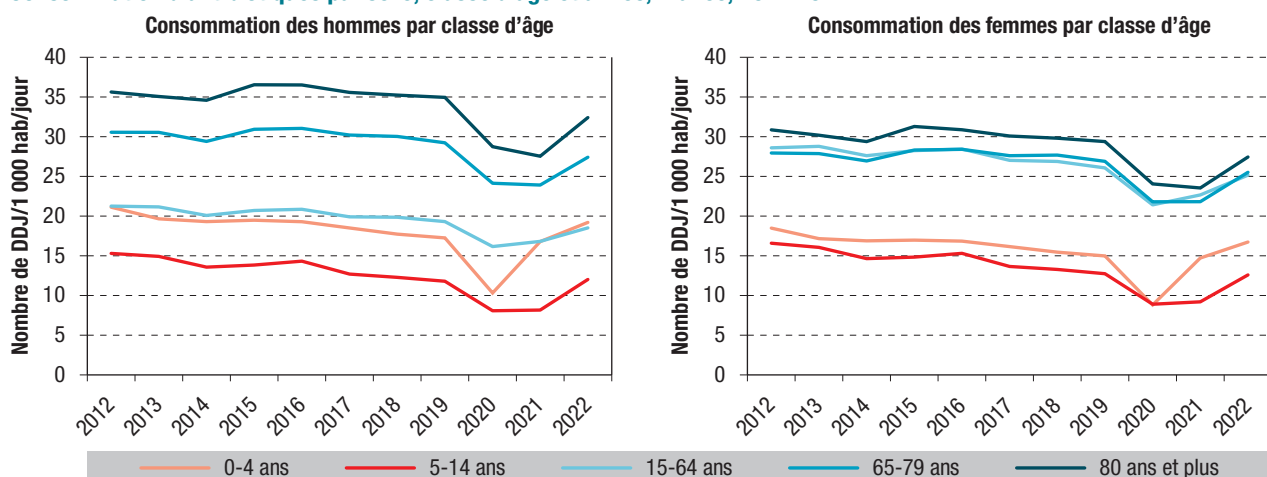
Évolution de la consommation et des prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville, par année, France, 2012-2022



Note : Les courbes en pointillé représentent les valeurs attendues. DDJ : doses définies journalières ; hab : habitants ; Poly : fonction polynomiale.

Figure 2

Consommation d'antibiotiques par sexe, classe d'âge et année, France, 2012-2022



DDJ : doses définies journalières ; 1 000 hab : 1 000 habitants.

Tableau 1

Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville, exprimée en nombre de DDJ/1 000 hab/j, par classe et année, France, 2012-2022

Classe ATC	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
J01A Tétracyclines	3,2	3,3	3,0	3,1	3,0	3,0	2,9	2,8	2,6	2,8	2,5
J01C Bêta-lactamines, pénicillines	11,6	12,1	11,9	12,6	13,1	12,8	13,1	13,1	10,0	10,7	12,9
dont J01CA Pénicillines à large spectre	6,4	6,8	6,8	7,4	8,0	8,0	8,5	8,5	6,2	6,7	8,2
dont J01CR Association pénicillines	4,8	4,8	4,6	4,8	4,8	4,4	4,3	4,2	3,6	3,8	4,4
J01D Autres bêta-lactamines	2,5	2,2	2,1	2,1	2,0	1,6	1,4	1,3	0,9	0,9	1,0
J01E Sulfonamides et triméthoprime	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
J01F Macrolides	3,7	3,4	3,0	3,2	3,0	2,9	2,9	2,7	2,3	2,3	2,9
J01M Quinolones	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,1	1,0	0,9	1,0
J01R Association antibactériens	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5
J01X Autres antibactériens	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Total J01	24,5	24,4	23,3	24,1	24,2	23,1	23,0	22,4	18,1	18,9	21,6

DDJ : doses définies journalières ; ATC : Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation mondiale de la santé ; hab : habitants. ; j : jour.

Tableau 2

Évolution des prescriptions d'antibiotiques dans le secteur de ville, exprimées en nombre de prescriptions/1 000 hab/an, par classe et année, France, 2012-2022

Classe ATC	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
J01A Tétracyclines	48,2	48,5	46,3	44,7	43,4	41,7	40,4	39,6	38,2	40,4	35,6
J01C Bêta-lactamines, pénicillines	437,1	448,2	438,0	454,1	470,7	454,4	455,8	451,9	332,9	365,4	440,1
dont J01CA Pénicillines à large spectre	259,8	275,0	271,9	288,8	307,4	305,3	313,3	313,9	221,0	246,7	301,0
dont J01CR Association pénicillines	159,3	155,7	150,0	151,1	149,3	136,4	131,4	128,6	104,2	112,2	132,2
J01D Autres bêta-lactamines	179,1	159,8	147,5	146,0	133,7	107,1	93,5	81,5	53,9	55,6	67,5
J01E Sulfonamides et triméthoprime	15,7	15,8	15,6	15,6	15,9	16,2	16,4	16,7	16,9	17,1	18,4
J01F Macrolides	165,8	155,9	138,3	143,0	138,1	129,7	126,6	121,1	99,2	102,3	132,9
J01M Quinolones	83,4	79,7	74,1	68,8	63,7	56,3	51,8	42,1	35,0	34,6	36,4
J01R Association antibactériens	45,7	42,8	40,4	38,3	37,5	35,5	33,2	30,9	27,7	27,1	25,3
J01X Autres antibactériens	48,1	50,3	52,3	55,4	58,4	60,2	61,6	64,0	59,9	62,2	65,3
Total J01	1 023,0	1 000,9	952,5	965,9	961,3	900,9	879,1	847,6	663,5	704,6	821,5

ATC : Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation mondiale de la santé ; hab : habitants.

Les 10 premières constituaient 86,8% en DDJ et 85,4% en prescriptions. En 2012, les parts des trois premières et des 10 premières substances actives les plus utilisées étaient respectivement de 50,2% et de 78,3% en DDJ et de 51,2% et de 76,5% en prescriptions. Au sein de la famille des macrolides, il faut relever une forte progression de l'azithromycine entre 2012 et 2022 (+57% en DDJ et +45,3% en prescriptions – données non présentées) qui s'est accélérée pendant la pandémie : sa consommation exprimée en DDJ a progressé de 12,7% entre 2019 et 2020, de 12,1% entre 2020 et 2021 et de 29,2% entre 2021 et 2022. L'azithromycine est ainsi devenue le quatrième antibiotique le plus consommé en 2022. Malgré l'augmentation générale de la consommation d'antibiotiques, l'utilisation des tétracyclines a diminué en 2022 et se situait même à un niveau inférieur à celui de 2020, que ce soit en DDJ ou en prescriptions. Au sein des « autres bêta-lactamines » (J01D), la forte progression de la consommation des céphalosporines de troisième génération entre 2021 et 2022, s'élevant à +15,5% en DDJ (données non présentées), doit être notée. Cette hausse a particulièrement concerné deux céphalosporines orales : le cefixime et le cefpodoxime.

Les niveaux de consommation, mais également les rythmes d'évolution, diffèrent selon les classes d'âges (tableaux 3 et 4). Ainsi, entre 2012 et 2022, la baisse de la consommation en DDJ la plus forte était chez les enfants de cinq à quatorze ans, malgré une reprise de très grande ampleur des consommations en 2022 (+41,8% par rapport à 2021). Ainsi, pour cette classe d'âge, les consommations en DDJ et en prescriptions ont retrouvé en 2022 les niveaux de 2019. En revanche, pour les enfants de 0 à 4 ans, les consommations 2022 étaient supérieures à celles de 2019, quel que soit l'indicateur. Cette classe d'âge présente également

une particularité : les prescriptions ont baissé beaucoup plus fortement que les consommations (DDJ) sur l'ensemble de la période (-24,7% contre -9,2%). Pour toutes les autres classes d'âge, les évolutions étaient assez homogènes et se traduisaient par des baisses modérées, de l'ordre de 1 à 2% en moyenne annuelle, que ce soit en DDJ ou en prescriptions.

Les figures 2 et 3 montrent également que le niveau de consommation n'est pas seulement lié à l'âge du patient, mais également à son sexe. Sur l'ensemble de la période, les femmes ont eu en moyenne 30% de prescriptions d'antibiotiques de plus que les hommes (938,3 contre 697,8 en 2022). Toutefois, lorsque la consommation est mesurée en DDJ et se rapporte aux personnes âgées de 65 ans et plus, elle est supérieure chez les hommes.

Les prescriptions initiées par les médecins généralistes (tableau 5) sont prédominantes : elles représentaient 75,5% des prescriptions totales en 2022. Elles ont diminué au cours de ces dix dernières années de 2,7% par an en moyenne (données non corrigées de la tendance). Compte tenu de la part prépondérante des généralistes, l'ensemble des prescriptions a diminué à un rythme proche de celui observé pour les généralistes (-2,2%). Cependant, les prescriptions des médecins spécialistes ont diminué à un rythme beaucoup plus faible (-1%) que celui des généralistes. Quant aux chirurgiens-dentistes (12,3% en 2022), leurs prescriptions ont régulièrement progressé depuis 2012 et, malgré la baisse observée en 2020, elles reviennent à un niveau légèrement supérieur à celui atteint en 2019. Les prescriptions des autres professionnels de santé étaient marginales, représentant 0,2% des prescriptions totales en 2022. Ce sont principalement des prescriptions établies par des sages-femmes, dont le nombre de consultations progresse chaque année³.

Tableau 3

Consommation d'antibiotiques exprimée en nombre de DDJ/1 000 hab/j, par classe d'âge et année, France, 2012-2022

Classe d'âge	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 à 4 ans	19,8	18,4	18,1	18,3	18,1	17,4	16,6	16,2	9,6	15,8	18,0
5 à 14 ans	15,9	15,5	14,1	14,3	14,8	13,2	12,8	12,3	8,5	8,7	12,3
15 à 64 ans	25,0	25,0	23,9	24,5	24,7	23,5	23,4	22,7	18,8	19,8	21,9
65 à 79 ans	29,1	29,1	28,1	29,5	29,6	28,8	28,8	28,0	22,9	22,8	26,4
80 ans et plus	32,5	31,9	31,2	33,1	32,9	32,0	31,7	31,4	25,7	25,0	29,3
Total	24,5	24,4	23,3	24,1	24,2	23,1	23,0	22,4	18,1	18,9	21,6

DDJ : doses définies journalières ; hab : habitants ; j : jour.

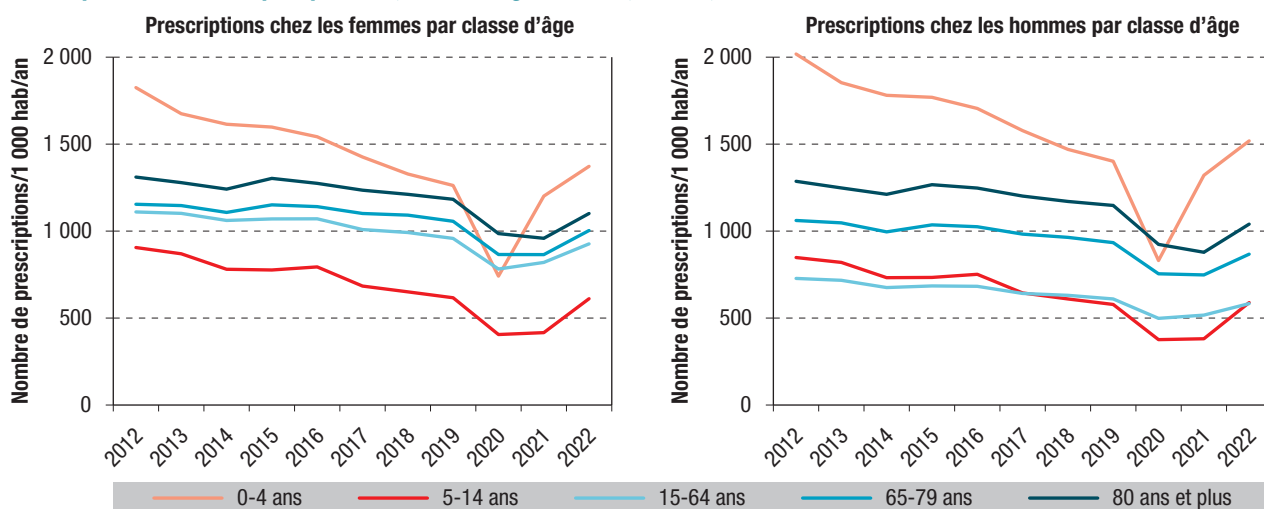
Tableau 4

Nombre de prescriptions d'antibiotiques/1 000 hab/an, par classe d'âge et année, France, 2010-2022

Classe d'âge	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 à 4 ans	1 923,8	1 765,9	1 699,3	1 685,2	1 625,0	1 503,5	1 400,3	1 332,9	787,0	1 261,9	1 448,4
5 à 14 ans	876,3	844,1	755,8	754,4	772,4	663,5	629,8	596,9	390,3	398,1	600,5
15 à 64 ans	921,6	911,7	870,8	879,9	879,5	827,8	814,0	786,4	642,1	670,8	757,9
65 à 79 ans	1 111,8	1 101,3	1 056,1	1 097,9	1 087,2	1 046,5	1 032,6	999,9	814,2	811,1	941,5
80 ans et plus	1 302,2	1 268,3	1 230,9	1 290,4	1 265,1	1 223,3	1 197,0	1 170,4	963,3	929,7	1 079,5
Total	1 023	1 000,9	952,5	965,9	961,3	900,9	879,1	847,6	663,5	704,6	821,5

hab : habitants ; j : jour.

Figure 3

Prescriptions d'antibiotiques par sexe, classe d'âge et année, France, 2012-2022

1 000 hab : 1 000 habitants.

Tableau 5

Nombre de prescriptions d'antibiotiques/1 000 hab/j, par catégorie de prescripteur dans le secteur de ville, France, 2012-2022

Spécialité	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Médecins généralistes	818,0	797,8	752,2	765,4	756,6	696,9	674,6	642,8	482,9	510,3	619,8
Dentistes	95,1	95,2	95,2	95,8	98,4	99,3	99,1	100,1	94,1	100,6	101,0
Médecins spécialistes	109,0	106,4	103,5	102,9	104,2	102,5	103,0	103,1	85,6	93,1	99,0
Autres professionnels de santé	0,9	1,5	1,6	1,8	2,1	2,2	2,3	1,7	0,9	0,6	1,7
Total	1 023,0	1 000,9	952,5	965,9	961,3	900,9	879,1	847,6	663,5	704,6	821,5

hab : habitants ; j : jour.

Les très légers écarts observés avec les totaux des tableaux 1 et 4 sont dus à quelques prescriptions dont l'origine n'a pu être identifiée.

La figure 4 retrace l'évolution au cours de la période 2019-2022 du nombre de prescriptions d'antibiotiques rapporté au nombre de consultations et visites des professionnels de santé libéraux habilités à prescrire des antibiotiques. Elle met en évidence que ce taux de prescription a fortement baissé en 2020, est resté stable en 2021, et a de nouveau augmenté en 2022.

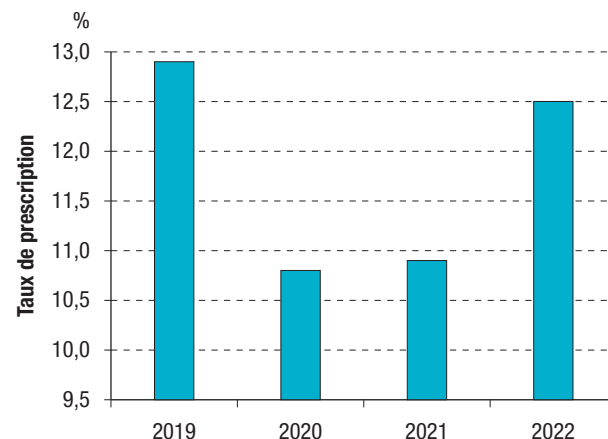
Discussion

La forte baisse des prescriptions observée en 2020 a été en partie attribuée à un moindre recours aux soins, qui résultait lui-même de plusieurs facteurs. En premier lieu, les deux périodes de confinement, ainsi que les gestes barrières, ont contribué à une moindre diffusion des maladies infectieuses et ont donc concouru à ce que les consultations et visites diminuent (-8,7% en 2020). D'autre part, le confinement de la population a rendu plus difficile l'accès aux soins et a conduit, dans certains cas, des patients à ne pas consulter. En 2021, puis surtout en 2022, ces différents facteurs ont disparu. En effet, en ce qui concerne les gestes barrières, le port obligatoire du masque dans les écoles a été abrogé en mars 2022, puis dans les transports en commun, mi-mai 2022. La progression des consultations et visites a cependant été modérée en 2022 (+1,7%, contre +6,3% en 2021 pour le régime général) et le nombre de consultations et visites est demeuré en 2022 un peu inférieur à celui de 2019. Néanmoins, lorsque l'on met en regard de ces données générales l'indicateur présenté sur la figure 4 – qui relie directement les prescriptions d'antibiotiques aux consultations et visites – il apparaît que la reprise de la consommation en 2022 ne s'explique principalement pas par un recours accru au système de santé, mais bien davantage par une prescription plus fréquente d'antibiotiques lors d'une consultation ou d'une visite, notamment pour traiter des pathologies – souvent hivernales – courantes.

Toutefois, l'analyse de la consommation et de la prescription d'antibiotiques présentée dans cet article repose exclusivement sur les données de remboursement de l'Assurance maladie. Ces données ne comportent pas d'éléments de diagnostic qui permettraient d'étudier une corrélation entre la prévalence des maladies infectieuses dans leur ensemble et l'usage des antibiotiques. De telles données de prévalence ne sont, en effet, pas disponibles, bien que des travaux aient procédé à des estimations concernant les prescriptions d'antibiotiques associés aux virus hivernaux⁴. Plusieurs surveillances ciblées sur certaines pathologies fournissent néanmoins des éléments d'interprétation. En ce qui concerne les syndromes grippaux, dont le taux d'incidence exerce un impact sur le niveau des consommations d'antibiotiques⁵, aucune épidémie de grippe au cours de la saison 2020-2021 n'a été recensée et l'incidence calculée pour la saison 2021-2022 a été la plus faible de ces 10 dernières années⁶

Figure 4

Taux de prescription d'antibiotiques par consultation et visite, France, 2019-2022



La forte reprise de la consommation observée au cours du second semestre 2021 puis au début de l'année 2022 ne peut donc pas être expliquée par une recrudescence importante des syndromes grippaux. En revanche, la saison 2022-2023 s'est caractérisée par une épidémie exceptionnellement longue et précoce⁷ (dès novembre) qui a contribué à la forte progression de la consommation observée en fin d'année. De même, l'épidémie de bronchiolite en 2020-2021 a été d'une amplitude très inférieure à celle de la saison précédente. Cependant, l'amplitude de la saison 2021-2022 a été très nettement supérieure à celle des années précédentes : les données portant sur la saison 2022-2023 mettent aussi en évidence une recrudescence des bronchiolites⁸ chez les jeunes enfants. Ces épidémies peuvent expliquer l'augmentation de la consommation d'antibiotiques dans cette classe d'âge. De surcroît, les gastro-entérites aiguës – qui peuvent donner lieu à des traitements antibiotiques, même si elles sont très majoritairement d'étiologie virale – ont retrouvé des niveaux comparables à ceux d'avant la pandémie⁹. Enfin, fin 2022, des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* se sont développées et ont principalement concerné des enfants de moins de 10 ans dans plusieurs régions en France¹⁰. Elles pourraient également avoir contribué à la hausse observée fin 2022.

Sur le plan international, la forte baisse de la consommation dans le secteur de ville en 2020 n'a pas contribué à rapprocher la consommation française de la moyenne européenne. En effet, des baisses importantes ont également été observées en 2020 dans la plupart des pays : la consommation exprimée en DDJ a diminué de 17,6%¹¹ dans le secteur de ville des 29 pays intégrés au réseau Esac-net. De plus, en 2021, la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire est restée stable en Europe¹² à 15 DDJ/1 000 H/J. Il en résulte que l'écart entre la consommation observée en France et la moyenne européenne s'est même accentué au cours de ces dernières années : 32,6% en 2021, contre 29,4% en 2019.

L'utilisation préférentielle de quelques antibiotiques s'est accentuée au cours de la période étudiée. Diverses recommandations de bon usage ont abouti à ce que l'amoxicilline soit de plus en plus prescrite en première intention. Par ailleurs, les antibiotiques constituent désormais une classe de médicaments qui se caractérise par un faible taux d'innovation et donc par un nombre très restreint de commercialisation de nouveaux médicaments. Il en résulte que le nombre d'antibiotiques disponibles tend à diminuer. Aussi, lorsque des tensions d'approvisionnement et même des ruptures de stock se produisent, comme c'est le cas depuis la fin 2022 pour l'amoxicilline, seule ou en association, mais également pour certaines céphalosporines vers lesquelles les prescriptions se sont reportées, les prescripteurs ne disposent plus, dans certains cas, que d'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques¹³. De surcroît, ces tensions d'approvisionnement peuvent conduire à des reports vers d'autres antibiotiques plus générateurs de résistances bactériennes. Par ailleurs, les données disponibles sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) montrent que l'impact des préparations magistrales d'amoxicilline sur la consommation totale a été très faible et ne fausse pas les tendances dégagées.

Conclusion

La consommation d'antibiotiques en ville a augmenté en 2022, en raison, notamment, du retour des épidémies saisonnières virales courantes et d'un assouplissement des gestes barrières mis en place en 2020. L'augmentation du taux de prescription des antibiotiques en 2022 traduit cette situation.

Dans le BEH thématique consacré en 2021 à l'antibiorésistance, la forte baisse observée en 2020 avait conduit à se demander si la pandémie pourrait modifier durablement les comportements des patients et des professionnels de santé, et si elle aiderait à faire prendre conscience que de meilleures mesures d'hygiène ainsi que la vaccination contribuaient à prévenir les infections. Dans ce cas, la voie aurait été ainsi ouverte à un nouveau « paradigme » pour lequel une moindre prescription d'antibiotiques n'est pas perçue comme une moins bonne prise en charge.

Les résultats 2021 et 2022 infirment cette hypothèse. Même s'il convient d'être prudent dans l'interprétation de tendances – car le maintien de la tendance 2012-2019 si la pandémie n'était pas survenue reste seulement une hypothèse – la consommation dans le secteur ambulatoire se situe désormais à un niveau un peu supérieur à celui qui était attendu. Dans ces conditions, le renforcement des programmes d'action, mis en place au cours de ces dernières années pour favoriser le bon usage des antibiotiques et en diminuer la consommation dans le secteur de ville, demeure plus que jamais une nécessité si la France souhaite atteindre les objectifs de réduction retenus, d'une part, par la Stratégie nationale 2022-2025 de prévention

des infections et de l'antibiorésistance¹⁴ (-25%) et, d'autre part, au niveau européen (-27%), par une très récente Recommandation du Conseil¹⁵. ■

Références

- [1] Cavalié P, Le Vu S, Jezewski-Serra D, Maugat S, Berger-Carbone A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2019. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. Saint Maurice: Sante publique France; 2020. 7 p.
- [2] Cavalié P, Le Vu S, Maugat S, Berger-Carbone A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France 2010-2020. Quel est l'impact de la pandémie de Covid-19 ? Bull Épidémiol Hebd. 2021;(18-19):329-35. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_1.html
- [3] L'Assurance maladie. Activité des sages-femmes libérales APE. Paris: L'Assurance maladie; 2023. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-sages-femmes-liberales-ape-region>
- [4] Cheysson F, Brun-Buisson C, Opatowski L, Le Foulher L, Caserio-Schönemann C, Pontais I, *et al.* Outpatient antibiotic use attributable to viral acute lower respiratory tract infections during the cold season in France, 2010-2017. Int J Antimicrob Agents. 2021;57(6):106339.
- [5] Yaacoub S, Lanoy E, Hider-Mlynarz K, Saleh N, Maison P. Trend of antibiotic consumption and its association with influenza-like illnesses in France between 2004 and 2018. Eur J Public Health. 2021;31(6):1137-43.
- [6] Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Parent du Châtelet I, Fardeau de la grippe en France métropolitaine : bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022. Saint-Maurice: Santé publique France; 2023. 16 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/rapport-synthese/fardeau-de-la-grippe-en-france-metropolitaine-bilan-des-donnees-de-surveillance-lors-des-epidemies-2011-12-a-2021-22>
- [7] Santé publique France. Bulletin hebdomadaire grippe Bilan saison 2022-2023. Saint-Maurice: Santé publique France. Mis à jour le 2 août 2023. 10 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-18.-bilan-preliminaire.-saison-2022-2023>
- [8] Santé publique France. Bulletin hebdomadaire bronchiolite semaine 52 2022. Saint-Maurice: Santé publique France. Mis à jour le 4 janvier 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite-semaine-52.-saison-2022-2023>
- [9] Santé publique France. Gastro-entérites aiguës : bilan des saisons hivernales 2020-2021 et 2021-2022. Saint-Maurice: Santé publique France. Mis à jour le 28 février 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/gastro-enterites-aigues-bilan-des-saisons-hivernales-2020-2021-et-2021-2022>
- [10] Santé publique France. Situation des infections invasives à streptocoque A en France au 26 mars 2023. Saint-Maurice: Santé publique France; 2022: 7 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/situation-des-infections-invasives-a-streptocoque-a-en-france-au-26-mars-2023>
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021. 24 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>

[12] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021>

[13] Propositions du Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, de l'Association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française face aux fortes tensions d'approvisionnement des formes pédiatriques orales d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique. Paris: Groupe de pathologie infectieuse de la Société française de pédiatrie, Association Française de Pédiatrie ambulatoire et Société française de pathologie infectieuse de langue française; 2022. 4 p. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/penurie-d-amoxicilline-propositions-des-societes-savantes_-n.html

[14] Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2022. 90 p. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/le-ministère-des-solidarités-et-de-la-santé-présente-la-stratégie-nationale>

[15] Conseil de l'Union européenne. Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé ». <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9581-2023-INIT/fr/pdf>

Citer cet article

Cavalié P, Ben Hmidene G, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France entre 2012 et 2022. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):451-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_1.html

ARTICLE // Article

RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^E GÉNÉRATION, AUX CARBAPÉNÈMES ET AUX FLUOROQUINOLONES DES ISOLATS URINAIRES DE *ESCHERICHIA COLI* EN SOINS DE VILLE : TENDANCES 2017-2021 EN FRANCE

// RESISTANCE TO THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS, CARBAPENEMS AND FLUOROQUINOLONES IN *ESCHERICHIA COLI* URINARY ISOLATES IN PRIMARY CARE: TRENDS IN FRANCE 2017–2021

Olivier Lemenand^{1,2} (olivier.lemenand@chu-nantes.fr), Sonia Thibaut¹, Thomas Coëffic¹, Jocelyne Caillon¹, Gabriel Birgand¹ et les biologistes participant à la surveillance et la prévention des infections associées aux soins et de la résistance aux antibiotiques en soins de ville et secteur médico-social

¹ CPias des Pays de la Loire, Centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes

² Laboratoire de biologie médicale, Centre hospitalier de Saint-Nazaire, Saint-Nazaire

Soumis le 28.06.2023 // Date of submission: 06.28.2023

Résumé // Abstract

La stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance fixe pour l'espèce *Escherichia coli* en soins de ville des objectifs de résistance inférieurs à 3% pour les céphalosporines de 3^e génération (C3G), à 10% pour les fluoroquinolones (FQ), et 0,5% pour les carbapénèmes d'ici 2025. Cet article décrit les évolutions des pourcentages de résistance à ces classes d'antibiotiques au sein des isolats urinaires de *E. coli* rapportés par les laboratoires de biologie médicale privés participant à la surveillance nationale Primo entre 2017 et 2021.

Une diminution de la résistance aux C3G a été observée entre 2017 et 2021 (3,4% vs 3,2%). Le pourcentage de souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) suivait la même tendance au niveau national (3,0% en 2017 et 2,8% en 2021), ainsi que dans la majorité des régions participantes. Le pourcentage de résistance aux FQ tendait à augmenter entre 2017 et 2021 (11,4% vs 12,7%). La résistance aux FQ était plus contrastée selon les régions en 2021 (8,6% à 19,6%), en augmentation dans 7 régions et en diminution dans 7 autres. Le nombre de souches productrices de carbapénémases isolées dans les prélèvements urinaires d'une cohorte de laboratoire a progressé de 0,59 à 0,84 pour 10 000 antibiogrammes entre 2019 et 2021.

Au regard de la stratégie nationale de prévention de l'antibiorésistance, les indicateurs de résistance sont atteints dans certaines régions, mais des efforts restent à fournir pour d'autres afin que les objectifs soient atteints d'ici 2025.

The 2022–2025 national strategy for the prevention of infections and antibiotic resistance sets national and regional indicators for monitoring resistance of E. coli in general practice with a target threshold of 3% for third-generation cephalosporins (3GC), 10% for fluoroquinolones (FQ) and 0.5% for carbapenemase. This article presents changes in the percentages of resistance in E. coli urinary isolates, as reported by clinical laboratories participating in the national surveillance programme Primo between 2017 and 2021.

A decrease in 3GC resistance was observed between 2017 and 2021 (3.4% vs 3.2%). The percentage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains followed the same trend nationally (3.0% in 2017

and 2.8% in 2021), as well as in the majority of participating regions. The percentage of FQ resistance tended to increase between 2017 and 2021 (11.4% vs 12.7%). Resistance to FQs was more contrasted depending on the region in 2021 (8.6% to 19.6%), increasing in seven regions and decreasing in seven others. The amount of carbapenemase-producing strains isolated in urine samples increased from 0.59 to 0.84 per 10,000 antibiograms between 2019 and 2021 in a cohort of laboratories.

With regard to the national antimicrobial resistance prevention strategy, the objectives have been achieved in some regions but efforts are still needed in others to meet the objectives by 2025.

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

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

Introduction

L'antibiorésistance est une problématique majeure de santé publique. En 2019, elle aurait causé 1,27 millions de morts à travers le monde¹. Six pathogènes seraient responsables chacun de plus de 250 000 décès attribués à l'antibiorésistance, au premier rang desquels figure *Escherichia coli*. Pour cette espèce, les principales causes de décès dues à l'antibiorésistance étaient attribuables à la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) et aux fluoroquinolones (FQ). La diffusion pandémique des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M, conférant la résistance aux céphalosporines de 3^e génération aux entérobactéries², au sein des établissements de santé³ et dans la communauté en France⁴, constitue un motif d'inquiétude depuis les années 2000. Ainsi, une augmentation de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) a été constatée entre 2008 et 2011 dans le réseau MedQual-Ville passant de 0,8 à 2,4% des souches urinaires communautaires de *Escherichia coli*⁵. Cette tendance était observée de la même manière en établissements de santé pour tous les secteurs de soins.

Depuis 2018, la mission Primo pilotée par Santé publique France coordonne une surveillance nationale ciblée sur les soins de ville et les établissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes (Ehpad). La surveillance pluriannuelle des résistances bactériennes dans ces deux secteurs de soins a pour objectif de décrire l'évolution nationale et locale des profils de résistance, d'alerter sur des phénomènes émergents, et d'évaluer l'impact des plans d'action de bon usage des antibiotiques et de maîtrise de la diffusion.

La stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance constitue la déclinaison pour la santé humaine de la feuille de route interministérielle de 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance. Des indicateurs d'impact ont été fixés avec pour objectif principal de guider le pilotage des actions nationales, régionales et locales. Les indicateurs concernant l'espèce *E. coli* isolée de prélèvements urinaires en soins de ville sont : une proportion de résistance aux C3G inférieure à 3% au niveau national et régional, une proportion de résistance aux FQ inférieure à 10% au niveau national et régional, et une proportion de souches productrices de carbapénémases inférieure à 0,5%.

Cet article présente les tendances 2017-2021 de ces trois indicateurs issus des données de la surveillance nationale de l'antibiorésistance Primo.

Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective porte sur la période allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2021.

La mission nationale Primo s'appuie sur la participation volontaire de biologistes libéraux responsables des plateaux techniques de microbiologie de laboratoires de biologie médicale (LBM). La transmission des données des LBM à la mission Primo est effectuée par le téléchargement de bases de données sur l'e-outil MedQual-Ville ou par envoi de fichiers bruts anonymisés par email. Les données agrégées sont consultables en accès libre en ligne⁽¹⁾.

Seules les données relatives aux prélèvements à visée diagnostique réalisés pour les patients en ville et pour lesquels un antibiogramme a été réalisé ont été transmises par les LBM participant à la surveillance nationale. Les données concernant les patients (âge, sexe), le type de prélèvement, les souches bactériennes (identification, antibiogramme, mécanisme de résistance : BLSE, carbapénémase) étaient collectées. Cette collecte de données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale informatique et liberté (Cnil, n° 1685003-v0 datant du 04.07.2013). Après dédoublement, seul le premier prélèvement de chaque patient présentant le même antibiogramme a été inclus dans l'étude. Les antibiogrammes et les recherches de BLSE ou de carbapénémases étaient réalisés et expertisés selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM)⁶. La confirmation de la production de carbapénémase était principalement réalisée par les laboratoires par des techniques phénotypiques (immunochromatographie (n=28), colorimétrie (n=4) ou disques (n=3)), plus rarement par des techniques moléculaires (n=5). Quatre LBM déclaraient sous-traiter la confirmation à un centre hospitalier universitaire (CHU) ou au Centre national de référence (CNR). Quatre LBM n'ont pas fourni d'indication sur la technique employée.

Le pourcentage de résistance aux C3G a été calculé en rapportant le nombre de souches résistantes à au moins une des trois molécules parmi le cefotaxime, la ceftriaxone et la ceftazidime au nombre total de souches

⁽¹⁾ <https://antibioresistance.fr>

testées pour les C3G. Le pourcentage de souches productrices de BLSE a été calculé en rapportant le nombre de souches pour lequel ce mécanisme de résistance a été identifié au nombre total de souches testées pour les C3G. Le pourcentage de résistance aux FQ correspondait au rapport entre le nombre de souches résistantes à au moins une molécule parmi l'ofloxacine, la levofloxacine et la ciprofloxacine et le nombre total de souches testées pour les FQ. Le nombre de *E. coli* productrices de carbapénémases pour 10 000 antibiogrammes correspondait au rapport entre le nombre de souches produisant une carbapénémase et le nombre total de souches testées pour l'ertapénème.

Pour l'analyse des tendances de la résistance aux antibiotiques au niveau national, le pourcentage de *E. coli* producteurs de BLSE (*E. coli* BLSE) et le nombre de souches productrices de carbapénémases pour 10 000 antibiogrammes ont été analysés pour la cohorte des 41 regroupements de LBM ayant fourni leurs données sans discontinuer entre 2019 et 2021.

L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel SAS®. Les analyses statistiques ont été réalisées par des tests univariés de Student ou analyse de variance selon la situation, et un $p < 0,05$ était considéré significatif.

Résultats

Évolution nationale de la résistance aux C3G et aux fluoroquinolones des souches urinaires de l'espèce *E. coli* (2017-2021)

Le nombre de LBM participant au réseau de surveillance a progressé sur la période de l'étude, passant de 623 LBM répartis dans 11 régions métropolitaines et la Martinique en 2017 à 1 564 LBM dans 15 régions (métropole, Martinique et les îles de Guadeloupe) en 2021 (figure 1).

En soins de ville, 2 167 537 antibiogrammes ont été réalisés pour l'espèce *E. coli* entre 2017 et 2021. Les souches urinaires représentaient 99,0% de ces antibiogrammes. Le nombre d'antibiogrammes de *E. coli* urinaires transmis par les laboratoires est passé de 291 183 en 2017 à 578 731 en 2021. L'âge médian des patients a augmenté sur la période, de 62 ans en 2017 à 65 ans en 2020 et 2021 ($p < 0,001$). Le *sex ratio* hommes/femmes était stable à 0,19 en 2017, 0,18 en 2018, 0,19 de 2019 à 2021.

La proportion de résistance aux C3G observée dans l'espèce *E. coli* dans l'ensemble du réseau a diminué entre 2017 et 2021 (3,4% et 3,2% respectivement, $p < 0,001$) (figure 2). Le taux de souches productrices de BLSE suivait la même tendance que la résistance aux C3G, avec une diminution de 3,0% à 2,8% entre 2017 et 2021 ($p < 0,001$) (figure 2). Pour la cohorte de laboratoires participant à la surveillance entre 2019 et 2021, une diminution de la proportion de résistance aux C3G au sein de l'espèce a également été observée passant de 3,4% à 3,0% ($p < 0,001$), de même qu'une diminution de la proportion de souches productrices de BLSE (de 3,0% à 2,7% ; $p < 0,001$).

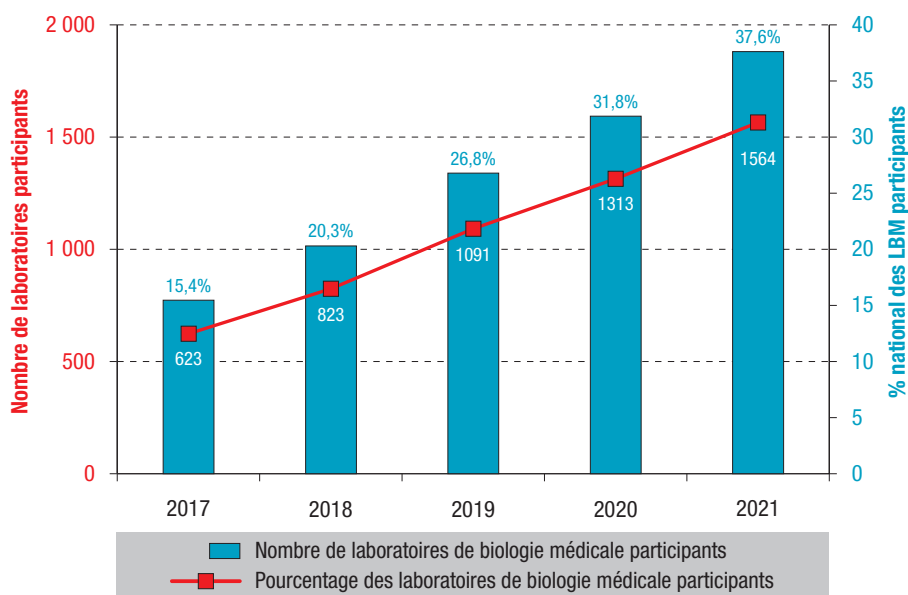
La proportion de résistance aux FQ dans l'espèce *E. coli* a augmenté entre 2017 et 2021 (11,4 à 12,7%, $p < 0,001$), en passant par un minimum en 2018 (11,0%). Pour la cohorte de laboratoires participants, la même tendance est observée (de 11,6% à 12,2% ; $p < 0,001$). En 2021, la proportion de la résistance aux FQ était de 10,6% pour les souches sensibles aux C3G et de 76,0% pour les souches résistantes aux C3G.

Évolution nationale de la production de carbapénémases chez *E. coli* au sein de la cohorte

Entre 2017 et 2021, 132 souches de *E. coli* productrices de carbapénémases ont été identifiées par les laboratoires participant à la surveillance, dont

Figure 1

Évolution du nombre de laboratoires de biologie médicale participant à la surveillance nationale Primo de 2017 à 2021



LBM : laboratoires de biologie médicale.

128 souches urinaires (2 en 2017 vs 54 en 2021). Les carbapénèmes du groupe D de la classification de Ambler (OXA-48 et apparentées) représentaient le type majoritairement identifié (80%). Les métallo-carbapénèmes de type NDM étaient peu rapportées par les laboratoires entre 2017 et 2019 (n=3), mais leur proportion tendait à augmenter entre 2020 (n=2) et 2021 (n=14) représentant respectivement de 5% à 13% des enzymes identifiées. La moitié des carbapénèmes étaient isolées dans 3 régions : Provence-Alpes-Côte d’Azur, Île-de-France et Hauts-de-France (par ordre décroissant de souches).

Pour la cohorte de laboratoires participants, 90 souches urinaires de *E. coli* productrices de carbapénèmes ont été identifiées, avec une augmentation de 0,59 à 0,84 pour 10 000 antibiogrammes observée entre 2019 et 2021 (p=0,24) (figure 3).

Évolutions régionales des pourcentages de résistance aux C3G et FQ des souches urinaires de *E. coli* entre 2017 et 2021

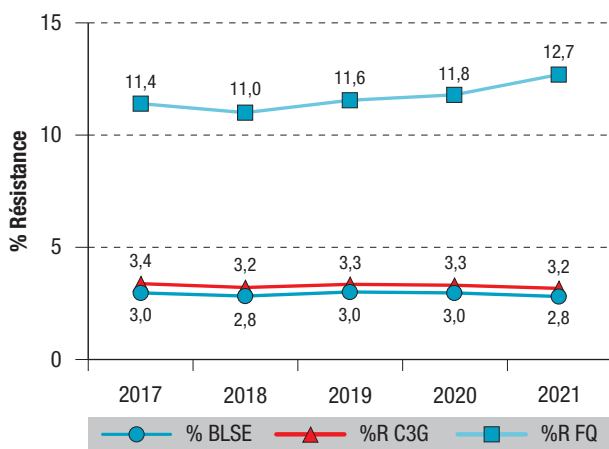
Le pourcentage de résistance aux bêta-lactamines par production de BLSE des souches urinaires de *E. coli* variait de 1,5% en région Provence-Alpes-Côte d’Azur à 4,0% en Corse en 2017, et de 1,8% en Pays de la Loire à 4,7% en Provence-Alpes-Côte d’Azur en 2021. Une diminution du pourcentage des *E. coli* BLSE a été observée sur la période pour la majorité des régions participantes à l’exception de la Provence-Alpes-Côte d’Azur, l’Île-de-France et les îles de Guadeloupe où, au contraire, ce pourcentage augmentait (figure 4a).

Les pourcentages de résistance aux FQ parmi les souches de *E. coli* (*E. coli* FQ-R%) isolées des prélèvements urinaires était compris entre 8,4% en Centre-Val de Loire à 16,4% en Martinique en 2017, et entre 8,6% en Centre-Val de Loire et 19,6% en Provence-Alpes-Côte d’Azur en 2021 (figure 4b).

Le pourcentage de résistance aux FQ a diminué dans 7 régions : l’Auvergne-Rhône-Alpes, la Bourgogne-Franche-Comté, la Bretagne, la Corse, les îles de Guadeloupe, les Hauts-de-France et la Normandie (figure 4b). En région Nouvelle-Aquitaine, le pourcentage de résistance aux FQ est resté stable (12,1%). En revanche, le pourcentage de résistance aux FQ a augmenté dans les régions Centre-Val de Loire, Grand Est, Île-de-France, Martinique, Occitanie, Pays de la Loire et Provence-Alpes-Côte d’Azur.

Figure 2

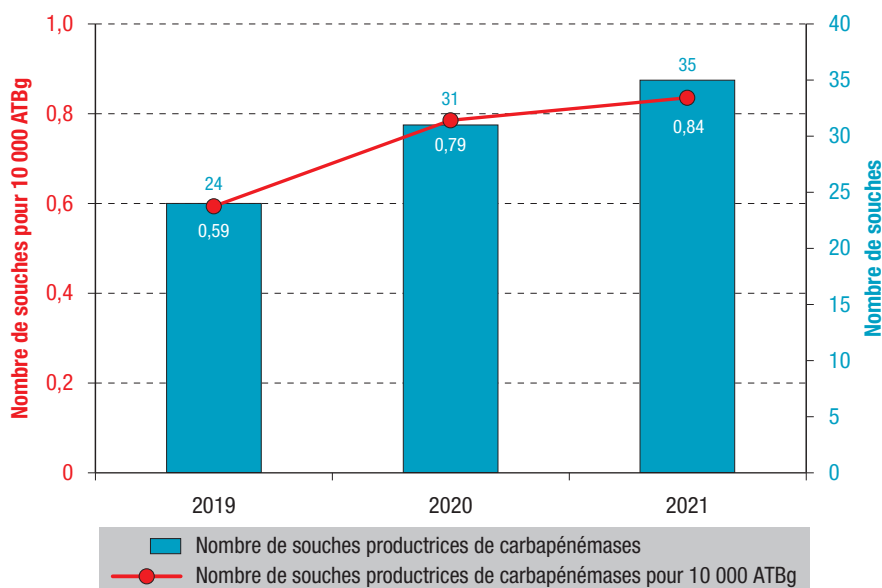
Évolution des pourcentages de résistance aux céphalosporines de 3^e génération, de production de bêta-lactamase à spectre étendu et de résistance aux fluoroquinolones dans l’espèce *Escherichia coli*, de 2017 à 2021



C3G : céphalosporines de 3^e génération ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu ; FQ : fluoroquinolones ; %R : pourcentage de résistance.

Figure 3

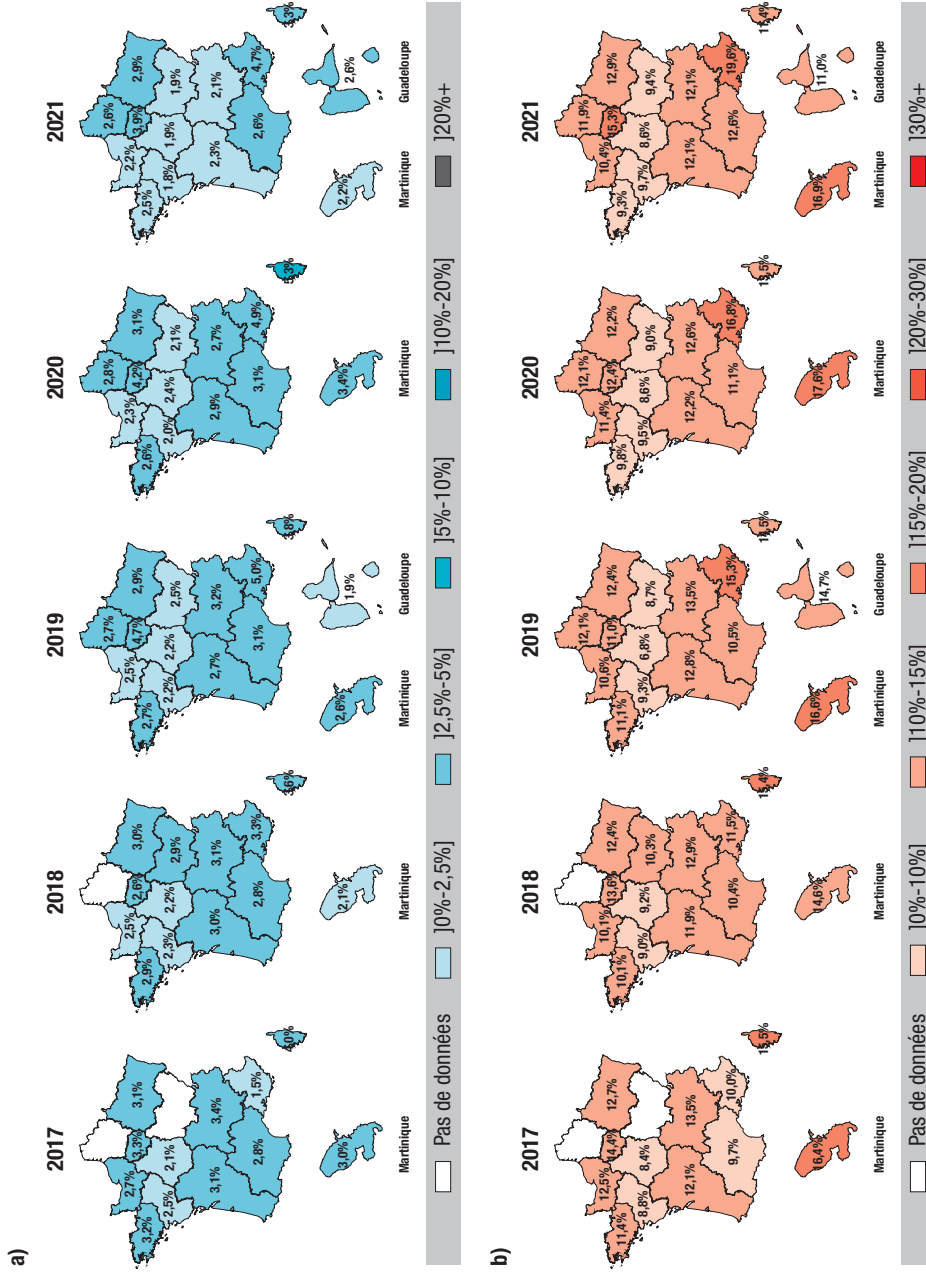
Évolution du nombre de souches d’*Escherichia coli* productrices de carbapénèmes (pour 10 000 antibiogrammes) de 2019 à 2021 (cohorte de laboratoire)



ATBg : antibiogrammes.

Figure 4

Évolution régionale des pourcentages de *Escherichia coli* producteurs de bêta-lactamase à spectre étendu (a) et résistants aux fluoroquinolones (b) dans les prélèvements urinaires en ville observés par les laboratoires de biologie médicale participant au système de surveillance Primo



Discussion

L'évolution du nombre de laboratoires participants à la surveillance entre 2017 et 2021 a permis d'accroître la couverture régionale du réseau, d'obtenir des données de résistance aux antibiotiques pour toutes les régions métropolitaines, et d'améliorer la robustesse des données compilées. Néanmoins, les écarts de représentativité subsistants incitent à la prudence lorsque les pourcentages régionaux de résistance aux antibiotiques sont comparés.

Les tendances observées au sein de la cohorte concernant la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) et aux fluoroquinolones (FQ) étaient superposables pour *E. coli* à ce qui est constaté dans l'ensemble du réseau. Cette cohorte incluant 41 des 55 groupements de LBM participant en 2021 apparaît donc représentative de ce qui est observé au niveau national.

Les données de surveillance montrent une variation depuis 2017 de la proportion de souches de *E. coli* résistantes aux C3G comprise entre 3,2% et 3,4%. En soins de ville, la stratégie nationale de lutte contre l'antibiorésistance fixe comme objectif d'obtenir une proportion de souches urinaires de *E. coli* résistantes aux C3G inférieure à 3% aux niveaux national et régional. En 2021, cet objectif n'était pas atteint au niveau national, bien qu'il le soit pour 11 régions. Pour les 4 régions se situant au-delà, l'écart est important pour certaines d'entre elles, mais une diminution encourageante de cette proportion a été constatée par rapport à 2020.

Depuis 2017, la proportion de résistance aux FQ des souches urinaires de *E. coli* est en lente augmentation, et au-delà de l'indicateur fixé à 10% par la stratégie nationale. L'objectif n'est atteint que pour quatre régions, mais pour trois d'entre elles une lente augmentation est observée sur les trois dernières années.

Les souches de *E. coli* productrices de carbapénémases étaient rarement isolées des prélèvements urinaires en soins de ville. La surveillance Primo ne s'intéressant qu'aux prélèvements à visée diagnostique, ce pourcentage n'est cependant pas révélateur du portage de ces bactéries hautement résistantes dans la communauté. Au regard de l'indicateur ciblant un pourcentage inférieur à 0,5% de souches résistantes aux carbapénèmes, l'objectif est atteint pour *E. coli*. Néanmoins, l'augmentation régulière du nombre de souches productrices de carbapénémases identifiée par les LBM participants incite à la vigilance pour les années à venir. Les données du centre national de référence du Kremlin-Bicêtre corroborent ce constat avec une part croissante des souches qui lui sont transmises par les laboratoires privés ces dernières années. Un point de vigilance particulier concerne l'évolution des types de carbapénémases circulant en France avec une augmentation concomitante des métallo-carbapénémases de type NDM résistantes à haut niveau à l'ensemble

des bêta-lactamines et, d'autre part, des OXA-244 présentant un spectre plus étroit et une faible activité sur les carbapénémases les rendant plus difficile à détecter^{7,8}.

La confrontation de données de surveillance Primo aux consommations françaises d'antibiotiques en ville est nécessaire pour aider à mieux comprendre les tendances observées et les disparités régionales. Les différences de consommations inter-régionales peuvent aider à expliquer les disparités territoriales des niveaux de résistance aux antibiotiques constatés et à orienter les messages de bon usage des antibiotiques à destination des prescripteurs et des patients. Cependant, cela n'explique pas tout. En effet la résistance de l'espèce *E. coli* aux fluoroquinolones n'évolue pas favorablement malgré la diminution de consommation de cette famille d'antibiotique constatée en France entre 2009 et 2020, passant de 1,9 à 0,9 doses définies journalières/1 000 habitants/jour⁽²⁾. Des études écologiques ont montré que la proportion de souches urinaires de *E. coli* productrices de BLSE pourrait être associée positivement ou négativement à des facteurs écologiques territoriaux tels que la proportion de la population de moins de 5 ans ou de plus de 65 ans, le niveau social, la suroccupation des logements, la densité des populations animales, le nombre de lits d'hospitalisation ou la surface agricole d'un territoire^{9,10}. Les facteurs de l'évolution de la résistance aux FQ sont à explorer, mais pourraient faire intervenir, par exemple, la persistance de ces antibiotiques dans l'environnement¹¹, voire l'utilisation de biocides pouvant favoriser l'hyper-expression de pompes d'efflux, ou l'acquisition d'éléments génétiques mobiles conférant une résistance croisée aux FQ¹². Une approche « *One health* » est désormais indispensable pour comprendre les déterminants de la diffusion de la résistance aux antibiotiques en soins de ville. Dans cette perspective, une collaboration avec les partenaires du méta-réseau Promise est en cours afin de confronter les données issues de la santé humaine (Primo, Spares ...), de la santé animale et de la surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement. Des comparaisons génomiques des souches communautaires avec des souches d'origine hospitalières, animales ou environnementales sont également indispensables pour étudier la transmission des gènes de résistances entre les secteurs. La collaboration des biologistes participant à la surveillance Primo avec le CNR de la résistance aux antibiotiques permet de décrire les phénotypes et les génotypes de résistance en milieu communautaire et devrait se répéter pour surveiller l'émergence de nouveaux clones épidémiques.

La stabilisation de la résistance aux C3G des souches urinaires de l'espèce *E. coli* est une donnée encourageante, même si des efforts sont à fournir dans certaines régions. Néanmoins, la progression de la résistance aux FQ et aux carbapénèmes

⁽²⁾ Santé publique France. Géodes. <https://geodes.santepubliquefrance.fr>

en soins de ville confirme l'importance de poursuivre la surveillance et la prévention de l'antibiorésistance en soins de ville, en lien avec les acteurs locaux impliqués dans le bon usage des antibiotiques (CRAtb, ARS, Cpias, Assurance maladie...). C'est dans cet objectif que, pour la prochaine mandature 2023-2028, deux CRAtb seront partie prenante de la mission Primo afin de promouvoir des actions à destination des professionnels de santé de ville, qu'ils soient prescripteurs ou non. ■

Remerciements

L'équipe Primo tient à remercier les biologistes impliqués dans la mission :

A. Vrain, Labouest, Ancenis ; P. Andorin, Biolaris, Laval ; J. Besson, Bioliance, Nantes ; F. Maillet, Bioloire, Nantes ; G. De Gastines, Biorylis, La Roche-sur-Yon ; P.-Y. Léonard, Laborizon Maine Anjou, Le Mans ; A. Priet, Sevre Biologie, Les Herbiers ; V. Plong, Activ'biolab, Challans ; J. Renard, Reseaubio, La Chapelle-sur-Erdre ; F. Kerdauid, Alliance Anabio, Melesse ; A.-S. Reinhard, Bioceliande, Montauban-de-Bretagne ; S. Gillard, Biolor, Lorient ; B. Guesnon, Biorance, Saint-Malo ; B. Gestin, Labazur, Chateaulin ; H. Banctel, SBL Bio, Saint-Brieuc ; J. Lacroze, Bioarvor, Lannion ; D. Laforest, Biocentre, Coutances ; S. Arsene, Cerballiance Normandie, Lisieux ; E. Pradier, Groupe biologique des Carmes, Caen ; D. Grisard, LBM Flers & Condé, Flers ; F. Artur, Biocéane, Le Havre ; O. Dorson, D-Lab, Dieppe ; A. Holstein, Abo +, Tours ; B. Dubet, LBM Dubet, Neuville-aux-Bois ; D. Bouvet, Bio Médi Qual Centre, Châteauroux ; C. Laudignon, Mlab, Orléans ; E. Jobert, Mirialis, Annecy ; R. Gebeile, Dynabio, Lyon ; X. Fournel, Dyomedea, Lyon ; G. Deleglise, Genbio, Clermont-Ferrand ; N. Lecordier, Analysis 88, Épinal ; S. Fougnot, Atoutbio, Nancy ; E. Grandsire, Dynalab, Romilly-sur-Seine ; J.-P. Rault, Espacebio, Metz ; S. Huck, Biogroup Est, Strasbourg ; G. Defrance, Biofutur, L'isle-Adam ; V. Vieillefond, Bioépine-Bpo-Biogroup, Levallois-Perret ; J. Cadenet, Biovsm, Noisy-le-Grand ; L. Libier, Ax Bio Océan, Bayonne ; A. Touzalin, Bio17, Marans ; A. Allery, Bio86, Poitiers ; H. Valade, Biooffice, Bordeaux ; G. Payro, Cerballiance-Charente, Saintes ; D. Robert, Exalab Groupe Labexa, Le Haillan ; C. Morate, Novabio, Périgueux ; M. Hipolyte, 2A2B, Porto-Vecchio ; E. Parisi, Vialle, Bastia ; J. Bayette, Labosud, Montpellier ; M.-F. Aran, Biopole66, Perpignan ; S. Coutanson, Bioaxiome, Avignon ; A. François, Bioesterel, Mandelieu-la-Napoule ; G. Gay, Labosud Provence, Marseille ; L. Prots, Cerballiance Côte d'Azur, Nice ; K. Decrucq, Cerballiance Hauts-de-France, Lille ; O. Duquesnoy, Biopath, Dunkerque ; E. Mbenga, Biolab, Beaune ; A. Desjardins, Evorial, Nevers ; M.-C. Paolini, CBM25, Besançon ; P. Marchenay, LPA18, Vesoul ; S. Millet, Medilys, Dole ; P. Kassab, Bio Pôle Antilles, Guadeloupe ; O. Menuteau, Synergibio, Guadeloupe ; F. Nestour, Biolab Martinique, Martinique ; M.-H. Louveau De La Guigneraye, Biosanté, Martinique.

Financement

La mission Primo est financée par Santé publique France.

Liens d'intérêt

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

Références

- [1] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
- [2] Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9(5):466-75.
- [3] Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P; National Early Warning, Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(36).
- [4] Chervet D, Lortholary O, Zahar JR, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):188-92.
- [5] Thibaut S, Caillon J, Grandjean G, Ballereau F. Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*. 2012;(53):21-4.
- [6] Cattoir V. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie – Recommandations 2023 – V1.0. Paris: Société française de microbiologie; 2023. <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/>
- [7] Linkevicius M, Bonnin RA, Alm E, Svartström O, Apfalter P, Hartl R, et al. Rapid cross-border emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* in the European Union/ European Economic Area, 2012 to June 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(19): 2300209.
- [8] Bonnet R, Dortet L, Jeannot K, Cattoir V. Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques. Bilan activité CNR 2017-2021. CNR-RA; 2022. <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html>
- [9] Paumier A, Asquier-Khati A, Thibaut S, Coëffic T, Lemenand O, Larramendy S, et al. Assessment of factors associated with community-acquired extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* urinary tract infections in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2232679.
- [10] Larramendy S, Gaultier A, Fournier JP, Caillon J, Moret L, Beaudeau F. Local characteristics associated with higher prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: An observational, cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):789-95.
- [11] Liang H, Zhang J, Hu J, Li X, Li B. Fluoroquinolone residues in the environment rapidly induce heritable fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. *Environ Sci Technol*. 2023; 57(12):4784-95.
- [12] Buffet-Bataillon S, Tattevin P, Maillard JY, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Efflux pump induction by quaternary ammonium compounds and fluoroquinolone resistance in bacteria. *Future Microbiol*. 2016;11(1):81-92.

Citer cet article

Lemenand O, Thibaut S, Coëffic T, Caillon J, Birgand G, et al. Résistance aux céphalosporines de 3^e génération, aux carbapénèmes et aux fluoroquinolones des isolats urinaires de *Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2017-2021 en France. *Bull Épidémiol Hebd*. 2023;(22-23):458-64. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_2.html

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ. DONNÉES SPARES 2019-2022

// ANTIMICROBIAL USE AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN HEALTHCARE FACILITIES: DATA FROM THE NATIONAL SPARES NETWORK, 2019-2022

Catherine Dumartin^{*1,2} (catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr), Aurélie Chabaud^{*3}, Élodie Couvé-Deacon³, Christian Martin³, Amélie Jouzeau⁴, Lory Dugravot⁴, Muriel Péfau¹, Olivia Ali-Brandmeyer⁴, Emmanuelle Reyraud¹, Marie-Cécile Ploy³, Loïc Simon⁴, pour la mission Spares.

¹ CPias Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux

² Inserm 1219 Bordeaux Population Health, équipe AHeAD, Université de Bordeaux

³ Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU de Limoges,

⁴ CPias Grand-Est, Nancy

* Auteurs ayant contribué à parts égales.

Soumis le 13.09.2023 // Date of submission: 09.13.2023

Résumé // Abstract

La surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes constitue un élément clé des programmes d'actions de prévention des infections et de l'antibiorésistance. L'objectif de ce travail était de décrire la consommation d'antibiotiques et les résistances bactériennes (*Enterobacterales* produisant une bêta-lactamase à spectre étendu –EBLSE– ou une carbapénémase –EPC–, souches résistantes à la méticilline parmi les *Staphylococcus aureus* –SARM–) dans les établissements de santé (ES) ayant participé au réseau de surveillance national Spares chaque année sur la période 2019-2022. Les consommations d'antibiotiques à visée systémique (classe J01 de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), rifampicine, imidazolés *per os* et fidaxomicine), dispensés en hospitalisation complète, ont été exprimées en nombre de doses définies journalières (DDJ système ATC-DDD, 2023) et rapportées à l'activité en nombre de journées d'hospitalisation (JH) dans 1 217 ES ayant participé chaque année. La densité d'incidence (nombre de souches/1 000 JH) a été calculée pour EBLSE, EPC et SARM dans respectivement 472, 435 et 472 ES. Les consommations d'antibiotiques étaient plus élevées en 2022 qu'en 2019 (295 et 290 DDJ/1 000 JH respectivement), notamment celles des antibiotiques à large spectre, à l'exception des fluoroquinolones. La densité d'incidence des EBLSE était restée globalement stable (0,55/1 000 JH en 2022) ; celle des EPC avait progressé, surtout entre 2021 et 2022 (0,024/1 000 JH en 2022), et celle des SARM avait diminué (0,15/1 000 JH en 2022). Ces résultats contrastés incitent à poursuivre la mobilisation, en associant encore plus étroitement les actions de surveillance, de prévention et de promotion du bon usage des antibiotiques, comme prévu dans la nouvelle mission Spares 2023-2028.

Surveillance of antimicrobial consumption (AMC) and antimicrobial resistance (AMR) is a cornerstone of infection control and antimicrobial stewardship strategies. We aimed to describe AMC and AMR (extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacterales [ESBL-E], carbapenemase producing Enterobacterales [CPE] and methicillin-resistant Staphylococcus aureus [MRSA]) in the network of healthcare facilities participating in the National Antimicrobial Resistance Surveillance and Prevention Scheme (SPARES) between 2019 and 2022. Antibacterials for systemic use (J01 class of the WHO Anatomical Therapeutic Chemical classification, ATC-DDD system, 2023), rifampin, oral imidazole derivatives and fidaxomicin were surveyed using pharmacy records and expressed in number of defined daily doses (DDD) per 1,000 occupied-bed-days (OBD) for 1,217 participating hospitals. Incidence density (number of strains/1000 OBD) were calculated for ESBL-E, CPE and MRSA for 472, 435 and 472 hospitals, respectively. AMC was higher in 2022 compared to 2019 (295 and 290 DDD/1,000 OBD, respectively), especially for broad-spectrum antibiotics apart from fluoroquinolones. Incidence density did not change for ESBL-E (0.55/1,000 OBD in 2022), increased for CPE (0.024/1,000 OBD in 2022), and decreased for MRSA (0.15/1,000 OBD in 2022). These contrasting results call for enhancing strategies combining surveillance, infection control and actions to promote rational use of antibiotics, in line with the new SPARES objectives for 2023-2028.

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

// **Keywords:** Antimicrobial resistance, Antimicrobial consumption, Bacterial resistance, Healthcare facilities, Epidemiological surveillance

Introduction

En 2019, 1,27 millions de décès étaient attribuables à l'antibiorésistance au niveau mondial¹. Face à ce danger, la mobilisation est internationale et a été définie dès 2015 dans le plan d'action de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)². En 2023, la recommandation du Conseil de l'Union européenne visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé »³ souligne, parmi les actions à conduire en santé humaine pour promouvoir une utilisation prudente des antimicrobiens, l'importance d'améliorer la surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation d'antibiotiques. Pour la première fois au niveau européen, des cibles à atteindre sont fixées pour chaque pays pour des indicateurs de résistance bactérienne et de consommation d'antibiotiques. En France, la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance⁴ avait déjà déterminé des objectifs ambitieux, afin de réduire le risque sanitaire lié aux infections en santé humaine, notamment celles liées à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Pour atteindre ces objectifs, 42 actions sont proposées concernant la formation, la communication, le renforcement des ressources compétentes et expertes, la recherche et l'innovation, la préservation des produits et de l'environnement, ainsi qu'en matière de surveillance pour une meilleure valorisation et utilisation des données, pour éclairer les décideurs politiques et conduire des actions. Des objectifs chiffrés ont également été définis au niveau national pour certains indicateurs. Pour les établissements de santé (ES), la surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes est déléguée par Santé publique France à la mission de Surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (Spares) coordonnée par le CPIas Grand Est associé au CPIas Nouvelle-Aquitaine⁵. Les données de surveillance de Spares utilisent une méthodologie nationale standardisée qui permet aux niveaux local, régional et national :

- d'identifier les priorités d'actions, notamment en confrontant des secteurs d'activité comparables ;
- de suivre dans le temps les tendances ;
- d'estimer l'effet des actions entreprises.

La surveillance permet ainsi de suivre l'évolution des indicateurs clés de la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance, 2019 étant l'année de référence pour évaluer les progrès réalisés à l'horizon 2025⁴. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était de décrire, sur la période 2019-2022, la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes, notamment la résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* (SARM), la production de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) et de carbapénémase (EPC) chez les *Enterobacterales*, dans les ES ayant participé au réseau de surveillance national Spares chaque année.

Méthode

Population de l'étude

Dans le cadre de la surveillance Spares, les ES volontaires ont été invités, chaque année, à recueillir de façon rétrospective les données de consommation des antibiotiques et/ou de résistances bactériennes de l'année précédente, et à les importer sur une application en ligne dédiée (ConsoRes[®]). Le champ de la surveillance portait sur les secteurs d'hospitalisation complète. Les secteurs d'hospitalisation de jour, les consultations et les urgences sans hospitalisation étaient exclus. La méthodologie complète est disponible sur les pages internet de la mission Spares⁽¹⁾.

Les données des ES ayant participé chaque année à l'un des volets de la surveillance font l'objet de ce travail. Ainsi, durant la période 2019-2022, 1 217 ES ont fourni des données pour les consommations d'antibiotiques, et 472, 435 et 472 ES pour, respectivement, la surveillance des EBLSE, EPC et SARM. Chaque ES participant devait avoir identifié au moins une souche de *S. aureus* ou renseigné le phénotype de résistance BLSE ou carbapénémase (positif ou négatif).

Données recueillies

L'activité, en nombre de journées d'hospitalisation (JH) complète, a été recueillie par secteur d'activité clinique : médecine, chirurgie, réanimation, pédiatrie, gynécologie-obstétrique, soins de suite et de réadaptation (SSR), soins de longue durée (SLD) et psychiatrie.

Les quantités d'antibiotiques dispensées par la pharmacie à usage intérieur pour les patients hospitalisés dans les secteurs d'activité clinique ont été recueillies pour les antibiotiques à visée systémique (classification *Anatomical Therapeutic Chemical* -ATC- J01 de l'OMS), les imidazolés *per os*, la rifampicine et la fidaxomicine. L'application en ligne permettait d'exprimer ces quantités en nombre de doses définies journalières (DDJ ou DDD en anglais, unité définie par l'OMS). La version 2023 de la classification ATC/DDD a été utilisée⁶.

Les données de résistance bactérienne étaient recueillies pour toutes les souches de *Staphylococcus aureus* et d'*Enterobacterales* isolées de prélèvements à visée diagnostique et ayant fait l'objet d'un antibiogramme. Le dédoublement des données était réalisé automatiquement par l'application informatique en deux temps : un premier dédoublement permettait une analyse des résistances par type de prélèvement, un second une analyse globale tous types de prélèvements confondus.

Analyse descriptive

Les consommations d'antibiotiques ont été décrites en nombre de DDJ rapporté à l'activité pour 1 000 JH pour l'ensemble de la cohorte des 1 217 ES ayant fourni des données chaque année. En complément,

⁽¹⁾ http://www.cpias-grand-est.fr/wp-content/uploads/2023/01/Methodologie_SPARES_2023_05-01.pdf

la proportion de certains antibiotiques au sein de la consommation globale a été calculée pour :

- les antibiotiques à large spectre dans le contexte hospitalier selon la définition de l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) qui propose un indicateur (indicateur ECDC⁷) mesurant la part de céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G+C4G), d'association pipéracilline-tazobactam, d'aztréonam, de carbapénèmes, de fluoroquinolones, de glycopeptides, de linézolide, de tédizolide, de daptomycine et de colistine au sein de la consommation des antibiotiques de la classe ATC J01 ;
- la part représentée par chaque groupe d'antibiotiques selon la classification des antibiotiques dits « critiques » proposée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) en janvier 2022 pour les ES⁸ : le groupe I inclut des molécules à usage courant et à utilisation préférentielle, le groupe II des molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne), et le groupe III des molécules à usage réservé pour préserver leur efficacité.

Les pourcentages de résistance ont été calculés en rapportant le nombre de souches résistantes, ou présentant le phénotype, au nombre de souches pour lesquelles le caractère était mentionné. Les densités d'incidence (DI) ont été calculées en rapportant le nombre de souches à l'activité pour 1 000 JH pour EBLSE, EPC et SARM.

La significativité des différences entre deux années a été évaluée par le test des rangs signés de Wilcoxon.

Résultats

Description des établissements de santé participants

De 2019 à 2022, les 1 217 ES constituant la cohorte ayant fourni des données de consommation d'antibiotiques étaient situés dans toutes les régions

françaises et tous les types d'établissements étaient représentés : centres hospitaliers de type universitaire (N=38) ou non (N=413), cliniques privées pratiquant une activité de médecine, chirurgie et/ou obstétrique (MCO, N=295), centres de lutte contre le cancer (N=16), établissements psychiatriques (N=112), établissements de SSR (N=324) et établissements de SLD (N=19). Ces ES représentaient, en 2022, plus de 63 millions de JH, dont 30% dans des secteurs de médecine, 25% en SSR, 13% en chirurgie, 13% en psychiatrie. Le nombre de JH dans ces ES avait fortement diminué en 2020 par rapport à 2019 (69 145 662 en 2019 et 63 388 731 en 2020 soit -8%) et était resté stable entre 2020 et 2022.

Les trois cohortes d'ES ayant fourni chaque année des données concernant les EBLSE, les EPC et les SARM avaient un profil de participants comparable avec plus de deux tiers de centres hospitaliers (N=167 à 182) ou MCO (N=121 à 133), et un quart environ d'établissements de SSR (N=109 à 118). Au sein de chacune de ces trois cohortes, la majorité des JH avait été réalisée dans des secteurs de médecine et de SSR (tableau 1). En 2022, les secteurs de médecine regroupaient la moitié des souches étudiées de la cohorte des EBLSE et EPC, et 38% des souches de la cohorte SARM.

Évolution des consommations d'antibiotiques entre 2019 et 2022

Au sein des 1 217 ES, après une progression entre 2019 et 2020 (+1,3%, dans un contexte de réduction d'activité clinique, sauf en réanimation, en lien avec la crise Covid-19), puis une réduction en 2021, la consommation avait de nouveau progressé de 2% en 2022 pour atteindre 296 DDJ/1 000 JH, valeur supérieure à celle observée en 2019 (290 DDJ/1 000 JH, différence non significative) (tableau 2).

Parmi l'ensemble des antibiotiques, la part d'antibiotiques à large spectre, estimée par le calcul de l'indicateur ECDC, avait significativement progressé entre 2019 et 2022, avec une augmentation notable

Tableau 1

Description des secteurs d'activité des établissements de santé ayant participé à la surveillance des résistances bactériennes (données 2022)

Secteur d'activité	EBLSE			EPC			SARM		
	Nb secteurs	Nb JH	Distribution JH (%)	Nb secteurs	Nb JH	Distribution JH (%)	Nb secteurs	Nb JH	Distribution JH (%)
Médecine	264	9 838 265	35	250	9 398 297	36	267	10 459 117	36
Chirurgie	210	4 208 043	15	201	4 075 942	16	222	4 514 848	15
Réanimation	100	628 397	2	96	607 829	2	102	694 912	2
Gynécologie-obstétrique	133	1 297 089	5	128	1 233 359	5	135	1 393 164	5
Pédiatrie	92	912 622	3	88	891 252	3	96	1 024 702	3
Psychiatrie	61	2 100 351	8	56	1 866 492	7	68	2 312 534	8
SSR	311	6 464 133	23	286	5 921 868	23	300	6 555 808	22
SLD	115	2 412 482	9	102	2 158 567	8	110	2 431 179	8
Total	1 286	27 861 382	100	1 207	26 153 606	100	1 300	29 386 264	100

SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée. EBLSE : *Enterobacterales* produisant une bêta-lactamase à spectre étendu ; EPC : *Enterobacterales* produisant une carbapénémase ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; Nb : nombre ; JH : journée d'hospitalisation.

Tableau 2

Consommation globale des antibiotiques et valeur d'indicateurs de consommation entre 2019 et 2022 dans la cohorte de 1 217 établissements de santé

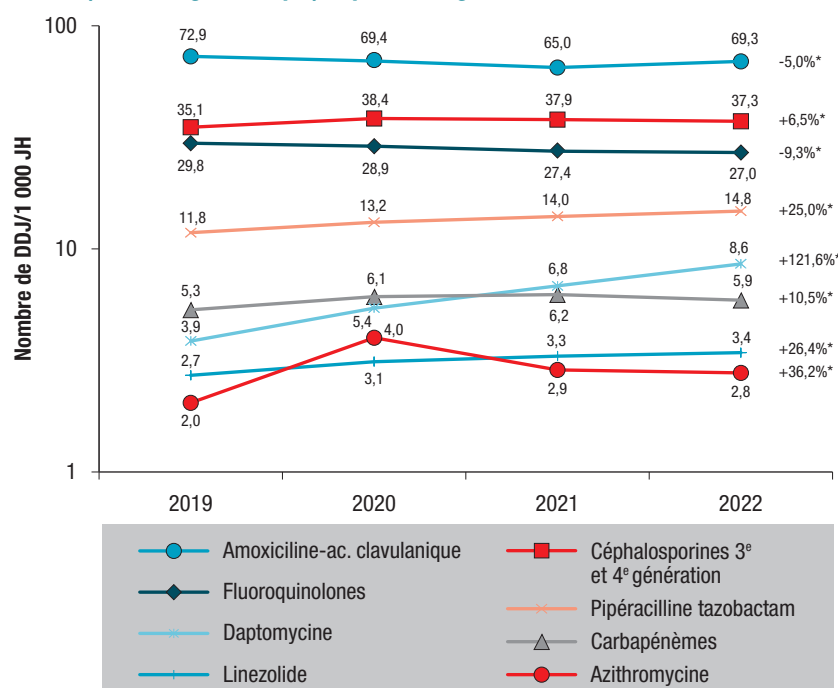
Année	2019	2020	2021	2022
Consommation globale (DDJ/1 000 JH)	290	294	289	295
Évolution brute par rapport à l'année précédente (%)	–	+1,3%	-1,8%	+2,0%
Indicateurs				
Indicateur ECDC (valeur en DDJ/1 000 JH)	95	101	102	102 ^a
Indicateur ECDC (% de J01)	33,9%	35,6%	36,3%	35,6%
Indicateur Spilf				
Groupe I	66,8%	65,1%	64,3%	64,9% ^a
Groupe II	31,1%	32,4%	33,2%	32,8% ^a
Groupe III	2,1%	2,4%	2,5%	2,3% ^a

DDJ : doses définies journalières ; JH : journée d'hospitalisation ; Indicateur ECDC : indicateur de l'European Centre for Disease Prevention and Control ; J01 : antibiotiques J01 de la classification ATC de l'Organisation mondiale de la santé ; Indicateur Spilf : indicateur de la Société de pathologie infectieuse de langue française ; Groupe I : molécules à utilisation préférentielle ; Groupe II : molécules à indications restreintes, ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne ; Groupe III : molécules réservées pour préserver leur efficacité.

^a Différence significative ($p < 0,05$) entre 2019 et 2022.

Figure 1

Consommation d'antibiotiques ou familles d'antibiotiques dans la cohorte des 1 217 ES entre 2019 et 2022 en nombre de DDJ/1 000 JH (échelle logarithmique) et pourcentage d'évolution entre 2019 et 2022



ES : établissements de santé ; DDJ : doses définies journalières ; JH : journée d'hospitalisation.

* Différences significatives entre 2019 et 2022, $p < 0,05$.

en 2020. La part des antibiotiques du groupe I de la Spilf[®] avait diminué significativement, de 66,8% en 2019 à 64,9% en 2022 (tableau 2).

Les évolutions de ces indicateurs étaient liées aux variations de consommation de certains antibiotiques en particulier. En effet, la part de nombreux antibiotiques à large spectre inclus dans le calcul de l'indicateur ECDC avait significativement progressé entre 2019 et 2022, comme l'association pipéracilline-tazobactam, la daptomycine et

le linézolid (figure 1). Les consommations de C3-4G et d'azithromycine avaient fortement progressé entre 2019 et 2020. Bien qu'une réduction ait été observée depuis, les valeurs 2022 étaient restées supérieures à celles de 2019. Les consommations de carbapénèmes avaient, quant à elles, progressé jusqu'en 2021.

À l'inverse, les fluoroquinolones avaient été moins consommées chaque année. La même tendance avait été observée pour l'association amoxicilline-acide

clavulanique jusqu'en 2021, avant une progression significative en 2022. Ce dernier antibiotique, le plus utilisé en milieu hospitalier, fait partie des antibiotiques du groupe I de la Spilf.

Évolution des résistances bactériennes entre 2019 et 2022

Évolution globale

Le pourcentage de EBLSE a diminué de 1,2 point entre 2019 et 2022 : 8,6% en 2019, 8,2% en 2020, 7,2% en 2021 et 7,4% en 2022. Il était plus important dans les secteurs de réanimation, SSR et SLD avec respectivement 9,8%, 10,5% et 17,2% en 2022. Des variations étaient observées selon les espèces : 5,4% des *Escherichia coli*, 19,8% des *Klebsiella pneumoniae* et 17,9% des bactéries du complexe *Enterobacter cloacae* étaient des EBLSE en 2022.

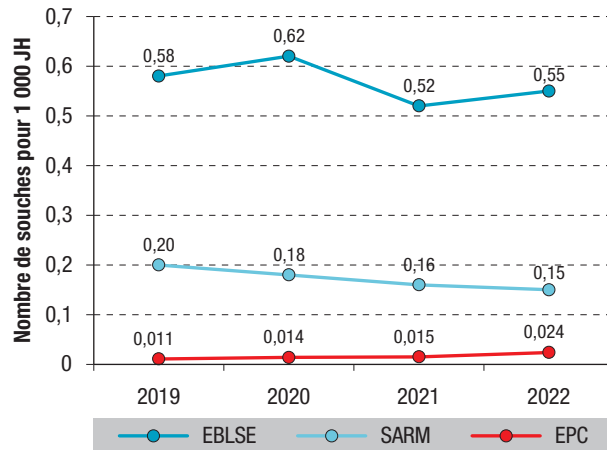
La densité d'incidence (DI) des EBLSE a diminué entre 2019 et 2021, malgré une augmentation significative entre 2019 et 2020 (figure 2, $p=0,009$). L'augmentation entre 2021 et 2022 n'était pas significative. Des variations étaient observées selon les espèces : seule la DI de *E. coli* BLSE a diminué significativement entre 2019 et 2022 (0,27 vs 0,23 souches/1 000 JH, $p<0,001$). Pour *K. pneumoniae* et le complexe *E. cloacae*, l'augmentation des DI n'était pas significative : 0,18 en 2019 et 0,19 en 2022 pour *K. pneumoniae* et 0,08 en 2019 et 0,09 en 2022 pour le complexe *E. cloacae*.

Le nombre de souches d'EPC a quasiment doublé entre 2019 et 2022 avec un pourcentage atteignant 0,311% en 2022. La DI des EPC a augmenté de manière significative entre 2019 et 2022 ($p<0,001$) et plus particulièrement entre 2021 et 2022 ($p=0,002$).

Le pourcentage de SARM a diminué entre 2019 et 2022 : 15,6% en 2019, 13,9% en 2020, 12,5% en 2021 et 12,1% en 2022. Cette tendance est observée de manière significative pour la DI ($p<0,001$).

Figure 2

Densités d'incidences des EBLSE, des EPC et des SARM entre 2019 et 2022



EBLSE : Enterobacterales produisant une bêta-lactamase à spectre étendu ; EPC : Enterobacterales produisant une carbapénémase ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; JH : journée d'hospitalisation.

Évolution selon les secteurs d'activité clinique

En secteur de médecine, la DI des EBLSE a diminué entre 2019 et 2022 (0,79 vs 0,72, $p=0,004$) contrairement au secteur SLD où elle a augmenté (0,23 vs 0,28, $p=0,016$).

L'analyse au niveau des espèces a montré une diminution de la DI de *E. coli* BLSE entre 2019 et 2022 pour les secteurs de médecine et chirurgie (respectivement $p<0,001$ et $p=0,038$). En pédiatrie, une augmentation de la DI des *E. coli* BLSE est observée entre 2021 et 2022 ($p=0,016$). En secteur de médecine, une augmentation de la DI des bactéries du complexe *E. cloacae* BLSE est observée entre 2019 et 2022 ($p=0,034$). En secteur de réanimation, les DI n'ont pas évolué de manière significative entre 2019 et 2022 (tableau 3).

Tableau 3

Densité d'incidence des EBLSE pour 1 000 JH entre 2019 et 2022 selon le secteur d'activité

Secteur d'activité	2019		2020		2021		2022	
	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI
Médecine	8 112	0,79	7 718	0,80	6 233	0,64 ^a	7 040	0,72 ^b
Chirurgie	3 141	0,66	2 948	0,73	2 491	0,59 ^a	2 619	0,62
Réanimation	2 004	3,27	2 368	3,60	2 086	3,04	1 792	2,85
Gynécologie-obstétrique	273	0,20	232	0,18	223	0,17	276	0,21
Pédiatrie	341	0,38	316	0,38	281	0,32	381	0,42
Psychiatrie	31	0,01	68	0,03	65	0,03 ^a	42	0,02
SSR	2 920	0,39	2 919	0,44	2 524	0,39	2 593	0,40
SLD	635	0,23	782	0,31	604	0,24 ^a	681	0,28 ^b
Total	17 457	0,58	17 351	0,62	14 507	0,52^a	15 424	0,55

DI : densité d'incidence ; EBLSE : Enterobacterales produisant une bêta-lactamase à spectre étendu ; JH : journée d'hospitalisation ; Nb : nombre ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

^a Différence significative ($p<0,05$) de DI entre 2019 et 2021.

^b Différence significative ($p<0,05$) de DI entre 2019 et 2022.

Tableau 4

Densité d'incidence des EPC pour 1 000 JH entre 2019 et 2022 selon le secteur d'activité

Secteur d'activité	2019		2020		2021		2022	
	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI
Médecine	124	0,013	137	0,015	153	0,016	315	0,034 ^a
Chirurgie	78	0,017	69	0,018	80	0,020	90	0,022
Réanimation	50	0,085	88	0,139	94	0,142	99	0,163 ^a
Gynécologie-obstétrique	3	0,002	2	0,002	0	0	3	0,002
Pédiatrie	8	0,009	12	0,015	6	0,007	9	0,010
Psychiatrie	0	0	0	0	0	0	0	0
SSR	54	0,008	51	0,008	64	0,011	98	0,017 ^a
SLD	1	<0,001	3	0,001	4	0,002	2	0,001
TOTAL	318	0,011	362	0,014	401	0,015	616	0,024^a

DI : densité d'incidence ; EPC : *Enterobacterales* produisant une carbapénémase ; JH : journée d'hospitalisation ; Nb : nombre ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

^a Différence significative ($p < 0,05$) de DI entre 2019 et 2022.

Tableau 5

Densité d'incidence des SARM pour 1 000 JH entre 2019 et 2022 selon le secteur d'activité

Secteur d'activité	2019		2020		2021		2022	
	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI	Nb souches	DI
Médecine	2 637	0,24	2 284	0,22	1 982	0,19	1 862	0,18 ^a
Chirurgie	1 821	0,36	1 541	0,35	1 324	0,29	1 373	0,30 ^a
Réanimation	541	0,80	446	0,61	420	0,55	370	0,53 ^a
Gynécologie-obstétrique	100	0,07	58	0,04	47	0,03	57	0,04 ^a
Pédiatrie	329	0,33	241	0,26	209	0,21	222	0,22
Psychiatrie	8	<0,01	15	0,01	16	0,01	8	<0,01
SSR	708	0,09	606	0,09	527	0,08	488	0,07 ^a
SLD	219	0,08	206	0,08	147	0,06	173	0,07
TOTAL	6 363	0,20	5 397	0,18	4 672	0,16	4 553	0,15^a

DI : densité d'incidence ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; JH : journée d'hospitalisation ; Nb : nombre ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; SLD : soins de longue durée.

^a Différence significative ($p < 0,05$) de DI entre 2019 et 2022.

La DI d'EPC a augmenté globalement et de manière significative dans les secteurs de médecine ($p < 0,001$), réanimation ($p = 0,024$) et SSR ($p = 0,010$) (tableau 4).

La DI de SARM a diminué entre 2019 et 2022 de manière significative pour tous les secteurs d'activité, exceptés pour les secteurs de pédiatrie et SLD (tableau 5). En psychiatrie, les SARM étaient rarement isolés.

Discussion

La surveillance Spares a permis de suivre l'évolution des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes dans un grand nombre d'ES entre 2019 et 2022. Compte tenu de la crise sanitaire Covid-19 qui a profondément modifié l'activité des ES, notamment en 2020⁹, la stratégie nationale de prévention des infections et

de l'antibiorésistance 2022-2025 a fixé l'année 2019 comme année de référence pour suivre l'évolution d'indicateurs clés de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne.

En ce qui concerne la consommation d'antibiotiques, l'objectif global national à l'horizon 2025 est d'atteindre une réduction de 10% de la consommation globale d'antibiotiques ainsi que de la part d'antibiotiques à large spectre estimée par l'indicateur ECDC. En 2022, la valeur de ces indicateurs était plus élevée qu'en 2019 de 1,6% et de 5,1% respectivement, avec toutefois une amélioration récente pour l'indicateur ECDC en 2022, plus faible qu'en 2021. Cette évolution souligne la nécessité de prendre en compte l'ensemble des facteurs associés à la consommation des antibiotiques et à la résistance bactérienne pour identifier les actions à conduire.

L'évolution observée dans les hôpitaux français entre 2019 et 2021 rejoint celle des hôpitaux suédois¹⁰, suisses¹¹ et néerlandais¹². Les consommations significativement plus élevées en 2020 ($p=0,036$), avec une forte progression des antibiotiques à large spectre, comme les C3-4G ($p<0,001$), et l'azithromycine ($p<0,001$), correspond à la prise en charge de patients Covid-19 traités par antibiotique pour couvrir le risque de surinfection bactérienne¹⁰⁻¹³. Malgré la diffusion de recommandations mi-2020 en France sur la gestion des cas de Covid-19, des pratiques de prescription par excès ont pu persister lors des phases épidémiques en 2021. La réduction d'activité hospitalière en 2020, recentrée sur les patients Covid-19, en réduisant le nombre de JH, a contribué à la progression de la valeur de la consommation d'antibiotiques exprimée en nombre de DDJ/1 000 JH^{14,15} et à l'annulation de la prise en charge d'autres patients, moins à risque d'être traités par antibiotiques^{11,16}. En 2021, la réduction de consommation antibiotique pourrait être liée à la faible fréquence d'infections respiratoires au cours des hivers suivant le début de la pandémie de Covid-19 en raison du maintien des mesures de prévention (port du masque, hygiène des mains...). Ces constats suggèrent un usage inapproprié d'antibiotiques en période d'épidémies respiratoires, dont beaucoup sont liées à des agents viraux. Les actions de bon usage des antibiotiques à l'hôpital doivent donc aussi viser cette situation, par exemple en facilitant le recours à des tests rapides d'orientation diagnostique.

Au-delà de l'impact de la pandémie de Covid-19, notamment en 2020, l'augmentation de certains antibiotiques comme l'association pipéracilline-tazobactam, les carbapénèmes, la daptomycine et le linézolide a été également rapportée dans d'autres pays comme le Danemark, la Suisse, la Suède^{10,11,17}. En Suède, comme en France, les consommations d'antibiotiques en ES ont été plus élevées en 2022 qu'en 2021 avec une part d'antibiotiques à large spectre plus faible qu'en 2021, mais toujours plus élevée qu'en 2019 avant la pandémie¹⁰. À l'inverse, la réduction continue des consommations de fluoroquinolones suggère un impact des messages d'épargne de ces antibiotiques diffusés depuis plusieurs années, et renforcés encore en 2023 en raison d'effets indésirables autres que l'impact écologique¹⁸. Enfin, la progression d'antibiotiques à visée anti-staphylocoques résistants à la méticilline illustre aussi la nécessité d'identifier des actions de prévention ciblées sur ces bactéries, qu'il s'agisse de *S. aureus* ou de staphylocoques à coagulase négative¹⁹.

Concernant les résistances bactériennes, les DI des EBLSE n'avaient pas montré d'évolution significative entre 2019 et 2022, avec, cependant, une progression significative en 2020 dans le contexte d'activité hospitalière modifiée, une diminution en 2021, puis une nouvelle progression en 2022, la valeur 2022 restant plus faible que celle observée en 2019. Une diminution de DI en secteur de médecine est toutefois notée, source de près de la moitié des souches d'EBLSE chaque année. Ces évolutions

avaient varié selon l'espèce entre 2019 et 2020 : la DI de *E. coli* BLSE était restée stable entre 2019 et 2020 alors que celles de *K. pneumoniae* et du complexe *E. cloacae* BLSE avaient significativement augmenté en 2020. Cette différence pourrait être liée à des phénomènes de transmission croisée dans un contexte de pression antibiotique plus élevée en 2020, ainsi qu'à une augmentation de la charge en soins et à des conditions de travail plus difficiles pour le personnel. La comparaison avec les données européennes d'EARS-Net 2019-2021 des pays de population comparable à la France, limitée aux infections invasives, montre une stagnation des niveaux de résistances aux C3G de *E. coli* et *K. pneumoniae* (tous mécanismes confondus)²⁰.

Après une relative stabilité entre 2019 et 2021, tendance également retrouvée par le Centre national de référence (CNR) associé, de la résistance aux antibiotiques entre 2018 et 2020²¹, la DI des EPC a augmenté en 2022 de manière significative. Cette évolution est globalement retrouvée dans le monde entier, mais avec des disparités selon les pays²⁰. Elle s'inscrit dans le contexte de progression de la consommation de carbapénèmes décrite plus haut.

La poursuite de la diminution des isolements de SARM, tous secteurs d'activité clinique confondus, est globalement observée dans les pays européens que ce soit en termes de DI ou du pourcentage (SARM/SA), et semble finalement peu affectée par la pandémie Covid-19. L'objectif de réduction de 10% de l'incidence du SARM par rapport à 2019⁴ est ainsi déjà atteint en 2022 dans la cohorte des ES participants.

Les résultats de la surveillance Spares sont cohérents avec les données de la littérature décrivant l'impact de l'épidémie de Covid-19 sur la résistance aux antibiotiques qui montrent des effets variables selon les espèces bactériennes^{22,23}.

Conclusion

En conclusion, la surveillance Spares a permis d'observer des évolutions contrastées entre 2019 et 2022. Les consommations d'antibiotiques n'ont pas diminué entre 2019 et 2022 et celle des antibiotiques à large spectre a significativement progressé. Sur cette même période, malgré l'observation de fluctuations des DI des EBLSE, la DI 2022 n'était pas significativement différente de celle de 2019 ; la fréquence des SARM poursuit la tendance à la baisse observée depuis 20 ans. Toutefois, la DI des EPC a augmenté de manière significative en 2022, incitant à un renforcement des mesures de prévention, qu'il s'agisse de prévention de la transmission croisée ou de l'usage rationnel des antibiotiques à large spectre tels que les carbapénèmes. Pour son nouveau mandat 2023-2028, la mission Spares conduira des actions en matière de promotion du bon usage des antibiotiques, complémentaires aux actions de surveillance et de prévention, permettant ainsi une meilleure adaptation des actions proposées aux données de la surveillance. ■

Remerciements

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

Liens d'intérêt

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

Financement

La mission Spares est financée par Santé publique France.

Références

[1] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.

[2] Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Genève: OMS; 2015. 32 p. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763>

[3] Conseil de l'Union européenne. Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé ». Bruxelles: Conseil de l'Union européenne; 2023. 20 p. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622(01))

[4] Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance. Paris; Ministère des Solidarités et de la Santé; 2022. 90 p. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/le-ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-presente-la-strategie-nationale>

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

[6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

[7] European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards, EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA Journal*. 2017;15(10):e05017.

[8] Comité des référentiels de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. Paris: Spilf; 2022. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france_-n.html

[9] Naouri D. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13% par rapport à 2019. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Études et Résultats*. 2021;1204:1-8. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/en-2020-le-nombre-de-sejours-hospitaliers-hors-covid-19-diminue-de>

[10] Public Health Agency of Sweden, National Veterinary Institute. Swedres-Svarm 2022 – Sales of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna, Sweden: Public Health Agency of Sweden; 2023. 112 p. <https://www.sva.se/en/what-we-do/antibiotics/svarm-resistance-monitoring/swedres-svarm-reports/>

[11] Federal Office of Public Health, Federal Food Safety and Veterinary Office. Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. Usage of Antibiotics and Occurrence of Antibiotic Resistance in Switzerland. Köniz, Bern, Switzerland: Federal Office

of Public Health, Federal Food Safety and Veterinary Office; 2022. 193 p. <https://www.star.admin.ch/star/en/home/sarr/sarr.html>

[12] National Institute for Public Health and the Environment. NethMap 2022. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2021. Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment; 2022. 286 p. <https://swab.nl/en/exec/file/download/197>

[13] Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, *et al.* Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(8):943

[14] Vlahović-Palčevski V, Rubinić I, Payerl Pal M. Impact of the COVID-19 pandemic on hospital antimicrobial consumption in Croatia. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2713-7.

[15] Ali-Brandemeyer O, Claver J, Dugravot L, Jouzeau A, Lieutier F, Simon L, *et al.* Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissements de santé. Mission SPARES. Résultats 2021. Saint-Maurice: Santé publique France; 2023. 91 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-2021>

[16] UK Health Security Agency. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) – Report 2021 to 2022. London: UK Health Security Agency; 2022. 181 p. <https://www.gov.uk/government/publications/english-surveillance-programme-antimicrobial-utilisation-and-resistance-espaur-report>

[17] National Food Institute, Technical University of Denmark. Danmap 2021. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Kongens Lyngby, Denmark: National Food Institute; 2022. 176 p. <https://www.danmap.org/reports/2021>

[18] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dossier thématique sur les antibiotiques fluoroquinolones, 2023. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>

[19] Löffler A, Venier AG, Jouzeau A, Péfau M, Dugravot L, Chabaud A, *et al.* Factors associated with daptomycin consumption in French hospitals between 2019 and 2020: A nationwide surveillance study. *Infect Dis Now*. 2023;53(2):104636.

[20] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

[21] Bonnet R, Dortet L, Jeannot K, Cattoir V. Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques. Bilan activité CNR 2017-2021. CNR-RA; 2022. <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html>

[22] Mai HTT, Espinoza JL. The Impact of COVID-19 Pandemic on ESBL-Producing *Enterobacterales* Infections: A Scoping Review. *Antibiotics*. 2023;12(6):1064.

[23] Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, *et al.* Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(3):302-9.

Citer cet article

Dumartin C, Chabaud A, Couvé-Deacon É, Martin C, Jouzeau A, Dugravot L, *et al.* Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2019-2022. *Bull Épidémiol Hebd*. 2023;(22-23):465-72. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_3.html

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES CLINIQUES D'ENTÉROCOQUES RÉSISTANTES À LA VANCOMYCINE ET/OU AU LINÉZOLIDE ISOLÉES EN FRANCE, 2006-2022

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF VANCOMYCIN- AND/OR LINEZOLID-RESISTANT ENTEROCOCCI CLINICAL ISOLATES IN FRANCE, 2006-2022

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

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

² Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, CHU de Rennes, Rennes

³ Unité Inserm U1230, Université de Rennes, Rennes

Soumis le 13.06.2023 // Date of submission: 06.13.2023

Résumé // Abstract

Introduction – De nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine (ERV) ont été rapportées en France et dans le monde. De plus, l'émergence de souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) a récemment été décrite. L'objectif de ce travail est de décrire les principales caractéristiques des souches d'ERV et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2022.

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

Résultats – Sur les 7 416 souches d'ERV reçues sur la période 2006-2022, une très grande majorité appartenait à l'espèce *Enterococcus faecium* (91,8-98,8%), suivie par *E. faecalis* (0,8-7,9%). Le gène *vanA* était majoritaire (76,5%), suivi du gène *vanB* (22,2%). La quasi-totalité des souches d'*E. faecium* (>95%) appartenaient au complexe clonal (CC) 17. Depuis 2017, il a été observé une augmentation significative des ERL liée à la diffusion dans certaines régions de souches épidémiques présentant une résistance chromosomique, mais aussi à l'acquisition de gènes plasmidiques (notamment *optrA* et *poxxA*) par des souches non clonales. Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERV (majoritairement *E. faecium*) étaient sporadiques tandis que certains clones hyperépidémiques (isolés chez ≥ 5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents avec une diffusion locorégionale.

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

Introduction – Many hospital outbreaks involving vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been reported in France and internationally. In addition, the emergence of linezolid-resistant enterococci (LRE) has recently been outlined. This study aimed to describe the main characteristics of VRE and LRE human isolates collected in France and received by the National Reference Centre for Antimicrobial Resistance between 2006 and 2022.

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

Results – Out of 7,416 VRE clinical isolates received from 2006 to 2022, a large majority belonged to the species *E. faecium* (91.8–98.8%) followed by *E. faecalis* (0.8–7.9%). The *vanA* gene was in majority (76.5%) followed by *vanB* (22.2%). Almost all *E. faecium* isolates (>95%) belonged to the clonal complex (CC) 17. Since 2017, a significant increase of LRE has been noticed in association with the spread in some regions of epidemic strains exhibiting a chromosome-encoded resistance, but also with the acquisition of plasmid-mediated genes (particularly *optrA* and *poxxA*) by non-clonally-related strains. By molecular typing, it was pointed out that numerous VRE clones (mainly *E. faecium*) were sporadic whereas some hyperepidemic clones (isolated in ≥ 5 patients) were detected in several hospitals/cities with a loco-regional diffusion.

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

Mots-clés : ERV, *Enterococcus faecium*, *VanA*, *VanB*, ERL
// **Keywords**: VRE, *Enterococcus faecium*, *vanA*, *vanB*, LRE

Introduction

Bien que commensaux du microbiote intestinal, les entérocoques constituent une des principales causes d'infections associées aux soins (5-15%), et de nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine (ERV) ont été rapportées^{1,2}. Aux États-Unis, près de 80% des isolats cliniques d'*Enterococcus faecium* sont résistants à la vancomycine tandis que la prévalence de ces souches en Europe varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de moins de 1% (France) à plus de 50% en 2021 (Chypre, Malte ou Lituanie)^{3,4}. Chez les entérocoques, la résistance aux glycopeptides est due à l'acquisition d'opérons *van* codant pour des enzymes permettant la synthèse de précurseurs du peptidoglycane de faible affinité pour ces antibiotiques qui préviennent la formation des précurseurs naturels⁵. À l'échelle mondiale, les opérons *vanA* et *vanB* sont de loin les plus fréquents parmi les souches cliniques d'ERV⁶. Pour rappel, *vanA* confère classiquement une résistance de haut niveau à la vancomycine et à la téicoplanine (concentration minimale inhibitrice – CMI >32 mg/L) tandis que *vanB* est responsable d'une résistance variable à la vancomycine (CMI de 4 à >32 mg/L) avec sensibilité conservée à la téicoplanine (CMI <2 mg/L)^{5,6}. Le succès épidémiologique des souches d'ERV chez *E. faecium* est principalement dû à la dissémination internationale d'un complexe clonal particulier, appelé CC17, qui comprend des souches cliniques caractérisées par une résistance de haut niveau aux pénicillines et aux fluoroquinolones, la détection fréquente de gènes de virulence (*esp*, *hyl*) et la présence d'une séquence d'insertion spécifique (IS16)^{7,8}. Plus récemment, il a été proposé que ce CC17 fasse partie d'une lignée génétique (clade A1) comprenant des souches humaines hospitalières multirésistantes aux antibiotiques ayant émergé d'une autre lignée génétique associée aux animaux (clade A2) après l'introduction des antibiotiques en médecine et l'utilisation de dérivés glycopeptidiques (avoparcine) comme facteurs de croissance en élevage. Cette autre lignée diffère des souches humaines commensales (clade B)⁹. Depuis quelques années, l'isolement et l'identification des souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) sont de plus en plus rapportés, notamment en relation avec la diffusion de gènes transférables (*cfr*-like, *optrA* et *poxxA*) portés par des plasmides^{10,11}.

Cet article décrit les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches d'ERV et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques, entre 2006 et 2022.

Matériel-Méthodes

Les souches d'entérocoques ont été reçues au CNR entre 2006 et 2022. L'envoi de ces souches se fait sur la base du volontariat dans le cadre d'une demande spécifique (caractérisation de résistance et/ou comparaison de souches), il n'y a aucune obligation. Elles ont toutes été caractérisées phénotypiquement et génotypiquement. L'identification au niveau de l'espèce bactérienne a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Microflex, Bruker Daltonics) et par séquençage des gènes *sodA* ou *rrs* (ARNr 16S) si nécessaire. La sensibilité *in vitro* aux antibiotiques (ampicilline, gentamicine, érythromycine, clindamycine, quinupristine-dalfopristine, vancomycine, téicoplanine, norfloxacin, lévofloxacine, linézolide, cotrimoxazole et chloramphénicol) a été évaluée par la méthode des disques sur milieu gélosé selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et du *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Depuis 2017, les CMI de différents antibiotiques (vancomycine, téicoplanine, daptomycine, tigécycline, linézolide, tédizolide, dalbavancine, télavancine et oritavancine) sont déterminées par la méthode de microdilution en milieu liquide (Sensititre, ThermoFisher).

La détection des gènes de résistance aux glycopeptides les plus fréquents (*vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2/C3* et *vanD*) a été réalisée par PCR en temps réel multiplex. En cas de résultat négatif, les autres gènes de l'alphabet *van* (*vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* et *vanN*), plus rares, sont recherchés secondairement par PCR en temps réel monoplex. La détection des gènes de résistance au linézolide (*cfr*-like, *optrA* et *poxxA*) a également été réalisée par PCR en temps réel. Le gène *ptsD*, potentiellement impliqué dans le pouvoir de diffusion des souches d'*E. faecium*, ainsi que la séquence d'insertion IS16, spécifique du CC17, ont été recherchés par PCR en temps réel.

Le typage et la comparaison des souches d'ERV ont été réalisés avec différentes techniques selon la période. Pendant des années, la grande majorité des investigations a été réalisée par électrophorèse en champ pulsé (ECP ou PFGE en anglais pour *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*) après macrorestriction de l'ADN total par l'endonucléase *SmaI* (2006-2012 et 2017-2019), progressivement remplacée par d'autres méthodes génomiques : rep-PCR (Diversilab, bioMérieux) (2012-2016) et analyse génomique comparative par séquençage entier du génome (WGS pour *Whole Genome*

Sequencing) (depuis 2019). Les données WGS permettent de déterminer le *Sequence Type* (ST) par approche MLST *in silico*, et surtout d'effectuer une analyse phylogénétique par analyse des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) sur *core genome* (cgSNP). Depuis 2020, l'utilisation de l'instrument IR biotyper (Bruker), basée sur la technologie de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), a aussi permis d'effectuer des comparaisons de souches dans le cadre d'épidémies. Le séquençage entier du génome a aussi été utilisé pour étudier les gènes et les mutations de résistance aux antibiotiques, ainsi que leurs support et environnement génétiques.

Résultats

Après un pic en 2008, le nombre de souches d'ERV reçues (sur la base du volontariat) et analysées au CNR s'était stabilisé entre 2009 et 2014 (avec une moyenne de 300 à 350 souches par an) avant de fortement augmenter entre 2015 et 2019 (x 3,1) (figure 1a). Sur les 7 416 souches d'ERV reçues pour expertise sur la période 2006-2022, une très grande majorité appartenait à l'espèce *E. faecium* (de 91,8 à 98,8%), suivie par *E. faecalis* (de 0,8 à 7,9%). Les autres espèces (*E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. gilvus*, *E. hirae* et *E. raffinosus*) étaient faiblement représentées (figure 1b, tableau). Ces souches ont principalement été isolées d'écouvillonnages anorectaux ou de selles lors de dépistages (>87%) tandis que peu de souches responsables de bactériémies ou d'infections urinaires ont été reçues (respectivement 1,3 et 2,3%). Les souches d'ERV ont été isolées dans de nombreux types de services cliniques, dont les principaux (5 à 15% selon les années) sont les services de réanimation, de néphrologie-dialyse, d'hépto-gastro-entérologie et de médecine interne/maladies infectieuses.

Concernant les mécanismes de résistance, le gène *vanA* était toujours majoritaire parmi les souches d'ERV sur la période 2006-2022 (76,5%), suivi du gène *vanB* (22,8%) et du gène *vanD* (n=67, 0,9%) (figure 1c, tableau). Quelques souches étaient porteuses des deux gènes *vanA* et *vanB* (n=30, 0,4%). Les gènes *vanG* et *vanN* ont été identifiés une seule fois chacun et la présence du gène *vanM* a été notée chez deux souches d'*E. faecium* (tableau).

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

Toutes les souches d'*E. faecalis* étaient sensibles à l'ampicilline alors qu'environ un tiers d'entre elles (entre 22 et 42% selon les années) étaient catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine.

Parmi les souches d'*E. faecium* résistantes aux glycopeptides testés, la grande majorité (>96%) étaient résistantes à l'ampicilline alors que la résistance de haut niveau à la gentamicine était présente chez 48 à 69% des souches selon les années, sans qu'une tendance au cours du temps ne soit observée. Chez ces deux espèces, cette résistance était due à la production de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC(6')-APH(2'') dont le gène a été retrouvé par PCR ou WGS.

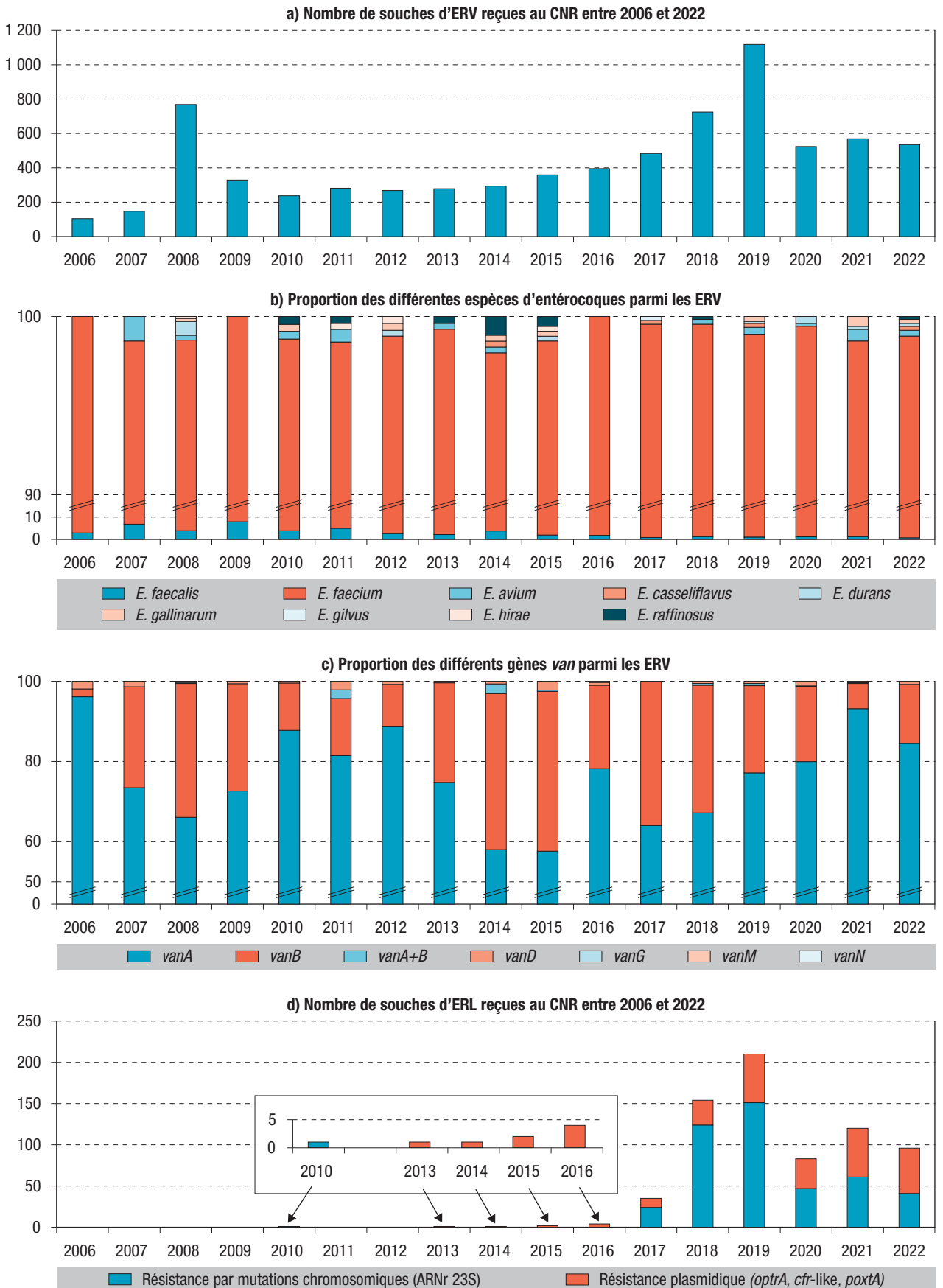
Alors que le phénomène était peu retrouvé auparavant, le nombre de souches d'ERV (CMI allant de 8 à >256 mg/L) a nettement augmenté à partir de 2017 (figure 1d). Les deux espèces concernées étaient surtout *E. faecium* et *E. faecalis*. Parmi les ERL, la résistance des souches d'*E. faecalis* était principalement d'origine plasmidique (notamment *optrA*). Au contraire, chez *E. faecium*, des mutations chromosomiques dans le gène de l'ARNr 23S étaient le mécanisme de résistance principal.

Les souches d'ERV chez *E. faecalis* sont quasi-exclusivement sensibles aux glycopeptides, alors que celles appartenant à l'espèce *E. faecium* sont principalement des ERV de génotype *vanA*. Seules quelques souches (n=33) résistantes à la tigécycline (CMI de 0,5 à 3 mg/L) ont été identifiées, alors que la résistance de haut niveau à la daptomycine (CMI >8 mg/L) reste exceptionnelle en France (n=30, soit 0,3%), ces souches étant plus généralement des ERV. Enfin quelques souches d'*E. faecium* (*vanA* ou *vanB*) étaient corésistantes à l'ampicilline, à la vancomycine (CMI de 32 à >256 mg/L), à la daptomycine (CMI=8 mg/L) et au linézolide (CMI=8-32 mg/L).

Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERV (très majoritairement appartenant à l'espèce *E. faecium*) étaient sporadiques tandis que dans les établissements où plusieurs clones étaient rapportés, il existait généralement un clone majoritaire et plusieurs clones minoritaires. Des clones (*vanA* ou *vanB*) pouvant être considérés comme hyperépidémiques (isolés chez ≥5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents au sein d'une même région. Sur la période 2015-2022, les principales régions touchées par des épidémies à *E. faecium vanA* étaient l'Île-de-France, les Hauts-de-France, le Grand Est et la Bretagne. Concernant les épidémies à *E. faecium vanB*, les régions du Grand Est, de la Nouvelle-Aquitaine et de la Provence-Alpes-Côte d'Azur étaient les plus atteintes. Sur 153 souches d'*E. faecalis* dont le génome était séquencé, les principaux clones appartenaient aux ST suivants : ST16 (18%), ST40 (18%), ST179 (13%) et ST480 (8%). Chez les 848 souches d'*E. faecium* séquencées, une diffusion majoritaire du ST80 a été notée à l'échelle du territoire national (37%), suivi des ST117 (16%) et ST612 (10%) (figure 2). D'autres ST moins fréquents ont été identifiés, comme le ST78 (4%), le ST1478 (3%), le ST203 (3%), le ST761 (3%) et le ST18 (2%).

Figure 1

Caractéristiques des souches d'entérocoques reçues au CNR sur la période 2006-2022



CNR : Centre national de référence ; ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides ; ERV : entérocoques résistants à la vancomycine ; ERL : entérocoques résistants au linézolide.

Souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine reçues au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2022

Espèce et opéron <i>van</i>	Année																
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<i>E. faecalis</i>																	
<i>vanA</i>	3	10	22	23	8	11	4	5	5	3	4	3	6	11	5	5	4
<i>vanB</i>	0	0	8	3	1	3	3	1	6	4	3	1	3	0	1	2	0
<i>E. faecium</i>																	
<i>vanA</i>	97	98	478	216	197	214	231	201	159	201	305	305	478	841	411	517	442
<i>vanB</i>	2	37	247	85	27	37	25	68	108	137	79	173	228	243	97	34	79
<i>vanA + vanB</i>	0	0	2	0	0	6	0	0	7	1	0	0	3	6	1	0	0
<i>vanD</i>	2	0	1	2	1	6	2	1	2	8	3	0	4	6	6	1	4
<i>vanG</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>vanN</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>vanM</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
<i>E. avium</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	2	0	1	2	0	1	1	0	0	0	2	4	1	4	2
<i>vanD</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. casseliflavus</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	1
<i>E. durans</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	6	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1
<i>E. gallinarum</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3	0	3	1
<i>vanB</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. hirae</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>vanB</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. raffinosus</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	0	0	1	1	0	1	3	2	0	0	1	0	0	0	1
<i>E. gilvus</i>																	
<i>vanA</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Total	104	147	769	329	237	281	268	278	293	359	395	484	725	1 118	524	569	535

E. : *Enterococcus*.

Discussion

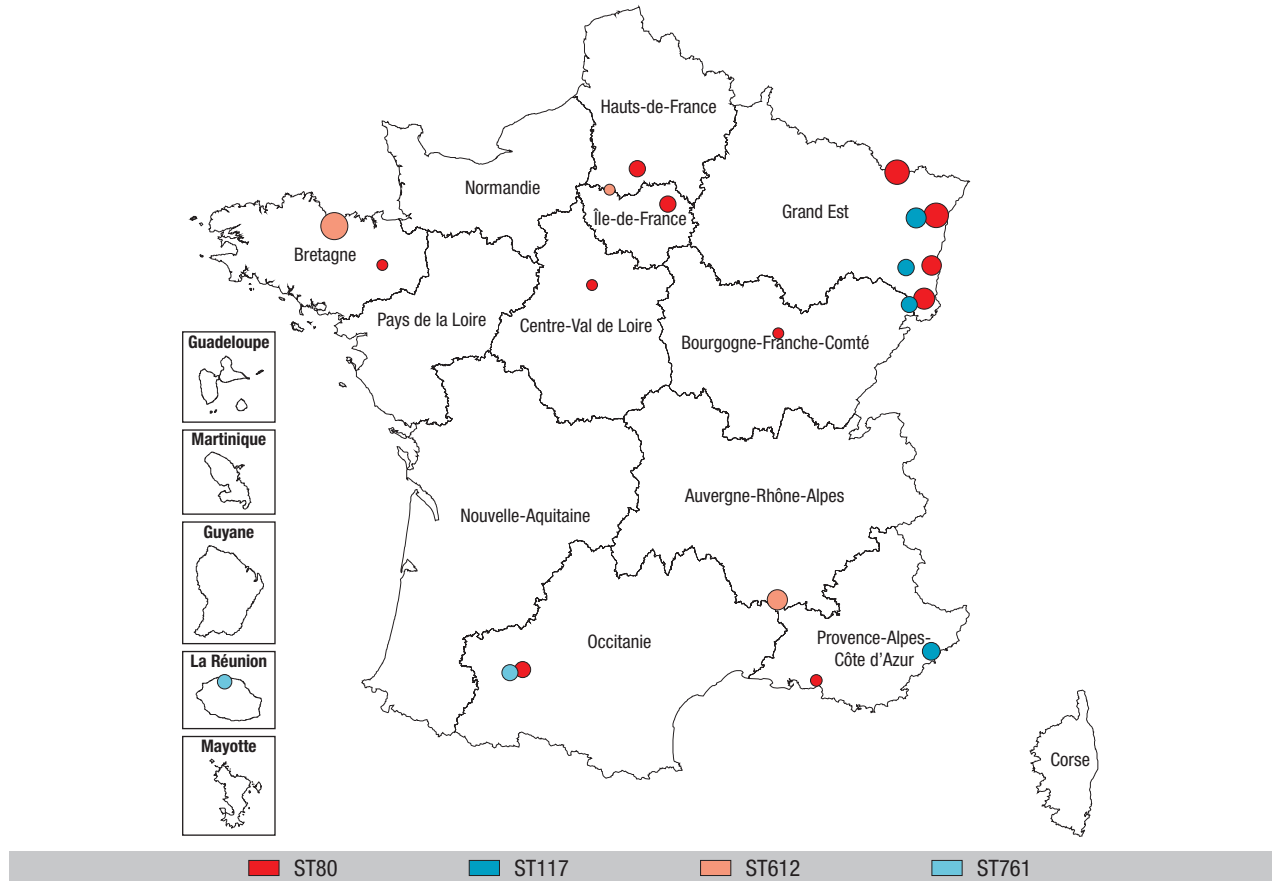
Détectés de façon ubiquitaire dans la nature, les entérocoques sont généralement considérés comme des espèces commensales¹². Cependant, ils sont devenus des pathogènes humains opportunistes majeurs, avec en majorité l'implication des espèces *E. faecalis* et *E. faecium* dans les infections acquises à l'hôpital². En France, les souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine sont classées comme bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), ce qui impose des stratégies de prévention et de contrôles spécifiques¹³. Les entérocoques sont capables de survivre et de croître dans des environnements hostiles comme le tube digestif d'un patient hospitalisé sous traitement antibiotique¹⁴. Ceci est dû à leur résistance naturelle à différentes

classes d'antibiotiques (céphalosporines, aminosides à bas niveau, sulfamides) et à une remarquable plasticité génomique leur permettant l'acquisition de nombreux éléments génétiques mobiles transférables¹⁵. C'est notamment le cas pour *E. faecium* qui peut acquérir de nombreux gènes de résistances (ex. *vanA*, *vanB*) portés par des transposons généralement plasmidiques⁶. Depuis le début des années 90, il y a donc la dissémination de souches hospitalières d'*E. faecium* (CC17 ou clade A1) multirésistantes aux antibiotiques. Ceci explique la large prédominance de cette espèce parmi les souches cliniques d'ERV circulant en France et à l'étranger, comme en témoignent les nombreuses études épidémiologiques¹⁶.

Ici, l'opéron de résistance *vanA* est majoritaire parmi les souches d'ERV, ce qui est en accord avec les études épidémiologiques conduites dans d'autres

Figure 2

Localisation géographique des principaux ST (*Sequence Type*) identifiés dans les souches d'*E. faecium* par séquençage entier du génome (approche MLST *in silico*) entre 2019 et 2022



pays européens^{6,15}. Toutefois, dans certains pays (ex : l’Australie), les souches *vanB* sont majoritaires. Les souches d’entérocoques appelées VVE (pour *Vancomycin-Variable Enterococci*) sont des souches sensibles phénotypiquement aux glycopeptides alors qu’elles portent un opéron *van* qui n’est pas exprimé du fait de l’absence du système à deux composants *vanRS*, lequel régule l’expression de l’opéron de résistance. Elles ont déjà été décrites d’abord au Canada puis dans quelques autres pays (Australie, Corée du Sud, Danemark, Norvège)¹⁷, et quelques-unes (n=10) ont été identifiées (mais pas encore publiées) au CNR en France. La présence de ces souches doit être signalée car elles sont capables de réverter sous pression de sélection antibiotique en redevenant résistantes à la vancomycine¹⁸.

Alors qu’aucune souche d’*E. faecalis* résistante à l’ampicilline n’a été décrite jusqu’à ce jour en France et en Europe, la quasi-totalité des souches d’*E. faecium* résistantes à la vancomycine le sont à haut niveau. Ceci est en accord avec le fait que la grande majorité de ces souches appartiennent au CC17. En effet, les souches CC17 présentent des caractéristiques communes, dont la résistance à haut niveau aux pénicillines et aux fluoroquinolones^{6,12,16}. Environ un tiers des souches d’*E. faecalis* et environ deux tiers des souches d’*E. faecium* ont été catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine, ce qui est

similaire à ce qui est rapporté au niveau européen dans EARS-Net⁽¹⁾. Cette résistance est bien connue et est due à la production de l’enzyme bi-fonctionnelle AAC(6’)-APH(2’)⁶.

Depuis quelques années, les souches d’ERL sont de plus en plus rapportées. Cette émergence, qui constitue une situation préoccupante, est en partie liée à la diffusion de gènes transférables portés par des plasmides (notamment *optrA* et *poxtA*). Le gène *optrA* est d’ailleurs principalement détecté chez *E. faecalis* (généralement sensible aux glycopeptides) et *poxtA* l’est chez *E. faecium* (majoritairement *vanA*)^{19,20}. Cette diffusion récente des ERL en France pourrait être liée à l’utilisation de plus en plus importante du linézolide en médecine humaine (du fait de la mise sur le marché récente de formes génériques moins coûteuses) et d’une cosélection avec les phénicolés utilisés (florfénicol) en milieu vétérinaire (du fait d’une résistance croisée induite par ces gènes vis-à-vis de ces deux classes antibiotiques) et d’épisodes de transmission croisée en milieu hospitalier qui amplifient le phénomène^{10,11,18}. Le principal risque est de voir circuler des souches d’*E. faecium* résistantes à l’ampicilline, à la vancomycine et au linézolide ainsi que des plasmides co-portant des gènes de résistance à ces deux antibiotiques.

(1) <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-net-works-and-laboratory-networks/ears-net-data>

La résistance à la tigécycline, due à des mutations chromosomiques dans le gène *rpsJ* codant pour la protéine ribosomale S10²¹ est rare. Enfin, l'isolement de souches résistantes à haut niveau à la daptomycine reste exceptionnel en France. La résistance à ces deux antibiotiques est également rarement observée dans les autres pays européens¹⁰, mais elle doit continuer à être surveillée. L'approche WGS permet l'étude approfondie des souches présentant des phénotypes de résistance rares ou émergents, comme l'étude des mécanismes de résistance au linézolide, à la tigécycline ou à la daptomycine.

L'étude épidémiologique des ERV en France a permis de mettre en évidence de nombreuses épidémies d'ampleur plus ou moins importante au sein d'un ou de plusieurs établissements (souvent dans les mêmes régions), soulignant ainsi une diffusion locorégionale déjà précédemment décrite²². Par ailleurs, certains de ces clones peuvent être retrouvés pendant plusieurs années, sans que le réservoir environnemental n'ait été identifié. Tel était le cas pour l'épidémie que le Grand Est a connue entre 2017 et 2019. Une situation similaire a été décrite en Suisse avec une épidémie à ERV de type *vanB* ayant duré de 2017 à 2020²³. Une grande majorité des différents ST détectés en France sont aussi retrouvés au niveau international, soulignant la large dissémination de souches d'entérocoques hospitalières et multirésistantes aux antibiotiques^{24,25}. La principale limite de cette étude est que l'envoi des souches au CNR s'effectue sur la base du volontariat et qu'il y a de ce fait un biais de recrutement.

Conclusion

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

Remerciements

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

Liens d'intérêt

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

Références

- [1] Alfandari S, Angibaud M, Bajolet O, Berger-Carbonne A, Blanchard H, Daniau C, *et al.* Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2022. Saint-Maurice: Santé publique France; 2022. 88 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/427220/full/1/503298>
- [2] Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:266-8.
- [3] Centers for Disease Prevention and Control. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta: CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
- [4] European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA, Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf
- [5] Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1: S25-34.
- [6] Cattoir V, Giard JC. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(12):239-48.
- [7] Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al.* Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):821-8.
- [8] Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):454-60.
- [9] Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, *et al.* Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *mBio.* 2013;4(4):e00534-13.
- [10] Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, *et al.* Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat.* 2018;40:25-39.
- [11] Schwarz S, Zhang W, Du XD, Kruger H, Fessler AT, Ma S, *et al.* Mobile oxazolidinone resistance genes in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3):e0018820.
- [12] Cattoir V. The multifaceted lifestyle of enterococci: Genetic diversity, ecology and risks for public health. *Curr Opin Microbiol.* 2022;65:73-80.
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé), 2019. Paris: HCSP; 2019. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>
- [14] Gaca AO, Lemos JA: Adaptation to adversity: The intermingling of stress tolerance and pathogenesis in enterococci. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2019;83(3):e00008-19.
- [15] Garcia-Solache M, Rice LB: The *Enterococcus*: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32(2):e00058-18.
- [16] Gao W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr Opin Microbiol.* 2018;41:76-82.

[17] O'Toole RF, Leong KW, Cumming V, Van Hal SJ. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the emergence of new sequence types associated with hospital infection. *Res Microbiol.* 2023;174(4):104046.

[18] Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK, *et al.* Thirty years of VRE in Germany – “expect the unexpected”: The view from the National Reference Centre for *Staphylococci* and *Enterococci*. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100732.

[19] Sassi M, Guerin F, Zouari A, Beyrouthy R, Auzou M, Fines-Guyon M, *et al.* Emergence of *optrA*-mediated linezolid resistance in enterococci from France, 2006-16. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1469-72.

[20] Dejoies L, Sassi M, Schutz S, Moreaux J, Zouari A, Potrel S, *et al.* Genetic features of the *poxtA* linezolid resistance gene in human enterococci from France. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1978-85.

[21] Cattoir V, Isnard C, Cosquer T, Odhiambo A, Bucquet F, Guerin F, *et al.* Genomic analysis of reduced susceptibility to tigecycline in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):239-44.

[22] Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, *et al.* Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:713-21.

[23] Piezzi V, Wassilew N, Atkinson A, D'Incau S, Kaspar T, Seth-Smith HM, *et al.* Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) ST796, Switzerland, 2017 to 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(48):2200285.

[24] Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: Is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:731-42.

[25] Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MR, Coque TM, Baquero F, Corander J, *et al.* Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: Attack of the clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788.

Citer cet article

Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin F, *et al.* Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes à la vancomycine et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2022. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):473-80. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_4.html

> ARTICLE // Article

CAMPAGNE DE SENSIBILISATION SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE EN FRANCE : APPORT DES SCIENCES COMPORTEMENTALES

// AWARENESS CAMPAIGN ON ANTIBIOTIC RESISTANCE IN FRANCE: CONTRIBUTION OF BEHAVIOURAL SCIENCES

Isabelle Bonmarin¹ (isabelle.bonmarin@santepubliquefrance.fr), Alice Escande², Laura Litvine², Anysia Nguyen², Sophie Féguéux¹, Sandrine Randriamampianina¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice

² Behavioural Insights Team (BIT), Paris

Soumis le 23.05.2023 // Date of submission: 05.23.2023

Résumé // Abstract

Santé publique France est en charge depuis 2019 d'élaborer une campagne de sensibilisation sur les antibiotiques et l'antibiorésistance. Elle a mis en place une étude s'appuyant sur les sciences comportementales pour identifier une piste de communication.

L'étude s'est appuyée sur un modèle de changement du comportement en quatre étapes : savoir, vouloir, pouvoir, agir. Une revue de la littérature et des échanges d'experts ont permis d'identifier les leviers et barrières propres à chacune des étapes. À partir des leviers identifiés, quatre pistes de communication ont été définies : effets secondaires des antibiotiques, situations dans lesquelles les antibiotiques sont inutiles, conséquences et mécanismes de l'antibiorésistance et caractère particulier des antibiotiques. Chaque piste a été testée dans deux versions, lors d'un essai randomisé à 8 bras auprès de 3 987 adultes, en octobre 2021.

Les messages qui renforçaient le bon usage des antibiotiques en incluant des situations concrètes pour lesquelles les antibiotiques sont inutiles, ont été les plus performants pour les étapes savoir et agir du modèle. Il reste cependant à renforcer le sentiment d'implication et de responsabilité individuelle dans la lutte contre l'antibiorésistance. De même, des fausses croyances sont encore bien ancrées et devront être levées.

La campagne de sensibilisation diffusée fin 2022 a repris la piste de communication identifiée et l'étude quantitative qui a suivi la campagne confirmait la perception positive des personnes interrogées.

Since 2019, Santé publique France, the French public health agency, has been in charge of developing an awareness campaign on antibiotics and antibiotic resistance. In this context, a study based on behavioural science was conducted to identify a new communication angle.

The study was based on a four-stage behaviour-change model: knowledge, willingness, power and action. A review of the literature and consultation with experts led to the identification of levers and barriers specific to each stage. Based on the levers identified, four communication angles were defined: side effects of antibiotics, situations where antibiotics are useless, consequences and mechanisms of antibiotic resistance and the “precious” nature of antibiotics. Each angle was tested in two versions, in an eight-arm randomized trial with 3,987 adults, in October 2021.

Messages that reinforced antibiotic stewardship by including concrete situations for which antibiotics are useless performed best for the knowledge and action stages of the model. However, engagement and individual responsibility in the fight against antibiotic resistance still need to be reinforced. Similarly, erroneous beliefs need to be challenged.

The awareness campaign aired at the end of 2022 and was based on the best performing communication angle identified through the study. A quantitative study that followed the campaign confirmed the positive perception of those interviewed.

Mots-clés : Sensibilisation aux antibiotiques, Sensibilisation à l'antibiorésistance, Changement de comportement, Intervention

// **Keywords:** Antibiotic awareness, Antimicrobial resistance awareness, Behaviour change, Intervention

Contexte

En 2019, la France restait un des plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe. De ce fait, le ministère de la Santé a confié à Santé publique France la mise en place d'une campagne de lutte contre la surconsommation d'antibiotiques et contre l'antibiorésistance auprès de la population générale et des professionnels de santé. Cette campagne s'inscrit comme une des nombreuses actions de la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance¹. Elle devait faire suite à une stratégie de communication déployée par l'Assurance maladie entre 2002 et 2012, en trois phases : la première « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* » s'était accompagnée d'une baisse de 24% de la consommation d'antibiotiques entre 2002 et 2005, alors que la seconde axée sur l'action des antibiotiques sur les bactéries n'a pas eu d'effet sur la consommation et que la troisième, axée sur la résistance s'est accompagnée d'une baisse éphémère de 3% entre 2009 et 2011². Santé publique France a donc mené en 2019 des études de perceptions et de connaissances des antibiotiques et de l'antibiorésistance auprès de la population générale. Même s'il existait une marge importante de progression, les résultats montraient globalement une amélioration des connaissances des antibiotiques et de l'antibiorésistance par rapport aux études similaires réalisées par l'Assurance maladie en 2010³. Sur la base de ces résultats, complétés par une revue de la littérature, Santé publique France a dressé sa stratégie de marketing social pour mieux comprendre l'attente du public cible et pouvoir y répondre. Un des éléments du dispositif concernait la communication dont les objectifs étaient les suivants : améliorer la compréhension de l'antibiorésistance par la population générale, et réduire la consommation des antibiotiques. Les premières pistes élaborées ont été testées auprès d'un échantillon de la population qui n'a pas compris les messages proposés et ne s'est pas senti concerné par la thématique. La raison principale de ce rejet semblait être le niveau insuffisant des connaissances de la population sur les antibiotiques et l'antibiorésistance, niveau probablement

surestimé, notamment par des biais de déclaration des études quantitatives préliminaires. Il fallait donc rapidement trouver un angle de communication plus susceptible de faire évoluer la population. Santé publique France a donc sollicité le Behavioural Insights Team (BIT) et l'équipe de sciences comportementales de la Direction interministérielle de la transformation publique (DITP), pour trouver un angle de communication visant à favoriser l'adoption d'une consommation raisonnée d'antibiotiques.

Méthode

Une revue de la littérature, non systématique, a été menée : elle s'est concentrée sur les synthèses internationales et sur les travaux menés en France afin de répondre au mieux aux spécificités françaises. Elle a réuni près de 60 articles⁽¹⁾. Elle a été complétée par des entretiens et ateliers internes avec Santé publique France, la Direction générale de la santé, l'Assurance maladie et d'autres partenaires en juin et juillet 2021. Ce premier travail a permis d'identifier et de lister les freins à une communication efficace et ses leviers dans un modèle comportemental (tableau 1). Il détermine quatre étapes essentielles pour optimiser le potentiel de changement de comportement :

- savoir (connaissances) ;
- vouloir (intentions, attitudes, normes et motivation) ;
- pouvoir (capacité et sentiment d'auto-efficacité) ;
- agir (opportunité, passage de l'intention à l'action).

Les leviers identifiés ont été transformés en quatre angles ou pistes de communication comprenant chacun deux messages : une information de base courte et une variation plus longue qui mobilisait un levier comportemental additionnel. La première piste consistait à communiquer sur les effets secondaires des antibiotiques, la deuxième sur les situations où les antibiotiques ne sont pas utiles,

⁽¹⁾ L'analyse de ces articles est disponible auprès des auteurs.

la troisième sur les conséquences et mécanismes de l'antibiorésistance et la quatrième sur le caractère particulier des antibiotiques (tableau 2).

Les quatre pistes de communication ont été testées par un essai randomisé contrôlé auprès d'un échantillon d'adultes résidant en France. L'échantillon, issu

Tableau 1

Aperçu du modèle comportemental et des barrières et leviers principaux, BIT, octobre 2021

Savoir	
Barrières	Manque de connaissances sur les antibiotiques et l'antibiorésistance [3,5,6] Efforts à faire sur la quantité et la qualité de la pédagogie [3,6]
Leviers	Expliquer simplement le bon usage des antibiotiques et le concept d'antibiorésistance [5,8] Utiliser des analogies, métaphores et intuitions pour communiquer [9]
Vouloir	
Barrières	Motivations sociales et individuelles fortes : besoin de guérir vite, d'une prescription après une consultation, d'une preuve de sa maladie, antibiotiques perçus comme traitement par défaut [5,6,10] Menace de l'antibiorésistance non prise au sérieux [8]
Leviers	Mettre en évidence les conséquences personnelles et communautaires immédiates de la surconsommation d'antibiotiques [11] Souligner les avantages de ne pas prendre d'antibiotiques lorsqu'ils ne sont pas nécessaires [12] S'appuyer sur des récits et témoignages pour raconter l'antibiorésistance [13]
Pouvoir	
Barrières	Pas de responsabilité perçue, ni de capacité du public à lutter contre l'antibiorésistance [3,6,14] Conviction d'une responsabilité des professionnels de santé et des scientifiques [3,5,6]
Leviers	Présenter le problème comme soluble par des actions individuelles [8,9] Dissiper le mythe que la science peut résoudre le problème à elle seule S'appuyer sur la norme sociale pour accroître le sentiment d'auto-efficacité [15]
Agir	
Barrières	Ce qui est demandé au consommateur pour lutter contre l'antibiorésistance n'est pas toujours clair [8,9]
Leviers	Inclure un appel à l'action avec des actions réalisables et avec un impact observable Trouver le bon équilibre entre rôle du consommateur et du prescripteur

Tableau 2

Quatre pistes de communication à tester avec pour chacun, l'accroche, l'information de base et sa variation, BIT, octobre 2021

Accroche	Information de base	Variation du message
Conséquences sur le corps		
« Aidez votre corps à rester en bonne santé »	Cette information explique que : – la prise d'antibiotiques perturbe le microbiote (en jouant sur la notion populaire des bonnes bactéries) ; – le bon usage (par opposition à la surutilisation) des antibiotiques sert à protéger notre système immunitaire	Effet messager (car nous avons tendance à répondre plus positivement aux informations fournies par des sources considérées comme crédibles ou d'autorité [16,17]) : inclut une citation d'un infectiologue qui explique le pouvoir du système immunitaire à combattre les infections bénignes sans antibiotiques
Situations où les antibiotiques ne sont pas utiles		
« Les antibiotiques, c'est pas magique »	Ce message se focalise sur le bon usage des antibiotiques en détaillant : – les situations concrètes et maladies courantes que les antibiotiques ne permettent pas de guérir ; – le fait que les antibiotiques n'ont aucun impact sur les virus	Aperçu de l'antibiorésistance : introduit la notion d'antibiorésistance en se concentrant notamment sur ses effets dans le présent (transmission d'infections et difficultés à traiter certaines maladies)
Conséquences de l'antibiorésistance		
« Trop d'antibiotiques tuent les antibiotiques »	Cette communication explique que : – la prise inutile d'antibiotiques compromet leur efficacité [6]. Par conséquent, certaines infections, qui étaient autrefois faciles à guérir par les antibiotiques, sont maintenant plus difficiles à traiter ; – les bactéries résistantes se transmettent, même chez ceux n'ayant jamais eu d'antibiotiques	« Victime identifiable », car nous accordons typiquement plus d'attention aux histoires des personnes qu'aux statistiques [13] : démontre l'impact réel de l'antibiorésistance, en incluant le témoignage d'une personne en bonne santé qui a été gravement malade à cause d'une infection résistante aux antibiotiques
Caractère particulier des antibiotiques		
« Les antibiotiques sont précieux, utilisons-les mieux »	Cette communication teste l'efficacité du thème et du slogan « les antibiotiques sont précieux, utilisons-les mieux », qui a été développé par le ministère des Solidarités et de la Santé en 2018, et qui reste en vigueur en attendant la future campagne de communication de Santé publique France [18]	Aversion au regret [19] : raconte, sous forme de narration historique, la découverte des antibiotiques, l'impact qu'ils ont eu sur la médecine et comment ils risquent aujourd'hui de devenir inefficaces. Ce message n'introduit pas le terme « antibiorésistance », mais présente certaines de ses conséquences

d'un panel de 9 000 personnes, a été construit pour être représentatif de la population selon la méthode des quotas sur la tranche d'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le salaire brut médian.

Les participants ont été exposés de manière aléatoire à une des quatre pistes proposées. Ils ont été ensuite interrogés sur Predictiv®, la plateforme d'expérimentation en ligne du BIT selon la séquence suivante (figure 1) :

- le participant lisait tout d'abord un texte d'accroche spécifique à chaque piste. Il pouvait ensuite cliquer sur « Pour plus d'informations », ainsi que sur une proposition d'abonnement à une newsletter de l'Inserm concernant la surconsommation des antibiotiques. Ces clics permettaient d'évaluer la motivation à en apprendre davantage. Que le clic soit activé ou pas, un écran apparaissait ensuite avec deux variations possibles de la piste de communication, information de base ou sa variation plus longue, composant ainsi les huit bras de l'essai randomisé ;
- après lecture de la communication, un appel à l'action était lancé : quatre actions, identiques quelle que soit la piste, étaient recommandées pour réduire la consommation d'antibiotiques. Le participant devait sélectionner celles qui lui paraissaient appropriées : ne pas prendre d'antibiotiques pour des infections virales, prendre des antibiotiques uniquement sur prescription, suivre le traitement prescrit (dose et durée) et rapporter les antibiotiques restants en pharmacie ;
- enfin, les participants répondaient à un questionnaire afin de mesurer l'effet de chaque piste et message sur les catégories suivantes : connaissances

(savoir), motivation (vouloir), auto-efficacité (pouvoir) et intention d'agir (agir) pour changer leur consommation d'antibiotiques. Le questionnaire consistait en une dizaine de questions à choix multiples.

Seuls ont été inclus dans l'analyse les participants ayant répondu à un contrôle d'attention dont l'objectif est d'améliorer la qualité de l'enquête.

Le score de chaque catégorie a été calculé pour chaque piste et correspond à la moyenne des pourcentages de réponses désirées données : 100% correspond à un participant qui sélectionne toutes les réponses appropriées et aucune qui ne le soit pas. Les résultats selon les pistes ont été comparés en utilisant les méthodes de régressions et la piste dont la variable d'intérêt avait la valeur la plus extrême a été utilisée comme référence. Les tableaux colorent les valeurs statistiquement plus élevées ($p < 5\%$), en vert pour les bonnes réponses et en rouge pour les mauvaises.

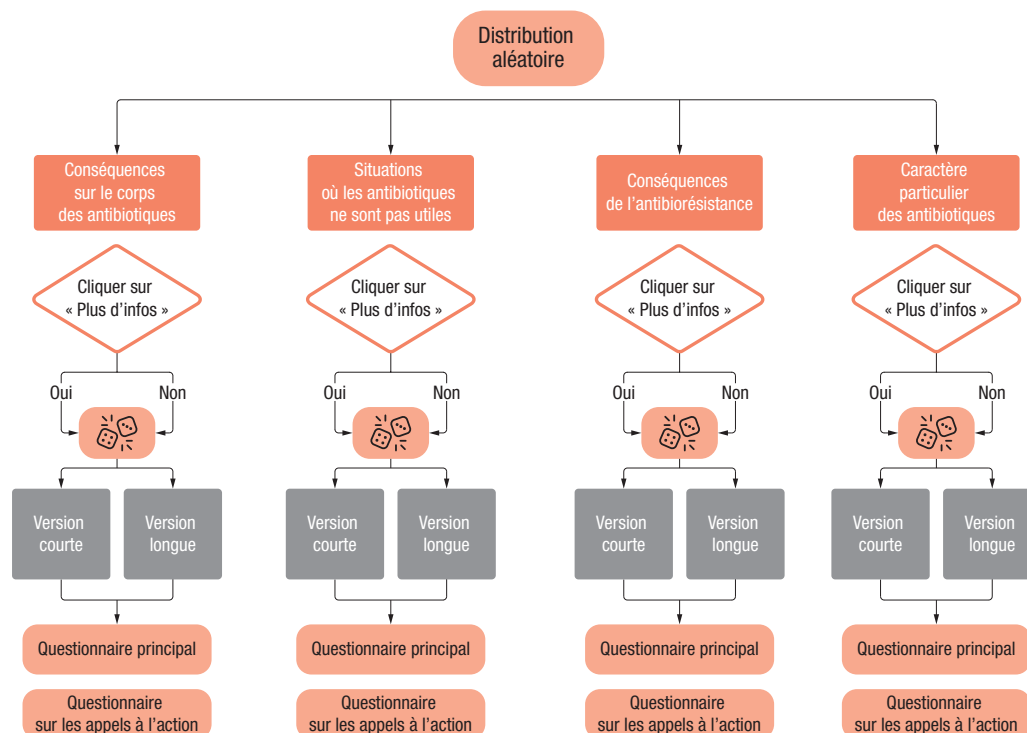
Résultats

Ont été retenus dans l'essai randomisé contrôlé 3 987 adultes en octobre 2021, répartis en 8 groupes.

Par rapport aux données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) de 2020⁴, l'échantillon comprenait une surreprésentation des femmes (54% vs 52%), des personnes âgées de 25-54 ans (58% vs 47%), des salaires bruts supérieurs à la médiane, soit >25 000 euros (56% vs 50%) et des diplômés au-delà du Bac (59% vs 39%).

Figure 1

Schéma global de l'essai randomisé contrôlé (n=3 987), BIT, octobre 2021



Savoir

En termes de mémorisation, la piste 2 (situation où les antibiotiques ne sont pas utiles), présentait le plus de bonnes réponses (63%) et le moins de mauvaises réponses (24%) (tableau 3). Pour les pistes 3 (conséquences de l'antibiorésistance) et 4 (caractère particulier des antibiotiques), les participants ont sélectionné le moins de bonnes réponses et le plus de mauvaises réponses. Quand on interrogeait sur les principales mesures à prendre pour lutter contre la surconsommation d'antibiotiques, la piste 2 était la plus performante et la piste 1 (conséquences sur le corps) donnait une proportion significativement plus faible de bonnes réponses que les 3 autres pistes.

Certaines connaissances ne semblent pas acquises. Toutes pistes confondues, 79% des participants répondaient que les mesures à prendre pour lutter contre la surconsommation des antibiotiques étaient de les utiliser uniquement sur prescription médicale. En revanche, seuls 56% répondaient qu'il ne fallait pas en prendre pour des infections virales comme la grippe et 14% qu'il fallait les prendre jusqu'à disparition des symptômes. Cependant, même s'il reste encore une marge d'amélioration, seuls 17% des participants exposés à la piste 2 (situations où les antibiotiques ne sont pas utiles) supposaient à tort que les antibiotiques étaient efficaces sur les infections virales contre plus de 21% pour les autres pistes (tableau 3). Pour rappel, la piste 2 était la seule à donner des exemples concrets de maladies virales (rhume, bronchite...).

Les participants exposés à une partie de la piste 2 et aux pistes 3 et 4 ont majoritairement retenu l'information qui leur avait été donnée sur la réduction de l'efficacité des antibiotiques pour tous en cas de surconsommation (tableau 3). En revanche, la cause de cette perte d'efficacité n'a pas toujours été comprise. En effet, une majorité d'entre eux pensait que le corps s'habitue aux antibiotiques, même dans la piste 3 (conséquences de l'antibiorésistance) dans laquelle il était spécifiquement dit en préambule à la question que c'étaient les bactéries qui étaient résistantes (tableau 2). D'ailleurs, 60% des participants exposés à la piste 3 ne se souvenaient plus de l'information qui leur avait été donnée, concernant la transmission des bactéries résistantes, même à des personnes qui n'avaient jamais pris d'antibiotiques.

Vouloir

Parler des conséquences néfastes collectives d'une surconsommation d'antibiotiques semblait encourager une prise de conscience et une implication personnelle (pistes 3 et 4) (tableau 2). Plus des deux tiers des participants se sont sentis préoccupés par la surconsommation d'antibiotiques, avec une proportion significativement plus élevée pour les pistes 2 (situation où les antibiotiques ne sont pas utiles), et 4 (conséquences sur le corps). En revanche, seul environ un tiers des participants s'est senti personnellement concerné, quelle que soit la piste.

Il existe des liens entre savoir et vouloir : les individus dont le score de compréhension (savoir) est plus haut avaient une motivation plus élevée que l'ensemble des participants (vouloir : 62% vs 56%). Ces individus étaient davantage des femmes (63%) et des personnes ayant un niveau d'éducation plus élevé (au moins un Bac+2 : 58%). Le pourcentage de clics sur « Pour une information supplémentaire » était identique quelle que soit la piste, mais davantage de participants de la piste 2 et 4 cliquaient pour obtenir un abonnement à la newsletter de l'Inserm sur la surconsommation d'antibiotiques, proposée dans le cadre de l'étude pour mesurer un niveau d'engagement des participants.

Pouvoir

Les sentiments de responsabilité et d'efficacité personnelle (capacité ressentie d'agir sur le problème), sont très similaires entre les pistes (tableau 3). Plus des trois quarts des participants pensaient « *pouvoir faire une réelle différence dans la prévention de la surconsommation d'antibiotiques* » et pensaient « *avoir un rôle à jouer dans la prévention de la surconsommation d'antibiotiques* », quelle que soit la piste. En revanche, près de la moitié des participants déclaraient inutile de changer leur consommation d'antibiotiques et préférable d'augmenter le financement de la recherche de nouveaux médicaments. Les pistes 3 et 4 sur les conséquences sociétales de l'antibiorésistance ont semblé réduire légèrement cette perception (43% et 45% vs 48% et 47% pour les pistes 1 et 2).

Agir

Parler des situations où les antibiotiques ne sont pas utiles (piste 2) augmentait l'intention d'agir pour un bon usage des antibiotiques (tableau 3). Les actions à faire la prochaine fois qu'ils seraient malades étaient plus souvent correctes pour les participants des pistes 2, 3 et 4 que pour ceux de la piste 1. Les participants des pistes 2 et 3 avaient également la proportion la plus faible de mauvaises réponses (tableau 3). Cependant, les participants des pistes 2, mais aussi 1 et 4, déclaraient plus souvent que ceux de la piste 3 qu'ils demanderaient eux-mêmes des antibiotiques la prochaine fois qu'ils seraient malades.

Lors d'un exercice de mise en application dans lequel on leur demandait de donner des conseils à un ami, Tom, souffrant d'un mal de gorge et d'une toux depuis 2 jours et devant retourner au travail pour une réunion importante, les participants de la piste 2 ont également obtenu le score le plus élevé de bonnes réponses. Ils déclaraient moins souvent que les autres pistes qu'ils recommanderaient à Tom de demander des antibiotiques à un professionnel de santé.

Parmi les quatre actions possibles, « *Prendre des antibiotiques que si prescrits par un médecin* » et « *Respecter la dose et durée des prescriptions* » ont été jugées les plus importantes et faisables sans différence entre les pistes, suivi de « *Ne pas prendre d'antibiotiques pour des infections virales* ». « *Rapporter les antibiotiques restants à la pharmacie* » a été considéré comme l'action la moins importante et la moins réalisable.

Tableau 3

Principaux résultats par catégorie et selon la piste de communication proposée, essai randomisé contrôlé (n=3 987), BIT, octobre 2021

		1. Conséquences sur le corps	2. Situations où les antibiotiques ne sont pas utiles	3. Conséquences de l'antibiorésistance	4. Caractère particulier des antibiotiques
N (100%)		955	978	1 036	1 018
Savoir	Moyenne	71%	74%	72%	72%
Que retenir du message	Bonne réponse	57%	63%	54%	54%
	Mauvaise réponse	26%	24%	27%	28%
Principales mesures pour lutter contre la surconsommation	Bonne réponse	68%	71%	69%	69%
	Mauvaise réponse	13%	13%	11%	11%
Antibiotiques uniquement si prescrits par un médecin	Bonne réponse	78%	79%	79%	79%
Pas d'antibiotiques pour des infections virales comme la grippe	Bonne réponse	54%	59%	58%	51%
Antibiotiques jusqu'à ce que les symptômes disparaissent	Mauvaise réponse	15%	14%	13%	13%
Les antibiotiques agissent sur les infections virales	Mauvaise réponse	21%	17%	24%	22%
Besoin de plus d'antibiotiques car le corps s'habitue	Mauvaise réponse	55%	55%	67%	58%
Surconsommation réduit l'efficacité	Bonne réponse	/	65%	70%	59%
Pour la piste 2, les antibiotiques :					
– n'aident pas à guérir plus rapidement des rhumes	Version courte		72%		
	Version longue		63%		
– agissent sur les infections bactériennes	Version courte		68%		
	Version longue		67%		
– n'aident pas à guérir des bronchites ou de la plupart des angines	Version courte		53%		
	Version longue		49%		
Vouloir	Moyenne	54%	56%	57%	58%
Préoccupé par la surconsommation		67%	68%	68%	72%
La surconsommation me concerne personnellement		34%	34%	38%	36%
	Version courte	35%	34%	35%	34%
	Version longue	33%	34%	40%	37%
Clic sur « Plus d'information »		19%	19%	18%	20%
Clic pour abonnement newsletter		4%	5%	5%	7%
Pouvoir	Moyenne	70%	71%	71%	71%
Pouvoir faire une réelle différence dans la prévention de la surconsommation		79%	80%	78%	78%
Avoir un rôle à jouer dans la prévention de la surconsommation		78%	79%	77%	78%
Ne pas changer consommation mais augmenter financement de la recherche		48%	47%	43%	45%
Agir	Moyenne	74%	77%	76%	75%
Actions à faire la prochaine fois que je serai malade	Bonne réponse	82%	85%	84%	84%
	Mauvaise réponse	36%	31%	33%	35%
Cas pratique : recommandations à Tom	Bonne réponse	55%	56%	54%	54%
	Mauvaise réponse	8%	7%	8%	8%
– demander les recommandations d'un professionnel de santé		63%	65%	64%	64%
– demander conseils en pharmacie		63%	67%	64%	62%
– attendre quelques jours en surveillant les symptômes avant de consulter		39%	36%	34%	34%
Quand je serai malade, je demanderai des antibiotiques	Mauvaise réponse	38%	37%	36%	41%
Je recommanderai à Tom de demander des antibiotiques	Mauvaise réponse	13%	11%	13%	15%

La couleur permet d'indiquer une valeur statistiquement différente que celles des cellules non colorées (ou colorées en bleu) de la même catégorie, verte pour les réponses appropriées et rouge pour celles qui ne le sont pas.

Discussion

Cette étude a mis en évidence que communiquer sur les maladies où les antibiotiques sont inutiles (piste 2) était le plus prometteur pour une campagne destinée à sensibiliser la population générale à l'adoption d'une consommation raisonnée d'antibiotiques.

En effet, cette piste 2 a obtenu de meilleures performances que les autres pistes pour le score « savoir » : la mémorisation des informations reçues et des actions à mener pour baisser la consommation des antibiotiques est plus élevée. Les performances de la piste 2 sont également meilleures pour le score « agir ». Les actions déclarées au prochain épisode infectieux ou les actions recommandées à un ami avaient la proportion la plus élevée de bonnes réponses.

Il existe toutefois quelques réserves. Le score « vouloir » est plus faible dans la piste 2 que dans les pistes 3 (conséquences de l'antibiorésistance) et 4 (caractères particuliers des antibiotiques). Si les participants sont, avec ceux de la piste 4, préoccupés plus souvent par la surconsommation d'antibiotiques, ils se sentent moins souvent personnellement concernés.

Le score « pouvoir » est identique avec celui des autres pistes, mais les participants de la piste 2 font partie de ceux qui ont déplacé le plus souvent la responsabilité de l'antibiorésistance vers le manque de recherche (inutilité de changer la consommation d'antibiotiques et préférence pour une augmentation du financement de la recherche). Quelle que soit la piste testée, nos messages n'ont pas permis de réduire la fausse croyance que les scientifiques régleraient le problème de l'antibiorésistance. Il est donc important de trouver un levier qui permette d'améliorer l'implication et le sentiment de responsabilité individuelle de la population vis-à-vis de l'antibiorésistance.

Par ailleurs, 17,2% des répondants exposés à la piste 2 pensaient que les antibiotiques étaient utiles pour les infections virales : les messages d'information ont permis de réduire le pourcentage de mauvaises réponses par rapport aux autres pistes (21,4% à 23,9%), mais il reste encore des progrès à faire.

De plus, même si la proportion était la plus faible comparée aux autres pistes, 54% des participants de la piste 2 pensaient que c'est le fait que le corps s'habitue aux antibiotiques qui provoque l'antibiorésistance. Cette méconnaissance est régulièrement retrouvée dans la littérature⁵. Elle peut mener certains à penser que ce danger ne les concerne pas, s'ils pensent consommer raisonnablement des antibiotiques⁶. Corriger cette perception inexacte permettrait d'augmenter la motivation d'agir personnellement, quelle que soit sa propre consommation ; les individus sauraient que, outre la baisse de la consommation, d'autres gestes sont à employer pour réduire le risque d'infections par une bactérie résistante (renforcement de l'hygiène, protection de l'environnement...), même pour les faibles consommateurs d'antibiotiques.

L'étude a montré que le message de base obtenait des résultats comparables, voire meilleurs que le message plus détaillé dans la piste 2. La communication par des messages courts semble donc plus pertinente. Il faut de ce fait accepter de ne délivrer qu'une partie de l'information et prioriser les messages. À défaut de pouvoir le généraliser, ce résultat montre qu'une information détaillée n'est pas systématiquement la mieux comprise et retenue.

Notre étude a plusieurs limites. L'échantillon n'est pas aléatoire et surreprésente les femmes, les plus diplômés et les plus aisés. Ceci pourrait avoir conduit à une surestimation des connaissances et de la motivation. En revanche, ce biais est indépendant de la piste explorée puisque les caractéristiques socio-démographiques étaient identiques dans les quatre pistes. De même, un biais de désirabilité pourrait expliquer la proportion élevée d'efficacité personnelle (pouvoir faire une différence et avoir un rôle à jouer), mais il devrait être identique quelle que soit la piste. Notre étude mesure des intentions et non des changements de comportement. Même si les intentions sont des mauvais prédicteurs du changement de comportement car majoritairement non suivies d'actes, le changement de comportement peut être cependant plus important parmi ceux qui ont cette intention que parmi ceux qui ne l'ont pas⁷. En conséquence, nous avons fait l'hypothèse qu'un message compris et accepté, en association à d'autres interventions, est plus favorable au changement de comportement et nous avons associé la communication à d'autres interventions pour favoriser une consommation raisonnée d'antibiotiques.

La piste 2 a donc été utilisée pour élaborer la campagne qui s'est déroulée tout au long de 2022 : les outils sont disponibles sur le site de Santé publique France⁽²⁾. Le message sur l'inutilité des antibiotiques dans les infections virales a été repris dans les spots radio et vidéo diffusés sur les réseaux sociaux, ainsi que sur les affiches pour lieux de soins. En parallèle, pour pallier les points faibles identifiés par l'étude (méconnaissance des antibiotiques et de l'antibiorésistance), des messages pédagogiques ont été diffusés via d'autres canaux : site Antibio'Malin⁽³⁾, diffusion de messages d'information sur le site Doctolib, influenceurs... La diffusion des spots, en octobre et novembre 2022, a été suivie d'une étude pour juger de leur efficacité auprès d'un échantillon représentatif de la population de 18 ans et plus (n=2 000). La campagne de diffusion des spots en radio et sur les réseaux sociaux a été bien reconnue par les participants qui l'ont jugée utile, convaincante, impliquante et incitante à adopter de bons comportements en matière d'usage des antibiotiques. Ce bilan positif plaiderait

⁽²⁾ Santé publique France. Résistance aux antibiotiques – Outils. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/outils/#tabs>

⁽³⁾ Santé.fr. AntibioMalin : Pour savoir comment bien utiliser les antibiotiques. <https://www.sante.fr/antibiomaline-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques>

pour une deuxième diffusion sur les mêmes médias début 2023, et une diffusion élargie notamment à la télévision dès l'hiver 2023.

En 2024, l'impact de cette communication large associée à d'autres interventions menées en parallèle sera partiellement évaluée au travers d'une nouvelle étude des perceptions et connaissances des antibiotiques et de l'antibiorésistance de la population générale.

Conclusion

Une approche méthodique et expérimentale prenant appui sur les sciences comportementales a donc permis le choix d'une piste de communication : le test qui a suivi la campagne reprenant cette piste semble montrer qu'elle a été bien perçue. Elle met également en évidence le fait que la campagne doit être complétée par des messages pour sensibiliser aux conséquences de la surconsommation, en insistant sur la responsabilité individuelle et par des messages de vulgarisation scientifique dans des formats plus longs pour aborder les mécanismes de l'antibiorésistance. ■

Remerciements

Les auteurs remercient Agnès Verrier (Santé publique France) pour sa relecture attentive.

Liens d'intérêt

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

Références

- [1] Ministère de la Santé et de la Prévention. Antibiotique – Lutte et prévention en France. 2023. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france#La-feuille-de-route-interministerielle-de-maitrise-de-l-antibioresistance>
- [2] Carlet J, Le Coz P. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Paris; Ministère de la Santé et de la Prévention: 2015. 150 p.
- [3] Menard C, Fégueux S, Heritage Z, Nion-Huang M, Berger-Carbonne A, Bonmarin I. Perceptions and attitudes about antibiotic resistance in the general public and general practitioners in France. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022; 11(1):124.
- [4] Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2020. Paris; Insee: 2021. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726>
- [5] Wellcome Trust. Exploring the consumer perspective on antimicrobial resistance. London: Wellcome Trust; 2015. 47 p.

[6] Essilini A, Kivits J, Caron F, Boivin JM, Thilly N, Pulcini C. "I don't know if we can really, really change that": A qualitative exploration of public perception towards antibiotic resistance in France. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2(3):dlaa073.

[7] Brewer NT, Chapman GB, Rothman AJ, Leask J, Kempe A. Increasing Vaccination: Putting Psychological Science Into Action. *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(3):149-207.

[8] Wellcome Trust. Reframing Resistance – How to communicate about antimicrobial resistance effectively. London: Wellcome Trust; 2019. 34 p. <https://wellcome.org/reports/reframing-antimicrobial-resistance-antibiotic-resistance>

[9] Will CM. The problem and the productivity of ignorance: Public health campaigns on antibiotic stewardship. *The Sociological Review*. 2020;68(1).

[10] Bagnulo A, Muñoz Sastre MT, Kpanake L, Sorum PC, Mullet E. Why patients want to take or refuse to take antibiotics: An inventory of motives. *BMC Public Health*. 2019;19(1):441.

[11] Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: A cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009:339.

[12] Wansink B, Pope L. When do gain-framed health messages work better than fear appeals? *Nutr Rev*. 2015;73(1):4-11.

[13] Lee S, Feeley TH. The identifiable victim effect: A meta-analytic review. *Soc Influence*. 2016;11(3):199-215.

[14] Wallach MA, Kogan N, Bem DJ. Diffusion of responsibility and level of risk taking in groups. *J Abnorm Psychol*. 1964;68:263-74.

[15] Goldberg MH, Gustafson A, Maibach EW, van der Linden S, Ballew MT, Bergquist P, et al. Social norms motivate COVID-19 preventive behaviors. 2020.

[16] Dolan P, M. Hallsworth, D. Halpern, D. King, R. Metcalfe, I. Vlaev. Influencing Behaviour: The Mindspace Way. *Journal of Economic Psychology*. 2012;33 (1):264-77.

[17] Wilson EJS, Sherrell DL. Source effects in communication and persuasion research: A meta-analysis of effect size. *J Acad Mark Sci*. 1993;21:101-12.

[18] Ministère des Solidarités et de la Santé. Les bons gestes pour préserver l'efficacité des antibiotiques. 2018. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/les-bons-gestes-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques>

[19] Brewer NT, DeFrank JT, Gilkey MB. Anticipated regret and health behavior: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2016; 35(11):1264-75.

Citer cet article

Bonmarin I, Escand A, Litvine L, Nguyen A, Fégueux S, Randriamampianina S. Campagne de sensibilisation sur l'antibiorésistance en France : apport des sciences comportementales. *Bull Épidémiol Hebd*. 2023;(22-23):480-7. http://beh.sante.publiquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_5.html

VERS UNE APPROCHE « ONE HEALTH » DE LA SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE EN FRANCE

// TOWARDS ONE HEALTH SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN FRANCE

Lucie Collineau¹ (lucie.collineau@anses.fr), Yohann Lacotte², Jean-Yves Madec³

¹ Université de Lyon – Anses, Laboratoire de Lyon, unité Épidémiologie et appui à la surveillance, Lyon

² Université de Limoges, Inserm, CHU Limoges, Resinfit, U 1092, Limoges

³ Université de Lyon – Anses, Laboratoire de Lyon, unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Lyon

Soumis le 01.06.2023 // Date of submission: 06.01.2023

Résumé // Abstract

Les bactéries résistantes aux antibiotiques, et les gènes qu'elles portent, ne connaissent pas de frontières, et se disséminent facilement entre les trois secteurs humain, animal, et environnemental. Aussi, les instances nationales et internationales appellent à la mise en œuvre d'une approche « One health » dans la lutte contre l'antibiorésistance. Cela implique notamment d'intégrer et de rapprocher les données de surveillance issues des trois secteurs. Une étude de cartographie a montré que le système de surveillance français est complexe et fragmenté, ce qui freine la mise en commun des données. Pour progresser vers une surveillance « One health », plusieurs initiatives ont récemment vu le jour en France, en Europe et à l'international, afin de faciliter le partage et l'analyse commune des données, y compris des données génomiques, et de renforcer la surveillance dans l'environnement. Ces travaux contribueront à mieux comprendre la dissémination de la résistance entre secteurs, et ainsi à appuyer la mise en œuvre de mesures de maîtrise appropriées.

Antibiotic-resistant bacteria, and the genes they carry, know no borders and spread easily between the human, animal and environmental sectors. National and international bodies are therefore calling for the implementation of a One Health approach in the fight against antibiotic resistance. In particular, this means integrating and bringing together surveillance data from all three sectors. A mapping study has shown that the French surveillance system is currently complex and fragmented, which hinders the pooling of data. To move towards One Health surveillance, several initiatives have recently been launched in France, Europe and internationally to facilitate the sharing and joint analysis of data, including genomic data, and to strengthen environmental surveillance. These initiatives will contribute to a better understanding of the spread of resistance between sectors, and thus support the implementation of appropriate control measures.

Mots-clés : Antibiotiques, Antibiorésistance, Surveillance, Épidémiologie, One health

// **Keywords:** Antibiotics, Antimicrobial resistance, Surveillance, Epidemiology, One Health

L'antibiorésistance : une thématique résolument « One health »

La résistance aux antibiotiques – ou antibiorésistance – réfère à la capacité des bactéries de survivre ou de se multiplier en présence d'antibiotiques présumés actifs contre elles. En effet, la pression de sélection est exercée sur les communautés microbiennes depuis des dizaines d'années, principalement dans le domaine médical au sens large (humain et animal), mais également dans l'environnement par les rejets bactériens et de résidus d'antibiotiques ou de co-sélectants. Cela a conduit à un enrichissement des écosystèmes en bactéries résistantes, voire multirésistantes (résistance à plus de trois antibiotiques). L'antibiorésistance est sous-tendue par l'expression de gènes, parfois naturellement présents dans le génome bactérien, ou parfois acquis par transmission horizontale

entre des bactéries résistantes ayant ces gènes et une bactérie sensible. Les supports moléculaires contribuant à la mobilité intra- et interbactérienne des gènes d'antibiorésistance sont nombreux (intégrons, transposons, plasmides, etc.), et sont responsables d'une forte dynamique de dissémination de ces gènes, en parallèle de la dissémination des bactéries elles-mêmes. Au-delà d'être pollué par les activités anthropiques, l'environnement est par lui-même une source d'antibiorésistance. En effet, les progéniteurs des gènes d'antibiorésistance circulant chez les espèces humaine et animales sont présents dans le génome de nombreuses bactéries environnementales.

Les bactéries antibiorésistantes sont présentes dans la plupart des écosystèmes (incluant l'être humain et les animaux), toutefois à des niveaux de concentration variable. Un avis récent de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,

de l'environnement et du travail (Anses)¹ a conclu que les niveaux d'antibiorésistance étaient encore très faibles dans les milieux naturels en France, ce qui contraste avec les résultats d'études analogues dans d'autres pays ou continents. À ce titre, le tube digestif des mammifères est un épicrocentrage majeur d'antibiorésistance, donc les rejets d'origine fécale (humains et animaux) sont une source majeure de contamination de l'environnement par l'antibiorésistance. Au-delà de cette problématique de rejet, la transmission de l'antibiorésistance peut avoir lieu directement par contact entre l'homme et l'animal (et inversement). La chaîne alimentaire est également une source de contamination possible (salmonelles multirésistantes par exemple). Pour autant, l'antibiorésistance ne se transmet pas uniquement par l'intermédiaire de bactéries pathogènes ou zoonotiques (*Salmonella*, *Campylobacter*), mais également par des bactéries dites « de portage » ou colonisatrices comme *Escherichia coli*. Enfin, si de nombreuses voies de transmission de l'antibiorésistance sont théoriquement possibles, peu sont scientifiquement avérées, et la plupart d'entre elles – sinon toutes – souffrent d'un déficit de quantification. Malgré ces incertitudes, et en raison de l'absence de frontières aux flux bactériens et de gènes, l'antibiorésistance doit être considérée de façon intersectorielle, donc sous un angle « *One health* ».

Toutes les espèces bactériennes ne se transmettent pas de la même façon et avec la même efficacité. Il en est de même pour les plasmides de multirésistance, dont les fréquences de transfert et les spectres d'hôtes varient d'un type à l'autre. La littérature scientifique apporte néanmoins certaines précisions sur le niveau de partage de l'antibiorésistance entre secteurs. Il est admis que la résistance de *E. coli* aux céphalosporines de dernières générations par production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est très partagée entre l'homme, les animaux et l'environnement, même si l'analyse fine des gènes, des plasmides et des clones concernés ne permet pas toujours de conclure aussi simplement². Par ailleurs, la colonisation, voire l'infection, de professionnels de la filière porcine (éleveurs, vétérinaires, personnels d'abattoir, etc.) par contact avec le staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) présent chez le porc a été démontrée³. Des cas de transmission inverse du SARM (de l'homme vers le chien, par exemple) sont également décrits⁴. Ce sont parfois des plasmides qui sont partagés entre l'homme et l'animal, comme le plasmide IncL, qui est le principal vecteur du gène *bla*_{OXA-48} conférant une résistance aux carbapénèmes. Toutefois, à de rares exceptions près (cas du SARM porcin par exemple), le sens de la transmission est généralement très inconnu. De plus, le fait d'identifier le même déterminant génétique dans deux secteurs différents ne signe pas nécessairement une transmission. Un récent avis de l'Anses propose une synthèse des connaissances et un profil de risque

pour 11 couples bactérie-antibiotique d'origine animale et d'importance pour la santé humaine, ainsi qu'une liste de mesures de maîtrise potentiellement mobilisables par le gestionnaire⁵.

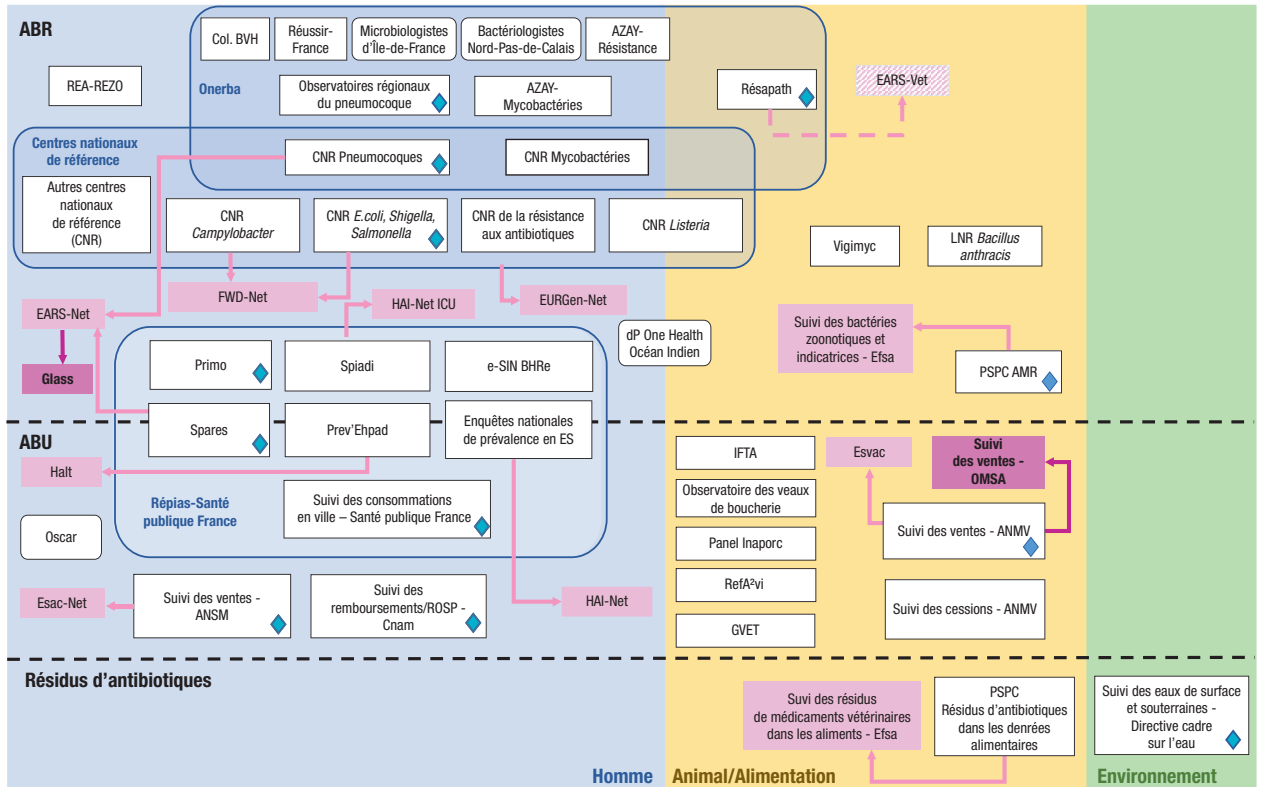
Un système de surveillance complexe et fragmenté

En France, la feuille de route interministérielle 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance a lancé une impulsion pour une approche « *One health* » de la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Elle recommande notamment l'utilisation d'indicateurs communs à l'homme, l'animal et l'environnement, à l'image de l'indicateur *E. coli* productrice de BLSE choisi par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour une surveillance intersectorielle (programme Tricycle)⁶. Cependant, le nombre et la diversité des dispositifs de surveillance existants empêchaient jusqu'ici d'avoir une vision claire et exhaustive du système de surveillance français et freinaient la mise en œuvre de cette approche intégrée. Dans le cadre du projet Surv1Health 2020-2023 (financement Écoantibio2), une étude a été réalisée afin de cartographier et caractériser l'ensemble des dispositifs français de surveillance de la résistance aux antibiotiques, de l'utilisation des antibiotiques, et des résidus d'antibiotiques chez l'homme, l'animal et dans l'environnement en 2021, et d'identifier les points d'intégration, les redondances et les manques⁷. Le projet visait également à évaluer le niveau et la qualité des collaborations entre les dispositifs français de surveillance, ainsi que les freins et leviers à ces collaborations, afin de formuler des recommandations pour les améliorer.

Sur la base d'une revue de la littérature et d'entretiens semi-dirigés auprès de 51 coordinateurs de dispositif et autres acteurs clés, un total de 48 dispositifs de surveillance ont été identifiés et caractérisés (figure). Ces dispositifs ciblaient le secteur humain (n=34), le secteur animal/alimentaire (n=14) et/ou le secteur environnemental (n=1). D'autre part, 35 dispositifs visaient la résistance, 14 l'utilisation d'antibiotiques et 2 les résidus d'antibiotiques. Seuls 2 dispositifs étaient intersectoriels et couvraient simultanément le secteur humain et animal. Parmi les 35 dispositifs de surveillance de la résistance, 23 avaient accès aux souches bactériennes pour une caractérisation moléculaire plus fine (séquençage WGS par exemple), alors que les 12 autres dispositifs ne recueillaient que des données épidémiologiques (en accord avec leur protocole de surveillance). Les bactéries les plus fréquemment ciblées étaient *Escherichia coli* (n=17), *Klebsiella pneumoniae* (n=13) et *Staphylococcus aureus* (n=12). Le suivi des *E. coli* productrices de BLSE était réalisé par la plupart des dispositifs de surveillance de la résistance (n=15 sur 35) chez l'homme et l'animal/l'alimentation ; cet indicateur est apparu comme un bon candidat pour la réalisation d'analyses intégrées entre secteurs, comme recommandé par l'OMS⁶.

Figure

Cartographie des dispositifs français de surveillance de la résistance aux antibiotiques, de l'utilisation d'antibiotiques et des résidus d'antibiotiques chez l'homme, l'animal/l'alimentation et dans l'environnement en 2021



ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ABR : résistance aux antibiotiques ; ABU : utilisation d'antibiotiques ; Col.BVH : Collège de bactériologie de virologie et d'hygiène des hôpitaux ; CNR : Centre national de référence ; dP : dispositif en partenariat ; EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* ; EARS-Vet : réseau européen de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire ; Efsa : *European Food Safety Authority* ; ES : établissements de soins ; Esac-Net : *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* ; Esvac : *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* ; e-SIN BHRé : signalement externe des infections nosocomiales, bactéries hautement résistantes émergentes. EURGen-Net : *European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network* ; FWD-Net : *European Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Surveillance Network* ; Glass : *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* ; GVET : gestion des traitements vétérinaires en élevage. HAI-Net : *Healthcare-Associated Infections Network* ; HAI-Net ICU : *HAI-Net surveillance of Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units* ; HALT : *Healthcare Associated Infections in Long Term Care Facilities* ; IFTA : Index de fréquence des traitements par les antibiotiques ; LNR : Laboratoire national de référence ; OMSA : Organisation mondiale de la santé animale ; Onerba : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques ; PSPC AMR : plans de surveillance et plans de contrôle de la résistance aux antimicrobiens ; Rea-Rezo : système multicentrique de surveillance, d'évaluation et de prévention du risque infectieux associé aux soins, spécifique de la réanimation adulte ; RefA²vi : réseau professionnel de collecte de données informatisées sur l'utilisation des antibiotiques au niveau des exploitations avicoles. Répias : réseau de prévention des infections associées aux soins ; Résapath : réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales ; Vigimyc : réseau d'épidémiosurveillance des mycoplasmoses des ruminants. Les dispositifs identifiés par un losange bleu sont ceux contribuant à la synthèse « One health », publiée annuellement à l'occasion de la Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques.

En revanche, les standards utilisés pour la réalisation et l'interprétation des antibiogrammes (standards EUCAST vs CASFM vétérinaire, seuils cliniques vs épidémiologiques) différaient entre secteurs et dispositifs. Enfin, les dispositifs français contribuaient à 11 programmes européens et 2 programmes internationaux de surveillance.

L'intégration entre dispositifs est apparue plutôt limitée, bien que trois réseaux en regroupant plusieurs, l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques, le réseau des centres nationaux de référence et le Réseau de prévention des infections associées aux soins, compensaient en partie ce manque d'intégration par des activités de pilotage ou de coordination communes (figure). La synthèse « One health »⁸, publiée annuellement à l'occasion de la

Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques, est apparue comme l'initiative la plus aboutie pour une communication conjointe et « One health » des résultats de la surveillance. En revanche, les collaborations pour les activités plus en amont du processus de surveillance, telles que l'établissement de protocoles ou le partage et l'analyse conjointe des données, étaient plus limitées.

In fine, cette étude a montré que la France disposait d'un système de surveillance riche et informatif, mais complexe et très fragmenté. Les différents dispositifs se complètent et assurent une bonne couverture des principales populations cibles dans les secteurs humain et animal. Ils répondent à différents besoins locaux, nationaux et supranationaux. Les principales lacunes identifiées étaient la surveillance du secteur environnemental

(limitée à la surveillance de certains résidus d'antibiotiques dans les eaux de surface et souterraines), la surveillance de certains compartiments animaux (effluents d'élevage, aquaculture, faune sauvage), la couverture des territoires d'outre-mer et la surveillance de la colonisation (portage) par des bactéries résistantes aux antibiotiques chez l'homme (en complément de la surveillance des infections cliniques). Une certaine redondance de la surveillance de la résistance en milieu hospitalier a également été observée.

Des initiatives pour une approche plus intégrative des surveillances

En s'appuyant sur les travaux du projet Surv1Health, 12 recommandations pratiques ont été formulées et transmises aux gestionnaires des secteurs de la santé humaine, animale et environnementale, afin de renforcer les collaborations entre dispositifs et progresser vers une surveillance « *One health* » de l'antibiorésistance en France. Le top 3 de ces recommandations est présenté dans le tableau. La première recommandation visait à créer une instance « *One health* » opérationnelle de coordination nationale des surveillances, afin de fédérer les acteurs du niveau opérationnel. En effet, si la stratégie collaborative décrite dans la feuille de route interministérielle 2016 est apparue pertinente et approuvée par l'ensemble des acteurs concernés, elle manque aujourd'hui d'opérationnalité. Le rôle de cette instance « *One health* » pourrait être de faciliter l'interopérabilité des données, de favoriser la communication conjointe de résultats entre secteurs/objets de la surveillance et de concourir à la mutualisation des ressources et moyens entre dispositifs. La seconde recommandation était de renforcer et structurer la surveillance dans le secteur environnemental, au-delà des eaux de surface et souterraines, en l'étendant notamment aux eaux usées communautaires et hospitalières, eaux côtières, et environnements d'élevages. Enfin, une troisième recommandation était de créer un groupe de travail intersectoriel national dédié à la production et à l'interprétation d'indicateurs de surveillance

communs à plusieurs secteurs/dispositifs et à la réalisation d'analyses intégrées entre secteurs/dispositifs, à l'image de ce que font à l'échelle européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA), le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) dans leur analyse intégrée et inter-agence Jiaca (*Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*)⁹.

Deux initiatives, financées depuis 2021 dans le cadre du programme prioritaire de recherche sur la résistance aux antibiotiques, représentent une excellente opportunité de faciliter la mise en œuvre de certaines de ces recommandations. Ainsi, afin de renforcer les collaborations entre professionnels des trois secteurs, Promise, un méta-réseau national rassemblant réseaux professionnels et acteurs académiques des trois secteurs⁽¹⁾, a été lancé en 2021. Ce projet vise à créer, en France, une communauté « *One health* » autour de l'antibiorésistance travaillant de façon synergique sur des enjeux communs, dont la surveillance. Promise ambitionne de créer un entrepôt de données commun où seraient partagées les données de résistance et d'utilisation d'antibiotiques produites par différents dispositifs de surveillance en santé humaine et animale. Ces données seraient non seulement rassemblées en un entrepôt unique, facilitant leur accès, mais aussi rendues interopérables, ouvrant la voie à des analyses inter-dispositifs et intersectorielles. Parmi les analyses rendues possibles par la mise en commun des données, Promise permettra d'évaluer à l'échelle nationale l'existence de corrélations entre utilisation d'antibiotiques dans un secteur et résistance dans un autre secteur, inspiré de l'approche européenne Jiaca⁹. Pour ne pas délaissé le secteur de l'environnement, aujourd'hui peu structuré dans le domaine de la surveillance, Promise a créé un groupe de travail composé d'une vingtaine d'équipes de recherche pour réfléchir à l'opérationnalisation d'une surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement en France. Ce groupe, baptisé AMR-Env, travaille

⁽¹⁾ <https://amr-promise.fr/fr/>

Tableau

Top 3 des recommandations identifiées dans le cadre du projet Surv1Health pour renforcer les collaborations au sein du système français de surveillance de l'antibiorésistance

Recommandations	
1	Créer une instance « <i>One health</i> » opérationnelle de coordination nationale des surveillances, afin de fédérer les acteurs du niveau opérationnel et de contribuer à la mise en place de collaborations entre dispositifs
2	Renforcer la surveillance dans l'environnement : 2.1. Déployer la surveillance dans le secteur environnemental et l'élargir à d'autres dimensions d'intérêt, au-delà des eaux de surface et souterraines. Pourraient notamment être inclus dans le champ de la surveillance des eaux usées communautaires et hospitalières, les eaux côtières, les environnements d'élevages 2.2. Inclure l'impact sur les écosystèmes comme objectif de la surveillance environnementale en plus de l'impact sur la santé publique et animale
3	Créer un groupe de travail intersectoriel national dédié à la production et à l'interprétation d'indicateurs de surveillance communs à plusieurs secteurs/dispositifs et à la réalisation d'analyses intégrées entre secteurs/dispositifs

sur le choix d'indicateurs de surveillance pertinents et la mise en place de protocoles de collecte pour ces indicateurs qui permettront d'abonder l'entrepôt de données commun et de rendre les trois surveillances en France plus intégrées.

En parallèle, la structuration d'une plateforme inter-opérable de données génomiques liées à l'antibiorésistance (ABR-Omics) a été financée. L'initiative s'est notamment appuyée sur le constat de la dispersion des données de séquençage complet (WGS) des souches bactériennes antibiorésistantes françaises, qui peuvent provenir des secteurs humain, animal et environnemental. La plateforme ABR-Omics vise, d'une part, à permettre la mise en commun de ces données (donc leur analyse commune), et, d'autre part, à développer puis mettre à la disposition de la communauté scientifique les outils bioinformatiques adaptés à ces analyses⁽²⁾.

Initiatives européennes et internationales

La mise en place d'une surveillance intégrée et *One health* est aussi un enjeu à l'échelle européenne. Il s'agit à la fois : (i) de développer de nouveaux réseaux de surveillance sur certains volets de l'approche *One Health* peu structurés jusqu'à présent, et (ii) de favoriser l'interaction et l'intégration des dispositifs de surveillance existants.

En Europe, la surveillance de la résistance aux antibiotiques en santé humaine est assurée par le réseau EARS-Net, coordonné par l'ECDC¹⁰. Ce réseau, initié en 1999, surveille aujourd'hui huit espèces bactériennes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) isolées d'hémoculture et du liquide céphalo-rachidien dans 30 pays européens. L'ECDC est aussi en charge de la surveillance des consommations d'antibiotiques au travers du réseau Esac-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) depuis 2011¹¹.

En santé animale, la surveillance des ventes d'antibiotiques à destination des animaux est assurée par l'EMA via le réseau Esvac (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) depuis 2010¹². La surveillance de la résistance est, elle, uniquement obligatoire à l'abattoir pour les animaux destinés à la consommation depuis 2014 ; une surveillance coordonnée par l'Efsa, qui couvre les *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* et les SARM. Cette surveillance n'est néanmoins pas forcément représentative de l'épidémiologie de la résistance en santé animale, puisque pratiquée sur des animaux sains destinés à l'abattage.

C'est dans le cadre de l'action conjointe européenne de lutte contre l'antibiorésistance et les infections associées aux soins⁽³⁾, un projet collaboratif entre

24 pays financé par la commission européenne de 2017 à 2021, que les États membres ont collaboré pour conceptualiser la mise en place d'un réseau de surveillance de la résistance chez les animaux malades en Europe¹³. Baptisé EARS-Vet, ce réseau propose de surveiller la résistance chez 6 espèces animales et pour 11 espèces bactériennes¹⁴. Une étude pilote proposant une première analyse conjointe des données de 11 partenaires issus de 9 pays européens engagés dans EARS-Vet a été publiée en 2023¹⁵.

Dans son programme de santé EU4Health 2022¹⁶, la Commission européenne a affiché son ambition de financer une nouvelle action conjointe de lutte contre l'antibiorésistance et les infections associées aux soins. Cette nouvelle action conjointe (EU-JAMRAI 2), qui pourrait débuter dès 2024, aura notamment pour objectif de pérenniser le réseau EARS-Vet et de conceptualiser la mise en place d'un réseau européen de surveillance de la résistance dans l'environnement, pour l'heure inexistant. Elle devra aussi réfléchir à l'intégration de ces nouveaux dispositifs de surveillance avec les dispositifs et initiatives existantes.

Enfin, à l'échelle internationale, une approche globale et intégrée de la lutte contre l'antibiorésistance apparaît également primordiale, les bactéries résistantes ne connaissant pas de frontières et pouvant se disséminer rapidement d'un continent à l'autre¹⁷. Dans les pays émergents en particulier, la hausse attendue de la demande en protéines d'origine animale représente un facteur de risque d'augmentation des usages d'antibiotiques et d'émergence de résistances associées¹⁸. Pour renforcer la surveillance internationale, un système intégré tripartite de surveillance de la résistance et des usages d'antibiotiques (*Tripartite Integrated System for Surveillance on AMR and Antimicrobial Use*) est actuellement en cours de développement. Il vise à rapprocher les données de surveillance collectées par l'OMS (programme Glass¹⁹ de surveillance de la résistance et des consommations d'antibiotiques chez l'homme), l'Organisation mondiale de la santé animale²⁰ (suivi des ventes d'antibiotiques à destination des animaux d'élevage) et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (programme InFARM de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les animaux d'élevage, en cours de construction). La contribution du secteur environnemental à ce système reste encore à définir.

Conclusion et perspectives

L'approche « *One health* », déclinée dans de nombreux domaines de santé, s'applique également à la thématique de l'antibiorésistance. Toutes les voies de transmission intersectorielles de l'antibiorésistance ne sont pas élucidées ni quantifiées, mais la nécessité d'aborder ce sujet de façon globale est admise. Au-delà du recueil des données d'antibiorésistance de façon indépendante par chaque secteur (homme, animal, environnement), l'un des principaux

⁽²⁾ <https://www.abromics.fr/>

⁽³⁾ EU-JAMRAI, <https://eu-jamrai.eu/>

défis réside désormais dans notre capacité à définir les voies et moyens de construire des indicateurs communs de surveillance et d'analyser de façon intégrée les données collectées dans chaque secteur. Une telle ambition apparaît essentielle pour que l'approche « *One health* » prenne un sens et une utilité opérationnels qui dépassent la juxtaposition de données produites actuellement dans des objectifs strictement sectoriels. Cette ambition vise aussi à rationaliser la structuration des dispositifs de surveillance et à gagner en efficacité. L'année 2023 est celle d'une articulation entre les précédentes initiatives politiques en matière de lutte contre l'antibiorésistance (feuille de route interministérielle, plans Écoantibio) et la construction d'une nouvelle impulsion intersectorielle. Gageons que ce cadre puisse permettre de porter encore davantage l'ambition d'une surveillance réellement « *One health* » de l'antibiorésistance. ■

Liens d'intérêt

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

Références

- [1] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Antibiorésistance et environnement. État et causes possibles de la contamination des milieux en France. Maisons-Alfort: Anses; 2020. 298 p. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-%C2%AB%C2%A0antibior%C3%A9sistance-et-environnement-%C3%A9tat-et-causes>
- [2] Miltgen G, Martak D, Valot B, Kamus L, Garrigos T, Verchere G, *et al.* *One Health* compartmental analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* on Reunion Island reveals partitioning between humans and livestock. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(5):1254-62.
- [3] Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol.* 2011;301(8):630-4.
- [4] Haenni M, Saras E, Châtre P, Médaille C, Bes M, Madec JY, *et al.* A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):326-9.
- [5] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Élaboration d'une liste de couples « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire. Maisons-Alfort: Anses; 2023. 228 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0066Ra.pdf>
- [6] World Health Organization. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing *E. coli* using a "One Health" approach: Implementation and opportunities. Geneva: WHO; 2021. 59 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340079>
- [7] Collineau L, Bourély C, Rousset L, Berger-Carbonne A, Ploy MC, Pulcini C, *et al.* Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: Characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021. *Euro Surveill.* 2023;28(22):2200804.
- [8] Santé publique France. Prévention de la résistance aux antibiotiques: Une démarche « Une seule santé ». Saint-Maurice: Santé publique France; 2022. 25 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante>
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016-2018. Stockholm: ECDC; 2021. 164 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/third-joint-interagency-antimicrobial-consumption-and-resistance-analysis-report>
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021>
- [12] European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021. Trends from 2010 to 2021. Twelfth ESVAC report. Amsterdam: EMA; 2022. 94 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf
- [13] Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, *et al.* Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Euro Surveill.* 2021;26(4):2001359.
- [14] Mader R, Bourély C, Amat JP, Broens EM, Busani L, Callens B, *et al.* Defining the scope of the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine (EARS-Vet): A bottom-up and One Health approach. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(3):816-26.
- [15] Lagrange J, Amat JP, Ballesteros C, Damborg P, Grönthal T, Haenni M, *et al.* Pilot testing the EARS-Vet surveillance network for antibiotic resistance in bacterial pathogens from animals in the EU/EEA. *Front Microbiol.* 2023;14:1188423.
- [16] European Commission. EU4Health Work Programme for 2022. Brussels: EC; 2022. 110 p. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-04/amended_wp2022_en.pdf
- [17] Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: The role of international travel. *J Travel Med.* 2019;26(8):taz036.
- [18] Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(2):e0001305.
- [19] World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Geneva: WHO; 2022. 72 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
- [20] World Organization for Animal Health. Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. 6th edition. Paris: WOAH; 2022. 133 p. <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/a-sixth-annual-report-amu-final.pdf>

Citer cet article

Collineau L, Lacotte Y, Madec JY. Vers une approche « *One health* » de la surveillance de l'antibiorésistance en France. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;22-23:488-93. http://beh.sante-publiquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_6.html

SURVEILLANCE ET PRÉVENTION « ONE HEALTH » DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE. BILAN 2016-2022 DE LA SYNTHÈSE ANNUELLE COORDONNÉE PAR SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

// ONE HEALTH SURVEILLANCE AND PREVENTION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN FRANCE. REVIEW OF THE 2016–2022 ANNUAL SUMMARIES COORDINATED BY SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

Sylvie Maugat (sylvie.maugat@santepubliquefrance.fr), Philippe Cavalié, Anne Berger-Carbonne et les membres du groupe de Travail Synthèse Antibiorésistance « One health »*

Santé publique France, Saint-Maurice

*Santé publique France et partenaires : Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne, Michèle Nion-Huang, Ghaya Ben Hmidene, Philippe Cavalié, Mélanie Colomb-Cotinat, Sophie Fégueux (Santé publique France), Catherine Dumartin, Muriel Péfau, Emmanuelle Reyraud, LoryDugravot, Loïc Simon, Amélie Jouzeau, Christian Martin, Aurélie Chabaud (Mission nationale Spares), Anne-Gaëlle Venier, Romane Baroux (Mission nationale Matis), Olivier Lemenand, Sonia Thibaut Jovelin, Jocelyne Caillon, Gabriel Birgand (Mission nationale Primo). ANSM : Karima Hider-Mlynarz, Isabelle Pelanne, Alban Dhanani. Anses : Anne Chevance, Nathalie Jarrige, Lucie Collineau, Sophie Granier, Agnès Perrin-Guyomard, Jean Yves Madec. Assurance maladie : Rémi Pécault-Charby, Anne Sophie Lelong. Haute Autorité de santé (HAS) : Marie-Claude Hittinger, Inserm Univ. Limoges, CHU Limoges, RESINFIT, U1092 : Christophe Dagot, Marie-Cécile Ploy. Société de pathologie infectieuse de langue française : Serge Alfandari, Solen Kerneis, Pierre Tattevin, France Cazenave-Roblot, Emmanuelle Varon, Bernard Castan. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire : Maxime Jarnoux, Claire Fuentens. Direction Générale Commissariat général au développement durable : Laura Barbier, Céline Couderc-Obert. Ministère de la Santé et de la Prévention : Céline Pulcini, Julien Morin. Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) : Anne-Marie Rogues, Didier Lepelletier, Olivia Keita-Perse, Pierre Parneix, Bruno Grandbastien.

Soumis le : 29.09.2023 // Date of submission: 09.29.2023

Résumé // Abstract

La synthèse antibiorésistance « One health » coordonnée par Santé publique France et publiée annuellement à l'occasion de la semaine du bon usage des antibiotiques s'inscrit dans la démarche initiée à la fin des années 1990 pour combattre l'antibiorésistance et favoriser un meilleur usage des antibiotiques. Après deux éditions dédiées spécifiquement à la santé humaine, le document a intégré en 2016 la santé animale et l'environnement, dans le cadre de la feuille de route interministérielle 2016.

Les indicateurs retenus dans la synthèse pour leur disponibilité et intérêt en secteurs humain et animal portent sur la consommation d'antibiotiques et la résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux fluoroquinolones chez *Escherichia coli*. Pour l'environnement, la présence d'antibiotiques ou de leurs métabolites, ainsi que la présence de bactéries et de gènes de résistance dans les différents compartiments de l'environnement ciblent en particulier les gènes marqueurs de la présence d'*E. coli* dans l'environnement et de son caractère de résistance.

Depuis 2016, les consommations d'antibiotiques diminuent. Cette diminution a été très progressive (-7,8% entre 2016 et 2019) en santé humaine et plus importante chez l'animal (-19% entre 2016 et 2019), après une diminution drastique chez l'animal entre 2011 et 2016 (-37%). Dans la même période, les actions favorisant le bon usage se sont multipliées, portées par un réseau d'acteurs en pleine structuration. Malgré cette évolution encourageante, la contamination de l'environnement par des résidus d'antibiotiques est fréquente et atteint souvent des niveaux importants.

Ce document de vulgarisation est destiné aux professionnels de santé non experts pour les informer des actualités et des tendances dans le domaine complexe de la prévention de l'antibiorésistance. Son élaboration a participé au rapprochement des acteurs qui développent aujourd'hui des analyses intégrées. Sensibiliser le grand public et améliorer la disponibilité de données environnementales sont les prochains défis à relever.

The "One Health" antimicrobial resistance brochure is produced annually since 2014 in support of the global approach to tackling antimicrobial resistance and promoting better use of antibiotics, as initiated in the 1990s. After two editions devoted to human health, in 2016 the document integrated data from animal health and the environment in coherence with the inter-ministerial road map.

*The brochure presents indicators selected for their relevance and availability in the human and animal sectors. These indicators focus on antibiotic consumption and resistance to third-generation cephalosporins and fluoroquinolones in *Escherichia coli*. For the environment, the presence of antibiotics or their metabolites, and the presence of bacteria and resistance genes in the various compartments of the environment target specifically the marker genes for the presence of *E. coli* in the environment and its resistance profile.*

Since 2016, antibiotic consumption has been decreasing. This decline was very gradual in human health (-7.8% between 2016 and 2019) but more significant in animals (-19% between 2016 and 2019). A drastic decrease in animal antibiotic consumption had already occurred between 2011 and 2016 (-37%). In the same period, the actions of stewardship have increased, supported by a network of actors that is gaining in structure. Despite this promising development, environmental contamination by antibiotics is frequent and often reaches significant levels.

This brochure is intended to raise awareness among non-expert health professionals, helping to inform them of updates and trends in the complex field of antimicrobial resistance prevention. Its elaboration has contributed to improved collaboration between actors who today develop AMR integrated data analyses. Raising awareness among the public and improving the availability of environmental data are the next challenges to address.

Mots-clés : Antibiotiques, Résistance bactérienne, Une seule santé, Prévention, Bon usage

// **Keywords:** Antibiotics, Antimicrobial resistance, One Health, Prevention, Stewardship

Introduction

En France, la prévention de l'antibiorésistance en santé humaine est structurée depuis les années 1990 et plus spécifiquement pour le bon usage des antibiotiques depuis les années 2000. Chez l'animal, le premier plan Écoantibio¹ a été mis en œuvre en 2012.

Dès 1999, une résolution adoptée par le Conseil de l'Europe soulignait que la résistance aux antibiotiques constituait un problème majeur de santé publique. En effet, au cours de ces dernières décennies, la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques s'est toujours accompagnée du développement rapide de résistances (figure 1).

Cette résolution a été à l'origine de nombreuses actions, tant au niveau national qu'europpéen. Sur le plan européen, en santé humaine, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) coordonne deux réseaux de surveillance des consommations antibiotiques et des résistances : Esac-Net pour la consommation antibiotique⁽¹⁾ et EARS-Net pour la résistance aux antibiotiques⁽²⁾, créés en 2001 et fondés sur les données des réseaux nationaux⁽³⁾. En santé animale, un réseau de surveillance des consommations d'antibiotiques à usage vétérinaire⁽⁴⁾, coordonné par l'Agence européenne des médicaments, a été constitué en 2011. En complément, une surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'abattoir et dans les viandes fraîches est coordonnée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa).

Depuis 2006, l'ECDC organise chaque année une journée pour la préservation des antibiotiques le 18 novembre, reprise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis 2015. À cette occasion, en 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé (ANSM) et l'Institut de veille sanitaire ont décidé de publier une synthèse annuelle commune des données de surveillance les plus récentes en santé humaine. L'objectif initial était, d'une part, de disposer d'un document unique regroupant les principaux résultats de surveillance se rapportant aux antibiotiques, à l'instar des rapports produits par d'autres pays, tels que le Danemark² et, d'autre part, de mieux valoriser les travaux respectivement conduits par ces deux agences et de leur permettre une plus grande diffusion.

En parallèle, à partir de 2015, l'OMS a promu une approche « *One health* » (une seule santé) de la prévention de l'antibiorésistance. En effet, les antibiotiques sont utilisés par l'homme et par l'animal, et sont déversés dans l'environnement, ce qui contribue à la diffusion de l'antibiorésistance (figure 2).

En France, la première feuille de route interministérielle pour la prévention de l'antibiorésistance a été publiée en novembre 2016. Prenant en compte cette démarche « *One health* », le document annuel de synthèse interagences des données de surveillance s'est progressivement étendu à la santé animale puis à l'environnement, complétant son partenariat avec les agences sanitaires, les ministères, les acteurs académiques, les sociétés savantes et les autres acteurs clés de la surveillance, de la prévention et du bon usage des antibiotiques.

Cette synthèse antibiorésistance (ATBR) « *One health* »⁽⁵⁾, qui a désormais huit ans d'existence, fait l'objet d'un premier bilan dans cet article.

Méthode

Lors de la première édition en 2016, la synthèse ATBR « *One health* » avait pour cible le grand public averti, comme par exemple les personnes travaillant dans des professions proches de la santé et les professionnels de santé non spécialisés en infectiologie. En 2022, la cible a été modifiée et s'est reportée sur l'ensemble des professionnels : santé humaine, santé animale et environnement.

⁽⁵⁾ <https://santepubliquefrance.fr/rattb> : Chapitre « Nos actions », partie « Des actions de communication ».

⁽¹⁾ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>

⁽²⁾ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-net-works-and-laboratory-networks/ears-net-data>

⁽³⁾ <https://onerba.org/> ; <https://www.preventioninfection.fr/spares-surveillance-et-prevention-de-lantibioresistance-en-etablissements-de-sante/> ; <https://ansm.sante.fr/>

⁽⁴⁾ Esvac ; <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

Les indicateurs présentés ont été sélectionnés pour leur disponibilité. En santé humaine, la consommation d'antibiotiques est mesurée en doses définies journalières et prescriptions/1 000 habitants en ville ou pour 1 000 journées d'hospitalisation en établissements de santé (ES). En ville et en ES, la consommation est

stratifiée par classe d'âge et par famille ou groupe de molécules. Les données de ville sont détaillées par Santé publique France à partir du système national de données de santé et pour les ES par la mission de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé (Spares).

Figure 1

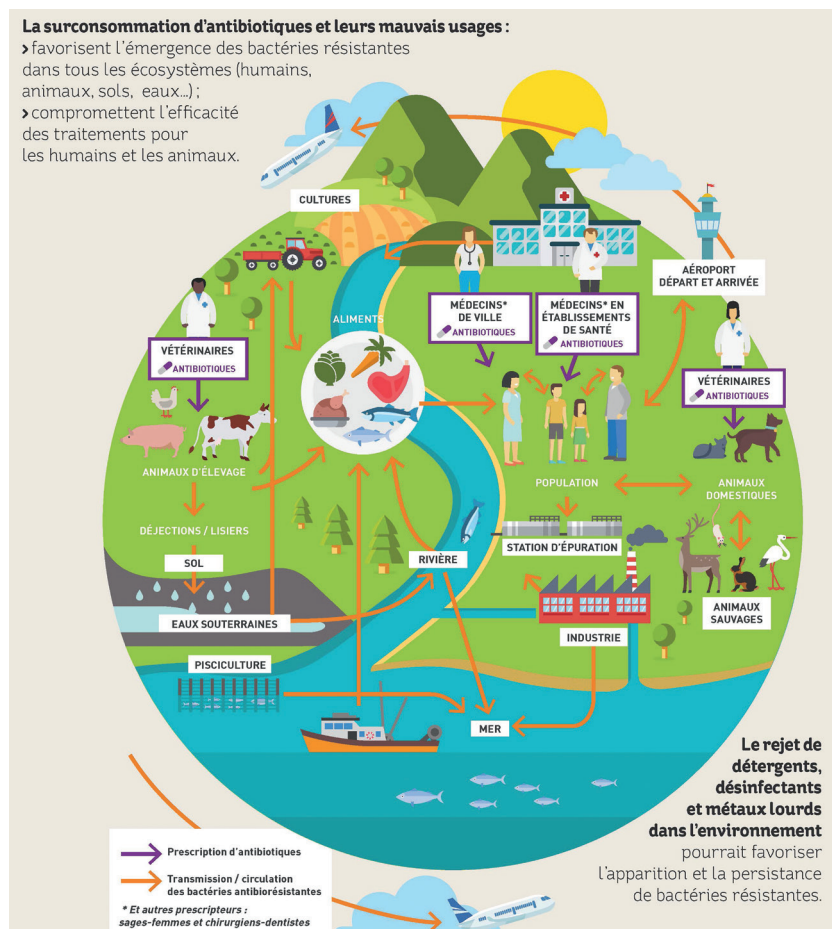
Antibiorésistance : un engrenage de la surconsommation à l'impasse thérapeutique



D'après Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Saint-Maurice ; Santé publique France: 2016. pp 2-3.

Figure 2

Antibiorésistance : une menace mondiale



D'après Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. Saint-Maurice ; Santé publique France : 2019. pp 2-3.

Chez les animaux, l'exposition aux antibiotiques est mesurée en Alea (*Animal level of exposure to antimicrobials*) : il est obtenu en divisant le poids vif traité par la masse animale totale pour une espèce animale donnée. Les tendances de ces indicateurs sont mises en perspective. Pour la santé animale, les données sont détaillées par espèce (bovins, volailles, porcs, chiens-chats...). La consommation d'antibiotiques par molécule est ciblée sur les antibiotiques « critiques », fortement générateurs de résistance.

Concernant la résistance bactérienne, les indicateurs communs choisis sont : la résistance aux céphalosporines de troisième génération et la résistance aux fluoroquinolones chez *Escherichia coli* (*E. coli*). Leur évolution est décrite sur 10 ans. Elle est exprimée en proportion de résistance au sein de l'espèce, complétée par des données d'incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation en ES.

Les indicateurs sont présentés au niveau national, certaines années au niveau régional et au niveau européen. Pour situer la place de la France en Europe, la synthèse ATBR « *One health* » s'est appuyée sur les données des quatre réseaux européens déjà mentionnés : EARS-Net, Esac-Net, Esvac et Efsa. Jusqu'en 2019, les données EARS-Net pour la France étaient issues du réseau de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba), puis à partir de 2020, de la mission Spares. Les données Esac-Net sont issues des données de ventes d'antibiotiques recueillies par l'ANSM chaque année en ville et en ES. Parallèlement, l'Agence nationale du médicament vétérinaire, intégrée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), recueille et analyse les données de vente d'antibiotiques à usage vétérinaire que déclarent les laboratoires pharmaceutiques. Les données de résistance chez les animaux sains (portage) sont issues du dispositif Efsa, et chez les animaux malades (bactéries isolées d'infections), elles sont issues du Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) piloté par l'Anses. La diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), en particulier les entérobactéries productrices de carbapénémases, est une problématique majeure de santé humaine. Les données des signalements d'infections nosocomiales (via l'outil e-SIN) sont illustrées dans la plupart des numéros. En santé animale, les BHRe ne sont pas au premier plan, car absentes chez les animaux d'élevage et sporadiques chez les animaux de compagnie.

Pour l'environnement, les données rapportées chaque année depuis 2016 concernent la présence d'antibiotiques ou de leurs métabolites, et la présence de bactéries et gènes de résistance dans l'environnement (eaux usées, eaux de surface et sols notamment). Le choix des travaux relayés est guidé par les indicateurs retenus en santé humaine et animale, ciblant en particulier *E. coli* résistant et les gènes de résistance marqueurs de sa présence dans l'environnement, ainsi que la présence d'antibiotiques d'usage courant en santé humaine ou animale.

Enfin, la synthèse ATBR « *One health* » relaye les outils, projets, et évaluations disponibles concernant le bon usage et la prévention des infections, incluant la formation des professionnels et la sensibilisation du grand public à l'antibiorésistance.

De 2016 à 2018, la publication de la synthèse ATBR « *One health* » a été relayée par chaque agence contributrice. Depuis 2019, à la demande du ministère de la Santé et de la Prévention, la communication est plus largement portée par Santé publique France. En 2022, sa sortie s'est articulée avec la campagne de marketing social pédagogique sur le bon usage des antibiotiques⁽⁶⁾.

Résultats

Indicateurs de surveillance en santé humaine et animale

Depuis 2016, on observe une diminution des consommations d'antibiotiques en santé humaine et de l'exposition (Alea) des animaux de rente et de compagnie en santé animale. Chez l'homme, cette diminution a été très progressive (-7,8% entre 2016 et 2019), alors que chez l'animal, on a observé une poursuite importante de la baisse (-16,5% entre 2016 et 2021), drastique entre 2011 et 2016 (-37%) après le premier plan Écoantibio³.

En santé humaine, la diminution de la consommation d'antibiotiques a été modérée jusqu'en 2019 (figures 3a et 3b). En 2020, une diminution importante de la consommation d'antibiotiques a été observée. La forte baisse constatée résulte en grande partie des mesures prises pour contenir la pandémie de Covid-19 (confinements et gestes barrières en particulier). La consommation a de nouveau augmenté, modérément en 2021 et fortement en 2022, dans le secteur de ville⁴.

Concernant les résistances bactériennes, les indicateurs choisis ont montré des tendances contrastées : en santé humaine, la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez *E. coli* a diminué, après avoir augmenté en ville et en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) jusqu'en 2014 et jusqu'en 2016 en ES. La résistance aux fluoroquinolones a diminué sur toute la période 2012-2021 en ES et de façon plus marquée en Ehpad, mais elle était en augmentation en secteur de ville. En santé animale, parmi les souches isolées d'infection (données Résapath), la résistance aux C3G et la résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* ont fortement diminué dans toutes les espèces, sauf chez les équidés (figure 4). Les données issues de e-SIN montrent une augmentation régulière des signalements de BHRe jusqu'en 2019. Ces signalements ont chuté en 2020. Cette évolution a également été observée par le Centre national de référence pour la résistance aux antibiotiques⁵.

⁽⁶⁾ <https://santepubliquefrance.fr/rattb> : Chapitre « Nos actions », partie « Des actions de prévention ».

Indicateurs de surveillance dans l'environnement

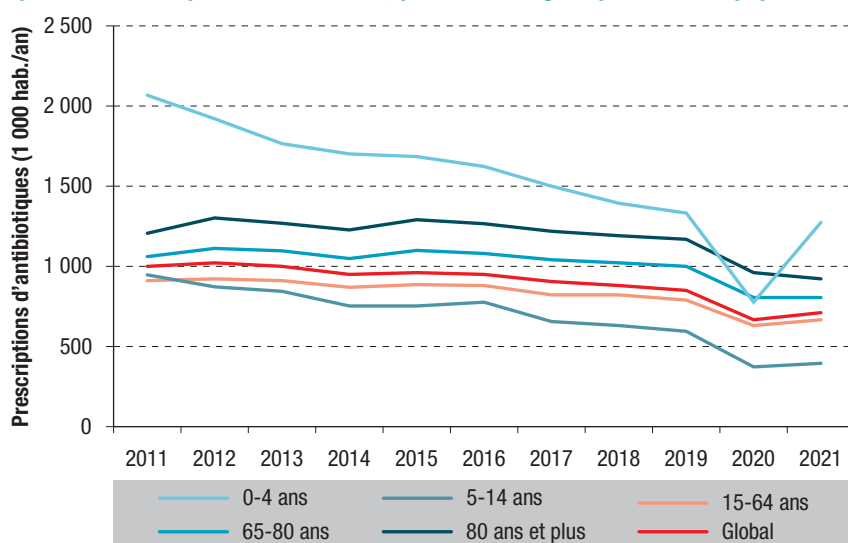
En 2018, une infographie réalisée à partir d'une publication de 2009⁶ montre que tous les milieux sont contaminés par des molécules d'antibiotiques et métabolites variés, principalement au niveau des effluents hospitaliers, urbains et industriels. Une autre infographie (figure 5) montre parallèlement que la présence de bactéries résistantes et de gènes de résistance bactérienne aux antibiotiques prédomine au niveau des effluents urbains et hospitaliers.

Les données les plus nombreuses concernent la présence d'antibiotiques dans les eaux de surface, dont la détection relève de la directive-cadre sur l'eau (DCE)^{7,8}. En 2019, les données du réseau Naïade⁽⁷⁾

⁽⁷⁾ <https://naiades.eaufrance.fr/>

Figure 3a

Prescription d'antibiotiques de 2011 à 2021, par classe d'âge et pour toute la population en secteur de ville



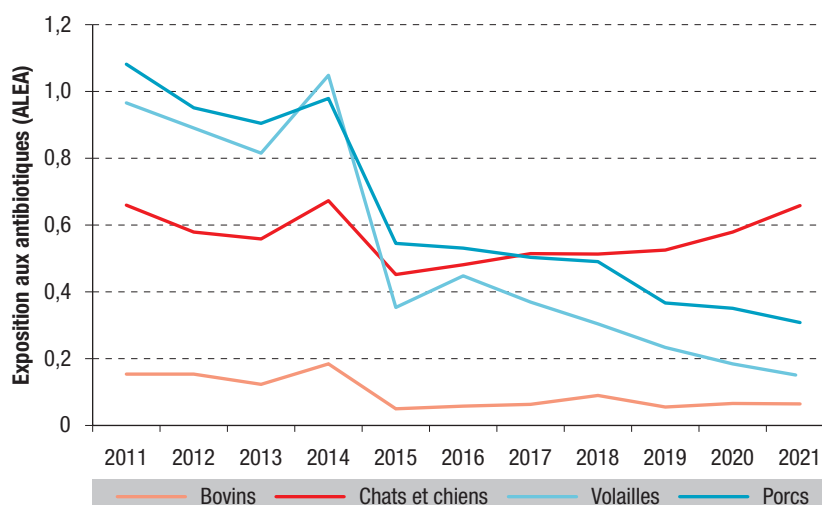
OBJECTIF
Stratégie nationale⁽⁸⁾
<650 prescriptions/
1 000 hab./an

Source : Santé publique France, données SNDS, France 2011-2021.

D'après Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Saint-Maurice ; Santé publique France : 2022. p 14.

Figure 3b

Exposition aux antibiotiques de 2011 à 2021 par espèce animale



* L'alea (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) est obtenu en divisant le poids vif traité par la masse animale totale pour une espèce donnée ; il estime, sous certaines hypothèses, le nombre par animal.

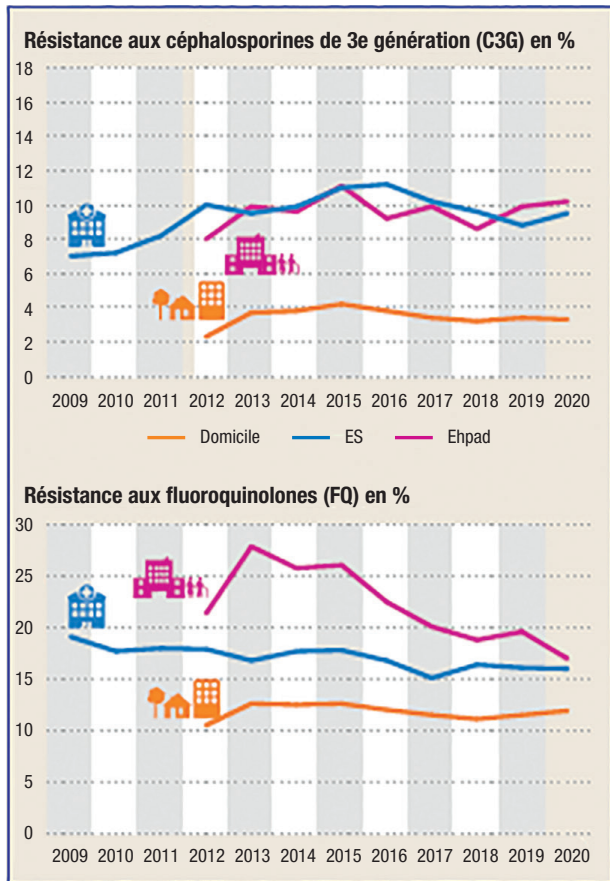
Source : Anses-ANMV.

D'après Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Saint-Maurice ; Santé publique France : 2022. p 15.

Figure 4

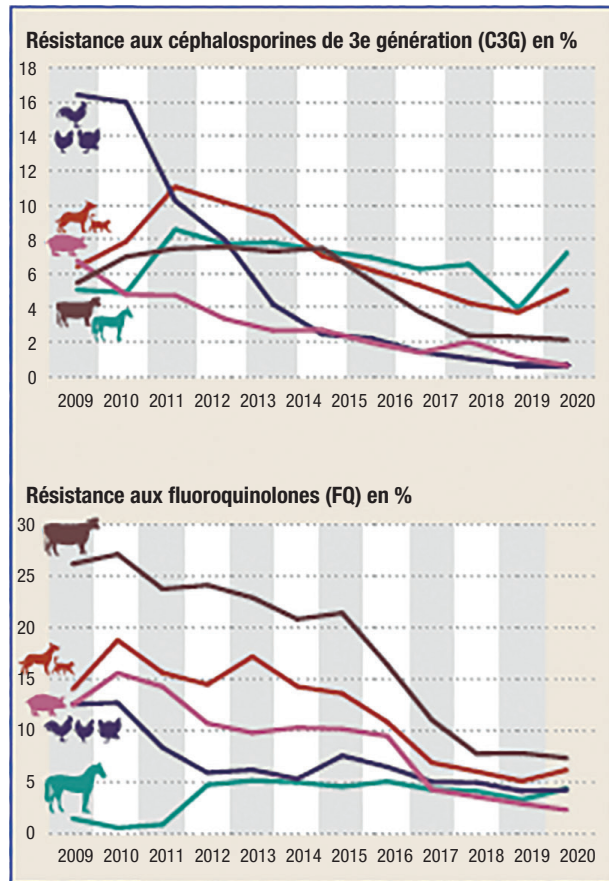
Évolution sur 10 ans de la résistance aux antibiotiques chez *E. coli* en santé humaine et animale

Chez l'humain



Source : Missions nationales Primo et Spares via RePias/ Santé publique France.

Chez l'animal

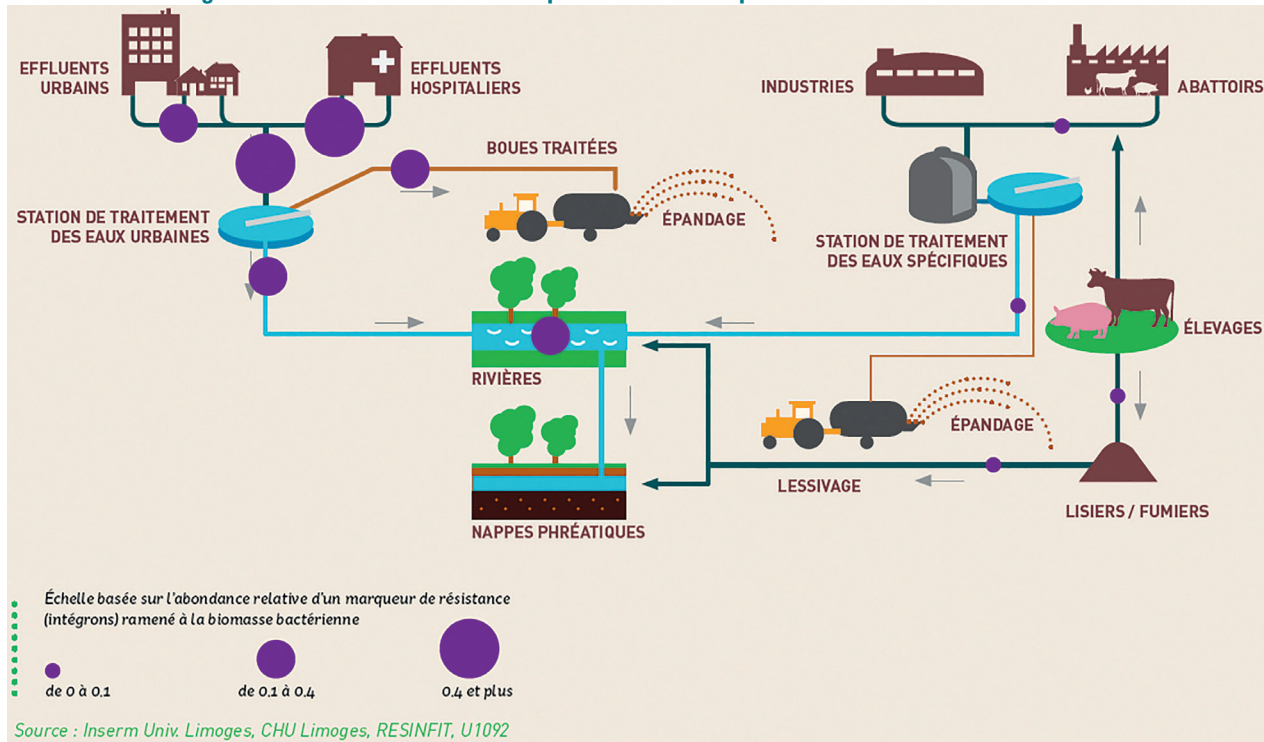


Source : Resapath via Anses.

D'après Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. Saint-Maurice ; Santé publique France: 2021. p 9.

Figure 5

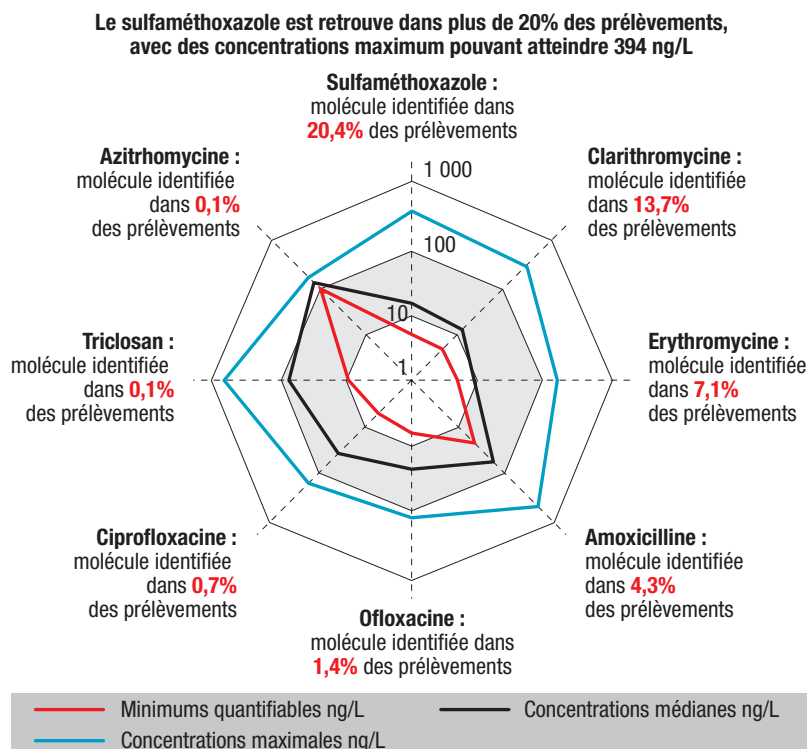
Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement



D'après Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! 2018. p 7.

Figure 6

Dissémination des antibiotiques mesurée dans les eaux de surface (cours d'eau) en France. Données 2016-2019, Réseau Naïade, Office français de la biodiversité



Source : Agence française de la biodiversité.

D'après Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. Saint-Maurice ; Santé publique France: 2019. p 7.

permet également de développer des coopérations « One health » en rapprochant les réseaux de surveillance.

Situation de la France en Europe

En termes de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne en santé humaine ou d'exposition aux antibiotiques des animaux, et malgré les évolutions observées, le rang de la France est globalement resté stable au fil des années.

En santé humaine, la France était en 2021 le quatrième pays européen le plus consommateur d'antibiotiques dans le secteur de ville⁹. Son classement a évolué entre la première et la cinquième place durant ces vingt dernières années. Aucun changement majeur n'a été observé en Europe : quelle que soit l'année considérée, ce sont les mêmes pays qui se caractérisent soit par le niveau modéré, soit par le niveau élevé de leur consommation d'antibiotiques. Dans le secteur hospitalier, cependant, la consommation française est proche de la moyenne européenne.

Concernant la résistance aux C3G parmi les souches de *E. coli* isolées d'hémocultures, la France se situait en 2021 au neuvième rang des pays présentant les valeurs les plus faibles et, durant la période 2001-2020, son classement a fluctué entre le septième et le onzième rang. En revanche, concernant la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes, la France reste bien placée, avec des taux de résistance autour de 1% selon l'espèce bactérienne.

En santé animale, avec une consommation de 56,6 mg/PCU (*population correction unit*) en 2020, la France se situait en dessous de la moyenne européenne des consommations d'antibiotiques, estimée à 89,0 mg/PCU¹⁰. Cette position était plutôt stable, car la plupart des pays européens se sont également engagés dans une démarche de réduction des utilisations d'antibiotiques ; ainsi, entre 2011 et 2020, les quantités d'antibiotiques vendues au niveau européen ont diminué de 43,2%. La surveillance de la résistance bactérienne au niveau européen vise essentiellement la chaîne alimentaire (portage de bactéries résistantes par des animaux d'élevage sains) ; elle a montré que la France se situait à un niveau intermédiaire en Europe (par exemple, en quinzième position des pays de l'Union Européenne/Espace économique européen avec la plus forte proportion de souches d'*E. coli* complètement sensibles à un panel de neuf classes d'antibiotiques chez le poulet en 2020). En complément, une surveillance de la résistance en médecine vétérinaire (animaux malades) est en cours de structuration dans le cadre du réseau EARS-Vet, dont l'état d'avancement est présenté dans la synthèse ATBR « One health » de 2022. Près de la moitié des pays européens interrogés rapportent avoir un système de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux. Ces travaux conduits dans le cadre de l'action conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens et les infections associées

aux soins (EU-Jamrai) 2019-2022 constituent une valorisation à l'échelle européenne de l'expérience de plus de quarante ans du réseau français Résapath⁽⁹⁾.

Prévention de l'antibiorésistance

La synthèse ATBR « *One health* » présente chaque année des actions de prévention conduites en santé humaine, animale et dans l'environnement. En santé humaine comme en santé animale, deux axes principaux ressortent : le respect des mesures d'hygiène pour le contrôle des infections et le bon usage des antibiotiques. Les actions de bon usage relayées incluent la promotion des tests rapides d'orientation diagnostique, la promotion de la légitimité du praticien à ne pas prescrire d'antibiotiques lorsque leur usage n'est pas nécessaire, en particulier en cas d'infections non bactériennes, et la promotion des outils d'aide à la prescription pour ajuster au mieux les prescriptions nécessaires. Enfin, plusieurs éditions de la synthèse ATBR « *One health* » ont rapporté des actions de sensibilisation des différents publics à l'antibiorésistance et la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques, notamment l'édition 2019, avec une page spécifique dédiée à cette thématique.

Au fil des années, la synthèse ATBR « *One health* » a rendu compte de plusieurs évolutions structurantes dans le domaine de l'antibiorésistance. En santé humaine, la création de cinq missions nationales pour la surveillance et la prévention des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance a permis de développer le volet prévention en parallèle de la surveillance de la résistance et de la consommation antibiotique dans les trois secteurs de soin.

La Direction de la prévention et de la promotion de la santé de Santé publique France a été chargée de conduire une campagne de sensibilisation du grand public sur l'antibiorésistance. Les études préliminaires ont mis en évidence un faible niveau de connaissance de la population sur ce sujet.

Le dispositif de marketing social, initié en 2022, se déroule en plusieurs étapes : de 2022 à 2024, les messages doivent promouvoir les outils d'aide à la prescription auprès des professionnels de santé. « *Les antibiotiques, bien (se) soigner, c'est d'abord bien les utiliser* » est le slogan retenu pour la population et les professionnels de santé. En 2025, l'objectif sera de mieux sensibiliser le grand public à l'antibiorésistance et au risque de perte d'efficacité des antibiotiques.

Enfin, l'intégration du bon usage des antibiotiques dans la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance s'est accompagnée de la création du réseau de centres régionaux en antibiothérapie (CRATB) par le décret n° 2022-1445 du 18 novembre 2022.

Ces centres constituent un nouveau levier d'action pour préserver l'efficacité des antibiotiques en ville comme en ES et en Ehpad.

Le plan Écoantibio⁸ s'est attaché à consolider les efforts de la profession vétérinaire pour un bon usage des antibiotiques. Un réseau de vétérinaires référents en antibiothérapie, incluant un référent par filière animale, a été constitué en 2017⁽¹⁰⁾ apportant aux praticiens un appui pour optimiser leurs prescriptions. Un guide d'hygiène pour les établissements vétérinaires a été rédigé par un groupe de travail « Qualitevet »¹¹. Ces éléments ont été présentés dans l'édition 2021 de la synthèse ATBR « *One health* ».

Depuis 2017, la communication s'effectue auprès des vétérinaires et leur patientèle à l'aide de divers supports, notamment des affiches portant le slogan : « *les antibiotos, comme il faut, quand il faut* ».

La prévention de l'impact des biocides dans l'émergence des résistances bactériennes dans l'environnement est prévue dans le cadre du PNSE4¹². Certains éléments de ce plan sont décrits dans l'édition 2021 de la synthèse ATBR « *One health* ».

Discussion

Depuis sa création, ce document de synthèse annuelle a présenté un grand nombre d'informations se rapportant aux actions de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance. Ainsi a-t-il permis, pour la première fois en France, de mettre en perspective des données humaines, animales et environnementales. À l'heure de la mise en place de la nouvelle feuille de route interministérielle, ce document constitue un historique appréciable.

Une étude d'impact, conduite auprès d'un panel de 103 professionnels des trois secteurs dans le cadre du projet Surv1Health a révélé un vif intérêt pour cette synthèse « *One health* » (données non publiées). Ainsi, 96% des répondants se disaient intéressés par les résultats de la surveillance issus d'autres secteurs que le leur. 92% estimaient que la synthèse ATBR « *One health* » avait une valeur ajoutée en comparaison de rapports individuels ou sectoriels. Les participants à l'enquête rapportaient utiliser la synthèse ATBR « *One health* » pour différents usages, en particulier pour mieux connaître les acteurs impliqués dans la surveillance de l'antibiorésistance en France (figure 7). Néanmoins, 35% des répondants n'avaient jamais entendu parler de la synthèse ATBR « *One health* » avant l'enquête. Ce dernier résultat invite à améliorer la visibilité et la diffusion du document auprès des professionnels des trois secteurs.

Le document permet de comparer grâce à des indicateurs communs les effets des différents plans sur l'évolution des consommations antibiotiques et des résistances, mettant en évidence, en particulier, l'efficacité des mesures réglementaires prises dans le secteur vétérinaire. Il montre cependant que

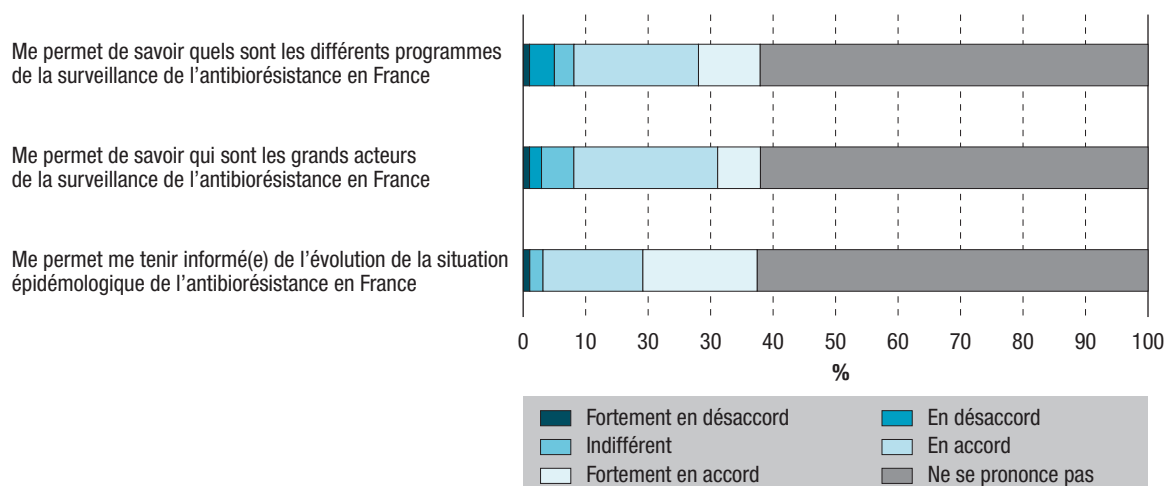
⁽⁹⁾ <https://resapath.anses.fr/>

⁽¹⁰⁾ <https://antibio-ref.fr>

Figure 7

Évaluation de la synthèse antibiorésistance « One health »

Le fait que l'information issue de la synthèse One Health provienne de plusieurs secteurs (= soit intersectorielle)...



Source : Étude d'impact de la synthèse ATBR « One health » (Nikky Millar, mémoire de Master) ; Projet Surv1Health - Anses / Santé publique France.

cette mise en perspective est difficile pour plusieurs raisons :

- les antibiotiques utilisés chez l'homme et l'animal ne sont pas toujours les mêmes ;
- les indicateurs de consommation sont différents, permettant uniquement de comparer des évolutions ;
- les liens entre l'homme et l'animal pour la transmission de l'antibiorésistance sont encore peu documentés, et ils le sont encore moins avec l'environnement.

Par ailleurs, concernant l'environnement, la surveillance est encore à l'étape de la recherche. Les indicateurs demeurent très variés selon les substances, les gènes de résistances et les milieux. La structuration d'une surveillance avec des méthodes standardisées, des indicateurs pertinents partagés et une couverture nationale des différents compartiments de l'environnement (sols, sédiments, eaux de surface, eaux souterraines, etc.) est en cours.

Plusieurs projets ont mis en perspective les données de surveillance de la résistance et de la consommation d'antibiotiques chez l'homme et l'animal, notamment dans un contexte international (projet Tricycle¹³). Dans le cadre de Promise, une mise à plat de l'ensemble des réseaux de surveillance a été entreprise et publiée (projet Surv1health¹⁴). Ce travail a montré la complexité et la multiplicité des réseaux de surveillance, notamment en santé humaine.

Les initiatives internationales, telles que EU-JAMRAI2, qui débutera en 2024, les actions du G7 dans ce domaine, ainsi que le soutien de l'Europe à la recherche, notamment via le programme international d'initiative européenne, le « Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance » (JPI-AMR) se poursuivent et se renforcent. Ainsi, à partir de 2024, un nouveau partenariat européen

prendra la suite du JPIAMR⁽¹¹⁾. Ce type d'initiatives devrait contribuer à impulser une nouvelle dynamique dans ce secteur.

En France, la nouvelle feuille de route interministérielle est porteuse d'espoir pour l'apparition de projets de développement des connaissances sur les interactions homme-animal-environnement, qui favorisent la diffusion de l'antibiorésistance.

Les actions de prévention en santé animale, qui ont eu un effet très important sur la consommation d'antibiotiques, ont été portées par les différents plans Écoantibio. En santé humaine, la première campagne d'information conduite par l'Assurance maladie, « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! », au cours des hivers 2002-2003 et 2003-2004 a permis de diminuer la consommation d'antibiotiques de 22% entre 2000 et 2004¹⁵. Les deux campagnes suivantes ont eu beaucoup moins d'effets. Le suivi des indicateurs permettra d'évaluer l'efficacité de la campagne en cours portée par Santé publique France dans le cadre de la stratégie nationale 2022-2025.

Conclusion

La synthèse ATBR « One health » est un document de vulgarisation destiné aux professionnels de santé non experts pour les informer sur les actualités et les tendances dans le domaine très complexe de la prévention et de la surveillance de l'antibiorésistance. Deux défis restent encore à relever, au-delà du cadre de ce document annuel : mieux sensibiliser le grand public à cette problématique, et obtenir des données environnementales permettant de mieux comprendre le rôle de ce secteur dans la diffusion de l'antibiorésistance. ■

(11) <https://www.horizon-europe.gouv.fr/european-partnership-one-health-anti-microbial-resistance-33829>

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Nikky Millar pour la conduite de l'évaluation de la synthèse ATBR « *One health* » auprès d'un panel de professionnels de santé humaine, animale et environnementale. Ce travail a été réalisé en 2021 dans le cadre du projet Surv1Health, coordonné par l'Anses et Santé publique France.

Liens d'intérêt

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

Références

[1] Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Écoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017-2022). Paris: Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>

[2] Birgitte Borck Høg, Ute Wolff Sønksen. DANMAP 2021. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen; National Food Institute, Technical University of Denmark, Statens Serum Institute: 2022. 176 p.

[3] Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Plan ÉcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance 7. Paris: Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>

[4] Cavalié P, Ben Hmidene G, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France entre 2012 et 2022. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(22-23):451-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_1.html

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

[6] Segura PA, François M, Gagnon C, Sauvé S. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. Environ Health Perspect. 2009;117(5):675-84.

[7] Parlement européen. Protection et gestion des eaux. Strasbourg: Parlement européen. <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/74/protection-et-gestion-des-eaux>

[8] République française. Arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris

en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000021865356>

[9] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. 24 p. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021>

[10] European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. Amsterdam: EMA. 130 p. https://health.ec.europa.eu/publications/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-and-2020_en

[11] Qualivet. Le guide des bonnes pratiques de l'hygiène vétérinaire. Paris: Qualivet. 66 p. <https://www.qualivet.org/le-guide-complet/>

[12] Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. Le plan national santé environnement (PNSE). Le 4^e plan santé environnement : « Un environnement, une santé » (2021-2025). Paris: Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. Mis à jour le 24 octobre 2023. <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse>

[13] Organisation mondiale de la santé. Global tricycle surveillance *E. coli* BLSE. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing *E. coli* using a “One Health” approach: Implementation and opportunities. Genève: OMS; 2021. 76 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021402>

[14] Collineau L, Bourély C, Rousset L, Berger-Carbonne A, Ploy MC, Pulcini C, et al. Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: Characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021. Euro Surveill. 2023;28(22):pii=2200804.

[15] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La consommation des Antibiotiques en France de 2000 à 2020. Saint-Denis: ANSM; 2023. 46 p. <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/07/26/20230726-rapport-antibiotiques-periode-2000-2020.pdf>

Citer cet article

Maugat S, Cavalié P, Berger-Carbonne A, groupe de travail « Synthèse Antibiorésistance « *One health* ». Surveillance et prévention « *One health* » de la résistance aux antibiotiques en France. Bilan 2016-2022 de la synthèse annuelle coordonnée par Santé publique France. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(22-23):494-503. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_7.html