

RAPPORT FINAL
IMA – BAPCOC – ISP

ETUDE MULTI-CENTRIQUE

**« CORRELATION ENTRE L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES ET
L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ LE PATIENT INDIVIDUEL »**

BOUDEWIJN CATRY, ERIK HENDRICKX, RAGNA PREAL, RAF MERTENS

**POUR LE COMPTE DU
CONSEIL NATIONAL DE LA PROMOTION DE LA QUALITE (CNPQ)**

Novembre 2008

IMA : Agence intermutualiste

BAPCOC : Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee

ISP : Institut Scientifique de Santé Publique

Traduction : Olivier Van Cauteren

TABLE DES MATIERES

SUMMARY

A. INTRODUCTION ET OBJECTIFS	4
B. MATERIEL & METHODES	5
C. RESULTATS	8
a) DONNEES DES LABORATOIRES	8
i) Structure des données	8
ii) Recodification des types d'échantillons	8
iii) Recodification des déterminations des sensibilités	9
iv) Recodification des bactéries	10
v) Aperçu des bactéries par matrice	11
vi) Sensibilités du <i>Staphylococcus aureus</i> isolé dans le sang	12
b) FUSION PATIENTS – NUMEROS D'ECHANTILLONS	14
c) UTILISATION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX	16
d) CORRELATION UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES/RESISTANCE	19
e) ANALYSES DETAILLEES SUR <i>S. AUREUS</i>	23
i) Régression logistique simple SARM	24
ii) Régression logistique multivariée SARM	25
D. CONCLUSIONS	26
E. RESUME DES ACTIVITES	27
REFERENCES	28
ANNEXE 1	30
ANNEXE 2	31

SUMMARY

Antimicrobial resistance leads to increased healthcare costs primarily due to a higher morbidity and mortality from infectious diseases, and increased length of hospital stay. The relationship between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance is complex and remains far from fully understood. The objective of the present study was to investigate the relationship between the average daily intake of antimicrobial agents and the occurrence of microbial drug resistant organisms, in particular well known pathogens, at the individual patient level both in the ambulatory and in the in-patient setting.

The microbiological results of voluntary participating clinical laboratories during 2005 were coupled with the antimicrobial consumption patterns (July 2004-December 2005) as provided by the pooled data of the seven Belgian health insurance funds (intermutualistic agency). Univariate and multivariate logistic regression were used to identify risk factors for antimicrobial resistance following antimicrobial consumption and other patient characteristics (calculation of Odds Ratios).

A total of 105,198 samples, originating from 16 laboratories and 44,365 patients matched the criteria for further analysis through subsets of combinations of microorganisms and susceptibility profiles. Herein only the first isolate per patient was retained so as to minimize confounding through underlying disease and/or severity of infection.

For *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*, strong significant relationships ($p < 0.001$) were found between their resistance profiles and the individual consumption of antimicrobial agents expressed as defined daily doses (DDD). This was especially the case for older and newer beta-lactam antibiotics (incl. cephalosporins) and for fluoroquinolones. These three groups of antimicrobial agents counted for 63.45% of total antimicrobial consumption within the study population. For *Streptococcus pneumoniae*, resistance to penicillines was increased by the use of the group of macrolides, lincosamides and streptogramins.

These data strongly support the existence of a risk for acquired antimicrobial resistance in major bacterial pathogens, directly related to the consumption of antimicrobial agents at the individual patient level.

When prescribing these agents of vital importance, clinicians should consider that antimicrobial consumption also inherently bears an individual risk for their own patient, besides the resistance induction at the population level that has been known for a long time.

A. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

L'antibiorésistance représente une menace croissante pour la santé publique. Les antibiotiques (AB) peuvent induire rapidement une antibiorésistance (ABR) au niveau de la flore (microbiota) intestinale de l'individu dans laquelle des bactéries pathogènes peuvent exister. En outre, des gènes de résistance peuvent être transmis via des transferts horizontaux entre des organismes commensaux et des agents pathogènes. Lorsque des agents pathogènes manifestent une ABR, on constate une hausse de la morbidité et de la mortalité, induisant à son tour une augmentation du coût des traitements. Le nombre d'AB existants est relativement limité et le processus de développement de nouvelles classes d'AB est lent (1).

La corrélation entre le recours à des AB et l'apparition d'une ABR est clairement démontrable à partir d'études écologiques (2) par agrégats (hôpitaux, régions géographiques etc.). Toutefois, cette corrélation n'a été, jusqu'à présent, que rarement étudiée à grande échelle chez des individus. Jamais une étude écologique n'établit que la prescription d'AB basée sur des preuves réduit le risque d'infections résistantes chez le patient individuel, encourageant, *ipso facto*, une utilisation rationnelle des AB. Les prescripteurs et les décideurs en matière de politique des soins de santé doivent, dès lors, pouvoir disposer d'informations relatives à la relation entre la prescription d'antibiotiques et le développement d'une ABR chez l'individu pour être en mesure de proposer des stratégies de contrôle.

L'objectif de notre projet consistait à vérifier la corrélation entre l'utilisation d'AB et le développement d'une ABR chez le patient individuel, en ce compris l'existence possible d'un effet de type « dose-réponse » et les différences d'efficacité selon que le produit est administré en milieu hospitalier ou dans le cadre de soins ambulatoires. Des statistiques de consommation ont été communiquées par différentes mutualités à l'IMA et fusionnées avec des données de laboratoires. Au cours de l'analyse, l'absence de variables de confusion (Angl. : '*confounding variables*') a été vérifiée à l'appui de données sociodémographiques. Bien que ce type d'associations de données n'ait pas encore été réalisé en Belgique, la présente étude a également tenté d'évaluer la pertinence des systèmes de données utilisés (cf. section « Matériel & Méthodes »).

Les auteurs se sont donc efforcés de démontrer que la prescription rationnelle peut se révéler utile aussi au niveau individuel en prévenant les risques pour le patient. Une telle constatation devrait convaincre les médecins prescripteurs du fait qu'une consommation réduite mais rationnelle d'antibiotiques contribuera à la réduction du risque d'antibio-résistance et, partant, des échecs thérapeutiques lors des traitements.

La présente étude a été réalisée pour le compte du Conseil National de Promotion de la Qualité (CNPQ) de l'INAMI et s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre l'IMA et la section Epidémiologie de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Le projet bénéficie du soutien de la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee - BAPCOC*). Nous tenons à remercier tout particulièrement les laboratoires cliniques participants (cf. Tableau 1).

B. MATERIEL & METHODES

Les laboratoires belges de microbiologie clinique ont été inclus sur la base de leur volontariat. Ils ont fourni des données sur toutes les cultures positives à l'antibiogramme au cours de la période du 01/01 au 31/12/2005. La présente étude a, par conséquent, porté sur une population de patients suivis par des laboratoires volontaires et qui se sont révélés positifs à la culture et à l'antibiogramme correspondant au cours de la période précitée. Les différents laboratoires ont enregistré les variables suivantes (cf. annexe 1) :

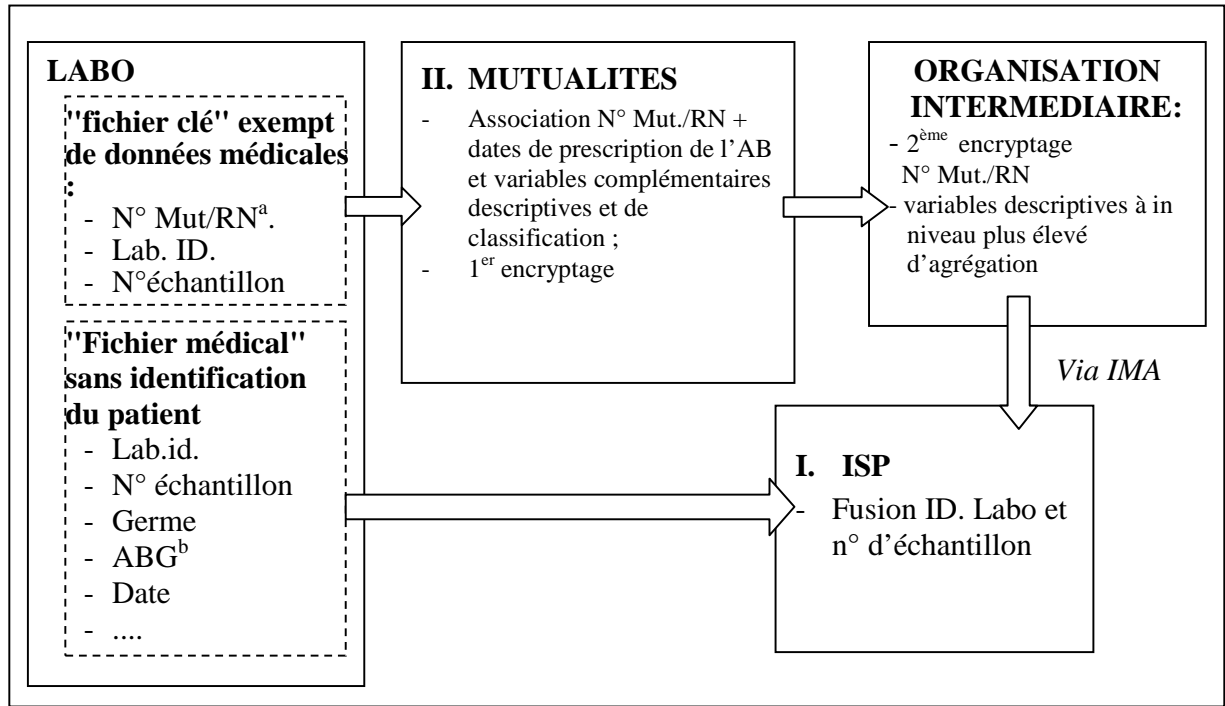
- numéro d'identification du patient ;
- numéro du laboratoire ;
- numéro unique d'échantillon ;
- date du prélèvement de l'échantillon ;
- type et localisation du prélèvement ;
- identification du germe ;
- antibiogramme/test (S/I/R/positif/négatif).

Ces données ont été directement transmises par les laboratoires à l'ISP sous la forme de fichiers ne comportant aucune référence à l'identification du patient. Dans le même temps, il a été procédé chez ces patients à une mesure individuelle de leur exposition préalable aux AB sur la base des données recueillies par l'IMA auprès des mutualités pour la période du 01/07/2004 au 31/12/2005 inclus. Les variables suivantes ont été enregistrées (cf. annexe 1) :

- numéro d'affiliation à une mutualité ou de Registre National (RN) du patient (crypté) ;
- catégorie d'âge du patient ;
- sexe du patient ;
- lieu du domicile du patient (arrondissement) ;
- catégorie sociale du patient (code ayant-droit tel que répertorié auprès de la mutuelle) ;
- numéro du prescripteur (crypté) ;
- hôpital ; dates d'admission et de sortie ;
- maison de repos et/ou MRS : idem ;
- code - produit de l'AB ;
- nombre de conditionnements ou d'unités d'administration ;
- date de délivrance ;
- pour chaque délivrance : spécification du mode d'administration (milieu hospitalier ou soins ambulatoires) ;
- pour chaque délivrance : montant remboursé par l'INAMI ;
- en cas de décès au cours de 2005 : mois et année du décès.

Afin de préserver le caractère confidentiel des données médicales, la transmission des données par les laboratoires à diverses instances s'est opérée selon un mode « bi-canal » (voir schéma) qui garantissait qu'aucune des instances concernées ne se trouvât en

possession d'informations qui aurait permis de rapprocher les résultats des laboratoires et les patients identifiés.



^aRN: Registre national, ^bABG: antibiogramme

Canal 1 : les laboratoires envoient aux mutuelles un fichier contenant les numéros de mutuelle/de registre national (RN), le numéro d'échantillon, le numéro d'identification du laboratoire. Les mutuelles disposent de l'information concernant les analyses remboursées et aucune autre information de nature médicale ne leur est communiquée, excepté un numéro anonyme d'échantillon.

Les mutuelles fusionnent les données avec les informations complémentaires en leur possession (données sociodémographiques et consommation d'antibiotiques).

Après un premier codage (encryptage) du numéro de mutuelle/de registre national, le fichier est transmis à un organisme intermédiaire qui crypte une seconde fois le numéro d'identification du patient. Le numéro d'identification du médecin demandeur ou prescripteur est également crypté. Ces données sont ensuite transmises à l'Institut scientifique de Santé Publique via l'Agence intermutualiste (IMA). Au niveau de l'IMA, un certain nombre de données relatives à des variables descriptives ont en outre été regroupées au sein d'autres classifications (« année de naissance » au lieu de « date de naissance », « arrondissement » pour « domicile ») de sorte qu'elles ne peuvent ultérieurement conduire à l'identification du patient.

Canal 2 : les laboratoires transmettent directement à l'ISP un fichier reprenant le numéro d'échantillon, le numéro d'identification du laboratoire et les données de

l'antibiogramme (germe, type d'échantillon, modèle de résistance...); ce fichier ne contient, par conséquent, aucune référence directe ou indirecte à l'identité du patient.

L'ISP a procédé à la fusion des fichiers sur la base du numéro de l'échantillon et du numéro d'identification du laboratoire, ainsi qu'à la recodification, à la validation et à la conversion du fichier en un format utilisable. Les facteurs de risque d'apparition d'une résistance à un antibiotique déterminé ont été analysés à l'aide de régressions logistiques multivariées. La recodification et l'analyse ont été effectuées à l'aide du programme STATA (version 9SE).

Des informations plus détaillées concernant la recodification, les définitions et les méthodes d'analyse mises en œuvre sont disponibles dans la rubrique « Résultats » (voir point C.).

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité sectoriel de la Sécurité Sociale et a fait l'objet d'une évaluation positive du comité éthique de l'ISP/CERVA (Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques).

C. RESULTATS

a) DONNEES DES LABORATOIRES

1. STRUCTURE DES DONNÉES

La collecte des données microbiologiques fournies par les laboratoires participants (17 à l'origine), s'est traduite par la transmission à l'ISP de 2.033.493 observations (cf. Tableau 1). Une observation correspond à une combinaison unique d'un numéro d'échantillon, d'un type d'échantillon, d'un germe et d'une détermination de la sensibilité à un antibiotique donné. Tous les laboratoires cliniques belges agréés sont tenus de participer à un audit externe de qualité portant sur la précision de l'identification et des tests de sensibilité (3).

Tableau 1. Liste des laboratoires participants

Lab. id.	Hôpital (Site)	Commune	Langue
11603	Universitair ziekenhuis Antwerpen	2650 EDEGEM	NL
11622	AZ St-Jozef	2390 MALLE	NL
11692	G.v.A Campus St. -incentius	2018 ANTWERPEN	NL
11821	Clinilabo Antwerpen BVBA	2018 ANTWERPEN	NL
12609	AZ St Maarten (Duffel)	2570 DUFFEL	NL
28604	Clinique de l'Europe (Site Ste-Elisabeth)	1180 BRUXELLES	FR
29636	Academisch Ziekenhuis VUB	1090 BRUSSEL	NL
33606	Regionaal ziekenhuis Jan Yperman	8900 IEPEER	NL
34612	AZ Groeninge (Maria's Voorzienigheid)	8500 KORTRIJK	NL
34615	Kliniek OLV van Lourdes VZW	8790 WAREGEM	NL
36609	H. Hartziekenhuis	8800 ROESELARE	NL
41623	Algemeen Stedelijk Ziekenhuis	9300 AALST	NL
42615	AZ St-Blasius	9200 DENDERMONDE	NL
44696	AZ St-Lucas Gent	9000 GENT	NL
45605	VZW Werken Glorieux	9600 RONSE	NL
81602	Les Cliniques du Sud Luxembourg (St-Joseph)	6700 ARLON	FR
91605	Cliniques Universitaires de Mont-Godinne	5530 GODINNE	FR

Afin de prendre connaissance des différents résultats bactériologiques obtenus, il a été procédé à une vérification du nombre des combinaisons uniques (sample_species sample_id.), laquelle s'est soldée par un total de 107.130 résultats uniques obtenus par les laboratoires. Les germes initialement identifiés étaient au nombre de 104.970 provenant de 92.117 échantillons uniques (cf. Tableau 2). 2,10 % des isolats n'étaient accompagnés d'aucune identification de germe (n = 2.260; 1.997 échantillons sans indications et 263 avec mention de la coloration du test « Gram Tache » uniquement). L'identification des bactéries est décrite plus en détails plus loin dans ce rapport. Les données individuelles de laboratoires sont ensuite recodées par souci d'uniformité.

2. RECODIFICATION DES TYPES D'ÉCHANTILLONS

Dans un premier temps, le nombre de catégories de types d'échantillons (matrice) a été ramené de 608 à 16. Le Tableau qui suit présente un aperçu du nombre d'isolats par

matrice. Leur répartition se base sur un consensus entre leur pertinence au regard de la pathologie, tel qu'il découle de la littérature (ex. organes stériles, sputum, surveillance), et sur la diversité des dénominations données dans les différents laboratoires (initialement au nombre de 608). Il est ressorti des relevés des échantillons-types individuels par laboratoire qu'un laboratoire n'avait pratiquement livré que des résultats d'analyses d'urines et que, dans les données communiquées par 2 laboratoires, il ne figurait pas d'échantillons de sang. Ceci résulte fort probablement du fait que ceux-ci ont été rapportés comme étant des liquides de ponction sans autre précision et ont dès lors été classés comme tels. Le même raisonnement est sans aucun doute valable pour expliquer l'absence d'échantillons de dépistage dans le matériel fourni par certains laboratoires tandis que l'identification et les mesures de sensibilité indiquaient que ces dernières étaient certainement incluses dans des analyses de type « voies respiratoires supérieures » (ex. frottis au moyen d'un écouvillon de gorge) ou « tractus gastro-intestinal » (ex. périnée). Cette subdivision est dès lors biaisée par le contenu des informations reçues. Négliger ce biais peut entraîner des distorsions dans le calcul des pourcentages.

Tableau 2. Aperçu du nombre d'échantillons initialement identifiés par type, sur la base des indications reçues des laboratoires, après recodification.

Matrice (type d'échantillon)	N	%
<i>Organes/sites stériles</i>		
Sang	8.523	7,96
Liquides cébrospinaux	267	0,25
Liquides de ponction	356	0,33
<i>Système respiratoire</i>		
Voies respiratoires supérieures (hors ORL)	5.410	5,05
Voies respiratoires supérieures avec ORL (yeux, oreilles, sinus)	1.090	1,01
Voies respiratoires inférieures (sauf sputum)	6.814	6,36
Voies respiratoires inférieures: sputum	7.578	7,07
<i>Système digestif</i>		
Gastro-intestinal: faeces	1.422	1,32
Gastro-intestinal (faeces non comprises)	1.054	0,98
<i>Voies urinaires</i>		
Urine	42.014	39,24
Échantillons urogénitaux (sauf urine)	6.996	6,53
<i>Divers échantillons</i>		
Corps étrangers	2.015	1,89
Échantillons de tissus/biopsies	2.165	2,02
Pus, plaies infectées	17.309	16,16
Surveillance/Dépistage	2.068	1,93
Inconnus	2.022	1,88
Total	107.130	100,00

3. RECODIFICATION DES DETERMINATIONS DE LA SENSIBILITE

Les dénominations des antibiotiques ont été ramenées de 486 à 98 et les déterminations de sensibilité ont été classées en 6 gradations au lieu de 21 (cf. Tableau 3). Les résultats négatifs et positifs ont été dégagés de tests bactériologiques de routine supplémentaires (ex. test à la bêtalactamase). Comme le montre le Tableau 4 ci-dessous, les cas de résistance intermédiaire (I) observés représentaient moins de 5%. Le résultat intermédiaire est la conséquence d'une limitation de la procédure de test (fausse résistance/sensibilité), laquelle se combine à la faculté du médecin d'adapter éventuellement le traitement antibiotique selon la localisation de l'infection et les propriétés de la molécule concernée (4).

Tableau 3. Aperçu de la structure des résultats de tests initialement présentés, après recodification

Résultat*	Fréquence	%	Résultat antibiogramme (N =1.563.778)
Sensible (S)	1.139.559	56,04	72,8%
Résistance intermédiaire (I)	72.136	3,54	4,6 %
Résistant (R)	352.083	17,31	22,5%
Non effectué ^a	468.744	23,05	
Positif	653	0,03	
Négatif	318	0,01	
Total	2.033.493	100,00	100%

^a Non effectué: inhérent au rapportage des laboratoires

4. RECODIFICATION DES BACTERIES

Le nombre d'identifications de germes a été réduit de 1.047 à 175 espèces (famille, genus et/ou species). Les principales identifications de bactéries figurent dans le Tableau 4. Les dix principales bactéries isolées représentent plus de 70% du total. Une réserve doit être faite à propos de cet aperçu, dans la mesure où différents isolats n'ont été identifiés que jusqu'au niveau du genus. Ceci concerne en premier lieu les species de *Staphylococcus* qui n'ont souvent pu être caractérisées jusqu'au niveau « species » (n=3.574). D'une part, on est en droit de supposer que la recherche bactériologique de routine est, en temps normal, apte à identifier *Staphylococcus (S.) aureus*. D'autre part, des résultats de dépistage sont également inclus, comme, par exemple, pour *S. aureus*, mais, dans ce cas, le test utilise des moyens d'analyse sélectifs, exclusivement prévus pour cette bactérie et pouvant influencer les prévalences (il s'agit par exemple des milieux sélectifs utilisés pour la mise en évidence du SARM).

Tableau 4. Aperçu des 10 principales bactéries isolées – « genera » et « species » (espèce)

Genus	N	Species	N
<i>Escherichia</i>	27.963	<i>Escherichia coli</i>	27.956
<i>Staphylococcus</i>	25.137	<i>Staphylococcus aureus</i>	15.442
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.728
<i>Pseudomonas</i>	8.445	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.761
<i>Enterococcus</i>	7.388	<i>Enterococcus faecalis</i>	5.762

<i>Streptococcus</i>	7.031	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.012
<i>Proteus</i>	5.429	<i>Proteus mirabilis</i>	4.764
<i>Enterobacter</i>	5.408	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3.048
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2.264
<i>Klebsiella</i>	5.296	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.302
<i>Morganella</i>	1.672		
<i>Serratia</i>	1.163		
Σ/Total	90,4%	Σ/Total	72,4%

Il ressort clairement du Tableau 4 que la majorité des espèces de bactéries identifiées au sein d'une même famille n'appartiennent qu'à une seule et même espèce (ex. *Escherichia*, *Pseudomonas*). Les autres groupes rassemblent une grande diversité de germes identifiés (ex. *Staphylococcus*, *Streptococcus*).

5. REPARTITION DES BACTERIES PAR MATRICE (TYPE D'ECHANTILLON)

Les différents types d'échantillons varient notablement quant à la présence ou non de différentes espèces de bactéries. Les bactéries isolées dans les échantillons de sang étaient principalement : *E. coli* (16,9%), *S. epidermidis* (15,4%), des espèces de *Staphylococcus* (11,2%) et *S. aureus* (10,4%) (cf. Tableau 5). Les trois principales espèces détectées dans les prélèvements cérébrospinaux étaient : les espèces de *Staphylococcus*, *S. epidermidis* et *P. aeruginosa* qui étaient respectivement présents dans 18,9%, 16,93% et 5,9% des échantillons (cf. Tableau 5). Les voies respiratoires inférieures (hors sputum) étaient les plus fréquemment colonisées par *P. aeruginosa* (18,1%), *S. aureus* (17,6%) et *E. coli* (9,2%). Au niveau des voies respiratoires supérieures (sphère ORL comprise), se rencontraient principalement *S. aureus* (23,6%), *H. influenzae* (13,3%), *P. aeruginosa* (11,7%), et *S. pneumoniae* (7,4%). Dans les échantillons d'urine (hormis les échantillons urogénitaux), *E. coli* (45,1%) était clairement le plus fréquemment observé, devant *E. faecalis* (9,5%) et *P. mirabilis* (7,6%). *S. aureus* était de loin le germe le plus communément isolé dans les pus et les prélèvements effectués sur des plaies infectées avec une fréquence de détection de 25,6%, devant *E. coli* (11,8%) et *P. aeruginosa* (8,26%). Ces résultats rejoignent, dans les grandes lignes, les données publiées (5).

Tableau 5. Relevé des 10 bactéries le plus fréquemment isolées dans le sang et le liquide cébrospinal (des doublons ne sont pas exclus)

ECHANTILLONS DE SANG	N	LIQUIDE CEREBROSPINAL	N
<i>Escherichia coli</i>	1.444	<i>Staphylococcus species</i> ^a	43
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.341 ^a	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	38
<i>Staphylococcus aureus</i>	987	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
<i>Staphylococcus species</i>	863 ^a	<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Staphylococcus warneri/hominis</i>	363 ^a	<i>Staphylococcus capitata</i>	14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	360	<i>Enterococcus faecalis</i>	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	292	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
		<i>Staphylococcus</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	258	<i>warneri/hominis</i>	8

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	251	<i>Neisseria meningitidis</i>	7
		<i>Staphylococcus</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	175	<i>haemolyticusa</i>	6
Σ/Total	74,5%	Σ/Total	75,6%

^aStaphylocoques coagulase négatifs.

Il est permis d'affirmer qu'une identification plus poussée des espèces de *Staphylococcus* mérite une attention accrue car les bactéries appartenant à ce groupe se rencontrent en effet à de multiples reprises dans des systèmes organiques stériles tels que le sang et le liquide cébrospinal. Dans la mesure où la routine des laboratoires fait appel au test de coagulase, on peut supposer se trouver en présence de staphylocoques coagulase négatifs (SCN). La contamination du sang et du liquide cébrospinal constitue, en outre, une indication de l'implication de ces bactéries en tant qu'agents pathogènes bien que cette hypothèse soit en contradiction avec les possibles contaminations pouvant survenir lors du prélèvement d'échantillons, par exemple, des voies respiratoires, des plaies, d'échantillons urogénitaux ou de faeces. Il faut également tenir compte du fait qu'un même patient peut subir plusieurs prélèvements avant de comparer les pourcentages repris ci-dessus avec les données publiées. Toutefois, dans certains pays, les SCN sont également de plus en plus fréquemment isolés dans des sites et des organes infectés (6).

6. SENSIBILITE DU *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

A titre d'illustration, le Tableau 6 présente un exemple des sensibilités des isolats de *S. aureus* (des doublons concernant les noms des échantillons/d'autres matrices dans lesquelles un même patient peut simultanément figurer ne peuvent être exclus - voir plus loin la section consacrée aux associations). Il ressort de ce tableau que pour *S. aureus* seulement, la sensibilité aux antibiotiques testés varie fortement, y compris au sein d'une même classe de produits (les quinolones, par exemple).

Tableau 6. Aperçu des sensibilités aux antibiotiques de 15.442 échantillons de *S. aureus* prélevés sur 7.309 patients

Antibiotiques	Nbre d'isolats testés	% testés	% R
Betalactames			
Penicilline	11.686	75,68%	91,59
Ampicilline/amoxicilline	6.813	44,12%	91,93
Amoxicilline-acide clavulanique	4.074	26,38%	27,66
Cefalothin (groupe)	2.267	14,68%	24,57
Céfazoline	1.365	8,84%	27,77
Céfotaximê (céftriaxone)	1.169	7,57%	37,90
Céfoxitin	3.177	20,57%	51,46
Céfuroxime	1.277	8,27%	33,83

Oxacilline	14.373	93,08%	35,72
Imipénem	2.576	16,68%	26,79
Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLSB)			
Erythromycine	13.053	84,53%	36,11
Azithromycine	1.803	11,68%	28,90
Clarithromycine	750	4,86%	28,80
Clindamycine	13.303	86,15%	26,69
Quinipristin-Dalfopristin	3.484	22,56%	0,98
Tétracyclines			
Tétracycline	5.944	38,49%	12,15
Doxycycline	5.817	37,67%	19,40
Minocycline	1.913	12,39%	1,25
Sulfamides potentialisés			
Triméthoprim - sulfamides	9.461	61,27%	39,78
Fluoroquinolones			
Norfloxacin	5.298	34,31%	34,81
Ciprofloxacine	8.659	56,07%	40,65
Ofloxacine	1.789	11,59%	30,07
Lévofloxacine	6.014	38,95%	36,12
Moxifloxacine	4.595	29,76%	28,27
Aminoglycosides			
Gentamicine	12.704	82,27%	2,93
Kanamycine	698	4,52%	16,62
Tobramycine	4.923	31,88%	14,00
Autres			
Nitrofurantoïne	5.955	38,56%	4,45
Fosfomycine	4.229	27,39%	5,70
Acide fucidique	8.558	55,42%	6,10
Mupirocine	3.556	23,03%	2,81
Novobiocine	788	5,10%	0,25
Rifampicine	7.561	48,96%	1,48
Teicoplanine	8.201	53,11%	0,10
Vancomycine	12.568	81,39%	0,08
Linézolide	8.326	53,92%	0,04

Etant donné qu'une résistance à un produit spécifique peut, uniquement dans certaines conditions, impliquer une résistance à un autre produit de la même famille, il est malaisé d'établir un profil type (analysable) de résistance par isolat. D'autre part, le test à

la pénicilline et à l'ampicilline sur *S. aureus* ne produit aucune valeur ajoutée, compte tenu de l'existence d'une résistance croisée complète de cette bactérie à ces deux produits. Sur la base de ces constatations il a dès lors été décidé d'approfondir les analyses via le recours à un autre antibiotique représentatif d'une classe déterminée de produits antimicrobiens (cf. Tableau 12).

En ce qui concerne les résultats livrés par les laboratoires, une recodification d'un grand nombre d'entre eux a été nécessaire à partir des fichiers individuels. Que ce soit par rapport à l'ancienne nomenclature ou à la nouvelle, tant l'identification des germes que le rapportage jusqu'au niveau des genres, espèces, sub-espèces et des sous-types, étaient entachés de divergences considérables. Cette remarque s'applique également à la diversité des dénominations et des déterminations de sensibilité des différents antibiotiques utilisés. Il s'ensuit que l'utilisation d'une sélection plus limitée de données et de définitions clairement préétablies peut être de nature à réduire considérablement, à l'avenir, la charge de travail préparatoire aux analyses entrant dans le cadre d'études similaires.

Le nombre très important de résultats peut néanmoins être considéré comme une banque de données précieuse tant pour les microbiologistes, les hygiénistes hospitaliers et les médecins que pour les instances chargées de l'élaboration des politiques en ces matières.

b) FUSION PATIENTS-NUMEROS D'ECHANTILLONS

La fusion entre les données des laboratoires et les données sociodémographiques des patients s'est effectuée sur la base d'un fichier primaire de fusion. Ce fichier établissait la concordance entre les numéros uniques des échantillons et les identités cryptées des patients et a été fourni à l'ISP par l'IMA (key.dta). Le Tableau 7 fournit un aperçu des enregistrements reçus et du nombre de patients concernés, par laboratoire. Considérant que la plupart des laboratoires sont établis dans le nord du pays, une certaine prudence s'impose dans l'extrapolation au niveau national des données reçues.

Tableau 7. Aperçu du nombre d'observations initiales (avant recodification) et du nombre de patients par laboratoire (key.dta)

Lab. ID.	Données des laboratoires		Données IMA	
	Observations.	%	Patients.	%
A	96.389	4,65	0	0,00
B	23.531	1,14	890	2,01
C	488	2,36	580	1,31
D	21.087	1,02	3.751	8,45
E	29.963	1,45	1.752	3,95
F	66.997	3,23	2.515	5,67
G	155.598	7,51	5.567	12,55
H	145.529	7,03	2.690	6,06
I	200.356	9,67	2.524	5,69
J	52.739	2,55	1.624	3,66
K	119.446	5,77	3.935	8,87
L	701.321	33,86	5.075	11,44
M	74.954	3,62	3.878	8,74
N	5.628	2,72	3.735	8,42
O	76.501	3,69	1.771	3,99
P	14.7077	7,1	1.967	4,43
Q	54.897	2,65	2.111	4,76
Total	2.071.465	100	44.365	100

Il est apparu que seuls 64,4 % des identités de patients avaient été fusionnés, dès le départ, avec un numéro d'échantillon obtenus auprès des laboratoires. Les motifs de cette insuffisance résidaient dans l'absence de données complètes en provenance de certains laboratoires ou dans l'attribution de codes-laboratoires erronés (3 labs), dans une modification de certains numéros d'échantillons (4 labs) et dans l'absence d'informations concernant soit le patient, soit les échantillons. Pour l'un des laboratoires manquaient les données complètes fournies par l'IMA de sorte que la contribution de ce labo à d'autres analyses n'a pas été retenue. Le Tableau 8 présente un relevé du nombre restant de numéros d'échantillons qui ont été retrouvés tant dans les données de laboratoires que dans celles de l'IMA après une recodification minutieuse. En fin de compte, pour 99,68% de ces 16 laboratoires (105198/105198+468) des numéros d'échantillons ont ainsi pu être retrouvés dans les fichiers de l'IMA.

Tableau 8. Aperçu des numéros uniques d'échantillons retenus sur le nombre total reçu des 16 laboratoires sélectionnés

Laboratoire	sample id. IMA seul	sample id. labo seul	IMA & Laboratoires	Total
XXXXX	126	0	8.293	8.419
XXXXX	3	0	1.793	1.796
XXXXX	0	0	2.749	2.749
XXXXX	14	0	2.749	2.763
XXXXX	0	0	4.476	4.476
XXXXX	0	0	16.500	16.500
XXXXX	69	0	6.359	6.428
XXXXX	0	0	9.701	9.701
XXXXX	1	0	3.119	3.120
XXXXX	159	149	9.624	9.932
XXXXX	0	0	9.822	9.822
XXXXX	243	293	7.835	8.371
XXXXX	0	0	6.399	6.399
XXXXX	22	0	4.102	4.124
XXXXX	15	1	6.704	6.720
XXXXX	287	25	4.973	5.285
Total	939	468	105.198	106.605

Notons également que le nombre de numéros uniques d'échantillons tels qu'ils avaient été fournis par les laboratoires ne s'élevait, au départ qu'à 92.117, malgré l'absence totale des données d'un laboratoire (laboratoire A). Il est apparu, après validation des données, que la raison était la présence de plusieurs échantillons par patient (795 patients). Il a également été constaté qu'un certain nombre de patients avaient subi de 20 à 60 prélèvements différents d'échantillons dans hôpitaux géographiquement proches, ce qui est de l'ordre du possible. Toutefois la majorité des doublons résultait de la présence de patients « fictifs ». Il s'agit de numéros attribués à des patients pour lesquels les banques de données des mutualités ne contenaient pas d'autres renseignements. Un exemple flagrant de ce phénomène est donné par le patient '275789698' dont la présence a été constatée 9.505 fois réparties sur 13 laboratoires ; les analyses pratiquées pour ce patient ont représenté jusqu'à 65% de l'ensemble des analyses de chaque laboratoire. En termes de représentativité de l'échantillon, ce taux élevé constitue un facteur d'imprécision.

On peut conclure de ce qui précède que les fusions sont ardues par suite du grand nombre de recodifications qu'elles impliquent et en raison du risque élevé de biais pouvant affecter les résultats vu le nombre important de résultats rendus inexploitable par la présence en grand nombre de « faux » patients. Ces derniers n'ont d'ailleurs pas été retenus pour la suite des analyses.

Compte tenu de l'ampleur et de la complexité de la structure des bases de données fusionnées (nombre d'observations, identifications non spécifiques, données parcellaires, patients « fictifs », échantillons et types d'échantillons multiples par patient, analyse des échantillons...), la suite des analyses de la corrélation entre l'usage d'antibiotiques et la

résistance à ces derniers a été jusqu'ici limitée à un sous-ensemble strictement délimité d'observations. Dans cette optique, seuls les germes les plus pertinents ont été retenus dans l'étude sur l'antibiorésistance. Un exemple parlant est donné par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) auquel nous avons consacré une attention particulière en étendant notre analyse de l'influence de l'utilisation d'antibiotiques à d'autres facteurs de risque.

c) UTILISATION DE MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Les antibiotiques ont été classés selon leur code anatomo-thérapeutique (ATC) selon la dose quotidienne définie (*defined daily dose* ; DDD, version 2007) telle que présentée par l'OMS. Le Tableau 9 relève les 30 molécules les plus utilisées pendant toute la durée de la période d'étude (1/7/2004-31/12/2005). Ce relevé reflète 92% de l'utilisation totale d'antibiotiques sur l'ensemble des patients (2.620.734 DDD), même lorsque des antibiotiques ont été administrés lors du prélèvement d'échantillons. Un quart des prescriptions d'antibiotiques concernait la combinaison amoxicilline/acide clavulanique, suivie du nifurtoïmol. Le premier vise principalement les infections des voies respiratoires, tandis que le second est surtout indiqué dans le traitement d'infections urinaires. Etant donné qu'un laboratoire n'a fourni des résultats que sur des infections urinaires, il est possible que l'aperçu général des statistiques d'utilisation ait été légèrement biaisé. Par conséquent, on fera preuve d'une certaine prudence lors de la comparaison des données avec d'autres statistiques publiées.

Tableau 9. Taux d'utilisation d'antibiotiques pour les 30 principales molécules prescrites

Molécule	ATC ^a	DDD ^b	%
Amoxicilline + inhibiteur d'enzymes	J01CR02	680.278	25,96
Nifurtoïmol	J01XE02	194.335	7,42
Ciprofloxacine	J01MA02	177.904	6,79
Céfuroxime	J01DC02	172.838	6,60
Amoxicilline	J01CA04	168.054	6,41
Nitrofurantoïne	J01XE01	102.860	3,92
Levofloxacine	J01MA12	89.393	3,41
Fluconazole	J02AC01	87.007	3,32
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	J01EE01	75.514	2,88
Flucloxacilline	J01CF05	65.352	2,49
Terbinafine	D01BA02	61.782	2,36
Clarithromycine	J01FA09	61.123	2,33
Moxifloxacine	J01MA14	58.519	2,23
Ofloxacine	J01MA01	55.923	2,13
Itraconazole	J02AC02	50.684	1,93
Doxycycline	J01AA02	45.333	1,73
Norfloxacine	J01MA06	38.232	1,46
Clindamycine	J01FF01	35.570	1,36
Azithromycine	J01FA10	22.934	0,88
Céfépime	J01DE01	21.268	0,81
Tobramycine	J01GB01	17.692	0,68

Céfazoline	J01DB04	17.444	0,67
Ampicilline	J01CA01	16.827	0,64
Isoniazide	J04AC01	16.555	0,63
Méropénem	J01DH02	15.448	0,59
Ceftriaxone	J01DD04	14.530	0,55
Rifampicine	J04AB02	13.932	0,53
Pipéracilline + inhibiteur d'enzymes	J01CR05	12.421	0,47
Méthénamine	J01XX05	12.240	0,47
Amikacin	J01GB06	12.129	0,46
Sous-total		2.414.127	92,12
Total		2.620.734	100,00

^acode anatomo-thérapeutique ^b*defined daily dose*, prescriptions à tous les patients pendant toute la durée d'observation

La nomenclature ATC permet d'analyser les produits utilisés dans les sous-groupes pertinents et, de même, d'associer l'ensemble du formulaire d'utilisation des antibiotiques à la présence d'une forme déterminée de résistance. Il est en effet possible que divers produits réagissent de la même manière dans des situations propres de résistance, naturelles ou acquises. Pour être plus clairs : l'utilisation de l'une ou l'autre fluoroquinolone (p.e. la lévofloxacine) aura une incidence dans la survenance d'une résistance à une autre fluoroquinolone (p.e. la ciprofloxacine), phénomène que nous avons constaté notamment chez *S. aureus*. Lorsque l'on analyse la corrélation entre l'apparition de la résistance à la fluoroquinolone et *S. aureus*, il est par conséquent recommandé de pas prendre en considération l'utilisation d'un seul produit spécifique mais bien l'ensemble de la classe de produits comparables. On trouvera dans le Tableau 10 un aperçu de l'utilisation totale d'antibiotiques au cours de l'ensemble de la période d'étude (1/7/2004-31/12/2005), exprimée en doses quotidiennes définies (DDD) et ordonnée au sein des 14 groupes ATC prescrits. Cette classification est celle utilisée dans la recherche d'une corrélation entre l'utilisation des antibiotiques et le développement d'un phénomène de résistance chez diverses bactéries.

Tableau 10. Quantités d'antibiotiques utilisées par classe de produits

Classe d'antibiotiques	ATC ^a	DDD ^b	%
Pénicillines, aminopénicillines +/- acide clavulanique, bêtalactamases, pénicillines stables	J01C	972.198	37,10
Quinolones	J01M	419.972	16,02
Autres antibiotiques (principalement, les nitrofuranes) ^c	J01X	351.453	13,41
Céphalosporines, monobactames et carbapénèmes	J01D	270.793	10,33
Antimycotiques à usage systémique	J02A	154.885	5,91
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	J01F	141.746	5,41
Sulphonamides + triméthoprime, et dérivés	J01E	75.514	2,88
Tétracyclines	J01A	64.132	2,45
Antimycotiques à usage dermatologique (administration systémique)	D01B	61.782	2,36
Antibiotiques indiqués dans le traitement de TBC	J04A	49.550	1,89

(tuberculostatica)			
Aminoglycosides	J01G	35.630	1,36
Produits antiprotozoaires (en ce compris les amibes)	P01A	12.921	0,49
Produits anti-infectieux intestinaux (divers)	A07A	6.071	0,23
Amphénicoles (chloramphénicol)	J01B	4.080	0,16
Total		2.620.734	100

^acode anatomo-thérapeutique, ^bDefined Daily Dose : prescriptions pour tous les patients pendant toute la durée de la période d'étude. La rubrique « autres antibiotiques » couvre notamment les dérivés de nitrofuranes, glycopeptides, polymyxines, stéroïdes antibiotiques et les imidazoles. Dans notre étude, plus de 75% des produits répertoriés dans ce groupe concernaient des nitrofuranes et leurs dérivés indiqués dans les cas d'infections urinaires (Tableau 10).

Le Tableau 10 montre également que tous les produits prescrits appartiennent à seulement 14 classes ATC dont la majorité (78,6%, n=11) est destinée à un usage systémique (leur code ATC commence par la lettre « J »). En revanche, une seule classe concerne des affections intestinales (A), une seule autre est prescrite pour des indications dermatologiques (D), et enfin une autre est utilisée comme antiparasitaire (P).

Limites des données d'utilisation des antibiotiques

On trouvera ci-dessous un exemple des données relatives à l'usage d'antibiotiques chez un patient (Tableau 11). Il est intéressant de constater que des antibiotiques n'ont été prescrits (facturés) à ce patient qu'à 3 dates, dont une seule fois en milieu hospitalier (HOSP). Toutefois, les données concernant ce patient font état de 4 admissions et sorties consécutives qui concernent 4 séjours en hôpital : 9-25 octobre 2004 ; 25 octobre–15 décembre 2004 ; 15 décembre 2004–9 novembre 2005 et 10-15 novembre 2005, donc, au total, un séjour en hôpital de plus d'un an.

Tableau 11. Illustration de données de prescription se rapportant à un patient

Id. patient	Date prescription	Rbt IMA sur AB.	Nbre unités AB. administrées	Mode util. des AB.
47589	30 nov 2004	8	8	HOSP
47589	06 jan 2005	38,54	1	PHARM
47589	04 mar 2005	38,54	1	PHARM

Cette imprécision relative des dates d'administration a fait obstacle à une évaluation de l'effet "dose-réponse". Néanmoins, il est possible de déterminer un effet "dose-réponse" inhérent, lorsque l'on applique la méthodologie basée sur la DDD, compte tenu du fait qu'un nombre plus élevé de DDD administrées correspond à un traitement de plus longue durée (voir aussi le point D à ce propos).

d) CORRELATION ENTRE L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES ET LA RESISTANCE

Au cours de l'analyse de la relation entre l'usage d'antibiotiques et l'apparition d'une résistance pour différentes associations germe/antibiotique, des résultats 'intermédiaires' (<1%) obtenus par le « disk diffusion susceptibility test » de Kirby Bauer ont été réduits à 'résistance'. Etant donné qu'un même patient avait pu faire l'objet de plusieurs prélèvements d'échantillons qui, suite au phénomène de clonalité, pouvaient influencer les résultats de l'analyse, seul le premier isolat (isolat-index) a été retenu au cours de la période d'observation. Dans le même temps, seule l'utilisation d'antibiotiques ayant précédé le prélèvement d'échantillons à partir desquels les isolats ont été obtenus, a été prise en considération de même que seuls ont été retenus les patients pour lesquels des prescriptions étaient disponibles, à l'exclusion des patients fictifs. De même, la contribution de laboratoires ayant fourni des données n'ayant pu que partiellement être reliées à des données sociodémographiques a également été prise en compte.

Une régression logistique a été réalisée quant à l'utilisation d'antibiotiques sur différentes espèces de bactéries, sur la base d'une répartition par classe ATC et exprimée en DDD comme variables continues. La présence d'une résistance à un antibiotique donné a été choisie comme variable résultante (présence = 1, absence = 0), en ce compris les résultats intermédiaires qui ont été répertoriés comme résistances. Le nombre de DDD dépend indirectement de la durée du traitement étant donné que celles-ci s'additionnent pour chaque patient pendant toute la durée d'observation qui précède le prélèvement d'échantillons.

Le tableau Tableau 12 présente un aperçu simplifié des résultats par classe d'antibiotiques (ATC) pour différentes combinaisons germe/antibiotique. Cette sélection s'appuie sur les critères suivants : un degré élevé de certitude quant à l'implication des germes dans les pathologies, une présomption d'exactitude de l'identification et des déterminations des sensibilités, ainsi que l'importance de cette implication (nombre d'observations dans la base de données) et sa pertinence dans le cadre de la résistance antibiotique. Ainsi, *S. aureus*, les staphylocoques coagulase négatifs (SCN), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Acinetobacter baumannii* ont été inclus. Le nombre d'observations par combinaison germe/antibiotique a sensiblement varié d'une analyse à l'autre. Les causes de ces variations sont à rechercher, d'une part, dans leur occurrence relative et, d'autre part, dans le fait de l'existence dans les hôpitaux d'un protocole déterminant le choix des produits soumis aux tests. A titre d'exemple, toutes les bactéries du genre *Klebsiella* ne sont pas systématiquement testées à la bêtalactamase à large spectre (ESBL), ce que peuvent refléter les résultats et qui explique que le nombre des observations quant à la résistance a également été précisé pour chaque espèce de bactérie. Une version détaillée de la description des différentes analyses comprenant les p-valeurs et les intervalles de confiance à 95% de part et d'autre des Odds ratio obtenus sont joints en annexe au présent rapport (Annexe2). Il convient à cet égard d'observer que les effets constatés étaient en général de faible ampleur en termes absolus (min-max du OR : 0,79-1,26) si l'on fait abstraction de l'influence des aminoglycosides sur l'apparition d'une résistance à l'ESBL pour *E. coli* (OR : 25,64, 95% IC : 1,24-289,09).

Tableau 12. Aperçu des corrélations^a entre l'utilisation d'antibiotiques et l'antibiorésistance de divers genres de bactéries

Profil de résistance de genres de germes	SARM (<i>S. aureus</i> résistant à l'oxacilline)	Fluoro-quinolone (ciprofloxacine) : <i>S. aureus</i> résistant	Méticilline (oxacilline) : SCN ^b résistant	Fluoro-quinolone (ciprofloxacine) SCN résistant	Amoxiclav : <i>E. coli</i> résistant	Sulfa-TMP ^c : <i>E. coli</i> résistant	ESBL ^d : <i>E. coli</i> positif
Classe d'antibiotique							
Anti-infectieux intestinaux (divers, e.a. dérivés de l'imidazole)							
Tétracyclines						++	
Amphénicoles (chloramphénicol)	--	--					
Pénicillines, aminopénicillines +/- acide clavulanique, bêta-lactamases, pénicillines stables	+++	+	+++		+++	+++	+++
Céphalosporines, monobactames et carbapénèmes	+++	+++	+++	++	++	++	
Sulfamides en triméthoprimé, y compris leurs dérivés					+	+++	
Macrolides, lincosamides, streptogramines					-		
Aminoglycosides	---						+++
Quinolones, y compris fluoroquinolones	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Autres antibiotiques (principalement dérivés de nitrofuranes)	+++	+++				+++	
Nbre d'observations	6.844	4.042	4.663	3.016	14.794	14.222	298

^a + corrélation positive avec $p \leq 0,05$ (+), $p \leq 0,01$ (++) , $p \leq 0,001$ (+++) ; - corrélation négative (protectrice) avec $p \leq 0,05$ (-), $p \leq 0,01$ (--), $p \leq 0,001$ (---). ^bSCN : staphylocoques coagulase négatifs ; ^c TMP : triméthoprimé ; ^dESBL : extended spectrum bêta-lactamase.

Tableau 12 (suite). Aperçu des corrélations^a entre l'utilisation d'antibiotiques et l'antibiorésistance de diverses familles de bactéries.

Profil de résistance de genres de germes	Macrolides (érythromycine) : <i>S. pneumoniae</i> résistant	Ampicilline <i>H. influenzae</i> : résistant	Sulfa-TMP <i>H. influenzae</i> : résistant	ESBL^b <i>K. pneumoniae</i> : positif	Aminoglycoside (amikacine) : ABC résistant^c	Fluoroquinolone (ciprofloxacine) : ABC résistant
Classe d'antibiotique						
Anti-infectieux intestinaux (divers, e.a. dérivés de l'imidazole)						
Tétracyclines						
Amphénicoles (chloramphénicol)						
Pénicillines, aminopénicillines +/- acide clavulanique, bêtalactamases, pénicillines stables	-					
Céphalosporines, monobactames et carbapénèmes					+	
Sulfamides en triméthoprime, y compris leurs dérivés						
Macrolides, lincosamides, streptogramines	+++					
Aminoglycosides				+		
Quinolones (y compris fluoroquinolones)		--				+
Autres antibiotiques (principalement: dérivés de nitrofuranes)						
Nbre d'observations	1.211	1.651	1.079	99	389	259

^a + corrélation positive avec $p \leq 0,05$ (+), $p \leq 0,01$ (++) , $p \leq 0,001$ (+++) ; corrélation négative (protectrice) avec $p \leq 0,05$ (-), $p \leq 0,01$ (--), $p \leq 0,001$ (---). ^bESBL : extended spectrum beta-lactamase ; ^c ABC: *Acinetobacter baumannii* complexe

La variable résultante obtenue pour le SARM concluait à une résistance à l'oxacilline, étant donné que cet antibiotique est testé en laboratoire sur *S. aureus* dans la recherche d'une résistance à la méticilline. En ce qui concerne le risque d'occurrence du SARM, le tableau ci-dessus confirme la corrélation entre différentes classes d'antibiotiques dont les bêtalactames et les fluoroquinolones (8-10). Autre fait remarquable, ce tableau suggère l'existence d'un effet protecteur des amphénicoles (e.a. le chloramphénicol) et des aminoglycosides (p.e. la gentamicine). Il y a sur ce point matière à de plus amples recherches compte tenu du fait qu'un phénomène similaire a également été observé avec des souches de *S.aureus* résistantes aux fluoroquinolones (cf. Tableau 12). Le risque d'apparition d'une résistance aux fluoroquinolones chez les SCN était limité à l'utilisation du groupe des céphalosporines et, logiquement, des fluoroquinolones mêmes, bien que ce risque soit plus limité que dans le cas de *S. aureus* (annexe2)

Autre constatation intéressante : le groupe « autres antibiotiques » qui se composait essentiellement de nitrofuranes et de leurs dérivés (voir ci-dessus) semble produire un effet néfaste sur les SARM ; cette constatation vaut également pour la résistance des *S. aureus* aux fluoroquinolones et de *E. coli* au Sulfa-TMP (cf. Tableau 12). Leur utilisation fréquente perturbe très probablement l'équilibre des populations de bactéries commensales, ce qui peut entraîner un glissement en faveur d'organismes plus résistants.

Le développement d'une résistance à l'amoxicilline et au sulfa-triméthoprimine a été stimulé chez l'*E. coli* par diverses classes d'antibiotiques, les tétracyclines comprises. Ces relations sont dus, selon toute probabilité, à l'existence de gènes de résistance liés fréquemment rencontrés sur des éléments transmissibles chez *E. coli*, e.a. la résistance aux sulfamides, aux tétracyclines et aux ampicillines (11). Notons encore l'action préventive du groupe des macrolides, lincosamides et des streptogramines (MLS) contre l'apparition d'une résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique étant donné que, par nature, *E. coli* est insensible à l'action de ce groupe d'antibiotiques. Il faut sans doute y voir une conséquence de l'exclusion sélective d'autres germes sensibles consécutive à l'utilisation des produits appartenant au groupe des MLS. *E. coli* positif à l'ESBL se révèle particulièrement résistant en comparaison avec tous les autres facteurs stimulés par l'utilisation, non seulement d'aminoglycosides (OR : 25,64, 95% IC : 1,24-289,09) et des fluoroquinolones comme nous l'avons montré ci-avant (12), mais également d'antimycotiques (non signalée). Il convient toutefois de tenir compte à la fois du nombre relativement limité d'observations (n=298) et une possible distorsion des résultats consécutive à l'introduction d'un biais dans la sélection. L'ESBL n'est vraisemblablement testé que sur les cas cliniques complexes de patients qui recevaient un traitement de longue durée à base d'antibiotiques et (à titre prophylactique) d'antimycotiques destinés à limiter des infections secondaires. Il est, par ailleurs, intéressant de constater que, contrairement à ce qu'indiquent d'autres études (13), le groupe des céphalosporines, carbapénèmes, et monobactames se révèle sans effet sur le développement d'une résistance antibiotique. La résistance aux ESBL chez *Klebsiella pneumoniae* n'a semblé être favorisée que par le recours aux fluoroquinolones.

S. pneumoniae résistant aux macrolides a été stimulé par l'utilisation du groupe MLS mais l'effet protecteur observé dans l'important groupe des pénicillines mérite d'être relevé. Il faut très probablement y voir une manifestation de l'extrême sensibilité naturelle du *S. pneumoniae* à ce groupe de molécules ainsi qu'une distinction microbiologique injustifiée entre résistance et sensibilité. On a également démontré un effet protecteur de l'utilisation de fluoroquinolones en présence de résistance de *H. influenzae* à l'ampicilline. Ce qui contredit la constatation généralement admise selon laquelle les fluoroquinolones renforcent diverses résistances chez la plupart des bactéries étudiées (Tableau 12). Dans ce domaine également, une réponse peut être recherchée dans la sensibilité intrinsèque aux fluoroquinolones des *Pasteurellaceae*, dont *H. influenza* fait partie (14). L'analyse n'a pas révélé d'influence

potentielle sur la résistance au sulfa-triméthoprimine chez *H. influenza*. Cet exemple est repris dans le Tableau 12 pour illustrer l'absence de toute corrélation significative. *Acinetobacter baumannii* (ABC) est un germe qui se multiplie principalement en milieu hospitalier et est naturellement résistant à différents antibiotiques. Les résultats que nous avons obtenus illustrent le fait qu'administrés contre ces bactéries, certains antibiotiques favorisent une auto-résistance (p.e. les fluoroquinolones), tandis que la résistance à d'autres produits (p.e. les aminoglycosides) ne semble, en revanche, être stimulée que par l'utilisation d'un autre groupe de molécules (en l'occurrence, les céphalosporines, carbapénèmes et monobactames). Des constatations analogues, non limitées aux classes d'antibiotiques, ont déjà été démontrées pour *Acinetobacter baumannii* (15).

e) ANALYSE : *S. AUREUS*

Une analyse détaillée complémentaire s'est concentrée sur celle déjà effectuée sur tous les patients atteints d'infections engendrées par *S. aureus* ou sur les patients porteurs (analyse des résultats) au sujet desquels toutes les données sociodémographiques étaient disponibles (les patients fictifs ont été exclus de cette analyse) et qui étaient testés pour la recherche sur l'oxacilline. Pour les isolats de *S. aureus*, au nombre de 9.437 au total, il ne restait que 6.844 observations après exclusion des patients fictifs (1.789), des observations avec le solde négatif de l'INAMI (666), et des doublons d'échantillons-index. La répartition de ces échantillons par type figure dans le Tableau 13. Ce relevé montre que seule une minorité (1,59%) a fait l'objet d'un rapport de surveillance/d'analyse. La majorité des souches ont été isolées dans les voies respiratoires, des plaies infectées et l'appareil urogénital.

Tableau 13. Aperçu par type d'échantillon d'isolats-index, dont les isolats de *S. aureus*, ont été testés à l'oxacilline

Matrice (Type d'échantillon)	N	%
Sang	291	4,25
Liquide cérébrospinal	5	0,07
Liquides de ponction	16	0,23
Voies respiratoires supérieures (hors sphère ORL)	686	10,02
Voies respiratoires supérieures : sphère ORL (yeux, oreilles, sinus)	178	2,60
Voies respiratoires inférieures (excl. sputum)	494	7,22
Voies respiratoires inférieures: sputum	628	9,18
Appareil gastro-intestinal: faeces	36	0,53
Appareil gastro-intestinal (excl. faeces)	221	3,23
Urine	540	7,89
Echantillons urinogénitaux (excl. urine)	957	13,98
Corps étrangers	81	1,18
Echantillons de tissus/biopsies	132	1,93
Pus – plaies infectées	2427	35,46
Surveillance/Dépistage	109	1,59
Inconnus	43	0,63
Total	6.844	100

1) REGRESSION LOGISTIQUE SIMPLE

Les variables ont été réordonnées en variables catégoriques et variables dichotomes. Dans un premier temps, nous avons utilisé une régression logistique simple afin d'exprimer

les facteurs de risque potentiels de présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM = variable résultante). Contrairement à ce qui avait été fait dans le cadre des analyses précédentes, nous n'avons pas subdivisé les antibiotiques utilisés en fonction des différentes classes, mais les avons chaque fois inclus en bloc dans notre analyse. Toutefois, il s'agissait également d'une variable continue exprimée en DDD. Le Tableau 14 fournit les résultats de l'analyse simple menée sur les 6.844 isolats de *S. aureus* considérés dans leur ensemble.

Tableau 14. Caractéristiques concernant les patients infectés/porteurs, analyse simple (n=6844).

Variable	N	n SARM	% SARM	OR ^a	95% Intervalle de confiance	
Porteurs du SARM selon le type d'institution^b						
Non hospitalisés	1.527	326	21,35	1	-	
Hôpital	4.647	1.436	30,90	1,64	1,43 - 1,89	
Maison de repos/de soins ^c	560	393	70,18	8,67	6,97 - 10,87	
Autres institutions ^d	110	45	40,91	2,55	1,71 - 3,80	
Sexe						
Masculin	3.446	1.064	30,88	1	-	
Féminin	3.398	1.136	33,43	1,12	1,01 - 1,25	
Traitement antibiotique avant prélèvement d'échantillons (minimum 1 jour avant prélèvement)						
Absent	1.519	256	16,85	1	-	
Ambulatoire (oui/non)	3.706	1.229	33,16	2,44	2,10 - 2,85	
En milieu hospitalier (oui/non) ^e	1.619	715	44,16	3,90	3,30 - 4,61	
Quantité d'antibiotiques administrés avant prélèvement d'échantillons						
0	DDD ^f	1.519	256	16,85	1	-
0,001-9.000	DDD	1.364	361	26,47	1,77	1,48 - 2,12
9.001-24.000	DDD	1.314	465	35,39	2,70	2,27 - 3,22
24.001 – 59.000	DDD	1.320	477	36,14	2,79	2,34 - 3,33
59.001 – 1191.5	DDD	1.327	641	48,30	4,61	3,88 - 5,47
Catégorie d'âge						
0-14		757	69	9,11	1	-
15-54		1.837	318	17,31	2,09	1,58 - 2,75
55-104		4.250	1.813	42,66	7,42	5,75 - 9,57

^atoutes p-valeurs < 0,01 ; ^benregistrement dans l'institution avant prélèvement d'échantillons ; ^cy compris les homes pour personnes âgées ; ^dentre autres les centres pour les grands brûlés/hôpital militaire, ^epremière prescription en milieu hospitalier ; ^fDefined Daily Dose : la quantité journalière standard d'antibiotiques définie pour une personne adulte et pour l'indication principale (utilisation moyenne avant prélèvement des échantillons : 38,75 DDD/patient).

Au total, 32,14% (n =2.200) des patients pris en compte étaient infectés par un SARM ou en étaient porteurs ; ce chiffre est très légèrement inférieur au pourcentage moyen calculé pour l'ensemble des isolats de *S. aureus* (35,72 - cf. Tableau 6). Il apparaît clairement que la nature des institutions a des répercussions sur la détection du SARM. Ainsi, les pourcentages de SARM isolés chez des patients vivant dans des maisons de repos et de soins ainsi que dans des maisons de repos pour personnes âgées (MRS et MR) sont préoccupants. Il en va de même des institutions ne pouvant être considérées comme des hôpitaux de pointe. Ces pourcentages peuvent toutefois être faussés par un dépistage et/ou des prélèvements d'échantillons sélectifs en provenance d'institutions de cet ordre. La prescription d'antibiotiques en milieu hospitalier augmente également les chances d'isoler un SARM ; ces chances sont en effet plus réduites dans les cas où ces antibiotiques sont délivrés en

pharmacie. Ces constats méritent que l'on s'intéresse de plus près à la durée d'administration ainsi qu'une description plus approfondie des produits utilisés. 1.200, soit 17,5% des 6.844 patients chez lesquels un *S. aureus* avait été isolé et qui faisaient partie de l'échantillon soumis à l'analyse sont décédés au cours de l'année 2005. Chez 614 des patients décédés, soit 51,2), le SARM a été isolé, tandis que chez les patients survivants (n=5.644), la présence d'un SARM n'a été détectée que dans 1.568 des cas, soit 28,1% (OR pour les décès par SARM = 2,68 ; IC 2,36-3,05, p<0,01).

II) REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE

Dans le cadre de l'analyse multivariée, le modèle a intégré des variables montrant un niveau significatif (p<0.20). Tant l'âge que l'utilisation d'antibiotiques ont été utilisés comme variables continues en tenant compte des limites arithmétiques. Les résultats de ce traitement figurent dans le Tableau 15.

Tableau 15. Caractéristiques des infections SARM/ des porteurs, analyse multivariée (n=6.844)

Variable		OR ajusté	(95% IC)	p-valeur
Nombre de porteurs du SARM par type d'institution				
Pas d'hospitalisation	1.527	1	-	
Hôpitaux	4.647	0,86	0,74 1,01	0,069
Maison de repos et de soins	560	3,53	2,79 4,46	<0,001
Autres institutions	110	1,43	0,93 2,19	0,102
Traitement antibiotique avant prélèvement d'échantillons (prescription le jour du prélèvement ou antérieure)				
Absent	1.519	1	-	
Ambulatoire (PHARM)	3.706	0,91	0,73-1,14	0,425
En milieu hospitalier	1.619	1,62	1,30 2,01	<0,001
Quantité d'antibiotiques avant prélèvement d'échantillons				
par DDD		1,32	1,25 1,40	<0,001
Catégorie d'âge				
0-14	757	1	-	
15-54	1.837	1,63	1,23 2,16	0,001
55-104	4.250	4,32	3,32 5,63	<0,001

Les résultats de cette analyse montrent un impact important du type d'institution visé, de la quantité d'antibiotiques prescrits et de l'âge du patient sur la présence du SARM.

C. CONCLUSIONS

Le nombre considérable de résultats d'analyses bactériologiques peut constituer la base d'une précieuse banque de données exploitable lors de futures analyses tant par les microbiologistes et les médecins que par les autorités politiques. Le processus visant à rendre ces données utilisables a été lent, en raison, notamment, des nombreuses recodifications rendues nécessaires et des problèmes rencontrés lors de la fusion des données de laboratoires avec les informations sociodémographiques (en ce compris l'utilisation d'antibiotiques). Des distorsions peuvent fausser les résultats vu l'impossibilité d'exploiter bon nombre d'entre eux, la présence pertinente de patients fictifs et une sélection de données biaisée par les données microbiologiques incomplètes reçues des laboratoires participants. De futurs projets de même nature peuvent, de toute évidence, déjà s'appuyer sur une population d'étude mieux décrite et plus circonscrite, de sorte que la validation et la vérification s'en trouveront facilitées.

Au vu de la complexité de la structure des données, il a été procédé, en concertation avec l'IMA, à des sélections de combinaisons pertinentes de bactéries et de profils de résistance antibiotique. L'incidence de l'usage d'antibiotiques a été vérifiée dans le respect des classes ATC telles que présentées par l'OMS (7). Tout d'abord, cette recherche a confirmé l'existence d'un lien direct entre l'usage individuel d'antibiotiques appartenant à diverses classes ATC et le développement d'un phénomène de résistance. Il est intéressant de noter à cet égard que certaines classes ATC d'antibiotiques semblent également engendrer un effet protecteur sur certains modèles de résistance chez certaines espèces bactériennes pathogènes importantes. Ces relations démontrent que différentes espèces bactériennes peuvent réagir différemment à une même classe d'antibiotiques (15).

Une analyse détaillée du SARM a confirmé l'existence de plusieurs facteurs de risque, dont l'usage d'antibiotiques, leur provenance (prescription en milieu hospitalier), l'âge des patients mais aussi – et ce risque est un sujet particulier d'inquiétude – les conditions d'utilisation au sein des maisons de repos et de soins. Ce point particulier réclame une plus grande attention en ce qui concerne la surveillance et la prévention des pathologies liées à cette bactérie. Le fait que l'utilisation des antibiotiques a été exprimée en DDD et que seule l'administration d'antibiotiques antérieure aux prélèvements d'échantillons a été prise en compte dans les analyses permet indirectement de supposer que le facteur temps est également générateur de risque. Par ailleurs, un facteur qui n'a pu être déduit des données disponibles, qui constitue pourtant une importante variable de confusion dans de telles études, réside dans la présence d'une maladie associée (co-morbidité) (16). Les analyses montrent en effet que de telles données (p.e. les facteurs de risque, utilisation d'antimycotiques systémiques) peuvent contribuer à affiner davantage encore les recherches.

D RESUME DES ACTIVITES

La collecte de la base de données définitive a demandé davantage de temps qu'initialement prévu, un premier regroupement des données obtenues n'ayant pu être opéré qu'en mars 2007, soit environ 6 mois après la date prévue au début des travaux.

Le projet a ensuite été freiné dans son avancement par la démission du chercheur spécialement engagé par l'ISP (LL), laquelle a occasionné un nouveau retard de 6 mois. A partir de juin 2007, un nouveau chercheur a été désigné pour poursuivre les travaux entamés. L'activité de ce chercheur peut se résumer comme suit :

Mise en place des fichiers de laboratoires :	juin 2007
Recodification des données de laboratoires (Tableau 12) :	juin - septembre 2007
Fusion des données sociodémographiques :	octobre - novembre 2007
Vérification & validation de la fusion :	novembre - décembre 2007
Analyse simple :	décembre 2007
Analyse multivariée :	décembre 2007 - janvier 2008
Rapport méthodologique :	janvier - février 2008
Conversion des données d'utilisation en DDD :	avril-mai 2008
Ajustement de l'analyse SARM :	mai 2008
Rajustement de l'utilisation des antibiotiques par classe :	juin 2008
Analyse de la corrélation « utilisation d'antibiotiques-résistance » :	juillet 2008
Rapport final :	août- septembre 2008

Liste des références

- (1) Projan SJ, Bradford PA. Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10(5):441-446.
- (2) Rahal K, Wang F, Schindler J, Rowe B, Cookson B, Huovinen P et al. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1:S169-S175.
- (3) http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_down/microbiologie/2005/JR_MICROBIO.pdf. 2008. Ref Type: Generic
- (4) Phillips I, King A. Standardization of susceptibility testing methods. *J Chemother* 1997; 9 Suppl 1:13-18.
- (5) Bennet J, Brachman Ph. *Hospital Infections : third edition*. Third edition ed. Boston: Little Brown and Company, 1992.
- (6) von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11):677-685.
- (7) World Health Organization, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. , Guidelines for ATCvet Classification and DDD assignment. 2002. Ref Type: Report
- (8) Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006; 34(6):303-309.
- (9) Aldeyab MA, Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008.
- (10) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):26-38.
- (11) Catry B, Dewulf J, Goffin T, Decostere A, Haesebrouck F, De Kruif A. Antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* through the digestive tract of veal calves. *Microb Drug Resist* 2007; 13(2):147-150.
- (12) Mendelson G, Hait V, Ben Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(1):17-22.
- (13) Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35(5):339-345.

(14) Catry B. Pasteurella and Mannheimia species from calves: differentiation and antimicrobial resistance. Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, Belgium, 2005.

(15) Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M et al. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(7):615-622.

(16) Falagas ME, Mourtzoukou EG, Giannopoulou KP, Alexiou VG, Rafailidis PI. Matching criteria in case-control studies in the field of antimicrobial resistance. Microb Drug Resist 2008; 14(2):171-182.

Annexe 1. Description des variables du Projet IMA

DONNEES IMA

Patient: toutes les données décrivant un patient.

- Patient_id : numéro de patient unique (alphanumérique – crypté)
- Patient_age_category: catégorie renseignant l'âge du patient (numérique)
- Patient_sex: 1 = masculin ou 2 = féminin)
- Patient_soc_cat/ patient_id_cat: code ayant-droit/ statut assurance (numérique)
- Patient_death_year.: décès en 2005 (numérique)
- Patient_m_dec.: mois du décès (numérique)
-

Patient_Treatment: toutes données décrivant le traitement du patient.

- Patient_id : numéro de patient unique (alphanumérique – crypté)
- Arrival_date: début de l'enregistrement (date US)
- Dismiss_date: fin d'enregistrement (date US)
- Admission_Type: codes (p.e. 710 hôpital)

Prescription: description d'une prescription.

- Patient_id : numéro de patient unique (alphanumérique)
- Prescription_date: date de prescription (date US)
- Ab_code: Code antibiotique prescrit(alphanumérique)
- Ab_no_units: nombre d'unités prescrites (numérique)
- Ab_bed_zic: montant remboursé par l'INAMI RIZIV (numérique)
- Ab_usage: *intra* muros (HOSP.) versus ambulatoire (PHARM) (alphanumérique)

KeyFile: association entre échantillon et patient (alphanumérique)

- Sample_id: numéro unique d'échantillon
- Lab.id: numéro unique du laboratoire (numérique)
- Patient_id: numéro individuel du patient (alphanumérique – crypté)

DONNEES DE LABORATOIRE (réparties en 3 fichiers par Tom Vleminckx)

Echantillon: description de l'échantillon.

- Type d'échantillon: nature de l'échantillon (sang, urine etc.) (alpha)
- Date échantillon date de prélèvement (date US)

Culture : description culture et testing

- Espèce contenue dans l'échantillon: nature du germe (alpha)
- ab_code: code antibiotique ou dénomination du test (alphanumérique)
- ab: dénomination complète de l'antibiotique (alpha)
- result: résultat du test (S, R ou I, ou positif, négatif, non effectué)

Antibiotiques : liste nominative + codes.

- ab_code: codes antibiotiques (alphanumérique)
- ab_name: dénomination complète de l'antibiotique (alpha)

Aperçu des données brutes de laboratoires (IARGBacAbResSAM01.dta).

Variable	Valeurs de N (valeurs manquantes/total des observations)		Valeurs de N Après recodification
Laboratoire (lab id.)	17	manquant: 0/2033493	17
Date échantillon (sample date)	366	manquant: 0/2033493	366
N° d'échantillon (sampl id.)	92.117	manquant: 0/2033493	9.2117
Type d'échantillon (sample type)	608	manquant: 0/2033493	16
Organisme (espèce dans l'échantillon)	1.047	manquant: 1672/2033493	175
Antibiotique (ab)	486	manquant: 0/2033493	98
Code antibiotique (ab code)	144	manquant: 50280/2033493	144
Résultat (result)	21	manquant: 0/2033493	6

Annexe 2: analyses détaillées de l'utilisation d'antibiotiques et de la résistance

Les p-valeurs significatives (≤ 0.05) figurent en caractères gras. Dans les cas où un effet protecteur a été démontré, le « odd's ratio » (OR) est repris en en caractères gras et souligné.

Légende des analyses des résultats:

Groupe de l'antibiotique	Abréviations dans les analyses de résultats	Code CAT
Anti-infectieux intestinaux (divers, e.a. dérivés d'imidazole)	n_DDDpri~07A	A07A
Antimycotiques à usage dermatologique (administration systémique)	n_DDDpr~D01B	D01B
Tétracyclines	n_DDDpr~J01A	J01A
Amphénicoles (chloramphénicol)	n_DDDpr~J01B	J01B
Pénicillines, aminopénicillines +/- acide clavulanique, bêtalactamases pénicillines stables	n_DDDpri~01C	J01C
Céphalosporines, monobactames en carbapénèmes	n_DDDpri~01D	J01D
Sulfamides et triméthoprim, dérivés	n_DDDpri~01E	J01E
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	N_DDDpri~01F	J01F
Aminoglycosides	n_DDDpri~01G	J01G
Quinolones (y compris fluoroquinolones)	n_DDDpri~01M	J01M
Autres antibiotiques (dérivés de nitrofuranes, glycopeptides, polymyxines, antibiotiques stéroïdes, imidazole et autres)	n_DDDpri~01X	J01X
Antimycotiques à usage systémique	n_DDDpri~02A	J02A
Antibiotiques destinés au traitement de la TBC (tuberculostatica)	n_DDDpri~04A	J04A
Produits antiprotozoaires (y compris contre l'amibiase)	n_DDDpr~P01A	PO1A

Résistance *Staphylococcus aureus* – méticilline (oxacilline) (SARM) (n=6.844)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalle de confiance]	
n_DDDpri~07A	,9769949	,024963	0,91	0,362	,9292732	1,027167
n_DDDpr~D01B	,9977709	,0025237	-0,91	0,365	,9927749	1,002668
n_DDDpr~J01A	1,001787	,0036375	0,49	0,623	,9946834	1,008942
n_DDDpr~J01B	,9182179	,0266277	-2,94	0,003	,8674841	,9719188
n_DDDpri~01C	1,003469	,0008482	4,10	0,000	1,001807	1,005132
n_DDDpri~01D	1,011789	,0021938	5,41	0,000	1,007499	1,016098
n_DDDpri~01E	,9997804	,0036097	-0,06	0,951	,9927306	1,00688
n_DDDpri~01F	,9973599	,0025734	-1,02	0,306	,992329	1,002416
n_DDDpri~01G	,979624	,0061397	-3,28	0,001	,9676639	,9917318
n_DDDpri~01M	1,029802	,0024744	12,22	0,000	1,024964	1,034663
n_DDDpri~01X	1,004497	,0012355	3,65	0,000	1,002078	1,006921
n_DDDpri~02A	1,000951	,0019792	0,48	0,631	,9970795	1,004838
n_DDDpri~04A	1,002899	,0031749	0,91	0,360	,9966956	1,009141
n_DDDpr~P01A	,9957018	,0161379	-0,27	0,790	,9645691	1,027839

Résistance *Staphylococcus aureus* – Fluoroquinolone (ciprofloxacine) (n=4.042)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalle de confiance]	
n_DDDpri~07A	1,04299	,0497719	0,88	0,378	,9498616	1,145249
n_DDDpr~D01B	1,000264	,0031986	0,08	0,934	,9940148	1,006553
n_DDDpr~J01A	1,006146	,0046901	1,31	0,189	,9969954	1,01538
n_DDDpr~J01B	,7930947	,0669258	-2,75	0,006	,6721959	,9357378
n_DDDpri~01C	1,002748	,0011022	2,50	0,013	1,00059	1,00491
n_DDDpri~01D	1,012837	,0031847	4,06	0,000	1,006614	1,019098
n_DDDpri~01E	1,002516	,0036704	0,69	0,493	,9953476	1,009736
n_DDDpri~01F	1,000043	,0028879	0,01	0,988	,9943991	1,00572
n_DDDpri~01G	,9973922	,0028089	-0,93	0,354	,991902	1,002913
n_DDDpri~01M	1,034602	,0034003	10,35	0,000	1,027959	1,041289
n_DDDpri~01X	1,00784	,0018641	4,22	0,000	1,004193	1,0115
n_DDDpri~02A	,9988884	,0030026	-0,37	0,711	,9930208	1,004791
n_DDDpri~04A	1,007124	,0056485	1,27	0,206	,9961141	1,018256
n_DDDpr~P01A	1,029116	,0224823	1,31	0,189	,9859816	1,074137

Résistance Staphylocoques coagulase négatifs – méticilline (oxacilline) (n=4.663)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	1,010276	,0304729	0,34	0,735	,952281	1,071802
n_DDDpr~D01B	,9998487	,0028731	-0,05	0,958	,9942333	1,005496
n_DDDpr~J01A	,9953211	,0037317	-1,25	0,211	,9880338	1,002662
n_DDDpr~J01B	1,062431	,088947	0,72	0,469	,9016497	1,251882
n_DDDpri~01C	1,004478	,0014286	3,14	0,002	1,001682	1,007282
n_DDDpri~01D	1,025676	,0042376	6,14	0,000	1,017404	1,034015
n_DDDpri~01E	1,014182	,0085719	1,67	0,096	,99752	1,031123
n_DDDpri~01F	1,005509	,00444	1,24	0,213	,9968446	1,014249
n_DDDpri~01G	1,009773	,0251809	0,39	0,697	,9616061	1,060353
n_DDDpri~01M	1,02001	,0033056	6,11	0,000	1,013552	1,026509
n_DDDpri~01X	1,000176	,0018183	0,10	0,923	,9966185	1,003746
n_DDDpri~02A	,9992266	,001872	-0,41	0,680	,9955641	1,002902
n_DDDpri~04A	1,003427	,0049037	0,70	0,484	,9938616	1,013084
n_DDDpr~P01A	1,029374	,0329372	0,90	0,366	,9668013	1,095997

Résistance Staphylocoques coagulase négatifs – fluoroquinolone (ciprofloxacine) (n=3.016)

Res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	.9001593	.0664616	-1.42	0.154	.7788835	1.040318
n_DDDpr~D01B	1.002078	.0044435	0.47	0.640	.993407	1.010825
n_DDDpr~J01A	.9929519	.0053329	-1.32	0.188	.9825545	1.003459
n_DDDpr~J01B	1.002397	.0865146	0.03	0.978	.8463981	1.187149
n_DDDpri~01C	1.001967	.0015637	1.26	0.208	.9989071	1.005037
n_DDDpri~01D	1.012435	.0039793	3.14	0.002	1.004666	1.020265
n_DDDpri~01E	.9976069	.0083992	-0.28	0.776	.9812798	1.014206
n_DDDpri~01F	.9911906	.0067649	-1.30	0.195	.9780199	1.004539
n_DDDpri~01G	1.053745	.0296688	1.86	0.063	.9971706	1.113529
n_DDDpri~01M	1.050741	.0048131	10.81	0.000	1.04135	1.060217
n_DDDpri~01X	.9991825	.0020496	-0.40	0.690	.9951735	1.003208
n_DDDpri~02A	.9968	.0038761	-0.82	0.410	.9892318	1.004426
n_DDDpri~04A	1.006325	.0058031	1.09	0.274	.9950153	1.017764
n_DDDpr~P01A	.9779692	.0330899	-0.66	0.510	.9152178	1.045023

Résistance *E. coli* - amoxicilline-acide clavulanique (n= 14.794)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	.9817917	.024889	-0.72	0.469	.9342022	1.031806
n_DDDpr~D01B	.997597	.0023103	-1.04	0.299	.9930791	1.002135
n_DDDpr~J01A	1.000451	.0037535	0.12	0.904	.9931215	1.007835
n_DDDpr~J01B	1.021607	.014304	1.53	0.127	.9939533	1.050031
n_DDDpri~01C	1.007686	.0008519	9.06	0.000	1.006018	1.009357
n_DDDpri~01D	1.005419	.0018346	2.96	0.003	1.00183	1.009021
n_DDDpri~01E	1.008499	.003399	2.51	0.012	1.001859	1.015183
n_DDDpri~01F	.9899456	.0043416	-2.30	0.021	.9814726	.9984916
n_DDDpri~01G	.993356	.0106314	-0.62	0.533	.9727359	1.014413
n_DDDpri~01M	1.008286	.0016912	4.92	0.000	1.004976	1.011606
n_DDDpri~01X	1.001545	.0008419	1.84	0.066	.9998962	1.003196
n_DDDpri~02A	1.000239	.001667	0.14	0.886	.9969769	1.003511
n_DDDpri~04A	.9983881	.0038295	-0.42	0.674	.9909104	1.005922
n_DDDpr~P01A	.9999209	.0138069	-0.01	0.995	.9732228	1.027351

Résistance *E. coli* - sulfa-triméthoprim (n=14.222)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	1.019676	.0174659	1.14	0.255	.986012	1.05449
n_DDDpr~D01B	1.001855	.0015888	1.17	0.243	.9987457	1.004974
n_DDDpr~J01A	1.010122	.0036301	2.80	0.005	1.003032	1.017262
n_DDDpr~J01B	1.052826	.0447925	1.21	0.226	.9685953	1.144382
n_DDDpri~01C	1.004198	.0008315	5.06	0.000	1.002569	1.005829
n_DDDpri~01D	1.005283	.0017778	2.98	0.003	1.001805	1.008774
n_DDDpri~01E	1.056863	.0057784	10.12	0.000	1.045598	1.06825
n_DDDpri~01F	1.000913	.0022596	0.40	0.686	.9964938	1.005351
n_DDDpri~01G	1.008995	.0124035	0.73	0.466	.9849756	1.033601
n_DDDpri~01M	1.015587	.0017429	9.01	0.000	1.012177	1.019009
n_DDDpri~01X	1.003093	.0008103	3.82	0.000	1.001506	1.004683
n_DDDpri~02A	.998457	.0020746	-0.74	0.457	.9943991	1.002531
n_DDDpri~04A	1.000072	.0025316	0.03	0.977	.9951224	1.005046
n_DDDpr~P01A	1.011276	.0137219	0.83	0.409	.9847364	1.038532

***E. coli* – extended spectrum beta-lactamase (ESBL) (n=298)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	,9977589	,4558952	-0,00	0,996	,4074697	2,443182
n_DDDpr~D01B	1,018137	,0175904	1,04	0,298	,9842381	1,053204
n_DDDpr~J01A	,9352932	,0891662	-0,70	0,483	,775887	1,127449
n_DDDpr~J01B	,2579032	1,32279	-0,26	0,792	,0000111	5988,053
n_DDDpri~01C	1,041776	,0118233	3,61	0,000	1,018859	1,065209
n_DDDpri~01D	1,032164	,0187739	1,74	0,082	,9960164	1,069624
n_DDDpri~01E	,7825228	,105762	-1,81	0,070	,6004166	1,019862
n_DDDpri~01F	,9136743	,05797	-1,42	0,155	,8068358	1,03466
n_DDDpri~01G	25,46678	31,56579	2,61	0,009	2,243466	289,0871
n_DDDpri~01M	1,084383	,0219076	4,01	0,000	1,042284	1,128183
n_DDDpri~01X	1,001826	,008684	0,21	0,833	,9849496	1,018992
n_DDDpri~02A	1,176562	,0820787	2,33	0,020	1,026204	1,34895
n_DDDpri~04A	,5178305	,6545876	-0,52	0,603	,0434697	6,168625
n_DDDpr~P01A	,8942543	,0741524	-1,35	0,178	,7601137	

Résistance *Streptococcus pneumoniae* – macrolide (érythromycine) (n=1.211)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]	
n_DDDpri~07A	,8791517	,2183132	-0,52	0,604	,5403701	1,43033
n_DDDpr~D01B	1,014543	,0112783	1,30	0,194	,9926775	1,036891
n_DDDpr~J01A	,9999344	,0094382	-0,01	0,994	,9816059	1,018605
n_DDDpr~J01B	1,032305	,0489979	0,67	0,503	,9406029	1,132948
n_DDDpri~01C	,9953485	,0021881	-2,12	0,034	,9910692	,9996463
n_DDDpri~01D	,9983625	,0051202	-0,32	0,749	,9883772	1,008449
n_DDDpri~01E	1,012099	,0132288	0,92	0,358	,9864998	1,038362
n_DDDpri~01F	1,055796	,0145544	3,94	0,000	1,027651	1,08471
n_DDDpri~01G	1,019669	,0203737	0,97	0,330	,9805091	1,060393
n_DDDpri~01M	1,006426	,0069005	0,93	0,350	,9929918	1,020042
n_DDDpri~01X	,9967451	,0042853	-0,76	0,448	,9883814	1,00518
n_DDDpri~02A	,9965445	,0035572	-0,97	0,332	,9895968	1,003541
n_DDDpri~04A	,9804252	,0180325	-1,07	0,282	,9457116	1,016413
n_DDDpr~P01A	1,123299	,109976	1,19	0,235	,9271694	1,360918

Résistance *Haemophilus influenzae* - ampicilline (n =1.651)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]
n_DDDpri~07A	.8639854	.1354965	-0.93	0.351	.6353525 1.174892
n_DDDpr~D01B	.9791427	.0243812	-0.85	0.397	.9325038 1.028114
n_DDDpr~J01A	.9991003	.0084823	-0.11	0.916	.9826128 1.015864
n_DDDpr~J01B	.9720167	.0424212	-0.65	0.515	.8923295 1.05882
n_DDDpri~01C	.9993319	.0022658	-0.29	0.768	.9949009 1.003783
n_DDDpri~01D	.9919316	.0057637	-1.39	0.163	.9806991 1.003293
n_DDDpri~01E	1.012289	.0104526	1.18	0.237	.992008 1.032984
n_DDDpri~01F	.9860135	.0107355	-1.29	0.196	.9651952 1.007281
n_DDDpri~01G	.9715088	.0399385	-0.70	0.482	.8963013 1.053027
n_DDDpri~01M	.9603978	.0145889	-2.66	0.008	.9322255 .9894215
n_DDDpri~01X	1.000997	.0054159	0.18	0.854	.9904378 1.011668
n_DDDpri~02A	1.007396	.004561	1.63	0.104	.9984958 1.016375
n_DDDpri~04A	1.031374	.0514979	0.62	0.536	.9352219 1.137412
n_DDDpr~P01A	1.028581	.1225282	0.24	0.813	.8144046 1.299082

Résistance *Haemophilus influenzae* – sulfa-triméthoprime (n =1.079)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]
n_DDDpri~07A	.8645938	.1428655	-0.88	0.379	.6254024 1.195266
n_DDDpr~D01B	1.016445	.0223074	0.74	0.457	.9736503 1.06112
n_DDDpr~J01A	.9871762	.0231957	-0.55	0.583	.9427444 1.033702
n_DDDpr~J01B	1.078822	.0594726	1.38	0.169	.9683342 1.201916
n_DDDpri~01C	.995883	.0030739	-1.34	0.181	.9898764 1.001926
n_DDDpri~01D	.9972328	.0058546	-0.47	0.637	.9858238 1.008774
n_DDDpri~01E	1.021014	.0125819	1.69	0.091	.9966497 1.045975
n_DDDpri~01F	.9902633	.0118198	-0.82	0.412	.9673657 1.013703
n_DDDpri~01G	.9900991	.0756181	-0.13	0.896	.8524498 1.149975
n_DDDpri~01M	.9879354	.0160707	-0.75	0.456	.9569342 1.019941
n_DDDpri~01X	1.005015	.0119447	0.42	0.674	.9818743 1.028701
n_DDDpri~02A	1.000015	.0037392	0.00	0.997	.9927134 1.007371
n_DDDpri~04A	1.028359	.05126	0.56	0.575	.9326426 1.133898

***Klebsiella pneumoniae* – extended spectrum betalactamase (n=99)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]
n_DDDpri~07A	5.548436	17.30384	0.55	0.583	.0122896 2504.97
n_DDDpr~D01B	1.003146	.0318585	0.10	0.921	.9426084 1.067572
n_DDDpr~J01A	1.171903	.3193902	0.58	0.561	.6869192 1.9993
n_DDDpri~01C	1.012083	.0134824	0.90	0.367	.9859999 1.038856
n_DDDpri~01D	.9623767	.0381894	-0.97	0.334	.8903635 1.040214
n_DDDpri~01E	.7721738	.1121691	-1.78	0.075	.5808528 1.026512
n_DDDpri~01F	1.073912	.1873413	0.41	0.683	.7629193 1.511676
n_DDDpri~01G	1.38891	1.209601	0.38	0.706	.2519785 7.655701
n_DDDpri~01M	1.266327	.1426916	2.10	0.036	1.015386 1.579285
n_DDDpri~01X	1.016371	.0248875	0.66	0.507	.9687441 1.066339
n_DDDpri~02A	1.062177	.1092039	0.59	0.557	.8683275 1.299302
n_DDDpr~P01A	1.805267	1.540129	0.69	0.489	.3391215 9.610094

Résistance *Acinetobacter baumannii* complex – aminoglycoside (amikacine) (n=389)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]al
n_DDDpri~07A	1.479611	.3395277	1.71	0.088	.9436726 2.319922
n_DDDpr~D01B	.9971949	.0115889	-0.24	0.809	.9747378 1.020169
n_DDDpr~J01A	.9403031	.0776596	-0.75	0.456	.7997738 1.105525
n_DDDpr~J01B	1.195959	.3019126	0.71	0.478	.729181 1.961539
n_DDDpri~01C	.9999119	.0055579	-0.02	0.987	.9890778 1.010865
n_DDDpri~01D	1.019803	.0092394	2.16	0.030	1.001854 1.038073
n_DDDpri~01E	.9965108	.0312358	-0.11	0.911	.9371325 1.059652
n_DDDpri~01F	.9875911	.0325035	-0.38	0.704	.9258967 1.053396
n_DDDpri~01G	1.054416	.0874119	0.64	0.523	.8962865 1.240445
n_DDDpri~01M	.9999775	.0092588	-0.00	0.998	.9819942 1.01829
n_DDDpri~01X	1.002669	.0109338	0.24	0.807	.9814666 1.02433
n_DDDpri~02A	.9550495	.0345247	-1.27	0.203	.889724 1.025171

Résistance *Acinetobacter baumannii* complex – fluoroquinolone (ciprofloxacin) (n=259)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Interv. Conf.]
n_DDDpri~07A	1.893285	.8125788	1.49	0.137	.8163736 4.390794
n_DDDpr~D01B	1.003921	.0042387	0.93	0.354	.9956479 1.012264
n_DDDpr~J01A	1.053447	.0369509	1.48	0.138	.9834581 1.128417
n_DDDpr~J01B	1.027666	.2384454	0.12	0.906	.6521554 1.619396
n_DDDpri~01C	.9982833	.0036542	-0.47	0.639	.9911468 1.005471
n_DDDpri~01D	1.020334	.0112858	1.82	0.069	.9984523 1.042695
n_DDDpri~01E	1.036252	.0257236	1.43	0.151	.9870416 1.087916
n_DDDpri~01F	.9558702	.0240942	-1.79	0.073	.9097939 1.00428
n_DDDpri~01G	1.031086	.0748326	0.42	0.673	.8943712 1.1887
n_DDDpri~01M	1.018831	.0083949	2.26	0.024	1.002509 1.035418
n_DDDpri~01X	1.005619	.0079721	0.71	0.480	.9901148 1.021366
n_DDDpri~02A	.9928406	.0113497	-0.63	0.530	.970843 1.015337
n_DDDpri~04A	1.39763	.6935561	0.67	0.500	.5284383 3.696495
n_DDDpr~P01A	1.056243	.1409524	0.41	0.682	.8131554 1.372