

L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015

Janvier 2017

Rapport coordonné par Philippe Cavalié et Karima Hider-Mlynarz (Direction de la Surveillance).



Éditorial

Au cours de ces quinze dernières années, la lutte contre le développement des résistances aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique.

En France, sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la Santé, un troisième plan pluriannuel a été mis en place pour la période 2011-2016. Dans un contexte qui se caractérise par le développement des situations d'impasse thérapeutique, ce plan vise à une juste utilisation des antibiotiques, en s'articulant autour de trois axes stratégiques :

- ◆ améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients,
- ◆ préserver l'efficacité des antibiotiques,
- ◆ promouvoir la recherche.

Au niveau européen, un Plan d'action de lutte contre la résistance aux antimicrobiens, qui se décline en douze actions concrètes tant en santé humaine qu'animale, a été présenté en novembre 2011 par la Commission Européenne. Et, depuis 2009, un Groupe de Travail Transatlantique sur la Résistance antimicrobienne (TATFAR) réunit des représentants de l'Union européenne et des États-Unis. Il a pour objectif de renforcer leur coopération dans les domaines suivants : l'emploi approprié des médicaments antimicrobiens, la prévention des infections résistantes aux antibiotiques et les stratégies visant à améliorer la filière des nouveaux antimicrobiens.

Cet objectif de « juste utilisation » est d'autant plus prioritaire que la consommation d'antibiotiques en France est élevée : elle se situe à un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne. Pour évaluer les résultats déjà obtenus et mieux définir des axes de progrès, une connaissance précise des caractéristiques de la consommation d'antibiotiques et de son évolution est donc indispensable.

Aussi, dans le cadre de ses missions de surveillance des médicaments, l'ANSM a-t-elle entrepris de publier sous une forme synthétique les données de consommation en médecine humaine dont elle dispose et de les inscrire dans une perspective de long terme, dont le point de départ se situe avant la mise en place du premier plan « antibiotiques ». Cette cinquième édition inclut les résultats de l'année 2015 et couvre la période 2000-2015.

Les données présentées proviennent de plusieurs sources. La source principale est constituée par les déclarations de ventes annuelles de spécialités pharmaceutiques que reçoit l'ANSM. En raison de leur caractère exhaustif, elles permettent de mesurer la totalité de la consommation française en ville comme à l'hôpital.

Des données complémentaires à celles de l'ANSM, présentant les principales caractéristiques de la prescription d'antibiotiques en ville, ont également été exploitées. Elles aident notamment à mettre en évidence les disparités qui caractérisent la consommation selon l'âge, le sexe du patient ou son lieu de résidence.

Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM



Synthèse

Àu début des années 2000, le développement des résistances bactériennes a conduit la France – comme beaucoup d'autres pays – à mettre en œuvre des actions favorisant un moindre et un meilleur usage des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité.

Ces actions ont abouti à faire diminuer la consommation d'antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Cette baisse n'a cependant pas été continue. Depuis plusieurs années, l'ANSM observe une tendance à la reprise, que les résultats 2015 confirment. L'incidence élevée des pathologies hivernales en 2015 doit bien sûr être prise en compte, mais elle ne peut que partiellement expliquer la hausse constatée.

Pris dans leur ensemble, ces résultats montrent que les habitudes de prescription et les comportements peuvent être infléchis. Même si elle se situe toujours parmi les pays dont le niveau de consommation est élevé, la France n'est plus – pour le secteur de ville – le premier consommateur d'antibiotiques en Europe, comme c'était le cas au début des années 2000. En 2015, elle se situait au 4^e rang pour le secteur ambulatoire. À l'hôpital, la consommation française se situe désormais à un niveau proche de la moyenne européenne.

Néanmoins des progrès conséquents restent à faire pour renforcer le bon usage des antibiotiques et limiter leur consommation.

Faits marquants en chiffres

- ◆ Entre 2000 et 2015, la consommation d'antibiotiques a baissé de **11,4 %**, mais elle a augmenté de **5,4 %** depuis 2010. Cette augmentation provient du secteur de ville, car dans les établissements hospitaliers, la consommation est stabilisée.
- ◆ En volume, **93 %** de la consommation d'antibiotiques provient du secteur de ville et **7 %** des établissements hospitaliers.
- ◆ À l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée.
- ◆ En 2015, les génériques d'antibiotiques ont représenté **84,5 %** de la consommation d'antibiotiques en ville.
- ◆ En 2015, 76,5 % des prescriptions indiquaient une durée de traitement comprise entre 5 et 8 jours. **La moyenne se situait à 9,2 jours et la médiane à 6 jours.**
- ◆ **67 %** des prescriptions faites en ville se rapportent à des affections des voies respiratoires :
 - **42 %** des prescriptions se rapportent à des affections ORL,
 - **25 %** à des affections des voies respiratoires basses.



Sommaire

Éditorial	3
Synthèse	4
Faits marquants en chiffres	4
Remarques méthodologiques	6
I. La consommation d'antibiotiques en France	8
I.1. La consommation a diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015, mais une tendance à la reprise se confirme depuis 2010	8
I.2. Répartition de la consommation d'antibiotiques entre le secteur de ville et l'hôpital en 2015	9
I.3. Moins de nouveaux antibiotiques et plus de substances génériques sont commercialisés en France	9
I.4. Les antibiotiques critiques : évolution de leur consommation	11
I.5. La mesure de la consommation : les indicateurs disponibles	14
2. La consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville	16
2.1. La baisse de consommation a surtout porté sur le début de la dernière décennie	16
2.2. La structure de la consommation d'antibiotiques a évolué en ville	17
2.3. La consommation d'antibiotiques par région en 2015	19
2.4. Analyse des prescriptions d'antibiotiques en ville	20
3. La consommation d'antibiotiques à l'hôpital	29
3.1. Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers	29
3.2. La structure de la consommation d'antibiotiques évolue à l'hôpital	30
4. La consommation d'antibiotiques en Europe	33
Perspectives	36
Annexe I	37
L'évolution de la consommation des antibiotiques « critiques » 2000-2015	
Annexe 2	39
Les substances antibiotiques : bilan 2000-2015	



Remarques méthodologiques

Toutes les données de consommation utilisées pour ce recueil ont été converties en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ). Établie sous l'égide du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure. Chaque présentation d'un médicament peut ainsi être convertie en nombre de DDJ et, si l'on connaît le nombre total de boîtes vendues, la consommation au cours d'une année peut ensuite être calculée, que ce soit par molécule ou par classe d'antibiotiques. L'usage des DDJ élimine ainsi les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, le nombre de DDJ est divisé par le nombre total d'habitants (enfants compris). Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Cet indicateur rend donc possible les comparaisons et permet de calculer, le cas échéant, une consommation moyenne internationale. La consommation hospitalière a, de surcroît, été rapportée à un second dénominateur – le nombre de journées d'hospitalisation. La version de la classification ATC utilisée est celle de janvier 2016 et tous les calculs ont été faits sur cette base. Lorsque le médicament est composé de deux substances actives, ce sont les règles de calcul fixées par l'OMS pour les associations qui ont été retenues. **Pour ce rapport, seules les substances antibiotiques classées en JOI ont été retenues.**

Données de l'ANSM

Les données utilisées proviennent des déclarations de ventes que les entreprises pharmaceutiques adressent chaque année à l'ANSM. Ces déclarations obligatoires, prévues à l'article L 5121-18 du Code de la Santé Publique, portent sur la totalité des spécialités commercialisées en France (France métropolitaine + DOM), qu'elles soient ou non remboursables. Il s'agit de données exhaustives qui ne nécessitent donc aucune extrapolation. Elles sont signalées dans ce rapport par la mention « source : ANSM ».

Données IMS- HEALTH EPPM

Il s'agit de données de panel issues de l'Échantillon Permanent de la Prescription Médicale (EPPM). L'EPPM est une étude trimestrielle sur les maladies et les habitudes de prescriptions des médecins généralistes et spécialistes en activité libérale (au moins 50 %). Son panel est constitué d'un échantillon représentatif de 1180 médecins généralistes ou spécialistes, dont l'activité mesurée est extrapolée. Les données qu'elle contient portent donc exclusivement sur les prescriptions faites en ville. Elles permettent notamment d'associer un diagnostic à une prescription pharmaceutique et de connaître les principales caractéristiques du patient (âge et sexe notamment). Les durées de prescription et les co-prescriptions sont également disponibles. Les extractions et traitements ont été effectués par l'ANSM et relèvent donc de sa seule responsabilité. Ces données sont signalées dans ce rapport par la mention « source : IMS-Health – EPPM (traitement ANSM) ».

Données OPEN-MEDIC

L'offre de données publiques Open Medic est constituée d'un ensemble de bases annuelles, portant sur les médicaments délivrés en pharmacie de ville (Métropole + Régions et départements d'Outre-Mer) et faisant l'objet d'un remboursement par un régime d'assurance maladie. Les données utilisées ici proviennent de la Base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes (Sniiram), permettant notamment de ventiler celles-ci selon la région de résidence du bénéficiaire. Les extractions et traitements ont été effectués par l'ANSM et relèvent donc de sa seule responsabilité. Ces données sont signalées dans ce rapport par la mention « Source : Open Medic (traitement ANSM) ».

Données européennes de l'ECDC

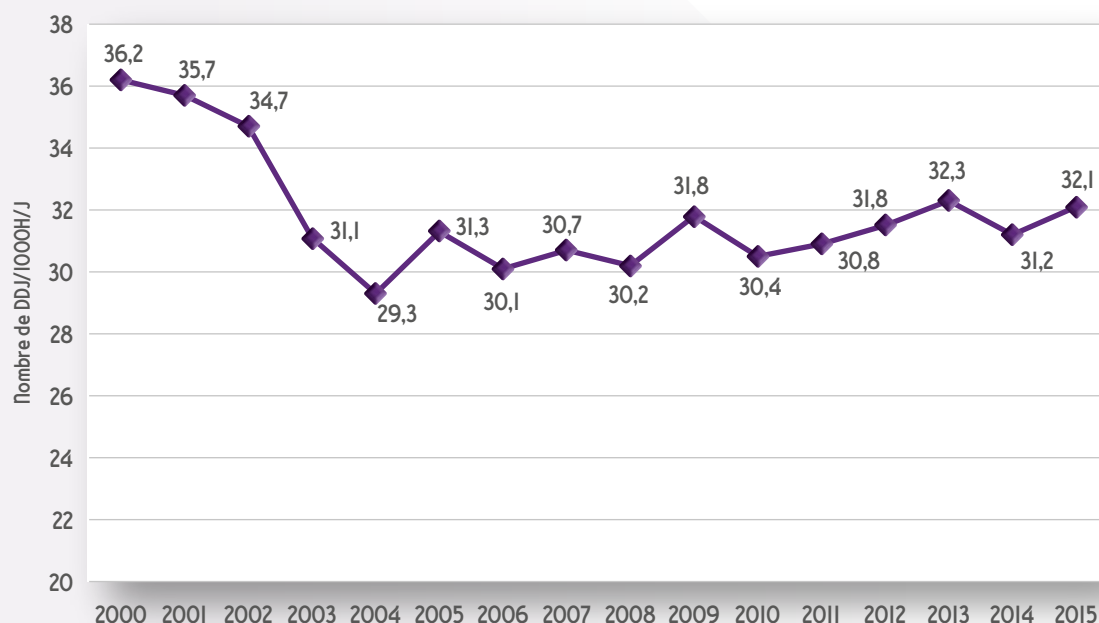
Ce sont les données publiées par l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), dans le cadre du réseau ESAC-NET. Il s'agit de données, exprimées en nombre de DDJ, transmises par chaque pays participant à ce réseau : leur source peut donc varier. Dans certains pays, ce sont des données de remboursement qui sont fournies, mais dans d'autres, comme la France, ce sont des données de ventes. Ces données sont généralement exhaustives mais donnent parfois lieu à des extrapolations. Enfin quelques pays ne peuvent dissocier les consommations ambulatoires des consommations hospitalières et transmettent donc des résultats globaux.

Le terme « consommation » a été utilisé dans ce rapport, bien que les données utilisées soient principalement des données de ventes. Par simplification, il a été supposé que l'évolution des ventes d'antibiotiques en France reflétait correctement celle de la consommation. À cet égard, il convient de préciser que, quelle que soit la source de données, seule la consommation apparente peut être retracée puisqu'il n'existe aucun outil permettant de mesurer la part des médicaments prescrits et délivrés qui ne sont pas – ou que partiellement – utilisés par le patient.

I. La consommation d'antibiotiques en France

I.1. La consommation a diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015, mais une tendance à la reprise se confirme depuis 2010

Figure n° I : évolution de la consommation d'antibiotiques en France



Source : ANSM

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1 000 habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

La consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015. Même si ce résultat peut être jugé insuffisant, cette tendance se démarque néanmoins de celle que l'on observe dans d'autres classes thérapeutiques, dont la consommation a augmenté ou s'est, au mieux, stabilisée au cours de ces dernières années.

La figure I met néanmoins en évidence que cette baisse n'a pas été continue et peut être décomposée en trois périodes de cinq ans, qui se caractérisent par des évolutions distinctes :

- ◆ Entre 2000 et 2004, une baisse continue : **- 18,9 %**
- ◆ Entre 2005 et 2010, une évolution « en dents de scie », se traduisant néanmoins par une moindre consommation d'antibiotiques : **- 2,8 %**
- ◆ Depuis 2010, une tendance à la reprise qui se confirme chaque année : **+ 5,4%** entre 2010 et 2015

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer que ces variations aient été de plus grande ampleur durant les premières années de la décennie. Tout d'abord, il faut relever que la consommation en France à la fin des années 1990 était très élevée (plus de 37 DDJ en 1999). Dans un tel contexte de hausse, quelle que soit la classe de médicaments considérée, lorsqu'un plan d'action est mis en œuvre, de premiers résultats peuvent assez vite intervenir. En revanche, la seconde étape visant à consolider et à intensifier ce qui a déjà été

obtenu, est toujours plus difficile à franchir. Plus la consommation se rapproche de ce que l'on pourrait qualifier de situation optimale, plus il faut remettre en cause certaines pratiques, les habitudes de prescription, les attentes des patients, etc. Ce schéma s'adapte bien à la situation des antibiotiques. Un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place dès novembre 2001. De nombreuses actions ont ensuite été engagées, notamment par l'assurance maladie dont la première campagne auprès du public a significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville. À l'hôpital, des actions ont été menées au sein des établissements afin de réduire les consommations et d'optimiser les prescriptions. Toutefois, **les évolutions de ces dernières années montrent que cette dynamique s'est essoufflée et justifient les actions entreprises depuis deux ans. Les résultats 2015 montrent que la consommation se situe aujourd'hui à un niveau un peu supérieur à celui atteint, il y a 10 ans, en 2005.**

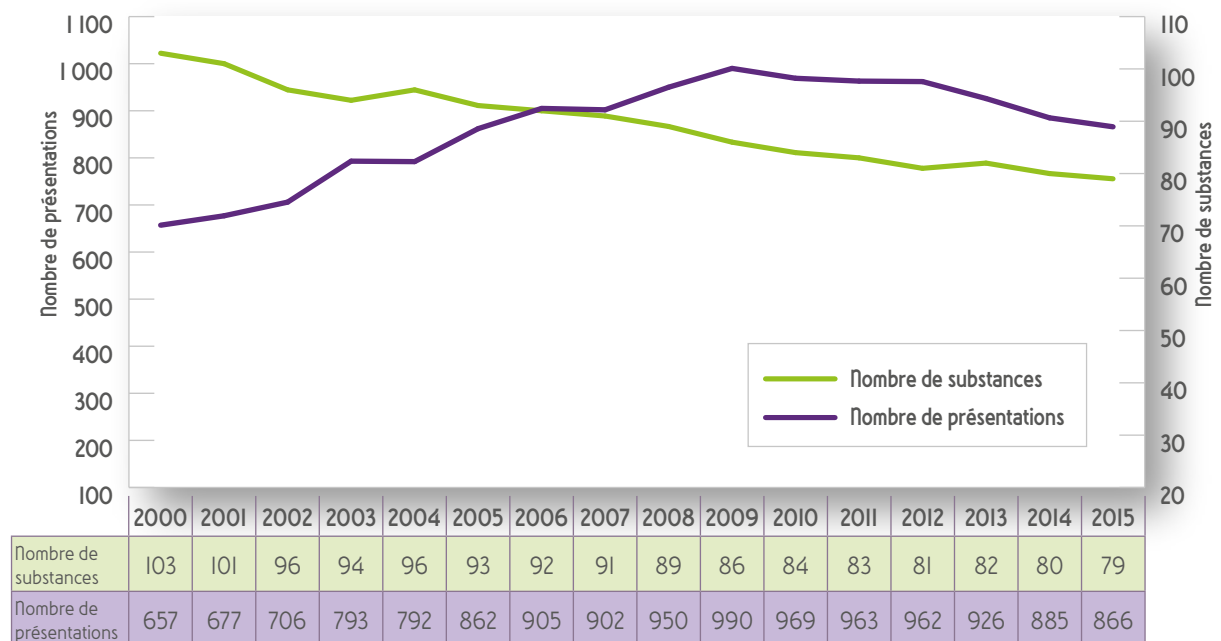
I.2. Répartition de la consommation d'antibiotiques entre le secteur de ville et l'hôpital en 2015

En volume, et en doses définies journalières, les antibiotiques sont plus largement utilisés dans le secteur de ville que dans le secteur hospitalier.

- ◆ la consommation dans le secteur de ville représente **123,8 millions d'unités** (boîtes) vendues, et s'élève à **29,9 DDJ/1000H/J**. En termes purement quantitatifs (nombre de boîtes), **les antibiotiques représentaient environ 4 % de la consommation de médicaments en 2015.**
- ◆ la consommation dans le secteur hospitalier représente **17,8 millions d'unités** (boîtes) vendues, et s'élève à **2,2 DDJ/1000H/J**.

I.3. Moins de nouveaux antibiotiques et plus de substances génériques sont commercialisés en France

Figure n° 2 : évolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France



Source : ANSM

Au cours de la période étudiée, le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) **disponibles en France a diminué de plus de 20 %**, passant de 103 à 79.

Ce solde négatif résulte de l'arrêt de commercialisation de **34 substances**, alors que **seules 12 nouvelles substances (ou associations de substances) ont été commercialisées** (le bilan de ces substances est présenté dans le tableau « Les substances antibiotiques : bilan 2000–2015 »).

Dans toutes les classes d'antibiotiques, au moins une substance active a été retirée du marché.

Ce problème – bien qu'il soit illustré ici avec les seules données du marché français – est mondial. Aux États-Unis également, le nombre d'enregistrements de nouvelles substances actives antibiotiques a considérablement diminué. Sur les 155 substances actives enregistrées depuis 1938, 62 % seulement – soit 96 substances – sont encore disponibles à ce jour. Durant la période 1999–2008, trente-quatre substances actives antibiotiques ont été retirées du marché, alors que seules 17 nouvelles ont été autorisées⁽¹⁾.

Toutefois, six nouvelles substances ou associations ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe au cours de ces trois dernières années. Il s'agit de :

- ◆ deux nouveaux glycopeptides : l'oritavancine (JOIXA05), la dalbavancine (JOIXA04),
- ◆ un antibiotique de la famille de l'oxazolidinone : le tédizolide (JOIXXII),
- ◆ une nouvelle céphalosporine : le ceftobiprole médocaril (JOIDI01),
- ◆ deux céphalosporines associées à des inhibiteurs enzymatiques : la ceftazidime-avibactam (JOIDD52) et la ceftolozane – tazobactam (JOIDI54).

Deux d'entre elles ont été récemment commercialisées en France : le tédizolide (en janvier 2016) et le ceftobiprole (en mai 2015). De surcroît, une pénicilline à large spectre, la témocilline (JOICA17), non autorisée à ce jour aux États-Unis, a obtenu une AMM en France en 2014 et est désormais commercialisée.

Il convient également de signaler que le secteur de la Recherche et du Développement a obtenu d'autres résultats significatifs au cours de ces dernières années dans le domaine de l'antibiothérapie. Deux nouveaux antibiotiques (bédaquiline et delamanid), exclusivement destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (et donc classés en JO4 parmi les antituberculeux) sont disponibles.

Cette situation, caractérisée par une innovation thérapeutique trop modeste pour assurer le renouvellement du marché, s'est accompagnée d'un développement important du marché des génériques en France. **En 2015, les génériques représentaient 84,5 % de la consommation d'antibiotiques en ville** (exprimée en nombre de DDJ). Et cette proportion s'élève à plus 90 % lorsqu'on y ajoute les spécialités de référence (ou princeps) correspondant à ces génériques. Ainsi, les spécialités non génériquées ne représentent-elles plus que 9 %⁽²⁾ de la consommation d'antibiotiques.

L'usage accru des génériques est observé dans la plupart des classes thérapeutiques et contribue à la maîtrise des dépenses de santé. Il n'appelle donc pas de commentaire particulier. En revanche, le flux très faible d'enregistrement de nouvelles molécules est préoccupant. Compte tenu du niveau de résistance de certaines bactéries aux antibiotiques disponibles, l'appauvrissement progressif de « l'offre » concourt à restreindre l'éventail des solutions de recours (antibiotiques dits « de réserve »). Il s'agit là d'un problème

1. Kinch, M.S. et al. An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease; antibacterial agents. *Drug Discovery Today* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.07.005>

2. Cette part est même un peu surévaluée car elle prend en compte des substances actives qui ne sont plus protégées mais qui, pour diverses raisons, ne sont pas encore génériquées.

très spécifique aux antibiotiques, dont la résolution est cruciale pour éviter les impasses thérapeutiques auxquelles les professionnels de santé sont partout confrontés^[3]. En France, selon l'étude réalisée par Santé Publique France sur la « Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France », le nombre de décès imputables aux bactéries multi-résistantes (BMR) s'élevait à 12 500 en 2012^[4] et le nombre d'infections à BMR survenues était de 158 000. Ces sujets sont au cœur des réflexions qui ont été conduites en France au cours de ces deux dernières années sous l'égide du Ministère de la Santé^[5].

Au niveau européen, un plan baptisé COMBACTE (« Combatting bacterial resistance in Europe »), résultant d'un partenariat public-privé et bénéficiant d'un financement européen et qui s'inscrit dans le cadre des « Innovative Medicines Initiative (IMI) », a été mis en place. Il vise à renforcer la recherche sur de nouvelles molécules et à encourager la réalisation de nouveaux essais cliniques. Les aspects économiques de ce problème sont en effet très importants. Dans un contexte où les politiques publiques s'efforcent de restreindre l'utilisation globale des antibiotiques, les industriels ne peuvent pas escompter un retour sur investissement généré par des niveaux de ventes importants sur les principaux marchés mondiaux. Un nouveau modèle économique, qui s'apparente bien davantage à celui des « marchés de niche » qu'à celui des blockbusters, doit donc être trouvé.

1.4. Les antibiotiques critiques : évolution de leur consommation

Dans un contexte d'augmentation de la consommation, de faible innovation thérapeutique et d'émergence de nouvelles souches bactériennes résistantes, l'ANSM a publié en 2013, à la demande du Ministère de la Santé, une première liste d'antibiotiques dits « critiques ». Il s'agit, d'une part, d'antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes et, d'autre part, d'antibiotiques dits « de dernier recours », dont la prescription en première intention doit être – sauf cas particuliers liés à certaines infections – évitée. Cette liste a été actualisée par l'ANSM en 2015^[6].

Pour préserver l'efficacité de ces antibiotiques, la maîtrise de leur consommation revêt donc une importance toute particulière. Pour chacune des substances et/ou classe pharmacologique qui composent cette liste, l'évolution de sa consommation est présentée dans l'annexe I de ce rapport. Les consommations analysées dans cette section portent spécifiquement sur les antibiotiques critiques dont la consommation appelle une attention spécifique. Globalement, **la consommation d'antibiotiques « critiques » représentait en 2015 plus de 37 % de la consommation totale d'antibiotiques**. Cette part est due, dans une très large mesure, à l'association amoxicilline-acide clavulanique, dont la consommation, en ville comme à l'hôpital, représente au moins 25 % de la consommation totale.

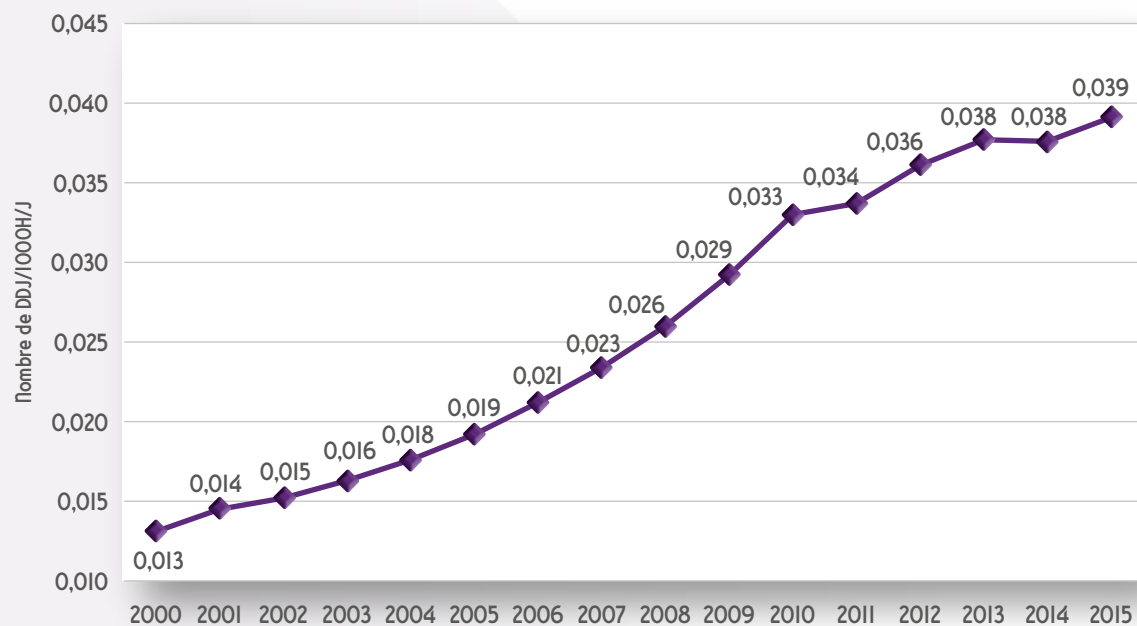
3. Selon un rapport conjoint de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) et de l'EMA (European Medicines Agency), 25 000 patients seraient morts en 2007 d'infections liées à des bactéries multi-résistantes, et qui n'ont pu être traitées faute d'antibiotique efficace. Aux États-Unis, le dernier rapport (2013) du Center for Disease Control and Prevention (CDC) fait état de 23 000 décès annuels.

4. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport – Juin 2015 Santé Publique France

5. Voir notamment les propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques – Tous ensemble, sauvons les antibiotiques – rapporteurs : Dr Jean Carlet et Pierre Lecoq – http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf

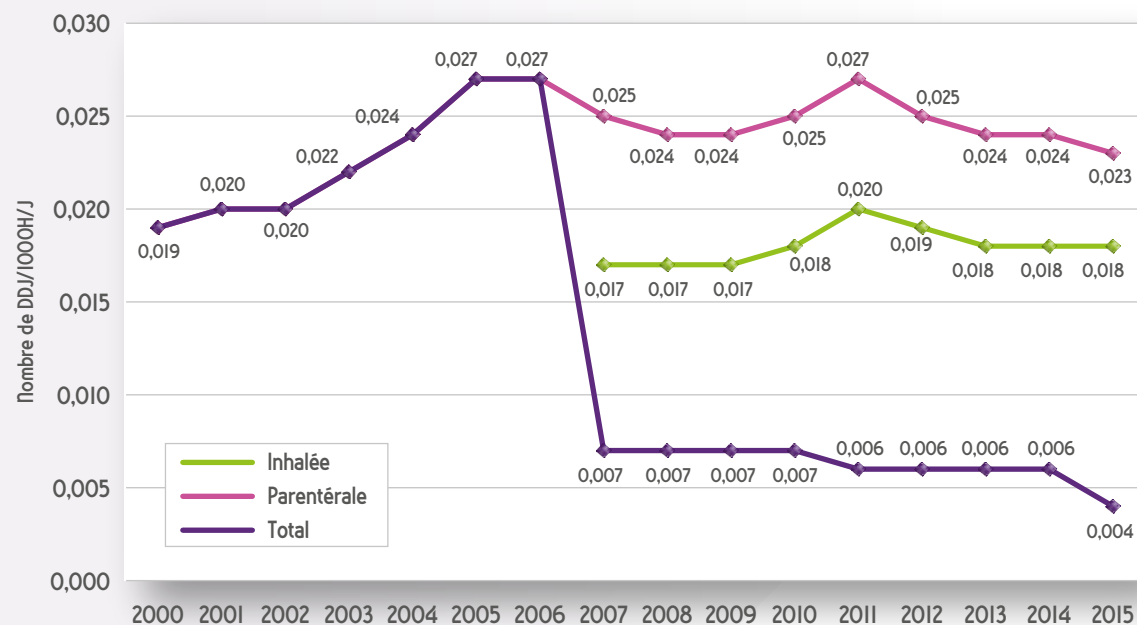
6. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/offset/O>

Figure n° 3 : évolution de la consommation de pénèmes



Source : ANSM

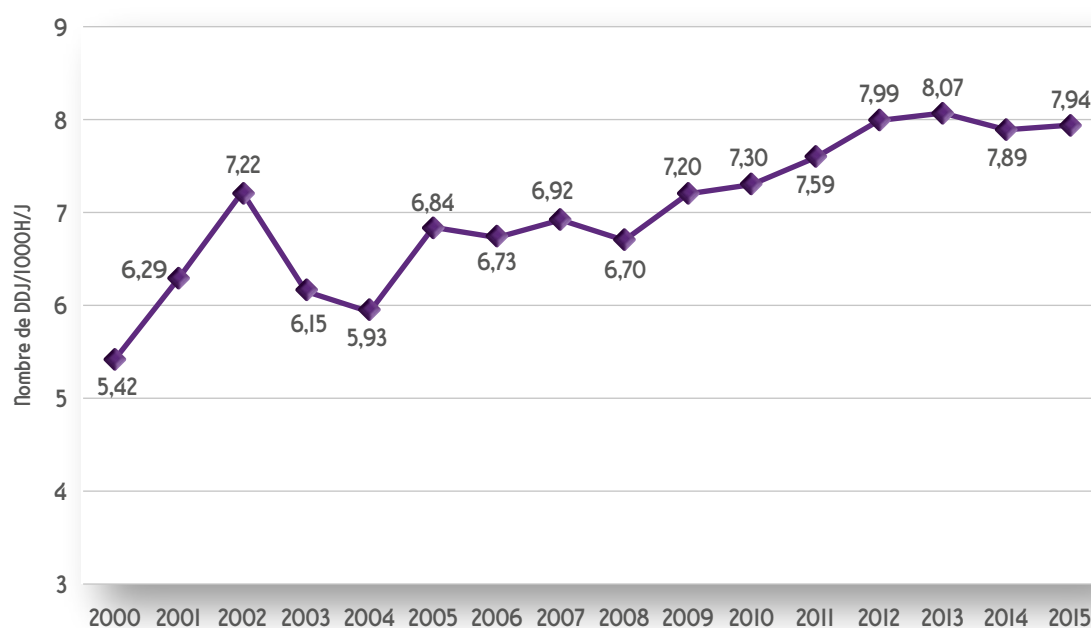
Figure n° 4 : évolution de la consommation de colistine



Source : ANSM

- ◆ **Les pénèmes** constituent le traitement de référence des infections à E-BLSE⁽⁷⁾, mais leur utilisation croissante expose au risque d'émergence d'entérobactéries résistantes aux pénèmes. Leur consommation, même si elle demeure limitée en valeur absolue, n'a cependant pas cessé d'augmenter durant la période observée.
- ◆ **La colistine injectable** appartient également aux antibiotiques de dernier recours. La figure 4 retrace l'évolution de la consommation de la colistine injectable mais également celle de la forme inhalée, commercialisée en 2007. En effet, la brusque diminution de la consommation de la colistine sous forme injectable pourrait donner lieu à des interprétations erronées si l'on ne prenait pas en compte l'introduction sur le marché de la forme inhalée, dont l'indication a été limitée au traitement des infections des patients atteints de mucoviscidose. Cette forme inhalée est très majoritairement utilisée dans le secteur ambulatoire. Il en ressort, d'une part, que l'utilisation de la colistine injectable a fortement diminué à la suite de l'introduction sur le marché de la forme inhalée et, d'autre part, une utilisation globale de la colistine en léger recul depuis quatre ans. Les derniers résultats sont conformes à l'objectif recherché et devront donc être consolidés.

Figure n° 5 : évolution de la consommation d'amoxicilline en association avec un inhibiteur d'enzymes



Source : ANSM

7. *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)

Figure n° 6 : évolution de la consommation de la ceftriaxone



Source : ANSM

- ◆ **L'amoxicilline en association avec un inhibiteur d'enzyme (acide clavulanique)** est, en médecine ambulatoire, la deuxième substance active la plus utilisée, après l'amoxicilline seule. Et elle est la plus utilisée dans le secteur hospitalier. La figure 5 montre que son utilisation n'a cessé de progresser jusqu'en 2013, même lorsque la consommation globale d'antibiotiques diminuait. Au cours de ces deux dernières années, l'on observe toutefois une stabilisation. En ville, la consommation de l'amoxicilline-acide clavulanique représente le quart des consommations : cette proportion est, dans quelques pays, beaucoup plus faible, mais elle peut être aussi beaucoup plus élevée. En Norvège, par exemple, cette association n'est pas du tout utilisée en ville mais dans plusieurs pays d'Europe du Sud (Espagne, Italie, Portugal), la part de l'amoxicilline-acide clavulanique atteint voire excède 40 % de la consommation totale.
- ◆ **La ceftriaxone** est la seule céphalosporine de 3^e génération qui n'est disponible que sous forme injectable, en ville comme à l'hôpital. Si sa consommation en ville ne représente qu'une part restreinte de la consommation de céphalosporines de 3^e génération (6,5 % en 2015), la situation est très différente à l'hôpital. En effet, la ceftriaxone est la céphalosporine de 3^e génération qui est de loin la plus utilisée (plus de 60 % de la consommation exprimée en DDJ). De surcroît, si son utilisation en ville s'inscrit à la baisse sur une longue période, à l'hôpital, son utilisation a plus que doublé entre 2000 et 2015^[8] et devra être particulièrement suivie au cours des prochaines années.

1.5. La mesure de la consommation : les indicateurs disponibles

Le présent rapport, comme ses précédentes éditions, présente des résultats exprimés en nombre de DDJ/1000H/J, conformément à la méthodologie préconisée par l'OMS et utilisée en Europe dans le cadre du réseau ESAC-NET. D'autres indicateurs peuvent bien entendu être construits et sont utilisés. Ils ont été examinés début 2016 dans le cadre d'un groupe de travail mis en place par la Direction Générale de la Santé.

8. Voir détails en annexe I.

Ainsi, l'évolution du nombre de boîtes vendues est désormais utilisée comme indicateur complémentaire par le réseau ESAC-NET pour appréhender, de façon indirecte, l'évolution du nombre de traitements prescrits⁽⁹⁾. Différentes études, publiées sur ce sujet au cours des dernières années, ont visé à montrer que cet indicateur additionnel aide également à mieux analyser les tendances linéaires ainsi que les fluctuations saisonnières⁽¹⁰⁾. Cet indicateur, qui doit être appréhendé comme un outil complémentaire d'analyse, présente toutefois l'inconvénient de ne constituer qu'un très médiocre étalon de mesure des consommations. En effet, la taille des conditionnements des médicaments vendus n'est pas une unité fixe car elle peut varier d'année en année (même si, dans le cas particulier de la France, elle est restée stable). De surcroît, comme les tailles de conditionnement ne sont pas standardisées en Europe⁽¹¹⁾, cet indicateur n'est pas adapté pour effectuer des comparaisons internationales. Ainsi la France se caractérise par des tailles de conditionnement relativement faibles par rapport aux autres pays européens. Cela explique pourquoi la France apparaît au premier rang européen lorsqu'on ne regarde que cet indicateur.

Dans le cadre de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), la Caisse Nationale d'Assurance Maladie utilise également des indicateurs spécifiques pour évaluer l'évolution des pratiques médicales. Pour les antibiotiques, un objectif-cible a été fixé à 37 prescriptions pour 100 patients âgés de 16 à 65 ans, hors Affection de Longue Durée (ALD). Cet indicateur a progressé de façon favorable au cours de ces dernières années, mais il ne peut refléter l'évolution de l'ensemble des prescriptions, ni *a fortiori* celle de la consommation, puisqu'il exclut une fraction importante de la population. Il s'agit donc là aussi d'un indicateur très utile de tendance, d'évolution des pratiques médicales, et non d'un indicateur de consommation.

Il convient également de relever que le lien entre l'évolution du nombre des prescriptions et celle des consommations peut être difficile à établir. En effet, les consommations mesurées à l'aide de la méthodologie des DDJ reposent sur une posologie standard, qui diffère parfois des pratiques et des recommandations nationales. Ainsi, une prescription d'une durée de cinq jours se traduira, dans certains cas, par 10 voire 15 DDJ, lorsque la dose prescrite est supérieure à la DDJ officielle. C'est notamment ce qui est observé pour l'amoxicilline⁽¹²⁾, dont les posologies préconisées dans de nombreuses infections, notamment ORL, sont de 2 à 3 g par jour chez l'adulte. Cette substance étant très utilisée en France, il en résulte une « production » élevée de DDJ, mais qui ne reflète pas pour autant un mésusage dans la mesure où ces posologies utilisées dans des indications validées seraient conformes à des recommandations officielles. De surcroît, si un médecin prescrit moins de céphalosporines à une posologie conforme à la DDJ, et davantage d'amoxicilline à une posologie conforme aux recommandations mais supérieure à la DDJ, la consommation d'antibiotiques mesurée en nombre de DDJ va augmenter, alors que le nombre de prescriptions ne variera pas... Le niveau absolu de la consommation ne peut donc être analysé seul, sans l'éclairage complémentaire d'indicateurs qualitatifs, portant notamment sur la structure des prescriptions et sur son évolution.

9. Et apprécier ainsi l'impact des mesures adoptées par les autorités de santé sur la prescription globale d'antibiotiques.

10. Voir notamment Bruyndonckx R., Hens N, Aerts M. et al. *Measuring trends of outpatient antibiotic use in Europe: jointly modelling longitudinal data in defined daily doses and packages* J Antimicrob Chemother. 2014 Jul; 69(7):1981-6. doi: 10.1093/jac/dku063. Epub 2014 Mar 12.

11. Dans une AMM européenne, la liste des conditionnements est la même dans tous les États. Toutefois, en fonction des marchés nationaux, les laboratoires pharmaceutiques peuvent décider de ne commercialiser que certains d'entre eux.

12. DDJ de l'amoxicilline: 1 gramme



2. La consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville

2.1. La baisse de consommation a surtout porté sur le début de la dernière décennie

Figure n° 7 : évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ



Source : ANSM

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1 000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

La consommation des antibiotiques délivrés en ville a diminué, mais les résultats les plus significatifs ont été obtenus au cours des cinq premières années. La baisse a donc, en grande partie, coïncidé avec la mise en place du premier plan « antibiotiques » et avec le lancement de la première campagne nationale de l'assurance maladie.

Depuis 2005, l'évolution a été irrégulière mais légèrement orientée à la baisse (-2,4 % entre 2005 et 2010).

Elle s'inscrit, en revanche, dans une tendance à la hausse depuis 2010, que les résultats de l'année 2015 confirment.

L'incidence en 2015 des pathologies hivernales et des syndromes grippaux – deux fois plus élevée qu'en 2014^[13] – peut en partie expliquer la progression enregistrée.

¹³. En effet, les données du réseau Sentinelle <http://www.sentiweb.fr> montrent que le nombre de syndromes grippaux était estimé à 3,5 millions, contre 1,7 millions en 2014 (et 3,7 millions en 2013). Il pourra cependant être noté qu'en début de période, la consommation d'antibiotiques diminuait chaque année, quelle que soit l'incidence des syndromes grippaux.

Les évolutions de ces dernières années ont conduit à ce que la consommation s'établisse en 2015 à un niveau supérieur à celui de 2005. Même s'ils sont insuffisants, il convient toutefois de ne pas sous-estimer les résultats obtenus. En effet, malgré le nombre parfois très élevé des syndromes grippaux, la consommation d'antibiotiques s'est toujours établie au cours de ces dernières années à un niveau nettement inférieur à celui du début des années 2000. Elle a, en revanche, légèrement augmenté en Europe : la consommation moyenne qui était de 20,3 DDJ/1000H/J en 2000 s'élevait à 22,1 en 2015⁽¹⁴⁾. À cet égard, il faut prendre en compte que le vieillissement de la population constitue un facteur d'accroissement de la consommation d'antibiotiques. En effet, les personnes âgées de plus de 64 ans consomment davantage que le reste de la population.⁽¹⁵⁾ Ce facteur démographique concerne l'ensemble des pays européens : selon EUROSTAT, au cours de la dernière décennie, l'âge médian a augmenté en moyenne de 0,3 an par année au sein de l'Union Européenne⁽¹⁶⁾.

2.2. La structure de la consommation d'antibiotiques a évolué en ville

Tableau n° 1 : évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1 000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	% variation entre 2000 et 2015
JOIA – Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,4	3,0	3,3	-1,1 %
JOIC – Bêta-lactamines, Pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,4	18,0	18,8	15,6 %
dont JOICA – Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,7	10,7	10,4	11,3	3,5 %
dont JOICR – Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	7,3	7,3	7,2	7,2	54,7 %
JOID – Autres bêta-lactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,2	2,1	2,1	-53,5 %
dont JOIDB – Céphalosporines de 1 ^{re} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-97,4 %
dont JOIDC – Céphalosporines de 2 ^{de} génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	-71,4 %
dont JOIDD et JOIDE – Céphalosporines de 3 ^{de} & 4 ^{de} gén.	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,6	1,5	1,6	0,3 %
JOIE – Sulfamides et triméthoprim	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,5	0,4	-27,4 %
JOIF – Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,5	3,2	3,2	-46,5 %
JOIG – Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,05	0,04	0,03	0,04	0,0	-53,0 %
JOIM – Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6	-25,3 %
JOIR+JOIX – Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	-2,2 %
Total (nombre DDJ/1000H/J)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	30,1	29,0	29,9	-10,4 %

Source : ANSM

14. Pour éliminer tout effet de champ, cette moyenne a été calculée pour les 22 pays européens ayant fourni des données de consommation au réseau ESAC en 2000 et en 2015.

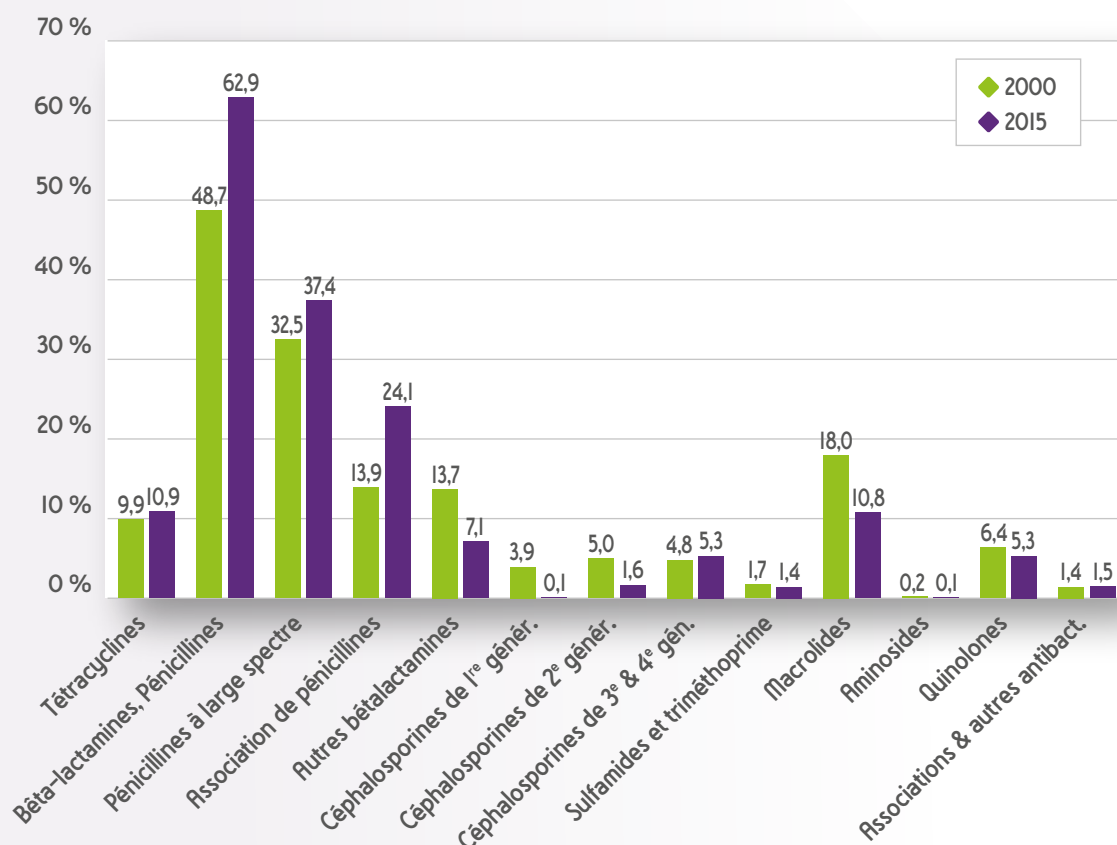
15. Cf. Rapport de l'ANSM « Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 » Juin 2013. On peut estimer que l'augmentation progressive de la part des personnes de 65 ans et plus dans la population accroît chaque année la consommation de 0,013 DDJ/1000H/J.

16. Données de 2014.

Au cours de la période observée, **la consommation a diminué dans presque toutes les classes**. Les seules exceptions notables concernent l'amoxicilline et, surtout, l'amoxicilline en association (JOICR). **Dans une très large mesure, l'augmentation globale de la consommation d'antibiotiques en ville résulte des seules pénicillines⁽¹⁷⁾**.

Quant aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations, leur usage paraît stabilisé. Il convient néanmoins de toujours suivre avec attention cette famille d'antibiotiques : les céphalosporines de 3^e génération conduisent à une dissémination des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu. En ce qui concerne les quinolones, leur consommation a significativement diminué entre 2011 et 2015.

Figure n° 8 : part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en 2000 et 2015



Source : ANSM

La décomposition de la consommation par grande classe met en évidence que **les pénicillines demeurent les antibiotiques les plus utilisés**. Leur usage s'est même notablement accru durant la période étudiée.

En effet, pris dans leur ensemble, **les bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines (JOIC+JOID) représentent exactement 70 % de la consommation ambulatoire**.

La comparaison de la consommation dans ces différentes classes en 2000 et 2015 montre que la **part des associations de pénicillines a fortement progressé, passant de 13,9 % à 24,1 %**. Une telle progression est d'autant plus préoccupante que l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes. Les résultats de 2014 et de 2015 montrent

¹⁷ Il est cependant possible que des prescriptions se soient reportées sur des pénicillines, contribuant ainsi à la baisse de la consommation dans d'autres familles d'antibiotiques.

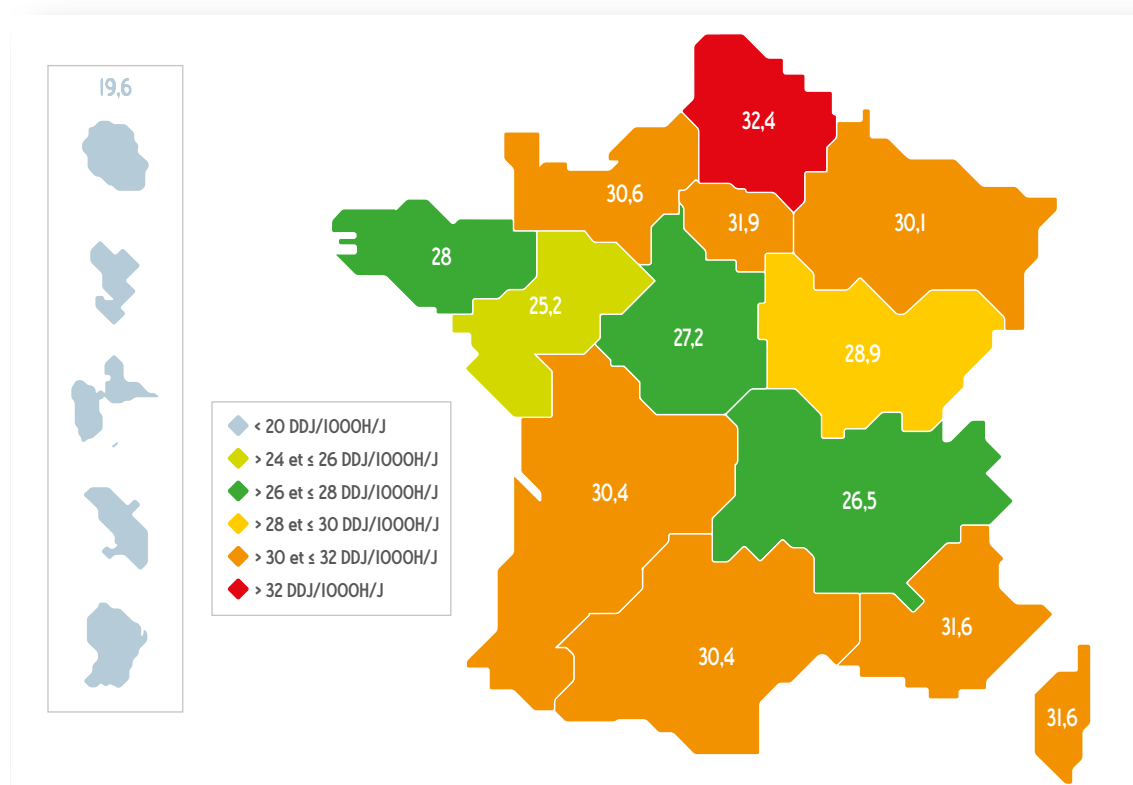
néanmoins une stabilisation de son utilisation. Celle des céphalosporines de 3^e et 4^e générations (JOIDD et JOIDE) a peu augmenté (passant de 4,8 % à 5,3 % de la consommation), en raison de la stabilisation observée depuis deux ans. La France demeure néanmoins l'un des pays où la consommation des céphalosporines de 3^e génération est la plus élevée en Europe^[18]. En revanche, les céphalosporines de 1^{re} génération ne sont presque plus consommées et l'utilisation des céphalosporines de 2^e génération ne cesse de diminuer. De même, la consommation des macrolides a baissé.

En raison de la forte diminution de leur utilisation, les macrolides – qui constituaient jusqu'en 2014 la seconde grande classe (ATC, niveau 2) – n'occupent plus que le troisième rang. Ce sont les tétracyclines qui occupent désormais la seconde place.

Quant aux quinolones, la diminution de leur usage (que ce soit en valeur absolue ou en valeur relative) **constitue l'un des résultats les plus positifs de ces dernières années, en raison des effets indésirables qui leur sont associés**^[19]. En effet, malgré des recommandations de bon usage, une augmentation de leur utilisation relative avait été observée au début de la période étudiée.

2.3. La consommation d'antibiotiques par région en 2015

Carte n° 1 : La consommation régionale d'antibiotiques



Source : Open Medic (Traitement ANSM)

18. Le niveau de la consommation de céphalosporines de 3^e génération exprimée en nombre de DDJ/1000H/J plaçait la France en 2014 au second rang européen, derrière l'Italie.

19. Une étude récente conduite à l'ANSM a mis en évidence que la prise de fluoroquinolones orales est associée à un risque accru de décollement de la rétine. Cf. Raguideau F., Lemaitre F., Ray-Spira R. & al. « Association between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment » *JAMA Ophthalmol.* doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.6205

Les données de remboursement (nombre de boîtes), ventilées sur Open Medic en fonction de la région de résidence du bénéficiaire, ont été transformées en nombre de DDJ puis rapportées à la population en 2015 de chaque nouvelle région^[20]. Même si, à la suite de la réforme administrative de 2015, la configuration de la plupart des régions a changé (14 régions au lieu de 22), les résultats sont proches de ceux qui ont été présentés dans de précédentes éditions de ce rapport. En particulier, la région Pays de la Loire (dont la composition n'a pas été modifiée par la réforme) demeure celle où la consommation d'antibiotiques est la plus modérée, avec 25,2 DDJ/1000H/J. Et, à l'opposé, la région Nord-Pas de Calais-Picardie (Hauts-de-France) est celle dont la consommation est la plus élevée, avec 32,4 DDJ/1000H/J. L'écart entre ces deux régions est donc de 28 %. Toutefois, à la suite de la fusion du Nord-Pas de Calais et de la Picardie, le niveau de consommation dans cette nouvelle région est proche de celui que l'on observe dans la région désormais limitrophe d'Île-de-France : 32,4 DDJ/1000H/J dans le Nord-Pas de Calais-Picardie contre 31,9 en Île-de-France.

Dans les Départements et Régions d'Outre-mer, la consommation demeure toujours beaucoup plus faible qu'en Métropole : 19,6 DDJ/1000H/J^[21].

Pour interpréter correctement ces différences territoriales, de nombreux éléments doivent être pris en compte : état de santé, espérance de vie, offre de soins, activité médicale, pyramide des âges, structure familiale, taux d'activité, etc. Variant d'une région à l'autre, ces facteurs induisent des recours différenciés au système de soins et des niveaux de consommation différents. La complexité de l'analyse régionale des déterminants de la consommation montre qu'on ne peut pas comparer avec pertinence les régions les unes aux autres, sans prendre en compte non seulement la prévalence des maladies infectieuses, la structure par âge et par sexe, mais également les inégalités régionales en matière de santé ainsi que les inégalités socio-économiques.

Que ces résultats doivent être interprétés avec prudence n'implique pas qu'on ne puisse en tirer aucun enseignement. Le fait qu'il y ait un écart de consommation de 28 % entre deux régions de Métropole montre que des progrès sont possibles.

Des enquêtes quantitatives voire qualitatives pourraient être très utiles pour expliquer les disparités entre les régions et identifier des leviers d'action spécifiques.

2.4. Analyse des prescriptions d'antibiotiques en ville

2.4.1 Répartition des prescriptions en fonction de l'âge et du sexe

En 2015, selon les données démographiques de l'INSEE, les femmes représentaient 51,5 % de la population française, **mais leur part dans la prescription d'antibiotiques s'élevait à 58,0 %**, selon l'EPPM^[22]. Cet écart de 6 points et demi est en légère diminution par rapport à ce qui avait été observé dans la précédente édition

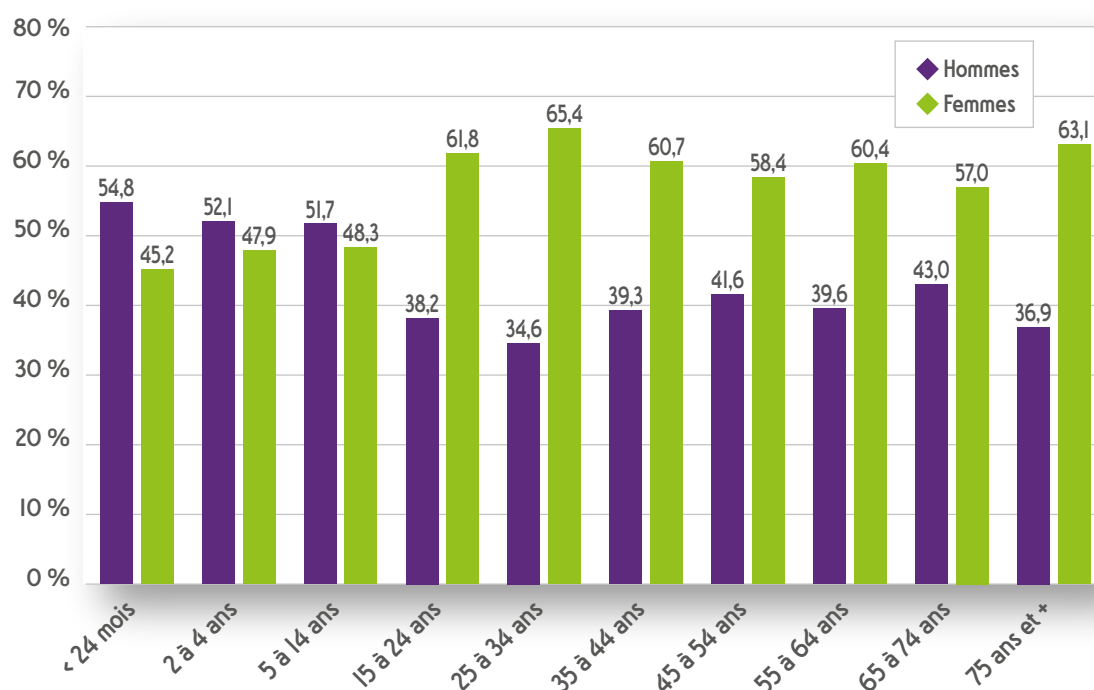
20. Comme les données d'Open Medic couvrent l'ensemble des bénéficiaires, quel que soit leur régime d'appartenance, aucune correction n'a été apportée aux données démographiques publiées par l'INSEE. Signalons également que les données d'Open Medic regroupent les consommations de la région Provence-Côte d'Azur et celles de la Corse.

21. La consommation moyenne, telle qu'elle résulte des traitements effectués à partir des données d'Open Medic se situe à 29,5 DDJ, contre 29,9 DDJ à partir des données ANSM. Cet écart, au demeurant faible, peut notamment s'expliquer par le fait que les périodes couvertes par ces deux séries ne se recouvrent pas complètement. Les données ANSM résultent des ventes des laboratoires pharmaceutiques : elles reflètent donc les facturations de l'année 2015. Les données d'Open Medic, en revanche, recensent les remboursements effectués par l'assurance maladie en 2015 : ceux-ci peuvent correspondre à des ventes effectuées par les entreprises en 2014.

22. On observe le même écart pour l'ensemble des médicaments remboursés, quelle que soit la classe, selon les données d'Open Medic portant sur le nombre de boîtes remboursées.

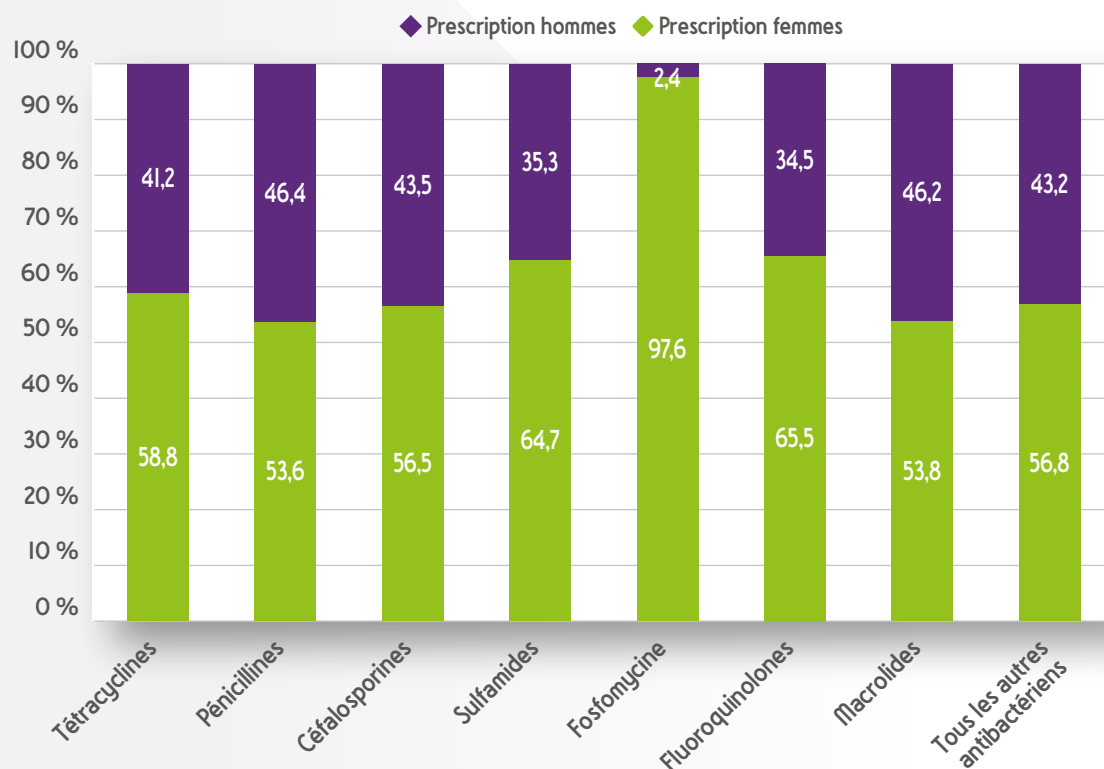
de ce rapport. Il confirme néanmoins que la consommation d'antibiotiques des femmes est supérieure à celle des hommes, à partir de 15 ans et particulièrement pour la tranche d'âge comprise entre 25 et 34 ans. Les affections de l'appareil urinaire expliquent une partie de cet écart (cf. figure 12). La majeure partie (83 %) de ces prescriptions concerne les femmes dont l'infection la plus fréquente reste la cystite. De même, et bien qu'ils soient difficilement quantifiables et à ce jour peu documentés, des facteurs liés aux modes de vie et aux habitudes familiales (soins donnés par leurs mères à des enfants habituellement gardés en collectivité, par exemple) contribuent sans doute à rendre compte de cet écart. Enfin, comme, d'une part, l'espérance de vie des femmes est plus élevée que celle des hommes et que, d'autre part, la consommation tend à augmenter avec l'âge, la conjonction de ces deux facteurs contribue à accentuer la part des femmes dans les prescriptions d'antibiotiques et des consommations en résultant.

Figure n° 9 : répartition des prescriptions d'antibiotiques par sexe dans les différentes classes d'âge en 2015



Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

Figure n° 10 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par grande classe selon le sexe en 2015



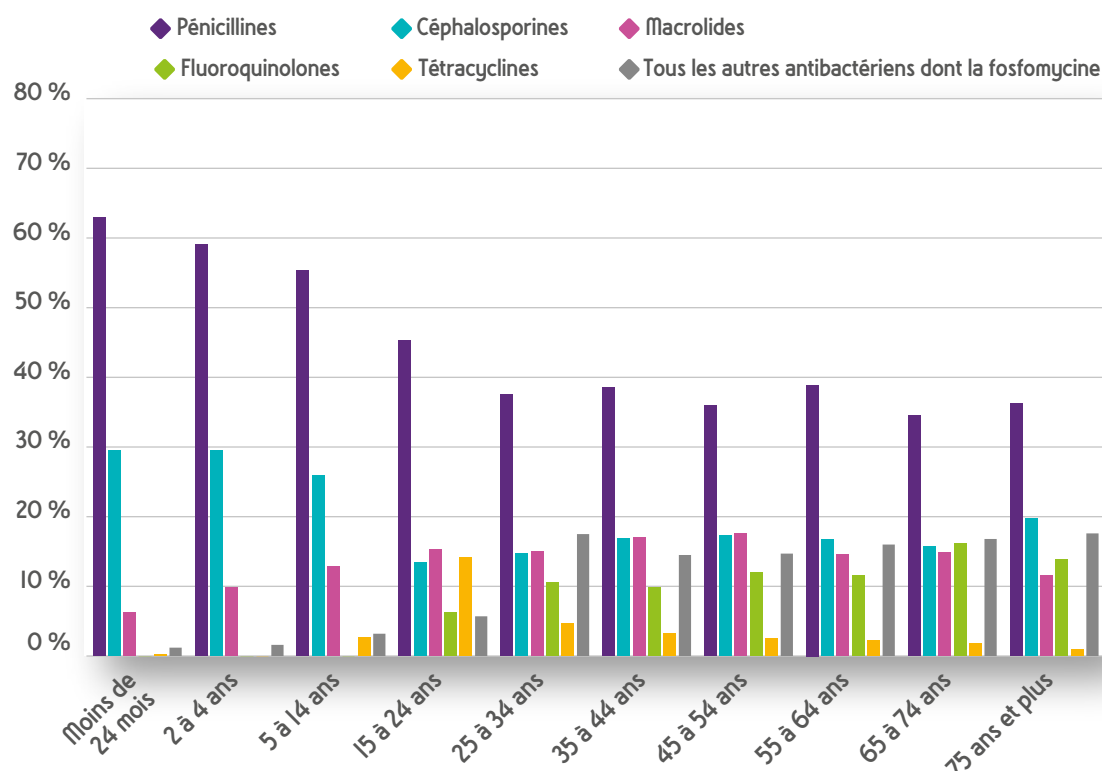
Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

L'analyse des prescriptions met en évidence que l'utilisation des différentes familles d'antibiotiques peut fortement varier selon le sexe. Si les prescriptions de bêta-lactamines-pénicillines (JOIC), de céfalosporines (JOID) ou de macrolides (JOIF) se répartissent de façon assez équilibrée entre les hommes et les femmes, dans presque toutes les autres classes, les prescriptions sont très majoritairement établies pour des femmes pour les sulfamides (JOIE) et les fluoroquinolones (JOIM). Ce déséquilibre s'explique en grande partie par les affections de l'appareil urinaire dont les prescriptions de fluoroquinolones et de sulfamides (le sulfaméthoxazole/triméthoprime) représentent les deux tiers des traitements destinées aux femmes. La prescription de fosfomycine trométamol^[23] orale est quant à elle réservée aux femmes en raison de son indication dans la cystite aiguë.

23. La fosfomycine ne constitue pas une famille ni une classe d'antibiotiques, mais il a paru utile de l'isoler des « autres antibactériens » afin de mettre en évidence son profil très spécifique d'utilisation.

◆ Et à chaque âge correspond un usage spécifique de certains antibiotiques...

Figure n° II : Structure de la prescription d'antibiotiques selon les tranches d'âge en 2015



Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

La figure 13 décompose pour chaque tranche d'âge, la consommation d'antibiotiques en fonction des principales classes ATC (niveau 3). Si la consommation des bêta-lactamines-pénicillines (JOIC) représente toujours, quelle que soit la classe d'âge considérée, plus du tiers des prescriptions, la part relative des autres familles d'antibiotiques – aux indications plus restreintes – varie significativement selon l'âge des patients.

Ainsi, les indications de la doxycycline dans le traitement de l'acné expliquent que la part des tétracyclines (JOIA) soit importante (14,1 %) pour la tranche d'âge comprise entre 15 et 24 ans. À partir de 25 ans, la part des prescriptions de tétracyclines ne cesse de diminuer à mesure que l'âge progresse.

Une évolution exactement inverse est observée pour les fluoroquinolones (JOIM), dont les molécules les plus utilisées ont des indications portant sur les infections urinaires et gynécologiques ou sur les infections de la prostate. Il est donc logique que la fréquence de leur utilisation progresse avec l'âge des patients.

Cette remarque s'applique également, dans une moindre mesure, à la classe des « autres antibactériens » (JOIX), dont la fosfomycine trométamol par voie orale est spécifiquement destinée aujourd'hui au traitement de la cystite aiguë de la femme.

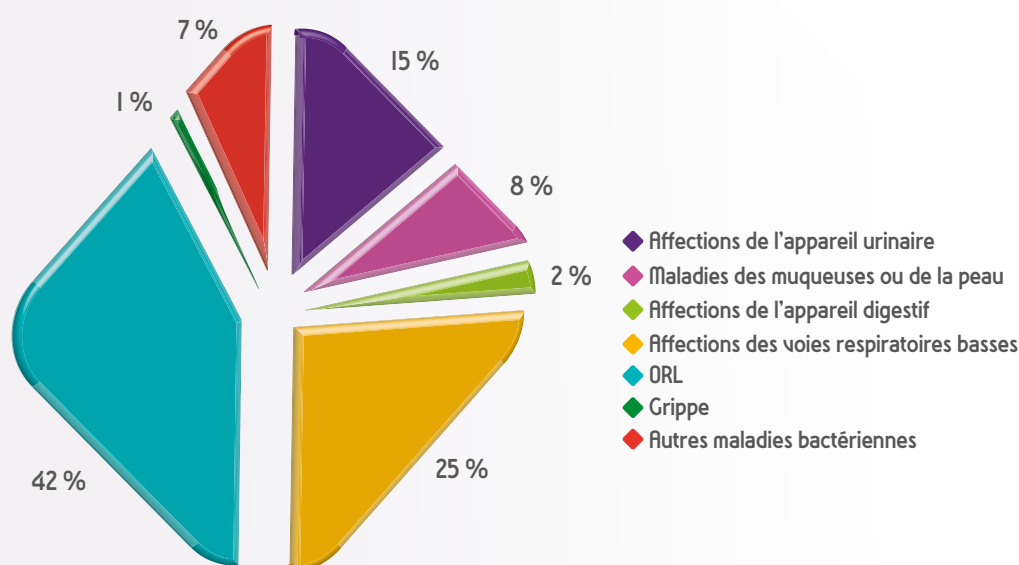
La classe « des autres antibactériens » est en ville également représentée par la nitrofurantoïne prescrite dans les infections urinaires et par l'acide fusidique oral prescrit dans les infections staphylococciques. Il s'agit toutefois d'une classe dont les substances sont globalement peu utilisées en ville comme le montre la figure 8.

Quant aux macrolides, cette classe présente un profil d'utilisation relativement stable entre 15 et 75 ans. Enfin, en ce qui concerne les céphalosporines, fortement prescrites chez les enfants, leur part diminue ensuite mais elle augmente significativement pour les patients âgés de 75 ans et plus.

2.4.2 Répartition des prescriptions en fonction du diagnostic, de l'origine et de la durée

◆ Les pathologies les plus fréquentes pour lesquelles des antibiotiques sont prescrits

Figure n° 12 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques



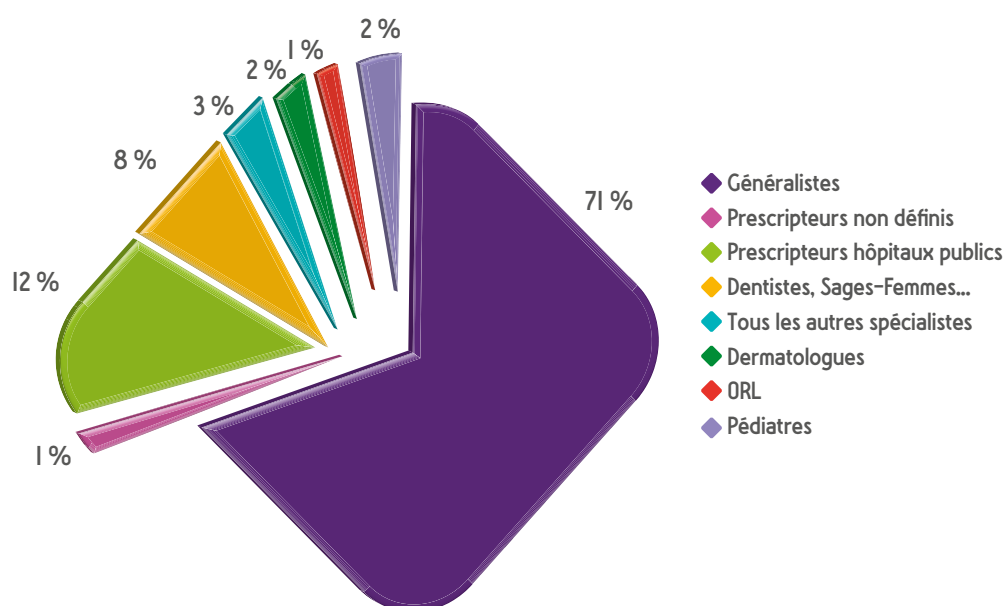
Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

En raison du grand nombre de chapitres, catégories et sous-catégories que comprend la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), quelques regroupements ont été effectués pour que les diagnostics puissent être présentés de façon synthétique sur cette figure.

Les affections ORL et les affections des voies respiratoires basses étaient à l'origine de deux prescriptions sur trois en 2015. La prescription des antibiotiques pour le traitement en première intention de virus respiratoires reste à évaluer. Les affections de l'appareil urinaire ainsi que les maladies des muqueuses et de la peau constituaient ensuite les motifs de prescription les plus fréquents. À l'exception de la grippe, les autres pathologies n'ont été que marginalement à l'origine de la prescription d'un antibiotique.

◆ Des prescriptions réalisées principalement par les médecins généralistes

Figure n° 13 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par prescripteur



Source : Open Medic (Traitement ANSM)

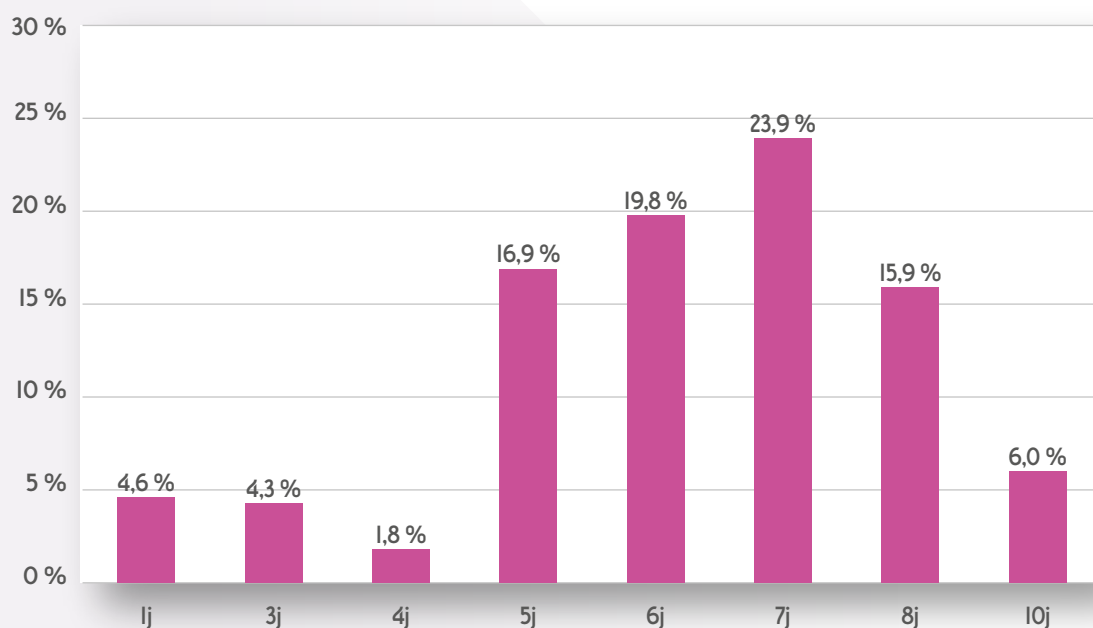
En ville, 71 % des antibiotiques ont été prescrits par un médecin généraliste.

Une part relativement importante (12 %) des antibiotiques prescrits a une origine hospitalière. Il faut également relever que 8 % ont été prescrits par des professionnels de santé autres que les médecins (principalement des dentistes). Quant aux antibiotiques prescrits par des spécialistes, leur part globale ne représentait que 8 % en 2015 : pédiatres (2 %), dermatologues (2 %), ORL (1 %), et les autres spécialistes 3 %.

Cette répartition effectuée à partir du nombre de boîtes prescrites que recense Open Medic est similaire à celle obtenue en nombre de prescriptions avec le panel lms-EPPM, bien qu'il n'intègre pas les prescriptions d'origine hospitalière ni celles des autres professionnels de santé habilités à prescrire (chirurgiens-dentistes, sages-femmes, etc.). En effet, lorsque ces deux dernières catégories sont retranchées d'Open Medic, **la répartition des prescriptions de ville est identique pour les deux sources de données : 90 % pour les généralistes et 10 % pour l'ensemble des spécialistes.**

◆ Des durées de prescription variables...

Figure n° 14 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques en 2015 selon leur durée



Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

En 2015, 76,5 % des prescriptions indiquaient une durée de traitement comprise entre 5 et 8 jours. **La moyenne se situait à 9,2 jours et la médiane à 6 jours** (comme en 2013). Toutefois, des antibiotiques sont prescrits pour des durées beaucoup plus courtes ou, au contraire, beaucoup plus longues. Des prescriptions pour une durée de 3 mois demeurent toutefois exceptionnelles, même si elles apparaissent au 9^e rang sur la figure 10. En effet, la très grande majorité des prescriptions d'une durée de 3 mois concerne les tétracyclines. 38 % des prescriptions de tétracyclines portent sur une durée de trois mois. Cette proportion très élevée s'explique par le fait que les autorisations de mise sur le marché des tétracyclines – lorsqu'elles sont destinées au traitement de l'acné – prévoient un traitement de trois mois.

En ce qui concerne les durées de prescription très courtes (1 jour), leur fréquence trouve également une explication ciblée sur une pathologie fréquente : la cystite aiguë non compliquée de la femme. Faisant l'objet d'un traitement monodose par la fosfomycine trométamol, la cystite explique en très grande partie pourquoi – globalement – en 2015, 4,6 % des prescriptions d'antibiotiques étaient limitées à un jour.

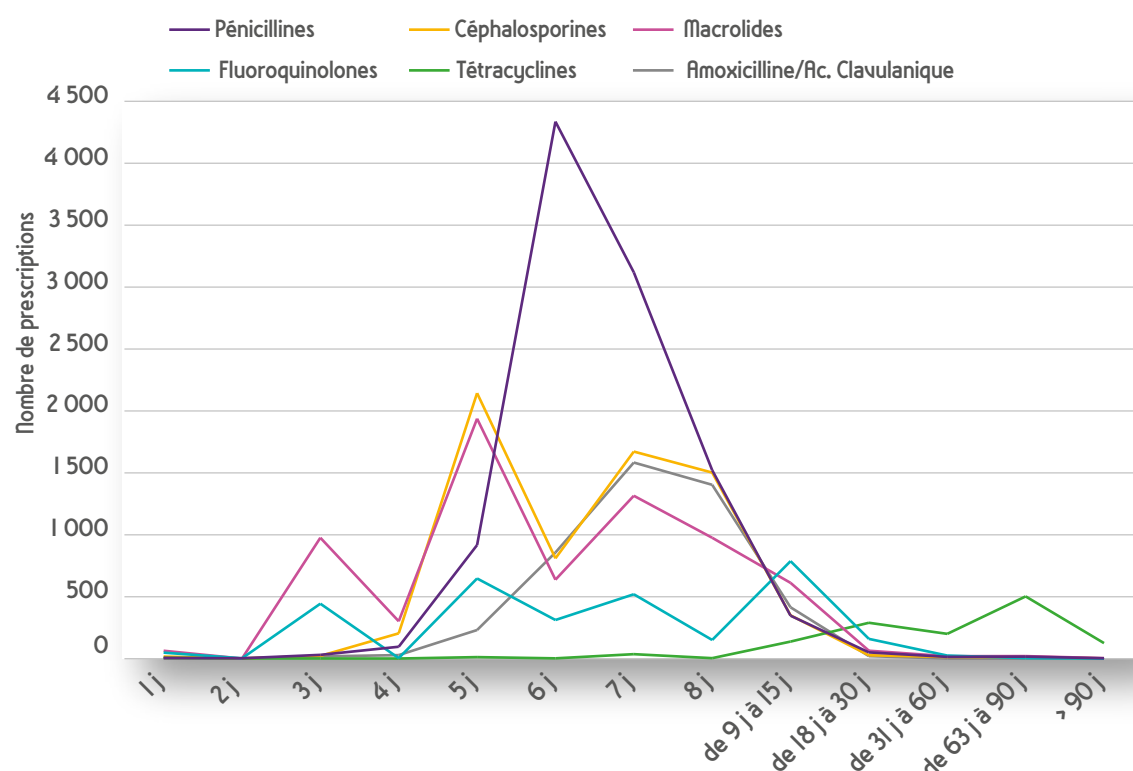
En revanche, lorsque l'on examine des classes d'antibiotiques aux indications beaucoup moins étroites, comme les pénicillines par exemple, 93 % des prescriptions portent sur des durées de traitement comprises entre 5 et 8 jours (Tableau II).

Tableau n° II : Répartition des durées de prescription par grande classe^[24]

	Durée de prescription													
Principales classes d'antibiotiques	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	6 jours	7 jours	8 jours	de 9 à 15 jours	de 18 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 63 à 90 jours	> 90 jours	
Tétracyclines	0,5 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,9 %	0,2 %	2,8 %	0,3 %	10,4 %	21,9 %	15,1 %	38,0 %	9,5 %	
Pénicillines	0,1 %	0,0 %	0,3 %	0,9 %	8,8 %	41,4 %	29,8 %	14,5 %	3,3 %	0,5 %	0,1 %	0,2 %	0,0 %	
Amoxic-Ac.clavulanique	0,0 %	0,1 %	0,4 %	0,6 %	5,1 %	18,8 %	34,7 %	30,8 %	9,1 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
Céphalosporines	0,3 %	0,0 %	0,3 %	3,0 %	31,6 %	11,9 %	24,7 %	22,2 %	5,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %	0,0 %	
Sulfamides	0,9 %	0,4 %	2,0 %	0,0 %	16,6 %	7,6 %	22,7 %	11,9 %	28,6 %	6,7 %	0,9 %	1,6 %	0,3 %	
Macrolides	0,9 %	0,0 %	14,1 %	4,4 %	28,0 %	9,2 %	19,0 %	14,1 %	8,8 %	0,9 %	0,3 %	0,3 %	0,1 %	
Fluoroquinolones	1,6 %	0,1 %	14,3 %	0,1 %	20,8 %	10,0 %	16,7 %	4,9 %	25,3 %	5,1 %	0,8 %	0,1 %	0,0 %	
Autres antibactériens	1,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	10,4 %	10,6 %	41,3 %	13,7 %	21,7 %	0,7 %	0,0 %	0,5 %	0,0 %	
Fosfomycine	93,1 %	0,9 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %	0,3 %	2,0 %	1,0 %	1,2 %	0,5 %	

Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

Figure n° 15 : Durée de prescription par grandes classes d'antibiotiques



Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)

24. La classe « autres antibactériens » correspond ici presque exclusivement aux prescriptions de ville d'acide fusidique. Les carbapénèmes et la colistine sont très faiblement représentées dans les prescriptions de ville et n'apparaissent donc pas dans ce tableau. L'amoxicilline-acide clavulanique ne constitue pas une famille ni une classe d'antibiotiques mais il s'agit d'un antibiotique « critique ». Il a paru utile de le distinguer, ici, car il représente près d'un tiers des prescriptions de la classe des Pénicillines.

La figure 15 représente les données relatives aux durées de prescription des cinq familles d'antibiotiques les plus utilisées. À la différence du tableau II, elle ne présente pas une décomposition en pourcentage des durées de prescription pour chacune des classes retenues, mais en valeur absolue afin d'apprécier leur poids respectif dans l'ensemble des prescriptions.

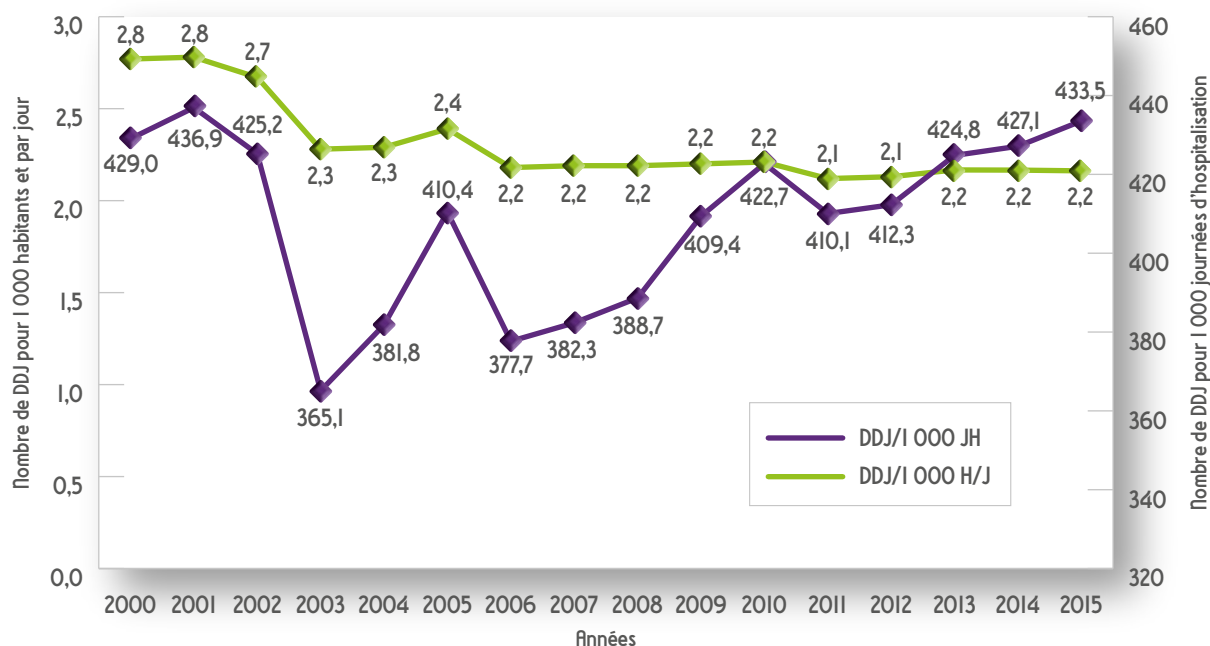
D'une classe à l'autre, la durée de prescription des antibiotiques varie fortement. Dans une large mesure, ces écarts peuvent s'expliquer par les indications très différentes pour lesquelles ces antibiotiques sont prescrits. C'est, par exemple, le cas de la fosfomycine et des tétracyclines. En revanche, la variation des durées de prescription au sein d'une même classe n'est pas toujours aussi aisément explicable et nécessiterait des travaux complémentaires pour mieux en comprendre comment ces durées sont fixées et quelles en sont les justifications. Maîtriser la consommation d'antibiotiques implique bien sûr que les prescriptions inutiles soient moins nombreuses mais aussi que, dans certains cas, les durées de prescription soient réduites. C'est la maîtrise de ces deux paramètres qui, seule, peut conduire à une réduction significative de la consommation d'antibiotiques en France. À titre d'illustration, si la durée moyenne de prescription de l'ensemble des pénicillines (JOIC) diminuait d'une journée (6J au lieu de 7J), la consommation globale d'antibiotiques en nombre de DDJ baisserait d'environ 8 %^[25].

25. En admettant, bien entendu, que les doses quotidiennes prescrites restent identiques. Il a, par ailleurs, été supposé pour effectuer ce chiffrage, que les doses moyennes prescrites ne variaient pas en fonction de la durée de prescription. Enfin, il ne faut pas déduire de cette simulation qu'il est suggéré de réduire l'ensemble des prescriptions de pénicilline d'une journée. Toutes celles qui sont conformes au bon usage ne doivent pas, bien entendu, être réduites car l'efficacité du traitement antibiotique en serait compromise.

3. La consommation d'antibiotiques à l'hôpital

3.1. Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers

Figure n° 16 : Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital



Source : ANSM

Une baisse significative a été enregistrée en début de période, mais l'évolution de la consommation au cours de ces dernières années peut, selon l'indicateur retenu, donner lieu à des interprétations différentes. En effet, le nombre de journées d'hospitalisation décroît d'une année sur l'autre, alors que la population française augmente. Ces évolutions divergentes conduisent à ce que la consommation soit stable quand on la rapporte à toute la population (Dose définie journalière/I 000 habitants/Jour), mais en augmentation lorsqu'on prend comme dénominateur le nombre de journées d'hospitalisation complète⁽²⁶⁾ (dose définie journalière/I 000 journées d'hospitalisation)⁽²⁷⁾. Ce deuxième indicateur – qui est directement relié à l'activité hospitalière – peut être jugé plus pertinent que le premier. Sur une longue période, son interprétation est cependant difficile. En effet, les évolutions des modalités de traitement et de prise en charge des patients, qui se traduisent par une réduction des durées moyennes de séjour, n'ont pas nécessairement pour corollaire une réduction proportionnelle de la quantité d'antibiotiques prescrits. Il peut donc en résulter une augmentation apparente de la consommation par journée d'hospitalisation⁽²⁸⁾.

26. Source : « SAE données administratives – ministère chargé de la santé, DREES ».

27. Des données relatives à la consommation par type d'établissement et par secteur d'activité clinique sont publiées dans *Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin – Résultats 2014. Santé Publique France* ; 2016.

28. En effet, tout traitement antibiotique sera alors divisé par un plus petit nombre de journées d'hospitalisation, ce qui se traduit par une augmentation apparente de la consommation.

Les résultats de l'année 2015 confirment les tendances divergentes observées au cours des années précédentes, en fonction de l'indicateur. La consommation est parfaitement stable lorsqu'elle est rapportée à 1 000 habitants et par jour et en légère augmentation lorsqu'on la rapporte à 1 000 journées d'hospitalisation complète.

En complément des données quantitatives sur l'évolution de l'activité hospitalière, des indicateurs qualitatifs seraient nécessaires pour identifier tous les facteurs explicatifs des évolutions constatées.

3.2. La structure de la consommation d'antibiotiques évolue à l'hôpital

Tableau n° III : Évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques à l'hôpital (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1 000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	% variation globale
JOIC – Bêta-lactamines, Pénicillines	1,50	1,48	1,30	1,18	1,24	1,23	1,23	1,24	1,21	1,25	-16,5 %
dont JOICA – Pénicillines à large spectre	0,58	0,54	0,46	0,43	0,43	0,42	0,41	0,40	0,41	0,39	-33,1 %
dont JOICR – Association de pénicillines	0,84	0,85	0,77	0,70	0,74	0,74	0,75	0,76	0,76	0,79	-5,5 %
dont JOICR02 – Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,82	0,82	0,75	0,68	0,72	0,71	0,03	0,74	0,71	0,74	-9,4 %
dont JOICR05 – Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,05	148,7 %
JOID – Autres bêtalactamines	0,39	0,28	0,23	0,25	0,23	0,30	0,29	0,31	0,32	0,32	-16,4 %
dont JOIDB – Céphalosporines de 1 ^{re} génération	0,16	0,08	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	-58,5 %
dont JOIDC – Céphalosporines de 2 ^e génération	0,09	0,06	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	-75,3 %
dont JOIDD et JOIDE – Céphalosporines de 3 ^e & 4 ^e gén.	0,08	0,14	0,14	0,15	0,13	0,19	0,19	0,20	0,20	0,19	135,2 %
dont JOIDH – Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	0,035	0,035	155,7 %
JOIE – Sulfamides et triméthoprim	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	-19,9 %
JOIF – Macrolides	0,18	0,18	0,15	0,13	0,13	0,11	0,11	0,10	0,11	0,11	-38,3 %
JOIG – Aminosides	0,13	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	-55,9 %
JOIM – Quinolones	0,33	0,34	0,34	0,35	0,31	0,31	0,27	0,26	0,26	0,23	-29,5 %
JOIR+JOIX – Associations et autres antibactériens	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13	0,14	17,2 %
Autres classes	0,07	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	-74,0 %
Total (nombre DDJ/1000H/J)	2,77	2,67	2,39	2,22	2,18	2,20	2,12	2,17	2,17	2,18	-21,4 %

Source : ANSM

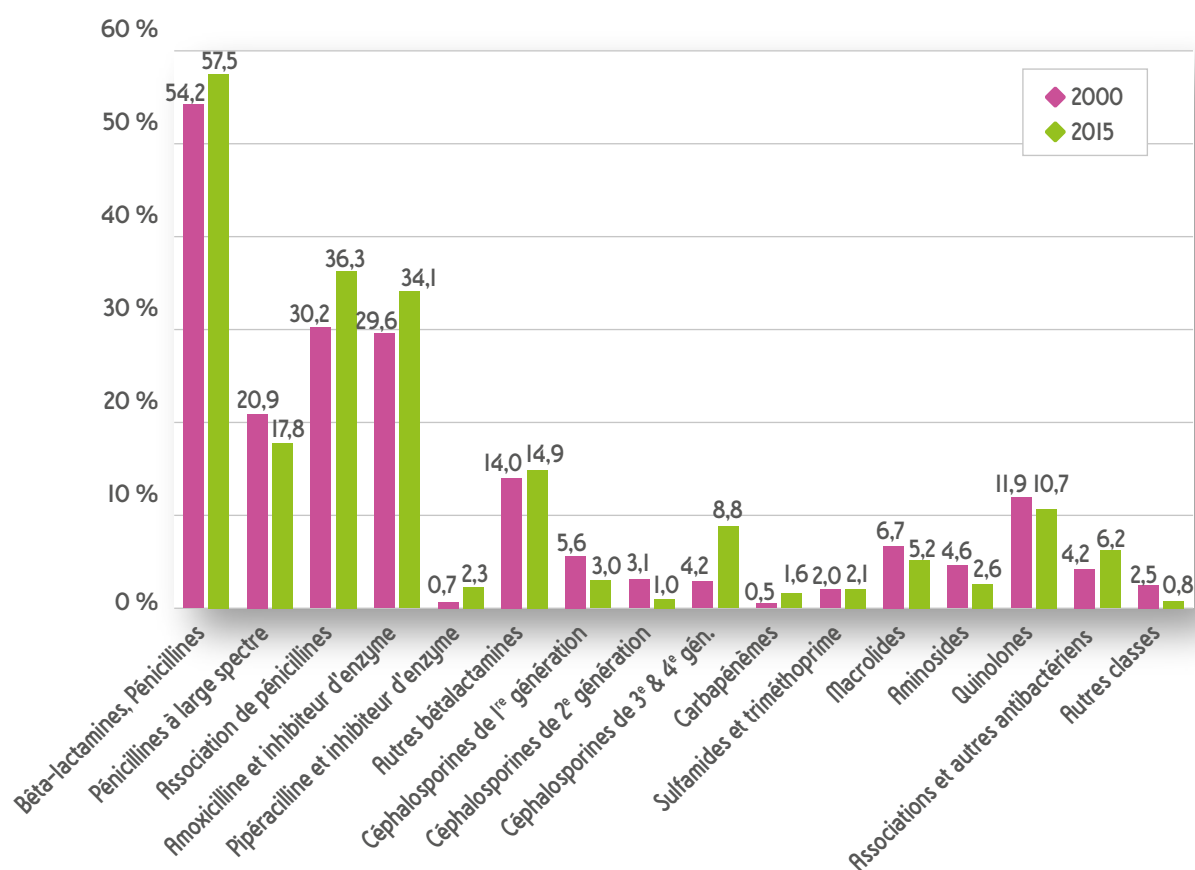
Sur l'ensemble de la période, la consommation a diminué dans presque toutes les classes, familles ou substances. Seuls font exception les carbapénèmes (dont la consommation, même si elle se situe encore à un niveau faible, a plus que doublé), les céphalosporines de 3^e et 4^e générations, la pipéracilline associée à un inhibiteur d'enzyme et, enfin, les « autres antibactériens » (mais dont la progression demeure modérée). Il faut également relever que la consommation de quinolones, en progression jusqu'en 2006, s'inscrit désormais dans une tendance marquée à la baisse. Les ventes des autres céphalosporines (JOID) ne sont pas reportées sur le tableau III car elles demeurent extrêmement faibles.

Les résultats 2015 font apparaître quelques évolutions positives, comme :

- ◆ La stabilisation de la consommation des céphalosporines de 3^e et de 4^e générations.
- ◆ La diminution, parmi les « autres antibactériens » (JOIX), de la consommation de la colistine injectable (cf. p. 13), qui exige un suivi spécifique en raison du développement de souches bactériennes multi-résistantes.

En revanche, d'autres évolutions demeurent défavorables, comme la progression de l'usage des carbapénèmes.

Figure n° 17 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital et comparaisons 2000-2015



Source : ANSM

Globalement, les évolutions relevées au cours de ces quinze dernières années confirment un usage très important des bêta-lactamines (JOIC+JOID), avec un déplacement de la consommation au sein de ses différentes familles.

À l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée. C'est en association avec l'acide clavulanique (JOICRO4) que l'amoxicilline est la plus utilisée. Son usage est encore plus répandu à l'hôpital (plus du tiers des consommations) qu'en ville. Il faut également noter le poids croissant dans la consommation de la pipéracilline associée au tazobactam (JOICRO5).

Parmi les autres bêta-lactamines, alors que la consommation des céphalosporines de 1^{re} et de 2^e générations a diminué dans des proportions importantes, celle des céphalosporines de 3^e et 4^e générations et celle des carbapénèmes ont progressé fortement sur l'ensemble de la période. Si la consommation des céphalosporines paraît s'être stabilisée au cours de ces dernières années (cf. tableau III) et même en léger recul, l'usage croissant des carbapénèmes doit, en revanche, être souligné. Il faut néanmoins relever que le rythme de progression s'est un peu ralenti au cours de ces dernières années.

Parmi les autres classes, il faut relever une nette diminution de la part relative des macrolides et des quinolones. La consommation hospitalière des autres classes est stable.

Bien que la consommation globale (exprimée en DDJ/1 000 habitants/jour) se soit stabilisée à l'hôpital, la surveillance de leur utilisation doit être maintenue, particulièrement pour les antibiotiques critiques, tels que les carbapénèmes et la colistine injectable, mais également pour l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Rapportée au nombre de jours d'hospitalisation, la consommation est en progression. Des études précises sur les durées de traitements, les posologies prescrites, par exemple, dans les services hospitaliers seraient un complément nécessaire pour expliquer les différences observées selon l'indicateur retenu.

4. La consommation d'antibiotiques en Europe

Tableau n° IV : Comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1 000 Habitants et par Jour

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,9	14,5	14,9	15,6	14,6	14,3
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4	29,0	29,8	29,6	28,4	29,2
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2	19,5	18,5	19,9	21,2	21,4
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3	20,9	20,9	20,3	21,6	22,2
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,7	30,1	29,0	29,9
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4	35,1	31,9	32,2	34,0	36,1
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4	27,6	27,6	28,6	27,8	27,5
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2	11,4	11,3	10,8	10,6	10,7
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0	21,9	19,8	23,6	22,8	26,2
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9	18,5	17,5	19,0	19,2	19,6
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	17,0	17,3	18,6	18,8	20,1	20,6	20,9	20,1
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2	14,3	14,1	13,0	13,0	12,3

Sources : European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2015 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC). Données accessibles à l'adresse suivante : http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx

En 2015, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne était de 22,4 DDJ/1000H/J pour le secteur ambulatoire. Avec une consommation de 29,9 DDJ/1000H/J, la France reste donc très au-dessus de la moyenne européenne et se classe dans les pays à forte consommation. Elle se situait au 4^e rang, derrière la Grèce (36,1 DDJ/1000H/J), la Roumanie (33,3) et Chypre (31,1).^[29]

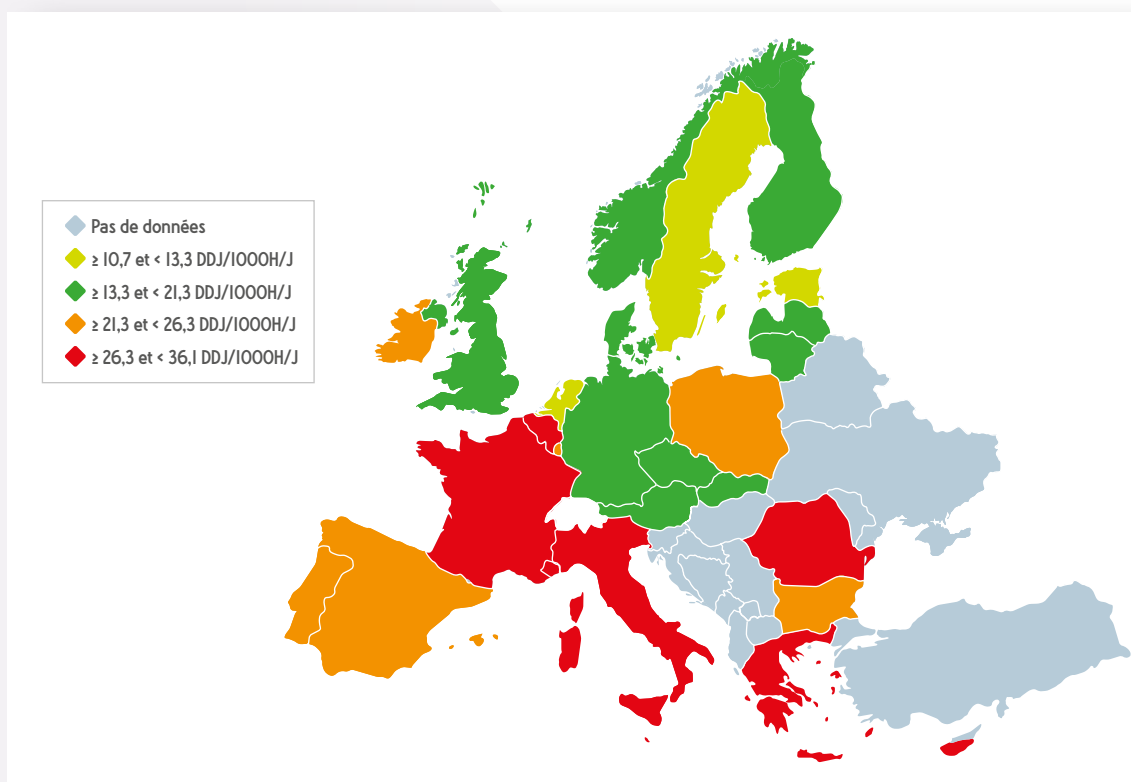
Au cours de la période 2000-2015, la consommation d'antibiotiques a évolué dans de nombreux pays (dont la France) mais, finalement, aucun changement majeur n'est observé dans la cartographie des consommations en Europe. En 2000 comme en 2015, ce sont les mêmes pays qui se caractérisent par le niveau modéré de leur consommation d'antibiotiques. Et des niveaux élevés de consommation sont observés dans les mêmes pays, en 2000 comme en 2015. Il sera toutefois relevé que le Royaume-Uni – dont la consommation était très modérée en 2000 – s'est beaucoup rapproché de la moyenne européenne. Cette observation s'applique également, dans une moindre mesure, à la République Tchèque.

Cette relative stabilité des consommations en Europe semble indiquer que, dans chaque pays, le poids respectif des nombreux déterminants de la prescription pharmaceutique^[30] évolue peu au fil des années. Cette rigidité représente un inconvénient lorsque des politiques sont mises en œuvre pour restreindre durablement et significativement l'utilisation d'une classe de médicaments.

29. Les données transmises par la Roumanie ne sont pas présentées dans le tableau IV.

30. Médicaux, mais aussi socio-économiques, culturels, etc.

Carte n°2 : Consommation d'antibiotiques en 2015 dans le secteur ambulatoire



Source : ECDC

Tableau n° 4 : Comparaison des consommations d'antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1 000 Habitants et par Jour

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Belgique	2,2	2,2	2,2	2,3	2,1	1,9	1,9	1,9	1,7		2,0	2,0	1,7	1,7	1,6	1,7
Danemark	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,7	1,8	1,8	1,7	1,8	2	2,1	2,3
Finlande	3,8	3,9	3,9	3,6	3,4	3,5	3,5	3,2	3,3	3,2	2,8	3,1	2,8	2,8	2,6	2,5
France	2,8	2,8	2,7	2,3	2,3	2,4	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2
Grèce	2,3	2,2	2,2	2,3						3,3		2,1	2,1	2,0	2,1	2,1
Italie						0,2		1,5	2,3		2,1	2,5	2,5	2,2	2,2	2,4
Lettonie			6,2		4,7	3,9	3,2	3,5	3,0	2,2	3,0	2,9	3,1	2,3	2,2	2,2
Luxembourg	2,2	2,1	2,4	2,4	2	2,1	2,1	2,2	2,2	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	1,8	1,8
Pays-Bas	0,6	0,6	0,7								1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0
Portugal										1,4	1,4	1,4	1,5	1,6	1,5	1,6
Suède	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	1,6	1,7

Source : European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2015 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC). Données accessibles à l'adresse suivante : http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx

En raison de difficultés de recueil, les données concernant la consommation à l'hôpital sont moins nombreuses que celles se rapportant à la ville. Ainsi, 8 pays (dont l'Allemagne et l'Espagne) sur les 30 qui participent désormais au projet ESAC n'ont pu transmettre leurs résultats 2015 concernant le secteur hospitalier. Parmi les pays qui ont répondu, **la consommation moyenne européenne s'élevait à 2,0 DDJ/1000H/J** et la France se situait au neuvième rang, avec une consommation de 2,18 DDJ/1000H/J. La consommation d'antibiotiques en France est, dans le secteur hospitalier, beaucoup plus proche de la moyenne européenne que dans le secteur ambulatoire.

Malgré les efforts de normalisation que reflète l'usage croissant des DDJ comme outil de mesure des consommations, ces données comparatives doivent être interprétées avec prudence. Ainsi, en ville, la consommation réelle de l'Espagne est-elle probablement supérieure à celle qui ressort des données ESAC. En effet, bien que la réglementation actuelle l'interdise, certaines pharmacies continuent à délivrer sans prescription médicale des antibiotiques tels que l'amoxicilline : ces ventes ne sont pas prises en compte dans les statistiques officielles^[31]. Les statistiques portugaises, pour leur part, intègrent exclusivement les consommations provenant des hôpitaux publics, tandis que la Finlande comptabilise avec l'hôpital des consommations qui, ailleurs, relèvent souvent du secteur ambulatoire (centres de soins primaires, maisons de retraites médicalisées^[32]). Cette spécificité peut expliquer pourquoi la Finlande occupe l'un des premiers rangs pour les consommations d'antibiotiques dans les hôpitaux.

Ces quelques réserves peuvent conduire à relativiser les écarts que l'on peut observer d'un pays à l'autre, mais ne remettent pas en cause la cartographie globale des consommations en Europe, avec notamment les pays d'Europe du Nord qui se caractérisent par le niveau modéré de leur consommation d'antibiotiques.

31. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx et, sur la délivrance d'antibiotiques non prescrits : Morgan D.J., Okeke I.R., Laxminarayan R. et al. « Non-prescription antimicrobial use worldwide : a systematic review » *Lancet Infect. Dis.* 2011 ; 11 :692-701

32. Ainsi, dans les statistiques françaises, la consommation des EPHAD ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieure est-elle englobée dans la consommation de ville.



Perspectives

Dans son premier rapport consacré à la consommation d'antibiotiques publié en 2011, l'Agence observait que le mouvement de baisse s'était interrompu. Au cours de ces cinq dernières années, cette tendance à la reprise s'est confirmée. Les travaux conduits par l'ANSM, notamment dans le cadre de ce rapport, montrent toutefois que la surconsommation d'antibiotiques ne doit pas être analysée comme un phénomène général, concernant indifféremment tous les antibiotiques, tous les prescripteurs et tous les patients.

En premier lieu, il convient de distinguer la ville de l'hôpital. Si la consommation d'antibiotiques a augmenté en ville, la situation est différente dans les établissements hospitaliers, dont le niveau de consommation, mesuré en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour, se rapproche de la moyenne européenne. Par ailleurs, même en ville, la consommation a diminué dans de nombreuses classes. L'utilisation de plus en plus importante des pénicillines à large spectre (principalement l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique) explique que la consommation globale ait néanmoins augmenté. Une telle évolution, pour être correctement interprétée, nécessiterait bien sûr des études complémentaires, portant sur les transferts de prescription d'une classe vers une autre qui ont pu se produire.

Les différences régionales conduisent également à nuancer le constat d'une surconsommation généralisée d'antibiotiques. Si certaines régions se caractérisent par un niveau très élevé de consommation, dans quelques autres, elle est beaucoup plus modérée.

Enfin, la variabilité des durées de prescription au sein même des différentes familles d'antibiotiques montre que les pratiques sont différentes.

Ces résultats suggèrent que la maîtrise de la consommation des antibiotiques doit reposer, dans une très large mesure, sur des actions thématiques.

De surcroît, l'objectif poursuivi ne doit pas seulement être quantitatif et aboutir à ce que la consommation française – prise dans son ensemble – rejoigne la moyenne européenne. Une évolution qualitative de la consommation doit également être recherchée. À cet égard, le bon usage demeure plus que jamais une priorité. Il a notamment pour finalité d'éviter les prescriptions inadéquates, telles que la prescription en première intention d'un antibiotique qui, sauf cas particulier, devrait être utilisé en dernier recours, mais aussi les prescriptions inutiles ou trop longues. À cet égard, il sera relevé que la diminution d'une journée de la durée moyenne de prescription des pénicillines conduirait à une baisse des consommations de l'ordre de 8 %.

Dans le cadre de ses missions spécifiques, l'ANSM contribue à ce bon usage. Ainsi le travail d'analyse qu'elle a effectué sur les antibiotiques critiques concourt à mieux contrôler leur utilisation et doit conduire, le cas échéant, à des mesures d'encadrement que, selon leurs prérogatives, les différentes autorités de Santé pourront adopter, tant pour le secteur de ville que pour le secteur hospitalier. Le bon usage des antibiotiques critiques ne constitue qu'un exemple parmi d'autres de l'indispensable collaboration de tous les acteurs pour aboutir à diminuer la résistance aux antibiotiques et à préserver leur efficacité.

Annexe I

L'évolution de la consommation des antibiotiques « critiques » 2000-2015

La première liste d'antibiotiques « critiques » a été publiée en décembre 2013. Les substances antibiotiques présentées dans le tableau ci-après n'avaient donc pas ce statut lors de leur première commercialisation en France. Il est cependant très utile de pouvoir en suivre rétrospectivement la consommation pour mieux mesurer les risques liés à une utilisation accrue, notamment pour les quelques nouvelles substances apparues au cours de la période étudiée.

Par ailleurs, il convient d'interpréter avec prudence les variations observées d'une année sur l'autre. En effet, la plupart de ces substances actives (à l'exception notamment de l'amoxicilline-acide clavulanique) ne sont disponibles sur le marché français qu'à travers un nombre très restreint de spécialités (parfois une seule). Ces spécialités sont parfois soumises à des tensions d'approvisionnement voire à des ruptures de stock, qui ont nécessairement une répercussion importante sur les niveaux de consommation annuelle.

JOIAR12: TIGECYCLINE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	-	-	-	-	-	-	0,00013	0,00039	0,00050	0,00063	0,00064	0,00055	0,00055	0,00016	0,00045	0,00060
Total France	-	-	-	-	-	-	0,00013	0,00039	0,00050	0,00063	0,00064	0,00055	0,00055	0,00016	0,00045	0,00060

JOIAR1: PHENICOLES

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	0,00140	0,00110	0,00095	0,00080	0,00069	0,00062	0,00047	0,00061	0,00053	0,00042	0,00043	0,00038	0,00047	0,00046	0,00027	0,00026
Hôpital	0,01540	0,06500	0,00120	0,00100	0,00089	0,00079	0,00062	0,00360	0,00065	0,00250	0,00056	0,00054	0,00058	0,00057	0,00036	0,00033
Total France	0,01680	0,06610	0,00215	0,00180	0,00158	0,00141	0,00109	0,00421	0,00118	0,00292	0,00099	0,00092	0,00105	0,00103	0,00063	0,00059

JOICAT7: TEMOCILLINE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00010	0,00036
Total France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00010	0,00036

JOICRO2: AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	4,60	5,50	6,40	5,40	5,18	6,07	6,05	6,26	5,98	6,49	6,59	6,89	7,28	7,33	7,18	7,20
Hôpital	0,820	0,787	0,817	0,748	0,750	0,766	0,678	0,660	0,720	0,711	0,714	0,695	0,708	0,742	0,713	0,740
Total	5,420	6,287	7,217	6,148	5,930	6,836	6,728	6,920	6,700	7,201	7,304	7,585	7,988	8,072	7,893	7,940

JOIDD: CEPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	1,59	1,70	1,69	1,64	1,55	1,71	1,62	1,87	1,72	1,90	1,81	1,89	1,67	1,58	1,50	1,60
dont ceftriaxone	0,135	0,125	0,121	0,109	0,099	0,111	0,095	0,102	0,097	0,102	0,097	0,097	0,103	0,105	0,097	0,104
Hôpital	0,070	0,043	0,132	0,112	0,135	0,183	0,152	0,140	0,130	0,159	0,188	0,163	0,180	0,185	0,188	0,191
dont ceftriaxone	0,0533	0,0551	0,0646	0,0567	0,0611	0,1010	0,0832	0,0797	0,0909	0,0947	0,1221	0,1027	0,1166	0,1230	0,1193	0,1197
Total France	1,643	1,755	1,755	1,697	1,611	1,811	1,703	1,950	1,811	1,995	1,932	1,993	1,787	1,703	1,619	1,720

JOIDE: CEPHALOSPORINES DE QUATRIÈME GÉNÉRATION

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	0,00000	0,00031	0,00039	0,00051	0,00062	0,00064	0,00077	0,00093	0,00104	0,00140
Hôpital	0,011	0,010	0,010	0,009	0,008	0,004	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,007	0,008	0,010	0,011
Total France	0,011	0,010	0,010	0,009	0,008	0,004	0,003	0,004	0,004	0,004	0,005	0,006	0,007	0,009	0,011	0,013

JOIDH: CARBAPENÈMES

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	0,00046	0,00170	0,00182	0,00282	0,00346	0,00390	0,00403	0,00440	0,00525	0,00453
Hôpital	0,0131	0,0145	0,0152	0,0163	0,0176	0,0192	0,0208	0,0217	0,0242	0,0264	0,0295	0,0298	0,0321	0,0333	0,0324	0,0345
Total France	0,0131	0,0145	0,0152	0,0163	0,0176	0,0192	0,0212	0,0234	0,0260	0,0292	0,0330	0,0337	0,0361	0,0377	0,0376	0,0391

JOIMA: FLUOROQUINOLONES

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	1,96	2,18	1,90	1,88	1,95	2,05	2,07	2,09	2,01	1,93	1,94	1,74	1,87	1,80	1,74	1,60
Hôpital	0,081	0,106	0,325	0,345	0,330	0,346	0,343	0,422	0,310	0,313	0,306	0,252	0,265	0,260	0,255	0,233
Total	2,041	2,286	2,225	2,225	2,280	2,396	2,413	2,512	2,320	2,243	2,246	1,992	2,135	2,060	1,995	1,833

JOIXA: GLYCOPEPTIDES

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	0,040	0,041	0,043	0,043	0,045	0,043	0,045	0,044	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,043	0,042	0,041
Total	0,040	0,041	0,043	0,043	0,045	0,043	0,045	0,044	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,043	0,042	0,041

JOIXBOI: COLISTINE INJECTABLE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	0,01914	0,01968	0,02023	0,02233	0,02423	0,02714	0,02661	0,00740	0,00700	0,00666	0,00657	0,00602	0,00627	0,00616	0,00604	0,00421
Total France	0,01914	0,01968	0,02023	0,02233	0,02423	0,02714	0,02661	0,00740	0,00700	0,00666	0,00657	0,00602	0,00627	0,00616	0,00604	0,00421

JOIXXOI: FOSFOMYCINE INJECTABLE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	0,0061	0,0056	0,0058	0,0064	0,0062	0,0051	0,0031	0,0012	0,0044	0,0031	0,0041	0,0028	0,0031	0,0045	0,0031	0,0024
Total France	0,0061	0,0056	0,0058	0,0064	0,0062	0,0051	0,0031	0,0012	0,0044	0,0031	0,0041	0,0028	0,0031	0,0045	0,0031	0,0024

JOIXXOB: LINEZOLIDE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	-	0,0003	0,0010	0,0020	0,0020	0,0029	0,0024	0,0028	0,0050	0,0060	0,0080	0,0090	0,0060	0,0110	0,0110	0,1160
Total	-	0,000	0,001	0,002	0,002	0,003	0,002	0,003	0,005	0,006	0,008	0,009	0,006	0,011	0,011	0,116

JOIXXO9: DAPTOMYCINE

ANNÉE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ville	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hôpital	-	-	-	-	-	-	-	0,000041	0,0003	0,0007	0,0016	0,0031	0,0050	0,0061	0,0079	0,0091
Total	-	-	-	-	-	-	-	0,000041	0,0003	0,0007	0,0016	0,0031	0,0050	0,0061	0,0079	0,0091

Annexe 2

Les substances antibiotiques : bilan 2000-2015

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis :	Arrêt de commercialisation en France en :
Linézolide	Autres antibactériens	2001	
Déméclocycline	Tétracycline	2002	
Méropénem	Carbapénems	2002	
Télithromycine	Macrolides	2002	
Moxifloxacin	Fluoroquinolone	2002	
Ertapénem	Carbapénème	2004	
Tigécycline	Tétracycline	2006	
Daptomycine	Autres antibactériens	2007	
Doripénem	Carbapénème	2009	
Ceftaroline fosamil	Autres céphalosporines et pénèmes	2013	
Ceftobiprole médocaril	Céphalosporine	2014	
Témocilline	Pénicillines à large spectre	2015	
Amphotéricine B/Tétracycline	Tétracycline		2000
Oxytétracycline en association	Tétracycline		2000
Sulfadiazine et triméthoprim	Associations de sulfamides et de triméthoprim		2000
Xibornol	Autres antibactériens		2000
Tétracycline	Tétracycline		2001
Sulbactam	Inhibiteurs de bêta-lactamases		2001
Céfopérazone	Céphalosporine		2001
Dibécacine	Autres aminosides		2001
Sparfloxacin	Fluoroquinolones		2001
Rosoxacin	Autres quinolones		2001
Oxytétracycline	Tétracycline		2002
Ceftizoxime	Céphalosporine		2002
Céfotétan	Céphalosporine		2004
Triméthoprim	Triméthoprim et dérivés		2004
Clofoctol	Autres antibactériens		2004
Isépamicine	Autres aminosides		2005
Nalidixique acide	Autres quinolones		2005
Bacampicilline	Pénicillines à large spectre		2006
Nitroxoline	Autres antibactériens		2006

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis :	Arrêt de commercialisation en France en :
Pivampicilline	Pénicillines à large spectre		2007
Céfapirine	Céphalosporine		2007
Céfalotine	Céphalosporine		2008
Cefsulodine	Céphalosporine		2008
Bénéthamine pénicilline	Pénicillines à large spectre		2008
Mezlocilline	Pénicillines à large spectre		2009
Dirithromycine	Macrolides		2009
Déméclocycline	Tétracycline		2010
Céfpirome base	Céphalosporine		2010
Quinupristine/dalfopristine	Stepogramine		2011
Streptomycine	Aminoside		2012
Cefatrizine	Céphalosporine		2012
Nétilmicine	Autres aminosides		2013
Doripénem	Carbapénème		2015
Spectinomycine	Autres antibactériens		2015

143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

