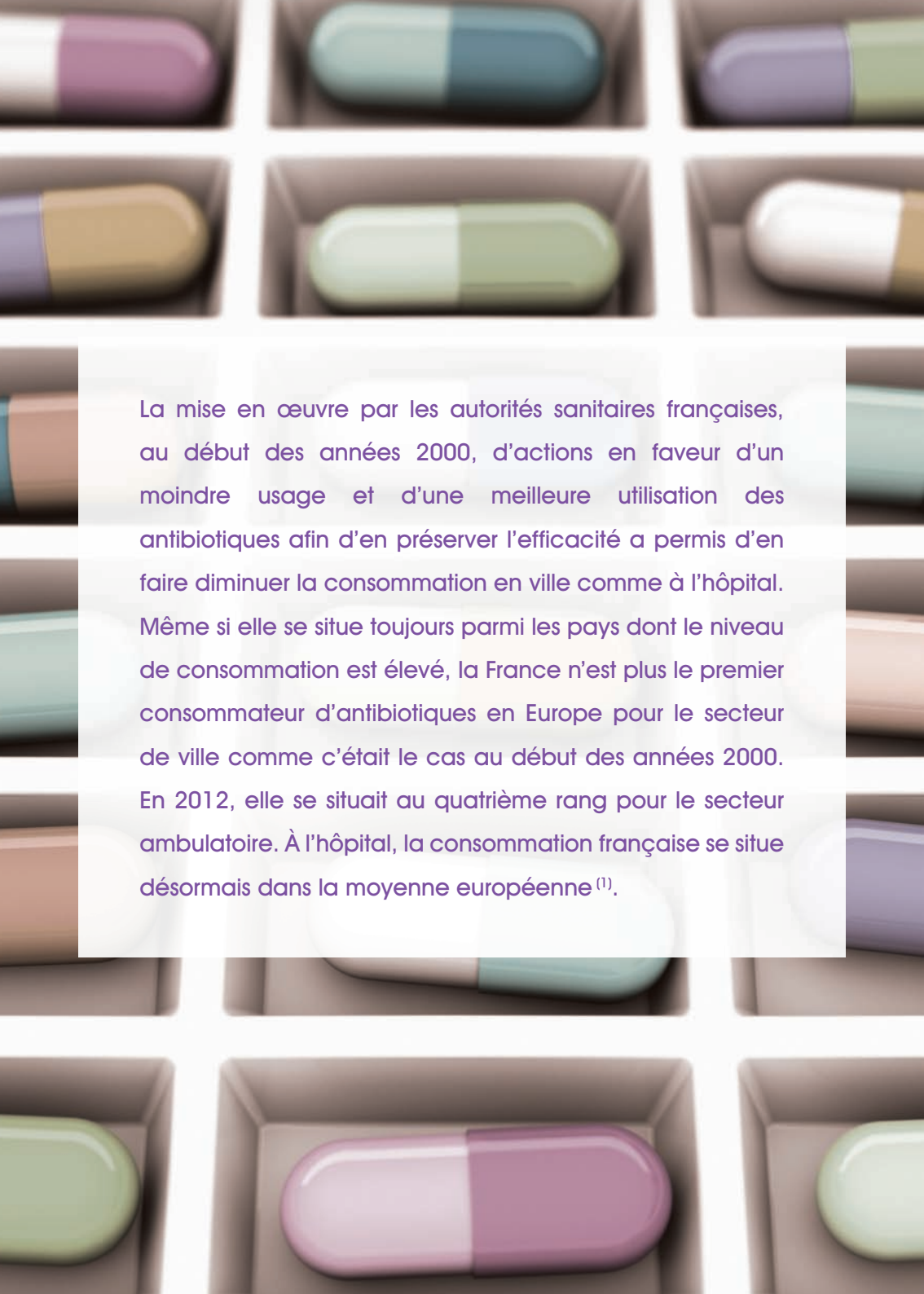




ÉVOLUTION des
consommations
d'antibiotiques
en FRANCE

The image shows a grid of various colored capsules (purple, teal, green, orange, white) in a blister pack. A central text box contains the following text:

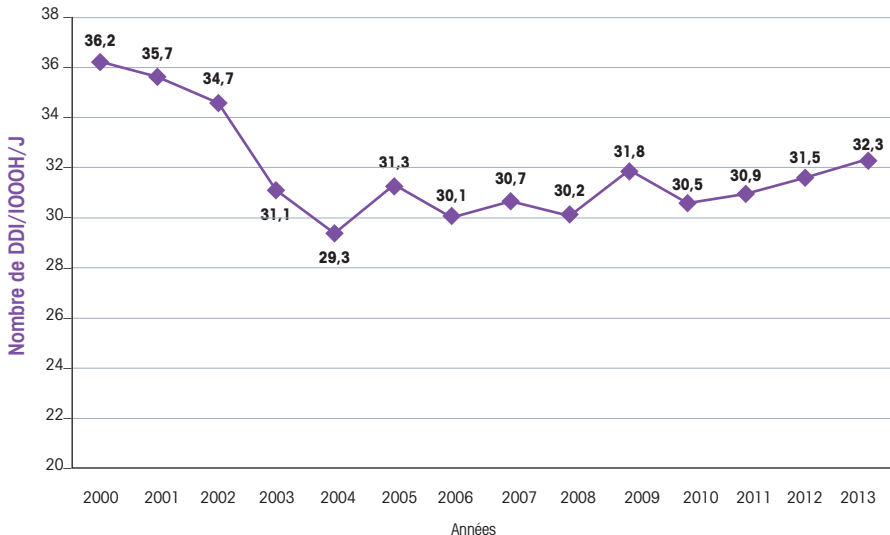
La mise en œuvre par les autorités sanitaires françaises, au début des années 2000, d'actions en faveur d'un moindre usage et d'une meilleure utilisation des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité a permis d'en faire diminuer la consommation en ville comme à l'hôpital. Même si elle se situe toujours parmi les pays dont le niveau de consommation est élevé, la France n'est plus le premier consommateur d'antibiotiques en Europe pour le secteur de ville comme c'était le cas au début des années 2000. En 2012, elle se situait au quatrième rang pour le secteur ambulatoire. À l'hôpital, la consommation française se situe désormais dans la moyenne européenne ⁽¹⁾.

1- Évolution globale de la consommation d'antibiotiques

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souligne que la baisse de la consommation d'antibiotiques amorcée au début des années 2000 n'a pas été continue. Entre 2000 et 2013, la consommation d'antibiotiques a baissé de 10,7 %, mais elle a augmenté de 5,9 % depuis 2010 (cf. figure 1)⁽¹⁾.

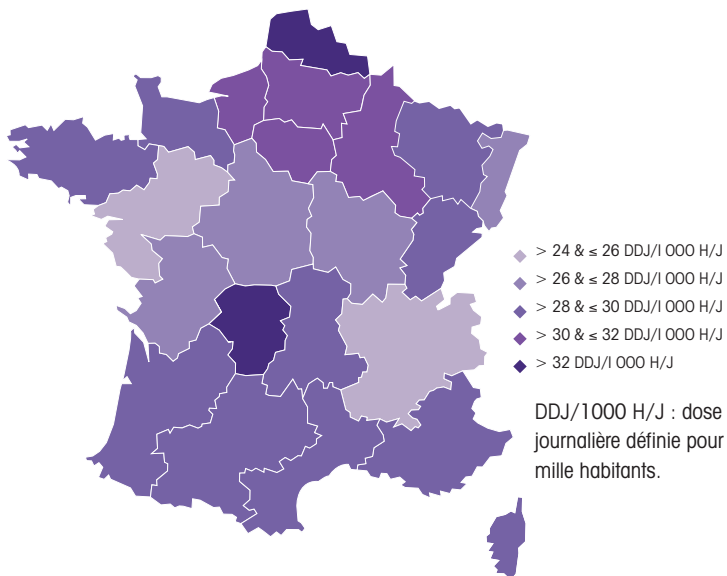
- + de 90 % de la consommation d'antibiotiques se fait en ville (- de 10 % à l'hôpital)
- En ville : 70 % des prescriptions sont dans les infections respiratoires (15,6 % dans les infections urinaires, 9,8 % dans les otites)
- En ville : la consommation des antibiotiques = 91 % dans le répertoire (les génériques = 82,5 %, princeps génériques = 8,5 %) et 9 % dans les princeps non génériques

Figure 1 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en France⁽¹⁾

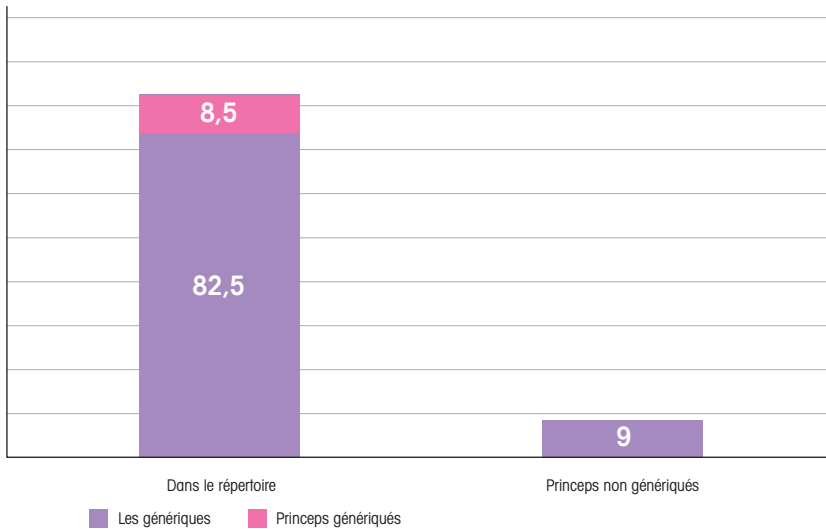


En 2012, il apparaît qu'il existe d'importantes différences régionales avec un écart proche de 30 % entre la région dont la consommation de ville est la plus élevée et celle dont la consommation est la plus faible (cf. figure 2). Les régions du nord de la France sont celles où la consommation est la plus élevée, tandis que les régions Pays de la Loire et Rhône-Alpes se caractérisent par un niveau de consommation plus modéré. Deux départements français avaient en 2011 un niveau de consommation très proche de la moyenne européenne : la Savoie (23 doses définies journalières [DDJ]) et surtout la Haute-Savoie (21,8 DDJ). En revanche, le niveau de consommation demeurait élevé et dépassait 32 DDJ dans les Ardennes, le Cantal, le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme, la Haute-Saône et la Seine-Saint-Denis⁽²⁾.

Figure 2 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine en 2012⁽²⁾



Consommation des antibiotiques



2- Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville

L'ANSM rapporte qu'entre 2000 et 2013, la consommation a diminué dans presque toutes les classes. La seule exception concerne l'amoxicilline en association. L'usage des céphalosporines de 3^{ème} génération paraît stabilisé et une légère baisse de la consommation est observée depuis 2012 (cf. tableau 1)⁽¹⁾.

Les pénicillines demeurent les antibiotiques les plus utilisés et leur usage s'est notablement accru durant la période étudiée. Dans leur ensemble, les bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines comptent pour plus des deux tiers de la consommation ambulatoire⁽¹⁾.

La comparaison de la consommation des différentes classes d'antibiotiques en 2000 et 2013 montre que la part des associations de pénicillines a fortement progressé, passant de 13,9 % à 24,4 %. 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.

La consommation des céphalosporines de 3^{ème} génération n'a que peu augmenté (passant de 4,8 % à 5,2 %), en raison de la stabilisation, voire du léger recul, observés depuis deux ans. La France demeure néanmoins l'un des pays où la consommation des céphalosporines de 3^{ème} génération est la plus importante en Europe⁽¹⁾.

Bien que leur utilisation ait fortement diminué, les macrolides constituent la seconde grande classe la plus consommée⁽¹⁾.

La légère diminution de l'usage des quinolones, que ce soit en valeur absolue ou en valeur relative, constitue l'une des évolutions les plus positives de ces dernières années⁽¹⁾.

Tableau 1 : En ville, évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques⁽¹⁾

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	% variation entre 2000 et 2013
JO1A - Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,4	1,8 %
JOIC - Bêta-lactamines, Pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,4	13,2 %
dont JOICA - Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,7	10,7	-1,9 %
dont JOICR - Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	7,3	7,3	57,5 %
JOID - Autres bêta-lactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,2	-50,9 %
dont JOIDB – Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	-96 %
dont JOIDC – Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	0,7	0,6	-63 %
dont JOIDD – Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,6	-1%
JOIE – Sulfamides et triméthoprim	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	-51,3 %
JOIF – Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,5	-42,0 %
JOIG – Aminocyclitol	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-55,9 %
JOIM – Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	-14,3 %
JOIR+JOIX – Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	1,4 %
Total (nombre DDJ/1000H/J)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	30,1	-10,0 %

3- Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital

L'exposition aux antibiotiques est élevée à l'hôpital, plus de 4 patients sur 10 ont reçu un jour donné une dose d'antibiotique en 2013 ⁽¹⁾.

Globalement, les évolutions relevées au cours de ces treize dernières années confirment un usage très important de bêta-lactamines. À l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée. L'amoxicilline demeure la molécule de référence.

La consommation d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est encore plus répandue à l'hôpital qu'en ville (34,2 %). Il faut également noter le poids croissant dans la consommation de la piperacilline associée au tazobactam (1,9 %) (cf. tableau 2) ⁽¹⁾.

Les quinolones représentent la seconde classe la plus consommée à l'hôpital, mais cette consommation reste stable (11,9 % en 2000 vs 12,1 % en 2013) ⁽¹⁾.

Alors que la consommation des céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} générations a diminué dans des proportions importantes, celle des céphalosporines de 3^{ème} génération et celle des carbapénèmes ont progressé fortement sur l'ensemble de la période 2000-2013.

Si la consommation des céphalosporines paraît s'être stabilisée au cours de ces dernières années et même en léger recul, l'usage croissant des carbapénèmes est, en revanche, d'autant plus préoccupant que de nouvelles souches résistantes sont apparues ⁽¹⁾.

La part relative des macrolides est en nette diminution. La consommation hospitalière des autres classes est stable ⁽¹⁾.

Tableau 2 : À l'hôpital, évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques ⁽¹⁾

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	% variation entre 2000 et 2013
J01A – Bêta-lactamines, Pénicillines	1,50	1,48	1,30	1,18	1,24	1,23	1,23	1,24	-17,7 %
dont JOICA – Pénicillines à large spectre	0,58	0,54	0,46	0,43	0,43	0,42	0,41	0,40	-31,0 %
dont JOICR – Association de pénicillines	0,84	0,85	0,77	0,70	0,74	0,74	0,75	0,76	-9,4 %
dont JOICR02 – Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,82	0,82	0,75	0,68	0,72	0,71	0,73	0,74	-9,5 %
dont JOICR05 – Piperacilline et inhibiteur d'enzyme	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	103,8 %

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	% variation entre 2000 et 2013
JOID – Autres Bêta-lactamines	0,39	0,28	0,23	0,25	0,23	0,30	0,29	0,31	-20,8 %
dont JOIDB – Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	0,16	0,08	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	-60,4 %
dont JOIDC – Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	0,09	0,06	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-77,4 %
dont JOIDD – Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	0,12	0,13	0,13	0,15	0,13	0,18	0,19	0,18	58,6 %
dont JOIDH – Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	144,9 %
JOIE – Sulfamides et triméthoprime	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	-18,8 %
JOIF – Macrolides	0,18	0,18	0,15	0,13	0,13	0,11	0,11	0,10	-43,4 %
JOIG – Aminosides	0,13	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	-56,6 %
JOIM – Quinolones	0,33	0,34	0,34	0,35	0,31	0,31	0,27	0,26	-20,9 %
JOIR+JOIX – Associations et autres antibactériens	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,14	0,13	0,14	17,0 %
Autres classes	0,07	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01	0,01	0,02	-70,1 %
Total (nombre DDJ/1000H/J)	2,77	2,67	2,39	2,22	2,18	2,20	2,12	2,17	-21,9 %

4- Identification des classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes⁽⁴⁾

Dans le cadre du « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a reçu pour mission d'identifier et lister les classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes.

Dans cette perspective, l'importance de l'impact de l'antibiotique sur les flores commensales ainsi que de son action anti-anaérobie a été tout particulièrement prise en compte.

L'impact des antibiotiques sur la flore commensale doit être considéré en priorité

Tous les antibiotiques sont sélectionnants, les deux mécanismes de genèse de bactéries résistantes pathogènes étant, soit la sélection directe de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux, soit la sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales.

L'émergence de la résistance au niveau du site infectieux ne concerne qu'une seule espèce bactérienne, avec un faible nombre de bactéries (10^8 - 10^{10}), un seul mécanisme de résistance (mutations), et seuls les patients infectés sont à considérer.

L'émergence de la résistance bactérienne au niveau de la flore commensale concerne des centaines d'espèces avec un grand nombre de bactéries (10^{14}), des mécanismes de résistance multiples, et tous les sujets traités sont à considérer.

L'impact des antibiotiques sur la flore commensale doit donc être considéré en priorité.

Celui-ci est déterminé par différentes caractéristiques des antibiotiques. Ainsi, les antibiotiques à diffusion biliaire présentent un risque accru pour la flore commensale. La voie d'administration, orale ou injectable, devrait également être considérée. Par ailleurs, il convient de rappeler l'importance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un antibiotique pour une bonne utilisation, une prescription incorrecte avec des doses inadéquates, compte tenu du niveau de sensibilité des bactéries cibles, étant propice à une moindre efficacité et à l'émergence de mutants résistants au sein du foyer infectieux.

Bactéries préoccupantes

La résistance bactérienne aux fluoroquinolones est préoccupante car elle risque de compromettre le bénéfice d'une classe à la fois bactéricide et commode d'utilisation.

Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (EBLSE), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) (particulièrement *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmases [KPC]) comptent parmi les bactéries jugées problématiques⁽⁴⁾.

Au final, un consensus se dégage pour classer l'association amoxicilline-acide clavulanique parmi les substances actives particulièrement génératrices de résistances bactériennes.

La problématique des céphalosporines semble plus préoccupante pour les céphalosporines orales que pour les injectables (quelle que soit leur génération) en raison des concentrations généralement sub-inhibitrices atteintes après prise *per os*. L'ANSM considère ainsi que toutes les céphalosporines orales peuvent être concernées. En outre, la préoccupation est plus grande pour les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, et la problématique spécifique de la ceftriaxone doit être mise en exergue en raison de son effet marqué sur la flore digestive⁽⁴⁾.

Au total, compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'ANSM propose la liste suivante d'antibiotiques considérés comme étant particulièrement générateurs de résistances bactériennes :

- association amoxicilline-acide clavulanique ;
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ; préoccupation pour la ceftriaxone ;
- fluoroquinolones.

5- L'effort pour une prescription plus rationnelle des antibiotiques doit être maintenu

Il importe que les efforts pour une prescription plus rationnelle des antibiotiques soient soutenus pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

Dans cette perspective, les « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours »⁽⁴⁾, émis par la HAS en février 2014, soulignent qu'il est nécessaire d'éviter la prescription inappropriée des antibiotiques, source de pression de sélection, aboutissant à l'émergence de résistances et à des impasses thérapeutiques.

- Trois antibiotiques (ou familles d'antibiotiques), particulièrement générateurs de résistances bactériennes, sont concernés :
 - l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
 - les céphalosporines de 3^{ème} génération, orales ou injectables, notamment la ceftriaxone ;
 - les fluoroquinolones.
- Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.
- Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de céphalosporines qui favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu. Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.
- Il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

Bibliographie

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Novembre 2014.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Juin 2013.
3. Haute autorité de santé (HAS). Fiche mémo. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.
4. ANSM. Rapport d'expertise : Caractérisation des antibiotiques considérés comme «critiques». Novembre 2013.



