

des bactéries multirésistantes à l'hôpital lancé en 1999 peut expliquer cette stabilité. Par contraste, la situation de la résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli*, à la gentamicine et à la vancomycine chez les *Enterococcus* est plutôt favorable en France.

Il y a de nombreuses preuves directes et indirectes de la relation entre la consommation des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques [1]. L'intérêt évident de confronter les informations sur la résistance et sur la consommation des antibiotiques, et le fait qu'il y a des écarts importants de consommation entre les pays européens [4], a conduit la Commission Européenne à financer aussi un système de surveillance de l'utilisation des antibiotiques en santé humaine, appelé *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (Esac, www.ua.ac.be/Esac). Les données générées par ESAC ont montré que la France était en 2001 le plus important prescripteur de pénicillines en Europe [8]. La consommation globale d'antibiotiques, très élevée en France, est probablement un facteur qui concourt aussi aux taux très élevés de SARM chez *S. aureus*, même s'il est clair que la transmission croisée joue un rôle clef dans ce domaine. Les faibles taux de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, contraste apparemment avec l'usage intensif des glycopeptides à l'hôpital. Ceci peut être lié au fait que ce type de résistance est en partie liée à l'usage des glycopeptides et apparentés chez les animaux, usage qui était limité en France jusqu'à l'interdiction de l'avoparcine comme facteur de croissance en 1999. La collaboration entre les réseaux européens EARSS et ESAC devrait permettre de mieux comprendre la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance en tenant compte aussi des pratiques d'hygiène hospitalière.

En conclusion, les données présentées dans cet article justifient l'engagement de la France dans des actions visant à limiter la résistance aux antibiotiques : programme contre la diffusion des bactéries multirésistantes à l'hôpital, plan pour la maîtrise de la consommation des antibiotiques.

Consommation des antibiotiques en France

Didier Guillemot¹, Philippe Maugendre², Claire Chauvin³, Catherine Sermet⁴

¹Centre de ressource en biostatistiques, épidémiologie et pharmacoépidémiologie appliquées aux maladies infectieuses, Institut Pasteur, Paris

²Secrétariat général de la commission de la transparence, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis

³Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort

⁴Institut de recherche et de documentation en économie de la santé, Paris

INTRODUCTION

L'apparition de bactéries pathogènes devenues résistantes aux antibiotiques et leur diffusion dans les populations humaines constituent un des phénomènes infectieux émergent majeur des vingt dernières années. Cette évolution se concrétise par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes qui étaient multisensibles il y a cinquante ans. Pour la plupart des pathogènes, l'exposition des populations aux antibiotiques est une condition indispensable au succès de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance (c'est-à-dire de son implantation dans un écosystème individuel ou dans une population) et à la diffusion de la bactérie résistante parmi les individus de la population (comparativement à la bactérie sensible). Dans un contexte de décalage croissant entre la progression de la résistance bactérienne vers la multirésistance et les perspectives réduites de découvertes de nouvelles classes d'antibiotiques, la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une préoccupation sanitaire majeure dans tous les pays développés dont la France. Optimiser l'usage des antibiotiques devient dès lors un élément essentiel de la maîtrise du risque bactérien lié aux pathogènes résistants.

A l'hôpital, limiter la transmission des bactéries résistantes fait référence aux mesures d'hygiène professionnelles destinées à contrôler les infections nosocomiales. Si l'efficacité de ces

RÉFÉRENCES

- [1] Conclusions of the European Union Conference on 'The microbial threat', 9-10 September 1998. The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet Res* 1999; 30:119-22.
- [2] Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:180-9.
- [3] Bronzwaer SL, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MC, Vatopoulos AC, Sprenger MJ. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. *Euro Surveill* 1999; 4:41-4.
- [4] Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3.
- [5] EARSS management team, members of the advisory board and national representatives of EARSS. EARSS annual report 2002: ongoing surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium* and *E. faecalis*. www.earss.rivm.nl
- [6] Pallares R, Fenoll A, Linares J. The epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:S15-S24.
- [7] Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:278-82.
- [8] Results of the ESAC retrospective data collection: consumption of antibiotics in hospital care in Europe. 13th ESCMID, Glasgow, UK, 10-13 May 2003. *Clin Microbiol Inf* 2003; 9 suppl: 356-63.
- [9] Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13:50-5.
- [10] de Lencastre H, Tomasz A. From ecological reservoir to disease: the naso-pharynx, day-care centres and drug-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (S2): 75-81.
- [11] Amsden GW. Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S125-8.

mesures est certaine, il n'en reste pas moins que l'exposition des populations hospitalisées crée un avantage sélectif des bactéries résistantes comparativement aux bactéries sensibles. Certains travaux ont ainsi observé que la maîtrise de l'usage des antibiotiques a un impact sur le risque d'infection nosocomiale lié à des pathogènes résistants. A ce titre, le suivi de la consommation d'antibiotique à l'hôpital devient de fait un outil de la maîtrise de la résistance dès lors qu'il est le moyen de rendre visible pour les équipes de soins et les professionnels de santé travaillant dans les hôpitaux les aspects collectifs de l'exposition aux antibiotiques.

En ville, intervenir sur la transmission interindividuelle des bactéries est une modalité d'action de santé publique peu réaliste. La diminution de l'exposition des populations aux antibiotiques reste avec certaines perspectives vaccinales (notamment contre *Streptococcus pneumoniae*) le seul moyen de maîtrise de la progression de la résistance bactérienne. Chez l'animal, la sélection des bactéries résistantes liée à l'exposition aux antibiotiques est comparable à ce qui se passe dans les populations humaines.

Cet article passe en revue les principales sources de données susceptibles de contribuer à estimer et à suivre la consommation d'antibiotiques et en décrit les principales tendances en France.

ÉVOLUTION DE L'USAGE HUMAIN DES ANTIBIOTIQUES DEPUIS 1980

Indicateur d'exposition aux antibiotiques

Afin de réaliser des comparaisons internationales, il a été choisi d'exprimer les résultats en utilisant l'unité « *Defined Daily Dose* » (DDD). Une DDD est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour chaque dénomination commune (DC) comme étant une posologie journalière de « référence » pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale du médicament dans son utilisation en ville. Les limites de l'interprétation des résultats exprimés en DDD tiennent, par exemple, au fait qu'il s'agit d'une unité théorique qui peut ne pas correspondre à la réalité des pratiques, qu'il n'existe ni DDD spécifique de l'hôpital, ni de DDD adaptée à l'usage des antibiotiques chez les enfants. Elle a cependant l'avantage d'être une unité de référence internationale. Elle peut être assimilée à une extrapolation du nombre de jours de traitement et permet des comparaisons entre les classes d'antibiotiques, les années et les pays.

La surveillance Européenne de la consommation d'antibiotiques « Surveillance of Antibiotic Consumption » (ESAC)

Ce programme est actuellement en cours et a été mis en œuvre suite à la recommandation du Conseil Européen du 15 novembre 2001 relative à « l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine »¹. Il a pour objectif² de centraliser des données harmonisées et standardisées de consommation et d'utilisation des antibiotiques des différents pays européens. Dans ce cadre, l'Afssaps représente la France et a produit les données de ventes des antibiotiques de 1997 à 2002, sur la base des déclarations de ventes que les titulaires d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) lui adressent chaque année³. Les données sont exprimées annuellement en DDD/1 000 habitants/Jour pour chaque dénomination commune et sont présentées séparément pour la ville et l'hôpital (Figures 1 et 2).

Évolution des ventes

En DDD/1 000 habitant/J, plus de 90 % des antibiotiques vendus concernent la prescription de ville, et moins de 10 % l'hôpital. Ce rapport s'inverse si, pour l'hôpital la quantité d'antibiotiques vendus est rapportée au nombre de journées d'hospitalisation, soit plus de 90 % à l'hôpital et moins de 10 % en ville. Ceci suggère que si les quantités d'antibiotiques utilisés sont très importantes en ville, le potentiel sélectif est de loin le plus important à l'hôpital.

En ville, les ventes représentaient en 2002, 32,2 DDD/1 000 hab/J (32,2 DID⁴). Ce chiffre place la France à la première place des pays d'Europe quant à la consommation d'antibiotiques. Globalement, les ventes ont augmenté de 3,1 % de 1997 à 1999 puis une décroissance de 5,6 % a été observée entre 1999 et 2002. (Figure 1). Près de 80 % des ventes (en 2002) sont représentées par ordre décroissant par les pénicillines (16,4 DID), les macrolides (5,3 DID), et les céphalosporines (3,7 DID). Dans la classe des pénicillines, dont les ventes sont en décroissance (-4,5 %) depuis 1997, la part des pénicillines large spectre est en baisse au profit des pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases. Depuis 1997, les ventes de céphalosporines sont en baisse (-20,9 %) et, si les céphalosporines de seconde génération sont stables, les céphalosporines de troisième génération remplacent progressivement les céphalosporines de première génération (la part des céphalosporines de troisième génération passe de 24,4 % à 46,9 % entre 1997 et 2002). Parmi les macrolides dont les ventes ont augmenté de 12,4 % de 1997 à 2001 et diminué de 14,8 % en 2002, la part des nouvelles molécules (clarithromycine, azithromycine, télithromycine) est en augmentation d'année en année (34,0 % en 1997 à 54,0 % en 2002⁵).

A l'hôpital, les ventes représentaient 3,9 DDD/1 000 hab/J (3,9 DID) en 2002. Ce chiffre place la France parmi les pays d'Europe où la consommation d'antibiotique à l'hôpital est la plus importante. Les ventes ont augmenté de 13,9 % de 1997 à 2002 (Figure 2). Près de 85 % des ventes (en 2002) sont représentées par ordre décroissant par les pénicillines (2,01 DID), les nitro-imidazolés (0,61 DID), les quinolones (0,34 DID) et les céphalosporines (0,28 DID).

Dans la classe des pénicillines, dont les ventes sont en augmentation (4,7 %) depuis 1997, la part prédominante des pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases est elle aussi en augmentation (de 53 % en 1997 à 63 % en 2002). Les ventes de céphalosporines ont augmenté entre 1997 et 2000 de 31,2 % pour ensuite décroître de 23,1 % de 2000 à 2002. Les céphalosporines de troisième génération représentent environ

Figure 1

Évolution des ventes des antibiotiques en ville, en France entre 1997 et 2002

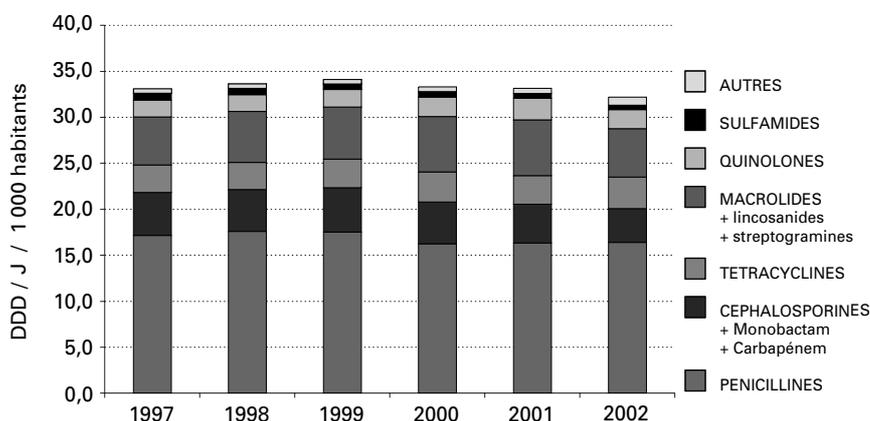
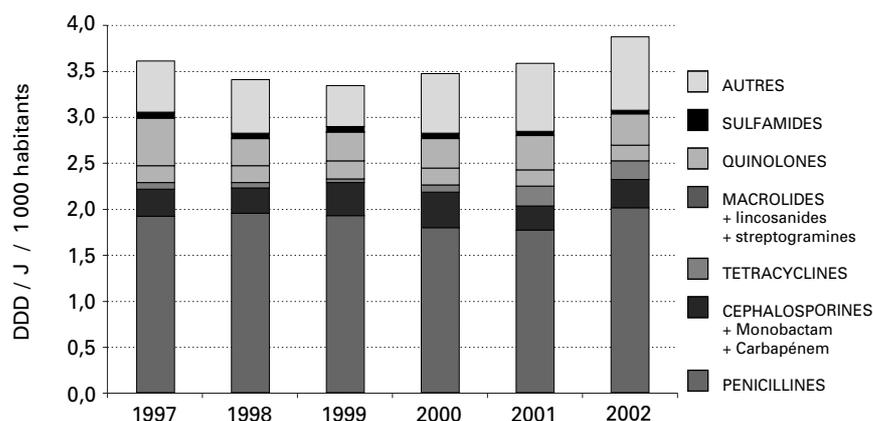


Figure 2

Évolution des ventes des antibiotiques à l'hôpital, en France entre 1997 et 2002



Sources de données en France

Il existe pour la ville, plusieurs sources de données dont les méthodologies de production d'information sont parfaitement connues et accessibles (Tableau 1). Concernant l'hôpital, la production d'information reste encore macroscopique et seules les données de ventes issues de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) permettent de disposer d'une « photographie » exacte de la situation (Figure 2) mais leur caractère global ne permet pas d'analyse fine de l'exposition antibiotiques à l'hôpital.

¹ 2002/77/EC, Oj C 34 p. 13-6 (alinéa 8, et recommandation I-1-b).

² Projet coordonné par le Professeur Herman Goossens (Lab. de microbiologie - Université de Antwerp - Belgique).

³ Article L 5121-17 et suivants du Code de la santé publique.

⁴ DID : DDD per 1 000 Inhabitants per Day.

⁵ La Telithromycine n'est commercialisée que depuis 2002.

Tableau 1

Sources de données pour le suivi de l'usage des antibiotiques en ville, en France

Origine des données	Producteur des données	Intérêt	Limites
Données de ventes des laboratoires pharmaceutiques en France (Ville et hôpital)	Afsaps	Exhaustivité	Données annuelles
		Hôpital et ville	Reflète les ventes et non la consommation des individus
		Disponibilité de l'information depuis 1988 et exprimée en DDD depuis 1997	
		Stabilité du dispositif sur le temps	
Enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (Ville)	Insee	Disponible depuis 1970	Reflète les acquisitions
		Échantillon représentatif des ménages français investigué sur une année par vagues de trois mois (deux mois en 2003)	Seulement tous les 10 ans
		Informations sur le motif disponible (symptômes ou diagnostic)	Vision régionale d'interprétation difficile
Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS)	Irdes	Annuelle de 1988 à 1998. Bisannuelle depuis.	Pas d'interprétation régionale possible
		Échantillon représentatif de 95 % des ménages ordinaires investigué en deux vagues d'un mois au printemps et en automne	Ne couvre pas toute l'année
		Information sur le motif disponible (symptômes ou diagnostic)	
		Appariement avec les prestations de l'assurance maladie	
Assurance maladie	CnamTS* MSA	Exhaustivité	
		Information très précise sur la galénique du produit remboursé (code CIP)	Pas d'information clinique
		Âge et sexe du bénéficiaire	Aucune information sur la posologie

* Il est à noter que la CnamTS dispose d'une autre source de donnée : Échantillon permanent des assurés sociaux (Epas) dont la particularité repose sur la possibilité de suivre les individus dans le temps.

50 % des ventes de céphalosporines (à l'exception des années 1999 et 2000). En 1999 et 2000, ce sont les céphalosporines de première et deuxième génération qui ont augmenté. Par ailleurs, les ventes de fluoroquinolones ont progressé de 17,8 % entre 1997 et 2002 avec un pic en 2001. Enfin, on peut noter que les ventes des nitro-imidazolés ont fortement progressé depuis 1997 (+ 53,8 %), ainsi que celles des aminosides (+ 25,8 %).

Évolution des motifs d'utilisation

Le suivi de l'évolution de ces motifs peut être réalisé à partir des enquêtes Santé Protection Sociale (SPS) de l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (Irdes). En 1977, la CnamTS a élaboré avec l'aide de l'Irdes un Échantillon permanent d'assurés sociaux du régime général (Epas). Celui-ci est représentatif au 1/1 200^e des assurés du régime général. Depuis 1988, l'échantillon de l'enquête SPS est composé de ménages tirés dans l'Epas de manière aléatoire. L'échantillon s'est étendu en 1994 aux ménages dont un membre au moins est assuré au régime des professions indépendantes et en 1996 au régime des professions agricoles. Ainsi, l'enquête SPS est actuellement représentative d'environ 95 % des ménages français. Depuis 1988, un quart de l'échantillon complet est enquêté tous les ans. Depuis 1998 la

moitié de l'Epas étant dorénavant enquêté tous les deux ans. Les informations relevées portent sur les modes de protection, les caractéristiques socio-économiques et les conditions de vie, l'état de santé et les consommations médicales pendant un mois.

A partir de ces données, il est possible de suivre les motifs d'utilisation des médicaments. Ces résultats présentés jusqu'en 2000 dans les figures 3 et 4, permettent notamment d'observer que les infections respiratoires présumées virales (rhino-pharyngites, bronchites, syndromes grippaux) restent le motif principal de l'usage des antibiotiques en ville, près de 50 % de l'usage chez les enfants et de 30 à 40 % chez l'adulte.

Évolution de l'usage des antibiotiques en élevage

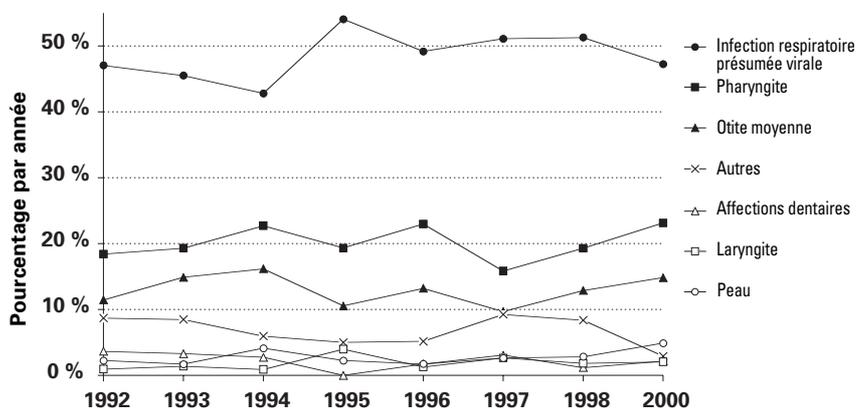
Depuis 1999, des actions de surveillance de l'usage des antibiotiques en élevage ont été mises en œuvre en France. Conformément aux lignes directrices de l'Office international des épizooties⁶, les quantités d'antibiotiques employées en élevage font l'objet d'un recueil annuel, distinguant usage des antibiotiques additifs et usage des antibiotiques médicaments vétérinaires.

L'usage des additifs antibiotiques fait l'objet d'une surveillance assurée par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires Rurales à qui les entreprises de l'alimentation animale communiquent les quantités employées d'additifs antibiotiques et de coccidiostatiques.

La surveillance nationale des ventes de médicaments vétérinaires est assurée, avec le soutien de la DGAI, par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), en partenariat avec le Syndicat des industries du médicament vétérinaire et réactif [1,2]. Les quantités de matière active vendues, sont rapportées en kilos, par famille antibiotique, voie d'administration (orale, parentérale, intramammaire, externe) et animaux destinataires (animaux de compagnie et/ou animaux de rente). Les animaux de rente sont destinataires d'environ 90 % des quantités antibiotiques enregistrées, à l'exception des furanes, interdits en productions

Figure 3

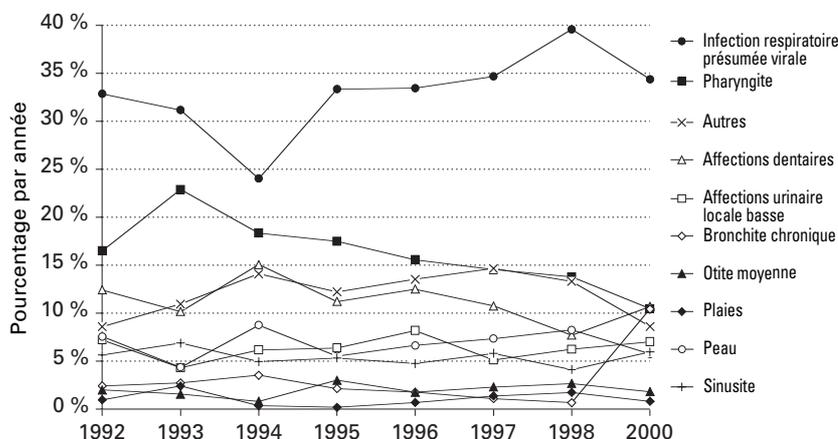
Évolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les enfants (< 15 ans)



⁶ Code sanitaire pour les animaux terrestres - 2003

Figure 4

Évolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les adultes (> 15 ans)



animales, et des céphalosporines, majoritairement utilisées chez les animaux de compagnie. La voie d'administration des antibiotiques est ainsi très majoritairement orale.

La quantité de médicaments vétérinaires vendue en France est en légère augmentation depuis 1999 (Figure 5) notamment pour quelques familles antibiotiques telles que les aminoglycosides, macrolides et tétracyclines. Cependant, la diversité des espèces visées par les prescriptions, l'existence de médicaments vétérinaires autorisés pour plusieurs espèces et l'absence à ce jour de définition harmonisée de DDD animales, rendent difficiles la comparaison et l'analyse des données.

Le programme français a également pour objectif l'investigation des modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage. Dans ce but, des enquêtes sont conduites auprès des utilisateurs, vétérinaires prescripteurs et éleveurs [3]. Les études de cohortes et enquêtes transversales ponctuelles nécessaires à l'analyse détaillée des pratiques sont doublées en productions avicoles d'un observatoire pérenne fondé sur le recueil permanent d'un échantillon représentatif de fiches

commémoratives, renseignées conformément à la réglementation française sur le registre d'élevage⁷. Il est possible de quantifier et analyser l'usage des antibiotiques par espèce, élevage, animal, âge, stade physiologique et de décrire précisément les modalités d'utilisation de ces antibiotiques (motifs de prescription, principes actifs prescrits, posologies, durées de traitement, voie d'administration...) tout en suivant l'évolution des usages.

Le recoupement des données d'enquête et des données de surveillance a permis d'imputer en partie l'augmentation des ventes de macrolides à un usage accru dans l'espèce porcine, notamment pour le traitement d'affections digestives. L'hypothèse émise d'une relation entre cette augmentation et l'arrêt en 1999 d'additifs antibiotiques facteurs de croissance [4] ne peut être confirmée avec les données disponibles en France. En revanche, les outils de suivi mis en place devraient permettre d'évaluer l'impact de l'arrêt en 2006 des additifs encore autorisés.

CONCLUSION

Le système d'information concernant le suivi de l'usage des antibiotiques chez l'homme et chez l'animal est actuellement en France encore en construction. De ce point de vue la France n'a pas de retard significatif par rapport à de nombreux autres pays. Il reste néanmoins que certains éléments de ce dispositif pourraient être améliorés notamment à l'hôpital. L'objectif principal de la mise en œuvre et de l'utilisation de ce système reste la maîtrise de la progression de la résistance bactérienne chez les pathogènes humains. De ce point vue il serait souhaitable que dans le futur les informations produites tendent à être utilisées par les acteurs de la surveillance de la résistance bactérienne et par les acteurs des politiques d'usage des antibiotiques aux différents niveaux opérationnels et notamment au sein des hôpitaux, des régions et des élevages d'animaux.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient particulièrement Stéphanie Leclerc et François Meyer (Afsaps) pour leurs contributions au travail de production de données pour le programme ESAC et pour leur conseil de rédaction du manuscrit de cet article, ainsi que Gérard Moulin (ANMV) et Sandrine Roux (ANMV) pour le suivi national des ventes de médicaments vétérinaires.

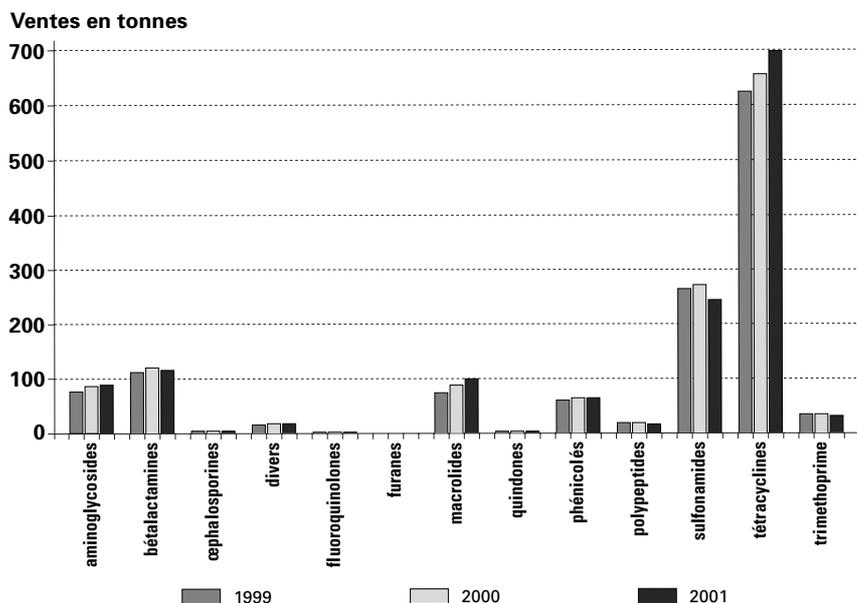
Le programme français de suivi de l'utilisation des antibiotiques en élevage est financé par la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales.

RÉFÉRENCES

- [1] Moulin G, Roux S. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2001. Paris : Agence française de sécurité sanitaire des aliments – Agence nationale du médicament vétérinaire et ministère de l'Agriculture de l'Alimentation de la Pêche et des Affaires rurales, 2003 : 43
- [2] Moulin G. Surveillance of antimicrobial consumption activities in France. OIE International standards on antimicrobial resistance. Paris: OIE, 2003:118-21
- [3] Chauvin C, Beloeil PA, Orand JP, Sanders P and Madec F. A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev Vet Med* 2002;55:109-20
- [4] Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P and Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:159-61

Figure 5

Répartition des ventes d'antibiotiques par famille en 1999, 2000 et 2001



Source : Moulin et Roux, 2003

⁷Article L.234-1 du Code rural