

**ETUDE DE LA PRESCRIPTION  
ET DE LA CONSOMMATION DES  
ANTIBIOTIQUES EN AMBULATOIRE**



Ce travail a été réalisé avec la collaboration de Didier Guillemot, par Karine Rozet, Catherine Denis, Pascale Zagury, Martine Pigeon, Olivier Davy et Philippe Cavalié sous la direction de Frédéric Fleurette, Directeur des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques à l'Agence du médicament.

Pour l'élaboration de ce rapport, un groupe de travail a été sollicité. Nous tenons particulièrement à remercier Monsieur le Professeur Claude Carbon qui a bien voulu présider ce groupe ainsi que les experts le constituant :

- Monsieur le Professeur Bernard Régnier, Hôpital Bichat.
- Madame Florence Taboulet, Université Victor Segalen, Bordeaux.
- Monsieur le Docteur François Trémolières, Hôpital F. Quesnay
- Monsieur le Docteur Olivier Wong, médecin généraliste, Paris.

Monsieur le Professeur Schlemmer a été également sollicité et a bien voulu analyser et critiquer ce document.

Nous remercions également les personnalités du Comité d'Orientation de l'Observatoire qui ont bien voulu guider notre travail et relire ce document, notamment son Président Monsieur le Professeur Gilles Bouvenot et son Vice-président Madame le Docteur Evelyne Eschwège. Les membres du Comité d'orientation sont :

- |                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| ➤ Bernard Avouac        | ➤ Emile Lévy            |
| ➤ Claude Béraud         | ➤ François Locher       |
| ➤ Françoise Cabane      | ➤ Christian Marty       |
| ➤ Jean-René Corrèze     | ➤ Gilles Mignot         |
| ➤ Dominique Costagliola | ➤ Jean-Louis Montastruc |
| ➤ Michel Detilleux      | ➤ Jean-Pierre Moreau    |
| ➤ Janine Goujard        | ➤ Denis Pouchain        |
| ➤ Jean-Louis Imbs       | ➤ Patrice Queneau       |
| ➤ Patrice Jaillon       | ➤ Catherine Sermet      |
| ➤ Dominique Lagarde     | ➤ Pierre Simon          |
| ➤ Jean Lamarche         | ➤ Marcel Vinot          |
| ➤ Pierre-Jean Lancry    | ➤ Denis Vital-Durand    |
| ➤ Michèle Larreur       | ➤ Edouard Zarifian      |

Enfin, nous remercions les personnes de la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques pour leur participation notamment Madame Danielle Golinelli et Monsieur Guy Rostoker.

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>II. SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES.....</b>	<b>5</b>
<b>III. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE DE 1991 A 1996 .....</b>	<b>8</b>
3.1. INTRODUCTION.....	8
3.2. EVOLUTION DES VENTES DES GRANDES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES DE 1991 A 1996. ....	9
3.2.1. <i>Evolution des ventes</i> .....	9
3.2.2. <i>Impact des références médicales opposables</i> .....	12
3.3. CONCLUSIONS .....	13
<b>IV. ANALYSE DES DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES .</b>	<b>14</b>
4.1. LES DIFFERENTES SITUATIONS CLINIQUES ET LEUR EPIDEMIOLOGIE .....	14
4.2. CONDITIONS DE PRESCRIPTION DANS CES PATHOLOGIES .....	17
4.2.1. <i>Analyse critique de la méthode des enquêtes utilisées</i> .....	17
4.2.2. <i>Résultats</i> .....	19
4.2.2.1. Motifs de prescription des antibiotiques.....	19
4.2.2.2. Prescriptions d'antibiotiques selon les pathologies .....	20
<b>V. CONSEQUENCES POTENTIELLES DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES.</b>	<b>24</b>
5.1. EVOLUTION DES RESISTANCES BACTERIENNES .....	24
5.2. IMPACT DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES SUR LA SURVENUE DE CERTAINES COMPLICATIONS .....	24
5.2.1. <i>Le rhumatisme articulaire aigu</i> .....	24
5.2.2. <i>Les autres complications générales</i> .....	25
5.3. CONCLUSIONS .....	25
<b>VI. COMPARAISONS INTERNATIONALES.....</b>	<b>26</b>
6.1. INTRODUCTION.....	26
6.2. PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES .....	27
6.2.1. <i>Affections respiratoires hautes : angines et rhino-pharyngites aiguës</i> .....	27
6.2.1.1. Analyse critique de la méthodologie .....	27
6.2.1.2. Résultats .....	28
6.2.2. <i>Affections respiratoires basses</i> .....	32
6.2.2.1. Analyse critique de la méthodologie de l'étude .....	32
6.2.2.2. Résultats .....	33
6.3. CONCLUSIONS .....	33
<b>VII. CONCLUSIONS .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>38</b>

## I. INTRODUCTION

Les antibiotiques ont depuis leur introduction en thérapeutique, apporté des bénéfices considérables sur l'état de santé des populations dans les pays où ils sont d'accès facile. La disparition de certaines formes graves de maladies bactériennes, la diminution des complications des pathologies infectieuses courantes, leur sont en grande partie imputables, même si l'amélioration des conditions socio-économiques et d'hygiène a également contribué à la diminution de la morbidité-mortalité par pathologie infectieuse dans les pays industrialisés.

Cependant l'histoire des vingt dernières années montre que les agents microbiens sont capables de développer des mécanismes de résistances multiples aux médicaments qui leur sont opposés. Ces phénomènes d'abord constatés en pratique hospitalière sont maintenant très largement rencontrés en pratique communautaire et sont capables de toucher des espèces bactériennes pathogènes et potentiellement dangereuses même pour les individus aux défenses immunitaires normales. Les antibiotiques ont un rôle majeur dans la sélection des espèces bactériennes résistantes. Par ailleurs, leur poids économique est important. Aussi, convient-il de savoir si les impacts économique et surtout écologique de l'usage des antibiotiques risquent ou non de contrebalancer, à plus ou moins court terme, les bénéfices tirés de ces traitements et d'envisager des solutions destinées à avoir un impact sur l'évolution des résistances bactériennes.

Le présent rapport s'intéresse spécifiquement à l'antibiothérapie en pratique extra-hospitalière, dite communautaire, dans la mesure où les aspects liés à l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital sont très spécifiques et nécessitent une étude distincte. Il abordera successivement une analyse descriptive puis une analyse des déterminants de leur prescription. Une comparaison internationale sera également présentée.

## II. SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES

Parmi les sources d'information existantes, les suivantes ont été utilisées pour réaliser ce rapport :

### □ **Enquêtes de pratique thérapeutique réalisées par les Caisses d'Assurance Maladie**

Leur méthodologie sera détaillée dans le chapitre IV.

### □ **Etude de l'évolution de la consommation des antibiotiques en France**

Cette étude avait pour objectif de décrire l'évolution entre 1980/81 et 1991/92 de l'utilisation des différentes classes d'antibiotiques, en France, et d'analyser l'évolution en fonction des situations cliniques.

Elle a reposé sur les données des deux dernières enquêtes décennales sur la santé et la consommation des soins des français menées par l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques ont été utilisées. L'échantillon de population portait sur environ 8 000 ménages (soit près de 20 000 individus) tirés au sort dans l'ensemble des ménages ordinaires de la France Métropolitaine. Le recueil des informations auprès de chaque ménage était réalisé par des enquêteurs professionnels de l'INSEE.

L'équipe médicale du CREDES contrôlait, au moins une fois pour chaque dossier, la cohérence des maladies déclarées par les ménages aux vues des différentes prescriptions.

Les antibiotiques administrés par voie orale et appartenant aux classes thérapeutiques suivantes :  $\beta$ -lactamines, macrolides et apparentés, quinolones, tétracyclines, sulfamides seuls ou en association, 6-nitro-imidazoles et fosfomycine ont été retenus (1).

L'analyse a été effectuée en collaboration avec les unités INSERM U21 et U13 et le CREDES.

### □ **Réseau Sentinelles**

Ce réseau est développé par l'unité INSERM U444 (Epidémiologie et sciences de l'information) en collaboration avec le Réseau national de Santé publique et la Direction générale de la Santé. Il comprend environ 500 médecins généralistes, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain, qui doivent se connecter au moins une fois par semaine sur le serveur. Ces médecins sont recrutés par annonce dans la presse, volontaires et bénévoles.

Le réseau enregistre le nombre de cas diagnostiqués et les caractéristiques des patients atteints de chacune des sept maladies surveillées (syndromes grippaux, diarrhées aiguës, rougeole, varicelle, oreillons, atteintes hépatiques présumées virales, urétrites masculines) et les prescriptions de sérologies pour le VIH. Il ne permet pas d'avoir des informations sur la prescription d'antibiotiques pour ces maladies. Il ne permet pas non plus, d'avoir des informations concernant spécifiquement les rhinopharyngites, les bronchites, les otites et les angines (2).

### □ **Analyse des ventes**

L'approche descriptive des prescriptions et des consommations a été réalisée par l'analyse des ventes en unités et en chiffre d'affaires. Les données sont issues des déclarations relatives aux ventes de spécialités pharmaceutiques adressées à l'Agence du médicament par les laboratoires pharmaceutiques de 1991 à 1996. Les données de 1997 ne sont pas encore disponibles.

Le nombre d'unités correspond au nombre de conditionnements (nombre de boîtes) vendus et les chiffres d'affaires sont exprimés en « prix fabricant hors taxe » (PFHT). Les tailles de conditionnements (inter et intra spécialités) sont homogènes au sein de chaque famille d'antibiotiques depuis 1991.

□ **Enquête Permanente sur la Prescription Médicale EPPM (IMS-panel Doréma)**

Chaque trimestre, environ 800 médecins français, dont le mode de sélection n'est pas connu, sont interrogés pendant sept jours consécutifs. Cet échantillon de médecins est partiellement renouvelé trimestriellement. Ainsi, pour un an, l'EPPM porte sur les ordonnances d'environ 2 000 praticiens médecins généralistes ou spécialistes exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. Elle enregistre le(s) diagnostic(s) d'une prescription médicamenteuse.

Les indicateurs utilisés sont les suivants :

- *Nombre de diagnostics sur une période de un an* : il s'agit en réalité du nombre de consultations réalisées par an pour le diagnostic concerné. Ce nombre ne correspond pas à celui des patients atteints par la maladie car un même patient peut venir consulter plusieurs fois pour la même situation clinique.
- *Nombre de prescriptions pour un diagnostic* : il s'agit du nombre de lignes d'ordonnance prescrites annuellement pour le diagnostic concerné.

□ **Comparaisons internationales**

L'Agence du médicament a commandé des données à la société Informations Médicales et Statistiques (IMS) pour la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne afin de comparer les prescriptions d'antibiotiques dans ces trois pays (la méthodologie sera décrite dans le chapitre VI). Puis une analyse de ces données a été réalisée par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques.

□ **Données fournies par les industriels**

Les principales firmes pharmaceutiques commercialisant des antibiotiques ont été contactées afin de savoir si elles disposaient d'études sur les modalités de prescription et/ou de consommation de ces produits. Les laboratoires ayant transmis des données sont SmithKline Beecham et Rhône-Poulenc Rorer.

□ **Enfin, une analyse de la littérature a été réalisée :**

La stratégie de recherche documentaire a été la suivante :

Interrogation de 2 bases de données sur CDROM OVID :

- Medline
- Embase

portant sur les années 1993-1997

Interrogation en ligne :

- Pascal

portant sur les années 1993-1997

Les mots clés utilisés sont :

• *pour Embase et Medline :*

- |                                 |                     |                                |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| - Macrolide                     | - General practice  | - Practic \$                   |
| - Beta lactam antibiotic        | - Ambulatory care   | - Prescrib \$                  |
| - Quinolone                     | - Prescription (s)  | - Otitis and epidemiology      |
| - Quinolone derivative          | - Medication(s)     | - Rhinitis and epidemiology    |
| - France ou Europe ou Europe \$ | - Consumption       | - Pharyngitis and epidemiology |
| - Drug use                      | - Physicians family | - Bronchitis and epidemiology  |
| - General practitioner          | - Generalist(s)     |                                |

- *pour Pascal* :
  - Antibiot + ou macrolide + ou quinolone
  - France ou Français
  - Consommation + ou prescription ou médecin ou généraliste
  - Europe + ou pays

Avec ces mots clés, 355 articles ont été identifiés dans la base Pascal, 85 dans Medline et 115 dans Embase. Après lecture des titres et des résumés, seules 25 études ont été retenues. La sélection de ces articles s'est faite selon les thèmes suivants:

- épidémiologie des différentes pathologies ORL et respiratoires,
- pharmaco-épidémiologie, études réalisées en France et à l'étranger sur la prescription et la consommation des antibiotiques,
- conférences de consensus et articles de synthèse sur les infections ORL et respiratoires.

De plus, les références citées à la fin des articles ont été prises en compte.

Les résultats des recherches soulignent la pauvreté des informations disponibles dans la littérature.

C'est finalement à partir de toutes ces sources d'information qu'a été réalisée la synthèse des données présentées dans ce rapport.

### III. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE DE 1991 à 1996

#### 3.1. Introduction

Les antibiotiques représentent une part importante dans la consommation pharmaceutique en France et dans le monde. Cinquante ans après l'introduction de la pénicilline dans la thérapeutique anti-infectieuse, les antibiotiques constituent une part importante du marché français (en chiffre d'affaires hors taxe) : les principales classes représentent environ 7,7 % des ventes, en valeur, en 1996 sur le marché officine, soit 6 milliards de francs.

En France, le taux d'accroissement moyen de la fréquence de consommation des antibiotiques a été de 3,7 % par an entre 1980/81 et 1991/92 (tableau 1), selon l'étude basée sur les Enquêtes Décennales sur la Santé et les Soins Médicaux (EDSSM) (1).

**Tableau 1: Evolution de la consommation des antibiotiques**

	Pourcentage de sujets traités*		Taux d'accroissement moyen annuel (IC à 95%)
	1980-81 (N = 20 702)	1991-92 (N = 21 441)	
<b>TOUS LES ANTIBIOTIQUES</b>	<b>17,1</b>	<b>25,4</b>	<b>3,7 (3,3 à 4)</b>
<b>β-LACTAMINES</b>	<b>5,9</b>	<b>16,0</b>	<b>9,3 (8,7 à 10)</b>
AMINOPENICILLINES	4,2	8,9	7,2 (6,4 à 7,9)
AUTRES PENICILLINES	1,0	0,7	- 3,2 (-4,1 à -0,4)
CEPHALOSPORINES ORALES	0,8	6,4	20,8 (19,2 à 22,7)
1ère génération	0,8	3,6	14,6 (12,8 à 16,3)
2ème génération	0,0	1,2	-
3ème génération	0,0	1,7	-
<b>MACROLIDES</b>	<b>4,1</b>	<b>5,3</b>	<b>2,5 (1,7 à 3,3)</b>
<b>CYCLINES</b>	<b>2,7</b>	<b>1,6</b>	<b>- 4,6 (-5,8 à -3,5)</b>
<b>QUINOLONES</b>	<b>0,6</b>	<b>1,2</b>	<b>5,7 (3,7 à 7,7)</b>
1ère génération	0,5	0,3	- 4,7 (-7,3 à -2,1)
Fluoroquinolones	0,0	0,8	-
<b>SULFONAMIDES</b>	<b>3,7</b>	<b>1,3</b>	<b>- 8,8 (-9,9 à -7,7)</b>
<b>5-NITRO-IMIDAZOLES</b>	<b>0,2</b>	<b>0,5</b>	<b>7,1 (3,9 à 10,3)</b>

\* patients ayant consommé au moins un antibiotique durant les trois mois de l'enquête.

Source : EDSSM



L'accroissement le plus important concerne les céphalosporines (taux d'accroissement moyen -TAM- + 20,8 %), tandis que l'utilisation des sulfamides et des cyclines a diminué. Il faut souligner que les fluoroquinolones occupent une place croissante en thérapeutique anti-infectieuse depuis 1985, l'augmentation de leur consommation est responsable du TAM des quinolones (+ 5,7 %), la consommation des quinolones de première génération diminuant (TAM = - 4,7 %).

Les infections respiratoires hautes et basses présumées d'origine virale sont le plus souvent responsables de l'augmentation de la consommation des antibiotiques : + 86 % chez l'adulte entre 80/81 et 91/92 et + 115 % chez l'enfant.

Pour les années 1991 à 1996 l'analyse portera donc sur les classes utilisées dans les infections respiratoires hautes et basses :

- les pénicillines
- les macrolides
- les céphalosporines de première génération
- les céphalosporines de deuxième et troisième génération
- les fluoroquinolones de deuxième génération
- les sulfamides.

Ces classes représentent 87 % du nombre d'unités vendues, soit 92 % du chiffre d'affaires hors taxe de l'antibiothérapie en 1996.

### **3.2. Evolution des ventes des grandes classes d'antibiotiques de 1991 à 1996.**

#### **3.2.1. Evolution des ventes**

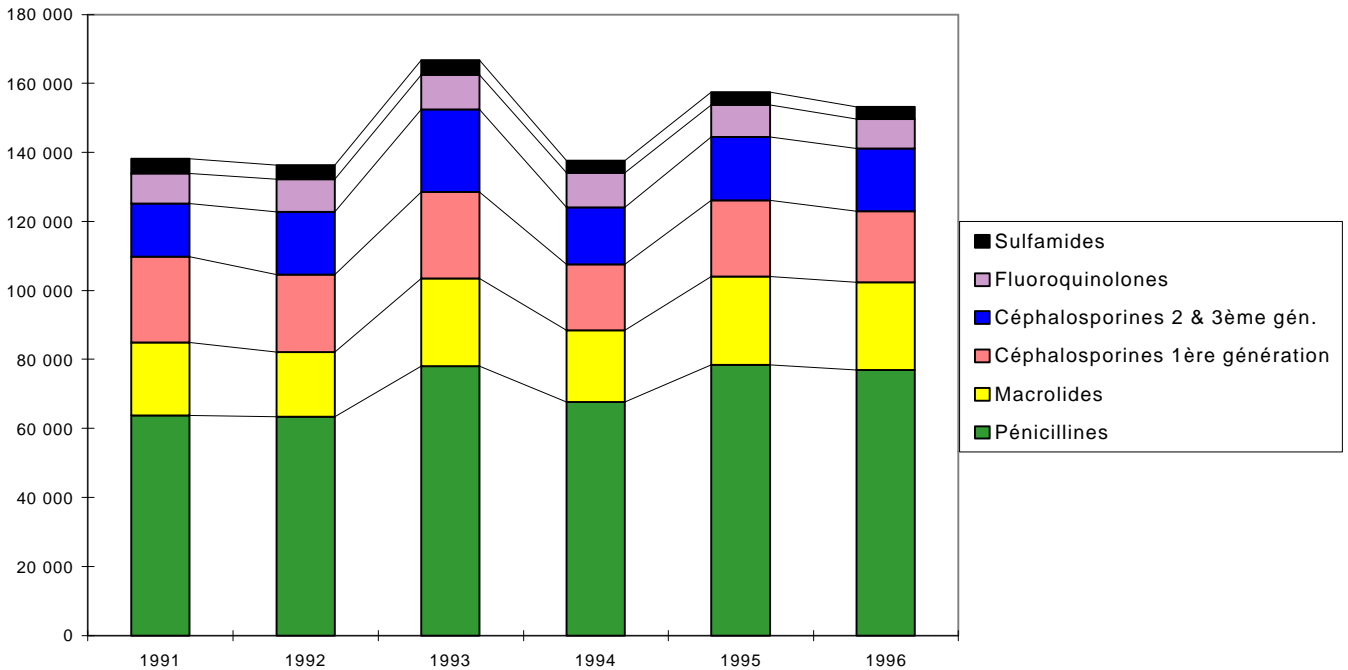
Les ventes en unités d'antibiotiques, au cours de la période 1991-1996, ont modérément progressé ( + 10,8 % , soit 2,1% en moyenne annuelle), et les ventes en valeur ont augmenté de + 13,5 % (soit 2,6% en moyenne annuelle).

Selon la figure 1, une augmentation du nombre de boîtes vendues est observée de manière générale depuis 1991, sans tenir compte du pic de 1993 qui correspond à une année atypique en raison d'une forte épidémie de grippe.

La part des pénicillines n'a cessé de croître, depuis 1991, jusqu'à atteindre 50,3 % des ventes en unités en 1996. Puis viennent les macrolides avec 16,5 % des ventes en 1996, les céphalosporines de première génération (13,5%), les céphalosporines de deuxième et de troisième génération (11,9%), les fluoroquinolones de deuxième génération (5,6%) et les sulfamides (2,2%).

**Figure 1 : Evolution et répartition des ventes en quantités des antibiotiques**

**UNITES VENDUES (en milliers de boîtes)**



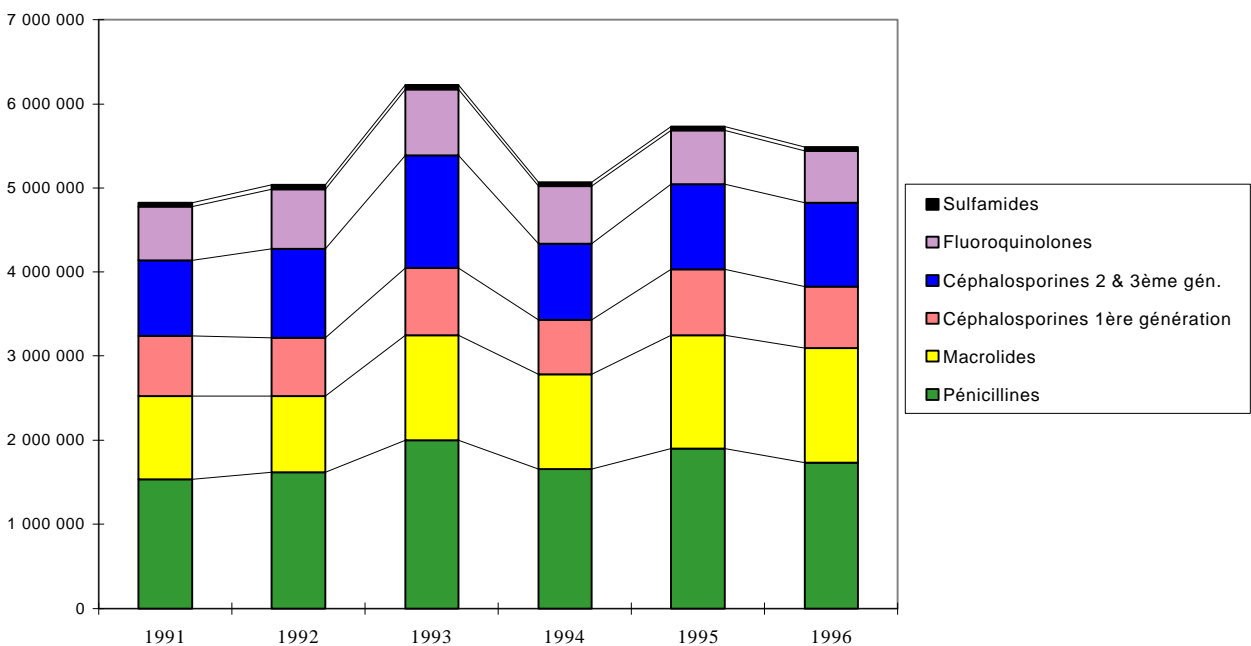
Source : Taxe-Agence du médicament

La figure 2 montre que les ventes globales, en valeur, suivent la même évolution que les ventes en unités. En revanche, la répartition entre les classes est différente.

Les pénicillines restent en première place avec un chiffre d'affaires représentant 31,7 % des ventes en 1996, puis viennent les macrolides avec 24,7 % des ventes. En raison de leur coût, les céphalosporines de deuxième et troisième génération se trouvent au troisième rang (18,3 %) devant les céphalosporines de première génération (13,3 %). Enfin viennent les fluoroquinolones (11,2 %) et les sulfamides (0,8 %).

**Figure 2 : Evolution et répartition des ventes en valeur des antibiotiques**

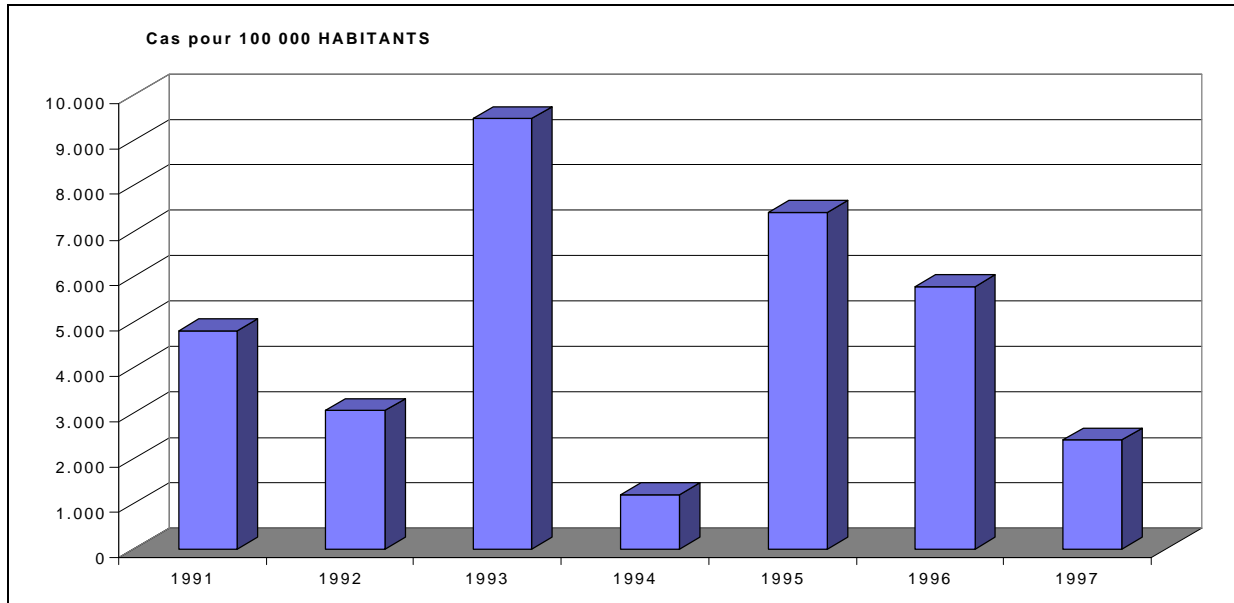
**CHIFFRE D'AFFAIRES PFHT (en milliers de francs)**



Source : Taxe-Agence du médicament

En rapprochant les données précédentes de celles du réseau Sentinelles, il apparaît que l'évolution des ventes d'antibiotiques suit les mêmes tendances que celles de l'incidence des syndromes grippaux (figure 3).

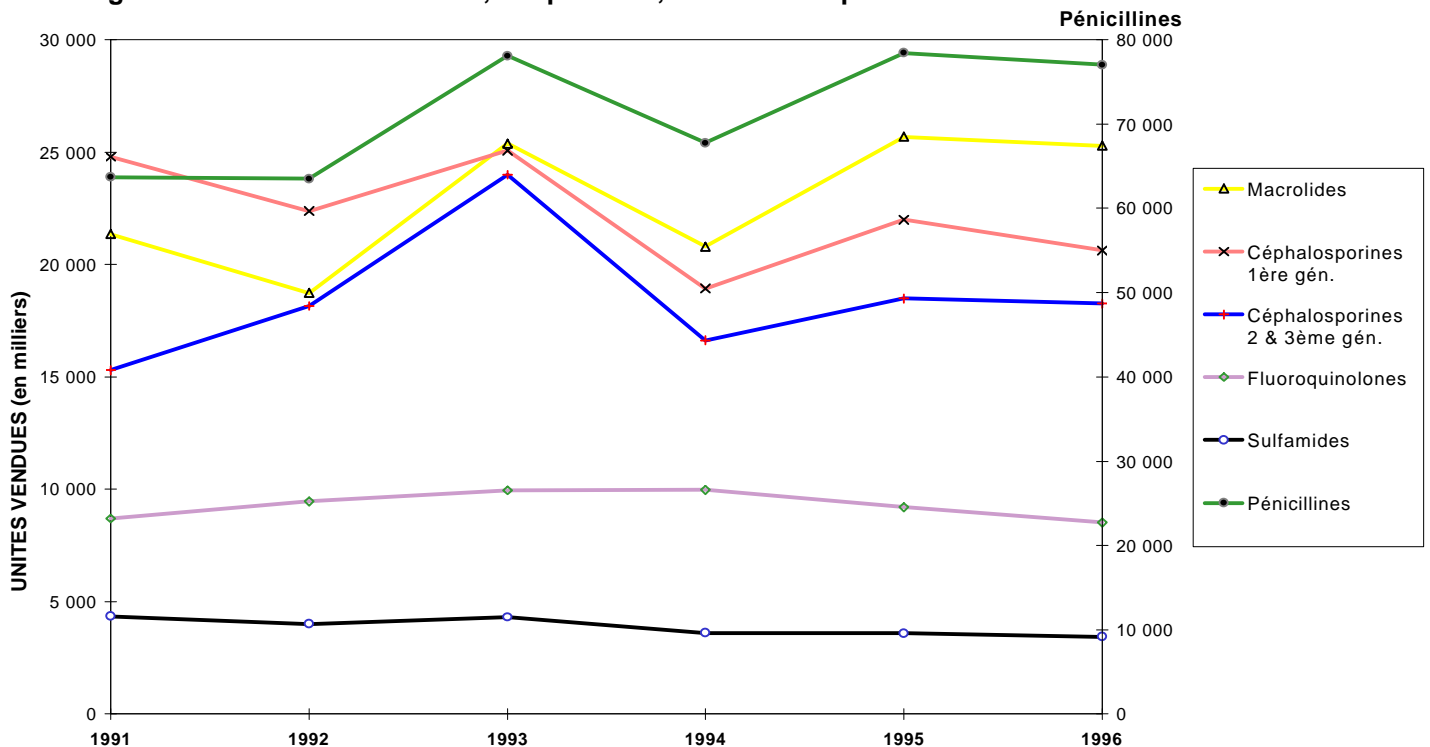
**Figure 3 : Incidence des syndromes grippaux entre 1991 et 1997**



Source : Réseau Sentinelles

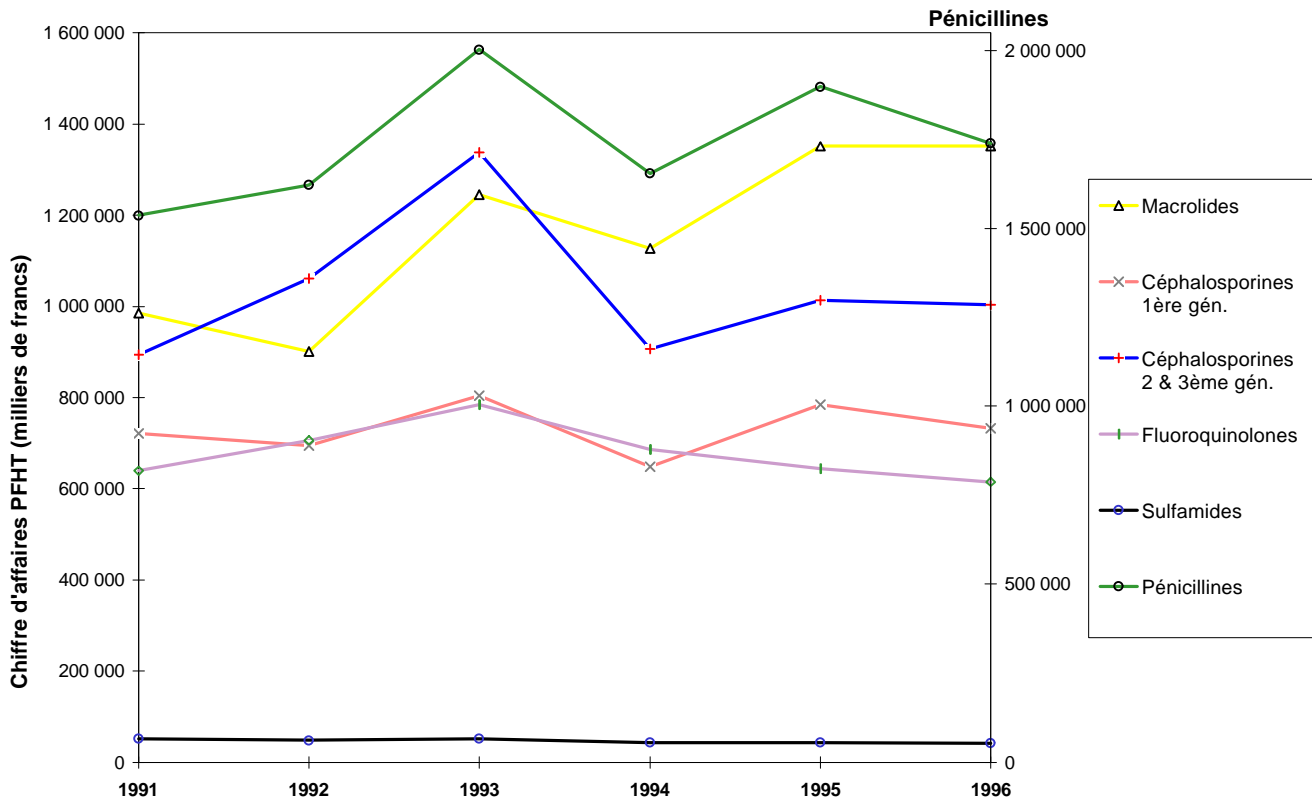
Pour les figures 4 et 5, l'échelle de droite correspond seulement aux ventes en quantités (nombre de boîtes) des **pénicillines**, et celle de gauche aux autres classes d'antibiotiques. Ces figures permettent de distinguer les tendances de chaque classe.

**Figure 4 : Evolution des ventes, en quantités, des antibiotiques**



Source : Taxe-Agence du médicament

Figure 5 : Evolution des ventes, en valeur, des antibiotiques



Source : Taxe-Agence du médicament

Deux groupes se distinguent :

- les céphalosporines des trois générations, les macrolides et les pénicillines suivent les mêmes tendances. Il y a une augmentation des ventes (aussi bien en quantités qu'en valeur) entre 1991 et 1993, puis l'année 1994 se caractérise par une forte décélération, l'année 1995 par une reprise et l'année 1996 par une légère décélération des ventes ;
- les ventes de sulfamides ont une tendance à diminuer (environ - 20 % entre 1991 et 1996). Celles des fluoroquinolones ont augmenté jusqu'en 1993/1994, puis ont diminué jusqu'à un niveau légèrement inférieur à celui de 1991.

Il n'y a pas eu au cours de cette période d'effet de structure (modification de la répartition des ventes au sein des classes), ni d'effet prix notables qui pourraient expliquer ces fluctuations.

### 3.2.2. Impact des références médicales opposables

Bien que d'autres facteurs aient certainement joué un rôle, la référence médicale opposable (RMO) visant à limiter la prescription des céphalosporines de deuxième et troisième génération semble avoir exercé une influence sur l'évolution des ventes de ces antibiotiques. Le chiffre d'affaires réalisé en 1996 par les céphalosporines de deuxième et de troisième génération n'a pas encore retrouvé le niveau qu'il avait atteint en 1992.

Toutefois, pour effectuer une mesure plus précise de cet impact, il est nécessaire de prendre en compte les reports de prescriptions que cette référence médicale a éventuellement provoqués. Parmi les différentes familles d'antibiotiques, les macrolides constituent une classe de report possible des prescriptions de céphalosporines.

Des reports de prescriptions ont vraisemblablement été pratiqués en faveur des macrolides, mais dans une proportion difficile à évaluer compte tenu de la moindre incidence des pathologies hivernales, notamment des syndromes grippaux en 1994. En 1995 et 1996, les courbes de progression des ventes de macrolides sont presque identiques à celles des céphalosporines de deuxième et de troisième génération. L'évolution récente des ventes de macrolides ne peut donc pas être globalement expliquée par des reports significatifs et durables de prescriptions initiales de céphalosporines (3,4). Cette évolution pourrait également s'expliquer par l'existence de macrolides récents mieux tolérés et d'utilisation plus aisée.

### 3.3. Conclusions

- Les unités vendues et les chiffres d'affaires des antibiotiques ont suivi les mêmes tendances durant la période 1991-1996 (respectivement + 2,1% et + 2,6% en moyenne annuelle). Au delà de ces tendances croissantes, il existe des affections intercurrentes responsables de fluctuations annuelles. C'est ainsi qu'en 1993, une part importante de l'augmentation des ventes peut être attribuée à une forte épidémie de grippe. En 1994, une partie de la baisse des ventes peut s'expliquer par l'application des RMO sur le thème de l'antibiothérapie mais aussi par la faible intensité de l'épidémie de grippe cette année là.
  
- Cette analyse des ventes n'est cependant qu'une représentation imparfaite de l'évolution quantitative des consommations et des prescriptions d'antibiotiques. Pour faire une estimation pertinente des prescriptions, il faudrait connaître les posologies et la durée des traitements, ou disposer d'une standardisation des stratégies de prescription, qui n'existe pas en France. C'est pourquoi, au delà de cette approche descriptive, une analyse détaillant les déterminants de prescription des antibiotiques est présentée dans la deuxième partie de ce rapport.

#### IV. ANALYSE DES DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES

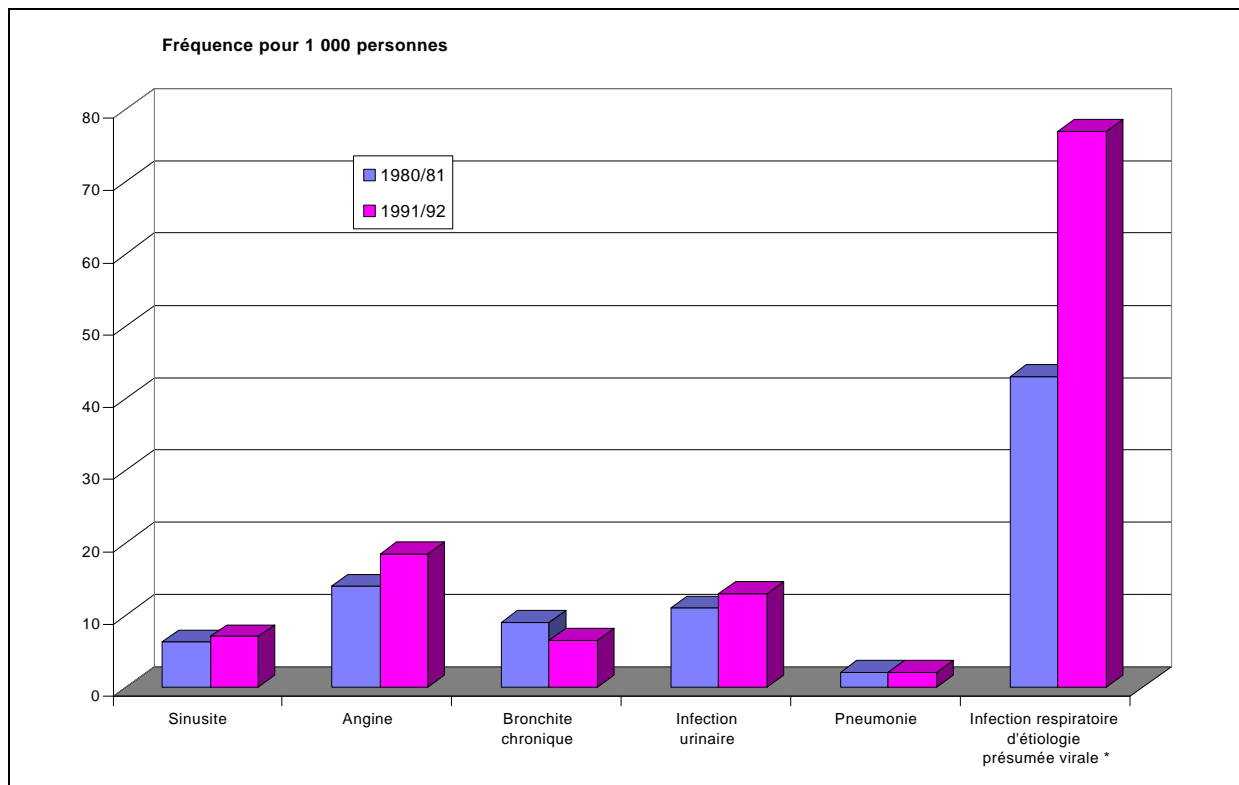
Les principales situations cliniques responsables de l'augmentation de la prescription extra-hospitalière et de la consommation des antibiotiques sont, on l'a vu dans le chapitre précédent, les infections respiratoires hautes et basses, d'origine virale ou bactérienne.

C'est donc sur elles que porte la suite de notre analyse.

##### 4.1. Les différentes situations cliniques et leur épidémiologie

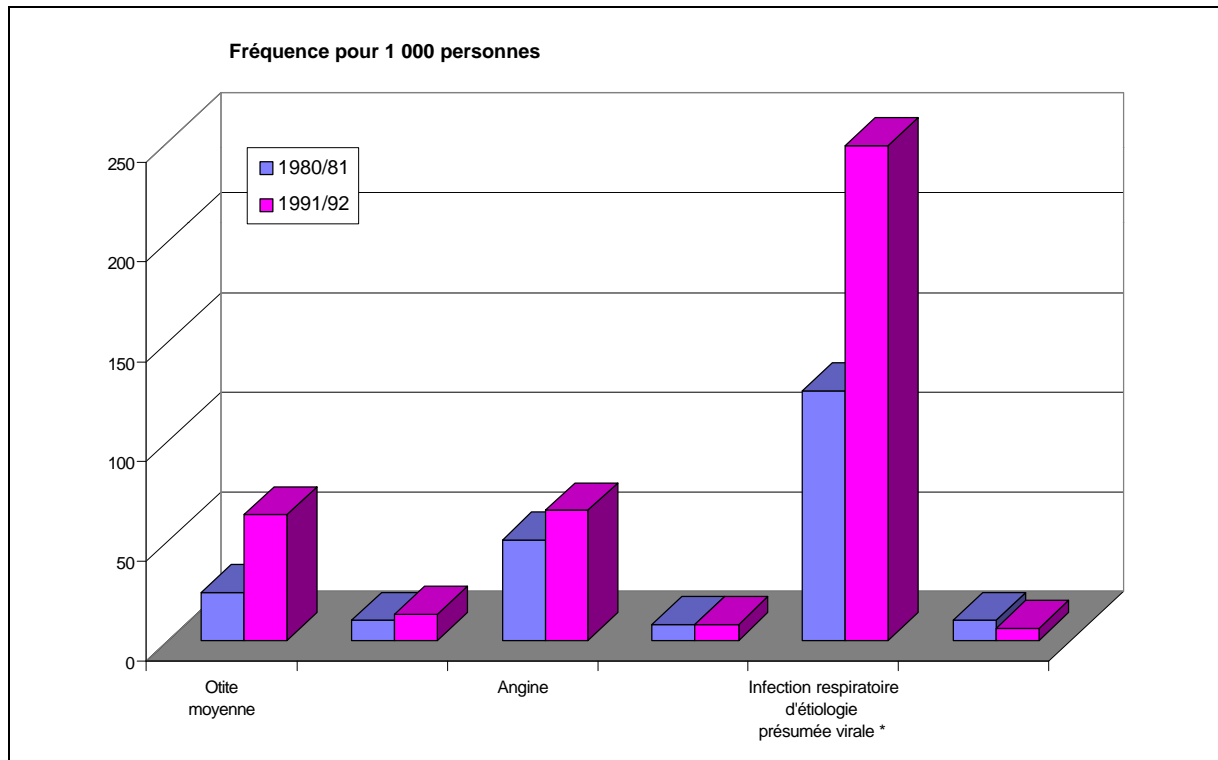
Les pathologies les plus concernées par l'utilisation des antibiotiques chez l'adulte et chez l'enfant ainsi que l'évolution de la fréquence de celles-ci entre 1980/1981 et 1991/1992, figurent dans les figures 6 et 7 (1).

**Figure 6 : Fréquence des principales infections traitées par antibiotiques chez l'adulte:  
évolution 1980/1981 - 1991/1992 (sur une durée de 3 mois) (1)**



\* *rhino-pharyngites, trachéites aiguës, bronchites aiguës et syndromes grippaux*

**Figure 7 : Fréquence des principales infections traitées par antibiotiques chez l'enfant :  
évolution 1980/1981 - 1991/1992 (sur une durée de 3 mois) (1)**

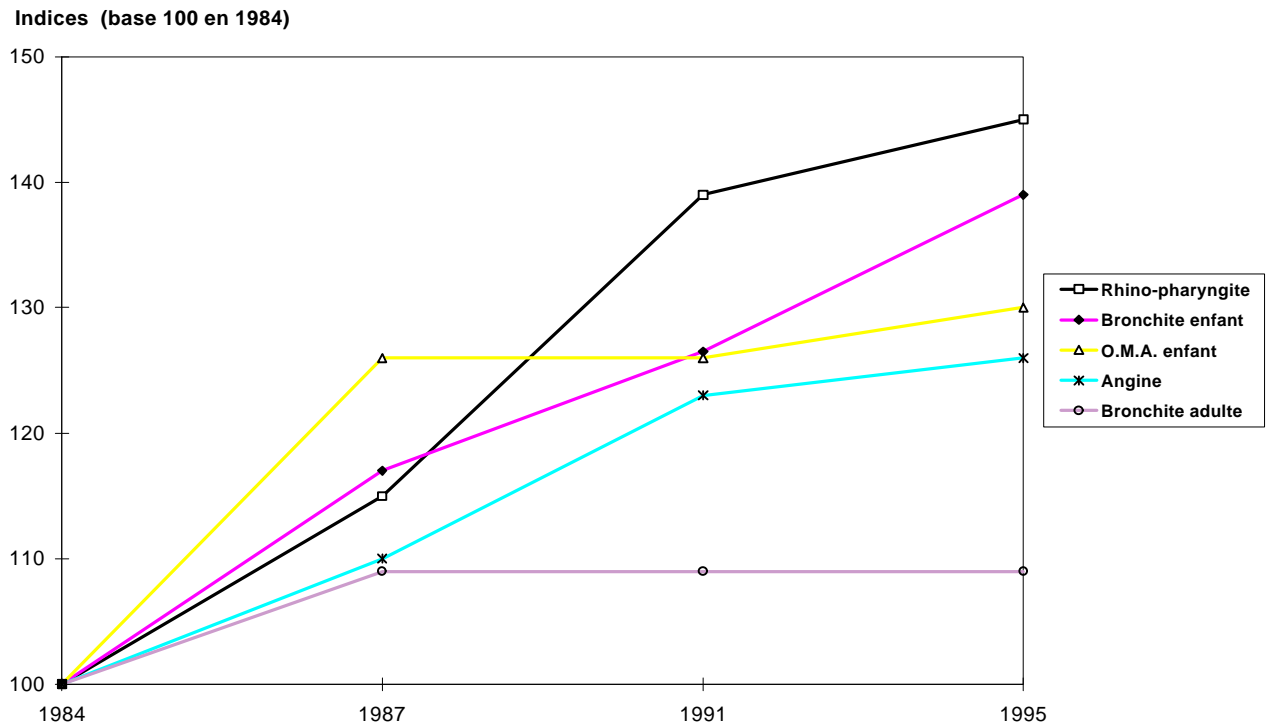


\* *rhino-pharyngites, trachéites aiguës, bronchites aiguës et syndromes grippaux*

Aucune étude épidémiologique permettant d'estimer la fréquence de ces pathologies (traitées ou non) n'a été trouvée dans la littérature.

Les données fournies par l'EPPM permettent une approche indirecte de ce problème. Le nombre annuel des consultations pour les infections respiratoires est en augmentation depuis 10 ans, notamment en ce qui concerne les rhino-pharyngites et les otites chez les enfants (figure 8).

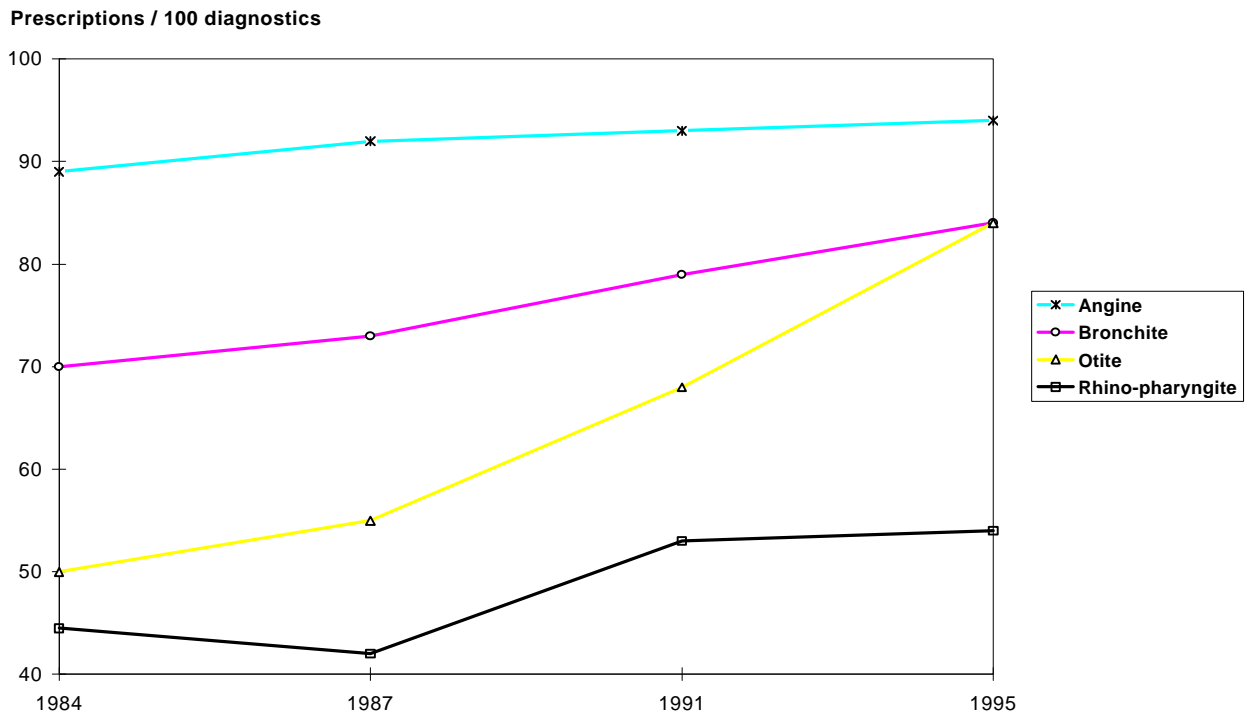
**Figure 8 : Evolution du nombre de consultations pour 1 000 habitants entre 1984 et 1995**



Source : EPPM - IMS O.M.A. Otite Moyenne Aiguë

Par ailleurs, la proportion de patients atteints d'infections supposées virales traitées par antibiotiques est élevée (figure 9). Elle est assez stable depuis 1984, sauf pour l'otite où l'augmentation des cas traités par antibiotique est importante.

**Figure 9 : Evolution de l'utilisation des antibiotiques dans ces pathologies (1984-1995)**



Source : EPPM - IMS



L'augmentation de la masse globale d'antibiotiques consommés (données de ventes) peut s'expliquer par la seule augmentation du nombre de consultations, les pratiques thérapeutiques des médecins restant inchangées (figures 8 et 9). Cependant, l'utilisation des antibiotiques reste trop élevée dans les affections d'origine virale.

Le cas des otites est très particulier car le nombre de consultations pour cette pathologie est relativement stable depuis 1987 alors que les prescriptions d'antibiotiques ont fortement augmenté au cours de cette même période.

En l'absence d'études épidémiologiques, on peut aussi bien suspecter une augmentation de la fréquence de ces pathologies qu'un recours aux soins plus fréquent, ou encore une combinaison des deux hypothèses.

Les évolutions du mode de vie et notamment le développement de la vie en collectivité (crèches, en particulier) ont pu à juste titre être évoquées pour expliquer l'augmentation de la fréquence de ces pathologies dans les pays industrialisés (5).

D'autres critères ont été évoqués, mais n'ont cependant pas été vérifiés : l'urbanisation de plus en plus importante ainsi que l'augmentation de la pollution.

## **4.2. Conditions de prescription dans ces pathologies**

### **4.2.1. Analyse critique de la méthode des enquêtes utilisées**

#### **□ Données de l'étude réalisée dans le département du Loiret (6)**

L'objectif de cette étude était de décrire les prescriptions d'antibiotiques dans la population du Loiret (dont 36% d'enfants de moins de 15 ans) sur une période de 5 mois (décembre 1994 à avril 1995). Pour constituer l'échantillon de prescriptions extra-hospitalières d'antibiotiques, le recueil de données a été réalisé par l'intermédiaire des prescripteurs. Une fois par mois (le jour étant aléatoire), il leur était demandé de remplir un questionnaire concernant leur dernière prescription d'antibiotique et les hypothèses diagnostiques à l'origine de cette prescription. Le médecin pouvait cocher plusieurs pathologies, au sein d'une liste jointe, pour une même prescription.

394 médecins ont participé à cette enquête, dont 85 % de généralistes et 4,8 % de pédiatres.

Les résultats portent sur 1 100 prescriptions. Lors de l'analyse, ils ont été pondérés en fonction de l'activité médicale du médecin et du pourcentage de réponses au questionnaire. Ils concernent la répartition des différentes classes d'antibiotiques globalement et pour certaines pathologies, la répartition des pathologies pour chaque classe d'antibiotiques, les doses journalières et durées moyennes de traitement.

En raison de son objectif, cette étude ne permet pas d'étudier les cas cliniques non traités par antibiotiques.

---

La population du Loiret est considérée comme étant similaire à la population française en termes de caractéristiques socio-démographiques, de couverture sociale et d'activité médicale des médecins installés.

Les médecins participants, sélectionnés à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de l'annuaire téléphonique, sont représentatifs des médecins du Loiret en terme de caractéristiques démographiques et d'activité médicale.

L'accès à certaines données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie du Loiret concernant les caractéristiques des prescripteurs et l'activité médicale des médecins a permis d'effectuer des vérifications et d'écartier l'existence de certains biais potentiels.

## **Données de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) Rhône-Alpes (7)**

Devant l'augmentation constante de la prescription d'antibiotiques par voie générale, les services médicaux de trois régimes d'Assurance Maladie de Rhône-Alpes (Assurance Maladie des Professions Indépendantes, Mutualité Sociale Agricole, l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) ont réalisé une analyse de la prise en charge des infections ORL et/ou respiratoires de l'enfant de 0 à 7 ans.

Le recueil des données a été effectué sur une semaine en janvier 1996 à partir de l'ensemble des prescriptions de pharmacie remboursées par les trois caisses.

Toutes les prescriptions comportant soit au moins un antibiotique par voie générale, soit un médicament évoquant une pathologie a priori infectieuse soit un traitement homéopathique évoquant une infection ORL et/ou respiratoire ont été retenues. L'histoire clinique de l'enfant a été recueillie auprès des prescripteurs au cours d'un entretien téléphonique. Sur 1 982 prescriptions, 1 737 ont pu être exploitées.

Les 1 294 prescripteurs étaient : médecin généraliste (71%), pédiatre (23%), oto-rhino-laryngologiste (3%) ou pneumologue (0,2%) exerçant en secteur libéral, hospitalier ou dans un centre de santé.

La taille de l'échantillon (2000 prescriptions) a été estimée afin d'obtenir un nombre suffisant de prescriptions par sous-groupe.

Une stratification a tenu compte de la structure socio-démographique de chaque régime.

Cette enquête permet l'analyse de la place des antibiotiques dans la prise en charge médicamenteuse des infections ORL et respiratoires.

L'identification de l'enfant à partir des prescriptions présente le défaut de constituer un échantillon ne comportant que les porteurs d'infections ORL et/ou respiratoires ayant bénéficié d'un acte médical et d'une prescription en pharmacie et donc de méconnaître les enfants bénéficiant d'un traitement dispensé par la mère à partir de la pharmacie familiale ou acheté en pharmacie mais non présenté au remboursement.

Les médecins participants sélectionnés à partir des prescriptions recueillies sont représentatifs de la région Rhône-Alpes, mais il n'est pas précisé s'ils sont représentatifs à l'échelon national.

De même, l'analyse porte sur une semaine de janvier. L'incidence de chacune des pathologies n'étant pas extrapolable à celle survenue au cours d'une année, les choix thérapeutiques et les facteurs influençant ces choix peuvent varier au cours d'une année.

### **□ Données issues de l'EPPM**

La méthodologie d'échantillonnage de ce panel et le calcul des coefficients d'extrapolation n'étant pas disponibles, il n'est pas possible de considérer comme définitivement validées les données produites :

- *Nombre de diagnostics sur une période de un an* : il s'agit en réalité du nombre de consultations réalisées par an pour le diagnostic concerné. Ce nombre ne correspond pas à celui des patients atteints par la maladie car un même patient peut consulter plusieurs fois pour la même situation clinique ;
- *Nombre de prescriptions pour un diagnostic* : il s'agit du nombre de lignes d'ordonnance prescrites annuellement pour le diagnostic concerné.

Les résultats concernent l'ensemble de la population (enfants et adultes) en automne 1996.

Pour les pathologies concernées, seuls les antibiotiques, les sulfamides (classés séparément), les corticoïdes (voie générale) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été sélectionnés.

Les résultats sont présentés sous forme d'un pourcentage qui représente le nombre moyen de prescriptions (d'un médicament ou d'une classe) pour cent diagnostics ce qui correspond à un pourcentage de diagnostics traités par une classe de médicaments s'il n'y a peu de co-prescriptions au sein de cette classe.

#### 4.2.2. Résultats

##### 4.2.2.1. Motifs de prescription des antibiotiques

L'étude réalisée dans le département du Loiret avait pour objectif de décrire les prescriptions d'antibiotiques et les pathologies traitées. Elle montre que les infections respiratoires d'étiologie présumée virale représentent 36 % de ces prescriptions: trachéo-bronchites aiguës et rhino-pharyngites. Les autres principaux diagnostics sont les angines et les otites (tableau 2).

**Tableau 2 : Motifs de prescription des antibiotiques en pourcentage**

	Etude du Loiret 1994/1995 (6)							
	ANTIBIOTIQUES (ensemble) (n = 1 100)	Aminopénicillines		Céphalosporines		Macrolides		Fluoro-quinolones
		%	enfants (n = 183)	adultes (n = 254)	enfants (n = 104)	adultes (n = 108)	enfants (n = 73)	adultes (n = 167)
Infection respiratoire présumée virale*	<b>36</b>	35	37	29	44	44	53	16
aiguë	<b>23</b>	15	21	18	35	26	42	9
Angine	<b>21</b>	18	24	27	15	23	23	-
Rhino-pharyngite	<b>17</b>	22	15	23	15	27	21	-
Otite moyenne aiguë	<b>12</b>	36	-	40	-	23	-	-
Sinusite aiguë	<b>7</b>	-	9	-	16	-	5	10
Cystite	<b>5</b>	-	4	-	-	-	-	43

\* trachéo-bronchites aiguës et/ou rhino-pharyngites

*Le total de chaque colonne peut être supérieur à 100 s'il y a plusieurs hypothèses diagnostiques pour une prescription d'antibiotique donnée.*

Par ailleurs, cette étude montre que :

- Toutes pathologies confondues, les aminopénicillines orales sont les antibiotiques les plus prescrits (42%), avec les macrolides et les céphalosporines (23 et 21 % respectivement).
- Dans les angines, les pénicillines sont les  $\beta$ -lactamines les moins prescrites (12%), bien qu'elles soient le traitement de référence.
- Dans le traitement des otites moyennes aiguës, ce sont les  $\beta$ -lactamines qui sont le plus souvent recommandées à des posologies précises. Or dans 60 à 74 % des cas les posologies prescrites de  $\beta$ -lactamines sont insuffisantes.

A partir de ces constatations, il a paru intéressant pour chaque situation pathologique d'étudier spécifiquement dans quelle proportion les médecins prescrivent des antibiotiques.

#### 4.2.2.2. Prescriptions d'antibiotiques selon les pathologies

##### □ Rhino-pharyngites

- Pratiques actuellement recommandées (8) :

La rhino-pharyngite se définit comme une atteinte inflammatoire de l'étage supérieur du pharynx associée de manière variable à une atteinte nasale.

Les rhino-pharyngites sont généralement d'origine virale. Le caractère purulent des sécrétions ne signifie pas infection bactérienne. La fièvre est un symptôme habituel chez l'enfant, elle dure en moyenne quatre jours.

Il n'existe pas d'études montrant un bénéfice des antibiotiques comparativement au placebo sur la symptomatologie ni sur la survenue de complications (otites moyennes aiguës ou infections respiratoires basses).

Le traitement antibiotique peut se discuter en cas d'antécédents d'otites récidivantes, chez le nourrisson de moins de six mois, a fortiori lorsqu'il est gardé en collectivité (9).

Aucun antibiotique ne bénéficie d'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication rhino-pharyngite.

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses anti-inflammatoires ni des corticoïdes par voie générale dans les rhino-pharyngites, alors que leurs risques sont connus.

- Pratiques observées:

Selon l'enquête de la CRAM, des antibiotiques sont prescrits chez 43,5 % des enfants présentant une rhino-pharyngite non compliquée, pour une durée de traitement de six à huit jours. Les pénicillines, les céphalosporines de première génération et les macrolides sont utilisés dans respectivement 18 %, 12 % et 7 % des cas.

L'association à l'antibiotique d'un corticoïde a été notée dans 7 % des prescriptions et d'un AINS dans 12 % des cas.

L'antibiothérapie est systématique pour 2,5 % des prescripteurs. Les autres y ont recours en raison de la symptomatologie présentée qui est le plus souvent:

- la fièvre élevée (supérieure à 38,5 °C)
- la rhinorrhée d'aspect purulent
- l'existence de tympanes congestifs et/ou d'otalgies.

Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans une étude publiée en 1997 (10), où les principaux critères conduisant à une prescription d'antibiotiques étaient:

- la durée de la fièvre supérieure à trois jours (72 %)
- le caractère purulent de la rhinorrhée (77 %)
- l'aspect des tympanes (65,5 %)
- la notion d'infection ORL à répétition.

La pression des parents est un facteur à prendre en compte car un tiers de ceux-ci attendent une prescription d'antibiotiques en allant consulter, et 5 % d'entre eux insistent en cas de refus du praticien. Par ailleurs, 33 % des médecins ont le sentiment de prescrire des antibiotiques à la demande pressante des parents (10).

D'après l'EPPM, les antibiotiques sont prescrits dans 38,2 % des diagnostics de rhino-pharyngite (pénicillines: 19,6 %, macrolides: 9,3 %, céphalosporines orales: 8,1 %, sulfamides: 0,4 %).

Des AINS et des corticoïdes sont prescrits respectivement dans 6,8 % et 0,9 % des diagnostics.

En résumé, un antibiotique est prescrit dans près de 40 % des cas de rhino-pharyngite. Cette prescription paraît être influencée par la pression des malades ou de leur entourage. Elle n'est étayée par aucune étude épidémiologique montrant l'intérêt de l'antibiothérapie dans la prévention des complications à type d'otites.

**Une information auprès du public est donc nécessaire pour souligner l'absence de bénéfice connu d'un tel traitement au regard des risques potentiels individuels et collectifs (effets secondaires et résistances bactériennes).**

□ **Bronchites aiguës**

• Pratiques actuellement recommandées:

Les bronchites aiguës du sujet sain, étant généralement virales, ne justifient pas d'antibiothérapie (8). Les différents essais comparatifs, réalisés en double aveugle contre placebo, n'ont pas montré de supériorité de l'antibiotique testé par rapport au placebo (11).

Dans la bronchite aiguë, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes par voie générale n'ont pas d'indication (8).

• Pratiques observées:

L'enquête de la CRAM rapporte qu'un antibiotique a été prescrit dans 80,5 % des cas de bronchites de l'enfant. La décision de recourir aux antibiotiques n'est pas influencée par le jeune âge.

Les céphalosporines de première génération, les pénicillines et les macrolides sont prescrits dans respectivement 22 %, 21,5 % et 17 % des cas.

L'association à l'antibiotique d'un corticoïde a été notée dans 25 % des prescriptions (dans ce cas, la moitié des enfants avaient des antécédents d'allergie) et d'un AINS dans 6%.

Selon l'EPPM (adulte et enfant), les antibiotiques sont prescrits dans 79,5 % des diagnostics de bronchite aiguë (pénicillines : 31,3 %, macrolides : 22,4 %, céphalosporines orales : 19,6 %, sulfamides : 1,1 %, fluoroquinolones : 0,8 %).

Des corticoïdes et des AINS sont prescrits dans respectivement 16,4 % et 3,1 % des diagnostics.

Ces résultats sont comparables à ceux d'une enquête réalisée grâce à l'envoi de questionnaires, décrivant des cas cliniques, auprès des médecins généralistes (environ 500) du réseau Sentinelles en 1993. Plus de 95 % des médecins prescrivaient des antibiotiques, y compris en cas de bronchite aiguë banale (12).

En résumé, dans les bronchites aiguës (dont l'origine est le plus souvent virale) les antibiotiques sont prescrits dans environ 80 % des cas.

**A l'évidence, la recommandation de la Conférence de Consensus de la SPILF sur les infections respiratoires n'est pas suivie (13). Il convient donc de renforcer les messages sur l'inutilité des antibiotiques dans la bronchite aiguë et d'associer les médecins généralistes à un projet de formation concernant les diagnostics et les traitements des infections respiratoires bénignes courantes.**

□ **Angines**

• Pratiques actuellement recommandées (8) :

Seule l'angine streptococcique qui représente 25 à 40 % des cas d'angine chez l'enfant (10 à 25% chez l'adulte) justifie un traitement antibiotique pour prévenir la survenue de complications rares mais graves : complications suppuratives locales, rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou glomérulonéphrites aiguës.

Dans l'attente de l'utilisation courante de tests de diagnostic rapide pour détecter le streptocoque A, il est raisonnable de continuer à traiter toutes les angines aiguës de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune de moins de 25 ans par antibiotiques (pénicilline V, aminopénicilline, céphalosporine de première génération et macrolide - particulièrement en cas d'allergie aux bêta-lactamines). La durée du traitement est variable selon l'antibiotique utilisé, de 5 à 10 jours.

- Pratiques observées:

D'après les résultats de l'enquête de la CRAM, l'antibiothérapie est quasi systématique (96,2 % des cas d'angines). Les aminopénicillines sont les antibiotiques les plus prescrits (53 % des cas). Les macrolides et les céphalosporines de première génération sont prescrits dans respectivement 14 % et 13 % des cas.

L'association à l'antibiotique d'un corticoïde a été notée dans 4 % des prescriptions et d'un AINS dans 17 %.

Selon l'EPPM, environ 9 millions de prescriptions d'antibiotiques par an sont liées en France à cette indication.

Des antibiotiques sont prescrits dans 92,4 % des diagnostics d'angine (pénicillines: 54,4 %, céphalosporines orales: 19 %, macrolides: 17,9 %, sulfamides: 0,2 %).

Des AINS et des corticoïdes sont également prescrits (dans respectivement 14,4 % et 2,4 % des diagnostics).

**En résumé, la question de la prescription d'antibiotiques dans l'angine reste posée. Seule l'angine à Streptocoque A relève d'un traitement antibiotique. La prévention des complications telles que le RAA, les glomérulonéphrites, les complications loco-régionales (abcès, phlegmons) est la principale raison du traitement antibiotique des angines, même si l'infection n'est pas bactériologiquement documentée. Les tests de diagnostic rapide pourraient sélectionner les patients à traiter et donc permettre de limiter les prescriptions d'antibiotiques aux cas justifiés sans altérer l'efficacité des soins notamment en terme de survenue des complications. Il reste à déterminer la qualité de ces tests en pratique médicale de routine.**

- **Otitites moyennes aiguës**

- Pratiques actuellement recommandées (9) :

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une inflammation de la caisse du tympan.

C'est, en fréquence, la première infection bactérienne de l'enfant et la première cause de prescription d'antibiotiques dans les pays occidentaux.

Les deux espèces bactériennes les plus souvent en cause sont *Haemophilus influenzae* (40 à 45 % des cas) et *Streptococcus pneumoniae* (25 à 30 %).

Un consensus existe sur la nécessité de traiter l'enfant de moins de deux ans en raison de son immaturité immunitaire et de la probabilité qu'un pneumocoque soit responsable de l'otite.

L'antibiothérapie probabiliste fait appel à des antibiotiques efficaces sur le pneumocoque. Le risque de résistance aux antibiotiques est élevé à cet âge, et d'autant plus que l'enfant est gardé en collectivité.

Les antibiotiques ont réduit de manière importante la survenue des complications graves: mastoïdites et méningites.

L'otite moyenne aiguë d'origine bactérienne est habituellement traitée par antibiotique. Le choix de l'antibiotique est différent selon l'existence ou non d'un risque de souche résistante aux pénicillines. Aucune étude n'a démontré l'intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens ni celui des corticoïdes.

- Pratiques observées :

D'après les résultats de l'enquête de la CRAM, un antibiotique a été prescrit dans 85,6 % des cas d'otites. La prescription a été effectuée sans recherche bactériologique dans 98 % des cas, elle est donc de type probabiliste.

La décision de recourir à l'antibiothérapie n'est pas influencée par le jeune âge de l'enfant.

L'association amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines de première et de troisième génération sont utilisées dans respectivement 31 %, 16 % et 17 % des cas.

La durée de traitement est de 8 jours dans 60 % des cas, elle varie selon les classes d'antibiotiques utilisées.

Un AINS est associé à l'antibiotique dans 32 % des prescriptions et un corticoïde dans 23 % des cas.

Selon l'EPPM, des antibiotiques sont prescrits dans 73,7 % des diagnostics d'otite moyenne aiguë (pénicillines : 37%, céphalosporines orales : 33,6 %, sulfamides : 9 %, macrolides : 1,3 %, fluoroquinolones : 0.6 %).

Des AINS et des corticoïdes sont prescrits dans respectivement 26,2 % et 13,9 % des diagnostics.

**Le consensus établi en 1996 restant valable quant au choix de l'antibiotique et des posologies, sa diffusion doit être renforcée.**

## V. CONSEQUENCES POTENTIELLES DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

### 5.1. Evolution des résistances bactériennes

L'évolution de la résistance aux antibiotiques concerne la plupart des bactéries responsables des infections les plus courantes : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, Streptocoque du groupe A, *Escherichia coli*,... A titre d'exemple, en France, les données du Centre National de Référence du Pneumocoque montrent que la résistance du pneumocoque à la pénicilline G est passée en 10 ans de 0,5 % (1984) à 32 % (1994) (14).

Ce développement des résistances communautaires est d'autant plus alarmant que son évolution est difficilement prévisible (15). Les résistances décrites concernent déjà des couples bactéries/antibiotiques tels que *Escherichia coli* / fluoroquinolones (16), *Neisseria meningitidis* /  $\beta$ -lactamines (17) et *Staphylococcus aureus* / méticilline (18). Les dispositifs de surveillance épidémiologique ne permettent pas actuellement de disposer d'informations fiables, précises et représentatives sur les résistances communautaires.

Les deux déterminants de cette évolution sont :

- l'exposition des populations aux antibiotiques (19,20,21). S'il faut rappeler que la résistance bactérienne aux antibiotiques résulte d'un déterminisme génétique (mutation ou acquisition de gènes), des arguments microbiologiques, cliniques et épidémiologiques permettent de considérer aujourd'hui que l'exposition d'une population aux antibiotiques a des conséquences écologiques qui se traduisent par une augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques utilisés du fait d'un phénomène de sélection. Par ailleurs, dans cette évolution, les aspects qualitatifs de l'exposition des populations aux antibiotiques semblent aussi importants que les aspects quantitatifs.

Ainsi, dans une étude, les posologies et les durées d'utilisation des antibiotiques semblent avoir une influence sur le portage du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G (faible dose et durée longue) (22). D'un point de vue épidémiologique, la compréhension des relations entre l'exposition aux antibiotiques des populations et l'évolution des résistances bactériennes est loin d'être parfaite; les caractéristiques d'un couple bactérie/antibiotique (pneumocoque/ $\beta$ -lactamine par exemple) ne sont pas directement extrapolables à un autre couple bactérie/antibiotique,

- la transmission interindividuelle des souches résistantes.

De ces deux facteurs (transmission interindividuelle et exposition aux antibiotiques), le seul sur lequel il est possible d'intervenir, en pratique médicale communautaire, pour maîtriser (voire infléchir) cette évolution est l'utilisation appropriée des antibiotiques. Cependant, des mesures ne visant qu'à restreindre l'utilisation d'un antibiotique donné, si elles sont susceptibles d'être efficaces à court terme, exposent à la survenue de phénomènes de report de prescriptions (23).

### 5.2. Impact de l'utilisation des antibiotiques sur la survenue de certaines complications

#### 5.2.1. Le rhumatisme articulaire aigu

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) survient après une angine streptococcique. Jusqu'en 1950 le RAA était l'une des principales causes de morbidité de l'enfant dans les pays développés.

Actuellement l'incidence annuelle nord-américaine est de 0,5 à 1,5 / 100 000 chez les jeunes de 5 à 17-18 ans (24,25).



Il n'existe pas de chiffres disponibles de l'incidence actuelle du RAA en France métropolitaine. Une enquête rétrospective portant sur les années 1995-1996-1997 est en cours (Données personnelles C. Olivier Colombes).

### **5.2.2. Les autres complications générales**

Si les antibiotiques ne sont pas seuls responsables de la diminution de l'incidence du RAA, leur rôle est capital dans la disparition de certaines autres complications générales (septicémies, méningites) ou locorégionales (abcès, ethmoïdites, phlegmons), secondaires aux infections bactériennes respiratoires hautes et basses dont la fréquence a considérablement diminué, en particulier chez l'enfant.

### **5.3. Conclusions**

Toute mesure visant à modifier l'utilisation des antibiotiques doit prendre en compte deux risques opposés :

- la réapparition éventuelle de complications infectieuses générales et locorégionales du fait de l'abstention de traitement antibiotique.

Des enquêtes épidémiologiques doivent être réalisées pour mieux connaître et surveiller l'incidence de ces complications.

- ou au contraire l'extension des résistances aux antibiotiques induite par un usage étendu d'une antibiothérapie inutile.

Afin de définir les stratégies les plus adaptées pour maîtriser l'évolution des résistances bactériennes, il est nécessaire :

- de mieux comprendre les dynamiques écologiques des résistances bactériennes dans les populations et leurs relations avec l'exposition aux antibiotiques (niveaux d'exposition, posologies, durées, rythmes d'administration et classes d'antibiotiques). Les moyens dont nous disposons pour surveiller la consommation des anti-infectieux sont encore très réduits. Il est donc aujourd'hui nécessaire d'organiser cette surveillance et de réaliser des études épidémiologiques qui s'intéressent à la fois à l'utilisation des anti-infectieux et aux résistances bactériennes ;
- d'évaluer au préalable les connaissances et les pratiques de prescription des médecins ;
- d'évaluer les connaissances et les attitudes de consommation du public ;
- de promouvoir le bon usage des antibiotiques par :
  1. la réalisation de guides diagnostiques, thérapeutiques et préventifs dans le domaine des infections respiratoires communautaires hautes et basses,
  2. le développement d'un enseignement spécifique du bon usage de ces médicaments en formation initiale et continue des médecins,
  3. le développement de stratégies visant à sensibiliser puis à éduquer le public,
  4. l'évaluation des interventions mises en oeuvre portant à la fois sur la prescription, la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes.

C'est la direction prise par d'autres pays industrialisés, notamment les Etats-Unis dans le cadre des actions récemment mises en place par le Center for Diseases Control (26).

## VI. COMPARAISONS INTERNATIONALES

### 6.1. Introduction

L'augmentation de la consommation des antibiotiques n'a rien de spécifiquement français. Elle est observée dans d'autres pays européens. A titre d'exemple, les résultats obtenus à partir des Enquêtes décennales françaises peuvent être rapprochés des résultats observés au Royaume-Uni (tableau 3) (1,27).

**Les seules données disponibles sont le taux de croissance du pourcentage de sujets traités par antibiotiques en France et celui du nombre de prescriptions au Royaume-Uni. Bien que de nature différente, ils reflètent tous deux l'évolution de la consommation des antibiotiques dans ces deux pays.**

**Tableau 3 : Evolution des consommations des antibiotiques en France et au Royaume-Uni**

	Taux de croissance moyen annuel (Intervalle de confiance à 95%)	
	du pourcentage de sujets traités	du nombre de prescriptions
	FRANCE *	ROYAUME-UNI **
	1981 / 92	1980 / 91
<b>Tous les antibiotiques</b>	<b>3,7 (3,3 à 4)</b>	<b>5 (2 à 7)</b>
Aminopénicillines	7,2 (6,4 à 7,9)	
dont Ampicillines		4 (0 à 9)
Autres pénicillines	- 3,2 (-4,1 à -0,4)	- 1 (-3 à 4)
Céphalosporines orales	20,8 (19,2 à 22,7)	6 (1 à 11)
Macrolides	2,5 (1,7 à 3,3)	6 (-6 à 14)
Cyclines	- 4,6 (-5,8 à -3,5)	- 4 (-8 à -1)
Quinolones	5,7 (3,7 à 7,7)	22 (-1 à 46)
<i>lère génération</i>	- 4,7 (-7,3 à -2,1)	
Sulfonamides	- 8,8 (-9,9 à -7,7)	1 (-3 à 5)

Sources : \* (1) \*\* (27)

Le tableau 3 montre une augmentation globale de la consommation d'antibiotiques en France et au Royaume-Uni. Elle est de 3,7 % par an en France et de 5 % au Royaume-Uni. Cependant, ces taux de croissance n'ont qu'une signification partielle, en l'absence d'information sur les valeurs absolues.

Cette augmentation varie selon les classes concernées. En effet, les céphalosporines orales ont eu la progression la plus importante en France, contrairement au Royaume-Uni.

## 6.2. Prescriptions d'antibiotiques

### 6.2.1. Affections respiratoires hautes : angines et rhino-pharyngites aiguës

En Europe, les seules données permettant de suivre et de comparer l'évolution des prescriptions des antibiotiques pour ces affections dans les différents pays européens sont issues des enquêtes permanentes réalisées par la société IMS.

Afin de comparer les prescriptions d'antibiotiques en France, en Allemagne et au Royaume-Uni, l'Agence du médicament a commandé des données à la société IMS. Ces données ont été ensuite analysées par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques.

#### 6.2.1.1. Analyse critique de la méthodologie

Les données recueillies à partir des panels de médecins IMS concernent le traitement des affections respiratoires hautes en France, au Royaume-Uni et en Allemagne. Elles portent sur l'évolution entre 1995 et 1997 du nombre de diagnostics ayant fait l'objet d'un traitement par les médecins généralistes exerçant en pratique ambulatoire et des prescriptions induites (par classe) dans ces maladies.

Selon la société IMS le nombre de médecins généralistes est de 60 500 en France, 36 200 au Royaume-Uni, 45 687 en Allemagne ce qui représente respectivement 62 %, 100 % et 50 % de l'ensemble des médecins exerçant en ville (spécialistes compris).

Les spécialistes ont été exclus du champ de l'étude en raison de l'indisponibilité des données correspondantes au Royaume-Uni.

Seuls les diagnostics traités sont pris en compte en raison de l'indisponibilité de l'information sur les diagnostics non traités en Allemagne.

**Cette approche a pour but de comparer les modalités de traitement de ces maladies. Elle ne permet en aucun cas de connaître l'utilisation des antibiotiques en dehors de ces pathologies ni de comparer le nombre total de prescriptions d'antibiotiques dans les trois pays.**

La taille des panels de médecins varie selon les pays (400, 500 et 900 médecins généralistes par trimestre respectivement en France, au Royaume-Uni et en Allemagne). Alors que le panel est permanent au Royaume-Uni, il est tournant ou partiellement tournant en Allemagne et en France. La fréquence de renouvellement des médecins n'est pas précisée, pas plus que leur mode de sélection.

La période de recueil est continue sur 3 mois au Royaume-Uni, de 7 jours consécutifs par trimestre en France et en Allemagne.

Compte tenu de la méthode, aucun de ces trois panels de médecins ne permet un suivi longitudinal des patients.

Le recueil de l'information est informatisé au Royaume-Uni alors qu'il se fait sur support papier en France et en Allemagne. Au Royaume-Uni, le médecin choisit le diagnostic sur une liste déroulante préétablie alors qu'en France et en Allemagne le médecin inscrit le diagnostic selon sa propre terminologie. Les diagnostics sont secondairement recodés selon la classification internationale CIM-9 par la société IMS (28).

Les critères de représentativité selon lesquels les médecins ont été sélectionnés varient selon le pays :

France	Age, sexe, région d'installation, activité, importance de la population où se trouve le cabinet
Royaume-Uni	Ancienneté, sexe, région d'installation
Allemagne	Sexe, région d'installation, importance de la population où se trouve le cabinet

Il est important de rappeler que, la méthodologie d'échantillonnage de ces panels de médecins et le calcul des coefficients d'extrapolation n'étant pas détaillés, il n'est pas possible de juger de leur représentativité nationale et de considérer comme définitivement validées les données produites.

A partir de ces informations, une analyse des données a été réalisée selon les axes suivants par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques :

- le nombre de diagnostics de ces maladies sur une période de un an. Il s'agit du nombre de consultations pour ces maladies réalisées par an. Un patient pouvant consulter plusieurs fois pour la même situation clinique, ce nombre ne reflète pas le nombre de sujets atteints par ces maladies chaque année. Il est aussi exprimé sous forme de diagnostics (consultations) pour 1 000 habitants ;
- le nombre de prescriptions (d'une classe ou d'un médicament) pour un diagnostic : il s'agit du nombre de lignes d'ordonnance prescrites annuellement pour le diagnostic (ou la consultation). Les résultats sont présentés sous forme d'un pourcentage exprimant le nombre moyen de prescriptions pour 100 diagnostics d'angine ou de rhino-pharyngite aiguë.

Par ailleurs la part que représentent les antibiotiques parmi l'ensemble des traitements prescrits dans ces diagnostics est décrite.

Cette analyse portant sur les seuls médecins généralistes, les résultats français (sur les diagnostics et les prescriptions) diffèrent parfois de ceux présentés dans le chapitre « IV - Analyse des déterminants de la prescription d'antibiotiques » qui portaient sur l'ensemble des prescripteurs.

Les résultats sont présentés pour l'ensemble des patients et pour les enfants de moins de 7 ans.

**L'objectif de cette analyse n'est pas de comparer le volume global des prescriptions entre pays, mais de comparer les pratiques thérapeutiques des médecins face à ces maladies. Aussi, le fait de ne pas avoir le nombre exhaustif de diagnostics et de prescriptions n'est-il pas un inconvénient.**

Les diagnostics retenus sont l'angine et la rhino-pharyngite aiguë.

#### 6.2.1.2. Résultats

Les intervalles de confiance des résultats n'ont pu être calculés à partir des données fournies.

#### □ Les angines

Le nombre de consultations ayant fait l'objet d'une prescription (tableau 4) peut être considéré comme le reflet du recours aux soins et de l'incidence de l'angine ; en aucun cas cet indicateur ne doit être considéré comme une fréquence, puisqu'il n'est pas issu d'une enquête épidémiologique.

**Tableau 4 : Nombre de consultations pour angine (ayant fait l'objet d'une prescription) pour 1 000 habitants**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	144	42	56
1996	131	41	51
1997	134	37	48

population (milliers) 1997 : France 58 603 INSEE  
 Royaume-Uni 58 840 Office of National Statistics (donnée extrapolée)  
 Allemagne 82 000 StBA, Statistisches Jahrbuch (donnée extrapolée)

Le tableau 5 fait apparaître le nombre d'antibiotiques prescrits pour 100 consultations. Il semble que les médecins généralistes français et anglais ont des pratiques de prescriptions similaires dans l'angine : des antibiotiques sont prescrits dans environ 94 % des consultations. Les médecins allemands ne prescrivent pas autant d'antibiotiques dans cette pathologie (70 %).

**Tableau 5 : Nombre d'antibiotiques prescrits pour 100 consultations pour angine (%)**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	95,5	94,4	68,7
1996	93,8	94,2	69,2
1997	94,5	94,0	71,0
Moyenne	94,6	94,2	69,6

Le nombre total de prescriptions rapporté au nombre de consultations (tableau 6) permet d'estimer indirectement la proportion de co-prescriptions. C'est en France que cette proportion de co-prescriptions est la plus importante: 2,6 médicaments apparaissent, en moyenne, sur les ordonnances. La monothérapie semble être appliquée dans les diagnostics d'angine au Royaume-Uni, tandis qu'en Allemagne 1,3 médicament en moyenne est inscrit sur chaque ordonnance.

**Tableau 6 : Nombre de prescriptions pour angine, rapporté au nombre de consultations**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	2,7	1,1	1,4
1996	2,6	1,1	1,3
1997	2,6	1,1	1,3

Le tableau 7 donne le détail des médicaments les plus prescrits pour 100 consultations en 1997.

Les pratiques de prescription sont très différentes entre les trois pays, notamment dans le choix des antibiotiques prescrits. Les médecins généralistes français prescrivent en majorité des pénicillines à large spectre et des céphalosporines alors que les médecins allemands et britanniques prescrivent principalement des pénicillines à spectre étroit et moyen.

Les céphalosporines sont nettement plus prescrites en France qu'en Allemagne et au Royaume- Uni.

**Tableau 7 : Nombre de prescriptions pour 100 consultations pour angine en 1997 (antibiotiques et autres classes les plus prescrites) (%)**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Pénicillines à spectre large <sup>(1)</sup>	49,6	18,1	7,1
Macrolides et apparentés	18,7	11,9	11,3
Céphalosporines	21,6	4,7	5,8
Pénicillines spectre étroit et moyen (Pénicillines G , V)	4,2	57,5	41,0
Tétracyclines et associations	0,2	0,7	2,5
Associations avec triméthoprimé et apparentés	0,1	1,2	2,5
Carbacéphèmes	n.c.	n.c.	0,7
Analgésiques non narcotiques antipyrétiques (type paracétamol, acide acétylsalicylique)	57,9	9,4	19,3
Anti-inflammatoires décongestionnants du pharynx (collutoires, pastilles)	38,3	1,0	20,2
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	14,9	0,5	0,6
Expectorants	12,2	n.c.	4,5
Préparations rhinologiques voie générale (anticoryzas)	1,36	0,8	0,1
Préparations rhinologiques voie locale (solutés à usage nasal)	11,5	0,5	3,3

*n.c. : non communiqué*

<sup>(1)</sup> Pénicillines A (avec ou sans association des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases) et pénicillines M ; toutes voies d'administrations confondues

#### □ Les rhino-pharyngites aiguës

En France et en Allemagne le nombre de consultations pour rhino-pharyngite aiguë est en hausse, contrairement au Royaume-Uni.

**Tableau 8 : Nombre de consultations pour rhino-pharyngite aiguë (ayant fait l'objet d'une prescription) pour 1 000 habitants**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	229	32	17
1996	259	29	17
1997	271	28	23

population (milliers) 1997 : France 58 603 INSEE  
 Royaume-Uni 58 840 Office of National Statistics (donnée extrapolée)  
 Allemagne 82 000 StBA, Statistisches Jahrbuch (donnée extrapolée)

En France, les rhino-pharyngites aiguës sont plus souvent traitées par antibiotiques chez l'enfant de moins de sept ans que la population générale (tableau 9). En Allemagne et au Royaume-Uni c'est l'inverse. D'autre part, les médecins généralistes allemands prescrivent peu d'antibiotiques dans cette pathologie et les médecins français et britanniques prescrivent en moyenne un antibiotique lors d'une consultation sur deux.

**Tableau 9 : Nombre d'antibiotiques prescrits pour 100 consultations pour rhino- pharyngites aiguës (%)**

	FRANCE		ROYAUME-UNI		ALLEMAGNE	
	population générale	enfants < 7 ans	population générale	enfants < 7 ans	population générale	enfants < 7 ans
1995	50,3	59,0	47,4	n.c.	7,7	3,9
1996	47,3	59,1	45,6	42,8	9,0	6,5
1997	48,6	58,9	45,4	42,6	6,4	3,5
Moyenne	48,7	59,0	46,1	42,7	7,7	4,6

Le tableau 10 exprime le nombre moyen de médicaments figurant sur chaque ordonnance pour les diagnostics de rhino-pharyngite aiguë.

**Tableau 10 : Nombre de prescriptions rapporté au nombre de consultations pour rhino-pharyngites aiguës**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	2,8	1,3	1,5
1996	2,7	1,2	1,5
1997	2,7	1,2	1,3

Le tableau 11 précise le nombre des médicaments les plus prescrits (et le détail des antibiotiques) pour 100 consultations. Il y a une grande différence entre les habitudes de prescription des médecins généralistes allemands d'une part et les médecins français et britanniques d'autre part.

Il faut noter l'importance des prescriptions de préparations rhinologiques en France (81,2 pour cent consultations contre 29,5 au Royaume-Uni et 48,2 en Allemagne).

**Tableau 11 : Nombre de prescriptions pour 100 consultations pour rhino-pharyngites aiguës en 1997 (antibiotiques et autres classes les plus prescrites) (%)**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Pénicillines à spectre large <sup>(1)</sup>	20,4	28,2	0,5
Macrolides et apparentés	10,2	5,5	1,8
Céphalosporines	11,0	3,5	0,5
Pénicillines spectre étroit et moyen (Pénicillines G, V)	0,1	5,1	0,8
Tétracyclines et associations	n.c.	1,8	2,0
Associations avec triméthoprime et apparentés	n.c.	1,5	0,6
Carbacéphèmes	n.c.	n.c.	0,2
Autres antibiotiques	6,9	0	0
Préparations rhinologiques voie locales (solutés à usage nasal)	60,3	21,5	45,4
Préparations rhinologiques voie générale (anticorizas)	20,9	8	2,8
Expectorants	36,7	2,6	26,9
Analgésiques non narcotiques antipyrétiques (type paracétamol, acide acétylsalicylique)	32,8	19,3	14,4
Sédatifs de la toux	22,9	7,1	6,7
Anti-inflammatoires et décongestionnants du pharynx (collutoires, pastilles)	12,2	2,8	4,7
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	2,7	n.c.	0,1

*n.c.* : non communiqué

<sup>(1)</sup> Pénicillines A (avec ou sans association d'inhibiteur de  $\beta$ -lactamases) et pénicillines M ; toutes voies d'administrations confondues

### 6.2.2. Affections respiratoires basses

Une enquête sur la prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses en médecine générale a été réalisée dans différents pays dont la France, l'Allemagne et le Royaume- Uni (29).

#### 6.2.2.1. Analyse critique de la méthodologie de l'étude

L'objectif de l'étude était de décrire pour ces maladies, les modalités de diagnostic et de prescription des antibiotiques en pratique courante.

L'étude a été réalisée par un institut de sondage (SOFRES) entre décembre 1993 et janvier 1994. Les données de prescriptions de 605 médecins généralistes concernant 2 056 patients ont été recueillies.

Les médecins généralistes étaient sélectionnés par la méthode des quotas. Selon les auteurs, ils seraient représentatifs de la population médicale de l'ensemble des pays réunis.

Chaque médecin devait inclure les derniers patients adultes consultant pour une infection respiratoire basse (pneumonie ou bronchopneumonie, bronchite aiguë, exacerbation de bronchite chronique, infection respiratoire basse virale).



Le profil des médecins généralistes diffère significativement d'un pays à l'autre sur l'âge, le sexe et l'ancienneté. Toutefois l'ampleur de ces différences est faible.

Le profil des patients diffère significativement d'un pays à l'autre selon l'âge, le sexe, le taux de chômage, le tabagisme, la fréquence d'une maladie chronique associée et le taux d'institutionnalisation.

#### 6.2.2.2. Résultats

Le tableau 12 montre le pourcentage de cas où une prescription d'antibiotiques a été faite à la première consultation en fonction du pays et du diagnostic.

**Tableau 12 : Taux de prescriptions d'antibiotiques en fonction des pays et des pathologies**

	<b>Pneumonie</b>	<b>Bronchite aiguë</b>	<b>Exacerbation de bronchites chroniques</b>	<b>Infection respiratoire basse virale</b>
France	92	93	95	80
Royaume-Uni	84	92	94	81
Allemagne	77	69	74	59

Dans ces affections respiratoires basses, les antibiotiques les plus fréquemment prescrits chez l'adulte sont les pénicillines en France et au Royaume-Uni et les tétracyclines en Allemagne.

### 6.3. Conclusions

Cette comparaison internationale suggère que l'utilisation des antibiotiques dans les affections respiratoires hautes et basses est plus importante en France qu'au Royaume-Uni et en Allemagne.

Le nombre de consultations (pour 1 000 habitants) pour angine et rhino-pharyngite aiguë semble être plus élevé en France que dans les deux autres pays considérés.

La proportion de patients recevant des antibiotiques dans les pathologies présumées d'origine virale serait plus élevée en France et au Royaume-Uni qu'en Allemagne. Cette proportion serait plus élevée en France qu'au Royaume-Uni pour rhino-pharyngites aiguës mais semble équivalente pour les angines et les bronchites aiguës.

Les produits prescrits sont différents. Concernant particulièrement les angines, les médecins français semblent prescrire des pénicillines à spectre large alors que les pénicillines à spectre étroit sont plus utilisées au Royaume-Uni et en Allemagne. Les céphalosporines semblent largement plus utilisées en France que dans les deux autres pays étudiés.

Enfin, les co-prescriptions sont plus importantes en France (2,6 par consultation) qu'au Royaume-Uni (1,1) ou en Allemagne (1,3), les produits co-prescrits étant notamment des analgésiques, des antipyrétiques, des anti-inflammatoires et des produits rhinologiques.

Le profil particulier des prescriptions pour les affections respiratoires hautes et basses en Allemagne ne semble pas devoir s'expliquer par un manque potentiel de représentativité nationale des bases de données de la société IMS, puisqu'il est également constaté par une étude européenne de méthodologie différente (29).

## VII. CONCLUSIONS

Les sources d'information utilisées pour élaborer ce document sont hétérogènes et de fiabilité très inégale. Si l'interprétation des résultats réclame donc d'être prudent, il n'en demeure pas moins qu'une certaine convergence des résultats est observée.

En France, l'analyse des ventes d'antibiotiques objective un taux de croissance moyen ces cinq dernières années (1991-1996) de 2,1 % en quantités vendues, par an, et de 2,6 % en valeur. La consommation augmente donc régulièrement même si ce taux est inférieur à celui de l'ensemble des spécialités remboursables pendant la même période et s'il marque un ralentissement par rapport à celui observé ces quinze dernières années.

Parallèlement à cette croissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant d'exclure ou d'affirmer une augmentation de l'incidence des pathologies infectieuses des voies respiratoires hautes et basses, qui représentent une proportion importante des prescriptions d'antibiotiques administrés par voie orale, notamment de  $\beta$ -lactamines et de macrolides.

Cependant l'on observe depuis plus de cinq ans une augmentation du nombre de consultations pour les rhino-pharyngites, les bronchites et les angines. Ceci pourrait refléter une augmentation de leur incidence ou un meilleur accès aux soins ou les deux à la fois.

Cependant compte tenu des recommandations actuelles, l'utilisation des antibiotiques reste trop élevée dans les affections d'origine virale. En effet, l'analyse des prescriptions d'antibiotiques dans ces pathologies, telle qu'elle a pu être réalisée en France, montre que 36 % des antibiotiques sont prescrits dans les infections d'origines virales.

De façon plus détaillée, on note qu'environ 40 % des rhino-pharyngites aiguës et 80 % des bronchites aiguës sont traitées par antibiotiques, ce qui n'est pas justifié dans la majorité des cas.

Plus de 90 % des angines font l'objet d'une prescription antibiotique, alors que seules celles de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte de moins de 25 ans, authentiquement infectés par le Streptocoque A, le nécessiteraient.

La comparaison internationale spécifiquement réalisée pour ce rapport suggère une utilisation plus élevée des antibiotiques en France pour les affections respiratoires hautes et basses qu'au Royaume-Uni et en Allemagne. Le recours aux consultations pour ces pathologies y est plus élevé en France, de même que la proportion de patients recevant des antibiotiques lors de la consultation de leur médecin généraliste, sauf pour les angines et les bronchites aiguës où la situation observée est comparable à celle du Royaume-Uni. Les produits prescrits diffèrent : les médecins français semblent prescrire des pénicillines à spectre large (contre spectre étroit au Royaume-Uni et en Allemagne) ; les céphalosporines seraient également largement plus utilisées en France que dans les deux autres pays étudiés. Dans tous les cas, les co-prescriptions sont plus fréquentes en France.

Le lien entre consommation des antibiotiques et résistance bactérienne est maintenant bien établi sur des arguments directs et indirects, en France comme dans d'autres pays européens ou en Amérique du Nord. Certains paramètres tels que le sous-dosage et la durée trop longue de l'utilisation des antibiotiques semblent être des éléments de la prescription pesant dans la sélection de souches résistantes.

La résistance bactérienne devient menaçante pour des espèces extrêmement courantes et très pathogènes telles que *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, ...

Les conséquences à terme sur l'efficacité des traitements antibiotiques sont difficiles à cerner. Il est donc très important de définir les moyens de réduire l'évolution vers la multirésistance.

Il est d'abord indispensable de se donner les outils épidémiologiques permettant de connaître le profil des différentes pathologies traitées, les pratiques actuellement suivies, en particulier dans le cadre des infections virales, et de définir, par des études collaboratives impliquant les prescripteurs, des procédures d'intervention qui permettent de modifier de façon positive les pratiques et d'en mesurer l'impact de façon adéquate. Un certain nombre de ces outils sont déjà disponibles. Il convient de les réunir dans des actions transversales coordonnées et de donner à ces actions transversales les soutiens organisationnels et financiers nécessaires.

Afin de pouvoir obtenir une réduction durable de la consommation des antibiotiques en particulier dans les infections d'origine virale, les pistes suivantes peuvent être proposées :

- mieux sélectionner les indications de l'antibiothérapie afin de réduire son utilisation ;
- aider le praticien à mieux identifier les situations où l'antibiothérapie n'est pas justifiée;
- encourager le développement, l'évaluation puis l'utilisation de tests diagnostiques pouvant aider à la décision de la mise en route d'un traitement par les antibiotiques.

Afin d'enrayer le développement des résistances bactériennes, l'effort doit porter sur le choix des molécules les plus appropriées aux posologies optimales et pour les traitements les plus courts possibles.

Enfin, les mesures de caractère restrictif ne suffisant pas, il est impératif :

- d'associer les praticiens de ville à l'élaboration de schémas thérapeutiques adaptés ;
- d'en assurer une diffusion la plus large possible, notamment dans le cadre de la formation initiale et continue ;
- d'entreprendre des campagnes d'information et de sensibilisation du public, en particulier dans le domaine de l'écologie microbienne, puisqu'il est établi que les patients contribuent par leur demande à une consommation parfois injustifiée d'antibiotiques.

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	
Evolution et répartition des ventes en quantités des antibiotiques .....	10
FIGURE 2	
Evolution et répartition des ventes en valeur des antibiotiques.....	10
FIGURE 3	
Incidence des syndromes grippaux entre 1991 et 1997 .....	11
FIGURE 4	
Evolution des ventes, en quantités, des antibiotiques.....	11
FIGURE 5	
Evolution des ventes, en valeur, des antibiotiques .....	12
FIGURE 6	
Fréquence des principales infections traitées par antibiotiques chez l'adulte: évolution 1980/1981 - 1991/1992 .....	14
FIGURE 7	
Fréquence des principales infections traitées par antibiotiques chez l'enfant: évolution 1980/1981 - 1991/1992 .....	15
FIGURE 8	
Evolution du nombre de consultations pour 1 000 habitants entre 1984 et 1995 .....	16
FIGURE 9	
Evolution de l'utilisation des antibiotiques dans ces pathologies (1984-1995).....	16

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	
Evolution de la consommation des antibiotiques .....	8
TABLEAU 2	
Motifs de prescription des antibiotiques en pourcentage.....	19
TABLEAU 3	
Evolution des consommations des antibiotiques en France et au Royaume-Uni.....	26
TABLEAU 4	
Nombre de consultations pour angine (ayant fait l'objet d'une prescription) pour 1000 habitants.....	28
TABLEAU 5	
Nombre d'antibiotiques prescrits pour 100 consultations pour angine.....	29
TABLEAU 6	
Nombre de prescriptions pour angine, rapporté au nombre de consultations .....	29
TABLEAU 7	
Nombre de prescriptions pour 100 consultations pour angine en 1997 (antibiotiques et autres classes les plus prescrites).....	30
TABLEAU 8	
Nombre de consultations pour rhino-pharyngite aiguë (ayant fait l'objet d'une prescription) pour 1 000 habitants.....	30
TABLEAU 9	
Nombre d'antibiotiques prescrits pour 100 consultations pour rhino-pharyngites aiguës .....	31
TABLEAU 10	
Nombre de prescriptions rapporté au nombre de consultations pour rhino-pharyngites aiguës.....	31
TABLEAU 11	
Nombre de prescriptions pour 100 consultations pour rhino-pharyngites aiguës en 1997 (antibiotiques et autres classes les plus prescrites) .....	32
TABLEAU 12	
Taux de prescriptions d'antibiotiques en fonction des pays et des pathologies .....	33

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervroëdan F, Sermet C, Bouvenot G, Eschwège E. Trends in antimicrobial drug use in the community between 1981 and 1992, in France. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 492-97.
2. Flahault A, Dréau H, Farran N, Carrat F, Chauvin P, Massari V, Letrillart L, Retel O, Toubiana L, Dangoumau L, Desenclos JC, Lequellec-Nathan M, Valleron AJ, et l'ensemble des médecins Sentinelles. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale : Bilan du réseau Sentinelles en 1996. *BEH* 1997 ; 33 : 149-52.
3. Le Fur Ph, Sermet C. Les Références Médicales Opposables - Impact sur la prescription pharmaceutique. *Biblio CREDES* 1996 ; 1116 : 12-61.
4. Cavalié Ph. Les Références Médicales Opposables : quel impact sur la consommation des médicaments ? *Economie et Statistique* 1998 ; 312-13 (in press).
5. Holmes SJ, Morrow AL, Pickering LK. Child-care practices: effects of social change on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. *Epidemiol Rev* 1996 ; 18 : 10-28
6. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroëdan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwège E. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 61- 68.
7. Place de l'antibiothérapie dans les infections respiratoires de l'enfant de 0 à 7 ans. Etude régionale inter-régime. Assurance Maladie des Professions Indépendantes, Mutualité Sociale Agricole, Assurance Maladie sécurité sociale 1996.
8. Agence du médicament. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. Recommandations de Bonnes Pratiques. Agence du médicament Saint Denis 1998 (in press).
9. Les infections ORL - 10ème conférence de consensus en thérapeutiques anti-infectieuses. Lyon Juin 1996. *Med Mal Infect* 1996 ; 26 : 1-8.
10. De Saint-Hardouin G, Goldgewicht M, Kemeny G, Rufat P, Perronne C. Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des antibiotiques dans les infections ORL de l'enfant en ville. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 : 372-78.
11. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998 ; 316 : 906-10.
12. Chauvin P, Petitpretz P, Brai A, Fournier M, Flahault A, Neukirch F, Valleron AJ. Prise en charge des épisodes infectieux bronchiques en médecine générale. *Rev Mal Resp* 1996 ; 13 : 397-404.
13. Quatrième Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Les infections des voies respiratoires. Lille 1991. *Med Mal Infect NS* 1992.
14. Geslin P. Bêta-lactamines et pneumocoques multi-résistants isolés en France (1984-1994). *Médecine et Hygiène* 1995 ; 53 : 2111-18.
15. Greenwood D. Sixty years on antimicrobial drug resistance comes of age. *Lancet* 1995 ; 346 : S1.
16. Murray B. Can antibiotic resistance be controlled ? *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1229-30.
17. Neu HC. The crisis in antibiotics resistance. *Science* 1992 ; 257 : 1064-73.
18. Rosenberg J. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community : who's watching ? *Lancet* 1995 ; 346 : 132-33.

19. Reichler MR, Alphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK, Facklam RR, Boxerbaum B, May D, Walton RO, Jacobs MR. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1346-53.
20. Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 761-67.
21. Doern GV, Brueggemann A, Holley HP, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 1208-13.
22. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, Bouvenot G, Eschwège E. Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam ; risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998 ; 279 : 365-70.
23. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycine in group A *Streptococci* in Finland. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 441-46.
24. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991 ; 325: 783-93.
25. Denny FW. A 45 year perspective on the streptococcus and rhumatic fever : the Edward H KASS lecture in infections disease history. *Clin Inf Dis* 1994 ; 19 : 1110-22.
26. Schwartz B, Mainous G, Marcy SM. Why do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract infections? *JAMA* 1998 ; 279 : 881-82.
27. Davey PG, Bax RP, Newey J, Reeves D, Rutherford D, Slack R, Warren RE, Watt B, Wilson J. Growth in the use of antibiotics in the community in England and Scotland in 1980-93. *BMJ* 1996 ; 312 : 613.
28. World Health Organization. International classification of diseases: ninth revision (ICD-9). Geneva: WHO 1977.
29. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1590-95.